

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE:  
CARDIOLOGIA E CIÊNCIAS CARDIOVASCULARES

**EFEITOS HEMODINÂMICOS E AUTONÔMICOS DA INGESTÃO  
AGUDA DE ÁGUA EM INDIVÍDUOS HIPERTENSOS**

**DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**

**Carine Cristina Callegaro**

**Orientador: Prof. Dr. Ruy Silveira Moraes Filho**

**Co-orientador: Prof. Dr. Jorge Pinto Ribeiro**

Porto Alegre, Novembro de 2004.

## **DEDICATÓRIA**

Aos meus queridos pais.

## **AGRADECIMENTOS**

### **A Deus...**

Agradeço a Deus, pela conquista mais importante neste trabalho: a amizade de pessoas tão queridas, que hoje fazem parte de minha vida.

### **À Família...**

Aos meus queridos pais, verdadeiros mestres na educação e criação dos filhos. Pelo amor, dedicação e apoio total e incondicional a todos os sonhos de minha vida. À forma destemida com que enfrentaram a distância que nos separou ao longo dos nove meses em que estive em São Paulo.

### **Aos amigos...**

À Sirlei Reis, por estar ao meu lado nos momentos de alegria e também naqueles que não desfrutei de boa saúde. Obrigada por cuidar de mim com tanto carinho e dedicação.

Às Irmãs do pensionato Maria Imaculada, em especial à Irmã Edite pela amizade e reforço espiritual.

À Elisângela Shappo, obrigada pelos momentos de descontração.

**Aos orientadores...**

Ao Prof. Dr. Ruy Silveira Moraes, pela amizade, apoio científico e dedicação com este estudo. Pela honra de ser sua primeira orientanda.

Ao Prof. Dr. Jorge Pinto Ribeiro, por ter acreditado em mim. Obrigada pelo incentivo e apoio científico. Você me mostrou que os sonhos podem se tornar realidade.

Agradeço a ambos, pelas oportunidades acadêmicas de que desfrutei.

**Ao Programa de Pós-Graduação...**

Ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia e Ciências Cardiovasculares da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, pela confiança.

**Ao Hospital de Clínicas de Porto Alegre...**

Ao Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, por terem me ensinado a fazer a análise estatística deste estudo.

**À Unidade de Métodos Não-Invasivos do Hospital de Clínicas de Porto Alegre...**

Em especial ao Dr. Flávio Fuchs, que nos cedeu o Holter.

**À Engenharia Biomédica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre...**

Ao Físico Elton Ferlin, pela amizade e dedicação com que fez a análise espectral deste estudo.

**Aos colegas...**

Aos meus colegas de Pós-Graduação pela amizade.

**Ao Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo...**

Em especial ao Dr. Antônio Carlos Pereira Barreto, pelo apoio a este estudo.

**À Unidade de Reabilitação Cardiovascular e Fisiologia do Exercício do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo...**

Em especial ao Prof. Dr. Carlos Eduardo Negrão, por nos oferecer seu laboratório para que este estudo fosse realizado. Também, à receptividade, confiança, ensinamentos científicos e dedicação em ensinar-me a técnica de microneurografia.

**Às pessoas que auxiliaram na coleta dos dados...**

À Prof.<sup>a</sup>. Dr.<sup>a</sup>. Ivani Credidio Trombetta, Prof.<sup>a</sup>. Dr.<sup>a</sup>. Maria Urbana P. Brandão Rondon, Sandra Cristina da Silva, Marcelo dos Santos Teixeira, Giulliano Gardengui, obrigada também pelo incentivo e amizade.

**Às consultas médicas...**

Aos doutores Maria Janiere de Nazaré Nunes, Luciana D. Najem Janot de Matos e Luciano Ferreira Drager, por terem acolhido meus pacientes em seus ambulatórios.

**À todos os amigos da Unidade de Reabilitação Cardiovascular e Fisiologia do Exercício...**

A todos os que de uma ou outra forma auxiliaram na realização deste estudo, obrigada pela amizade e companheirismo.

**Ao Dr. Joel C. Heimann...**

Por ajudar-me, com sua experiência, a orientar a dieta dos pacientes. Por ceder seu laboratório para que fossem realizadas as dosagens do sódio urinário.

**À Luzia N. S. Furukawa**

Por ter dosado o sódio urinário deste estudo.

**À Crystal Fonte Dell Rey...**

Por patrocinarem o lanche de nossos pacientes.

**Às pessoas que auxiliaram na seleção dos pacientes...**

À Ana Paula Barbosa Nunes, Coordenadora do Programa de Atividade Física no Parque Ibirapuera e a seus alunos, pela amizade e confiança.

Ao Dr. Guilherme Alves e à Denise Ferreira da Silva, por me ajudarem na seleção dos indivíduos saudáveis.

Ao Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia-SP, em especial ao Dr. Celso Amodeo, pela receptividade e boa vontade em nos ajudar na seleção dos pacientes.

Ao Centro de Saúde Escola Samuel Pessoa-FMUSP, em especial ao Dr. Ricardo Teixeira, por permitir a seleção dos indivíduos. Às enfermeiras e aos técnicos de enfermagem, por encaminharem os pacientes para mim. Aos funcionários, por providenciarem os prontuários que revisei. Obrigada pela amizade de vocês.

À Escola Supletivo da Congregação Maria Imaculada, por permitirem a verificação da pressão arterial e seleção de indivíduos para participar deste estudo.

Aos funcionários do serviço de limpeza do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, que auxiliaram na seleção de indivíduos e que também participaram deste estudo.

**Aos participantes deste estudo...**

Muito obrigada! Sem vocês nada seria possível, que Deus os abençoe.



## RESUMO

**INTRODUÇÃO.** A ingestão aguda de 500 ml de água pode elevar a pressão arterial de forma expressiva em indivíduos com disfunção autonômica, mas parece não afetar os níveis pressóricos de indivíduos jovens saudáveis. Na hipertensão arterial sistêmica podem ocorrer alterações na modulação autonômica e, em ratos hipertensos, há evidências de que a ingestão de água seja capaz de promover aumento da pressão arterial. Entretanto, em seres humanos hipertensos, os efeitos da ingestão aguda de água ainda não são conhecidos.

**OBJETIVOS.** Avaliar os efeitos hemodinâmicos e autonômicos da ingestão aguda de água em indivíduos portadores de hipertensão arterial sistêmica, bem como investigar os mecanismos fisiológicos envolvidos na resposta pressora.

**MÉTODOS.** Participaram do estudo 8 indivíduos portadores de hipertensão arterial sistêmica leve (idade =  $42,5 \pm 7,8$  anos; índice de massa corporal =  $27,1 \pm 3,4$  kg/cm<sup>2</sup>) e 10 indivíduos normotensos (idade =  $37,3 \pm 7,5$  anos; índice de massa corporal =  $25,8 \pm 3,2$  kg/cm<sup>2</sup>), os quais foram submetidos à ingestão de 500 ml de água após repouso na posição supina por 30 minutos. Foram avaliadas a pressão arterial (Finapres, Ohmeda), a frequência cardíaca, o fluxo sanguíneo do antebraço, a resistência vascular do antebraço e a atividade nervosa simpática muscular no basal e aos 10, 20 e 30 minutos após a ingestão de água. Amostras sanguíneas venosas foram coletadas no basal e aos 10 e 30 minutos após a ingestão de água, para calcular as mudanças no volume plasmático. A variabilidade da pressão arterial sistólica e da frequência cardíaca foi avaliada por análise espectral, utilizando-se a Transformação Rápida de Fourier.

**RESULTADOS.** A ingestão de água resultou em significativo aumento máximo das pressões arteriais sistólica (Hipertensos =  $19 \pm 7$  mmHg; Normotensos =  $17 \pm 7$  mmHg,  $p = 0,001$ ) e diastólica (Hipertensos =  $14 \pm 4$  mmHg; Normotensos =  $14 \pm 5$  mmHg,  $p = 0,001$ ) nos indivíduos hipertensos e normotensos. Ambos os grupos também apresentaram significativa elevação máxima da resistência vascular no antebraço (Hipertensos =  $19 \pm 11$  unidades; Normotensos =  $20 \pm 13$  unidades,  $p = 0,001$ ) e da atividade nervosa simpática muscular (Hipertensos =  $8 \pm 2$  disparos/min; Normotensos =  $8 \pm 4$  disparos/min,  $p = 0,001$ ). Após a ingestão de água, houve redução da frequência cardíaca (Hipertensos =  $- 5,6 \pm 2,1$  bat/min; Normotensos =  $- 5,4 \pm 7,3$  bat/min,  $p = 0,002$ ), do fluxo sanguíneo no antebraço (Hipertensos =  $- 0,5 \pm 0,4$  ml/min/100 ml tecidual; Normotensos =  $- 0,7 \pm 0,6$  ml/min/100 ml tecidual,  $p = 0,001$ ) e do volume plasmático (Hipertensos =  $- 0,8 \pm 0,8$  %; Normotensos =  $- 1,0 \pm 0,9$  %,  $p =$

0,002) nos indivíduos hipertensos e normotensos. A variabilidade da frequência cardíaca e da pressão arterial sistólica não foi alterada pela ingestão de água.

**CONCLUSÃO.** A ingestão aguda de água eleva similarmente as pressões arteriais sistólica e diastólica de indivíduos hipertensos leves e normotensos, provavelmente por aumento da resistência vascular periférica, secundário à ativação simpática.

**Palavras chave:** ingestão de água, sistema nervoso autônomo, hipertensão arterial sistêmica

## ABSTRACT

**Introduction.** An acute water ingestion of 500 ml may significantly increase blood pressure in individuals with autonomic dysfunction. However, it doesn't seem to influence the pressure levels of young, healthy subjects. When a systemic arterial hypertension is present, alterations can occur in the autonomic modulation mechanism, and there is scientific evidence that acute water drinking is responsible for increases in the arterial blood pressure of laboratory rats with hypertension. However, in human subjects with hypertension, the effects of an acute water ingestion are not yet well known.

**Objectives.** The current study aims to evaluate haemodynamics and autonomic response to acute water ingestion in human subjects that have systemic arterial hypertension, as well as to study the physiological mechanisms underlying in the pressure elevation phenomena.

**Method.** The human subjects that participated were divided up into two study groups. The first group of eight subjects, had been diagnosed with stage I systemic hypertension (ages =  $42.5 \pm 7.8$  years; with a body mass index =  $27.1 \pm 3.4$  kg/cm<sup>2</sup>), and the second group consisted of 10 subjects that had normal pressure readings (ages =  $37.3 \pm 7.5$  years; with a body mass index equivalent to  $25.8 \pm 3.2$  kg/cm<sup>2</sup>). All participants had drunk 500ml of water, after resting for 30 minutes in the supine position. The following parameters were studied: arterial blood pressure (Finapres, Ohmeda), heart rate, forearm blood flow, forearm vascular resistance and basal muscle sympathetic nerve activity after 10, 20, and 30 minutes, immediately following the acute water ingestion. Venous blood samples were collected during the basal period of 10 and 30 minutes after water drinking, in order to calculate plasmatic volume changes. Systolic pressure and heart rate variability were evaluated by spectral analysis, utilizing the Fast Fourier Transform.

**Results.** There was a significant maximum increase in systolic and diastolic arterial pressure, in both, hypertensive and normotensive human subjects, as a direct consequence of acute water ingestion. Systolic pressure increase was of  $19 \pm 7$  mmHg, in hypertensive subjects; while the same pressure increase was of  $17 \pm 7$  mmHg, for normotensive subjects, ( $p = 0.001$ ). Similarly, the diastolic pressure increase in hypertensive subjects had an equivalent to  $14 \pm 4$  mmHg, and in normotensive subjects showed an increase equivalent to  $14 \pm 5$  mmHg, ( $p = 0.001$ ). Also, both groups presented a significant maximum increase in forearm vascular resistance (Hypertensive =  $19 \pm 11$  units; normotensive =  $20 \pm 13$  units,  $p = 0.001$ ) and in muscle sympathetic nerve activity (Hypertensive =  $8 \pm 2$  bursts/min, normotensive =  $8 \pm 4$  bursts/min,  $p = 0.001$ ). After acute water ingestion, both, hypertensive and normotensive

human subjects showed a decreased heart rate, forearm blood flow, and plasmatic volume. The heart rate decrease in hypertensive subjects was equal to  $-5.6 \pm 2.1$  beats/min; and for normotensive subjects was  $-5.4 \pm 7.3$  beats/min, ( $p = 0.002$ ), the forearm blood flow decrease in hypertensive subjects was  $-0.5 \pm 0.4$  ml/min/100 ml tissue, and in normotensive subjects was  $-0.7 \pm 0.6$  ml/min/100 ml tissue, ( $p = 0.001$ ), and the plasmatic volume drop in hypertensive subjects was  $-0.8 \pm 0.8$  %; and for normotensive subjects was  $-1.0 \pm 0.9$ %, ( $p = 0.002$ ). Heart rate and systolic arterial pressure variability were not altered by acute water ingestion.

**CONCLUSION.** An acute water ingestion equally increases systolic and diastolic arterial pressure in human subjects with stage I hypertension, as well as those normotensive ones, probably by increasing peripheral vascular resistance, which is secondary to sympathetic activity.

**Key words:** water ingestion, autonomic nervous system, systemic arterial hypertension

## ÍNDICE

<b>AGRADECIMENTO.....</b>	<b>iii</b>
<b>RESUMO .....</b>	<b>ix</b>
<b>ABSTRACT .....</b>	<b>xi</b>
<b>LISTA DE FIGURAS .....</b>	<b>xv</b>
<b>LISTA DE TABELAS .....</b>	<b>xvi</b>
<b>LISTA DE ANEXOS .....</b>	<b>xvii</b>
<b>ABREVIATURAS .....</b>	<b>xviii</b>
<b>1 INTRODUÇÃO.....</b>	<b>19</b>
<b>2 MATERIAIS E MÉTODOS .....</b>	<b>20</b>
<b>2.1 Seleção da Amostra .....</b>	<b>20</b>
<b>2.2 Protocolo do Estudo.....</b>	<b>21</b>
<b>2.3 Medidas Hemodinâmica .....</b>	<b>22</b>
<b>2.4 Medidas Autonômicas .....</b>	<b>23</b>
<b>2.5 Aquisição e Análise de Dados.....</b>	<b>24</b>
<b>2.6 Análise Estatística.....</b>	<b>24</b>
<b>3 RESULTADOS .....</b>	<b>26</b>
<b>3.1 Características Basais.....</b>	<b>26</b>
<b>3.2 Efeitos da Ingestão de Água sobre o Comportamento Hemodinâmico .....</b>	<b>27</b>
<b>3.3 Efeitos da Ingestão de água sobre o Controle Autonômico.....</b>	<b>32</b>
<b>4 DISCUSSÃO.....</b>	<b>35</b>

<b>4.1 Implicação Clínica.....</b>	<b>38</b>
<b>4.2 Limitações do Estudo.....</b>	<b>39</b>
<b>5 CONCLUSÃO.....</b>	<b>40</b>
<b>6 BIBLIOGRAFIA.....</b>	<b>41</b>
<b>ANEXOS.....</b>	<b>46</b>

**LISTA DE FIGURAS**

Figura 1. Exemplo representativo dos sinais coletados durante a realização do experimento.....	25
Figura 2. Efeitos hemodinâmicos da ingestão de água.....	28
Figura 3. Atividade nervosa simpática muscular máxima após a ingestão de água.....	34

**LISTA DE TABELAS**

Tabela 1. Características Basais.....	27
Tabela 2. Variáveis Autonômicas.....	33



**LISTA DE ANEXOS**

Anexo A - Termo de Consentimento Pós-Informado.....	46
Anexo B – Artigo.....	50

**ABREVIATURAS**

IMC	= índice de massa corporal
PAS	= pressão arterial sistólica
PAD	= pressão arterial diastólica
FC	= frequência cardíaca
FSA	= fluxo sanguíneo no antebraço
RVA	= resistência vascular no antebraço
ANSM	= atividade nervosa simpática muscular
BF-PAS	= componente espectral de baixa frequência da pressão arterial sistólica
AF-PAS	= componente espectral de alta frequência da pressão arterial sistólica
BF-FC	= componente espectral de baixa frequência da frequência cardíaca
AF-FC	= componente espectral de alta frequência da frequência cardíaca
BF/AF-FC	= razão entre os componentes espectrais de baixa e alta frequência da frequência cardíaca
un	= unidades normalizadas
H	= indivíduos hipertensos
N	= indivíduos normotensos

## 1 INTRODUÇÃO

A ingestão aguda de 500 ml de água eleva a pressão arterial sistólica de 13 a 37 mmHg em indivíduos que apresentam disfunção autonômica.<sup>1,2,3,4</sup> Em indivíduos idosos saudáveis, a ingestão aguda de água pode elevar a pressão arterial em até 11 mmHg,<sup>1</sup> no entanto, estudos prévios não demonstraram efeito pressor em indivíduos jovens.<sup>3,5</sup>

A hipertensão arterial sistêmica pode acompanhar-se de disfunção autonômica, havendo prejuízo no controle barorreflexo,<sup>6</sup> aumento progressivo da atividade simpática para o coração e circulação periférica,<sup>6,7,8,9</sup> assim como redução da atividade parassimpática.<sup>10</sup> Os efeitos da ingestão de água em estudos com modelos animais de hipertensão arterial demonstraram achados conflitantes. O estudo de Zhang & Rockhold<sup>11</sup> mostrou que a ingestão de água elevava a pressão arterial de forma semelhante em ratos espontaneamente hipertensos e normotensos. Por outro lado, no estudo de Hoffman e col,<sup>12</sup> ratos espontaneamente hipertensos apresentaram maior aumento da pressão arterial do que ratos normotensos após a ingestão de água. Os efeitos da ingestão aguda de água em humanos hipertensos ainda não são conhecidos, mas os experimentos em animais sugerem a hipótese de que indivíduos hipertensos apresentem elevação da pressão arterial após a ingestão aguda de água. Portanto, os objetivos deste estudo foram avaliar os efeitos hemodinâmicos e autonômicos da ingestão aguda de água em indivíduos portadores de hipertensão arterial sistêmica, bem como investigar os mecanismos fisiológicos envolvidos na resposta pressora.

## **2 MATERIAIS E MÉTODOS**

### **2.1 Seleção da Amostra**

Participaram do estudo 8 indivíduos hipertensos, sendo 4 do sexo masculino, e 10 indivíduos normotensos, sendo 7 do sexo masculino. A idade e o índice de massa corporal médios da amostra encontram-se na Tabela 1. Nenhum dos indivíduos era fumante, dislipidêmico, portador de diabetes mellitus ou apresentava comprometimento cardiovascular, renal ou pulmonar. Nenhum dos participantes do estudo praticava atividade física regular nos últimos seis meses.

Os indivíduos hipertensos foram diagnosticados através da realização de três medidas da pressão arterial em dias diferentes, conforme os critérios do The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure.<sup>13</sup> Os valores médios destas três medidas da pressão arterial encontram-se na Tabela 1. Ao ingressar no estudo, 5 indivíduos hipertensos encontravam-se sob, o uso de hidroclorotiazida 25 mg, o qual foi suspenso por quatro meia-vida antes do estudo.

Todos os indivíduos participaram do estudo de livre vontade e assinaram um termo de consentimento (ANEXO I). O protocolo do estudo foi aprovado pelo Comitê de

Proteção de Indivíduos Humanos do Instituto do Coração e Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

## **2.2 Protocolo do Estudo**

Antes da realização do estudo, os indivíduos consumiram 6 g de cloreto de sódio por dia durante três dias. No terceiro dia, foi coletada a urina de 24 horas, utilizada para dosar o sódio urinário. Os indivíduos também foram orientados a evitar o consumo de cafeína e álcool, a não realizar exercícios físicos por 24 horas e a permanecer em jejum por 10 horas. A ingestão de água foi permitida até 1,5 hora antes do estudo. A coleta dos dados foi realizada entre 08:00 e 12:00 horas da manhã,<sup>14</sup> após os indivíduos terem esvaziado completamente a bexiga.<sup>15</sup>

A veia antecubital direita foi canalizada, sendo administrada heparina (1 ml de heparina dissolvida em 250 ml de soro fisiológico) no escalpe do Butterfly. Os indivíduos foram mantidos em repouso na posição supina por 30 minutos. Em seguida, descartou-se 1 ml de sangue do butterfly, coletou-se 4 ml de sangue em um tubo contendo EDTA, sendo administrado 0,8 ml de heparina (dissolvida em soro fisiológico) depois de cada coleta sanguínea, as quais foram realizadas aos 10 e 30 minutos após a ingestão de água. A amostra sanguínea foi utilizada para dosar o hematócrito e a hemoglobina (Sysmex, Kob, Japão).

A pressão arterial, a frequência cardíaca, o fluxo sanguíneo no antebraço e a atividade nervosa simpática muscular foram mensuradas durante 5 minutos imediatamente antes e aos 10, 20 e 30 minutos após a ingestão de 500 ml de água mineral (Crystal Fonte Dell

Rey), a qual encontrava-se à temperatura ambiente (22°C), sendo ingerida em menos de 5 minutos.

### **2.3 Medidas Hemodinâmicas**

A pressão arterial foi mensurada batimento a batimento, de forma não-invasiva, através de um manguito colocado em torno do dedo médio da mão direita e conectado a um monitor de pressão arterial (Finapress, Ohmeda, Englewood, USA). Foram registrados períodos de 5 minutos; em seguida, o Finapress foi desligado durante 2 minutos para evitar a ocorrência de baixo fluxo sanguíneo para o dedo, assegurando a qualidade do sinal.<sup>16</sup> Esses procedimentos foram realizados durante todos os períodos de registro. A frequência cardíaca foi registrada continuamente através do eletrocardiograma. O fluxo sanguíneo no antebraço foi avaliado através da técnica de pletismografia de oclusão venosa.<sup>17</sup> Inicialmente, o braço do indivíduo foi posicionado acima do nível do coração para garantir uma adequada drenagem venosa. Um tubo silástico preenchido com mercúrio foi colocado ao redor do antebraço, a 5 cm de distância da articulação úmero-radial, sendo conectado a um pletismógrafo (Hokanson, Bellevue, USA). Um manguito foi colocado ao redor do punho e outro na parte média do braço. O manguito do punho foi inflado a 220 mmHg, 30 segundos antes de iniciar as medidas. Em intervalos de 10 segundos, o manguito do braço foi inflado a 60 mmHg por um período de 10 segundos. O aumento em tensão no tubo silástico refletiu o aumento do volume de sangue no antebraço. A reprodutibilidade do fluxo sanguíneo no antebraço, mensurado em diferentes intervalos de tempo e no mesmo indivíduo, foi de  $r = 0,93$ , no laboratório onde os dados foram coletados.<sup>18</sup> A resistência vascular no antebraço foi calculada pela razão entre a

pressão arterial média (mmHg) e o fluxo sanguíneo no antebraço (ml/min/100 ml tecidual). As mudanças do volume plasmático foram determinadas em unidades percentuais a partir dos valores do hematócrito e da hemoglobina.<sup>19</sup>

## **2.4 Medidas Autonômicas**

A atividade nervosa simpática muscular foi determinada através da técnica direta de registro de multiunidade da via pós-gangliônica eferente do fascículo nervoso muscular, na parte posterior do nervo peroneiro, imediatamente inferior à cabeça fibular.<sup>20</sup> Os registros foram obtidos com a implantação de um microeletrodo no nervo peroneiro e de um microeletrodo referência a aproximadamente 1 cm de distância do primeiro. O sinal do nervo foi amplificado por um fator de 50.000 a 100.000 e alimentado através de um filtro passa-banda (200 a 2000 Hz) e, em seguida, dirigido a um discriminador de amplitude para armazenagem em osciloscópio e em caixa de som. Para fins de registro e análise, o neurograma filtrado foi alimentado através de um integrador de capacitância-resistência (tempo constante 0,1 s) para a obtenção da voltagem média da atividade neural, que foi registrada no papel. Os disparos do nervo simpático muscular foram identificados pela inspeção visual e expressos em disparos por minuto. A variabilidade da frequência cardíaca e da pressão arterial sistólica foi determinada por análise espectral, utilizando-se a Transformação Rápida de Fourier.<sup>21</sup> Foram analisados os componentes de baixa frequência (0.04-0.15 Hz), de alta frequência (0.15-0.5 Hz) e a razão entre os componentes de baixa e alta frequência, em segmentos de 5 minutos. A densidade da potência espectral foi expressa

em unidades normalizadas.<sup>4,22</sup> A frequência respiratória foi controlada por metrônomo em 12 movimentos por minuto.<sup>23</sup>

## **2.5 Aquisição e Análise de Dados**

Os sinais foram adquiridos com uma taxa de amostragem de 500 Hz através do sistema de aquisição de dados Windaq (tm/ex software for windows by dataq, Ohio, USA) e, em seguida, analisados no programa AT/CODAS. A Figura 1 mostra um exemplo representativo dos sinais obtidos em um indivíduo.

## **2.6 Análise Estatística**

Os dados descritivos são apresentados como média e desvio padrão. As características dos grupos foram comparadas pelos testes t de Student's ou Wilcoxon. A análise de variância de dupla entrada foi utilizada para avaliar as respostas hemodinâmicas aos 10, 20 e 30 minutos após a ingestão de água, bem como para comparar as variáveis basais e seu aumento máximo. Em caso de F significativo, foram realizadas comparações Post-Hoc de Tukey, com nível de significância aceito de  $p < 0,05$ . Os efeitos da ingestão de água foram comparados entre os grupos através da área sob a curva, calculada subtraindo-se os valores basais dos obtidos entre 10 e 35 minutos após a ingestão de água.<sup>24</sup> Para todas as análises, utilizou-se o pacote estatístico SPSS versão 10.0.



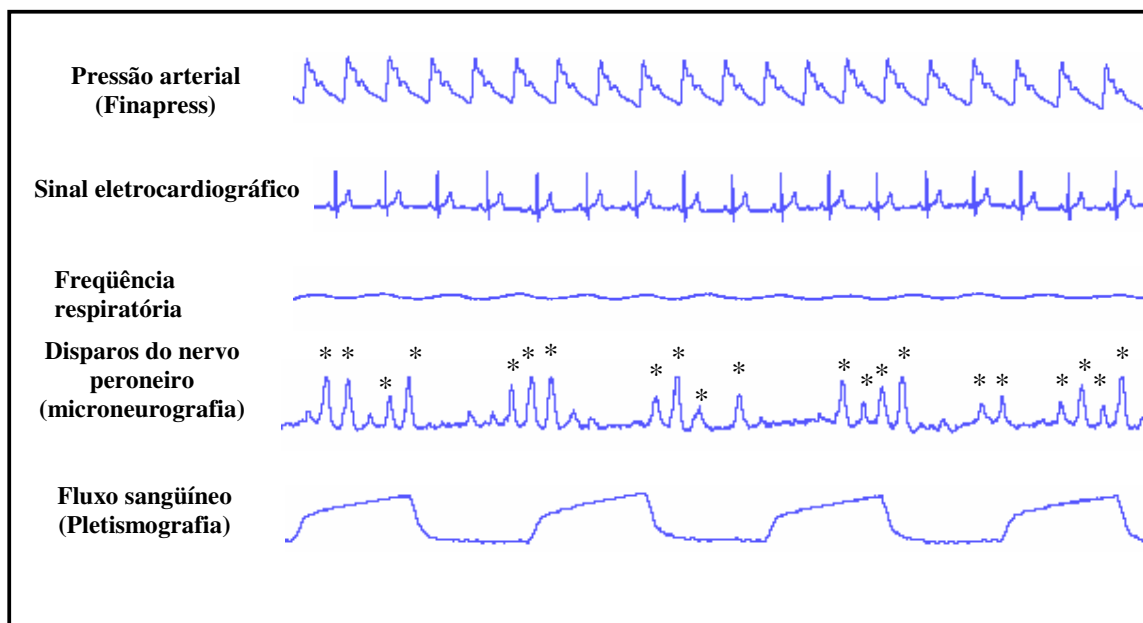


Figura 1- Exemplo representativo dos sinais coletados durante a realização do experimento. \* Corresponde aos disparos do nervo.

## **3 RESULTADOS**

### **3.1 Características Basais**

As características basais dos indivíduos estudados encontram-se na Tabela 1. Os indivíduos não diferiram quanto à idade, índice de massa corporal, sódio urinário em mEq e em mEq/24 horas. Os indivíduos também não apresentaram diferenças na frequência cardíaca, no fluxo sanguíneo e na resistência vascular do antebraço, nos componentes de baixa e alta frequência da pressão arterial sistólica e da frequência cardíaca, assim como não houve diferenças na razão entre o componente de baixa e alta frequência da frequência cardíaca.

Os indivíduos hipertensos apresentaram maiores níveis de pressão arterial sistólica e diastólica e maior atividade nervosa simpática muscular em repouso.

Tabela 1. Características Basais

Variáveis	Hipertensos (n = 8)	Normotensos (n = 10)	p
Idade (anos)	42±8	37±7	0,17
IMC (kg/cm <sup>2</sup> )	27±3	26±3	0,43
PAS (mmHg)	132±12*	113±7	0,001
PAD (mmHg)	92±7*	70±9	0,001
Sódio (mEq)	74±8	87±10	0,37
Sódio (mEq/24horas)	95±10	127±15	0,10
FC (bat/min)	64±12	62±7	0,8
FSA (ml/min/100 ml tecidual)	2,4±0,8	2,3±0,9	0,71
RVA (unidades)	49±17	49±31	0,97
ANSM (disparos/min)	28±11*	22±3	0,002
BF-PAS (nu)	56±10	51±10	0,31
AF-PAS (nu)	36±7	42±9	0,14
BF-FC (nu)	48±10	44±11	0,47
AF-FC (nu)	42±6	46±10	0,38
BF/AF-FC (nu)	1,2±0,4	1,0±0,5	0,56

Tabela 1. Idade, IMC (índice de massa corporal) e valores basais de PAS (pressão arterial sistólica), PAD (pressão arterial diastólica), FC (frequência cardíaca), FSA (fluxo sanguíneo no antebraço), RVA (resistência vascular no antebraço), ANSM (atividade nervosa simpática muscular), BF-PAS (componente de baixa frequência da pressão arterial sistólica), AF-PAS (componente de alta frequência da pressão arterial sistólica), BF-FC (componente de baixa frequência da frequência cardíaca), AF-FC (componente de alta frequência da frequência cardíaca) e BF/AF-FC (razão entre os componentes de baixa e alta frequência da frequência cardíaca). Valores expressos como média e desvio padrão. ANSM avaliada pelo teste de Wilcoxon; demais variáveis, teste t de Student's; \* = p < 0,05.

### 3.2 Efeitos da Ingestão de Água sobre o Comportamento Hemodinâmico

Os efeitos da ingestão de água na pressão arterial encontram-se na Figura 2. Houve elevação da pressão arterial depois que os indivíduos ingeriram 500 ml de água. A pressão arterial basal nos indivíduos hipertensos foi de 139±17/91±10 mmHg e nos normotensos de 124±13/74±11 mmHg. As pressões arteriais sistólica e diastólica elevaram-se

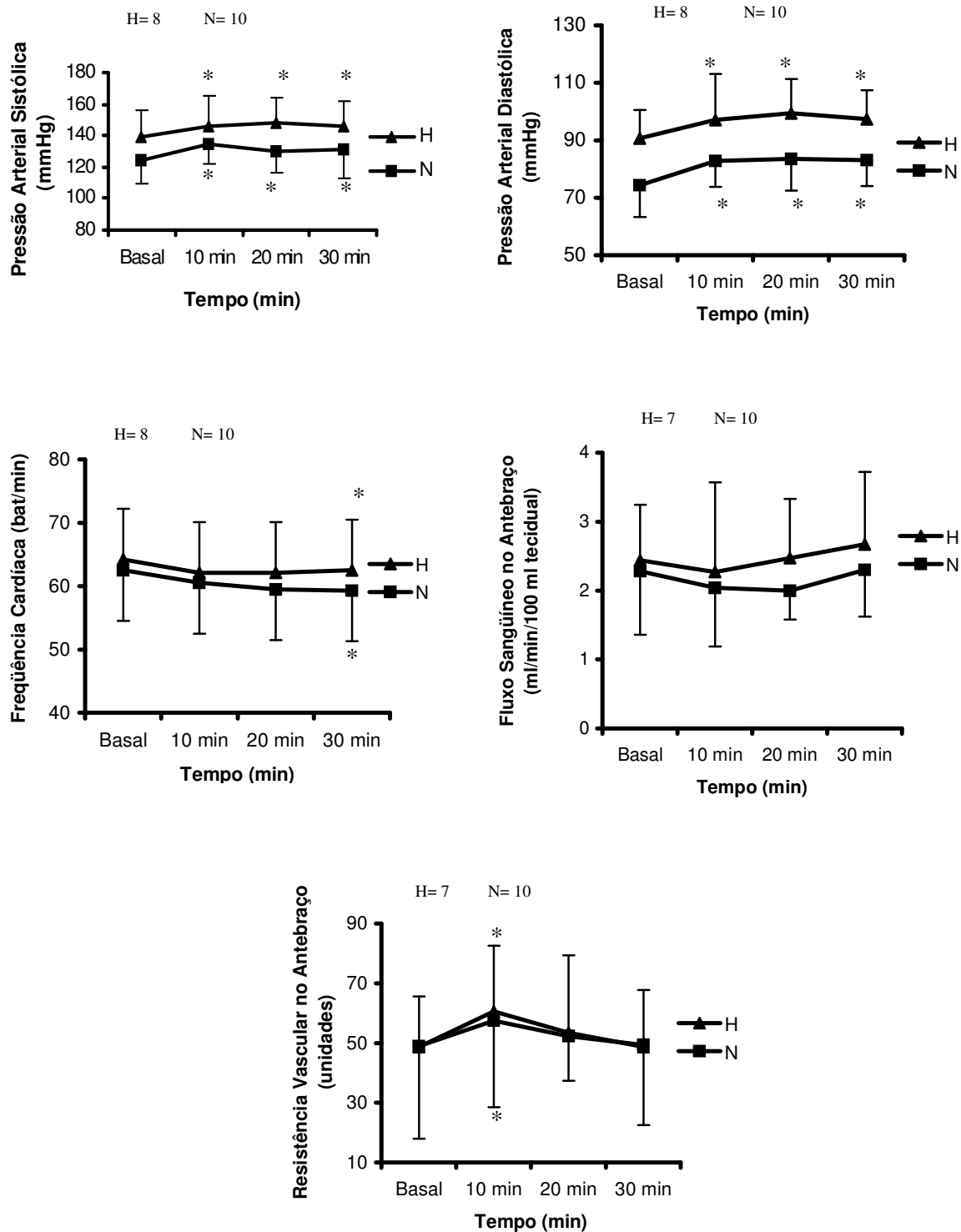


Figura 2. Efeitos hemodinâmicos da ingestão de água, correspondentes a pressão arterial sistólica, pressão arterial diastólica, frequência cardíaca, fluxo sanguíneo e resistência vascular no antebraço. H = indivíduos hipertensos, N = indivíduos normotensos. \* =  $p < 0,05$  diferente do basal.

após 10 minutos da ingestão de água, persistindo este efeito aos 20 e 30 minutos. Aos 10 minutos, as pressões arteriais sistólica (Anova: Grupo = 0,03, Tempo = 0,028, Interação = 0,86,  $p = 0,01$ ) e diastólica (Anova: Grupo = 0,006, Tempo = 0,001, Interação = 0,90,  $p = 0,001$ ) nos indivíduos hipertensos eram de  $146 \pm 16 / 97 \pm 16$  mmHg e nos normotensos de  $134 \pm 11 / 83 \pm 9$  mmHg. Aos 20 minutos, as pressões arteriais sistólica ( $p = 0,019$ ) e diastólica ( $p = 0,001$ ) mantiveram-se elevadas, com valores correspondentes a  $148 \pm 16 / 99 \pm 11$  mmHg nos indivíduos hipertensos e a  $130 \pm 14 / 83 \pm 11$  mmHg nos normotensos. Aos 30 minutos, as elevações das pressões arteriais sistólica ( $p = 0,03$ ) e diastólica ( $p = 0,001$ ) mantiveram-se significativas, correspondendo a  $146 \pm 16 / 97 \pm 16$  mmHg nos indivíduos hipertensos e a  $131 \pm 18 / 83 \pm 9$  mmHg nos normotensos (Figura 2).

O efeito pressor máximo da ingestão de água foi significativo e semelhante entre indivíduos hipertensos e normotensos, ocorrendo aos 23 minutos após a ingestão. A pressão arterial sistólica apresentou um aumento máximo de  $19 \pm 7$  mmHg (de  $139 \pm 15$  mmHg para  $158 \pm 15$  mmHg) nos indivíduos hipertensos e de  $17 \pm 7$  mmHg (de  $125 \pm 13$  mmHg para  $142 \pm 14$  mmHg, Anova: Grupo = 0,03, Tempo = 0,001, Interação = 0,59,  $p = 0,001$ ) nos normotensos. A pressão arterial diastólica foi elevada em  $14 \pm 4$  mmHg (de  $91 \pm 10$  mmHg para  $105 \pm 12$  mmHg,  $p = 0,001$ ) nos indivíduos hipertensos e em  $14 \pm 5$  mmHg (de  $74 \pm 11$  mmHg para  $88 \pm 10$  mmHg, Anova: Grupo = 0,006, Tempo = 0,001, Interação = 0,92,  $p = 0,001$ ) nos normotensos. As mudanças nas pressões arteriais sistólica e diastólica também foram semelhantes entre indivíduos hipertensos e normotensos quando quantificadas pela medida da área sob a curva. A área média das mudanças da pressão arterial sistólica foi de  $223 \pm 212$  mmHg/min nos indivíduos hipertensos e de  $211 \pm 190$  mmHg/min nos normotensos ( $p = 0,90$ ). Quanto à pressão arterial diastólica, o valor médio da área sob a curva foi de  $216 \pm 127$  mmHg/min nos indivíduos hipertensos e de  $262 \pm 137$  mmHg/min nos normotensos ( $p = 0,47$ ).

O aumento máximo da pressão arterial sistólica não se correlacionou com o sódio urinário de 24 horas (Hipertensos =  $r = 0,19$ ;  $p = 0,64$ ; Normotensos =  $r = -0,37$ ;  $p = 0,32$ ) e com a idade dos indivíduos (Hipertensos =  $r = -0,24$ ;  $p = 0,55$ ; Normotensos =  $r = -0,34$ ;  $p = 0,32$ ). Da mesma forma, não houve correlação entre a pressão arterial sistólica basal e o aumento máximo da pressão arterial sistólica após a ingestão de água (Hipertensos =  $r = 0,17$ ;  $p = 0,64$ ; Normotensos =  $r = 0,28$ ;  $p = 0,42$ ).

A frequência cardíaca basal nos indivíduos hipertensos foi de  $64 \pm 12$  bat/min e nos normotensos, de  $62 \pm 7$  bat/min. A Figura 2 mostra que não houve diferenças na frequência cardíaca aos 10 (Hipertensos =  $62 \pm 9$  bat/min; Normotensos =  $61 \pm 7$  bat/min, Anova: Grupo =  $0,56$ , Tempo =  $0,04$ , Interação =  $0,67$ ,  $p = 0,93$ ) e 20 minutos após a ingestão de água (Hipertensos =  $62 \pm 9$  bat/min; Normotensos =  $60 \pm 7$  bat/min,  $p = 0,55$ ). Porém, houve uma redução significativa da frequência cardíaca após 30 minutos da ingestão de água tanto em indivíduos hipertensos ( $62 \pm 9$  bat/min) quanto nos normotensos ( $59 \pm 7$  bat/min,  $p = 0,008$ ).

A maior redução da frequência cardíaca ocorreu após 29 minutos da ingestão de água nos indivíduos hipertensos e após 22 minutos nos normotensos. A frequência cardíaca foi reduzida em  $-5 \pm 2$  bat/min (de  $64 \pm 12$  bat/min para  $59 \pm 6$  bat/min) nos indivíduos hipertensos e em  $-5 \pm 7$  bat/min (de  $62 \pm 7$  bat/min para  $57 \pm 7$  bat/min, Anova: Grupo =  $0,64$ , Tempo =  $0,001$ , Interação =  $0,94$ ,  $p = 0,001$ ) nos normotensos. Não houve diferenças na área sob a curva da variação da frequência cardíaca após a ingestão de água entre indivíduos hipertensos ( $-55 \pm 180$  batimentos/min<sup>2</sup>) e normotensos ( $-85 \pm 57$  batimentos/min<sup>2</sup>,  $p = 0,66$ ).

Os efeitos da ingestão de água sobre o fluxo sanguíneo do antebraço encontram-se na Figura 2. O fluxo sanguíneo do antebraço basal nos hipertensos foi de  $2,4 \pm 0,8$  ml/min/100 ml tecidual e nos normotensos, de  $2,3 \pm 0,9$  ml/min/100 ml tecidual. A ingestão de água não alterou o fluxo sanguíneo do antebraço depois de 10 (Hipertensos =  $2,3 \pm 1,3$  ml/min/100 ml tecidual; Normotensos =  $2,0 \pm 0,8$  ml/min/100 ml tecidual, Anova:

Grupo = 0,43, Tempo = 0,17, Interação = 0,74), 20 (Hipertensos =  $2,5 \pm 0,9$  ml/min/100 ml tecidual; Normotensos =  $2,00 \pm 0,4$  ml/min/100 ml tecidual) e 30 minutos (Hipertensos =  $2,7 \pm 1,1$  ml/min/100 ml tecidual; Normotensos =  $2,3 \pm 0,7$  ml/min/100 ml tecidual).

A maior redução do fluxo sanguíneo do antebraço ocorreu a aproximadamente 17 minutos após a ingestão de água, correspondendo a  $-0,5 \pm 0,4$  ml/min/100 ml tecidual (de  $2,4 \pm 0,8$  ml/min/100 ml tecidual para  $1,96 \pm 0,8$  ml/min/100 ml tecidual) nos indivíduos hipertensos e a  $-0,7 \pm 0,6$  ml/min/100 ml tecidual (de  $2,3 \pm 0,8$  ml/min/100 ml tecidual para  $1,6 \pm 0,5$ , Anova: Grupo = 0,56, Tempo = 0,001, Interação = 0,54,  $p = 0,001$ ) nos normotensos. Não houve diferenças na área sob a curva da variação do fluxo sanguíneo no antebraço após a ingestão de água entre indivíduos hipertensos ( $2,2 \pm 18,6$  ml/min/100 ml tecidual/min) e normotensos ( $-6,6 \pm 16,3$  ml/min/100 ml tecidual/min,  $p = 0,31$ ).

A resistência vascular do antebraço basal nos indivíduos hipertensos foi de  $49 \pm 17$  unidades e nos normotensos, de  $49 \pm 31$  unidades. A Figura 2 mostra que a resistência vascular do antebraço foi elevada após 10 minutos da ingestão de água (Hipertensos =  $61 \pm 22$  unidades; Normotensos =  $58 \pm 29$  unidades, Anova: Grupo = 0,94, Tempo = 0,023, Interação = 0,95,  $p = 0,002$ ), retornando aos valores próximos do basal aos 20 (Hipertensos =  $53 \pm 26$  unidades; Normotensos =  $52 \pm 15$  unidades,  $p = 0,36$ ) e 30 minutos (Hipertensos =  $49 \pm 19$  unidades; Normotensos =  $49 \pm 27$  unidades,  $p = 0,94$ ).

O aumento máximo da resistência vascular do antebraço ocorreu após 23 minutos da ingestão de água nos indivíduos hipertensos e após 18 minutos nos normotensos. A resistência vascular do antebraço apresentou um aumento de  $19 \pm 11$  unidades nos indivíduos hipertensos (de  $49 \pm 15$  para  $68 \pm 24$  unidades) e de  $20 \pm 13$  unidades nos normotensos (de  $49 \pm 29$  unidades para  $69 \pm 33$  unidades, Anova: Grupo = 0,94, Tempo = 0,001, Interação = 0,87,  $p = 0,001$ ). Não houve diferenças na área sob a curva da variação da resistência vascular

do antebraço após a ingestão de água entre indivíduos hipertensos ( $171 \pm 337$  unidades/min) e normotensos ( $161 \pm 306$  unidades/min,  $p = 0,95$ ).

O volume plasmático foi reduzido após 10 minutos da ingestão de água nos indivíduos hipertensos ( $n = 7$ ) em  $-0,8 \pm 0,8\%$  e nos normotensos ( $n = 7$ ) em  $-1,0 \pm 0,9\%$  (Anova: Grupo = 0,46, Tempo = 0,046, Interação = 0,54,  $p = 0,002$ ). Não houve mudanças significativas do volume plasmático aos 30 minutos após a ingestão de água em indivíduos hipertensos e normotensos ( $p = 0,17$ ), correspondendo a  $-0,3 \pm 1,8\%$  e a  $-1 \pm 1,4\%$ , respectivamente.

### **3.3 Efeitos da Ingestão de Água sobre o Controle Autonômico**

A ingestão aguda de água não alterou os valores médios da atividade nervosa simpática muscular depois de 10, 20 e 30 minutos (Tabela 2). Porém, os valores máximos da atividade nervosa simpática muscular, ocorridos a aproximadamente 23 minutos após a ingestão de água, revelam um aumento da atividade nervosa simpática muscular que foi semelhante entre indivíduos hipertensos e normotensos, correspondendo a  $8 \pm 2$  disparos/min (de  $28 \pm 10$  disparos/min para  $36 \pm 12$  disparos/min) e a  $8 \pm 4$  disparos/min (de  $22 \pm 3$  disparos/min para  $30 \pm 4$  disparos/min, Anova: Grupo = 0,25, Tempo = 0,001, Interação = 0,70,  $p = 0,001$ ), respectivamente (Figura 3). Não houve diferenças na área sob a curva da variação da atividade nervosa simpática muscular após a ingestão de água entre indivíduos hipertensos ( $63 \pm 101$  disparos/min<sup>2</sup>) e normotensos ( $86 \pm 114$  disparos/min<sup>2</sup>,  $p = 0,72$ ).



Tabela 2. Variáveis Autonômicas.

Variáveis	Grupos	Basal	10 min	20 min	30 min
ANSM (disparos/min)	Hipertensos (n = 5)	28±11	31±13	30±10	29±11
	Normotensos (n = 7)	22±3	26±4	25±6	24±6
BF-PAS (un)	Hipertensos (n = 7)	56±10	51±12	51±9	50±10
	Normotensos (n = 8)	51±11	51±7	51±13	51±13
AF-PAS (un)	Hipertensos (n = 7)	36±7	41±11	42±7	46±4
	Normotensos (n = 8)	42±8	41±6	41±12	41±10
BF-FC (un)	Hipertensos (n = 7)	48±10	43±8	43±4	42±8
	Normotensos (n = 8)	44±11	47±10	45±14	48±13
AF-FC (un)	Hipertensos (n = 7)	42±6	43±7	46±4	47±7
	Normotensos (n = 8)	46±10	43±8	45±11	41±10
BF/HF-FC (un)	Hipertensos (n = 7)	1,2±0,4	1,0±0,4	1±0,2	0,9±0,3
	Normotensos (n = 8)	1,0±0,5	1,2±0,5	1,1±0,6	1,3±0,7

Tabela 2. Atividade nervosa simpática muscular e variabilidade da pressão arterial sistólica e da frequência cardíaca. ANSM (atividade nervosa simpática muscular, Anova: Grupo = 0,25, Tempo = 0,098, Interação = 0,93), BF-PAS (componente de baixa frequência da pressão arterial sistólica, Anova: Grupo = 0,83, Tempo = 0,47, Interação = 0,39), AF-PAS (componente de alta frequência da pressão arterial sistólica, Anova: Grupo = 0,95, Tempo = 0,15, Interação = 0,04), BF-FC (componente de baixa frequência da frequência cardíaca, Anova: Grupo = 0,68, Tempo = 0,87, Interação = 0,04), AF-FC (componente de alta frequência da frequência cardíaca, Anova: Grupo = 0,83, Tempo = 0,67, Interação = 0,08) e BF/AF-FC (razão entre os componentes de baixa e alta frequência da frequência cardíaca, Anova: Grupo = 0,51, Tempo = 0,82, Interação = 0,04).

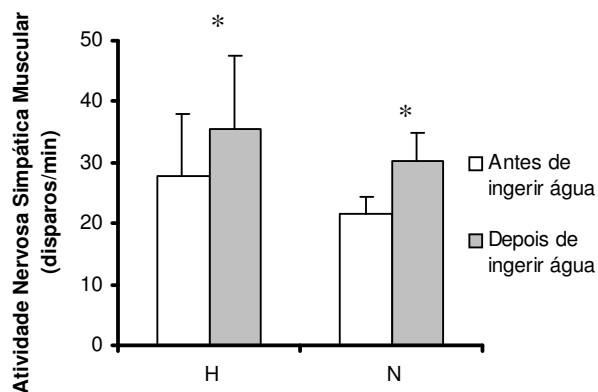


Figura 3. Atividade nervosa simpática muscular máxima após a ingestão de água. H = indivíduos hipertensos e N = indivíduos normotensos. \*  $p < 0,05$  diferente do basal

O controle autonômico cardiovascular foi avaliado através da análise espectral da pressão arterial sistólica e da frequência cardíaca. Foram excluídos um indivíduo hipertenso e dois indivíduos normotensos, devido à má qualidade do sinal secundário a artefatos ou a arritmias frequentes.

A ingestão de água não alterou os componentes espectrais de baixa e alta frequência da pressão arterial sistólica e da frequência cardíaca, assim como não houve diferenças na razão entre a baixa e alta frequência da frequência cardíaca (Tabela 2).

## 4 DISCUSSÃO

Neste estudo, demonstramos que a ingestão aguda de água elevou as pressões arteriais sistólica e diastólica similarmente tanto em indivíduos hipertensos quanto em normotensos. O efeito pressor observado foi acompanhado por aumento da resistência vascular do antebraço, da atividade nervosa simpática muscular e redução da frequência cardíaca. A ingestão aguda de água promoveu um aumento máximo das pressões arteriais sistólica e diastólica de 19/14 mmHg nos indivíduos hipertensos e de 17/13 mmHg nos normotensos. Até o presente momento, o efeito pressor da ingestão de água na hipertensão arterial sistêmica somente havia sido demonstrado em ratos.

Estudos prévios que avaliaram os efeitos da ingestão de água em indivíduos jovens e saudáveis apresentaram resultados controversos, talvez por terem utilizado protocolo e faixa etária distintos. No estudo de Jordan e col,<sup>1</sup> indivíduos com idade média de 25 anos não apresentaram aumento da pressão arterial após a ingestão de 480 ml de água na posição sentada. Routledge e col<sup>3</sup> não encontraram alteração da pressão arterial após a ingestão de 500 ml de água em indivíduos entre 24 e 34 anos avaliados na posição supina, bem como Scott e col,<sup>5</sup> quando estudaram indivíduos com idade média de 40 anos que ingeriram água na posição semi-supina. Até o momento, apenas o estudo de Schroeder e col<sup>25</sup> havia

demonstrado aumento da pressão arterial após ingestão de água em jovens. Nesse estudo, indivíduos com idade média de 30 anos apresentaram aumento somente da pressão arterial diastólica. Após 15 minutos em repouso, os indivíduos eram inclinados em 30°, para facilitar a ingestão de água, e retornavam à posição supina por mais 15 minutos. A avaliação do efeito da ingestão de água sobre a pressão arterial por apenas 15 minutos pode ter impossibilitado a observação do efeito máximo, que ocorre em geral até os primeiros 30 minutos.<sup>1,2</sup> Avaliando uma amostra com idade média de 57 anos, Jordan e col<sup>1</sup> demonstraram elevação da pressão arterial sistólica de 11 mmHg. Em nosso estudo, a ingestão de água elevou tanto a pressão arterial sistólica quanto a diastólica de indivíduos normotensos com idade média de 37 anos; contudo, não houve correlação entre a idade e a resposta pressora máxima.

Os nossos resultados diferem dos demais estudos, possivelmente, por razões metodológicas. Nos diversos estudos, o período de observação dos efeitos da ingestão de água variou de 15 a 120 minutos.<sup>1,2,3,4,5,25,26</sup> Neste estudo, tomamos o cuidado de analisar somente os primeiros 35 minutos após a ingestão de água, para evitar os efeitos autonômicos e hemodinâmicos provocados pela distensão da bexiga.<sup>15</sup> A coleta dos dados foi realizada sob controle da temperatura ambiente e da água ingerida. O consumo de sódio foi controlado durante os três dias que antecederam a coleta dos dados, não havendo diferença entre os grupos quanto ao sódio urinário expresso em mEq e em mEq/24 horas. Para garantir a qualidade do sinal da onda de pressão arterial, a aferição foi interrompida a cada 8 minutos.<sup>27</sup> Em nosso estudo, da mesma forma que Endo e col,<sup>28</sup> a ingestão de água promoveu uma pequena redução do volume plasmático depois de 10 minutos. Aparentemente, a resposta pressora obtida com a ingestão de água parece não ser mediada pelo aumento do volume plasmático. Quando 480 ml de soro glicosado a 5% foram infundidos por via endovenosa em indivíduos com disfunção autonômica pura, o volume plasmático aumentou em 5,3% e a

pressão arterial sistólica elevou-se em 18 mmHg. A ingestão de 480 ml de água não modificou o volume plasmático, mas elevou a pressão arterial em 52 mmHg.<sup>1</sup>

Em nosso estudo os indivíduos hipertensos apresentaram maior atividade nervosa simpática muscular basal que os normotensos, confirmando achados prévios.<sup>7,8,29,30</sup> A ingestão de água promoveu aumento da atividade nervosa simpática muscular que foi semelhante em indivíduos hipertensos e normotensos. Em estudos prévios, indivíduos saudáveis também apresentavam elevação da atividade nervosa simpática muscular<sup>5</sup> e dos níveis de noradrenalina após a ingestão de água.<sup>1,5,31</sup> Em indivíduos com atrofia de múltiplos sistemas o aumento da pressão arterial foi abolido por bloqueio autonômico com trimetafano.<sup>1</sup> O efeito pressor da ingestão de água também foi abolido, em ratos, através do bloqueio ganglionar com mecamilamina.<sup>32</sup> Como já descrito por outros autores, em nosso estudo a resistência vascular do antebraço elevou-se em ambos os grupos, após a ingestão de água.<sup>2,4,5,25</sup>

Apesar dos componentes espectrais da frequência cardíaca e da pressão arterial sistólica não terem sido afetados pela ingestão de água, a redução observada na frequência cardíaca sugere um possível aumento da modulação vagal, já descrito por outros autores,<sup>3,4</sup> em resposta ao aumento da atividade simpática.<sup>1,5</sup>

É possível que uma resposta reflexa, manifestada pela ativação simpática, esteja envolvida no efeito pressor da ingestão de água.<sup>1,4</sup> Porém, os estímulos que promovem a informação aferente ainda não são conhecidos, mas poderiam ser influenciados por alterações da osmolaridade,<sup>1,3,5,26</sup> pela estimulação da região orofaríngea,<sup>33</sup> e pela distensão do estômago<sup>34</sup> e da bexiga.<sup>15</sup> As alterações da osmolaridade<sup>35</sup> poderiam talvez influenciar a resposta pressora. No entanto, parece não haver diferenças entre a pressão arterial de ratos que ingeriram água em relação à de ratos que ingeriram solução salina (0,9%), sugerindo que os osmorreceptores não estariam envolvidos na resposta pressora.<sup>32</sup> Em indivíduos saudáveis a

infusão gástrica de 500 ml de água não alterou a pressão arterial, o que foi demonstrado durante a ingestão oral de água,<sup>33</sup> sugerindo que o efeito pressórico seja provavelmente dependente do estímulo orofaríngeo, mas não da distensão da parede do estômago. No entanto, em estudo com seres humanos,<sup>34</sup> a distensão gástrica elevou a pressão arterial e a atividade nervosa simpática muscular. Em estudo com modelo animal<sup>36</sup> a secção do nervo vago e o bloqueio alfa-adrenérgico aboliram o efeito pressor da distensão gástrica, sugerindo que aferentes do nervo vago e eferentes simpáticos sejam responsáveis pelo aumento da pressão arterial. A distensão da bexiga também eleva a pressão arterial e a atividade nervosa simpática muscular.<sup>15</sup> Mesmo assim, a participação da distensão do estômago e da bexiga no efeito pressor da ingestão de água permanece incerta. Há fortes evidências de que a ingestão de água promove ativação simpática e vasoconstrição periférica, confirmadas neste estudo; porém, os mecanismos envolvidos na resposta pressora merecem maiores investigações.

#### **4.1 Implicação Clínica**

Em nosso estudo, mostramos que a ingestão de água eleva a pressão arterial de indivíduos hipertensos e normotensos. Dessa forma, os nossos dados sugerem que a ingestão de água por até 35 minutos antes da verificação da pressão arterial poderia alterar os valores da pressão arterial basal.

## 4.2 Limitações do Estudo

Os achados deste estudo não podem ser generalizados para indivíduos hipertensos em estágios mais avançados de hipertensão arterial, pois avaliamos apenas indivíduos com diagnóstico de hipertensão arterial sistêmica leve. Alguns indivíduos hipertensos faziam uso de diurético (n = 5), apresentando pressão arterial controlada, mas tiveram a medicação suspensa por 4 meia-vida antes do estudo.

A mensuração não-invasiva da pressão arterial sistólica (Finapress) reproduz os valores médios obtidos pelo método intra-arterial, com algumas limitações já conhecidas.<sup>27</sup> A análise espectral da pressão arterial sistólica não-invasiva poderia ser superestimada em comparação à análise espectral da pressão arterial sistólica invasiva.<sup>16</sup> Mesmo assim, neste estudo somente os componentes espectrais da pressão arterial sistólica foram analisados, por apresentarem qualidade do sinal superior ao da pressão arterial diastólica.

## **5 CONCLUSÃO**

A ingestão aguda de 500 ml de água eleva similarmente as pressões arteriais sistólica e diastólica de indivíduos hipertensos leves e normotensos, provavelmente por aumento da resistência vascular periférica, secundário à ativação simpática.



## 6 BIBLIOGRAFIA

1. Jordan J, Shannon JR, Black BK, Ali Y, Farley M, Costa F, Diedrich A, Robertson R, M, Biaggioni I, Robertson D. The pressor response to water drinking in humans. A sympathetic reflex? *Circulation* 2000; 101: 504-509.
2. Cariga P, Mathias CJ. Haemodynamics of the pressor effect of oral water in human sympathetic denervation due to autonomic failure. *Clin Sci* 2001; 101: 313-319.
3. Routledge HC, Chowdhary S, Coote JH, Townend JN. Cardiac vagal response to water ingestion in normal human subjects. *Clin Sci (Lond)* 2002; 103(2): 157-62.
4. Tank J, Schroeder MS, Diedrich A, Sharma Am, Luft FC, Jordan J. Pressor effect of water drinking in tetraplegic patients may be a spinal reflex. *Hypertension* 2003; 41: 1234-1239.
5. Scott EM, Greenwood JP, Gilbey SG, Stoker JB, Mary Dasg. Water ingestion increases sympathetic vasoconstrictor discharge in normal human subjects. *Clin Sci* 2001; 100: 335-342.

6. Grassi G, Cattaneo BM, Seravalle G, Lanfranchi A, Mancia G. Baroreflex control of sympathetic nerve activity in essential and secondary hypertension. *Hypertension* 1998; 31[part 1]: 68-72.
7. Greenwood JP, Stoker JB, Mary, DASG. Single-unit sympathetic discharge: quantitative assessment in human hypertensive disease. *Circulation* 1999; 100 (12): 1305-1310.
8. Floras JS, Hara K. Sympathoneural and haemodynamic characteristics of young subjects with mild essential hypertension. *Journal of Hypertension* 1993; 11: 647-655.
9. Singh JP, Larson MG, Tsuji H, Evans JC, O'Donnell CJ, Levy D. Reduced heart rate variability and new-onset hypertension. Insights into pathogenesis of hypertension: The framingham heart study. *Hypertension* 1998; 32: 293-297.
10. Guzzetti S, Piccaluga E, Casati R, Cerutti S, Lombardi F, Pagani M, Malliani A. Sympathetic predominance in essential hypertension: a study employing spectral analysis of heart rate variability. *Journal of Hypertension* 1988; 6: 711-717.
11. Zhang T, Rockhold RW. Sucrose drinking reduces dorsal hypothalamic b-endorphin levels in spontaneously hypertensive rats but not in wistar-kyoto rats. *Brain Research Bulletin* 1993; 32: 261-265.
12. Hoffman WE, Phillips MI, Wilson E, Schmid PG. A pressor response associated with drinking in rats. *Proceedings of the Experimental Biology and Medicine* 1977; 154: 121-124.
13. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *JAMA* 2003; 283: 2560-2572.

14. Furlan R, Guzzetti S, Crivellaro W, Dassi S, Tinelli M, Baselli G, Cerutti S, Lombardi F, Pagani M, Malliani A. Continuous 24-hour assessment of the neural regulation of systemic arterial pressure and RR variabilities in ambulant subjects. *Circulation* 1990; 81: 537-547.
  
15. Fagius J, Karhuvaara S. Sympathetic activity and blood pressure increases with bladder distension in humans. *Hypertension* 1989; 14: 511-517.
  
16. Omboni S, Parati G, Frattola A, Mutti E, Di Rienzo M, Castiglioni P, Mancia G. Spectral and sequence analysis of finger blood pressure variability. Comparison with analysis of intra-arterial recordings. *Hypertension* 1993; 22:26-33.
  
17. Wilkinson IB, Webb DJ. Venous occlusion plethysmography in cardiovascular research: methodology and clinical applications. *J Clin Pharmacol* 2001; 52: 631-646.
  
18. Roveda F, Middlekauff HR, Rondon MUPB, Reis SF, Souza M, Nastari L, Barretto ACP, Krieger EM, Negrão CE. The effects of exercise training on sympathetic neural activation in advanced heart failure a randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 854-60.
  
19. Dill DB, Costill DL. Calculation of percentage changes in volumes of blood, plasma, and red cells in dehydration. *J Appl Physiol* 1974; 37: 247-248.
  
20. Vallbo AB, Hagbarth KE, Wallin BG. Microneurography: how the technique developed and its role in the investigation of the sympathetic nervous system. *J Appl Physiol* 2004; 96: 1262-2069.

21. Polanczyk CA, Rohde LEP, Moraes RS, Ferlin EL, Leite C, Ribeiro JP. Sympathetic nervous system representation in time and frequency domain indices of heart rate variability. *Eur J Appl Physiol* 1998; 79: 69-73.
22. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability. *Circulation* 1996; 93: 1043-1065.
23. Pagani M, Lucini D. Autonomic dysregulation in essential hypertension: insight from heart rate and arterial pressure variability. *Autonomic Neuroscience: Basic & Clinical* 2001; 90: 76-82.
24. Altman, DG. *Practical statistics for medical research*. Chapman & Hall, 1992.
25. Schroeder C, Victoria EB, Noreliffe LJ, Friedrich CL, Tank J, Jordan J, Hainsworth R. Water drinking acutely improves orthostatic tolerance in healthy subjects. *Circulation* 2002; 106: 2806-2811.
26. Shannon JR, Diedrich A, Biaggioni I, Tank J, Robertson RM, Robertson D, Jordan J. Water drinking as a treatment for orthostatic syndromes. *Am J Med* 2002; 112: 355-360.
27. Imholz BPM, Wieling W, Montfrans GAV, Wesseling KH. Fifteen years experience with finger arterial pressure monitoring: assessment of the technology. *Cardiovascular Research* 1998; 38: 605-616.
28. Endo Y, Torii R, Yamazaki F, Sagawa S, Yamauchi K, Tsutsui Y, Morikawa T, Shiraki K. Water drinking causes a biphasic change in blood composition in humans. *Pflügers Arch-Eur J Physiol* 2001; 442: 362-368.

29. Meyrelles SS, Tinucci T, Hollanda HEM, Mion D Jr. Baroreflex control of muscle sympathetic nerve activity in mild hypertension. *Am J Hypertens* 1997; 10: 162-167.
30. Grassi G, Colombo M, Seravalle G, Spaziani D, Mancia G. Dissociation between muscle and skin sympathetic nerve activity in essential hypertension, obesity, and congestive heart failure. *Hypertension* 1998; 31(1): 64-67.
31. Puddey IB, Vandongen R, Beilin LJ. Fluid temperature and volume dependence of the dissociated plasma epinephrine and norepinephrine response to drinking. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 62: 438-440.
32. Tavares FR, Peres-Polon VL, Corrêa FMA. Mechanisms involved in the water intake-related pressor response in the rat. *J Hypertens* 2002; 20: 295-302.
33. Endo Y, Yamauchi K, Tsutsui Y, Ishihara Z, Yamazaki F, Sagawa S, Shiraki K. Changes in blood pressure and muscle sympathetic nerve activity during water drinking in humans. *Japanese Journal of Physiology* 2002; 52: 421-427.
34. Rossi P, Andriessse GI, Oey PL, Wieneke GH, Roelofs JMM, Akkermans LMA. Stomach distension increases efferent muscle sympathetic nerve activity and blood pressure in healthy humans. *Journal of the Neurological Sciences* 1998; 161: 148-155.
35. Haberich FJ. Osmoreception in the portal circulation, *Federation Proceedings*, 1968; 27: 1137-1141.
36. Vacca G, Mary DA.SG, Battaglia A, Grossini E, Molinari C. The effect of distension of the stomach on peripheral blood flow in anaesthetized pigs. *Experimental Physiology* 1996; 81: 385-396.

**ANEXO A – Termo de Consentimento Pós-Informado**

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS**  
DA  
FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

**TERMO DE CONSENTIMENTO PÓS -INFORMAÇÃO**

(Instruções para preenchimento no verso)

**I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL**

1. NOME DO PACIENTE :.....  
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : ..... SEXO : .M F  
DATA NASCIMENTO: ...../...../.....  
ENDEREÇO ..... Nº ..... APTO: .....  
BAIRRO: ..... CIDADE .....  
CEP:..... TELEFONE: DDD (.....) .....
2. RESPONSÁVEL LEGAL .....  
NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.) .....  
DOCUMENTO DE IDENTIDADE : ..... SEXO: M F  
DATA NASCIMENTO.: ...../...../.....  
ENDEREÇO: ..... Nº ..... APTO: .....  
BAIRRO: ..... CIDADE: .....  
CEP: ..... TELEFONE: DDD (.....).....

**II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA**

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA . Efeitos hemodinâmicos da ingestão de água em indivíduos hipertensos.....
2. PESQUISADOR: Prof. Dr. Carlos Eduardo Negrão.....  
CARGO/FUNÇÃO: Diretor da Unidade de Reabilitação Cardiovascular e Fisiologia do Exercício - InCor - HC.FMUSP .....  
INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº .....  
UNIDADE DO HCFMUSP: Instituto do Coração.....
3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:
- |             |  |             |
|-------------|--|-------------|
| SEM RISCO   | RISCO MÍNIMO <input checked="" type="checkbox"/> | RISCO MÉDIO |
| RISCO BAIXO | RISCO MAIOR                                      |             |
- (probabilidade de que o indivíduo sofra algum dano como consequência imediata ou tardia do estudo)
4. DURAÇÃO DA PESQUISA : 12 meses.....

### III - REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA, CONSIGNANDO:

1. justificativa e os objetivos da pesquisa ; 2. procedimentos que serão utilizados e propósitos, incluindo a identificação dos procedimentos que são experimentais; 3. desconfortos e riscos esperados; 4. benefícios que poderão ser obtidos; 5. procedimentos alternativos que possam ser vantajosos para o indivíduo.

**1. Justificativa e os objetivos da pesquisa:** Alguns indivíduos podem apresentar uma elevação da pressão arterial após tomar água. Caso a ingestão de água eleve a pressão arterial de pessoas com pressão alta (hipertensão), isso poderia confundir o diagnóstico e o tratamento da pressão alta. Devido a isso, nós estamos estudando se tomar água eleva a pressão arterial de pessoas com pressão alta.

**2. Procedimentos que serão utilizados e propósitos, incluindo a identificação dos procedimentos que são experimentais:**

**Microneurografia:** serão colocadas duas agulhas bem finas na sua perna para sabermos a quantidade de atividade do seu nervo da perna.

**Pletismografia:** serão colocados dois manguitos, semelhantes ao aparelho de pressão, um no braço e um no punho, para medição da quantidade de sangue que vai passar pelo braço durante o exame.

**Eletrocardiografia:** serão colocados eletrodos no peito para controlar os batimentos do coração.

**Finapress:** será colocado um medidor de pressão no dedo médio da mão para se medir continuamente a pressão arterial.

**Ingestão de água:** serão ingeridos 500 ml de água mineral, o que poderá promover um aumento da pressão arterial.

**Coleta de sangue:** em quatro momentos diferentes, serão coletados 5-6 ml de sangue de uma veia braquial que estará, por meio de uma agulhinha, sendo mantida com solução fisiológica durante o procedimento.

**3. Desconfortos e riscos esperados:**

**Microneurografia:** Durante a colocação das agulhinhas na sua perna, você poderá ter a sensação de “choquinho” no peito do pé e dedos do pé, ou leve dor no local da agulha. Após o exame, você poderá sentir leve dor ou um leve choque ao tocar o local onde foi colocada a agulha ou até um pouco de fraqueza muscular na perna durante as duas primeiras semanas após o exame. Raramente (1 a cada 600 casos), estas sensações podem durar por um período de até 2-3 meses.

**Pletismografia:** não há riscos.

**Eletrocardiografia:** não há riscos.

**Finapress:** não há riscos.

**Ingestão de água:** Tomar água é uma atividade fundamental para a vida humana e que não acarreta nenhum risco. Mesmo assim, caso haja aumento da pressão arterial após a ingestão de água, esse será continuamente controlado.

**Coleta de sangue:** eventualmente pode ser observado pequeno hematoma no braço, no local em que será colocado a agulha para a coleta do sangue.

**4. Benefícios que poderão ser obtidos:**

Para você: A ingestão de água não trará nenhum benefício direto. A realização dos exames, possibilitará a avaliação cardiovascular.

Para os pesquisadores: Melhor compreensão dos efeitos cardiovasculares promovidos pela ingestão de água.

**5. Procedimentos alternativos que possam ser vantajosos para o indivíduo:** Nenhum.



#### **IV - ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA:**

Todos os participantes do estudo terão acesso, a qualquer tempo às informações sobre os procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa, inclusive para dirimir eventuais dúvidas.

Os participantes terão a liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e de deixar de participar do estudo, sem que isto traga prejuízo à continuidade da assistência.

Todos os resultados dos exames serão informados aos participantes da pesquisa, sendo que a identificação dos participantes permanecerá preservada.

Estará garantida a disponibilidade de assistência no HCFMUSP, por eventuais danos à saúde, decorrentes da pesquisa. Existindo a viabilidade de indenização por eventuais danos à saúde decorrentes da pesquisa.

---

#### **V. INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS E REAÇÕES ADVERSAS.**

Prof. Dr. Carlos Eduardo Negrão    Av.Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44 Tel: 3069-5699

---

#### **VI. OBSERVAÇÕES COMPLEMENTARES:**

---

#### **VII - CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO**

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Protocolo de Pesquisa

São Paulo,                      de                      de 2003.

---

assinatura do sujeito da pesquisa ou responsável legal

---

assinatura do pesquisador  
(carimbo ou nome Legível)

#### **INSTRUÇÕES PARA PREENCHIMENTO (Resolução Conselho Nacional de Saúde 196, de 10 outubro 1996)**

1. Este termo conterà o registro das informações que o pesquisador fornecerá ao sujeito da pesquisa, em linguagem clara e acessível, evitando-se vocábulos técnicos não compatíveis com o grau de conhecimento do interlocutor.
2. A avaliação do grau de risco deve ser minuciosa, levando em conta qualquer possibilidade de intervenção e de dano à integridade física do sujeito da pesquisa.
3. O formulário poderá ser preenchido em letra de forma legível, datilografia ou meios eletrônicos.
4. Este termo deverá ser elaborado em duas vias, ficando uma via em poder do paciente ou seu representante legal e outra deverá ser juntada ao prontuário do paciente.
5. A via do Termo de Consentimento Pós-Informação submetida à análise da Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa -CAPPesq deverá ser idêntica àquela que será fornecida ao sujeito da pesquisa.

**ANEXO B - Artigo**

**HAEMODYNAMICS AND AUTONOMIC EFFECTS OF ACUTE  
WATER INGESTION IN HYPERTENSIVE SUBJECTS**

Carine C. Callegaro, Ruy S. Moraes, Elton L. Ferlin, Carlos E. Negrão, Antonio C.P. Barreto, Eduardo M. Krieger, Ivani C. Trombeta, Maria U.P.B. Rondon, Marcelo S. Teixeira, Sandra C. Silva, Jorge P. Ribeiro

*Porto Alegre and São Paulo, Brazil*

**From the Cardiology Division, Hospital de Clínicas de Porto Alegre,**  
and Department of Medicine, Faculty of Medicine, Federal University of Rio Grande do Sul,  
Rua Ramiro Barcelos 2350,  
90035-007, Porto Alegre, RS, Brazil,

and Cardiovascular Rehabilitation and Exercise Physiology Unit,  
Heart Institute (InCor), University of São Paulo Medical School,  
São Paulo, Brazil.

Address for correspondence:

Jorge P. Ribeiro, MD, ScD  
Associate Professor and Chief, Cardiology Division,  
Hospital de Clínicas de Porto Alegre,  
Rua Ramiro Barcelos 2350,  
90035-007, Porto Alegre, RS, Brazil

Phone: +55 51 3168344  
Fax: +55 51 3168657  
E-mail: [jpribeiro@cpovo.net](mailto:jpribeiro@cpovo.net)

## ABSTRACT

**Introduction.** An acute water ingestion of 500 ml may significantly increase blood pressure in individuals with autonomic dysfunction. However, it doesn't seem to influence the pressure levels of young, healthy subjects. When a systemic arterial hypertension is present, alterations can occur in the autonomic modulation mechanism, and there is scientific evidence that acute water drinking is responsible for increases in the arterial blood pressure of laboratory rats with hypertension. However, in human subjects with hypertension, the effects of an acute water ingestion are not yet well known.

**Objectives.** The current study aims to evaluate haemodynamics and autonomic response to acute water ingestion in human subjects that have systemic arterial hypertension, as well as to study the physiological mechanisms underlying in the pressure elevation phenomena.

**Method.** The human subjects that participated were divided up into two study groups. The first group of eight subjects, had been diagnosed with stage I systemic hypertension (ages =  $42.5 \pm 7.8$  years; with a body mass index =  $27.1 \pm 3.4$  kg/cm<sup>2</sup>), and the second group consisted of 10 subjects that had normal pressure readings (ages =  $37.3 \pm 7.5$  years; with a body mass index equivalent to  $25.8 \pm 3.2$  kg/cm<sup>2</sup>). All participants had drunk 500ml of water, after resting for 30 minutes in the supine position. The following parameters were studied: arterial blood pressure (Finapres, Ohmeda), heart rate, forearm blood flow, forearm vascular resistance, and basal muscle sympathetic nerve activity after 10, 20, and 30 minutes, immediately following the acute water ingestion. Venous blood samples were collected during the basal period of 10 and 30 minutes after water drinking, in order to calculate plasmatic volume changes. Systolic pressure and heart rate variability were evaluated by spectral analysis, utilizing the Fast Fourier Transform.

**Results.** There was a significant maximum increase in systolic and diastolic arterial pressure, in both, hypertensive and normotensive human subjects, as a direct consequence of acute water ingestion. Systolic pressure increase was of  $19 \pm 7$  mmHg, in hypertensive subjects; while the same pressure increase was of  $17 \pm 7$  mmHg, for normotensive subjects, ( $p = 0.001$ ). Similarly, the diastolic pressure increase in hypertensive subjects had an equivalent to  $14 \pm 4$  mmHg, and in normotensive subjects showed an increase equivalent to  $14 \pm 5$  mmHg, ( $p = 0.001$ ). Also, both groups presented a significant maximum increase in forearm vascular resistance (Hypertensive =  $19 \pm 11$  units; normotensive =  $20 \pm 13$  units,  $p = 0.001$ ) and in muscle sympathetic nerve activity (Hypertensive =  $8 \pm 2$  bursts/min, normotensive =  $8 \pm 4$  bursts/min,  $p = 0.001$ ). After acute water ingestion, both, hypertensive and normotensive human subjects showed a decreased heart rate, forearm blood flow, and plasmatic volume. The heart rate decrease in hypertensive subjects was equal to  $-5.6 \pm 2.1$  beats/min; and for normotensive subjects was  $-5.4 \pm 7.3$  beats/min, ( $p = 0.002$ ), the forearm blood flow decrease in hypertensive subjects was  $-0.5 \pm 0.4$  ml/min/100 ml tissue, and in normotensive subjects was  $-0.7 \pm 0.6$  ml/min/100 ml tissue, ( $p = 0.001$ ), and the plasmatic volume drop in hypertensive subjects was  $-0.8 \pm 0.8$  %; and for normotensive subjects was  $-1.0 \pm 0.9$ %, ( $p = 0.002$ ). Heart rate and systolic arterial pressure variability were not altered by acute water ingestion.

**CONCLUSION.** An acute water ingestion equally increases systolic and diastolic arterial pressure in human subjects with stage I hypertension, as well as those normotensive ones,

probably by increasing peripheral vascular resistance, which is secondary to sympathetic activity.

**Key words:** water ingestion, autonomic nervous system, hypertension

## INTRODUCTION

An acute water ingestion of 500 ml may significantly increase for as much as 13 to 37 mmHg, the systolic arterial blood pressure in individuals with autonomic dysfunction.<sup>1,2,3,4</sup> In healthy aging human subjects, an acute ingestion of water may increase blood pressure for as much as 11 mmHg.<sup>1</sup> However, previous studies do not demonstrate the pressor effect on young individuals.<sup>3,5</sup>

Systemic arterial hypertension may accompany autonomic dysfunction with losses or lower baroreflex control,<sup>6</sup> progressive increase of sympathetic activity over the heart and peripheral circulation,<sup>6,7,8,9</sup> as well as reduction of parasympathetic activity.<sup>10</sup> The effects of water ingestion in studies of animal models with arterial hypertension, demonstrated conflicting results. The study of Zhang & Rockhold<sup>11</sup> showed that acute water drinking, elevated arterial blood pressure, in a similar way in spontaneously hypertensive and normotensive rats. Conversely, Hoffman et al,<sup>12</sup> found out that spontaneously hypertensive rats had a larger increase in arterial blood pressure than its normotensive counterparts, after acute water ingestion. The effects of an acute water ingestion in hypertensive humans are not yet well known, but animal experiments suggest the hypothesis that hypertensive individuals would equally reciprocate the increase in arterial pressure, after an acute ingestion of water. Therefore, the objective of the present study is to evaluate the haemodynamics and autonomic effects resulting from acute water drinking in human subjects diagnosed with systemic arterial hypertension, and to investigate the physiological mechanisms involved in such pressor response.

## METHODS

### Study patients

The study participants had the following gender and characteristics: 8 hypertensive individuals of which 4 were males; 10 normotensive subjects, of which 7 were males. The sample average age and mean body mass index can be found in Table 1. None of the individuals tested were smokers; dyslipidemic, had diabetes mellitus, stroke, coronary artery disease, or any cardiovascular, pulmonary or renal deficiencies. None of the participants practiced any sports or regular physical activities in the last six months prior to the study.

Hypertensive subjects were diagnosed through a screening of three separate arterial pressure measurements in different days (Table 1), in accordance to criteria from “The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure.”<sup>13</sup> At the time of entering the study, 5 hypertensive subjects were using hydrochlorothiazide 25 mg, which was suspended for four times its half-life before this study.

All subjects participated in the study of free will and signed a term of agreement. The study protocol was approved by the Human Subjects Protection Committee of the Heart Institute, and Hospital for Clinical Practice of the University of São Paulo School of Medicine.

### Study Protocol

Before study performance, the participants consumed a daily dose of 6 g of sodium chlorate during 3 days, on the third day a urine sample was collected after 24 hours, which was used to calculate the sodium contained in urine. Participants were also oriented to avoid

consumption of alcohol and caffeine; not to perform any physical exercises for the period of 24 hours, and to remain fasting for 10 hours. Drinking water was allowed up to 1 and a half hour prior to the study. Data collection was done between 08:00 and 12:00 AM,<sup>14</sup> once subjects had completely emptied their bladders.<sup>15</sup>

The “butterfly” needle was inserted into a forearm vein, and then injecting heparin afterwards (1 ml of heparin intravenous solution dissolved in 250 ml normal saline). Subjects were maintained in the supine position and resting for 30 minutes, immediately, it was taken out 1 ml of blood from the butterfly, then a 4 ml vial of blood containing EDTA was collected, while an administration of 0.8 ml of heparin (dissolved in saline solution) was being made after each blood sample collected. Such blood samples were taken after 10 and 30 minutes following water ingestion. The blood samples were then centrifuged to separate the hemoglobin and calculate the hematocrit (Sysmex, Kobe, Japan).

The arterial pressure; heart rate, forearm blood flow, and muscle sympathetic nerve activity were measured for 5 minutes immediately before, and at 10, 20 and 30 minute intervals after the acute 500 ml acute mineral water drinking (Crystal Fonte Del Rey Mineral Water Brand), which was left at room temperature (22°C), and had to be consumed in less than 5 minutes.

### **Hemodynamic Measurements**

The arterial pressure was continuously measured by non-invasive means utilizing a small pressure cuff set around the middle right hand finger and then connected to an arterial pressure monitor (Finapres, Ohmeda, Englewood, USA). During the pressure monitoring stage, the medical equipment was turned on to record the blood pressure for 5 minutes at a time, and immediately was turned off for a resting period of 2 minutes, in order to avoid



signal losses when low blood flow to the finger was present, thus, maintaining good signal quality.<sup>16</sup> These procedures were performed during all recording periods. The heart rate was continuously monitored through an electrocardiograph recording machine. Dynamic forearm blood flow was evaluated through venous occlusion plethysmography.<sup>17</sup> Initially, the subject's arm was positioned above heart level to ensure an adequate venous drainage. A silastic tube filled with Mercury and connected to a low pressure transducer, was placed around the forearm section, 5 cm apart from the radial-humeral joint and then hooked to a plethysmograph monitor (Hokanson, Bellevue, U.S.A.). An air cuff was placed around the wrist and another in the middle part of the arm. The wrist air cuff was inflated to 220 mmHg, 30 seconds before starting measurement procedure. The arm cuff was inflated to 60 mmHg during time intervals of 10 seconds for a period of 10 seconds as well. The pressure elevation in the silastic tube reflected the increase in blood volume within the forearm. The reproducibility of the forearm blood flow of the same individual, measured in different time intervals was equivalent to  $r = 0.93$ , at the laboratory setting were data was gathered.<sup>18</sup> Forearm vascular resistance was calculated by obtaining the ratio between the mean arterial pressure (expressed in mmHg), and the forearm blood flow (ml/min/100 ml tissue). Plasmatic volume changes were determined and expressed in percentage units, from hematocrit and hemoglobin values previously taken.<sup>19</sup>

### **Autonomic Measurements**

Muscle sympathetic nerve activity was determined through the direct multi-unit recording technique, using the efferent pathway of the post-ganglia muscle nerve bundle, located on the posterior part of the peroneal nerve, immediately below the fibula (fibular head).<sup>20</sup> Signal recordings were obtained through an implanted microelectrode into the

peroneal nerve and another reference microelectrode at approximately 1 cm apart from the first. Nerve signals were amplified by a gain factor of 50,000 to 100,000 and were electrically fed through a bandwidth filter (frequency: 200 to 2.0 KHz), then the signals were carried to a wave amplitude discriminator to be stored on a persistence display digital storage oscilloscope, and a sound box (sound amplifier and loudspeaker). For analysis and recording purposes, the filtered microneurography was fed through a Resistance-Capacitance Integrator (RC Integrator-with a time constant of 0.1 secs.), to obtain the average voltage of neural activity presented in the paper. The bursts of muscle sympathetic nerve activity were visually identified and expressed as bursts per minute. The heart rate and systolic arterial pressure variability was determined by spectral analysis, using the Fast Fourier Transform.<sup>21</sup> Analysis was made of low frequency (0.04-0.15 Hz), and high frequency components (0.15-0.5 Hz), and the relationship between them, every 5 minute segments. The density of spectral power was expressed in normalized units.<sup>4,22</sup> The respiratory frequency rate was controlled by a metronome and recorded as 12 movements per minute.<sup>23</sup>

### **Analysis and Data Acquisition**

Signals were obtained with a sample rate of 500 Hz through the WINDAQ Data Acquisition System (Windaq tm/ex software for windows by dataq, Ohio, USA), and quickly analyzed in the AT/CODAS program. Figure 1 shows a sample of the typical signals obtained in a subject.

### **Statistical Analysis**

The descriptive data is presented as a Mean Standard Deviation. Group characteristics were compared by the Student's t test and the Wilcoxon test. The double entry

variance analysis was utilized to evaluate haemodynamics to 10, 20, and 30 minutes of time response to water drinking, as well as to compare basal changes and its highest increase. In case of a significant F, the Post-Hoc comparisons of Tukey were performed, with an acceptable significance level of  $p < 0.05$ . The water ingestion effect was compared among groups, calculating the area under the curve then subtracting basal values from those obtained between 10 and 35 minutes after water intake.<sup>24</sup> For all analyses it was used the SPSS Statistical package version 10.0.

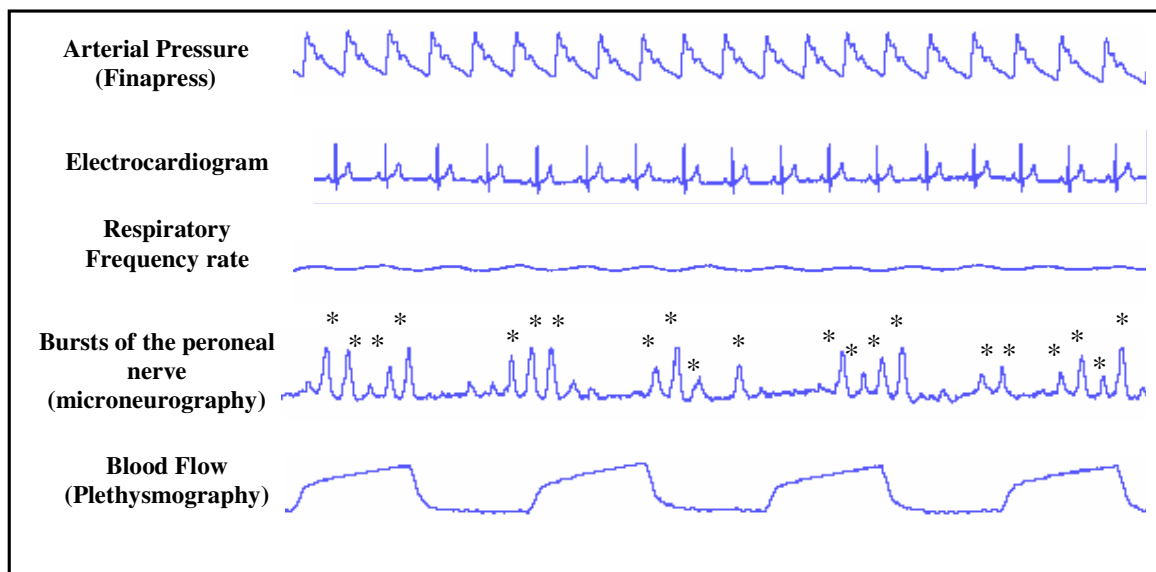


Figure 1- Random samples of typical signals obtained during experiment performance. \* corresponds to peroneal nerve bursts.

## RESULTS

### Basal Characteristics

The basal characteristics of individuals studied are shown in Fig. 1. They didn't differ in ages, body mass index, urinary sodium in mEq and in mEq/24 hours. Also, individuals studied didn't show differences in heart rate frequency, forearm blood flow, forearm vascular resistance, high and low frequency component of the systolic arterial pressure, just as there were no differences in the high and low frequency components of the heart rate, and the high/low frequency component ratio of the heart rate.

Hypertensive individuals presented increased systolic and diastolic arterial pressure levels, and more muscle sympathetic nerve activity at resting.

### Effects of acute water ingestion on haemodynamics behavior

The effects of acute water drinking over arterial pressure may be found in Fig. 2. There was an elevation of the arterial pressure value after the subjects drank 500 ml of water. The basal arterial pressure of hypertensive subjects was  $139 \pm 17 / 91 \pm 10$  mmHg, and the same parameter on the normotensive ones was  $124 \pm 13 / 74 \pm 11$  mmHg. Systolic and diastolic arterial pressures increased, following a period of 10 minutes after water drinking, with a consistent and persistent effect lasting 20 and 30 minutes. At 10 minutes, the systolic arterial pressure (Anova: Group = 0.03, Time = 0.028, Interaction = 0.86,  $p = 0.01$ ) and diastolic pressure (Anova: Group = 0.006, Time = 0.001, Interaction = 0.90,  $p = 0.001$ ) in hypertensive subjects were of  $146 \pm 16 / 97 \pm 16$  mmHg., and in normotensive subjects were  $134 \pm 11 / 83 \pm 9$  mmHg. At 20 minutes, the systolic arterial pressure ( $p = 0.019$ ) and diastolic arterial pressure ( $p =$

0.001), were kept high, with values corresponding to  $148\pm 16/99\pm 11$  mmHg in hypertensive subjects, and  $130\pm 14/83\pm 11$  mmHg in the normotensive ones. At 30 minutes, elevations in systolic arterial pressure ( $p = 0.03$ ) and diastolic arterial pressure ( $p = 0.001$ ), maintained a significant value corresponding to  $146\pm 16/97\pm 16$  mmHg in hypertensive subjects, and  $131\pm 18/83\pm 9$  mmHg in normotensive subjects (Figure 2).

Table 1. Basal Characteristics

Variables	Hypertensive (n = 8)	Normotensive (n = 10)	p
Age (years)	42±8	37±7	0.17
BMI (kg/cm <sup>2</sup> )	27±3	26±3	0.43
SAP (mmHg)	132±12*	113±7	0.001
DAP (mmHg)	92±7*	70±9	0.001
Na (mEq)	74±8	87±10	0.37
Na (mEq/24hours)	95±10	127±15	0.10
HRF (beats/min)	64±12	62±7	0.8
FBF (ml/min/100 ml tissue)	2.4±0.8	2.3±0.9	0.71
FVR (units)	49±17	49±31	0.97
MSNA (bursts/min)	28±11*	22±3	0.002
LFC-SAP (nu)	56±10	51±10	0.31
HFC-SAP (nu)	36±7	42±9	0.14
LFC-HR (nu)	48±10	44±11	0.47
HFC-HR (nu)	42±6	46±10	0.38
LF/HF-HR (nu)	1.2±0.4	1.0±0.5	0.56

Table 1. Age, BMI (body mass index) and basal values of SAP (systolic arterial pressure), DAP (diastolic arterial pressure), HRF (heart rate frequency), FBF (forearm blood flow), FVR (forearm vascular resistance), MSNA (muscle sympathetic nerve activity), LFC-SAP (low frequency component of systolic arterial pressure), HFC-SAP (high frequency component of systolic arterial pressure), LFC-HR (low frequency component of the heart rate), HFC-HR (high frequency component of the heart rate) LF/HF-HR ratio (Low frequency/high frequency ratio of the heart rate).

Values expressed as Mean Standard Deviation. MSNA was evaluated by the Wilcoxon test; remaining variables were evaluated by the Student's t test; \* =  $p < 0.05$ .

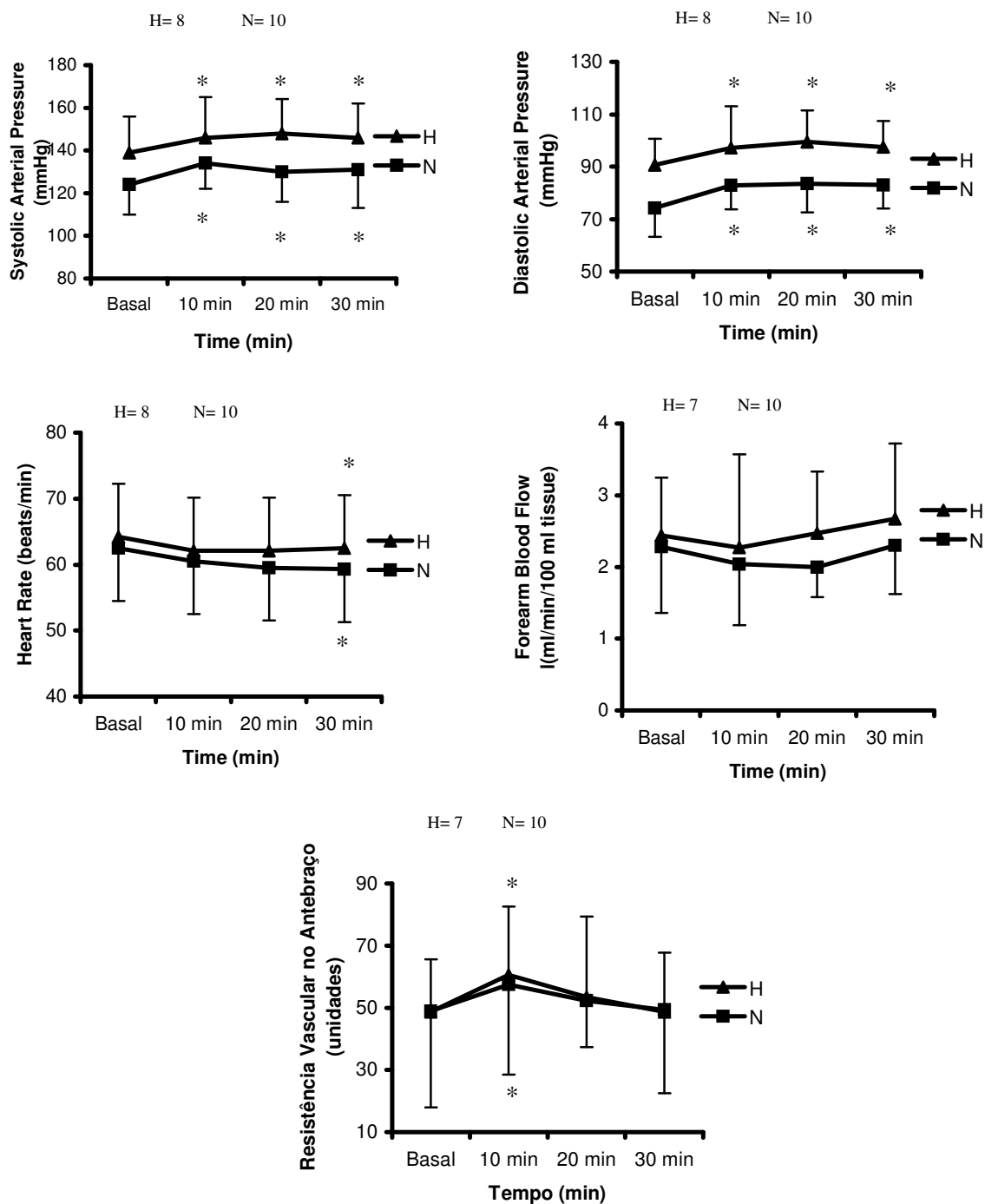


Figure 2. Haemodynamics effect of acute water ingestion on systolic and diastolic pressure, heart rate frequency, forearm blood flow, and forearm vascular resistance. H = hypertensive individuals N = normotensive individuals. \* =  $p < 0.05$  different from basal state.

The maximum pressure effects from acute water drinking were significant and similar in hypertensive and normotensive subjects, in that responses developed 23 minutes after water ingestion. Systolic pressure showed a maximum increase of  $19\pm 7$  mmHg (from  $139\pm 15$  mmHg to  $158\pm 15$  mmHg) in hypertensive subjects, and of  $17\pm 7$  mmHg (from  $125\pm 13$  mmHg to  $142\pm 14$  mmHg, Anova: Group = 0.03; Time = 0.001, Interaction = 0.59,  $p = 0.001$ ) in normotensive subjects. Diastolic pressure was increased by  $14\pm 4$  mmHg (from  $91\pm 10$  mmHg to  $105\pm 12$  mmHg,  $p = 0.001$ ) in hypertensive subjects, and  $14\pm 5$  mmHg (from  $74\pm 11$  mmHg to  $88\pm 10$  mmHg, Anova: Group = 0.006; Time = 0.001, Interaction = 0.92,  $p = 0.001$ ) in normotensive subjects. Changes in systolic and diastolic pressures were also similar between hypertensive and normotensive subjects, when the area under the curve was calculated. The mean area under the curve corresponding to systolic pressure change was equivalent to  $223\pm 212$  mmHg/min in hypertensive subjects, while the same parameter was of  $211\pm 190$  mmHg/min in normotensive ones ( $p = 0.90$ ). Regarding the average value of the area under the curve, it was of  $216\pm 127$  mmHg/min in hypertensive subjects and of  $262\pm 137$  mmHg/min for normotensive subjects ( $p = 0.47$ ).

The highest value of systolic pressure increase did not correlate to urinary sodium excretion within 24 hours (Hypertensives =  $r = 0.19$ ;  $p = 0.64$ ; normotensives =  $r = -0.37$ ;  $p = 0.32$ ) and with the age of individuals (Hypertensives =  $r = -0.24$ ;  $p = 0.55$ ; normotensives =  $r = -0.34$ ;  $p = 0.32$ ). Likewise, there wasn't any correlation between basal systolic pressure and maximum systolic pressure elevation after water drinking (Hypertensives =  $r = 0.17$ ;  $p = 0.64$ ; normotensives =  $r = 0.28$ ;  $p = 0.42$ ).

Basal heart rate in hypertensive subjects was of  $64\pm 12$  beats/min and in the normotensive ones was of  $64\pm 7$  beats/min. Fig. 2 shows that there weren't any changes in heart rate at 10 minutes (Hypertensives =  $62\pm 9$  beats/min; normotensives =  $61\pm 7$  beats/min, Anova: Group = 0.56, Time = 0.04, Interaction = 0.67,  $p = 0.93$ ) and at 20 minutes after water

ingestion (Hypertensives =  $62 \pm 9$  beats/min; normotensives =  $60 \pm 7$  beats/min,  $p = 0.55$ ). However, there was a significant heart rate reduction after 30 minutes of acute water ingestion in both hypertensive subjects (corresponding to  $62 \pm 9$  beats/min) and normotensive ones (corresponding to  $59 \pm 7$  beats/min,  $p = 0.008$ ).

The largest heart rate reduction occurred after 29 minutes following the water drinking event, and it belonged to the hypertensive subjects. After 22 minutes following an acute water ingestion, the same parameter reductions were obtained from the normotensive subjects. The heart rate was reduced down to  $-5 \pm 2$  beats/min (from  $64 \pm 12$  beats/min to  $59 \pm 6$  beats/min) in hypertensive subjects, and in  $-5 \pm 7$  beats/min (from  $62 \pm 7$  beats/min to  $57 \pm 7$  beats/min, Anova: Group = 0.64, Time = 0.001, Interaction = 0.94,  $p = 0.001$ ) in the normotensive subjects. There was no significant difference between hypertensive and normotensive subjects when the corresponding areas under the curve were calculated for heart rate changes after acute water drinking ( $-55 \pm 180$  beats/min<sup>2</sup>) and ( $-85 \pm 57$  beats/min<sup>2</sup>,  $p = 0.66$ ), which were the readings respectively figured out from hypertensive and normotensive subjects.

The effects of acute water ingestion on the forearm blood flow are depicted in Fig. 2. The basal values for forearm blood flow were of  $2.4 \pm 0.8$  ml/min/100 ml tissue, in hypertensive subjects, and of  $2.3 \pm 0.9$  ml/min/100 ml tissue in normotensive ones. Water drinking didn't change forearm blood flow after 10 minutes (Hypertensives =  $2.3 \pm 1.3$  ml/min/100 ml tissue; normotensives =  $2.0 \pm 0.8$  ml/min/100 ml tissue, Anova: Group = 0.43, Time = 0.17, Interaction = 0.74); after 20 minutes (Hypertensives =  $2.5 \pm 0.9$  ml/min/100 ml tissue; normotensives =  $2.00 \pm 0.4$  ml/min/100 ml tissue), and after 30 minutes (Hypertensives =  $2.7 \pm 1.1$  ml/min/100 ml tissue; normotensives =  $2.3 \pm 0.7$  ml/min/100 ml tissue).

The largest reduction in forearm blood flow occurred at approximately 17 minutes after water ingestion, corresponding to  $-0.5 \pm 0.4$  ml/min/100 ml tissue (from  $2.4 \pm 0.8$



ml/min/100 ml tissue, to  $1.96 \pm 0.8$  ml/min/100 ml tissue) in hypertensive subjects, and a reduction of  $-0.7 \pm 0.6$  ml/min/100 ml tissue (from  $2.3 \pm 0.8$  ml/min/100 ml tissue, to  $1.6 \pm 0.5$ , Anova: Group = 0.56, Time = 0.001, Interaction = 0.54,  $p = 0.001$ ) in normotensive subjects. There weren't any differences in the area under the curve corresponding to forearm blood flow changes after acute water ingestion, between hypertensive subjects ( $2.2 \pm 18.6$  ml/min/100 ml tissue/min), and normotensive ones ( $-6.6 \pm 16.3$  ml/min/100 ml tissue/min,  $p = 0.31$ ).

The basal value corresponding to forearm vascular resistance in hypertensive subjects was of  $49 \pm 17$  units and that of normotensive subjects was of  $49 \pm 31$  units. Forearm vascular resistance was increased after 10 minutes of water drinking (Hypertensives =  $61 \pm 22$  units; normotensives =  $58 \pm 29$  units, Anova: Group = 0.94, Time = 0.023, Interaction = 0.95,  $p = 0.002$ ), with values closer to the basal state, settling down after 20 minutes (Hypertensives =  $53 \pm 26$  units; normotensives =  $52 \pm 15$  units,  $p = 0.36$ ); and after 30 minutes (Hypertensives =  $49 \pm 19$  units; normotensives =  $49 \pm 27$  units,  $p = 0.94$ ).

Maximum reading of forearm vascular resistance in hypertensive subjects was obtained after 23 minutes of water ingestion, and after 18 minutes following acute water ingestion in normotensive subjects. Forearm vascular resistance showed an increase of  $19 \pm 11$  units in hypertensive subjects (from  $49 \pm 15$  to  $68 \pm 24$  units) and of  $20 \pm 13$  units in the normotensive ones (from  $49 \pm 29$  units to  $69 \pm 33$  units, Anova: Group = 0.94, Time = 0.001, Interaction = 0.87,  $p = 0.001$ ). There weren't any differences in the area under the curve that represents forearm vascular resistance variation after water drinking, between hypertensive subjects ( $171 \pm 337$  units/min) and the normotensive ones ( $161 \pm 306$  units/min,  $p = 0.95$ ).

Plasmatic volume in hypertensive subjects was reduced by ( $n = 7$ ) -  $0.8 \pm 0.8$  % after 10 minutes of their acute water ingestion, and in normotensive individuals was of ( $n = 7$ ) -  $1.0 \pm 0.9$  % (Anova: Group = 0.46, Time = 0.046, Interaction = 0.54,  $p = 0.002$ ). There weren't

any significant changes in plasmatic volume of hypertensive and normotensive individuals at 30 minutes following water ingestion, corresponding to  $-0.3 \pm 1.8\%$  and  $-1 \pm 1.4\%$ , ( $p = 0.17$ ), respectively.

### **Water drinking effects on autonomic control**

A high water intake didn't alter mean values of muscle sympathetic nerve activity, which is expressed in discharges/min after 10, 20 and 30 minutes (Table 2). However, maximum values representing muscle sympathetic nerve activity that occurred at approximately 23 minutes after water drinking, revealed an increase in muscle sympathetic nerve activity, which was similar, between hypertensive and normotensive subjects, corresponding to  $8 \pm 2$  bursts/min (from  $28 \pm 10$  bursts/min to  $36 \pm 12$  bursts/min) and  $8 \pm 4$  bursts/min (from  $22 \pm 3$  bursts/min to  $30 \pm 4$  bursts/min, Anova: Group = 0.25, Time = 0.001, Interaction = 0.70,  $p = 0.001$ ), respectively (Figure 3). No differences were observed in the area under the curve representing the muscle sympathetic nerve activity variation after water drinking, between hypertensive ( $63 \pm 101$  bursts/min<sup>2</sup>) and normotensive subjects ( $86 \pm 114$  bursts/min<sup>2</sup>,  $p = 0.72$ ).

Table 2. Autonomic variables.

<b>Variables</b>	<b>Groups</b>	<b>Basal</b>	<b>10 min</b>	<b>20 min</b>	<b>30 min</b>
MSNA (bursts/min)	Hypertensives (n = 5)	28±11	31±13	30±10	29±11
	Normotensives (n = 7)	22±3	26±4	25±6	24±6
LF-SAP (nu)	Hypertensives (n = 7)	56±10	51±12	51±9	50±10
	Normotensives (n = 8)	51±11	51±7	51±13	51±13
HF-SAP (nu)	Hypertensives (n = 7)	36±7	41±11	42±7	46±4
	Normotensives (n = 8)	42±8	41±6	41±12	41±10
LF-HR (nu)	Hypertensives (n = 7)	48±10	43±8	43±4	42±8
	Normotensives (n = 8)	44±11	47±10	45±14	48±13
HF-HR (nu)	Hypertensives (n = 7)	42±6	43±7	46±4	47±7
	Normotensives (n = 8)	46±10	43±8	45±11	41±10
LF/HF-HR (nu)	Hypertensives (n = 7)	1.2±0.4	1.0±0.4	1±0.2	0.9±0.3
	Normotensives (n = 8)	1.0±0.5	1.2±0.5	1.1±0.6	1.3±0.7

Table 2. Muscle sympathetic nerve activity and variability of the systolic pressure and heart rate. MSNA (Muscle sympathetic nerve activity, Anova: Group = 0.25, Time = 0.098, Interaction = 0.93), LF-SAP (low frequency component of the systolic arterial pressure, Anova: Group = 0.83, Time = 0.47, Interaction = 0.39), HF-SAP (high frequency component of the systolic arterial pressure, Anova: Group = 0.95, Time = 0.15, Interaction = 0.04), LF-HR (low frequency component of the heart rate, Anova: Group = 0.68, Time = 0.87, Interaction = 0.04), HF-HR (high frequency component of the heart rate), Anova: Group = 0.83, Time = 0.67, Interaction = 0.08) and LF/HF-HR (low frequency/high frequency ratio of the heart rate, Anova: Group = 0.51, Time = 0.82, Interaction = 0.04).

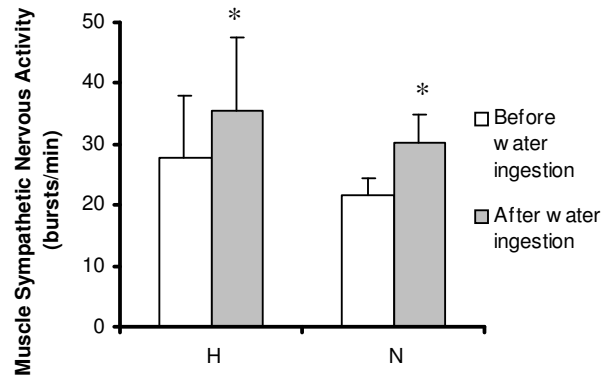


Figure 3. Maximum muscle sympathetic nerve activity after water ingestion. H = hypertensive individuals N = normotensive individuals. \*  $p < 0.05$  different from basal state

The autonomic cardiovascular control was evaluated through a spectral analysis of the systolic pressure and heart rate. One hypertensive and two normotensive subjects were excluded, due to poor quality signal from artifact, and frequent cardiac arrhythmias.

Acute water ingestion didn't change the high and low frequency spectral components of the systolic pressure, just as there were no changes identified in the high and low frequency spectral analysis of the heart rate, including the ratio between low and high frequencies of such heart rate (table 2).

## DISCUSSION

In the current study, we have demonstrated that an acute water ingestion equally increased systolic and diastolic pressures in hypertensive and normotensive subjects. The pressor effect observed was accompanied by an increase in the forearm vascular resistance of the muscle sympathetic nerve activity and a reduction in heart rate. Water drinking promoted in hypertensive subjects, a maximum elevation of the systolic and diastolic pressures, which was of 19/14 mmHg, respectively. The same is true for normotensive subjects that have shown an increased of 17/13 mmHg, respectively. Up to the present moment, the pressor effect of acute water ingestion in systemic arterial hypertension, had only been demonstrated in rats.

Previous studies that have evaluated the effects of water ingestion in young and healthy individuals, presented controversial results, perhaps for having used a different protocol and age range. In the Jordan and et al<sup>1</sup> study, subjects with an average age of 25 years didn't show increases in arterial blood pressure after drinking 480 ml of water in the sitting down position. Routledge et al<sup>3</sup> didn't find any alteration in the arterial pressure of subjects between the ages of 24 and 34 years, after drinking 500 ml of water and having been evaluated in the supine laying down position, similarly to Scott et al,<sup>5</sup> when they studied subjects with an average age of 40 years who had ingested water in the semi-supine position. Up to the current moment, the only study that had demonstrated arterial pressure increase in young subjects, following an acute water ingestion was performed by Schroeder et al.<sup>25</sup> In this study, subjects with an average age of 30 years showed only an increase in diastolic pressure. Following a 15 minute resting period, subjects were tilted to a 30° angle position, to ease off the water drinking process, and then returning to the supine position for another 15 minutes. Evaluation of the effect over arterial pressure for only 15 minutes, could have hampered

observation of a maximum effect development, which generally occurs within the first 30 minutes.<sup>1,2</sup> Evaluating a sample with an average age of 57 years, Jordan et al<sup>1</sup> demonstrated an elevation of 11 mmHg., in systolic pressure. In our study, an acute water ingestion not only increased the systolic pressure, but the diastolic one as well, in normotensive individuals with an average age of 37 years. However, there was no correlation between the age and maximum pressure response.

Our results differ from other studies, possibly for methodologic reasons. In diverse studies, the observation period for water drinking varied from 15 to 120 minutes.<sup>1,2,3,4,5,25,26</sup> In this study, we took care to only analyze the first 35 minutes following acute water ingestion, to avoid autonomic and haemodynamic effects caused by bladder distension.<sup>15</sup> Data collection was made under room temperature control and ingested water. Sodium consumption was controlled for three days prior to data collection time, without having any differences between the tested groups regarding urine excreted sodium expressed in =mEq and mEq/24 hours. To ensure high quality of the arterial pressure wave, testing was interrupted every 8 minutes.<sup>27</sup> In our investigation, in the same manner of the Endo et al study,<sup>28</sup> water ingestion provoked a small reduction in plasmatic volume after 10 minutes. Apparently, the pressure response obtained by acute water ingestion doesn't seem to be caused by an increase in plasmatic volume, that is, when a 480 ml, 5% glucose solution was intravenously administered to individuals with classic autonomic dysfunction, their plasmatic volume increased by 5.3% and their systolic pressure was elevated by 18 mmHg. The 480ml water ingestion didn't modify plasmatic volume, but it increased arterial pressure by 52mmHg.<sup>1</sup> In accordance to what was already observed by other authors, in our study, hypertensive individuals showed a larger basal muscle sympathetic nerve activity, as compared to normotensive subjects,<sup>7,8,29,30</sup> with an increase in both study groups after water drinking.<sup>5</sup> The acute water ingestion promoted an increase in sympathetic nerve activity, with elevations of noradrenalin concentration levels in

healthy subjects,<sup>1,5,31</sup> and, in subjects with atrophy of multiple systems, the arterial pressure elevation can be eliminated by autonomic blockage with trimethaphane.<sup>1</sup> The pressor effect of water ingestion in rats, can be neutralized with mecamlamine ganglionar blockage.<sup>32</sup> As already described by other authors, in our study, the forearm vascular resistance, became elevated in both groups after water drinking.<sup>2,4,5,25</sup> Despite spectral components of the heart rate and systolic pressure not having been affected by acute water ingestion, the observed reduction of heart rate suggests a possible increase in vagal modulation, so described by other authors,<sup>3,4</sup> in response to increased sympathetic activity.<sup>1,5</sup>

It is likely that a reflex response,<sup>1,4</sup> manifested by activation or firing up of the sympathetic system be involved around the pressor effect of water drinking. However, the stimuli that generate afferent information, are not yet known, but they could be influenced by alterations in osmolarity,<sup>1,3,5,26</sup> by stimulation of the oropharyngeal region,<sup>33</sup> by stomach distention,<sup>34</sup> or temporary prolapse of the urinary bladder.<sup>15</sup> The changes in osmolarity<sup>35</sup> could perhaps influence a pressure response. However, it seems that there is no difference between arterial pressure of rats that ingested water, in relationship to those that took a saline solution (0,9%), suggesting then, that osmoreceptors wouldn't be involved in the pressor response.<sup>32</sup> In healthy subjects, a gastric infusion of 500 ml of water didn't change arterial pressure, which was demonstrated during acute water drinking,<sup>33</sup> suggesting that the pressor effect would probably be dependent on the oropharyngeal stimuli, but not on the distention of stomach walls. However, in studies with human subjects<sup>34</sup> gastric distention was responsible for elevations in arterial pressure and muscle sympathetic nerve activity. In animal modeling studies<sup>36</sup> a section of the vagal nerve and alpha-adrenergic chemical blockage, totally abolished the pressor effect of gastric distention, suggesting that the afferent limb of the vagal nerve and sympathetic efferents would then be responsible for arterial pressure elevation. A stressed or prolapsed bladder may also elevate arterial pressure and muscle sympathetic nerve

activity.<sup>15</sup> It still remains uncertain though, to what extent stomach distention and prolapsed bladder really influence the pressor effect of water ingestion. There is strong evidence that water ingestion promotes a reaction or sympathetic response and peripheral vasoconstriction, both have been confirmed in this study, but we have to be very cautious because the exact mechanisms involved in the complex pressor response, deserve further investigation.

### **Clinical Implications**

In our study we have demonstrated that an acute water ingestion, increases arterial pressure of hypertensive and normotensive subjects alike. Furthermore, our data suggests that acute water drinking may interfere in the evaluation of basal arterial pressure, up to 35 minutes prior to verification of such arterial pressure.

### **Study Limitations**

Since we have only evaluated subjects diagnosed with a stage I systemic arterial hypertension, the findings of the current study cannot be generalized for hypertensive subjects that are found in more advanced stages of the arterial hypertension disease. Some hypertensive subjects in our study, made use of diuretics (n = 5), and therefore, presented a controlled arterial pressure, but they had such medication suspended for 4 half-life periods, before conducting the study.

The non-invasive measuring technique, that of course, has some limitations and drawbacks,<sup>27</sup> was primarily used for determination of raw systolic pressure, and it was accomplished with the help of a Finapres pressure apparatus, that predictably reproduced the mean values obtained from the invasive, intra-arterial true reading method. The spectral



analysis of the non-invasive mean systolic pressure could be interpreted as overestimated, in comparison to the spectral analysis of the invasive, true systolic pressure measuring method.<sup>16</sup> Rightly so, in this study only the spectral components of the systolic pressure were analyzed, for revealing a superior signal pick up quality to that of diastolic arterial pressure.

## CONCLUSION

An acute ingestion of water in the order of 500 ml, increases in a similar way, both systolic and diastolic pressure readings of stage I hypertensive and normotensive subjects. Probably by increasing peripheral vascular resistance, which would be a secondary response to the sympathetic feedback signal.

## REFERENCES

1. Jordan J, Shannon JR, Black BK, Ali Y, Farley M, Costa F, Diedrich A, Robertson R, M, Biaggioni I, Robertson D. The pressor response to water drinking in humans. A sympathetic reflex? *Circulation* 2000; 101: 504-509.
2. Cariga P, Mathias CJ. Haemodynamics of the pressor effect of oral water in human sympathetic denervation due to autonomic failure. *Clin Sci* 2001; 101: 313-319.
3. Routledge HC, Chowdhary S, Coote JH, Townend JN. Cardiac vagal response to water ingestion in normal human subjects. *Clin Sci (Lond)* 2002; 103(2): 157-62.
4. Tank J, Schroeder MS, Diedrich A, Sharma Am, Luft FC, Jordan J. Pressor effect of water drinking in tetraplegic patients may be a spinal reflex. *Hypertension* 2003; 41: 1234-1239.
5. Scott EM, Greenwood JP, Gilbey SG, Stoker JB, Mary Dasg. Water ingestion increases sympathetic vasoconstrictor discharge in normal human subjects. *Clin Sci* 2001; 100: 335-342.
6. Grassi G, Cattaneo BM, Seravalle G, Lanfranchi A, Mancia G. Baroreflex control of sympathetic nerve activity in essential and secondary hypertension. *Hypertension* 1998; 31[part 1]: 68-72.
7. Greenwood JP, Stoker JB, Mary, DASG. Single-unite sympathetic discharge: quantitative assessment in human hypertensive disease. *Circulation* 1999; 100 (12): 1305-1310.
8. Floras JS, Hara K. Sympathoneural and haemodynamic characteristics of young subjects with mild essential hypertension. *Journal of Hypertension* 1993; 11: 647-655.

9. Singh JP, Larson MG, Tsuji H, Evans JC, O'Donnell CJ, Levy D. Reduced heart rate variability and new-onset hypertension. Insights into pathogenesis of hypertension: The framingham heart estudy. *Hypertension* 1998; 32: 293-297.
10. Guzzetti S, Piccaluga E, Casati R, Cerutti S, Lombardi F, Pagani M, Malliani A. Sympathetic predominance in essential hypertension: a study employing spectral analysis of heart rate variability. *Journal of Hypertension* 1988; 6: 711-717.
11. Zhang T, Rockhold RW. Sucrose drinking reduces dorsal hypothalamic b-endorphin levels in spontaneously hypertensive rats but not in wistar-kyoto rats. *Brain Research Bulletin* 1993; 32: 261-265.
12. Hoffman WE, Phillips MI, Wilson E, Schmid PG. A pressor response associated with drinking in rats. *Proceedings of the Experimental Biology and Medicine* 1977; 154: 121-124.
13. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *JAMA* 2003; 283: 2560-2572.
14. Furlan R, Guzzetti S, Crivellaro W, Dassi S, Tinelli M, Baselli G, Cerutti S, Lombardi F, Pagani M, Malliani A. Continuous 24-hour assessment of the neural regulation of systemic arterial pressure and RR variabilities in ambulant subjects. *Circulation* 1990; 81: 537-547.
15. Fagius J, Karhuvaara S. Sympathetic activity and blood pressure increases with bladder distension in humans. *Hypertension* 1989; 14: 511-517.

16. Omboni S, Parati G, Frattola A, Mutti E, Di Rienzo M, Castiglioni P, Mancia G. Spectral and sequence analysis of finger blood pressure variability. Comparison with analysis of intra-arterial recordings. *Hypertension* 1993; 22:26-33.
17. Wilkinson IB, Webb DJ. Venous occlusion plethysmography in cardiovascular research: methodology and clinical applications. *J Clin Pharmacol* 2001; 52: 631-646.
18. Roveda F, Middlekauff HR, Rondon MUPB, Reis SF, Souza M, Nastari L, Barretto ACP, Krieger EM, Negrão CE. The effects of exercise training on sympathetic neural activation in advanced heart failure a randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 854-60.
19. Dill DB, Costill DL. Calculation of percentage changes in volumes of blood, plasma, and red cells in dehydration. *J Appl Physiol* 1974; 37: 247-248.
20. Vallbo AB, Hagbarth KE, Wallin BG. Microneurography: how the technique developed and its role in the investigation of the sympathetic nervous system. *J Appl Physiol* 2004; 96: 1262-2069.
21. Polanczyk CA, Rohde LEP, Moraes RS, Ferlin EL, Leite C, Ribeiro JP. Sympathetic nervous system representation in time and frequency domain indices of heart rate variability. *Eur J Appl Physiol* 1998; 79: 69-73.
22. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability. *Circulation* 1996; 93: 1043-1065.
23. Pagani M, Lucini D. Autonomic dysregulation in essential hypertension: insight from heart rate and arterial pressure variability. *Autonomic Neuroscience: Basic & Clinical* 2001; 90: 76-82.

24. Altman, DG. Practical statistics for medical research. Chapman & Hall, 1992.
25. Schroeder C, Victoria EB, Noreliffe LJ, Friedrich CL, Tank J, Jordan J, Hainsworth R. Water drinking acutely improves orthostatic tolerance in healthy subjects. *Circulation* 2002; 106: 2806-2811.
26. Shannon JR, Diedrich A, Biaggioni I, Tank J, Robertson RM, Robertson D, Jordan J. Water drinking as a treatment for orthostatic syndromes. *Am J Med* 2002; 112: 355-360.
27. Imholz BPM, Wieling W, Montfrans GAV, Wesseling KH. Fifteen years experience with finger arterial pressure monitoring: assessment of the technology. *Cardiovascular Research* 1998; 38: 605-616.
28. Endo Y, Torii R, Yamazaki F, Sagawa S, Yamauchi K, Tsutsui Y, Morikawa T, Shiraki K. Water drinking causes a biphasic change in blood composition in humans. *Pflügers Arch-Eur J Physiol* 2001; 442: 362-368.
29. Meyrelles SS, Tinucci T, Hollanda HEM, Mion D Jr. Baroreflex control of muscle sympathetic nerve activity in mild hypertension. *Am J Hypertens* 1997; 10: 162-167.
30. Grassi G, Colombo M, Seravalle G, Spaziani D, Mancia G. Dissociation between muscle and skin sympathetic nerve activity in essential hypertension, obesity, and congestive heart failure. *Hypertension* 1998; 31(1): 64-67.
31. Puddey IB, Vandongen R, Beilin LJ. Fluid temperature and volume dependence of the dissociated plasma epinephrine and norepinephrine response to drinking. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 62: 438-440.

32. Tavares FR, Peres-Polon VL, Corrêa FMA. Mechanisms involved in the water intake-related pressor response in the rat. *J Hypertens* 2002; 20: 295-302.
  
33. Endo Y, Yamauchi K, Tsutsui Y, Ishihara Z, Yamazaki F, Sagawa S, Shiraki K. Changes in blood pressure and muscle sympathetic nerve activity during water drinking in humans. *Japanese Journal of Physiology* 2002; 52: 421-427.
  
34. Rossi P, Andriessse GI, Oey PL, Wieneke GH, Roelofs JMM, Akkermans LMA. Stomach distension increases efferent muscle sympathetic nerve activity and blood pressure in healthy humans. *Journal of the Neurological Sciences* 1998; 161: 148-155.
  
35. Haberich FJ. Osmoreception in the portal circulation, *Federation Proceedings*, 1968; 27: 1137-1141.
  
36. Vacca G, Mary DA.SG, Battaglia A, Grossini E, Molinari C. The effect of distension of the stomach on peripheral blood flow in anaesthetized pigs. *Experimental Physiology* 1996; 81: 385-396.