

MODULAÇÃO DO PROCESSO DE ADAPTAÇÃO DOS BARORRECEPTORES  
POR DIFERENTES AGENTES HIPOTENSORES.

Tese apresentada à Faculdade de  
Medicina de Ribeirão Preto da  
Universidade de São Paulo, para  
a obtenção do título de Mestre  
em Fisiologia.

Orientador: Prof. Dr. Hélio César Salgado

Ribeirão Preto  
1990

O trabalho experimental desta tese foi desenvolvido no laboratório de Fisiologia Cardiovascular do departamento de Fisiologia da faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo.

#### Técnicos do laboratório

Jaci Aírton Castania

Leni Gomes Heck Bonagamba

Mauro de Oliveira

## AGRADECIMENTOS

Prof. Dr. Hélio César Salgado, pela confiança e boa orientação.

Profa. Dra. Maria Cristina, pelo exemplo de docente e pesquisadora.

Prof. Dr. Wamberto Varanda e Prof. Dr. Marcus Lira Brandão, pelo apoio técnico e moral.

Prof. Dr. Elisardo Corral Vasquez, pelo exemplo de mestre.

Prof. Dr. Dalton Valentin Vassallo, pela iniciação científica.

Prof. Dr. Antônio de Melo Cabral, pela constante presença nos momentos mais importantes.

Aos demais professores do Departamento de Ciências Fisiológicas da Universidade Federal do Espírito Santo, pelo crédito a mim confiado.

Ao Sr. Hidelberto Caldo, pelo preparo das drogas.

As secretárias Elisa, Denise e Marilda pela dedicação.

## ÍNDICE

INTRODUÇÃO.....	01
MATERIAL E MÉTODOS.....	08
1. Animais Experimentais.....	08
2. Níveis de hipotensão.....	08
3. Registro das descargas dos barorreceptores..	08
4. Canulação dos vasos.....	08
5. Registro da pressão arterial.....	10
6. Tratamentos.....	10
7. Protocolo Experimental.....	14
8. Análise Estatística.....	14
RESULTADOS.....	15
1. Hemorragia Controlada .....	16
2. Captopril crônico associado à hemorragia.....	19
3. Captopril agudo associado à hemorragia.....	22
4. Fenoxibenzamina.....	25
5. MgSO4 .....	28
6. Arfonad .....	28
7. Prazosin .....	34
8. Nifedipina .....	37

## INTRODUÇÃO

A adaptação dos barorreceptores foi primeiramente descrita por McCubbin e cols. (1956), como sendo um deslocamento da faixa de descarga destes receptores para níveis de hipertensão. Eles observaram que cães com hipertensão perinefrítica crônica exibiam a mesma atividade sincronizada dos barorreceptores quando comparados aos cães normotensos. O processo de adaptação crônica dos barorreceptores foi extensivamente estudado por outros autores (Kedzi e Wernemark, 1958; Aars, 1968; Bristow e cols. 1969; Ueda e cols., 1966). Em 1970, Krieger descreveu a sequência (6 a 48h) da adaptação dos barorreceptores na hipertensão aguda por coarctação da aorta abdominal. Posteriormente, Salgado e Krieger (1973), demonstraram que esta adaptação, poderia ser rapidamente (6h) revertida (reversão da adaptação), quando ratos com hipertensão renal crônica (Goldblatt 1 rim, 1 "clip"), tinham a pressão arterial normalizada pela desoclusão da artéria renal. Estes autores (Salgado e Krieger, 1978) demonstraram, ainda, que a adaptação dos barorreceptores poderia ocorrer em níveis hipotensores partindo-se de uma normotensão. A adaptação à hipotensão foi completa 48 horas após os animais terem sido tratados com reserpina (2mg/kg), ou parcial, 15 min ou 6 horas após uma hipotensão hemorrágica mantida. Surgiu assim, o conceito de adaptação rápida (após 15 minutos), onde os barorreceptores apresentavam um deslocamento da sua faixa de descarga para os novos níveis pressóricos em um curto intervalo de tempo.

Apesar de comprovada a existência da adaptação aguda dos barorreceptores, pouco se sabe sobre os mecanismos que os levam a se adaptarem ou reverterem a adaptação. Trabalhos anteriores já especulavam a possibilidade de algumas drogas atuarem no processo de adaptação dos barorreceptores. Jarisch e cols. (1951), observaram que a administração de KCL ou ATP no seio carotídeo de cães e gatos *in situ*, produzia um aumento na atividade dos barorreceptores. Landgren (1952), demonstrou que a noradrenalina quando aplicada nos barorreceptores do seio carotídeo de cães e gatos, também *in situ*, causava um aumento na frequência de descarga desses receptores, sem alterar a pressão arterial. Krieger e cols. (1966), demonstraram que a injeção local de brádicinina, calidina e eledoisina no seio carotídeo de cães, causavam um significativo aumento nas descargas destes receptores, sem alterarem a pressão arterial.

Recentemente, vários trabalhos têm confirmado a ação de várias substâncias no processo de adaptação dos barorreceptores, uma vez que elas são capazes de alterar a sensibilidade e/ou deslocar a pressão limiar de descarga dos mesmos. Kunze (1979), observou que o sódio, o potássio e o cálcio, quando aplicados no seio carotídeo de gatos *in vitro*, alteravam a atividade dos barorreceptores. Neste estudo, grandes concentrações de sódio na solução de perfusão, causavam uma redução na sensibilidade e um aumento na pressão limiar de descarga dos barorreceptores. Essas alterações podiam ser revertidas quando se reduzia o cálcio na solução

de perfusão. O magnésio também produzia uma redução na sensibilidade e um aumento na pressão limiar de descarga dos barorreceptores. Dessa forma, segundo a autora, a atividade dos barorreceptores seria dada pelo balanço entre estes íons, uma vez que poderiam alterar diretamente a atividade dos mesmos. Andresen e cols.(1979), demonstraram em arco aórtico isolado de ratos, que o aumento da concentração de cálcio na solução de perfusão, produzia um aumento na pressão limiar de descarga e uma redução na sensibilidade dos barorreceptores, enquanto que maiores concentrações de potássio causava uma redução na pressão limiar de descarga e na sensibilidade dos mesmos. Também foi observado em arco aórtico isolado de ratos, que a perfusão com maiores concentrações de cálcio causava uma redução nas descargas dos barorreceptores, enquanto que grandes concentrações de potássio produziam um aumento nas descargas dos mesmos (Thoren e cols.,1983). A depressão pós-excitatória, normalmente observada em ratos hipertensos e normotensos, estava abolida quando o arco aórtico destes animais era perfundido com soluções contendo baixas concentrações de potássio ou ouabaína. Em consequência disso, observou-se uma redução na pressão limiar e um aumento nas descargas dos barorreceptores. Quando o potássio era novamente adicionado ao banho, ou a ouabaína retirada, a depressão pós-excitatória reaparecia (Saum e cols.,1976). Observação semelhante foi feita por Ishiko e cols.(1976), quando comprovou que a ouabaína provocava um aumento na frequência de



descarga dos barorreceptores em arco aórtico de coelhos normotensos, *in situ* e *in vitro*.

Heesch e cols. (1983), demonstraram que, quando o seio carotídeo de cães normotensos, *in situ*, era banhado com solução contendo baixas concentrações de cálcio, havia um aumento nas descargas dos barorreceptores. A veratrina adicionada à solução de perfusão, produzia um aumento nas descargas dos barorreceptores. Esta resposta era abolida quando o verapamil era adicionado ao banho. Em outro estudo (Heesch e cols., 1984), estes autores procuraram demonstrar a importância da bomba de sódio/potássio no processo de adaptação dos barorreceptores por meio de uma preparação do seio carotídeo de cães, *in situ*. Eles observaram que quando a solução de perfusão continha ouabaina ou baixas concentrações de potássio, o processo de adaptação dos barorreceptores à alterações mantidas na pressão arterial, não ocorria. Além das evidências favoráveis à atuação de drogas sobre os barorreceptores, demonstradas nas preparações isoladas, vários autores (McLeay e cols., 1983; Ferguson e Dorsey, 1985; Chaix e cols., 1986), estudando animais intactos, demonstraram que a nifedipina poderia aumentar a sensibilidade do reflexo barorreceptor, sugerindo uma ação direta deste antagonista de cálcio na aferência.

Alterações na atividade dos barorreceptores provocadas por drogas simpatomiméticas têm sido extensivamente sugeridas na literatura. Kunze e cols. (1984), ao estudar o arco aórtico isolado de ratos desprovidos da camada média (musculatura

lisa), demonstrou que a noradrenalina, ao ser perfundida na solução, causava um aumento na frequência dos potenciais de ação dos barorreceptores. Esta resposta excitatória estava presente, mesmo que a musculatura estivesse relaxada pela fentolamina, sugerindo um efeito direto da noradrenalina sobre o barorreceptor. Resultados semelhantes foram obtidos por Holmes e cols. (1984), utilizando preparações do seio carotídeo de coelhos, *in situ*. Eles demonstraram que a noradrenalina e a vasopressina, quando injetadas no seio carotídeo produziam um aumento na frequência de descarga dos barorreceptores. Munch e cols. (1987 B), observaram dois tipos de respostas à noradrenalina nas descargas dos barorreceptores, quando utilizou preparações isoladas do arco aórtico de ratos. A primeira resposta, que chamou de unimodal, foi evidenciada pela redução no diâmetro do vaso e inibição das descargas dos barorreceptores, quando a noradrenalina era adicionada ao banho. Esta resposta foi bloqueada pelo prazosin ou pelo nitroprussiato de sódio. A segunda resposta, foi chamada bimodal porque a adição de noradrenalina ao banho causava uma excitação inicial seguida por uma inibição na atividade do barorreceptor. Esta excitação inicial não dependia de alterações no diâmetro do vaso uma vez que o nitroprussiato não a bloqueava. Se ao invés de utilizar a noradrenalina exógena, fosse feita uma estimulação elétrica da eferência simpática, obtinha-se uma resposta idêntica àquela observada quando a noradrenalina exógena era utilizada (Munch e cols., 1987 A). A vasopressina também parece ter um efeito

estimulatório sobre a atividade dos barorreceptores, pois quando infundida, é capaz de estimular a descarga de uma fibra única, isolada do nervo aórtico (Abboud e cols., 1986).

Recentemente, Salgado e Krieger (1988), utilizando preparações *in vivo*, com os barorreceptores aórticos de ratos, demonstraram que a adaptação aguda dos barorreceptores, pode ser modulada por diferentes vasodilatadores, após 15 minutos de redução mantida na pressão arterial em ratos normotensos ou hipertensos crônicos, modelo 1 rim, 1 "clip". Eles observaram que, quando uma hipotensão (redução na pressão arterial média de 33%) era produzida pela infusão com nitroprussiato de sódio, a adaptação dos barorreceptores era total ( $96 \pm 3\%$ ). O deslocamento da pressão diastólica dos animais era igualmente acompanhado pela pressão limiar sistólica de descarga dos barorreceptores. Por outro lado, o verapamil ou a hemorragia controlada produziam adaptações apenas parciais ( $46 \pm 4\%$  e  $39 \pm 2\%$  respectivamente). A pressão limiar sistólica de descarga não deslocava com a mesma magnitude que a pressão diastólica dos animais. Esses diferentes níveis de adaptação observados, caracterizavam uma diferente modulação exercida pelos diferentes vasodilatadores e, segundo os autores, poderia resultar de uma ação desigual na transdução do impulso nos barorreceptores, produzida pelos diferentes tratamentos.

Diante das evidências favoráveis à atuação de drogas nos barorreceptores, o objetivo deste trabalho foi investigar, a

exemplo do verapamil e do nitroprussiato de sódio (Salgado e Krieger, 1988), a modulação do processo de adaptação dos barorreceptores, após uma hipotensão mantida por 15 min, por outros agentes hipotensores (nifedipina, captopril, prazosin, fenoxibenzamina e MgSO<sub>4</sub>). Destaca-se que, cada uma destas drogas representa um grupo de agentes com um mecanismo próprio de ação vasodilatadora. Dessa forma, quantificou-se a adaptação induzida pelos vasodilatadores (medindo-se as variações no limiar de descarga em função das variações da pressão diastólica dos animais). Como as administrações (crônica e aguda) de captopril não induziram um nível de hipotensão comparáveis aos demais agentes hipotensores, o protocolo com o inibidor da enzima conversora de Angiotensina I em II, foi associado à hemorragia controlada.

## MATERIAL E MÉTODOS

### 1. Animais Experimentais

Foram estudados 8 grupos experimentais (cada grupo com N= 8) de ratos Wistar machos, normotensos, com peso variando de 250 a 300g, provenientes do Biotério Central da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo.

Todos os procedimentos cirúrgicos foram realizados sob anestesia do Tionembutal (Tiopental Sódico 50mg/kg/i.p., Laboratório Abbot).

### 2. Níveis de hipotensão

Em todos os grupos foram utilizados animais com níveis de pressão arterial média (PAM) compreendidos dentro da faixa de 100 a 130 mmHg. A hipotensão mantida por 15 minutos variou de 30 a 40% da PAM inicial. As concentrações das drogas foram ajustadas, de maneira que fossem obtidos em todos os grupos, níveis similares de hipotensão.

### 3. Registro das descargas dos barorreceptores

A área dos barorreceptores era alcançada por meio de uma incisão mediana ventral no pescoço. Após o afastamento da musculatura para-traqueal (músculos esternohióide, esternocleidomastóide e digástrico), na região próxima ao feixe vâsculo-nervoso (simpático, carótida e vago), um grupo de fibras foi isolado (figura 1), com auxílio de uma lupa (Zeiss, mod. 64394). A seguir, as fibras nervosas foram



FIGURA I : Aferência do Barroreceptor isolado com auxílio da lupa.

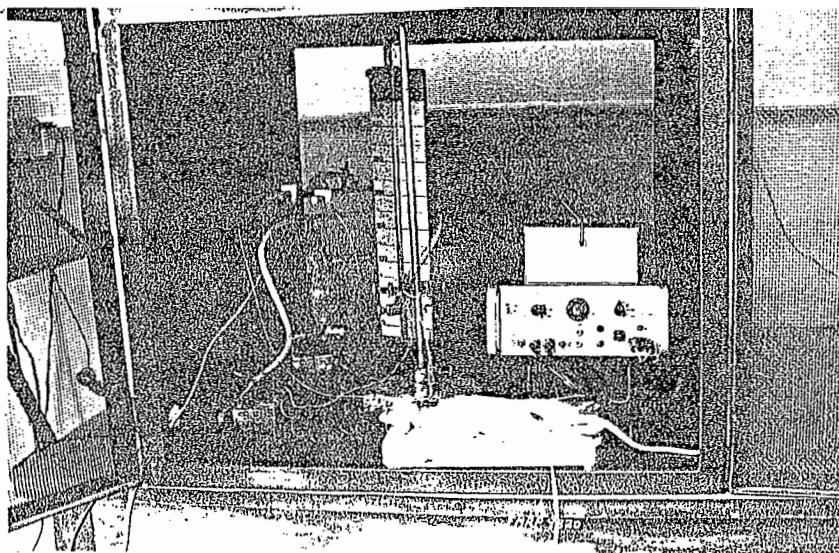


FIGURA II: Gaiola de Faraday, onde os animais permaneciam durante os experimentos.

colocadas sobre um par de eletrodos de aço inoxidável, e os potenciais de ação foram amplificados por meio de um pré-amplificador (Princeton Applied Research, mod. TM 13) e levados até um osciloscópio (Tektronix, mod. 502-A). A identificação dos barorreceptores foi confirmada pelas descargas típicas visualizadas no osciloscópio e ouvidas em um sistema de som acoplado. Esses sinais foram armazenados em um gravador (Hewlett-Packard, mod.3969 . A). Durante todo o experimento, os animais permaneciam em uma gaiola de Faraday devidamente aterrada (figura 2 ).

#### 4. Canulação dos vasos

A carótida e a artéria femoral foram canuladas com um tubo de polietileno (PE 50 Clay-Adams) para o registro da pressão arterial e produção de hemorragia controlada, respectivamente. A determinação da faixa de descarga dos barorreceptores foi feita por meio de variações súbitas na volemia, e conseqüentemente na pressão arterial, por meio da hemorragia controlada. A veia femoral foi canulada com PE 50 para infusão das drogas.

#### 5. Registro da Pressão Arterial

A cânula introduzida na carótida foi conectada a um transdutor de pressão (Statham, mod. P23-Gb), o qual foi acoplado a um registrador termo-sensível (Hewlett Packard, mod.7848 A) e a um osciloscópio de congelamento de imagem



(Tektronix mod.5113). Simultaneamente com os potenciais de ação do nervo aórtico, o sinal da pressão arterial foi armazenado no gravador para posterior análise. Uma faixa de papel milimetrado na tela do osciloscópio permitia calibrar e quantificar os valores de pressão arterial pulsátil (PAP) anteriormente gravados..

#### 6. Tratamentos

Com o objetivo de produzir uma hipotensão súbita e mantida por 15 minutos, os seguintes tratamentos foram utilizados:

##### a. Hemorragia.

Neste grupo, considerado controle para o efeito hipotensor, nenhuma droga foi administrada, e a hipotensão desejada foi mantida somente pela hemorragia controlada. O volume retirado foi em média de 0.8 ml/100 g de peso.

b. Captopril. Esta droga foi administrada crônica e agudamente:

- Cronicamente: os animais foram tratados por 6 dias consecutivos (30 mg/kg/p.o.) no mesmo horário (8:00h). A pressão arterial foi verificada antes de iniciar o tratamento, por meio da pletismografia de cauda, e pela medida direta, após receberem a última dose de captopril. Para testar o bloqueio da enzima conversora, as respostas hipertensoras da angiotensina I (30 ng/100 g) e da angiotensina II (30 ng/100

g) foram comparadas antes do início do experimento. O bloqueio da enzima conversora era caracterizado pela ausência de resposta pressora à AI (30 ng/100 g) após o captopril.

- Agudamente: o captopril (1mg/100g/i.v) era administrado 10 minutos antes de ser produzida a hipotensão pela hemorragia. O bloqueio da enzima conversora também era testado pela injeção de angiotensina I e II (ambas na dose de 30ng/100g) antes e após o captopril. O bloqueio da enzima conversora era caracterizado pela ausência de resposta pressora a AI após o captopril.

Como os tratamentos crônico e agudo com captopril não produziam quedas significativas na pressão arterial, uma hemorragia controlada durante 15 minutos permitia a obtenção da hipotensão desejada.

#### c. Dibenzilina (Fenoxibenzamina)

Os animais recebiam uma injeção única (1 mg/100 g/i.v, bolus) da droga. O bloqueio dos receptores alfa 1 foi testado pela quantificação da resposta pressora à injeção de fenilefrina (0.2 ug/100 g/i.v) antes e após o tratamento com a dibenzilina. O bloqueio dos receptores alfa-adrenérgicos foi caracterizado pela ausência de resposta pressora à fenilefrina após a administração de fenoxibenzamina.

#### d. MgSO4

Neste grupo os animais receberam a substância (4 mg/100 g/min.) por uma infusão i.v., por meio de uma bomba peristáltica (Milan), de velocidade controlada. O volume administrado não ultrapassava a 0.03 ml/min/100 g e a infusão tinha a duração máxima de 15 minutos. A constatação da ação do MgSO<sub>4</sub> foi feita somente pela sua ação hipotensora atingindo um nível de pressão adequada.

#### e. Trimetafan (Arfonad)

A droga foi infundida i.v. (0.2 mg/100 kg/min.), por uma bomba peristáltica (Milan) e o volume administrado também não ultrapassava a 0.03 ml/min/100 g. O bloqueio ganglionar foi comprovado em um grupo à parte, pela abolição da resposta à estimulação do coto distal do vagal (5v, 2ms, 30Hz, Machado e cols., 1983 ), após o arfonad.

#### f. Prazosin.

O prazosin (1 mg/100 g) foi administrado agudamente i.v., no início do experimento. O bloqueio dos receptores alfa 1-adrenérgicos era testado pela quantificação da resposta pressora à fenilefrina (0.2 u/100 g/i.v.) antes e após o prazosin. O bloqueio dos receptores alfa 1 adrenérgicos foi caracterizados pela ausência de resposta pressora à fenilefrina após o prazosin.

#### g. Nifedipina

Esta droga foi indundida (5µg/100 g), por uma bobmba peristáltica (Milan). A constatação da ação da nifedipina foi

feita somente pela sua ação hipotensora que determinou o nível de hipotensão desejado.

## 7. Protocolo Experimental

Em todos os grupos foi obtida uma hipotensão da ordem de 30 a 40% abaixo da PAM controle, mantida por 15 minutos. Esta hipotensão foi produzida pela droga, ou por associação desta à hemorragia controlada, quando o agente hipotensor por si só, não foi capaz de produzir queda da PAM adequada e rápida, ou seja, de magnitude comparável aos demais agentes. Este era o caso dos tratamentos crônico e agudo com captopril.

Uma vez calibrados os sistemas de registro, e gravadas a pressão arterial e a atividade dos barorreceptores no controle, variações súbitas (30-40 seg) na pressão arterial foram produzidas pela retirada e reinfusão rápida de sangue na artéria femoral, para determinar-se a pressão limiar de descarga dos barorreceptores na normotensão (controle). A seguir, uma hipotensão de 30 a 40% foi produzida por 15 minutos (pela droga ou por associação desta com a hemorragia controlada), quando então a pressão limiar de descarga dos barorreceptores foi novamente determinada. Após a suspensão da droga, ou reinfusão do sangue retirado pela hemorragia, a pressão limiar de descarga foi outra vez determinada ao fim de 15 minutos.

O cálculo utilizado para verificação do grau da adaptação foi:  $[\Delta LS/\Delta PD \times 100]$  (Salgado e Krieger, 1988), onde:  $\Delta LS$ = variação da pressão sistólica limiar de descarga (mmHg),  $\Delta PD$ = variação da pressão diastólica do animal (mmHg). Este índice tem sido demonstrado ser reproduzível com fidelidade e é representativo da faixa de descarga dos barorreceptores nas diferentes situações, ou sejam, normotensão, hipotensão e hipertensão.

#### 7. Análise Estatística

Para comparações no mesmo grupo, foi utilizado o teste t pareado, que determinava se a adaptação foi total ou parcial. Para comparações entre os grupos foram utilizados o teste t não pareado e a análise de variância pelo teste F, os quais quantificavam as diferenças nos níveis de adaptação dos barorreceptores.

## RESULTADOS

## 1. HEMORRAGIA CONTROLADA

Os valores individuais da pressão arterial pulsátil dos animais, e da pressão limiar de descarga, também pulsátil, dos barorreceptores aórticos, em normotensão (pré tratamento), em hipotensão (tratamento) e após a reversão à normotensão (pós-tratamento), são apresentados na tabela I. Observa-se que a hemorragia controlada produziu uma redução na PAM de  $40 \pm 3\%$  (de  $121 \pm 3$  para  $73 \pm 5$  mmHg) e que esta hipotensão mantida por 15 minutos, resultou em um índice de adaptação parcial dos barorreceptores de  $49 \pm 5\%$ . Isto porque, para uma variação da pressão diastólica ( $\Delta PD$ ) de  $51 \pm 3$  mmHg, a pressão limiar sistólica ( $\Delta PS$ ) variou  $25 \pm 3$  mmHg. A figura III mostra que antes do tratamento os valores de PD ( $112 \pm 4$  mmHg) e do LS ( $100 \pm 7$  mmHg), não apresentavam diferenças significativas, o mesmo não ocorrendo durante o tratamento ( $61 \pm 5$  e  $82 \pm 4$  mmHg, respectivamente). Esta diferença significativa entre a pressão diastólica e a pressão limiar sistólica caracteriza uma adaptação parcial aos níveis de hipotensão. No pós tratamento, apesar da reversão da adaptação não ter sido quantificada, nota-se na figura III que a normalização da pressão arterial foi acompanhada pela pressão limiar de descarga dos barorreceptores, uma vez que não há diferença significativa entre a pressão diastólica ( $117 \pm 3$  mmHg) e a pressão limiar sistólica ( $110 \pm 4$  mmHg). Esta equivalência entre a pressão diastólica e a pressão limiar

## HEMORRAGIA

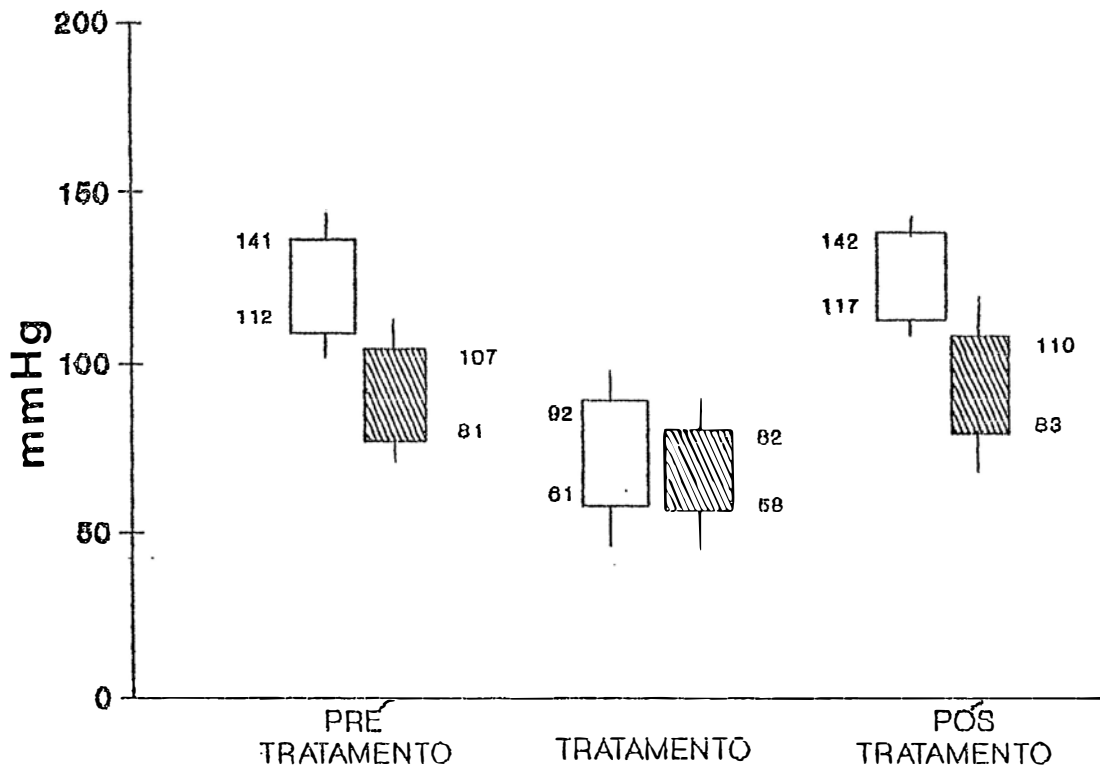


FIGURA III : Efeito da hemorragia controlada sobre a pressão arterial pulsátil, e a pressão limiar de descarga, também pulsátil, do barorreceptores aórticos de ratos anestesiados. Barras claras representam as médias das pressões pulsáteis ( $\pm$  EPM) dos animais, e as barras hachuradas as médias das pressões limiares ( $\pm$  EPM) de descargas, também pulsáteis, dos barorreceptores, nos diferentes períodos.



TABELA I: Valores de Pressão Arterial Pulsátil ( $\Delta$ PAP; mmHg), da Pressão Limiar de Descarga (Limiar; mmHg), variação da Pressão Arterial Média ( $\Delta$ PAM; mmHg) e do grau de Adaptação dos barorreceptores (Adaptação), antes (pré-tratamento), durante (tratamento) e após a reversão da hipotensão (pós-tratamento), produzida pela hemorragia controlada.

RATO	PRÉ-TRATAMENTO		TRATAMENTO				PÓS-TRATAMENTO	
	PAP	LIM IAR	PAP	LIM IAR	$\Delta$ PAM	ADAPTAÇÃO	PAP	LIM IAR
					(%)	(%)		
1	130/100	90/70	85/50	65/40	44	50	135/110	90/55
2	135/105	100/70	80/40	80/50	54	60	140/115	110/75
3	150/120	110/90	110/80	95/75	31	23	150/130	120/105
4	140/125	100/80	85/75	80/60	37	40	150/125	100/85
5	140/100	110/80	100/55	75/45	40	77	135/110	110/75
6	135/120	115/80	95/60	80/55	42	33	140/120	110/75
7	150/125	115/80	100/75	80/60	37	30	150/125	120/100
8	140/100	120/100	80/50	100/75	47	80	140/100	120/90
$\bar{x} \pm$ EPM	141 $\pm$ 3/112 $\pm$ 4 (121 $\pm$ 3)	107 $\pm$ 4/81 $\pm$ 3 (91 $\pm$ 3)	92 $\pm$ 4/61 $\pm$ 5 (73 $\pm$ 5)	82 $\pm$ 4/58 $\pm$ 4 (66 $\pm$ 4)	40 $\pm$ 3	49 $\pm$ 5	142 $\pm$ 2/117 $\pm$ 3 (123 $\pm$ 3)	110 $\pm$ 4/83 $\pm$ 5 (91 $\pm$ 5)

sistólica indica uma reversão total (completa) da adaptação dos barorreceptores aos níveis de normotensão.

## 2. TRATAMENTO CRÔNICO COM CAPTOPRIL ASSOCIADO À HEMORRAGIA

Como o tratamento crônico com o captopril não foi capaz de produzir uma hipotensão adequada, foi necessária uma associação com hemorragia controlada, para obtenção do nível de queda da pressão arterial média (PAM) desejado. Os valores individuais da pressão arterial pulsátil (PAP) dos animais e da pressão limiar de descarga, também pulsátil, dos barorreceptores aórticos em normotensão (pré tratamento), em hipotensão (tratamento) e após a reversão à normotensão (pós Tratamento) são apresentados na tabela II. Observa-se que a hemorragia controlada durante 15 min associada ao tratamento crônico com captopril produziu uma redução na PAM de  $33 \pm 2\%$  (de  $113 \pm 2$  para  $77 \pm 2$  mmHg) induzindo uma adaptação total dos barorreceptores ( $91 \pm 8\%$ ), ou seja, para uma variação da pressão diastólica de  $35 \pm 4$  mmHg, a pressão limiar de descarga sistólica variou  $32 \pm 4$  mmHg. A figura IV demonstra que, os valores de pressão diastólica ( $110 \pm 2$  mmHg) e da pressão limiar sistólica ( $105 \pm 2$  mmHg) não apresentaram diferenças significativas antes e durante o tratamento crônico com captopril associado à hemorragia controlada, o que caracterizou uma adaptação total dos barorreceptores para os níveis hipotensores. Nota-se ainda na figura IV, que no pós tratamento a normalização da pressão arterial foi

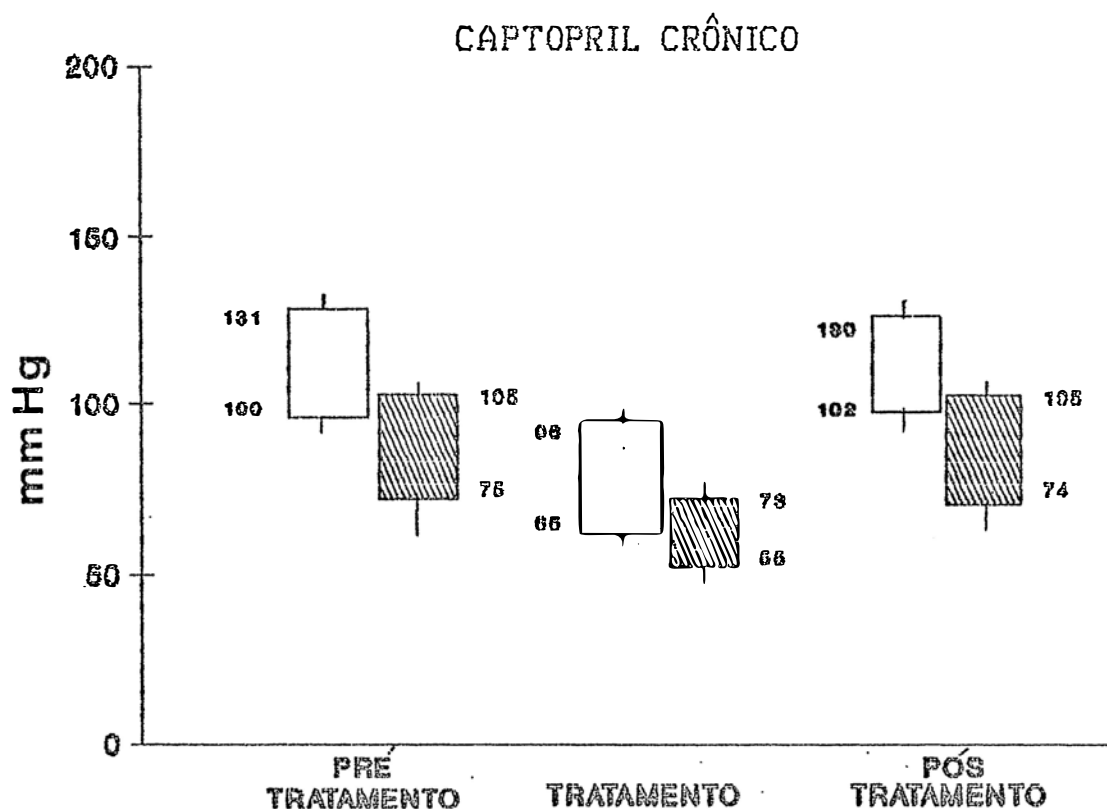


FIGURA IV: Efeito da hemorragia controlada, associada ao tratamento crônico com captopril (30 ng/kg./p.o.), sobre a pressão arterial pulsátil e a pressão limiar de descarga, também pulsátil, dos barorreceptores aórticos de ratos anestesiados. Barras claras representam as médias das pressões pulsáteis ( $\pm$  EPM) dos animais, e as barras hachuradas as médias das pressões limiares (+ EPM) de descargas dos barorreceptores nos diferentes períodos.

TABELA II: Valores de Pressão Arterial Pulsátil ( $\Delta$ PAP; mmHg), da Pressão Limiar de Descarga (Limiar; mmHg), variação da Pressão Arterial Média ( $\Delta$ PAM; mmHg) e do grau de Adaptação dos barorreceptores (Adaptação), antes (pré-tratamento), durante (tratamento) e após a reversão da hipotensão (pós-tratamento), produzida pelo tratamento crônico com captopril associado à hemorragia.

RATO	PRÉ-TRATAMENTO		TRATAMENTO				PÓS-TRATAMENTO	
	PAP	LIMIAR	PAP	LIMIAR	$\Delta$ PAM (%)	ADAPTAÇÃO (%)	PAP	LIMIAR
1	135/90	100/50	100/50	75/50	36	62	140/95	100/50
2	125/100	110/75	100/62	75/50	32	92	135/110	100/75
3	130/100	100/65	90/50	50/30	40	100	130/100	80/50
4	130/110	110/90	95/70	75/50	35	87	130/110	120/100
5	135/100	100/70	95/70	80/70	31	66	120/100	110/75
6	135/115	117/100	95/65	80/70	41	80	130/110	115/95
7	135/100	105/80	95/75	70/60	26	120	140/100	100/75
8	120/90	95/70	100/75	80/60	18	100	120/95	100/70
$\bar{X}$ -EPM	131 <sup>±</sup> 2/100 <sup>±</sup> 2 (113 <sup>±</sup> 2)	105 <sup>±</sup> 2/75 <sup>±</sup> 5 (87 <sup>±</sup> 4)	96 <sup>±</sup> 1/65 <sup>±</sup> 2 (77 <sup>±</sup> 2)	73 <sup>±</sup> 2/55 <sup>±</sup> 2 (64 <sup>±</sup> 3)	30 <sup>±</sup> 2	91 <sup>±</sup> 8	130 <sup>±</sup> 2/102 <sup>±</sup> 2 (115 <sup>±</sup> 2)	105 <sup>±</sup> 2/74 <sup>±</sup> 3 (84 <sup>±</sup> 6)

acompanhada pela pressão limiar de descarga dos barorreceptores, não havendo diferença significativa entre a pressão diastólica ( $102 \pm 2$  mmHg) e a pressão limiar de descarga ( $103 \pm 2$ ), indicando também uma reversão completa da adaptação dos barorreceptores à normotensão.

### 3. TRATAMENTO AGUDO COM CAPTOPRIL ASSOCIADO À HEMORRAGIA

Assim como o tratamento crônico, o tratamento agudo com captopril (10 minutos antes do início do experimento), não foi capaz de produzir uma redução adequada na PAM, de maneira que a hemorragia controlada foi aqui, também, associada. Os valores individuais deste grupo são apresentados na tabela III. Observa-se que a hemorragia controlada associada ao tratamento agudo com captopril, resultou em uma hipotensão (PAM) de  $30 \pm 2\%$  (de  $114 \pm 3$  para  $80 \pm 3$  mmHg), induzindo uma adaptação quase que total dos barorreceptores, com um índice de  $73 \pm 7\%$ , ou seja, para uma variação da pressão diastólica de  $30 \pm 3$  mmHg, a pressão limiar de descarga sistólica variou  $22 \pm 2$  mmHg. A figura V ilustra que, antes do tratamento agudo com captopril, os valores de pressão diastólica ( $101 \pm 3$  mmHg) e de pressão limiar sistólica ( $102 \pm 4$  mmHg), não apresentavam diferenças significativas, enquanto que durante o tratamento estes valores diferiam entre si ( $71 \pm 3$  e  $80 \pm 3$  mmHg, respectivamente). Esta diferença significativa caracterizou também aqui, uma adaptação parcial aos níveis de hipotensão, porém relativamente próxima do grupo tratado cronicamente com

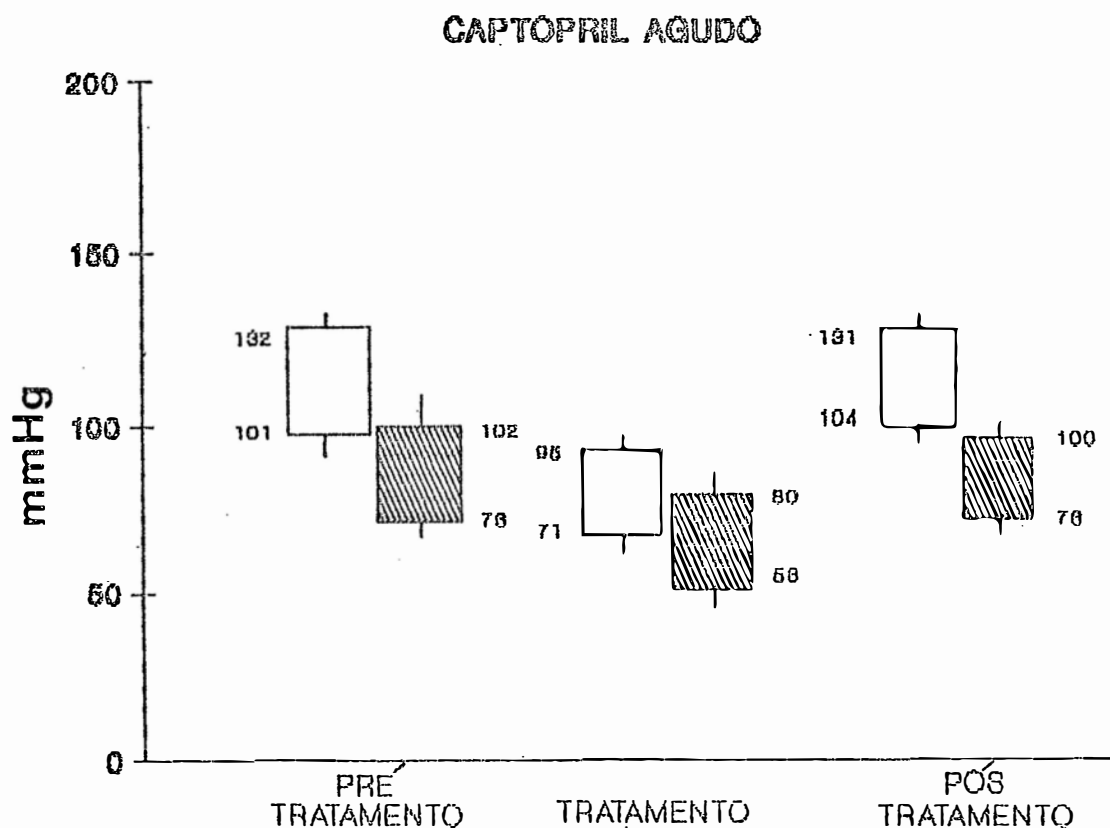


FIGURA V: Efeito do tratamento agudo com captopril (10 mg/kg/ i.v.) associado à hemorragia, sobre a pressão arterial pulsátil e a pressão limiar de descarga, também pulsátil, dos barorreceptores aórticos de ratos anestesiados. Barras claras representam as médias das pressões pulsáteis (+ EPM) dos animais, e as barras e as barras hachuradas as médias das pressões limiares ( $\pm$  EPM) de descargas dos barorreceptores nos diferentes tratamentos.

TABELA III: Valores de Pressão Arterial Pulsátil ( $\Delta$ PAP; mmHg), da Pressão Limiar de Descarga (Limiar; mmHg), variação da Pressão Arterial Média ( $\Delta$ PAM; mmHg) e do grau de Adaptação dos barorreceptores (Adaptação), antes (pré-tratamento), durante (tratamento) e após a reversão da hipotensão (pós-tratamento) produzida pelo tratamento agudo com captopril associado à hemorragia.

RÁTO	PRÉ-TRATAMENTO		TRATAMENTO				PÓS-TRATAMENTO	
	PAP	LIMIAR	PAP	LIMIAR	$\Delta$ PAM (%)	ADAPTAÇÃO (%)	PAP	LIMIAR
1.	130/110	100/85	100/75	85/60	28	42	130/110	100/75
2	135/100	100/60	100/70	85/40	29	50	135/110	100/65
3	135/100	100/65	95/75	75/45	27	100	130/100	110/70
4	130/100	110/75	85/70	85/60	32	100	135/110	100/85
5	135/100	100/75	110/80	75/50	20	75	135/110	90/65
6	135/100	105/75	100/75	85/60	26	100	135/100	105/75
7	120/75	80/65	80/50	50/40	29	120	115/85	85/60
8	140/120	120/80	90/70	85/70	39	70	130/110	110/90
$\bar{X} \pm \text{EPM}$	$132 \pm 2 / 101 \pm 3$ (114 $\pm$ 3)	$102 \pm 4 / 73 \pm 2$ (84 $\pm$ 2)	$96 \pm 2 / 71 \pm 3$ (80 $\pm$ 3)	$80 \pm 3 / 50 \pm 2$ (62 $\pm$ 3)	$30 \pm 2$	$73 \pm 2$	$131 \pm 2 / 104 \pm 2$ (116 $\pm$ 3)	$100 \pm 2 / 73 \pm 2$ (85 $\pm$ 3)

captopril. Nota-se ainda na figura V, que no pós tratamento a normalização da pressão arterial foi acompanhada pela pressão limiar de descarga não havendo diferença significativa entre a PD ( $104 \pm 2$  mmHg) e o LS ( $100 \pm 2$  mmHg) indicando, a exemplo dos grupos anteriores, uma adaptação total dos barorreceptores à normotensão.

#### 4. FENOXIBENZAMINA

Os valores individuais deste grupo são apresentados na tabela IV. Observa-se que a fenoxibenzamina produziu uma redução na PAM de  $38 \pm 3\%$  (de  $112 \pm 2$  para  $69 \pm 3$  mmHg) induzindo uma adaptação parcial dos barorreceptores de  $63 \pm 7\%$ , ou seja, para uma variação da pressão diastólica de  $41 \pm 5$  mmHg, a pressão limiar sistólica variou  $26 \pm 3$  mmHg. A figura VI mostra, que antes do tratamento com a fenoxibenzamina os valores de pressão diastólica ( $99 \pm 2$  mmHg) e de pressão limiar sistólica ( $99 \pm 2$  mmHg), não apresentavam diferenças significativas, enquanto que durante o tratamento estes valores diferiam entre si ( $58 \pm 3$  e  $73 \pm 4$  mmHg, respectivamente). Esta diferença significativa caracterizou para a fenoxibenzamina uma adaptação parcial aos níveis de hipotensão. Nota-se ainda na figura VI, que no pós tratamento a recuperação da pressão arterial foi acompanhada pela pressão limiar de descarga dos barorreceptores, não havendo diferença significativa entre a pressão diastólica ( $76 \pm 5$  mmHg) e a pressão limiar sistólica ( $77 \pm 2$  mmHg), indicando uma



## FENOXIBENZAMINA

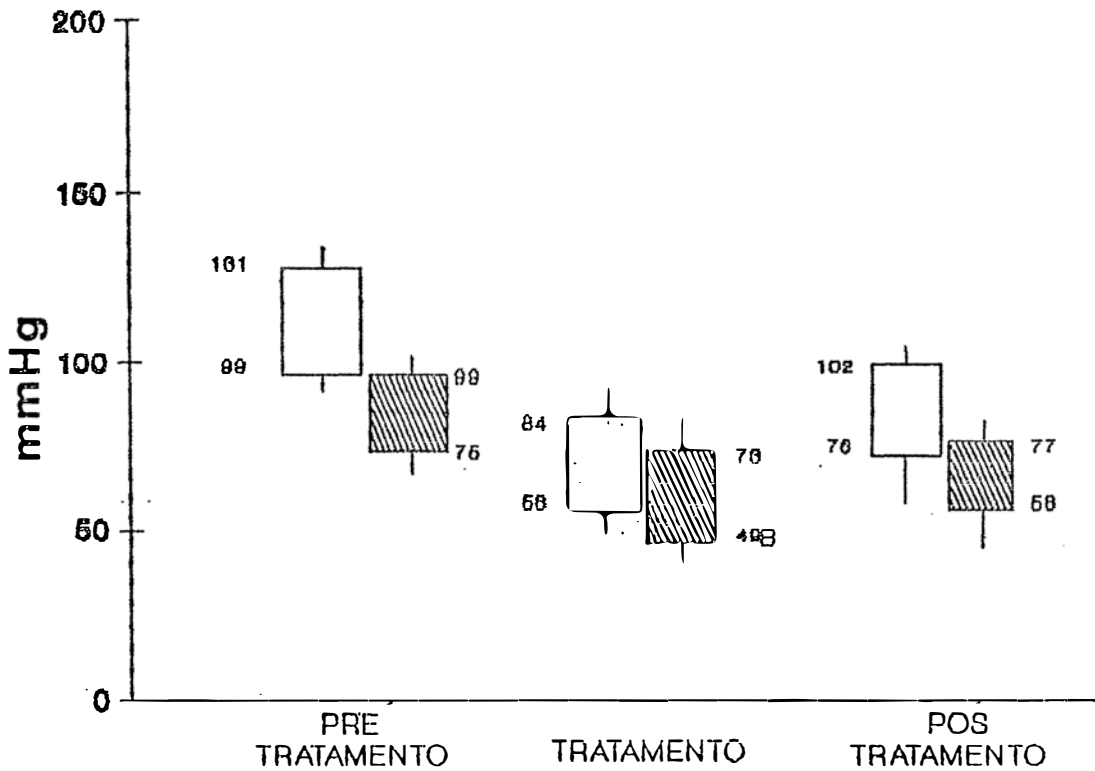


FIGURA VI : Efeito do fenoxibenzamina (2 mg/kg), sobre a pressão arterial pulsátil e a pressão limiar de descarga, também pulsátil, dos barorreceptores aórticos de ratos anestesiados. Barras claras representam as médias das pressões pulsáteis ( $\pm$  EPM) dos animais, e as barras hachuradas, as médias das pressões limiares ( $\pm$  EPM) de descargas dos barorreceptores.

TABELA IV: Valores de Pressão Arterial Pulsátil ( $\Delta$ PAP; mmHg), da Pressão Limiar de Descarga (Limiar; mmHg), variação da Pressão Arterial Média ( $\Delta$ PAM; mmHg) e do grau de Adaptação dos barorreceptores (Adaptação), antes (pré-tratamento), durante (tratamento) e após a reversão da hipotensão (pós-tratamento) produzida pela fenoxibenzamina.

RATÃO	PRÉ-TRATAMENTO		TRATAMENTO				PÓS-TRATAMENTO	
	PAP	LIMIAR	PAP	LIMIAR	$\Delta$ PAM (%)	ADAPTAÇÃO (%)	PAP	LIMIAR
1	135/100	100/75	80/60	70/50	40	75	100/50	60/40
2	140/100	100/80	70/50	60/40	50	80	100/70	70/50
3	135/100	100/75	85/65	80/50	35	56	110/90	90/70
4	120/100	90/70	80/50	75/50	44	30	100/80	80/60
5	125/90	95/70	100/70	60/40	20	80	95/60	60/40
6	140/110	105/90	80/50	70/50	50	58	110/90	85/70
7	130/100	100/80	100/70	90/60	27	33	100/90	90/80
8	125/90	100/60	80/50	80/50	41	50	100/80	80/50
$\bar{x} \pm$ EPM	131 $\pm$ 3/99 $\pm$ 2 (111 $\pm$ 2)	99 $\pm$ 2/75 $\pm$ 3 (84 $\pm$ 2)	84 $\pm$ 4/58 $\pm$ 3 (69 $\pm$ 3)	73 $\pm$ 4/49 $\pm$ 2 (58 $\pm$ 3)	38 $\pm$ 3	63 $\pm$ 7	102 $\pm$ 2/76 $\pm$ 5 (98 $\pm$ 4)	77 $\pm$ 2/58 $\pm$ 5 (62 $\pm$ 5)

reversão total (completa) da adaptação dos barorreceptores aos níveis de normotensão.

#### 5. MgSO<sub>4</sub>

Os valores individuais deste grupo são apresentados na tabela V. Observa-se que a infusão com MgSO<sub>4</sub> produziu uma redução na PAM de  $40 \pm 2\%$  (de  $105 \pm 3$  para  $63 \pm 4$  mmHg), induzindo uma adaptação parcial dos barorreceptores de  $50 \pm 5\%$ , ou seja, para uma variação da pressão diastólica de  $45 \pm 4$  mmHg, a pressão limiar sistólica variou  $21 \pm 5$  mmHg. A figura VII mostra que, antes do tratamento com MgSO<sub>4</sub> os valores de PD ( $91 \pm 4$  mmHg) e de LS ( $97 \pm 4$  mmHg), não apresentavam diferenças significativas enquanto que, durante o tratamento os valores diferiam entre si ( $49 \pm 2$  e  $76 \pm 2$  mmHg). Esta diferença significativa caracterizou uma adaptação parcial para os níveis hipotensores induzida pelo MgSO<sub>4</sub>. Nota-se na figura VII que no pós tratamento a recuperação da pressão arterial foi acompanhada pela pressão limiar de descarga dos barorreceptores, não havendo diferença significativa entre a pressão diastólica ( $77 \pm 4$  mmHg) e a pressão limiar sistólica ( $77 \pm 2$  mmHg), indicando uma reversão total (completa) da adaptação dos barorreceptores aos níveis de normotensão.

#### 6. ARFONAD

Os valores individuais deste grupo são apresentados na tabela VI. Observa-se que o arfonad produziu uma redução na PAM, mantida por 15 minutos, de  $33 \pm 5\%$  (de  $109 \pm 3$  para

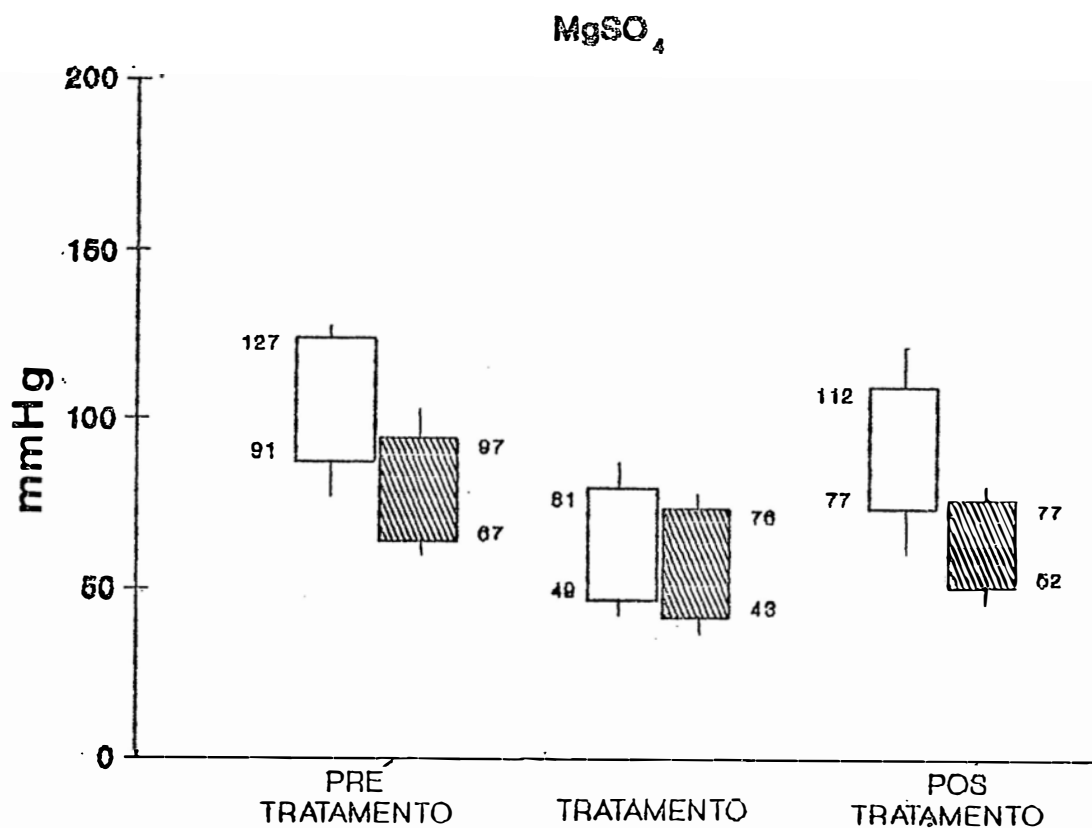


FIGURA VII: Efeito da infusão com MgSO<sub>4</sub> (40 mg/kg/min), sobre a pressão pulsátil e a pressão limiar de descarga, também pulsátil, dos barorreceptores aórticos de ratos anestesiados. Barras claras representam as médias das pressões pulsáteis ( $\pm$  EPM) dos animais, e as barras hachuradas as médias das pressões limiares ( $\pm$  EPM) de descargas dos barorreceptores nos diferentes períodos.

TABELA V: Valores de Pressão Arterial Pulsátil ( $\Delta$ PAP; mmHg), da Pressão Limiar de Descarga (Limiar; mmHg), variação da Pressão Arterial Média ( $\Delta$ PAM; mmHg) e do grau de Adaptação dos barorreceptores (Adaptação), antes (pré-tratamento), durante (tratamento) e após a reversão da hipotensão (pós-tratamento) produzida pelo MgSO<sub>4</sub>.

RATO	PRÉ-TRATAMENTO		TRATAMENTO				PÓS-TRATAMENTO	
	PAP	LIM IAR	PAP	LIM IAR	$\Delta$ PAM (%)	ADAPTAÇÃO (%)	PAP	LIM IAR
1	125/85	85/60	75/45	70/45	44	37	100/75	80/60
2	130/100	110/70	80/50	80/50	43	60	140/100	90/60
3	130/110	110/75	75/45	80/40	53	46	125/85	75/50
4	120/80	90/60	85/50	75/40	34	50	110/70	70/50
5	125/90	90/75	75/45	75/50	46	33	100/70	70/40
6	125/85	90/65	75/50	70/43	40	57	100/75	80/60
7	140/100	110/75	100/60	80/40	35	25	120/70	75/50
8	120/80	90/60	85/50	75/40	34	50	100/70	75/50
$\bar{X} \pm$ EPM	127 $\pm$ 2/91 $\pm$ 4 (105 $\pm$ 3)	97 $\pm$ 4/67 $\pm$ 2 (76 $\pm$ 2)	81 $\pm$ 3/49 $\pm$ 2 (68 $\pm$ 4)	76 $\pm$ 2/43 $\pm$ 2 (63 $\pm$ 4)	40 $\pm$ 2	40 $\pm$ 2	112 $\pm$ 5/77 $\pm$ 5 (87 $\pm$ 4)	77 $\pm$ 2/52 $\pm$ 2 (60 $\pm$ 2)

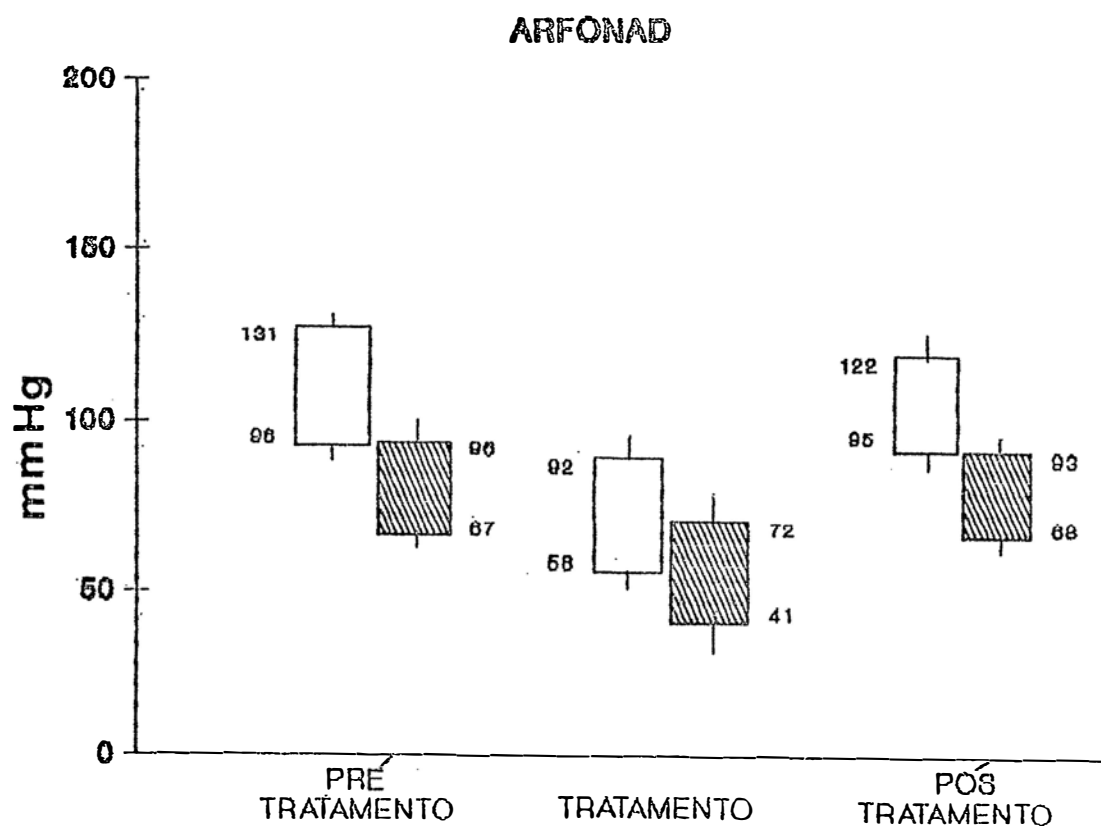


FIGURA VIII: Efeito da infusão com Arfonad (2 mg/kg/min), sobre a pressão arterial pulsátil e a pressão limiar de descargas, também pulsátil, dos barorreceptores aórticos de ratos anestesiados. Barras claras representam as médias das pressões pulsáteis ( $\pm$  EPM) dos animais, e as barras hachuradas as médias das pressões limiares ( $\pm$  EPM) de descargas dos barorreceptores nos diferentes períodos.

TABELA VI: Valores de Pressão Arterial Pulsátil( $\Delta$ PAP; mmHg), da Pressão Limiar de Descarga(Limiar; mmHg), variação da Pressão Arterial Média( $\Delta$ PAM; mmHg) e do grau de Adaptação dos barorreceptores (Adaptação), antes (pré-tratamento), durante(tratamento) e após a reversão da hipotensão(pós-tratamento) produzida pelo arfonad.

RATO	PRÉ-TRATAMENTO		TRATAMENTO				PÓS-TRATAMENTO	
	PAP	LIMIAR	PAP	LIMIAR	$\Delta$ PAM (%)	ADAPTAÇÃO (%)	PAP	LIMIAR
1	150/100	100/60	75/50	70/30	48	60	140/100	90/50
2	125/90	100/60	90/50	80/40	38	50	100/80	80/50
3	130/100	100/60	100/50	50/30	40	100	130/100	110/75
4	125/90	90/50	85/50	75/35	42	37	120/90	90/50
5	120/90	80/65	100/85	75/50	10	100	130/100	85/75
6	140/110	105/85		75/60	56	42	130/100	100/85
7	130/100	100/80	100/70	90/50	27	33	100/90	95/80
8	125/90	90/75	100/70	65/30	21	100	130/100	90/75
$\bar{X} \pm$ EPM	$131 \pm 2 / 96 \pm 2$ ( $100 \pm 3$ )	$96 \pm 3 / 67 \pm 2$ ( $81 \pm 4$ )	$92 \pm 3 / 58 \pm 3$ ( $72 \pm 4$ )	$72 \pm 4 / 41 \pm 4$ ( $53 \pm 4$ )	$33 \pm 5$	$63 \pm 9$	$122 \pm 3 / 95 \pm 2$ ( $107 \pm 2$ )	$93 \pm 2 / 68 \pm 2$ ( $93 \pm 6$ )

72±4mmHg), induzindo uma adaptação parcial dos barorreceptores de 63±9%, ou seja, para uma variação da pressão diastólica de 38±7mmHg, a pressão limiar sistólica variou 24±5mmHg. A figura VIII mostra que, antes do tratamento com o arfonad, os valores de pressão diastólica (96±2 mmHg) e pressão limiar sistólica (96±3 mmHg), não apresentavam diferenças significativas, enquanto que durante o tratamento estes valores diferiam entre si (50±3 e 72±4 mmHg, respectivamente). Esta diferença significativa caracterizou uma adaptação parcial dos barorreceptores induzida pelo arfonad. Nota-se ainda na figura VIII, que no pós tratamento a recuperação da pressão arterial foi acompanhada pela pressão limiar de descarga não havendo diferença significativa entre pressão diastólica (95±2 mmHg) e pressão limiar sistólica (93±2 mmHg), indicando também uma reversão total (completa) da adaptação dos barorreceptores aos níveis de normotensão.

## 7. PRAZOSIN

Os valores individuais deste grupo são apresentados na tabela VII. Observa-se que o prazosin, produziu uma redução na PAM de 39±2% (de 107±3 para 65±3 mmHg) induzindo uma adaptação quase que total dos barorreceptores, de 83±3%, ou seja, para uma variação da pressão diastólica de 42±3 mmHg, o limiar de descarga sistólico variou 35±3 mmHg. A figura IX mostra que, antes do tratamento com prazosin os valores de pressão diastólica (95±3 mmHg) e de pressão limiar sistólica



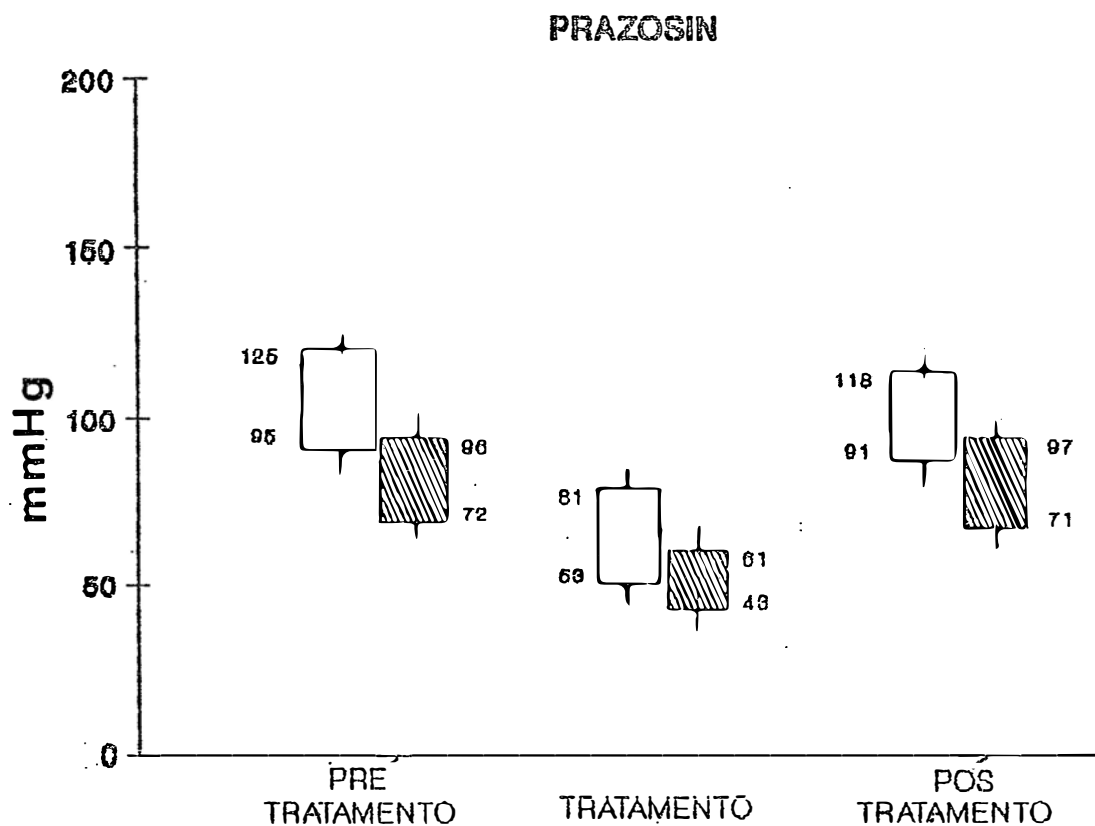


FIGURA IX : Efeito do prazosin (3 mg/kg/i.v), sobre a pressão arterial pulsátil e a pressão limiar de descarga, também pulsátil, dos barorreceptores aórticos de ratos anestesiados. Barras claras representam as médias das pressões pulsáteis ( $\pm$  EPM) dos animais, e as barras hachuradas, as médias das pressões limiares ( $\pm$  EPM) de descargas dos barorreceptores.

TABELA VII: Valores de Pressão Arterial Pulsátil( $\Delta$ PAP; mmHg), da Pressão Limiar de Descarga(Limiar; mmHg), variação da Pressão Arterial Média( $\Delta$ PAM; mmHg) e do grau de Adaptação dos barorreceptores (Adaptação), antes (pré-tratamento), durante(tratamento) e após a reversão da hipotensão(pós-tratamento), produzida pelo prazosin.

RATO	PRÉ-TRATAMENTO		TRATAMENTO				PÓS-TRATAMENTO	
	PAP	LIMIAR	PAP	LIMIAR	$\Delta$ PAM (%)	ADAPTAÇÃO (%)	PAP	LIMIAR
1	140/90	90/70	85/50	60/40	43	75	100/90	90/70
2	125/90	100/75	90/50	60/40	38	100	120/80	100/75
3	125/100	100/75	70/50	60/40	47	80	100/85	90/75
4	120/90	90/70	75/50	60/40	41	75	100/80	75/50
5	120/90	90/70	100/50	60/40	37	75	120/80	100/60
6	140/110	110/90	100/70	80/160	38	75	140/120	120/100
7	110/90	90/50	75/45	50/30	45	88	110/95	100/60
8	120/100	100/75	70/55	60/45	40	88	115/100	100/80
X-EPM	125 <sup>+2</sup> /95 <sup>+3</sup> (109 <sup>+3</sup> )	96 <sup>+3</sup> /72 <sup>+2</sup> (82 <sup>+3</sup> )	83 <sup>+2</sup> /53 <sup>+3</sup> 8 <sup>A</sup> (65 <sup>+3</sup> )	61 <sup>+3</sup> /42 <sup>+3</sup> (50 <sup>+3</sup> )	39 <sup>+2</sup>	83 <sup>+3</sup>	118 <sup>+3</sup> /91 <sup>+2</sup> (100 <sup>+4</sup> )	97 <sup>+2</sup> /71 <sup>+3</sup> (81 <sup>+5</sup> )

( $96 \pm 3$  mmHg), não apresentavam diferenças significativas, enquanto, que durante o tratamento estes valores diferiam entre si ( $53 \pm 2$  e  $61 \pm 3$  mmHg). Esta diferença significativa caracterizou uma adaptação parcial aos níveis de hipotensão, porém, relativamente próxima do grupo tratado cronicamente com captopril. A figura IX demonstra que, no pós tratamento a recuperação da pressão arterial foi acompanhada pela pressão limiar de descarga dos barorreceptores, não havendo diferenças significativas entre pressão diastólica ( $91 \pm 2$  mmHg) e pressão limiar sistólica ( $97 \pm 2$  mmHg), indicando uma reversão total (completa) da adaptação dos barorreceptores aos níveis de normotensão.

#### 8. NIFEDIPINA

Os valores individuais deste grupo são apresentados na tabela VIII. Observa-se que a nifedipina produziu uma redução na PAM de  $31 \pm 5\%$  (de  $116 \pm 6$  para  $82 \pm 2$  mmHg), induzindo uma adaptação total dos barorreceptores de  $94 \pm 4\%$ , ou seja, para uma variação da pressão diastólica de  $35 \pm 2$  mmHg, a pressão limiar de descarga sistólica variou  $33 \pm 5$  mmHg. A figura X ilustra que, antes do tratamento com a nifedipina os valores de pressão diastólica ( $109 \pm 5$  mmHg) e pressão limiar sistólica ( $107 \pm 6$  mmHg) não apresentavam diferenças significativas, da mesma forma que durante o tratamento ( $74 \pm 2$  e  $74 \pm 2$  mmHg, respectivamente), o que caracterizou uma adaptação total dos barorreceptores ao tratamento com nifedipina. Nota-se ainda na figura X, que no pós tratamento

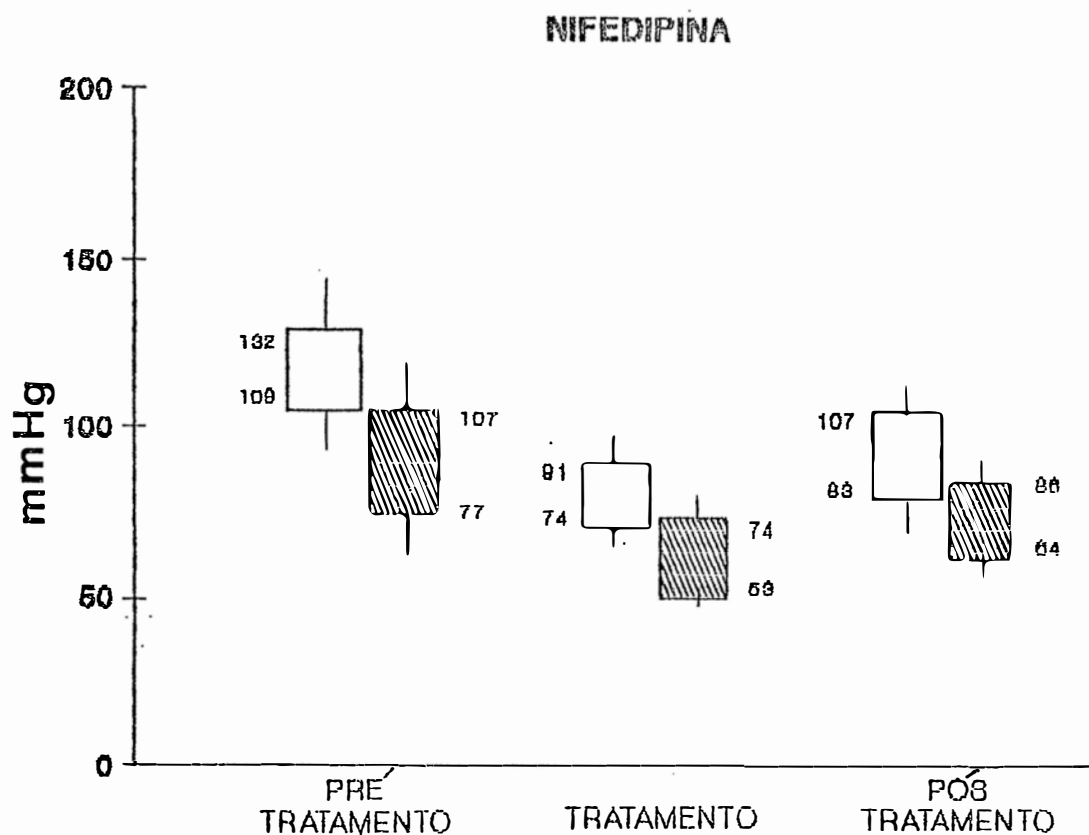


FIGURA X # Efeito da infusão com nifedipina ( $50 \mu\text{g}/\text{kg}$ ), sobre a pressão arterial pulsátil e a pressão limiar de descarga, também pulsátil, dos barorreceptores aórticos de ratos anestesiados. Barras claras representam as médias das pressões pulsáteis ( $\pm\text{EPM}$ ) dos animais, e as barras hachuradas as médias das pressões limiares ( $\pm\text{EPM}$ ) de descargas dos barorreceptores nos diferentes períodos.

TABELA VIII: Valores de Pressão Arterial Pulsátil( $\Delta$ PAP; mmHg), da Pressão Limiar de Descarga(Limiar; mmHg), variação da Pressão Arterial Média( $\Delta$ PAM; mmHg) e do grau de Adaptação dos barorreceptores (Adaptação), antes(pré-tratamento), durante(tratamento) e após a reversão da hipotensão(pós-tratamento), produzida pela nifedipina.

RATO	PRÉ-TRATAMENTO		TRATAMENTO				PÓS-TRATAMENTO	
	PAP	LIMIAR	PAP	LIMIAR	$\Delta$ PAM (%)	ADAPTAÇÃO (%)	PAP	LIMIAR
1	100/80	80/60	80/75	70/50	12	100	100/70	80/65
2	140/110	110/80	90/75	75/60	34	100	100/80	80/50
3	150/120	125/100	80/65	70/50	46	100	100/80	90/70
4	130/100	100/60	100/80	80/50	21	100	130/100	80/60
5	150/120	120/80	100/80	85/55	33	100	125/100	100/75
6	140/110	100/75	100/75	75/50	31	71	100/75	75/50
7	140/110	100/60	85/75	70/55	36	85	100/70	90/65
8	150/120	120/100	90/70	70/55	41	100	100/85	90/75
$\bar{X} \pm$ EPM	132 $\pm$ 7/109 $\pm$ 5 (116 $\pm$ 6)	107 $\pm$ 6/77 $\pm$ 6 (89 $\pm$ 6)	91 $\pm$ 3/74 $\pm$ 2 (82 $\pm$ 2)	74 $\pm$ 2/53 $\pm$ 1 (63 $\pm$ 1)	31 $\pm$ 5	93 $\pm$ 4	107 $\pm$ 4/83 $\pm$ 4 (93 $\pm$ 4)	86 $\pm$ 3/64 $\pm$ 3 (73 $\pm$ 3)

a normalização da pressão arterial foi acompanhada pela pressão limiar de descarga dos barorreceptores não havendo diferenças significativas entre a pressão diastólica ( $109 \pm 5$  mmHg) e a pressão limiar sistólica ( $86 \pm 3$  mmHg), indicando uma reversão total (completa) da adaptação dos barorreceptores aos níveis de normotensão.

## NÍVEL DE ADAPTAÇÃO ENTRE GRUPOS

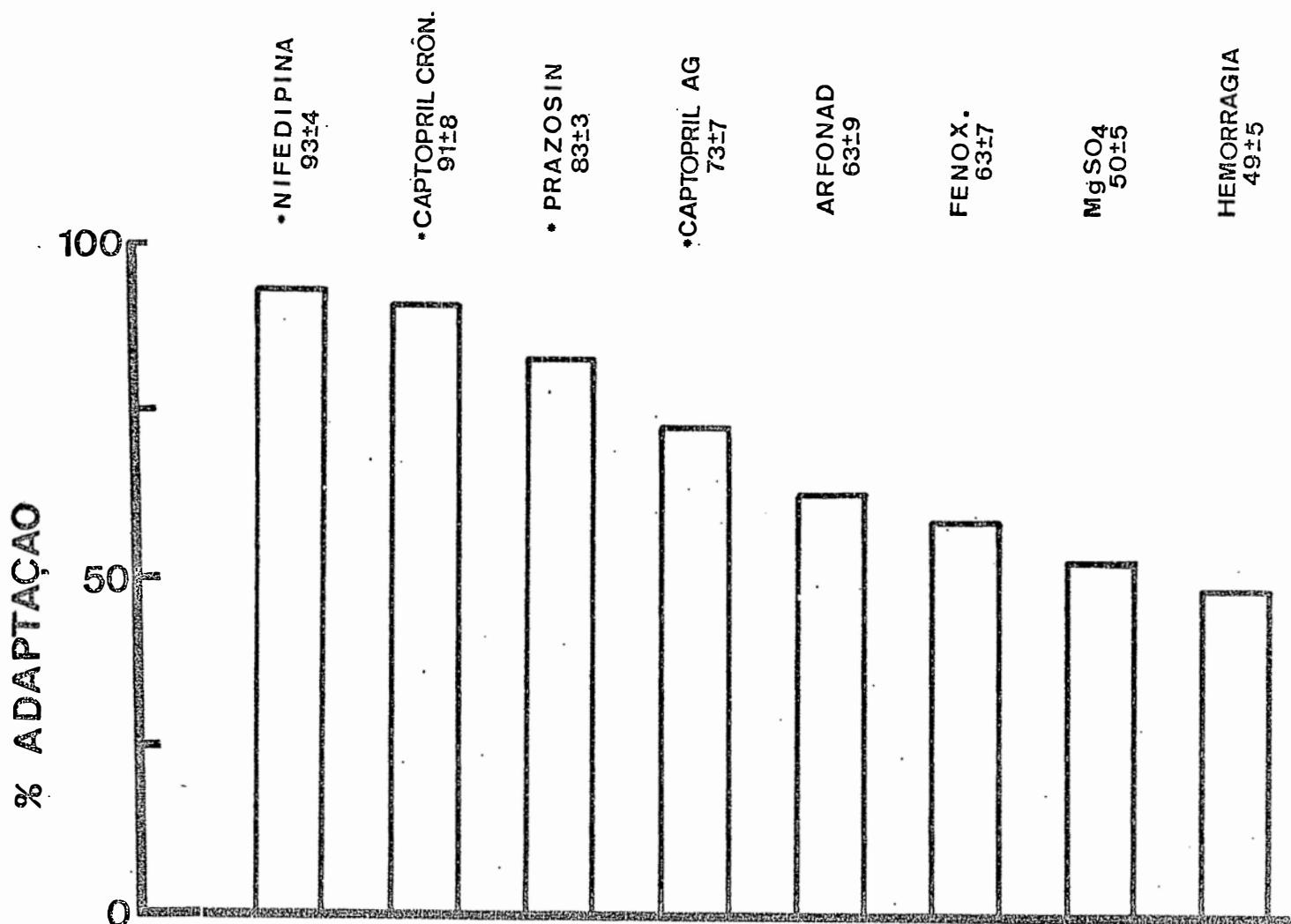


FIGURA XI = Grau de adaptação dos barorreceptores aórticos produzidos pelos diferentes tratamentos. \* $p < 0.05$  em relação aos demais tratamentos.

## DISCUSSÃO



No presente trabalho, demonstrou-se que diferentes vasodilatadores induzem diferentes graus de adaptação dos barorreceptores à hipotensão, evidenciando-se uma diferente capacidade de modulação do referido processo (figura XI). A hipotensão mantida por 15 min, foi produzida de duas maneiras: pela hemorragia controlada associada aos tratamentos crônico ou agudo com captopril, ou pelo efeito hipotensor próprio do vasodilatador (MgSO<sub>4</sub>, arfonad, fenoxibenzamina; prazosin e nifedipina).

A hemorragia controlada, aplicada isoladamente, serviu de referência para os demais tratamentos, e produziu uma adaptação parcial dos barorreceptores de  $49 \pm 5\%$ . Quando a hemorragia foi aplicada a animais tratados agudamente com captopril, ela produzia uma adaptação parcial significativa, quase que completa ( $73 \pm 7\%$ ) dos barorreceptores, isto porque o valor atingido da pressão limiar sistólica de descarga, ainda apresentou diferença significativa quando comparado ao valor da pressão diastólica dos animais durante a hipotensão. Em animais tratados cronicamente com captopril, ela causava uma adaptação completa,  $91 \pm 8\%$ , dos barorreceptores, ou seja, a pressão limiar sistólica de descarga não diferia significativamente da pressão diastólica dos animais. Dessa forma, apesar dos níveis hipotensores diferentes, os níveis de adaptações encontrados

relatam a ação de drogas nos barorreceptores. A maioria deles está relacionada com o reflexo barorreceptor como um todo. Uma hipotensão hemorrágica produz acentuada ativação simpática reflexa (Nakano e Scharyver, 1963), que poderia alterar a atividade dos barorreceptores. Para Koizumi e Sato (1969), a bifurcação da carótida de cães, gatos e coelhos recebem uma inervação simpática que poderia modificar as descargas dos barorreceptores, provavelmente pela liberação de catecolaminas. Além disso, aferentes adrenérgicos poderiam influenciar na atividade dos barorreceptores (Knoche e cols., 1976). As fibras C dos barorreceptores carotídeos de coelhos parecem ser estimuladas pela noradrenalina ou adrenalina causando uma redução da pressão arterial (Akre e Aars, 1977). Felder e cols. (1983), sugeriram que a atividade simpática modularia as descargas dos barorreceptores, pois a oclusão da veia cava causava um aumento na atividade simpática, assim como na atividade dos barorreceptores; após a desocclusão da cava, tanto a atividade simpática como a dos barorreceptores mostravam-se reduzidas. Por outro lado, vários estudos demonstraram que a noradrenalina tem um efeito excitatório sobre o barorreceptor (Kunze e cols., 1984; Holmes e Ledson, 1984; Munch e Brown, 1987). Entretanto, Salgado e Krieger (1978), demonstraram que a reserpina (48h) induziu adaptação completa dos barorreceptores dependente do nível de pressão arterial, sugerindo não ter o simpático uma ação significativa sobre o processo de adaptação. O mesmo

trabalho demonstrou ainda que a fenoxibenzamina induziu agudamente (15min), uma adaptação incompleta dos barorreceptores após 15 min de hipotensão. Neste trabalho, a hemorragia controlada e a fenoxibenzamina (a qual será discutida posteriormente) induziram níveis de adaptação que não diferiam significativamente entre si ( $49\pm 5\%$  e  $63\pm 7\%$ , respectivamente), o que parece confirmar as observações anteriores de que o simpático não teria uma ação importante no processo de adaptação dos barorreceptores.

A hemorragia associada ao tratamento agudo ou crônico com captopril promoveu diferentes níveis de adaptação dos barorreceptores à hipotensão ( $73\pm 7\%$  e  $91\pm 8\%$ , respectivamente). O captopril produz seu efeito hipotensor sem causar taquicardia reflexa (Heavey e Rud, 1978; Egan e cols., 1983). Além de bloquear a enzima que converte a angiotensina I em angiotensina II, a qual parece ter um efeito excitatório no barorreceptor, (Edmondson e Joels, 1969), o captopril parece aumentar as concentrações de bradicinina e prostaglandinas, as quais são conhecidas por seus potentes efeitos vasodilatadores (Clement e cols., 1986; Dzau, 1987; Warren e cols., 1983; Nakagawa e cols., 1987). McDowell e cols. (1989), utilizando o seio carotídeo isolado de coelho, observaram que as prostaglandinas também exercem um efeito excitatório sobre a atividade dos barorreceptores. Por outro lado, a angiotensina II tem sido associada a um aumento na atividade simpática (Egan e cols., 1983; Murphy e cols., 1983). Assim, o captopril parece ainda reduzir, de

forma indireta, a atividade simpática, ao bloquear a formação (Garner e cols., 1987; Dusing e cols., 1987; Antonaccio e Kerwin, 1987). Ao que se sabe, não há trabalhos na literatura que descrevam os possíveis efeitos do captopril sobre os barorreceptores. Entretanto, estudos deste agente anti-hipertensivo sobre o reflexo barorreceptor demonstram que a angiotensina II induz uma redução na sensibilidade (análise da frequência cardíaca X pressão arterial), enquanto que o captopril parece aumentar essa sensibilidade ao desviar para a esquerda a curva do reflexo barorreceptor (Garner e cols., 1987).

Num segundo protocolo, as drogas utilizadas foram capazes de produzir, por elas mesmas, o nível de hipotensão desejado, sem o auxílio da hemorragia controlada. Entretanto, o MgSO<sub>4</sub>, o arfonad e a fenoxibenzamina (figura XI) induziram adaptações apenas parciais, enquanto que o prazosin produziu uma adaptação quase que total e a nifedipina uma adaptação total dos barorreceptores.

O prazosin exerce seus efeitos hipotensores por produzir um relaxamento da musculatura lisa dos vasos, principalmente arteriulares (Brodgen e cols., 1977), ao interferir na atividade simpática periférica. Seu bloqueio é mais efetivo em receptores alfa-1 pós-sinápticos (Doxey e cols., 1977). Outros estudos indicam que o prazosin pode, ainda, inibir a fosfodiesterase, aumentar o GMPc (Sasso e

cols., 1982) e inibir a dopamina beta hidroxilase (Grahm e Pettinger, 1979). Outra característica do prazosin é, a exemplo do captopril, não provocar a taquicardia reflexa (Kaplan e Smith, 1981; Marvin, 1986). Ao que se sabe, também não existem trabalhos na literatura que relatem os efeitos do prazosin sobre a atividade dos barorreceptores. Entretanto, estudos *in vivo* demonstraram que, o prazosin causa um aumento na sensibilidade do reflexo barorreceptor, efeito este que poderia ser causado pela atividade da droga em sua aferência (Grahm e cols., 1979; Cavero e Roach, 1980). Esses dados, apesar de observações indiretas (através do estudo do reflexo), estão de acordo com os resultados do presente trabalho, porque o prazosin causou um nível de adaptação maior, quando comparado àquele obtido pela hemorragia. Por outro lado, a fenoxibenzamina produziu uma adaptação apenas parcial dos barorreceptores ao bloquear os receptores alfa 1 e alfa 2. Uma vez que agonistas alfa 2, induzem sensibilização maior no reflexo barorreceptor (Harron e cols., 1984), é possível que ao bloquear esses receptores a fenoxibenzamina produza um nível menor de adaptação *in vivo* quando comparada com o prazosin que bloqueia preferencialmente receptores alfa 1. O arfonad, um bloqueador ganglionar que produz hipotensão por reduzir a atividade simpática, induziu um nível parcial de adaptação (63±9%) do barorreceptor. Poucos trabalhos na literatura têm relacionado o arfonad com atividade do barorreceptor, entretanto este bloqueador ganglionar parece ter um efeito

depressor direto sobre a musculatura lisa dos vasos e sobre o coração (Aviado, 1980). Além disso, o efeito excitatório da angiotensina sobre os barorreceptores do seio carotídeo de gatos, *in situ*, foi abolido após simpatectomia no ganglio cervical ou após aplicação no seio carotídeo de reserpina, sugerindo um efeito depressor do bloqueio ganglionar sobre a atividade do barorreceptor (Edmondson e Joels, 1969)

O MgSO<sub>4</sub> e a nifedipina, apesar de reduzirem a entrada de cálcio para as células, mostraram respostas diferentes na adaptação dos barorreceptores à hipotensão. O MgSO<sub>4</sub> induziu uma adaptação apenas parcial dos barorreceptores ( $50 \pm 5\%$ ), enquanto que a nifedipina induziu uma adaptação total ( $93 \pm 4\%$ ) dos mesmos, após 15 minutos de hipotensão mantida. Kunze (1979), utilizando o arco aórtico isolado de gatos, demonstrou que quando o Mg<sup>++</sup> era perfundido na preparação, ocorria uma redução na atividade dos barorreceptores em resposta às alterações mantidas na pressão arterial. Por outro lado, a nifedipina quando colocada na solução de perfusão do arco aórtico de gatos, causava um aumento nas descargas dos barorreceptores (Heesch cols., 1983). Além disso, estudos do reflexo barorreceptor demonstraram que a nifedipina produz um aumento na sensibilidade (análise da frequência X pressão arterial) do mesmo, ao desviar a curva (do baroreflexo) para a esquerda (Watson, 1983; Ferguson e Dorsey, 1985; Chaix e cols., 1986). Estes dados também corroboram com os resultados do presente trabalho onde a nifedipina induziu uma adaptação total dos

barorreceptores, enquanto que o  $Mg^{++}$  induziu apenas uma adaptação parcial.

Os bloqueadores de canais de cálcio diferem em alguns aspectos farmacológicos. O verapamil, o diltiazem e a nifedipina inibem canais de cálcio voltagem-dependente e, de modo menos potente, o influxo de cálcio mediado pelos receptores na membrana. Entretanto, a nifedipina, por ter um pK mais próximo do fisiológico, atravessa a membrana celular com maior facilidade que o verapamil e o diltiazem. Além disso, a nifedipina é muito mais eficaz na inibição do influxo de cálcio estimulado pelos receptores de membrana, que os demais bloqueadores de cálcio (Mill, 1987). Estas diferenças farmacológicas poderiam explicar os diferentes índices de adaptação encontrados para o Verapamil (Salgado e Krieger, 1988) e a nifedipina ( $46 \pm 4$  e  $93 \pm 4\%$ , respectivamente). Além disso, Heesch e cols. (1983), observaram que em seio carotídeo de cães normotensos, *in situ*, o verapamil produzia uma redução, enquanto que a nifedipina causava um aumento na sensibilidade dos barorreceptores. Ao testar os efeitos desses antagonistas de cálcio sobre a musculatura lisa do seio carotídeo, estes autores observaram que, tanto o verapamil como a nifedipina, relaxavam a musculatura sem nenhuma alteração na relação pressão-volume. Taylor e cols. (1983) sugeriram, ainda, que o reflexo barorreceptor seria profundamente influenciado por alguns vasodilatadores, que poderiam reduzir a sua

sensibilidade. Enquanto a nimodipina, FR 34235 e a nisoldipina reduzem este reflexo, a nifedipina não mostrava este efeito depressor sobre o barorreceptor. O autor sugere que a redução observada no reflexo barorreceptor não se deve somente a alterações hemodinâmicas, mas também a variações no fluxo de cálcio nas terminações dos barorreceptores. Outras diferenças observadas entre os bloqueadores de cálcio se referem à capacidade, ou não, de interferirem no fluxo de outros íons. O verapamil e o diltiazem, parecem reduzir, também, o influxo de sódio na membrana celular (Abel e cols., 1985; Harron e cols., 1979; Anderson, 1983), enquanto que a nifedipina e a nimodipina parecem interferir muito pouco na corrente de sódio (Taylor e cols., 1983). Por outro lado, o sódio tem sido associado, por meio de experimentos *in vitro*, às alterações na atividade dos barorreceptores. Kunze (1977), demonstrou que o sódio aumenta o limiar de descarga dos barorreceptores e reduz sua sensibilidade. Hilton (1986), demonstrou que em indivíduos hipertensos existe um aumento na concentração sérica de sódio, sugerindo que também o transporte de sódio pela bomba estivesse alterado. A atividade da bomba  $\text{Na}^+\text{K}^+$ , que parece estar reduzida na hipertensão, pode ter papel determinante no limiar e na sensibilidade dos barorreceptores (Saum, 1976). Estas suspeitas foram reforçadas após a demonstração de que a ouabaína aumentava a sensibilidade dos barorreceptores, independentemente da distensibilidade causada no vaso (Jun Ichi e Fukuda, 1976; Baum e Shropshire, 1976).



A noradrenalina e a angiotensina além de estimularem os canais de cálcio receptores-dependente, podem induzir à liberação de cálcio das vesículas internas (Kakaki e Weiss, 1984; Flaimi e cols., 1982; Goldberg e Schrier, 1987; Pedrinelli e cols., 1984), aumentando o transporte de cálcio pela membrana. Em arco aórtico isolado de gatos, o aumento na concentração de cálcio na solução de perfusão, reduz a sensibilidade e aumenta o limiar de descarga dos barorreceptores (Kunze, 1979; Andresen e cols., 1979). A ativação de receptores alfa 1, também induz liberação de cálcio (Cauvin e cols., 1983) logo, bloqueadores destes receptores, poderiam reduzir as concentrações de cálcio nas membranas.

Diante destes fatos, tres hipóteses têm sido propostas no sentido de explicar os mecanismos que levariam os barorreceptores a se adaptarem (Abboud e cols., 1988):

I. ALTERAÇÕES VISCOELÁSTICAS NA PAREDE VASCULAR: Eckberg e cols. (1977), demonstraram em humanos que a adaptação dos barorreceptores ocorreria após 5 segundos de estimulação contínua, por uma câmara de sucção no pescoço, e que esta adaptação seria proporcional à intensidade do estímulo. A partir daí, sugeriu que a adaptação se devia ao relaxamento dos elementos viscoelásticos acoplados ao

receptor e o processo de adaptação seria, assim, de origem viscoelástica (Coleridge e cols.,1984).

II. ALTERAÇÕES IÔNICAS: Em preparações isoladas, pequenas concentrações de sódio na solução de perfusão produz um aumento no limiar pressor dos barorreceptores, enquanto que maiores concentrações de cálcio aumentam o limiar pressor e diminuem a sensibilidade dos barorreceptores (Andresen e cols.,1979). Outrossim, a adição de ouabaína ou de pequenas concentrações de potássio na solução de perfusão atenuam a adaptação às alterações mantidas na pressão arterial (Heesch e cols.,1984).

III. PARTICIPAÇÃO DE FATORES ENDOTELIAIS: O desnudamento do endotélio no seio carotídeo de coelhos normotensos, leva a uma supressão na atividade dos barorreceptores, o que sugere a participação de fatores endoteliais (principalmente prostaglandinas) na atividade dos mesmos (Chapleau e cols.,1987; McDowell e cols.,1989). Por outro lado, a implantação de cultura de células endoteliais bovinas em seios carotídeos de cães desnudados (quando estimuladas por ionóforos de  $Ca^{++}$  ou bradicinina), mostrou um aumento do limiar de descarga, assim como uma redução na atividade dos barorreceptores, quando comparados às preparações onde as células endoteliais implantadas não eram estimuladas. Mesmo que a resposta do endotélio difira entre uma espécie e outra, ele parece produzir fatores excitatórios

e inibitórios sobre a atividade dos barorreceptores (Chapleau e cols., 1988).

O aumento na sensibilidade e\ou redução no limiar de descarga de qualquer fibra nervosa submetida a baixas concentrações de cálcio, é um fenômeno muito conhecido na eletrofisiologia. Este seria o caso da nifedipina que, ao reduzir o fluxo de cálcio no barorreceptor poderia estar alterando sua sensibilidade e seu limiar de descarga. Por outro lado, o  $MgSO_4$ , substitui o cálcio do seu sítio iônico pelo magnésio. Talvez por isso, não tenha produzido índices maiores de adaptação. O verapamil, que também se enquadra no grupo dos bloqueadores de canais de cálcio, induz uma adaptação somente parcial (Salgado e Krieger, 1988). No entanto, o verapamil também interfere na corrente de sódio, o que poderia prejudicar a atividade nervosa, uma vez que o sódio é essencial para a ocorrência do potencial de ação.

O captopril, ao inibir a formação de angiotensina II que por sua vez aumenta o influxo de cálcio, poderia reduzir indiretamente o fluxo deste íon no barorreceptor, tornando-o mais sensível. Além disso, o captopril também aumenta o conteúdo de prostaglandinas (Dzau, 1987; Warren, 1983), através das quais poderia se explicar o efeito estimulatório do captopril sobre o barorreceptor. Da mesma forma, o prazosin, ao bloquear

receptores receptores alfa 1, poderia indiretamente reduzir o fluxo de cálcio no barorreceptor tornando-o mais excitável.

Finalizando, é possível que drogas como o captopril, o prazosin e a nifedipina promovam maiores graus de adaptação por ativarem fatores iônicos, humorais e/ou endoteliais. Entretanto seria difícil afirmar que alguma droga hipotensora causasse seus efeitos sem nenhuma alteração no balanço iônico (principalmente no fluxo de cálcio). Entretanto os resultados obtidos no presente trabalho não permitem determinar exatamente o (os) mecanismo (s) pelo (s) qual (is) ocorre uma diferente modulação do processo de adaptação dos barorreceptores. É provável que, in...vários fatores interajam, o que possibilita que determinados vasodilatadores produzam diferentes níveis de adaptação dos barorreceptores aórticos à hipotensão, por agirem intrinsecamente no mecanismo de transdução.

## SUMÁRIO

O objetivo do presente trabalho foi investigar a capacidade de alguns vasodilatadores de modularem o processo de adaptação dos barorreceptores aórticos de ratos normotensos, após serem submetidos a uma hipotensão mantida por 15 min. Em um primeiro protocolo, a hipotensão foi obtida por uma hemorragia controlada quando o vasodilatador por si só não foi capaz de induzir um nível de hipotensão adequado (tratamento crônico ou agudo com captopril). Em outro protocolo, os vasodilatadores isoladamente produziram uma hipotensão adequada (30-40% da PAM):

Foram estudados um total de 64 animais (8 em cada grupo), divididos em 8 grupos experimentais, onde foram registradas as Pressões Arteriais Média e Pulsátil dos animais, e a pressão limiar de descarga dos barorreceptores no período controle, após 15 min de hipotensão e 15 min após a recuperação da pressão arterial. Nos animais onde somente a hemorragia controlada foi utilizada para produção da hipotensão, observou-se uma adaptação parcial (o deslocamento da pressão diastólica não foi acompanhado igualmente pela pressão limiar sistólica de descarga) dos barorreceptores da ordem de  $49 \pm 5\%$ , após uma hipotensão de  $40 \pm 3\%$ . Nos animais tratados cronicamente com captopril, a hemorragia produziu uma hipotensão de  $33 \pm 2\%$  e uma adaptação total (deslocamento da pressão diastólica foi acompanhada pela pressão limiar sistólica de descarga) dos barorreceptores da ordem de  $91 \pm 8\%$ . O tratamento agudo com captopril associado à hemorragia

produziu uma hipotensão de  $33 \pm 2\%$  e uma adaptação quase que total da ordem de  $73 \pm 7\%$ .

O  $MgSO_4$ , a fenoxibenzamina e o arfonad. produziram níveis semelhantes de hipotensão ( $40 \pm 2\%$ ,  $38 \pm 3$  mmHg e  $33 \pm 5\%$ , da PAM, respectivamente) associados a adaptações parciais dos barorreceptores ( $50 \pm 5\%$ ,  $63 \pm 7$  e  $63 \pm 9\%$ , respectivamente). O prazosin, apesar de produzir um nível de hipotensão semelhante ( $39 \pm 2\%$ ), induziu uma adaptação quase que total dos ( $83 \pm 3\%$ ) barorreceptores. Por outro lado, a infusão com a nifedipina produziu uma adaptação total ( $93 \pm 4\%$ ) dos barorreceptores após uma hipotensão de  $31 \pm 5\%$ .

Verificou-se dessa forma que, diferentes grupos de vasodilatadores, podem modular diferentemente, o processo de adaptação dos barorreceptores. Estes resultados indicam que o nível de adaptação é dependente do método utilizado para alteração da pressão arterial, sugerindo uma ação intrínseca das drogas no mecanismo de transdução do barorreceptor.

## SUMMARY



We investigated the distinct ability of various anti-hypertensive drugs to modulate the extent (%) of rapid (15 min) resetting of the baroreceptors of normotensive rats to hypotensive levels. In one protocol, hemorrhage produced a complete resetting to hypotension in rats chronically treated (6 days) with captopril. Also, hemorrhage produced only partial resetting in rats acutely treated (10-15 min before baroreceptor recording) with captopril and in control (untreated) rats ( $73\pm 7\%$  and  $49\pm 5\%$ , respectively). In another protocol all vasodilators produced hypotension in normotensive rats. Nifedipine produced complete ( $93\pm 4\%$ ) resetting to hypotension whereas prazosin produced near-maximal ( $83\pm 3\%$ ) resetting. The remaining drugs studied (phenoxybenzamine, trimethaphan and  $MgSO_4$ ) induced a partial resetting ( $63\pm 7\%$ ,  $63\pm 9\%$  and  $50\pm 5\%$ , respectively) that did not differ significantly from the extent observed with hemorrhage in control (untreated) rats. In conclusion, these results demonstrate that different antihypertensive drugs distinctly modulate rapid baroreceptor resetting to hypotensive levels and that nifedipine and chronic treatment with captopril, associated with hemorrhage, modulate rapid resetting to hypotension in a more efficient manner.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Aars, H.; - Early resetting of baroreceptor activity in hypertension. J. Physiol. 197: 21-22, 1968.
- Abedel-Rahman, A.; Ingenit, A.J. - Similarities and Differences in the Effects of Verapamil, Diltiazem and Nifedipine on Arterial Baroreflexes of Anesthetized cats. Pharmacodyn., 275: 33-46, 1985.
- Abboud, F.M.; Philip, E.A.; Floras, J.S.; Gupta, B.N. - Sensitization of aortic and cardiac Baroreceptor by Arginine Vasopressin in mammals. J. Physiol., 377: 251-265, 1986.
- Akre, S.; Aars, H.; - Pressure Independent Inhibition of Sympathetic Activity by Noradrenaline: Role of Baroreceptor C fibres. Acta Physiol. Scand., 100: 303-308, 1977.
- Andersson, K.E.; Hogestatt, E.D. - On the mechanism of action of Calcium Antagonist. Acta Med. Scand., 681: 83, 1983.
- Andresen, M.C.; Kuracka, S.; Brown, A.M.; - Individual and Combined Actions of Calcium, sodium and Potassium Ions on Baroreceptor in the rat. Cir. Res., 435: 757-763, 1979.

- Antonaccio, M.J.;Kervin,L.; - Pre and pos junctional Inhibition of Vascular Sympathetic Function by Captopril in SHR.Hypert. 3(supp I),I-54-62,1981.
- Aviado,D.M. - Action of Ganglion-Blocking Agents on the Cardiovascular System.Pharmacol. of ganglion Transmission,ed. by Kharhevich, 237-253, 1980.
- Baum T.; Shorospshire, A.T. Aumentation of Carotid Sinus nerve activity by ouabain. Neuropharmacology, 15: 577-583,1976.
- Berecek,K. H.;Kirt, K.A.;Nagahama S.;Oparil S. - Sympathetic function in Spontaneously hypertensive rats after chronic administration of captopril. Am.J. Physiology, 252: H 796- 806,1987.
- Bristow,D.; Honour,A.J. - Diminished Baroreflex Sensitivity in High Blood Pressure. Circul., 39:48-54,1969.
- Brogden,R.N.; Hell,R.C.; Speight,T.M.; Avery,G.S. - Prazosin: a review of its Pharmacological Properties and Therapeutic Efficacy in Hypertension. Drugs, 14: 163-197,1977.

- Cauvin, C.; Loutznhiser, R.; Breemer, C.V. - Mechanism of Calcium Antagonist-induced vasodilatation. An. Rev., Pharmacol., 23: 373-396, 1983.
- Cavero, I.; Roach, A.G. - The Pharmacology of Prazosin, a novel antihypertensive Agent. Life Cien., 27: 1525-1540, 1980.
- Chaix, A.F.; Petitalol, J.P. - Effect de la Nifédipine sur le débit carotidien et la réponse baroréflexe, au cours de l'hypertension artérielle essentielle. Arch. Mal. Coeur, 79(10): 1481-1486, 1986.
- Chapleau, M.W.; Hajduczk, G.; Shasby, D.M.; Abboud, F. - Activated Endothelial Cells in Culture Suppress Baroreceptor in the Carotid Sinus of Dog. Hypert., 11: 586-590, 1988.
- Chapleau, M.W.; Hajduczk, G.; Shasby, D.M.; Abboud, F. - Mechanisms of Resetting of Arterial Baroreceptors: An Overview. The Amer. J. Med. Scien., 295(4): 327-334, 1988.
- Chapleau, M.W.; Heesch, C.M.; Abboud, F.M., - Prevention or Attenuation of Baroreceptor Resetting by Pulsatility During Elevated Pressure. Hypert. 9 (supp III): 137-141, 1987.

Clementi, A.W.; Nancy, L.D.; Mcvay, L.J.; Kent, T.K. - Captopril Modifies the Hemodynamic and Neuroendocrine Responses to Sodium Nitroprusside in Hypertensive Patients. Hypert., 8: 229- 237, 1986.

Coleridge, H.M.; Coleridge C.; Poore, E.R.; Schultz, H.D. - Aortic wall properties and baroreceptor behaviour at normal and acute hypertensive resetting in dogs. J. Physiol. Lond., 350: 309-326, 1984.

Doxey, J.C.; Smith, C.F.S.; Walker, J.M. - Selectivity of blocking agents for pre and post-synaptic adrenoceptors. Br. J. Pharmacol., 60: 91-96, 1977.

Dusing, R.; Gunthild, K.; - Baroreflex setting and Sensitivity in normal Subjects: Effects Pharmacologic of the angiotensin I Converting Enzyme. Am. J. Cardiol., 59: 50-54, 1987.

Dzau, V.J., - Vascular Angiotensin Pathways: A new Therapeutic Target. J. Cardio. Pharmacol., 10 supp 7:9-10, 1987.

Eckberg, D., L., - Adaptation of human Carotid Baroreceptor Cardiac Reflex. J. Physiol., 269: 579-589, 1977.

- Edmondson, P.C.; Joels, N. - Changes in carotid sinus baroreceptor activity induced by angiotensin. J. Physiol. (Lond.), 202: 82-83, 1969.
- Egan, I.; Wander, K., - Reflex-Hemodynamic Adjustments and Baroreflex Sensitivity During Converting Enzyme Inhibition. Hypert., 5 (supp I): 184-191, 1983.
- Ferguson, D.W.; Dorsey, J.K.; - Effects of nifedipine on baroreflex modulation of vascular resistance in man. Am. Heart J., 109: 55-62, 1985.
- Felder, R.B.; Heesch, C.M.; Thames, M.C.; - Reflex modulation of Carotid Sinus baroreceptor activity in the dog. Am. J. Physiol. (Heart Circ. Physiol.), 13: H 437-443, 1983.
- Flaim, S.G.F.; Irwin, J.M.; Ratz, P.H.; Swigart, S.C.; - Differential Effects of Calcium channel Blocking Agents on oxygen Consumption Rate in Vascular Smooth Muscle. The Am. J. of cardiology, 49: 511-518, 1982.
- Garner, M.G.; Phippard, A.F. - Effect of Angiotensin II on Baroreceptor Reflex Control of Heart Rate in conscious Baboons. Hypert., 10: 628-634, 1987.

Graham, R.M.; Oates, H.F.; -Alpha blocking actions of the antihypertensive agent, prazosin. The J. Pharmacol. an Exp. Ther., 201(3): 747-753, 1977.

Grahan, R.M. ; Pettinger, W.A. - Drug Therapy: Prazosin. The New Eng. J. Med., 300(5):232-236, 1979.

Goldberg, J.P.; Schrier, R.W. - Effects of Calcium Membrane Blockers on in vivo Vasoconstrictor Properties of Norepinephrine, Angiotensin II and Vasopressin. Mineral Electrolytic Metab., 10:178-183, 1987.

Harron, D.M.; Kobinger, W.; Lillie, C. - Effects of peripheral alpha 1 and alpha 2 Adrenoceptor agonist on Baroreceptor Responsiveness in conscious dog. Europ. J. Pharmacol., 104 :71-78, 1984.

Harrobin, D.F. - A Theory of Hypertension. Lancet, 12: 574-579, 1966

Heavy, D.J.; Rud, J.L. - The effect of SQ 14225. on baroreceptor reflex sensitivity in conscious normotensive rabbits. Proceeding of the B.P.S., 389-390, 1978.



Heesch, C.M. ; Abboud, F.M.; Thames, M.D. - Acute resetting of carotid sinus baroreceptor. Possible involvement of electrogenic Na<sup>+</sup> pump. Am. J. Physiol., 247 H 833-839, 1984.

Heesch, C.M.; Miller, B.M.; Thames, M.D.; Abboud, F.M. - Effects of Calcium channel blockers on isolated carotid baroreceptors and baroreflex. Am. J. Physiol., 245(4): H 633-636, 1983.

Hilton, P.J. - Cellular sodium transport in Essential Hypertension. The New Eng. J. Med., 314(4): 222-229, 1986.

Holmes, A.E.; Ledsome, J.R. - Effect of norepinefrine and vasopressin on carotid sinus baroreceptor activity in the anesthetized rabbit. Experientia, 40:825-827, 1984.

Ishiko, Jun-Ichi; Fukuda, Hideomi - Pharmacological Study on the Aortic Baroreceptors in the Rabbit. Chemical Pharmaceutical Bulletin, 24(7):1427-1432, 1976.

Jarisch, A; Landgren S.; Neil E.; Zotterman - Impulse Activity in the Carotid Sinus Nerve following, Sodium Citrate, Adenosine Triphosphate and Dinitrophenol. Acta Physiol Scandinav., 25: 195-211, 1951.

- Kakaki, H.; Weiss, G.B. - Calcium channel in Smooth Muscle. Gastroenterology, 87: 960-970, 1984.
- Kaplan, H.; Smith, R.D. - Antihypertensive drugs: proposed sites and mechanisms of action. Fed. Proc., 40(8): 2268-2274, 1981.
- Kedzi, P., Wernnemark, J.R. - Baroreceptor and sympathetic activity in experimental renal hypertension in dog. Circ. 17: 785-790, 1958.
- Knoché, H.; Addick, K. - Electron Microscopic Studies of the Pressure Receptor Fields of the Carotid Sinus of the dog. Cell. Tiss. Res., 173(1): 77-94, 1976.
- Koizumi, K.; Sato, A. - Influence of Sympathetic innervation on carotid sinus baroreceptor activity. Am. J. Physiol., 216(2): 321-329, 1969.
- Krieger, E.M.; Corrado, A.P.N.; Rocha e Silva, M. - In: International Symposium on Vaso-Active Polypeptides: Bradykinin and Related Kinins. Edited by M.R. e Silva and A.A. Rothschild, São Paulo, 1966.

- Krieger, E.M. - Time Course of baroreceptor resetting in acute hypertension. Am. J. Physiol., 218: 486-490, 1970.
- Kunze, D.L. - Sodium Sensitivity of baroreceptors mediates reflex changes of blood pressure and urine flow. Nature, 267(5607): 75-77, 1977.
- Kunze, D.L. - Calcium and Magnesium Sensitivity of the Carotid Baroreceptor Reflex in Cats. Circ. Res., 45(6): 815-821, 1979.
- Kunze, D.L.; Kraus, J.M.; Orlea, C.J. - Direct action of norepinephrine on aortic baroreceptor of rat adventitia. Heart Circ. Physiol., 16: H-811-816, 1984.
- Landgren, S.; Neil, E.; Zotterman, Y. The Response of the Carotid Baroreceptors to the Local Administration of Drugs. Acta Physiol. Scand., 25: 24-37, 1952.
- McDowell, T.S.; T.S. Asctelle; M.W. Chapleau; and F.M. Abboud, - Prostaglandins in carotid sinus enhance baroreflex in rabbits. Am. J. Physiol. (Regulatory Integrative Comp. Physiol., 26): R 445-450, 1989.

- McCubbin, J.W.; Green, J.H.; Page, I.H. - Baroreceptor Function in Chronic Renal Hypertension. Circ. Res., 4:205-210, 1956.
- McLeay, R.A.B.; Stallard, J.J.; Watson, R.D.S.; Littler, W.A. - The Effect of Nifedipine on Arterial Pressure and Reflex Cardiac Control. Circ., 67(5):1084-1090, 1983.
- Mill, J.G.; Vassallo D.V.; Vasquez, E.C. - Aspectos Farmacológicos dos bloqueadores dos canais de cálcio: Implicações Terapêuticas. Arq. Bras. Cardiol 48(4):255-265, 1987.
- Munch, P.A.; Brown, A. - Sympathetic modulation of rabbits aortic baroreceptor in vitro. Am. J. Physiol. 253:H1106-H1111, 1987. A.
- Munch, P.A.; Thoren, P.N.; Brown, A.M. - Dual Effects of Norepinefrine and Mecanisms of Baroreceptor Stimulation. Circ. Res., 61:409-419, 1987 B.
- Murphy, R.A.; Mraz, S. - Control of Tone in Vascular Smooth Muscle. Arch. Intern. Med. 143:1001-1006, 1983.

Nakagawa, N.; Sawada, S; Uno, M.; Takamatsu, H.; Nakamura, Y.;  
 Effects of Angiotensin I Converting  
 Enzyme(ACE). Related Substances on Prostacyclin  
 Generation and ACE Activity of Human  
 Vascular Endothelial Cells and Rat aortic  
 Rings. J. of Cardio. Pharmacol., 10(7):S 113-  
 115, 1987.

Nakano, J.; Schryver, D.; - Effects of changes in Carotid  
 sinus pulse pressure on catecholamine blood  
 levels. Am. J. Physiol., 204(3): 467-470, 1963.

Pedrinelli, R.; Tarazi, R.C.- Influence of calcium entry  
 blockade in vivo with pressor. responses to  
 alpha adrenergic stimulation: Effects of two  
 unrelated blockers on responses to both exogenous  
 and endogenously release norepinephrine.  
Circulation, 69(6):1171-1176, 1984.

Salgado, H.C.; Krieger, E.M. - Reversibility of  
 Baroreceptor Adaptation in chronic  
 Hypertension. Clin. Sci. Mol. Med., 45: 23s-  
 126s, 1973.

Salgado, H.C.; Krieger, E.M. Resetting of the baroreceptor  
 in hypotension in rats. Clin. Sci. Mol.  
 Med., 51:351s-352s, 1978.

Salgado, H.C.; Krieger, E.M. Extent of baroreceptor resetting in response to sodium nitroprusside and Verapamil. Hypert., 11(2 Pt2):1-121-125, 1988.

Sasso, E.H.; O'Connor, D.T. Prazosin Depression of Baroreflex Function of in Hypertensive Man. Eur. J. Pharmacol., 22(1):7-14, 1982.

Saum, W.R.; Brown, A.; Tuley, F.H. - An Electrogenic Sodium Pump and Baroreceptor Function in Normotensive and spontaneously Hypertensive Rats. Cir. Res., 39(4):497-505, 1976.

Taylor, D.G.; Kowalski, T.E. Effects of Nimodipine, Verapamil and Diltiazem on Baroreceptor Reflex-induced Bradycardia in dogs. In Calcium Entry blockers, adenosine and neurohumors. Ed. by G.T. Menil and H.R. Weiss, pags. 110-113, 1983.

Thoren, P.; Andresen, M.C.; Brown, A. Effects of changes in Extracellular Ionic Concentrations on Aortic Baroreceptor with Nonmyelinated Afferent fibers. Cir. Res., 50:413-418, 1982.

Thoren, P.; Andresen, M.C.; Brown, A. - Resetting of aortic baroreceptors with non-myelinated afferent fibers in spontaneously hypertensive rats. Acta Physiol. Scand., 117:91- 97, 1983.

Ueda, H.; Uchida, Y.; Yasuda, H.; Takeda, T. - Reflex control of blood pressure by the right subclavian baroreceptor in experimental renal hypertension of rabbit. Japan. Heart J. 7: 543-555, 1966.

Warren, E.S.; O'Connor, D.T.; Cohen, M.I. - Autonomic and baroreflex function after Captopril in hypertension. Am. Heart J., 105: 1002, 1983.