

Alguns aspectos da fisiopatologia da hipertensão arterial

*Emílio Antonio Francischetti **, *Wille Oigman ***, *Virgínia Genelhu de Abreu Fagundes ****,
*Fátima Regina Carvalho Corrêa Netto *****, *Antonio Felipe Sanjuliani *****,
*Ayrton Pires Brandão ******

Neste trabalho de revisão apresentam-se alguns aspectos da fisiopatologia da hipertensão arterial de acordo com a idéia de que o fenômeno hipertensivo resulta do desequilíbrio de sistemas que controlam a perfusão tecidual de órgãos como os rins. Admite-se não se poder, para compreendê-lo, aplicar um raciocínio exclusivamente quantitativo e linear, tendo-se em vista que o controle da perfusão tecidual é feito por fatores neurais e químicos que interagem em cooperação mútua.

Mostra-se, inicialmente, que o sistema nervoso responde, rapidamente, às necessidades de perfusão através de mecanismos sofisticados, que incluem os barorreceptores, os quimiorreceptores, as vias aferentes, o cérebro, as vias eferentes e o terminal adrenérgico. O controle químico é mais primitivo e realizado por peptídeos vasoativos (vasoconstrictores, vasodilatadores, anfibáricos) tais como: a angiotensina, a bradicinina, a vasopressina; as catecolaminas; os eletrólitos (sódio, potássio) e cations divalentes (cálcio e magnésio) e outros agentes, que nem sempre estão diretamente envolvidos na função, como é o caso das prostaglandinas. Muitas dessas substâncias são geradas no sangue circulante, tendo efeito sistêmico. Outras são sintetizadas na intimidade do órgão, parecendo ter ações mais locais. A constância relativa da pressão arterial depende do equilíbrio desse complexo emaranhado de sistemas.

Faz-se uma revisão analítica de alguns desses sistemas (sistema nervoso adrenérgico: sistema renina-angiotensina-aldosterona; prostaglandinas; sistema da caliceína-cininas), mostrando como participam em formas experimentais e humanas de hipertensão arterial. Aponta-se, também, a interação entre os mesmos.

... “Em certas circunstâncias, essa substância (renina) é formada em quantidades maiores que a usual. Nesse caso se espera uma ação mais duradora e mais forte sobre a musculatura dos vasos e como consequência um aumento persistente da resistência arterial. Hipertrofia do coração é o resultado dessa situação” Tigerstedt e Bergman, 1898¹.

A literatura internacional, numa pesquisa realizada entre 1979 e 1982, evidenciou a existência de 500 drogas dotadas de atividade anti-hipertensiva e cujos efeitos se explicam por mais de duas dezenas de modos de ação e analisadas na tabela I².

Essa tabela demonstra que: 1) O tratamento da hipertensão arterial (HA) tem múltiplas alternativas: algumas úteis para o controle do hipertenso leve ou moderado; a maior parte, porém, decepcionante para a terapêutica do hipertenso grave, na qual se faz necessária, quase sempre, a instituição de esquemas com múltiplas drogas; 2) Os sistemas envolvidos na gênese e manutenção da hipertensão arterial primária começam a ser melhor conhecidos graças às várias abordagens farmacológicas presentemente disponíveis para sua análise, embora sejam pouco conhecidos os detalhes que os caracterizam a nível celular e as múltiplas interações entre os mesmos.

Ainda que tais sistemas tenham sido descobertos há muitos anos, só na última década o interesse por eles foi revivido, com a constatação de que a hipertensão acomete milhões de pessoas, sendo o fator de

* Professor Titular de Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (FCMUERJ).

** Professor Assistente de Clínica Médica da FCMUERJ.

*** Professor Auxiliar de Ensino de Clínica Médica da FCMUERJ.

**** Médico Estagiário de Clínica Médica da FCMUERJ.

***** Professor Adjunto de Cardiologia da FCMUERJ.

Tabela I - Modo de ação de drogas anti-hipertensivas (apud ref. 2).

Modos de ação	Protótipo
1. Misto-agonista do adrenoceptor α_2 /antagonista do adrenoceptor α_1	Urapidil
2. Antagonista α_1 -adrenérgico	Prasozin
3. Agonista α_2 -adrenérgico	Clonidina
4. Antagonista de adrenoceptor beta com componente vasodilatador	Labetalol
5. Antagonista de adrenoceptor beta, não seletivo	Propranolol
6. Antagonista de adrenoceptor beta, cardíoseletivo	Metoprolol
7. Inibidores depletadores, bloqueadores da liberação de catecolaminas	Reserpina/ Guanetidina
8. Inibidores; da renina	PE 104
9. Antagonista de receptor da angiotensina II	Saralasin
10. Inibidores da enzima convertase	Captopril
11. Diuréticos tipo tiazídicos	Hidroclorotiazida
12. Diuréticos de alça	Furosemida,
13. Diuréticos poupadores de potássio	Aminorida
14. Antagonista da aldosterona	Espironolactona
15. Prostaglandinas; (drogas que interagem via cascata do ácido araquidônico)	CL 115, 347
16. Bloqueadores do canal de cálcio	Nitrendipina
17. Agentes que atuam em receptores não adrenérgicos	Ketanserina
18. Ionóforos do cálcio	Bromolalsalocidina
19. Inibidores enzimáticos	SKF 64139 (inibidor da fenetilamina n-metil transferase).
20. Combinação de anti-hipertensivos	Vários
21. Mecanismos desconhecidos ou não estabelecidos	Vários

risco mais importante para a doença vascular aterosclerótica.

A síntese de novas drogas, estimuladas pela crescente demanda dos que delas necessitam, vem contribuindo para o melhor conhecimento de alguns dos sistemas. Os inibidores da enzima conversora da angiotensina exemplificam bem esta situação. Por outro lado, vilões aposentados da história da HA são trazidos de novo à cena, na expectativa de que o adequado controle de suas ações por uma droga dotada de alguma especificidade poder redundar num antihipertensivo eficaz. A síntese de antagonistas serotoninérgicos, sem atividade agonista intrínseca, faz ressurgir a idéia de que a serotonina teria alguma importância na etiologia da HA.

O sistema nervoso simpático na hipertensão arterial

O organismo controla eficientemente seus níveis de pressão arterial de modo a evitar reduções que comprometam a perfusão cerebral, e elevações que acabariam por danificar o sistema cardiovascular.

Os mecanismos neurais responsáveis pela regulação da pressão arterial e pela preservação de uma adequada perfusão sanguínea tecidual expressam o controle executado por um complexo e poderoso sistema,

constituído por receptores sensitivos localizados em diversos pontos do aparelho cardiovascular (receptores arteriais, barorreceptores), nos músculos esqueléticos (ergorreceptores) e na pele e receptores viscerais (hepáticos e renais). Impulsos originados nesses receptores são transmitidos por fibras nervosas aferentes que modulam a atividade de neurônios do núcleo do trato solitário (NTS). Os neurônios do NTS enviam axônios ao hipotálamo e aos neurônios eferentes pré-ganglionares simpáticos e vagais. A organização central dos neurônios que controla o sistema cardiovascular aponta, fazendo parte do arco eferente, neurônios simpáticos e vagais, localizados na medula, e que inervam o coração e os vasos por intermédio de fibras pós-ganglionares (fig. 1).

O NTS é localizado em posição estratégica, recebendo informações de núcleos hipotalâmicos - supraórtico e paraventriculares, que contém vasopressina - e de neurônios noradrenérgicos. Os neurônios do NTS são ricos em dopamina, norepinefrina (NE), epinefrina (E) e contém terminais que possuem substância P, encefalina e outros peptídeos, sendo influenciado por fatores humorais graças à sua proximidade e conexão neural com a área postrema. A origem desses terminais permanece desconhecida³.

Este sistema integrado age prontamente em condições fisiológicas, elevando os níveis pressóricos quando esses diminuem, e reduzindo-os quando crescem. É o responsável também por ajustes protetores da homeostase circulatória disparados em situações de estresse, como hemorragia aguda, hipotensão severa, etc.

Estaria essa complexa estrutura envolvida na gênese e ou manutenção da hipertensão arterial crônica do tipo essencial, explicando, pelo menos parcialmente, o aumento da resistência vascular observada nessa circunstância?

Por julgar-se, durante muito tempo, que o sistema nervoso simpático atuaria tão somente nos ajustes cardiocirculatórios, em resposta à situação de estresse, foram necessários vários anos de pesquisas, básica e clínica, para demonstrarem que tal sistema atua, de modo ponderável, na fisiopatogenia da doença hipertensiva.

Evidências do envolvimento do sistema nervoso simpático em várias situações hipertensivas

Três linhas de investigação foram utilizadas com esse intuito.

1) Produção experimental de HA - Hipertensão neurogênica tem sido induzida em ratos intervindo - se química ou cirurgicamente sobre áreas específicas do sistema nervoso central (SNC). Lesões do NTS acompanham-se de hiperatividade simpática, resultando em hipertensão lábil e sustentada⁴. Tais estados associam-se à perda dos barorreflexos, permanecendo normais os níveis plasmáticos de renina e aldosterona. O bloqueio da atividade simpática eferente por bloqueadores α , adrenérgicos ou clonidina normaliza a pressão arterial (PÁ)

^{5,6}

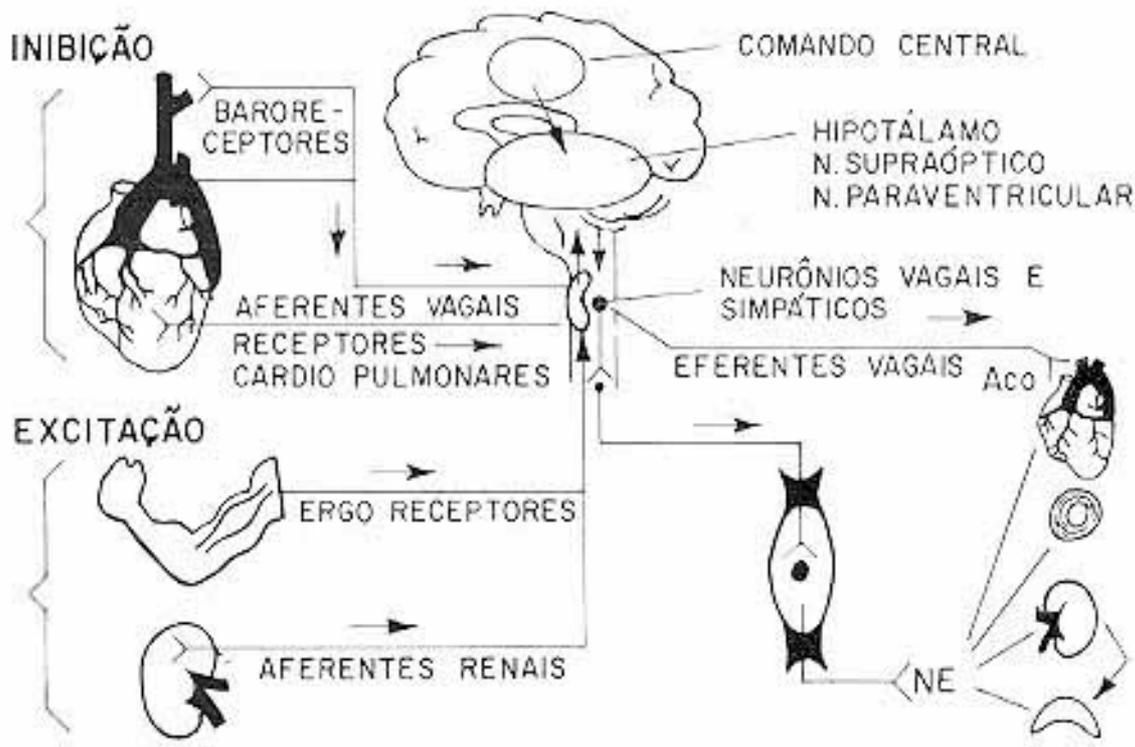


Fig.1 - Esquema demonstrando as áreas cerebrais envolvidas no controle da pressão arterial e suas conexões com as vias aferentes (inibidoras e excitadoras); vias eferentes e órgãos efetores. Adaptado de: Francis, M. Abboud, "The Sympathetic System in Hipertension". Hipertension 4 (supl. II): II-208, 1982. ACO = acetilcolina; NE = nor-epinefrina.

A injeção de 6-hidroxidopamina no NTS destrói a inervação adrenérgica, resultando também em elevação da PA ⁷.

2) Constatação de anormalidades no sistema simpático-adrenérgico em ratos hipertensos e na hipertensão essencial humana, - Ratos hipertensos, da linhagem Dahl, sódio-sensíveis, apresentam o tonus simpático exagerado e o barorreflexo suprimido, antes da instalação do estado hipertensivo ⁸. Em ratos espontaneamente hipertensos (REM) o reajuste dos barorreceptores ocorre precocemente, sendo um dos mecanismos envolvidos na gênese da HA desses animais ⁹. Nos hipertensos essenciais, em fase inicial do processo, quando a PA é lábil, e a HA eventual, evidencia-se uma clara anormalidade do barorreflexo, questionando-se se esta alteração precede ou mantém o alteamento pressórico ¹⁰.

3) Reversão do processo hipertensivo - A reversão do processo hipertensivo pode ser observada após intervenções cirúrgicas, dietéticas ou medicamentosas. Assim, lesões na área anteroventral do 3º ventrículo (AV V) ¹¹, a instituição de dieta hipossódica ¹², que acaba por reduzir o tonus adrenérgico, e a prescrição de drogas como o propranolol, guanetidina, prazosin e clonidina, que controlam a HA de vários estados hipertensivos ¹³, inclusive a do feocromocitoma, (nessa patologia a clonidina ativa, primariamente, os receptores α_1 , reduzindo a PA sem interferir nas taxas de catecolaminas circulantes) ¹⁴, argumentam a favor da participação de um tonus simpático exagerado, em várias situações hipertensivas.

Simpaticotonia e Hipertensão Arterial Crônica

A presença de um tonus simpático exagerado, geneticamente determinado ou adquirido, caracteriza algumas situações hipertensivas, expressando o aumento da resistência vascular em resposta a mecanismos, alguns adaptativos, outros fisiológicos, resumidos a seguir:

1) Hipertrofia da musculatura arteriolar e manutenção crônica do estado hipertensivo secundárias à constrição arteriolar dos territórios esplâncnico, renal, muscular e cutâneo. O aumento da resistência arteriolar expressa a ação da norepinefrina liberada nesses leitos vasculares ¹⁵.

2) Elevação do débito cardíaco, frequência cardíaca e volume sistólico, denotando um estado de simpaticotonia peculiar à hipertensão de origem renal e aos estados hiperdinâmicos ¹⁶. A resposta adaptativa do sistema arteriolar é a hipertrofia da camada média desses órgãos ¹⁵ e/ou a vasoconstrição autoreguladora ¹⁷ que promovem um aumento da resistência periférica. A constrição dos vasos de capacitância (território venoso periférico) também se faz notar, contribuindo para aumentar o volume sanguíneo central e o débito cardíaco ⁸¹.

3) A nível renal, o aumento da atividade simpática, por sintetizar e liberar mais renina, gera angiotensina, o polipeptídeo responsável pela produção de aldosterona. Um balanço de sódio positivo resulta dessa situação, ocorrendo redistribuição do catione para a parede arteriolar e aumento, conseqüente da sua resposta contrátil ¹⁹.

4) O estado simpaticotônico é responsável, pelo menos em ratos espontaneamente hipertensos, pelo defeito da membrana da musculatura arteriolar desses animais, observando-se, como resultado, uma resposta constrictora exagerada do leito arteriolar aos estímulos habituais²⁰. Além disso, a síntese de proteína contrátil do músculo das arteríolas é maior nesse estado²¹, refletindo-se sobre o diâmetro das arteríolas e explicando sua maior resistência²².

SISTEMA NERVOSO CENTRAL E HIPERTENSÃO ARTERIAL

Hipertensão arterial neurogênica por comprometimento dos centros vasomotores

A destruição, por lesão eletrolítica bilateral, do núcleo do trato solitário (centro vasomotor medular) produz HA por mecanismo neurogênico, constatando-se hiperatividade adrenérgica periférica que é prevenida, controlando-se assim a HA, por simpatectomia química, adrenalectomia bilateral²³, bloqueadores α^1 , adrenérgicos e clonidina²⁴. Os centros vasomotores são densamente inervados por neurônios adrenérgicos, noradrenérgicos e serotoninérgicos, que participam no processo iniciador e mantenedor de diferentes tipos de HA experimental²⁵. Assim, em ratos tornados hipertensos pela administração de desoxicorticosterona (DOCA) e cloreto de sódio, observa-se uma diminuição significativa da taxa de renovação de NE, a nível de centros vasomotores enquanto, periféricamente, a renovação da amina biogênica é intensa em vários órgãos²⁶. Ao que tudo indica, a destruição do núcleo do trato solitário e a hipertensão induzida por DOCA e cloreto de sódio têm em comum o comprometimento de fibras noradrenérgicas simpático-inibidoras: a destruição das mesmas ou a sua disfunção desenvolveriam HA por promoção de ambos os componentes periféricos do sistema simpático.

Mais recentemente, os neurônios serotoninérgicos foram implicados no controle da PA. Ito e Shamberg²⁷, administrando intraperitonealmente e na cisterna magna, paraclorofenilamina, substância capaz de depletar as reservas centrais de serotonina, produziram HA em ratos. Não obstante, a injeção intravenosa de 5-hidroxitriptofano reduz os níveis tensionais por aumentar a quantidade de serotonina nos centros vasomotores. Outros investigadores, usando o mesmo protocolo, chegaram a conclusões exatamente opostas^{28,29}; entretanto, tais contradições são importantes por abrirem perspectivas novas na pesquisa sobre a HA.

Controle da hipertensão por lesões eletrolíticas na área AV V

Lesões da AV V, no hipotálamo anterior podem prevenir, reverter ou retardar a HA causada por vários protocolos: renino-dependente, DOCA + cloreto de sódio, ratos

hipertensos sódio-sensíveis (Dahl), desnervação de barorreceptores, ou lesões do NTS. As razões que explicam o controle da PA na vigência de lesões do AV V incluem: o papel que essa área exerce na ativação de neurônios simpáticos de modelos hipertensivos, nos quais fatores hormonais (angiotensina) ou neurais (barorreceptores ou atividade aferente de receptores viscerais) estão envolvidos^{31,32} e sua função no controle da sede e liberação da vasopressina³³.

Hipertensão arterial neurogênica desencadeada por estímulos hipotalâmicos

Em 1927, Karplus e Kreidel³⁴ publicaram um artigo que se tornou famoso na literatura especializada, demonstrando que a PA aumentava, efetivamente, quando o hipotálamo era estimulado eletricamente. Subseqüentemente, Ranson e Magoun³⁵ mapearam áreas cerebrais que, quando excitadas, apresentavam respostas típicas mediadas pelo simpático. Uvnas³⁶ e Folkow³⁷ conseguiram caracterizar um padrão de resposta cardiocirculatória, mediada pelo simpático, quando a região do perifornix do hipotálamo e a substância central cinzenta do meso-encéfalo eram estimulados. Tal padrão tinha os seguintes aspectos: elevação da PA, aumento do débito-cardíaco, da frequência cardíaca, do volume sistólico e vasoconstricção adrenérgica nos leitos vasculares intestinais, renais e da pele. Os sinais de ativação adrenérgica difusa eram associados à vasodilatação das arteríolas dos músculos esqueléticos, mediada por fibras simpáticas colinérgicas.

Evidências de que o hipotálamo podia causar não apenas respostas hipertensoras transitórias, mas outras persistentes, foram obtidas de experimentos realizados em ratos por Folkow e Rubinstein³⁸ que, estimulando áreas do órgão, várias vezes ao dia durante 16 semanas, induziram à HA crônica, revertida a níveis basais quando o estímulo se interrompia por duas semanas.

Coube ao grupo de Hilton³⁹ o privilégio de mostrar que as áreas hipotalâmicas e mesoencefálicas, responsáveis pela resposta cardiocirculatória já mencionada, causavam, quando adequadamente estimuladas, uma reação bem definida que consistia em piloereção, rosnar seguido de ladrar zangado, uma atitude de alerta e, finalmente, um ataque súbito - a "Abwehrreaktion" de Hess e Brügger⁴⁰, ou reação defensiva. Admite-se, hoje, que a resposta cardiovascular aos estímulos hipotalâmicos ocorre concomitantemente à reação defensiva e que ambas expressam, de forma abrangente, o comportamento emocional⁴¹.

Neuropeptídeos

A medula, a ponte, o hipotálamo e a eminência média contêm neuropeptídeos - angiotensina, leu-

cino-encefalinas, substâncias P e outros - que, injetados nos ventrículos cerebrais, causam HA e taquicardia ⁴². Desses neuropeptídeos, a angiotensina, se não o mais importante, é o que tem sido mais estudado. Os ratos espontaneamente hipertensos são particularmente sensíveis a essa substância ⁴³; inibidores da enzima conversora controlam a PA, principalmente quando administrados centralmente, o que justifica a participação de mecanismos neurogênicos ⁴³ na fisiopatogenia do estado hipertensivo desses animais.

Evidências de que o comportamento emocional atua no controle da PA

O grupo de Zanchetti, da Universidade de Milão, tem contribuído de forma notável para esclarecer como as emoções interferem na gênese do processo hipertensivo ^{44,45}. Os investigadores italianos demonstraram, por meio de protocolos muito engenhosos, que animais (gatos), não anestesiados, apresentavam respostas cardiocirculatórias variáveis de acordo com o tipo de confrontação emocional. Quando se mantinha o gato imobilizado diante de um cão em atitude hostil, não havendo lutas, a resposta cardiocirculatória caracterizava-se por bradicardia, vasoconstrição generalizada e diminuição do débito cardíaco; quando a confrontação era feita com luta, a resposta obtida era a clássica reação defensiva. Observaram esses pesquisadores que a confrontação emocional natural não alterava a PA da mesma forma de quando o hipotálamo era estimulado artificialmente. A vasodilatação das arteríolas musculares compensava, na reação emocional natural, a vasoconstrição visceral, e somente a luta prolongada produzia vasoconstrição suficiente para sobrepujar a vasodilatação muscular e induzir hipertensão arterial ^{46,47}.

Técnicas de condicionamento têm sido utilizadas em laboratórios, de várias partes do mundo, para provocar HA constatando-se, nos diferentes tipos de animais testados, elevação progressiva da PA durante o processo de condicionamento ^{48,49}.

Henry e col. ⁵⁰ trouxeram luz à contribuição dos fatores psicossociais na iniciação de HA. Colônias de camundongos, cujo comportamento social foi atentamente estudado, apresentavam os machos dominadores hipertensos e agressivos. A concentração de tirosina-hidroxilase na adrenal desses animais foi 4 vezes maior que nos parceiros subordinados; esses eram normotensos, sendo os níveis plasmáticos de corticosterona significativamente maiores que os dos hipertensos. A incidência de aterosclerose nos ratos dominadores foi extremamente elevada. Os animais hipertensos apresentavam resposta circulatória típica de hiperatividade simpática e reação emocional defensiva, enquanto os outros exteriorizavam sinais clássicos, bioquímicos e morfológicos, da reação de estresse de Selye.

MECANISMOS EFERENTES. MUSCULATURA ARTERIOLARE TERMINALADRENÉRGICO

Musculatura arteriolar

O defeito a nível de membrana, resultando em anormalidades no transporte ativo e passivo de sódio, vem sendo estudado em vários modelos genéticos de HA (ratos espontaneamente hipertensos) e em seres humanos hipertensos.

Em 1952, Tobian e Binion ⁵¹ demonstraram que o conteúdo de sódio da parede arterial era maior nos hipertensos: a luz dessas arteríolas era menor, pela alteração da razão entre espessura da parede/ diâmetro da luz arteriolar. Posteriormente, explicou-se o aumento do conteúdo de sódio das arteríolas pela maior permeabilidade da membrana das células musculares para o sódio e potássio ⁵². Eritrócitos de indivíduos com hipertensão arterial essencial e ratos espontaneamente hipertensos apresentam, também, sua membrana mais permeável ao sódio e potássio ^{53,54}.

O sistema de co-transporte de sódio e potássio não sensível à ouabaína, responsável pelo aumento da razão efluxo de sódio/influxo de potássio para as células (eritrócitos e célula muscular) ⁵⁵ está suprimido nos eritrócitos de hipertensos essenciais, em normotensos com história familiar positiva de HA e em vários modelos de ratos geneticamente hipertensos ^{55,56}. Uma possibilidade, ainda não confirmada, é de que tal defeito pudesse estar presente na membrana das células musculares lisas das arteríolas, o que explicaria o conteúdo maior de sódio intracelular e a hiperresistência arteriolar.

O sistema da Na⁺, K⁻ - ATPase ouabaína-sensível, responsável pelo efluxo de sódio e influxo de potássio, é eletrogênico no músculo vascular ^{58,58} e sua atividade resulta na repolarização da célula. A supressão da Na, K + ATPase, observada na hipertensão renal de ratos com redução da massa renal ^{59,60} manifesta-se por: despolarização parcial da membrana, com aumento da constrição arteriolar: elevação da concentração de sódio intracelular, redução do gradiente eletro-químico para o catione e aumento do cálcio intracelular pelo mecanismo de troca Na⁺ - Ca⁺⁺ ⁵⁸, acarretando maior contração muscular.

As experiências de Campbell e col. ⁶¹ levantam possibilidades de que o defeito na permeabilidade da membrana do músculo arterial em REH resulta de influências diretas e tróficas do SNA sobre a mesma, levando a um aumento de sua permeabilidade, redução do seu potencial, constrição exagerada da musculatura e hipertensão arterial.

A hipertrofia da musculatura vascular induzida pelos nervos simpáticos fica bem demonstrada nas experiências que evidenciam que a desnervação simpática incorpora, significativamente, menos timidina

nas arteríolas de ratos em crescimento evitando, assim, a hipertrofia da camada média observada com a idade e redução na razão espessura da parede/luz da arteríola ^{21,62}.

Terminal adrenérgico

Os componentes do terminal adrenérgico e as substâncias aí liberadas têm peculiaridades diferentes, em se tratando de indivíduos normo e hipertensos.

As respostas exageradas do terminal são explicadas por numerosas razões:

1) Número maior de receptores α e α pós sinápticos são tidos como responsáveis pela resposta, do terminal aos estímulos humorais, enquanto a resposta neurogênica é mediada por receptores α pré sinápticos ⁶³. O aumento da resposta do terminal adrenérgico aos estímulos adrenérgicos parece ser o resultado do aumento de número de receptores α , tanto que a injeção intra-arterial de prazosin, que é um bloqueador α específico, provoca vasodilatação significativamente maior ⁶⁴ nas artérias do antebraço de hipertensos, do que de normotensos.

2) A liberação de NE pelas terminações adrenérgicas, seja em resposta a estímulos ou por escape contínuo, é controlada pela Na⁺, K⁺ - ATPase, que pode ser suprimida pela ouabaína ou por ingestão exagerada de sódio ^{65,66}. Protocolos experimentais têm evidenciado que níveis elevados de NE, observados em ratos sensíveis ao sódio, ocorrem por inibição da Na⁺, K⁺ - ATPase ⁶⁷, situação que se repete em humanos, geneticamente predispostos a HA, na vigência de consumo exagerado de sódio ⁶⁸.

3) Diminuição do número de receptores α pré sinápticos. A NE, liberada pela célula pré-sináptica, ativa receptores α , (pré-sinápticos) que, por sua vez, por mecanismo de retro alimentação, impedem subseqüentes liberações ¹³. A resposta vasoconstrictora exagerada aos estímulos elétricos e humorais, constatada em REH ⁶⁹ e cepas Dahl-sódio sensíveis ⁷⁰, é possivelmente, o resultado do número menor de receptores α (pré-sinápticos) nesses animais, os quais exercem um importante papel de impedimento à liberação do neuro transmissor pela terminação adrenérgica (fig. 2).

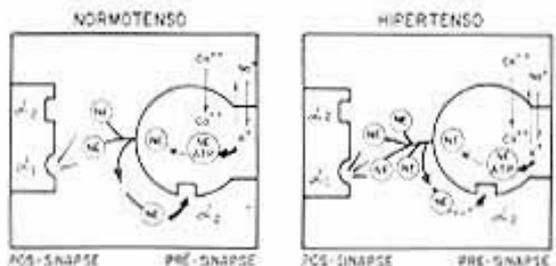


Fig.2 - Esquema demonstrando que a maior liberação de NE pelo terminal adrenérgico é conseqüente ao inadequado processo de retro-alimentação secundário ao menor número de receptores (α pré-sinápticos) do animal hipertenso.

MECANISMOS AFERENTES

Barorreceptores

O aumento da pressão intraarterial ao nível de receptores aórticos e carotídeos desencadeia inibição da resposta dos centros vasomotores ao sistema neural eferente simpático e, simultaneamente, estimula a atividade vagal sobre o coração; a vasodilatação e a bradicardia resultantes opõem-se à hipertensão arterial, revertendo os níveis pressóricos a valores normais. Ocorrendo hipotensão, fenômenos opostos são constatados.

Hipertensão devida à deservação do selo aórtico

Em 1927, Hering mostrou, pela primeira vez, que a deservação do seio aórtico causava elevação súbita da pressão arterial. Dois anos após, Köch e Mies concluíram que o mesmo procedimento produzia hipertensão arterial crônica. Mais recentemente, o grupo de Guyton ⁷¹, utilizando no seu trabalho cães alertas, apresentou resultados extremamente interessantes sobre o problema, tornando evidente que a distribuição da freqüência de curvas de pressão arterial, débito cardíaco e resistência periférica, durante 24 horas, mostrava flutuações notáveis nos animais desnervados, principalmente no que tange à PA, embora os valores pressóricos médios, registrados durante o período que a experiência durou, não diferissem, significativamente, dos obtidos nos animais controles. As elevações ocasionais ocorriam em resposta às alterações ambientais, sugerindo que a deservação induzia a um estado circulatório instável e hipercinético. Guazzi e Zanchetti ⁷² notaram que a hipertensão arterial normalmente observada durante o sono, na fase dos movimentos rápidos dos olhos, exagerava-se quando o seio aórtico era desnervado. Tal constatação, feita em gatos, foi explicada pela remoção de quimiorreceptores durante o processo de deservação. Resultados opostos aos dos investigadores foram obtidos em cães por McCubbin e col. ⁷³. Admitiram esses autores que durante o sono natural os nervos depressores carotídeos e aórticos têm marcante ação restritiva sobre os centros vasomotores e que, quando removidos, surgia hipertensão arterial pelo desaparecimento dessa atividade inibidora.

A deservação crônica dos barorreceptores induz à HA por dois mecanismos: inicialmente, na fase aguda, o alteamento do débito cardíaco secundário à deservação explica a HA. Na fase crônica, quando esse parâmetro se normaliza, a HA se mantém graças à hiper-resistência arteriolar ⁷⁴.

Hipertensão por reajuste da função barorreceptora

Cães tornados hipertensos por perinefrite química (celofane) apresentam o limiar de resposta inibidora de seus receptores aórticos e carotídeos re-

ajustado a níveis mais elevados, em franco contraste com o que é observado em cães controles, normotensos⁷⁵. O processo de reajuste, variável em seu aparecimento temporal, ocorreu em alguns animais 24 horas após a constrição das artérias renais⁷⁶. REH na 10.^a semana de vida já apresentam a sensibilidade de seus barorreceptores aórticos significativamente diminuídos⁷⁷. A natureza dessa adaptação orgânica ainda não foi plenamente definida, podendo envolver alterações da parede arterial, o que não exclui a participação dos arcos aferentes e eferentes e dos centros encefálicos na gênese do fenômeno.

O ponto básico que precisa ser entendido é que, nesses modelos de hipertensão neurogênica, o reajuste dos barorreceptores e a resposta cerebral a essa situação, ao invés de se oporem à hipertensão, adremente presente, ajudam a mantê-la, em nítida demonstração de ação sinérgica. Aliás, a observação de que os hipertensos apresentam frequência cardíaca mais elevada que parceiros normotensos, contrariando as expectativas de registrar-se, em tal situação, bradicardia, é do conhecimento de clínicos e cardiologistas.

Outros estudos admitem que a readaptação da função barorreceptora é um fenômeno menos iniciador que mantenedor do processo hipertensivo. A hipertensão renovascular, protótipo de hipertensão renino dependente, não é controlada imediatamente após a correção cirúrgica da lesão da artéria renal, ocorrendo, habitualmente, normotensão 3 a 4 semanas após a cirurgia. Isto sugere, fortemente, mecanismos extrarenais, e certamente entre eles o da função barorreceptora, responsáveis por tal situação⁸⁷.

Persistem até o momento dúvidas sobre quais mecanismos estariam envolvidos no reajuste da função barorreceptora: alteração na parede arterial, (distensibilidade), alteração nas terminações sensitivas e modificações induzidas na fibra nervosa ou nos centros vasomotores que recebem o impulso sensitivo.

Há demonstrações de que o reajuste desses receptores ocorre agudamente, no espaço de horas, após a elevação da PA⁷⁹ e na ausência de modificações estruturais da parede arterial⁸⁰. A constatação de um comprometimento significativo da função do barorreflexo, na fase lábil da HA primária do homem⁸¹, levanta possibilidades de que mecanismos outros seriam os responsáveis pela diminuição da sensibilidade desses receptores à modificação da tensão e o subsequente aumento reflexo da resistência vascular.

Um barorreflexo normal pode ocorrer ou coincidir com as fases iniciais da hipertensão. Os ratos Dahl-sódio sensíveis, ingerindo pouco sódio e ainda normotensos, apresentam um barorreflexo ineficiente⁸². Os REH, no 3.^o mês de vida, quando HA está nos primórdios, apresentam diferenças significativas quanto à sensibilidade dos receptores aórticos, quando comparados com ratos normotensos⁸³.

Defeito da membrana do receptor com diminuição de sua sensibilidade

A fase de depressão pós-excitatória que se segue à descarga do barorreceptor, em resposta ao estímulo pressórico, está aumentada, o que reduziria a frequência dessas mesmas descargas⁸³. Isso se explicaria pelo aumento do conteúdo da Na + K + - ATPase da membrana de tais receptores⁸³. O defeito da membrana em REH e hipertensos humanos, exteriorizado sob a forma de aumento do conteúdo intracelular de sódio, eleva a atividade da bomba de sódio eletrogênica. Esse defeito reduz a frequência dos disparos do barorreceptor por prolongar a depressão pós-excitatória⁸⁴. O retorno da sensibilidade desses receptores às modificações da PA se observaria na presença de ouabaína, que inibiria a Na +, K + - ATPase causando, por conseguinte, vasodilatação reflexa e bradicardia¹³.

Sensibilidade do receptor aos cationtes

Redução do [Na+] e aumento do [Ca ++] elevam o limiar e diminuem a sensibilidade do barorreceptor^{85,86}, enquanto elevação do [K+] tem efeitos contrários⁸⁶. Os animais hipertensos podem apresentar comprometimento da sensibilidade iônica dos receptores arteriais.

Reajustes a nível dos centros vasomotores

Modificações no conteúdo de neuropeptídeos e neurotransmissores do NTS e outros núcleos do SNC causam HA lábil e suprimem o barorreflexo. Os núcleos paraventriculares e supra-aórticos, quando estimulados, causam HA e taquicardia, que se contrapõem à bradicardia reflexa causada por estímulos dos nervos carotídeos^{87,88}.

O propranolol e a clonidina reduzem a PA por suas ações sobre o SNC. O propranolol bloqueia receptores beta e a clonidina ativa receptores α_2 , reduzindo a simpaticotonia e a sensibilidade dos barorreceptores do hipertenso^{89,90}.

Receptores cardíacos X HA

O papel dos barorreceptores arteriais na homeostase da pressão arterial vem sendo motivo de análise há pelo menos duas décadas. As informações sobre as terminações sensitivas no coração surgiram mais recentemente, não havendo dúvidas de que modulam o tonus simpático e a resposta neurohumoral⁹¹. A ativação desses receptores não só suprime a resposta simpática como modifica o ganho dos barorreceptores arteriais de modo que a redução da PA, a nível de receptores carotídeos, não se acompanha da antecipada elevação da atividade simpática^{92,93}. Esses receptores são ativados durante a isquemia miocárdica, pela expansão do volume extracelular (VEC) e por contrações cardíacas vigorosas¹³.

Na HA limítrofe, a atividade dos nervos cardíacos aferentes tem um comportamento peculiar, que empresta aos mesmos um efeito compensador e protetor. Na posição supina, a atividade aferente aumenta pela distensão das câmaras cardíacas e estímulo das terminações sensitivas; a resposta eferente simpática será menor, pois tal efeito, compensador e protetor, ultrapassa a influência da atividade comprometida aos barorreceptores arteriais sobre a resistência periférica (RP)¹³. No ortostatismo, o tonus simpático-adrenal será marcante, ainda mais que os níveis de atividade da renina plasmática (ARP) se elevam, também e concomitantemente, nessa posição e nessa categoria de hipertensos⁹⁴. Nas fases tardias da HA, quando houver hipertrofia cardíaca, a diminuição da atividade dessas terminações contribuirá para o aumento do tonus simpático, da resistência vascular e da retenção de sódio.

Outro tipo de receptor - os ergorreceptores, localizados na musculatura esquelética, tem sido apontado como fazendo parte das vias aferentes que controlam a PA. A diferença entre os mesmos e os receptores descritos até, o momento é que estimulam os neurônios centrais cardiovasculares, promovendo uma elevação importante da PA no momento em que são excitados. O trabalho isométrico causa aumento do DC e da RP, variáveis que são controladas pela administração de substâncias que atenuam a função neural, adrenérgica^{95,96}. Por essas razões, admite-se que uma leve contração isométrica generalizada, induzida por tensão emocional ou estresse, redundaria num estado hipertensivo sistêmico. As técnicas utilizadas para aliviar o estresse, tais como o "bio feedback", a contração muscular isotônica, o relaxamento muscular, a ioga e outros⁹⁷⁻⁹⁹, teriam então uma base racional para a sua indicação.

CATECOLAMINASE HIPERTENSÃO ARTERIAL

Historicamente, a relação catecolaminas e hipertensão iniciou-se em 1895, quando Olíver e Shaper¹⁰⁰ demonstraram que o princípio ativo de extratos de medula causava HA. Em 1946, Von Euler¹⁰¹ identifica a NE como neurotransmissor do sistema simpático e também como a substância capaz de reproduzir, experimentalmente, as mesmas alterações cardiocirculatórias da HA. Foi, contudo, a pertinaz procura de agentes anti-hipertensivos eficazes que mais contribuiu para o estabelecimento da relação causal entre as aminas e a HA. A guanetidina, por exemplo, depleta os nervos simpáticos periféricos de NE; a reserpina, além da ação guanetidino símile, atua também centralmente; a alfa-metildopa é metabolizada a um falso neurotransmissor, a alfa-metilnoradrenalina; o propranolol bloqueia os receptores beta e a clonidina estimula os adrenoceptores alfa, no cérebro.

A hipertensão do feocromocitoma é o modelo humano mais típico de hipertensão catecolamino dependente¹⁰². Contudo, as tentativas de estabelecer uma possível anormalidade na excreção de catecolaminas nos outros

tipos de HA foram contraditórias¹⁰³. É possível que exista uma aberração no metabolismo dessas substâncias, tanto nos nervos periféricos como a nível central, mas que não se reflete em elevações das catecolaminas e seus derivados na urina, pelo fato de que a excreção urinária representa o metabolismo dessas aminas no organismo todo¹⁰⁴.

Experimentalmente, tem-se evidenciado atividade simpática anormal em ratos tornados hipertensos por nefrectomia. unilateral, injeção de DOCA e administração de cloreto de sódio. Constatou-se, neste modelo experimental, um aumento considerável da taxa de renovação de NE nos nervos simpáticos, coração, baço, rins, músculos e intestinos, que era proporcional aos níveis da PA¹⁰⁵. Concentrações plasmáticas elevadas de catecolaminas também foram encontradas nestes animais^{26,106}.

De Champlain e col.¹⁰⁷ observaram que a taxa de renovação de NE e as concentrações plasmáticas de catecolaminas se elevam antes do desenvolvimento da hipertensão, o que sugere, fortemente, a existência de disfunção neural simpática precedendo a instalação da HA.

Por outro lado, o metabolismo das catecolaminas na medula adrenal mostrou-se alterado na hipertensão induzida pela DOCA e pelo cloreto de sódio. Assim, a conversão de tirosina radioativa em catecolaminas está acelerada, refletindo aumento da atividade neural esplâncnica e síntese compensadora de catecolaminas¹⁰⁸. A destruição dos nervos simpáticos pela 6 hidroxidopamina e pela adrenalectomia bilateral reduz parcialmente a PA nesse modelo¹⁰³.

Em ratos propensos a desenvolverem HA espontânea, os níveis plasmáticos de dopamina betahidroxilase e de NE estão elevados^{109,110}. Os valores da enzima retornam ao normal à medida que a HA se desenvolve, indicando envolvimento dos nervos simpáticos na iniciação desse tipo de hipertensão.

Evidências da participação das catecolaminas na HA primária

Excreção urinária de catecolaminas - As tentativas iniciais de demonstrar hiperatividade do sistema nervoso simpático na HA, por intermédio da excreção urinária das catecolaminas e de seus produtos metabólicos, resultaram em contradições, encontrando-se, na literatura pertinente, relatos de níveis normais, baixos e elevados de noradrenalina (NE), epinefrina (E), ácido vanilmandélico (AVM) e normetanefrina (NM)¹¹¹. Estudos subseqüentes dessa mesma variável mostraram que somente uma pequena fração de hipertensos "essenciais" apresentava eliminação elevada de catecolaminas na urina^{112,113}. Nos demais, os níveis de excreção foram normais, embora estímulos fisiológicos tais como o ortostatismo súbito e o estresse mental os elevassem de forma significativa¹¹⁴.

A falta de consistência dos dados existentes estimulou o interesse dos investigadores, que passaram a postular uma alteração básica no metabolismo das catecolaminas na gênese do processo hipertensivo. Assim, os seguintes aspectos do problema têm sido abordados: 1) A taxa de renovação da NE feita com a Ldopa ^3H tem se mostrado normal na maioria dos indivíduos estudados, com exceção de um pequeno subgrupo no qual a excreção elevada de NE na urina foi acompanhada de um aumento da sua taxa de renovação, sugerindo que a síntese “de novo” de NE poderia ter contribuído para a gênese da HA ¹¹⁵. 2) O “clearance” de NE está elevado na HA lábil, mas normal na hipertensão estável ¹¹⁶. 3) As taxas urinárias de derivados metabólicos das catecolaminas mostram aumento das NM e metanefrinas e diminuição ou níveis normais de AVM, resultados que indicam um defeito no metabolismo oxidativo com predomínio da excreção de produtos O-metilados (nor e metanefrinas); isso reflete quantidades excessivas de NE sendo liberadas de fontes extra neuronais ¹¹⁷. 4) A excreção urinária de dopamina e seu derivado, o ácido homovanílico (AHV). Os valores absolutos de dopamina encontrados na urina não são mais altos nos hipertensos lábeis que nos estáveis, embora sejam inferiores aos da NE ¹¹⁸. Os níveis urinários de AHV apresentam-se significativamente aumentados nos hipertensos essenciais, especialmente na fase lábil ¹¹⁹. O significado desses achados está ainda para ser estabelecido por desconhecer-se que fase metabólica (neuronal-via MAO, ou renal via MAO e dopa-decarboxilase) essas alterações representam ¹²⁰.

Catecolaminas plasmáticas

Até muito recentemente, as tentativas para correlacionar as alterações das catecolaminas circulantes com a doença hipertensiva foram infrutíferas, principalmente pela falta de especificidade e sensibilidade dos métodos que estimavam aquelas substâncias. Com a introdução de técnicas laboratoriais que utilizam a catecol-metiltransferase e o doador metílico radioativo S-adenosilmetionina, tornou-se possível mensurar no sangue nanogramas de catecolaminas.

Nos últimos dez anos, vários investigadores relataram a experiência de seus serviços nessa área. Engelman e col.¹²¹, De Quatro e Chan ¹²², Louis e associados ¹²³ e De Champlain e col. ²⁶ mostraram que os níveis de NE na HA essencial não se apresentam tão elevados quanto num paciente com feocromocitoma, mas que existe relação direta entre os níveis da PA e os das catecolaminas. Contudo, essas conclusões precisam ser criticadas pelo fato de que os grupos-controles não foram pareados em relação à idade, tendo em vista o aumento das catecolaminas plasmáticas em função desse dado. Observações mais recentes, feitas pelo grupo de Lake ¹²⁴, não reproduziram os resultados citados demonstrando que, em condições de pareamento de idade, o grupo hipertenso e o controle

não apresentavam diferença, estatisticamente significativa, no que concerne às catecolaminas circulantes.

A atividade da dopamina-beta-hidroxilase - A dopamina-beta-hidroxilase, enzima que converte a dopamina em NE, está também presente no plasma humano ¹²⁵, sendo liberada das terminações nervosas simpáticas em resposta a estímulos vários. Seu nível plasmático é considerado um índice adequado da atividade neural simpática. Comparações realizadas entre as publicações que apresentam resultados da atividade plasmática da dopamina-beta-hidroxilase são contraditórias ¹²⁶. Em estudo onde parearam-se o sexo, a idade e a raça, nenhuma diferença entre o grupo hipertenso e o controle foi observada ¹⁰³. Lamprecht e col.¹²⁷ avaliando, a intervalos regulares, os níveis da enzima em adultos inicialmente normotensos, durante um prazo que variou de 3 a 7 anos, demonstraram diminuição significativa dos mesmos nos que se tornaram hipertensos, embora nenhuma alteração fosse assinalada nos que permaneceram com a PA normal.

Alguns hipertensos, antes de apresentarem elevação permanente da pressão arterial, passam por uma fase prévia de hipertensão predominantemente sistólica e ocasional. Frequentemente o DC está aumentado, encontrando-se, não raramente, um precórdio hiperdinâmico e um sopro sistólico funcional ao exame clínico. Esses achados têm recebido várias denominações, entre elas “síndrome do coração hiperdinâmico”, “neurastenia circulatória” e “hipertensão lábil” ¹²⁸. Após a demonstração de que tais indivíduos apresentam grande sensibilidade ao isoproterenol, passou-se a categorizá-los como portadores de hiperatividade beta-adrenérgica. Palpitação e não HA seria, subjetivamente, a característica mais peculiar da situação ¹²⁹. Hemodinamicamente, tais pacientes se comportam diferentemente dos hipertensos essenciais e apresentam resposta muito favorável à administração de agentes bloqueadores beta. Se a função dos receptores adrenérgicos pode alterar-se em circunstâncias as mais variadas, questiona-se se outras categorias hipertensivas não existiriam, explicadas por alterações dos receptores adrenérgicos à ação da dopamina, serotonina, epinefrina e outros agentes farmacologicamente ativos.

Eich e seus associados ¹³⁰ estudaram, durante um período de 5 anos, o comportamento do DC e da resistência periférica em um grupo selecionado de hipertensos. Naqueles que inicialmente se apresentam com DC elevado, essa variável tendia à normalização com o passar do tempo, quando então a resistência periférica começava a aumentar. Nos que, desde o princípio, tinham DC normal ou diminuído, a resistência periférica mostrava-se aumentada. Muitos investigadores têm constatado DC elevado na hipertensão lábil e DC normal ou diminuído na hipertensão estável ^{131,132}. Por outro lado, a frequência de pulso dos pacientes com HA lábil, em repouso, é usualmente maior que a de indivíduos

normotensos. Por isso, tem-se sugerido que, inicialmente, e, alguns hipertensos, ocorre uma hiperfunção sistólica. Mecanismos protetores de autorregulação são então chamados a atuar, o que resulta em hiperresistência arteriolar e hipertensão diastólica. Reajuste gradual e subsequente dos barorreceptores aórticos e carotídeos é a próxima fase da evolução do processo e a resultante final dessa situação será a HA crônica¹³³.

Pelo que foi exposto, o **comportamento das catecolaminas e seus derivados na HA lábil e estável** evidencia vários aspectos que a seguir sintetizaremos: 1) As concentrações de NE no plasma elevam-se “pari passu” ao aumento da PA; os níveis de NE excretados na urina são maiores nos hipertensos lábeis do que nos estáveis. 2) O “clearance” de NE está aumentado na HA lábil e é normal nos hipertensos estáveis. 3) A excreção de dopamina (DA) tende a ser mais elevada na hipertensão lábil do que na estável e a relação DA/NE é mais baixa que a observada nos controles normotensos, em ambas as formas de HA. 4) A excreção urinária do ácido homovanílico está significativamente mais elevada nos hipertensos lábeis do que nos estáveis. 5) A NE é um potente agente pressor. 6) Drogas que atuam na função simpática têm ação anti-hipertensiva. 7) O feocromocitoma é um exemplo típico de hipertensão catecolaminodependente; a remoção cirúrgica do tumor cura habitualmente a HA. 8) A elevação da PA determina uma atenuação reflexa do tonus simpático; a atividade simpática, agora “normal”, será inapropriada aos níveis pressóricos já elevados. 9) Alterações significativas da atividade simpática já foram descritas na hipertensão renovascular, no hiperaldosteronismo primário e na MA secundária à doença parenquimatosa renal. 10) Alguns pacientes com HA primária exteriorizam uma variada gama de sintomas tais como palidez, dermatografismo, taquicardia, palpitações, sudorese, etc., que são fortemente sugestivos de hiperatividade simpática¹³⁴. 11) Existe relação direta entre as catecolaminas plasmáticas e a atividade da renina em pacientes com HA¹³⁵.

Pontos ainda conflitantes sobre o problema. 1) Na HA primária não se caracterizou, de forma consistente e inequívoca, uma disfunção simpática responsável pela sua etiopatogenia. 2) Existem possibilidades de hiperatividade adrenérgica na HA “essencial”, a julgar pelo fato de as variáveis cardiocirculatórias simpático-dependentes, (fração de ejeção, frequência cardíaca e capacidade venosa), estarem elevadas nos hipertensos lábeis; tais achados mais sugerem que provam a participação do sistema nesta situação. 3) A possibilidade de hiperatividade adrenérgica comandando a constricção arteriolar não significa uma participação primária de neurotransmissores na seqüência fisiopatológica, mas uma reação secundária do sistema neuroadrenérgico à própria HA. 4) Agentes anti-hipertensivos outros, além dos bloqueadores adrenérgicos, controlam também a HA. 5)

segmentos de arteríolas de hipertensos respondem intensamente aos estímulos pressóricos¹³⁵; porém, não foi ainda esclarecido se esse fenômeno expressa uma anormalidade intrínseca desses vasos ou um defeito de inativação das catecolaminas. 6) A serotonina parece ser um fator importante na regulação do tonus vascular¹³⁶. A demonstração de que as prostaglandinas, o ATP e a NE, liberadas durante a atividade simpática¹³⁷, agem sobre os mastócitos próximos às paredes vasculares, levanta a possibilidade de que a serotonina produzida por essas células seja um componente importante da vasoconstrição periférica¹³⁸.

Referências

1. Marks, L. S.; Maxwell, M. - Tigerstedt and the discovery of Renin - a historical note. *Hypertension*, 1: 384, 1979.
2. Kaplan, H. R.; Ryan, M. J.; Singer, R. M.; Cohen, D. M.; Cygan, R. M. - Survey of new antihypertensive drugs: 1982. *Federation Proc.* 42: 154, 1983.
3. Palkovits, M. - The anatomy of central cardiovascular neurons. In: *Central Adrenaline Neurons: Basic aspects and their Role in Cardiovascular Functions*, Ed. por Fuxe, K.; Goldstein, M.; Hokfelt, E.; Hokfelt, T. Oxford - New York - Toronto - Sydney - Paris - Frankfurt: Pergamon Press, 1980, p. 3.
4. Carey, F. M.; Dacey, R. G.; Jane, J. A.; Winn, H. R.; Ayers, C. R.; Tyson, G. W. - Production of sustained hypertension by lesions of the nucleus tractus solitarius of the American foxhound. *Hypertension*, 1: 246, 1979.
5. Reis, D. J. - The brain and arterial hypertension: evidence for a neural - imbalance hypothesis. In: *Disturbances in Neurogenic Control of the Circulation*, Ed. por Abboud, F. M.; Fozard, H. A.; Gilmore, J. P.; Reis, D. J. Baltimore, Maryland: Williams and Wilkins Company, 1981, p. 87.
6. Rockhold, R. W.; Caldwell, R. - Effects of lesions of the NTS on the cardiovascular actions of clonidine in conscious rats. *Neuropharmacology*, 18: 347, 1979.
7. Talman, W. T.; Perrone, M. H.; Reis, D. J. - Evidence for L-glutamate as the neurotransmitter of primary baroreceptor afferent nerve fibers. *Science*, 209: 813, 1980.
8. Gordon, F. J.; Matsuguchi, H.; Mark, A. L. - Abnormal baroreflex control of heart rate in prehypertensive Dahl genetically salt-sensitive rats. *Hypertension*, 3 (Supl. II): 1-135, 1981.
9. Brown, A. M. - Receptors under pressure; an update on baroreceptors. *Circ. Res.* 46: 1, 1980.
10. Takeshita, A.; Tanaka, S.; Kuroiwa, A.; Nakamura, M. - Reduced baroreceptor sensitivity in borderline hypertension. *Circulation*, 51: 738, 1975.
11. Buggy, J.; Fink, G. D.; Johnson, A. K.; Brody, M. J. - Prevention of the development of renal hypertension by anteroventral third ventricular tissue lesions. *Circ. Res.* 40 (Supl. 1): 1-110, 1977.
12. Heistad, D. D.; Abboud, F. M.; Ballard, D. R. - Relationship between plasma sodium concentration and vascular reactivity in man. *J. Clin. Invest.* 50: 2022, 1971.
13. Abboud, F. M. - The sympathetic system in hypertension. *Hypertension*, 4 (Supl. II): 11-208, 1982.
14. Bravo, E. L.; Tarazi, R. C.; Fouad, F. M.; Vidt, D. G.; Gifford, R. W. Jr. - Clonidine-suppression test: A useful aid in the diagnosis of pheochromocytoma. *N. Engl. J. Med.* 305: 623, 1981.
15. Folkow, B. - Cardiovascular structural adaptation its role in the initiation and maintenance of primary hypertension. *Clin. Sci. Mol. Med.* 55: 3, 1978.
16. Ferrario, C.; Page, I.; Mc Cubbin, J. - Increased cardiac output as a contributory factor in experimental renal hypertension in dogs. *Circ. Res.* 27: 799, 1970.
17. Guyton, A. C.; Col. mean, T. G.; Granger, H. J. - Circulation: Overall regulation, *Annu. Rev. Physiol.* 34: 13, 1972.

18. Frohlich, E. D. - The adrenergic nervous system and hypertension. *Mayo Clin. Proc.* 52: 361, 1977.
19. Tobian, L. Jr.; Janecek, J.; Tomboulian, A.; Ferreira, D. - Sodium and potassium in the walls of arterioles in experimental renal hypertension. *J. Clin. Invest.* 40: 1922, 1961.
20. Abel, P. W.; Kermesmeier, K. - Sympathetic cross-innervation of SHR and genetic controls suggest a trophic influence on vascular muscle membranes. *Circ. Res.* 40: 1311, 1981.
21. Bevan, R. D. - Effect of sympathetic denervation on smooth muscle cell proliferation in the growing rabbit ear artery. *Circ. Res.* 37: 14, 1975.
22. Hart, M. M.; Heistaad, D. D.; Brody, M. J. - Effect of chronic hypertension and sympathetic denervation on wall/ lumen ratio of cerebral vessels. *Hypertension*, 2: 419, 1980.
23. Doha, N.; Reis, D. J. - Acute fulminating neurogenic hypertension produced by brainstem lesions in the rat. *Circ. Res.* 32: 584, 1973.
24. Rockhold, R. W.; Caldwell, R. W. - Effects of lesions of the nucleus tractus solitarii on the cardiovascular actions of clonidine in conscious rats. *Neuropharmacology*, 18: 347, 1979.
25. Chalmers, J. P. - Brain amines and models of experimental hypertension. *Circ. Res.* 36: 469, 1975.
26. De Chaplain, J.; Farley, L.; Cousineau, D.; von Amerigen, M. R. - Circulating catecholamines levels in human and experimental hypertension. *Cir. Res.* 38: 109, 1976.
27. Ito, A.; Schamberg, S. M. - Central nervous system mechanisms responsible for blood pressure elevation by p-chlorophenylalanine. *J. Pharmacol. Exp. Ter.* 181: 65, 1972.
28. Wing, L. M. H.; Chalmers, J. P. - Effects of p-chlorophenylalanine of blood pressure and heart rate in normal rabbits and rabbits with neurogenic hypertension. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 1: 219, 1974.
29. Jarrot, B. A.; Me Quenn, A.; Graf, L.; Louis, W. J. - Serotonin levels in vascular tissue and the effects of a serotonin synthesis inhibitor on blood pressure in hypertensive rats. *Clin. Exp. Pharmacol. (Supl. 2)*: 201, 1975.
30. Brody, M. J.; Johnson, A. K. - Role of forebrain structures in models of experimental hypertension. In: *Disturbances in Neurogenic Control of the Circulation*, Ed. por Abboud, F. M.; Fozzard, H. A.; Gilmore, J. P.; Reis, D. J. Baltimore, Maryland. The Williams and Wilkins Company, 1981, p. 105.
31. Gordon, F. G.; Haywood, J. R.; Brody, M. J.; Mann, F. E.; Ganten, D.; Johnson, A. K. - Effect of antero-ventral third ventricle (AV3V) lesions on the development of hypertension in spontaneously hypertensive rats. *Jnp. Heart. J.* 20: 116, 1979.
32. Calaresu, F. R.; Ciriello, J. - The renal afferent nerves affect discharge rate of medullary and hypothalamic single units in the cat. *J. Autonom. Nerv. Sys.* 3: 311, 1981.
33. Johnson, A. K.; Schoun, J.; McNeill, J. R.; Morning, J. - Periventricular tissue of the anteroventral third ventricle (AV3V), a role for the control of vasopressin (VP) release. *Fed. Proc.* 29: 986, 1980.
34. Karplus, J. P.; Kreide, A. - Gehirn und sympathicus. VII Über Beziehungen der Hypothalamus Zentren zu Blutdruck und innerer Sekretion. *Pflueger, Arch.* 215: 667, 1927.
35. Ranson, S. W.; Magoun, H. W. - The hypothalamus, *Ergeb. Physiol.* 41: 56, 1939.
36. Uvnäs, B. - Central cardiovascular control, citado em the *Handbook of Physiology*, sec. 1, vol. II, cap. 10. American Physiological Society, Washington, 1960, p. 1131.
37. Folkow, B.; Heymans, C.; Neil, E. - Integrated aspects of cardiovascular regulation. In: *The Handbook of Physiology*, sec. 2, vol. III, cap. 49, 1965, p. 1787.
38. Folkow, B.; Rubinstein, E. H. - Cardiovascular effects of acute and chronic stimulations of the hypothalamus defense area in the rat. *Acta Physiol. Scand.* 68: 48, 1966.
39. Abrahms, V. C.; Hilton, S. M.; Zbr6zyna, A. - Active muscle vasodilatation produced by stimulation of the brain stem: its significance in the defense reaction. *J. Physiol. (London)* 145: 491, 1960.
40. Hess, W. R.; Brügger, M. - Das subkorticale Zentrum der affectiven Abwehrreaktion. *Helv. Physiol. Pharmacol. Acta*, 1: 33, 1943.
41. Zanchetti, A.; Bartorelli, C. - Nervous system and hypertension. In: *Hypertension*, Genets, J.; Koiwi, E. Kuchel, O. Ed. McGraw Hill Book Company, New York, 1977, p. 9.
42. Gentan, D.; Unger, Th.; Scholkens, B.; Rascher, W.; Speck, G.; Stock, G. - Role of neuropeptides in regulation of blood pressure. In: *Disturbances in Neurogenic Control of the Circulation*, Ed. por Abboud, F. M.; Fozzard, H. A.; Gilmore, J. P.; Reis, D. J. Baltimore, Maryland. Williams and Wilkins Company, 1981, p. 139.
43. Mann, J. F. E.; Phillips, M. I.; Dietz, R.; Hacbara, H.; Ganten, D. - Effects of central and peripheral angiotensin blockade in hypertensive rats. *Am. J. Physiol.* 234 (Heart Circ. Physiol. 3): H629, 1978.
44. Zanchetti, A.; Bacelli, G.; Mancina, G.; Ellison, G. D. - Emotion and the cardiovascular system in the cat. In: *Physiology. Emotion and Psychosomatic Illness*. Ciba Foundations Symposium 8. Associated Sciency Publiser. Amsterdam, 1972, p. 201.
45. Zanchetti, A.; Bacelli, G.; Mancina, G. - Fighting, emotion and exercise: cardiovascular effects en the cat. In: *Regulation of Blood Pressure by the Central Nervous System*. Onesti, G.; Fernandes, M.; Kim, K. E. ed. Grune e Stratton, New York, 1976.
46. Adams, D. B.; Bacelli, G.; Mancina, G.; Zanchetti, A. - Cardiovascular changes during preparation for fighting behavior in the cat. *Nature*, 220: 1239, 1968.
47. Adams, D. B.; Bacelli, G.; Mancina, G.; Zanchetti, A. - Cardiovascular changes during naturally elicited fighting behavior. *Am. J. Physiol.* 216: 1239, 1969.
48. Herd, J. A.; Morse, W. H.; Kelleher, R. T.; Jones, L. G. - Arterial hypertension in the squirrel monkey during behavioral experiments. *Am. J. Physiol.* 217: 24, 1969.
49. Forsyth, R. P.; Harris, R. E. - Circulatory changes during stressful stimuli in Rhesus monkeys. *Circ. Res.* 26-27, (Supl. 1): 13, 1970.
50. Henry, J. P.; Stephens, P. M.; Santisteban, G. A. - A model of psychosocial hypertension showing reversibility and progression of cardiovascular complications. *Circ. Res.* 36: 156, 1975.
51. Tobian, L. Jr.; Binion, J. T. - Tissue cations and water in arterial hypertension. *Circulation*, 5: 754, 1932.
52. Friedman, S. M. - Evidence for enhanced sodium transport in the tail artery of the spontaneously hypertensive rat. *Hypertension*, 1: 572, 1979.
53. Postnov, Y. V.; Orlov, S. N.; Gulak, K. P.; Schuechenko, A. - Altered permeability of the erythrocyte membrane for sodium and potassium ions in SHR. *Pfluegers Arch.* 365: 257, 1976.
54. Postnov, Y. V.; Orlov, S. N.; Schuechenko, A.; Adler, A. M. - Altered sodium permeability, calcium binding and NaK ATPase activity in red blood cell membrane in essential hypertension. *Pflueger Arch.* 371: 263, 1971.
55. Garay, R. P.; Dagher, G.; Pernollet, M. G.; Devynck, M. A.; Meyer, P. - Inherited defect in a Na K co-transport system in erythrocytes from essential hypertensive patients. *Nature*, 284: 281, 1980.
56. De Mendonça, M.; Grichois, M. L.; Garay, R. P.; Sassard, J.; Ben-Ishay, D.; Meyer, P. - Abnormal net Na- and - K - flux in erythrocytes of three varieties of genetically hypertensive rats. *Proc. Natl. Acad. Sci - USA* - 77: 4283, 1980.
57. Thomas, R. C. - Electrogenic sodium pump in nerve and muscle cels. *Physiol. Rev.* 52: 563, 1972.
58. Blaustein, M. P. - Sodium ions, calcium ions, blood pressure regulation, and hypertension: a reassessment and a hypothesis. *Am. J. Physiol.* 232: C165, 1977.
59. Pamnani, M. R.; Clough, D. L.; Huot, S. J.; Haddy, F. J. - Sodium-potassium pump activity in experimental hypertension. In: *Vasodilation*, Ed. Vanhoutte, P. M.; Leusen, I. New York. Raven Press, 1981, p. 391.
60. Overbeck, H. W.; Pamnani, M. B.; Akera, T.; Brody, T. M.; Haddy, F. J. - Depressed function of a ouabain

- sensitive sodium potassium pump in blood vessels from renal hypertensive dogs. *Circ. Res.* 38 (Supl. II):II:48, 1976.
61. Campbell, G. R.; Chamley-Campbell, J.; Short, N.; Robinson, R. B.; Hermsmeyer, D. - Effect of cross-transplantation on normotensive and spontaneously hypertensive rat arterial muscle membrane. *Hypertension*, 3: 534, 1981.
 62. Bevan, R. D.; Tsuru, H. - Long-term influence of the sympathetic nervous system on arterial structure and reactivity: Possible factor in hypertension. In: *Disturbances in Neurogenic Control of the Circulation*. Ed. by Abboud, F. M.; Fozzard, H. A.; Gilmore, J. P.; Reis, D. J. Baltimore, Maryland. Williams and Wilkins Company, 1981, p. 153.
 63. Langer, S. Z.; Shepperson, N. B.; Maassingham, R. - Preferrential noradrenergic innervation of alpha-adrenergic receptor in vascular smooth muscle. *Hypertension*, 3 (Supl. D): 1:112, 1981).
 64. Amann, F. W.; Bolli, P.; Kiowski, W.; Buhler, R. - Enhanced alpha-adrenoreceptor-mediate vasoconstriction in essential hypertension. *Hypertension*, 3 (Supl. 1): 1:119, 1981.
 65. Nakazato, Y.; Okga, A.; Onoda, Y. - The effect of ouabain on noradrenaline output from peripheral adrenergic neurones of isolated guinea pig vas deferens. *J. Physiol.* 278: 45, 1978.
 66. De Champlain, J.; Krakoff, J.; Axelrod, J. - Interrelationship of sodium intake, hypertension, and norepinephrine storage in the rat. *Cir. Res.* 24 and 25 (Supl. 1): 1-75, 1969.
 67. Haddy, F. J.; Pannani, M. B.; Clough, D. L. - Humoral factors and the sodium-potassium pump in volume expanded hypertension. *Life Sci.* 24: 2015, 1979.
 68. Mark, A. L.; Lawton, W. J.; Abboud, F. M.; Fitz, A. E.; Connor, W. E.; Heistad, D. D. - Effects of high and low sodium intake on arterial pressure and forearm vascular resistance in borderline hypertension. A preliminary report. *Circ. Res.* 36 (Supl. D): 1-194, 1975.
 69. Collis, M. G.; DeMey, C.; Vanhoutte, P. M. - Renal vascular reactivity in the young spontaneously hypertensive rat. *Hypertension*, 2: 45, 1980.
 70. Takeshita, A.; Mark, A. L. - Neurogenic contribution to hindquarters vasoconstriction during high sodium intake in Dahl strain of genetically hypertensive rat. *Circ. Res.* 43 (Supl. D): 1:86, 1978).
 71. Cowley, A. W.; Lard, J. F.; Guyton, A. C. - Role of the baroreceptor reflex in daily control of arterial blood pressure and other variables in dogs. *Circ. Res.* 32: 564, 1973.
 72. Guazzi, M.; Zanchetti, A. - Blood pressure and heart rate during natural sleep of the cat, and their regulation by carotid sinus and aortic reflexes. *Arch. Ital. Biol.* 103: 789, 1965.
 73. Ferrario, C. M.; McCubbin, J. W.; Page, I. H. - Hemodynamic characteristics of chronic experimental neurogenic hypertension in unanesthetized dogs. *Circ. Res.* 24: 911, 1969.
 74. Alexander, N.; DeQuatro, V. - Regional and systemic hemodynamic patterns in rabbits with neurogenic hypertension. *Circ. Res.* 35: 646, 1974.
 75. McCubbin, J. W.; Green, J. H.; Page, I. H. - Baroreceptor function in chronic renal hypertension. *Circ. Res.* 4: 205, 1956.
 76. McCubbin, J. W. - Carotid sinus participation in experimental renal hypertension. *Circulation*, 17: 791, 1963.
 77. Brown, A. M.; Saum, W. R.; Tuley, F. H. - A comparison of aortic baroreceptor discharge in normotensive and SHR. *Circ. Res.* 32: 564, 1973.
 78. Miura, Y.; Sato, T.; Abe, K.; Ono, I.; Yoshinaga, K. - Studies on plasma renin activity in patients with renovascular hypertension. *Jap. Circ. J.* 36: 617, 1972.
 79. Krieger, E. M. - Time course of baroreceptor resetting in acute hypertension. *Am. J. Physiol.* 218: 486, 1970.
 80. Sapru, H. N.; Krieger, A. J. - Role of receptor elements in baroreceptor resetting. *Am. J. Physiol.* 236: H174, 1979.
 81. Takeshita, A.; Tanaka, S.; Kuroiwa, A.; Nakamura, M. - Reduced baroreceptor sensitivity in borderline hypertension. *Circulation*, 51: 738, 1975.
 82. Gordon, F. J.; Matsuguchi, H.; Mark, A. L. - Abnormal baroreflex control of heart rate in prehypertensive and hypertensive Dahl genetically salt-sensitive rats. *Hypertension* 3 (Supl. I):I-135, 1981.
 83. Brown, A. M. - Receptors under pressure: an update on baroreceptors. *Circ. Res.* 46: 1, 1980.
 84. Saum, W. R.; Brown, A. M.; Tuley, F. H. - An electrogenic sodium pump and baroreceptor function in normotensive and spontaneously hypertensive rats. *Circ. Res.* 39: 497, 1976.
 85. Kunze, D. L.; Brown, A. M. - Sodium sensitivity of baroreceptors and fluid volume in the cat. *Circ. Res.* 42: 714, 1978.
 86. Andresen, M. O.; Kuraoka, S.; Brown, A. M. - Individual and combined actions of calcium, sodium and potassium ions on baroreceptors in the rat. *Circ. Res.* 45: 757, 1979.
 87. Calaresu, F. R.; Ciriello, J. - Projections to the hypothalamus from buffer nerves and nucleus tractus solitarius in the cat. *Am. J. Physiol.* 239: R130, 1980.
 88. Ciriello, J.; Calaresu, F. R. - Role of paraventricular and supraoptic nuclei in central cardiovascular regulation in the cat. *Am. J. Physiol.* 239: R137, 1989.
 89. Takeda, K.; Bunag, R. D. - Chronic propranolol treatment inhibits sympathetic nerve activity and keeps blood pressure from rising in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension*, 2: 228, 1981.
 90. Sleight, P.; West, M. J.; Kerner, P. I.; Oliver, J. R.; Chalmers, J. P.; Robinson, J. L. - The action of clonidine on the baroreflex control of heart rate in conscious animals and man, and on single aortic baroreceptor discharge in the rabbit. *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.* 214: 4, 1975.
 91. Thoren, P.; Ricksten, S-E. - Cardiac C-fiber endings in cardiovascular control under normal and pathophysiological conditions. In: *Disturbances in Neurogenic Control of the Circulation*. Ed. por Abboud, F. A.; Fozzard, H. A.; Gilmore, J. P.; Reis, D. J. Baltimore, Maryland: Williams and Wilkins Company, 1981. p. 17.
 92. Thames, M. D.; Abboud, F. M. - Reflex inhibition of renal sympathetic nerve activity during myocardial ischemia mediated by left ventricular receptors with vagal afferents in dogs. *J. Clin. Invest.* 63: 395, 1979.
 93. Waickman, L. A.; Abboud, F. M. - Circumflex coronary occlusion inhibits the compensatory increase in sympathetic activity during arterial hypertension. *Clin. Res.* 28: 717A, 1980.
 94. Werning, C.; Fischer, N.; Kapi, E.; Stiel, D.; Trubestein, G.; Vetter, H. - Erhohte renin stimulation nach orthotase hie labiler oder grenzwerthypertonie. *Dtsch. Med. Wschr.* 97: 1038, 1972.
 95. Lamid, S.; Wolff, F. W. - Drug failure in reducing pressor effect of isometric handgrip stress test in hypertension. *Am. Heart. J.* 86: 211, 1973.
 96. Frolich, E. D. - The adrenergic nervous system and hypertension. *Mayo Clin. Proc.* 52: 3,31, 1977.
 97. Patel, C. H. - Yoga and bio-feedback in the management of hypertension. *Lancet* 2: 1053, 1973.
 98. Patel, C. H. - Yoga and bio-feedback in the management of "stress" in hypertensive patients. *Clin. Sci. Mol. Med.* 48 (Supl. 2): 171, 1975.
 99. Benson, H. B.; Rosner, B. A.; Marbeta, 13. R.; Klemchuck, H. M. - Decreased pressure in pharmacologically treated hypertensive patients who regularly elicit the relaxation response. *Lancet*, A: 289, 1974.
 100. Oliver, G.; Schaper, E. A. - The physiological effect of extract of the suprarenal capsules. *Journal of Physiology (London)* 18: 230, 1895.
 101. Von Euler, V. S. - A specific sympathomimetic ergone in adrenergic nerve fibers (sympathin) and its relations to adrenaline and noradrenaline. *Acta Physiol. Scand.* 12: 73, 1946.
 102. Crout, J. R.; Pisano, J. J.; Sjoerdsma, A. - Urinary excretion of catecholamines and their metabolites in pheochromocytoma. *Am. Heart. J.* 61: 375, 1961.

103. De Champlain, J.; van Ameringen, M. R. - Regulation of blood pressure by sympathetic nerve fibers and adrenal-medula in normotensive and hypertensive rats. *Circ. Res.* 31: 617, 1972.
104. Axelrod, J. - Catecholamines and hypertension. *Clin. Sci. Mol. Med.* 51: 415, 1976.
105. De Champlain, J.; Krakoff, L. R.; Axelrod, J. - Catecholamine metabolism in experimental hypertension. *Circ. Res.* 20: 136, 1967.
106. Reid, J. L.; Zivin, J. A.; Kopin, I. J. - Central and peripheral adrenergic mechanism in the development of DOCA - saline hypertension in rats. *Circ. Res.* 37: 569, 1975.
107. De Champlain, J.; Krakoff, L. R.; Axelrod, J. - Relationship between sodium intake and NE storage during the development of experimental hypertension. *Circ. Res.* 23: 479, 1968.
108. De Champlain, J.; Mueller, R. A.; Axelrod, J. - Turnover and synthesis of NE in experimental hypertension in rats. *Circ. Res.* 28: 285, 1969.
109. Nagatsu, T.; Kato, T.; Numata (Sudo) Y.; Ikuta, K.; Umezawa, H.; Matsuzaki, M.; Takeuchi, T. - Serum dopamine beta hydroxylase activity in developing hypertensive rats. *Nature (London)*, 251: 630, 1974.
110. Grobecker, H.; Roizen, M. F.; Weise, V.; Saavedra, J. M.; Kopin, J. J. - Sympathoadrenal medulary activity in young spontaneous hypertensive rats. *Nature (London)*, 25: 267, 1975.
111. De Champlain, J. - In: *Perspectives in Neuropharmacology*. Snyder, S. (Ed.) Oxford University Press, 1972, p. 215.
112. Hoeldtke, R. - Catecholamine metabolism in health and disease. *Metabolism*, 23: 663, 1974.
113. Januszewicz, W.; Wocial, R. - Dopa, catecholamines and head-up tilt in essential hypertension. *Clin. Sci.* 44: 213, 1973. *Med.* 48: 295, 1975.
114. Esler, M. D.; Nestee, P. J. - Sympathetic responsiveness to head-up tilt in essential hypertension. *Clin. Sci.* 44: 213, 1973.
115. De Quattro, V. - Evaluation of increased NE excretion in hypertension using L-dopa-3-H. *Circ. Res.* 28: 84, 1971.
116. Küchel, O.; Cuhe, J. L.; Hamet, P.; Tolis, G.; Messerli, P. H.; Barbeau, A.; Boucher, R.; Genest, J. - Labile (borderline) hypertension-new aspects of a common disorder. *Angiology*, 26: 619, 1975.
117. Brunjes, S. - Catecholamine metabolism in essential hypertension. *N Engl. J. Med.* 271: 120, 1964.
118. Cuhe, J. L.; Küchel, O.; Barbeau, A.; Langlois, Y.; Boucher, R.; Genest, J. - Autonomic nervous system and benign essential hypertension. *Circ. Res.* 35: 281, 1974.
119. Cuhe, J. L.; Küchel, O.; Barbeau, A.; Genest, J. - Urinary homovanillic acid, dopamine and NE excretion in patients with essential hypertension. *Can. Med. Assoc. J.* 112: 443, 1975.
120. Sandler, M.; Ruthven, C. R. - The biosynthesis and metabolism of catecholamines. In: *Progress in Medical Chemistry* Ellis, G. P.; West, G. B. Ed. Butterworth, London, 1969. p. 20.
121. Engelman, X.; Portnoy, B.; Sjoerdsma, A. - Plasma catecholamines concentration in patients with hypertension. *Circ. Res.* 26-27 (Supl. 1): 146, 1970.
122. De Quattro, V.; Chan, S. - Raised plasma-catecholamines in some patients with primary hypertension. *Lancet*, 1: 806, 1972.
123. Louis, W. J.; Doyle, A. E.; Anavekar, S. - Plasma NE levels in essential hypertension. *X. Engl. J. Med.* 288: 599, 1973.
124. Lake, C. R.; Ziegler, M. G.; Coleman, W.; Kopin, I. J. - Plasma NE and dopamine-beta-hydroxylase in hypertension. *Fed. Proc.* 35: 398, 1976.
125. Weinshilbaum, R.; Axelrod, J. - Serum dopamine-beta-hydroxylase activity. *Circ. Res.* 28: 307, 1971.
126. Wetterberg, L.; Aberg, H.; Ross, S. B.; Froden, O. - Plasma dopamine-beta-hydroxylase activity in hypertension and various neuropsychiatric disorders. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 30: 283, 1972.
127. Lamprecht, F.; Andres, R.; Kopin, I. J. - Serum dopamine-beta-hydroxylase: constancy in normotensive -adults and decreases with development of blood pressure elevation. *Life Sci.* 17: 749, 1975.
128. Gorlin, R.; Brachefeld, N.; Turner, J. D.; Messer, J. V.; Salazar, E. - The idiopathic high cardiac output state. *J. Clin. Invest.* 38: 2144, 1959.
129. Frolich, E. D.; Dustan, H. P.; Page, I. H. - Hemodynamics in labile hypertension: a follow-up study. *Circulation*, 34: 299, 1966.
130. Eich, R. H.; Cuddy, R. P.; Smulyan, H.; Lyons, R. H. - Hemodynamics in labile hypertension: a follow-up study. *Circulation*, 34: 299, 1966.
131. Widimsky, J.; Fejfarová, M. H.; Fejfar, Z. - Changes in cardiac output in hypertensive disease. *Cardiologia (Basel)*, 31: 381, 1957.
132. Frolich, E. D.; Kozul, V. J.; Tarazi, R. C.; Dustan, H. P. - Physiological comparison of labile and essential hypertension. *Circ. Res.* 26-27 (Supl. 1): 55, 1970.
133. De Quattro, V.; Miura, Y. - Neurogenic factors in human hypertension: Mechanism or Myth? *Am. J. Med.* 55: 362, 1973.
134. Page, I. H. - A syndrome simulation diencephalic stimulation occurring in patients with essential hypertension. *Amer. J. Med. Sci.* 190: 9, 1935.
135. Tobian, L. J. - A viewpoint concerning the enigma of hypertension. *Am. J. Med.* 52: 595, 1972.
136. Page, I. H.; McCubbin, J. W. - The variable arterial pressure response to serotonin in laboratory animals. *Circ. Res.* 1: 354, 1954.
137. Hedqvist, P. - Aspects of prostaglandin, an alfa receptor mediated control transmitter released from adrenergic nerves. In: *Frontiers in Catecholamine Research*. Usdin, E.; Snyder, S. Ed. Pergamon Press, Oxford, 1973, p. 593.
138. Louis, W. J.; Jarrot, B.; Doyle, A. E. - The role of noradrenaline and other transmitter hormones in the pathogenesis of hypertension. *Clin. Sci. Mol. Med.* 51: 427, 1976.