

## Alterações adaptativas cardíacas na hipertensão arterial

*Elisardo Corral Vasquez \**, *Antonio de Melo Cabral \*\**

Os receptores adrenérgicos mediadores dos efeitos cronotrópicos e inotrópicos no coração são predominantemente do subtipo beta. Todavia, com o advento de técnicas utilizando ligantes radioativos, foi possível observar também a presença de receptores beta e até mesmo receptores do tipo alfa. A distribuição desses receptores no coração varia de acordo com a espécie estudada.

A constante e intensa ativação de receptores adrenérgicos cardíacos por agonistas leva à redução na resposta à posterior estimulação pelo mesmo agonista. Esse processo de dessensibilização, segundo a maioria dos estudos, deve-se principalmente a um decréscimo no número de receptores funcionais. O fenômeno de dessensibilização, constatado nos diferentes modelos de hipertensão experimental e no homem, pode ser facilmente observado na hipertensão neurogênica, na qual se verifica intensa atividade simpática cardíaca nos primeiros dias de sua instalação.

A hipertrofia cardíaca é um fenômeno paralelo que não está relacionado exclusivamente com a sobrecarga pressora imposta ao coração, mas também com outros fatores, tais como: genéticos, hormonais e hiperatividade simpática. No modelo de hipertensão neurogênica, o desenvolvimento de hipertrofia ventricular é influenciado por fatores hormonais.

Atualmente, é cada vez maior o número de dados na literatura mostrando que, na hipertensão arterial, tanto nos diferentes modelos experimentais como no homem, ocorrem alterações cardíacas, interpretadas como fenômenos adaptativos. Esta revisão tem o propósito de abordar as duas principais alterações observadas: a hipertrofia miocárdica e a dessensibilização cardíaca às aminas simpatomiméticas. Enquanto a hipertrofia pode ser facilmente detectada, os estudos de sensibilidade dos receptores cardíacos só avançaram a partir do desenvolvimento de técnicas mais sofisticadas. Portanto, torna-se necessário revisar os achados nos diferentes

modelos de hipertensão, bem como a evolução do conceito sobre os receptores simpáticos cardíacos.

### Receptores adrenérgicos cardíacos

Receptores são estruturas celulares específicas, provavelmente macromoléculas, localizadas na membrana plasmática ou a nível intracelular, com as quais drogas e hormônios interagem. A esses receptores, ligam-se drogas que podem ou não desencadear atividade biológica. Se a droga induz uma resposta biológica, essa é classificada como agonista. Se, no entanto, a droga interage com o receptor sem evocar resposta biológica e ainda impede a interação do agonista, é classificada como antagonista.

Os receptores adrenérgicos foram originalmente classificados por Ahlquist<sup>1</sup>, de acordo com o padrão de resposta observado em vários tecidos submetidos a uma série de drogas agonistas. Receberam a denominação de alfa-adrenérgicos os receptores estimulados por catecolaminas segundo a ordem de potência: adrenalina > noradrenalina > isoproterenol e que podem ser bloqueados por fentolamina e fenoxibenzamina. Aqueles cuja ordem de potência foi: isoproterenol > adrenalina ≥ noradrenalina, foram classificados como beta adrenérgicos. Nos dois casos, os L-isômeros são mais potentes que os D-isômeros. Ulteriormente, foi proposta a existência de 2 tipos diferentes de receptores beta-adrenérgicos: aqueles predominantemente observados no coração foram denominados de beta<sub>1</sub> e aqueles presentes na musculatura lisa arteriolar de beta<sub>2</sub>. Esses dois subtipos podem ser distinguidos com base na sua afinidade pelas catecolaminas. A ordem de potência é: isoproterenol > adrenalina > noradrenalina, para os beta<sub>1</sub>, e isoproterenol >>> adrenalina > noradrenalina, para os beta<sub>2</sub>. Os primeiros podem ser bloqueados seletivamente por practolol e os segundos por butoxamina<sup>2</sup>.

Há evidências de que a maioria dos receptores adrenérgicos não está nas sinapses, mas sim locali-

Este artigo foi motivado pela realização do simpósio sobre Mecanismos de Controle da Contração Cardíaca, promovido pelo Departamento de Fisiologia Cardiovascular e Respiratória da Sociedade Brasileira de Cardiologia e pela UFES, sob o patrocínio do CNPq, em julho de 1983, em Vitória (ES).

\* Doutor em Fisiologia e Professor-Adjunto III da UFES e bolsista pesquisador do CNPq.

\*\* Mestre em Farmacologia e Professor-Assistente III da UFES.

zada onde os receptores podem responder à adrenalina circulante. Isso indica que as drogas que interagem com os receptores beta-adrenérgicos cardíacos, tanto agonistas como antagonistas, afetam igualmente todos os receptores no tecido, enquanto o controle fisiológico do coração ocorre via inervação e é regulado somente por aqueles receptores sinápticos <sup>3</sup>.

Os receptores alfa-adrenérgicos também se subdividem em pelo menos duas formas diferentes, denominadas alfa<sub>1</sub> e alfa<sub>2</sub> <sup>4,5</sup>. Os alfa<sub>1</sub> estão localizados nas membranas efectoras pós-sinápticas e podem ser seletivamente estimulados por metoxamina e bloqueados por prazosin. Os alfa<sub>2</sub> localizam-se nas terminações nervosas pré-sinápticas. Esses, quando estimulados, têm a capacidade de inibir a liberação de noradrenalina e podem ser bloqueados seletivamente por iombina. A existência de receptores alfa-adrenérgicos cardíacos tem sido confirmada apenas no rato e no cobaio <sup>6-9</sup>.

Alguns investigadores <sup>10,11</sup> têm evidenciado que os receptores adrenérgicos que mediam os efeitos cronotrópico e inotrópico em corações de várias espécies são interconvertíveis conforme a temperatura, tornando-se predominantemente beta a temperaturas de 25 a 30°C e predominantemente alfa a temperaturas inferiores. Todavia, outros trabalhos contestam essa hipótese, mostrando que os receptores adrenérgicos em preparações com membranas celulares cardíacas de rato, cão e, possivelmente, sapo são tipicamente beta e não alfa <sup>12</sup> e não são alterados pela temperatura <sup>13,14</sup>.

### Ensaio com ligantes radioativos

Com o objetivo de superar as limitações dos estudos indiretos sobre receptores autonômicos, foram desenvolvidos ensaios com ligantes radioativos, possibilitando o início de uma nova era no estudo da natureza molecular e regulação dos receptores adrenérgicos.

Os critérios geralmente aceitos para considerar que a interação do ligante radioativamente marcado tenha ocorrido com o receptor em estudo são: especificidade, afinidade, saturabilidade e apropriada localização dos sítios ligantes <sup>15,16</sup>.

A partir do interesse em ensaios com ligantes marcados para receptores beta-adrenérgicos cardíacos, os primeiros sucessos foram obtidos utilizando-se antagonistas beta-adrenérgicos, dentre os quais se destacam os [<sup>3</sup>H] dihidroalprenolol <sup>17,18</sup> e o [<sup>125</sup>I] iodohidroxibenzil-pindolol <sup>19</sup>. O primeiro tem a vantagem de maior estabilidade radioquímica e por ser um L-isômero puro <sup>15</sup>. O segundo tem a vantagem de interagir com maior afinidade com os receptores beta-adrenérgicos, devido à maior atividade específica <sup>16</sup>. Devido à combinação dessas propriedades, esses antagonistas marcados podem ser usados em concentrações extremamente baixas e mesmo com pequeno número de receptores. Além do mais, caracterizam-se por apresentar afinidade aproximadamente equivalente por

beta<sub>1</sub> e beta<sub>2</sub>, contrastando com os agonistas que permitem a marcação de beta<sub>1</sub> mas falham no uso em tecidos cardíacos de mamíferos, onde o predomínio é de beta<sub>1</sub>.

Diante da dificuldade de se obter ligantes<sup>1</sup> que permitam a marcação exclusivamente de subtipos beta<sub>1</sub> ou beta<sub>2</sub> não tem sido possível quantificar o número de cada subtipo de receptor beta-adrenérgico nas preparações. Todavia, há evidências de que os 2 subtipos podem coexistir no mesmo tecido e com proporções que variam de acordo com a espécie em estudo. Usando vários agonistas e antagonistas beta-adrenérgicos seletivos, Carlsson e col. <sup>20</sup> verificaram, em coração de gato, que os efeitos cronotrópicos das drogas estudadas parecem ser mediados tanto por beta<sub>1</sub>, como por beta<sub>2</sub>. A mesma resposta heterogênea foi observada por Ablad e col. <sup>21</sup> em átrio de cão e corações de humanos. A extensão desses achados fisiológicos evidenciou que os beta<sub>1</sub> são predominantes tanto no átrio como no ventrículo, enquanto que os beta<sub>2</sub> têm papel mais significativo no nodo sino-atrial <sup>22</sup>. Por outro lado, foi observado por O'Donnell e Wanstall <sup>23</sup> que as respostas cronotrópicas no átrio isolado do cobaio eram, aparentemente, mediadas exclusivamente por receptores beta<sub>1</sub>. Mais recentemente, a utilização de análise mais adequada tem possibilitado inclusive quantificar a proporção dos subtipos de receptores beta-adrenérgicos. Por exemplo, no coração do rato existem tanto beta<sub>1</sub> como beta<sub>2</sub>, na proporção de aproximadamente beta<sub>1</sub>/beta<sub>2</sub> = 85% / 15%, enquanto que no coração do sapo essa proporção é respectivamente 20% / 80% <sup>24,25</sup>. Alguns pesquisadores têm especulado que os receptores beta<sub>1</sub> respondem à noradrenalina liberada pelas terminações nervosas no coração dos mamíferos, em contraste com os beta<sub>2</sub>, que seriam ativados pela adrenalina circulante da medula adrenal. É compreensível o predomínio de receptores beta<sub>1</sub> no coração de anfíbios, uma vez que nesses <sup>2</sup> neurotransmissor é adrenalina e não a noradrenalina <sup>26</sup>.

Também tem sido observada a existência de receptores alfa-adrenérgicos que induzem a respostas contráteis cardíacas, conforme estudos utilizando substâncias marcadas no rato <sup>27-29</sup>, coelho <sup>30</sup> e cobaio <sup>8</sup>.

### Receptores adrenérgicos e alterações moleculares

Drogas que atuam em receptores adrenérgicos provocam respostas funcionais, ao mesmo tempo que influenciam reações bioquímicas. Murad e col. <sup>31</sup> verificaram, em preparações com membranas celulares de corações de cão, que a potência de várias catecolaminas para estimular a enzima adenil-ciclase era similar à sua potência "in vivo", como agente inotrópico. Esses dados levaram os autores a sugerir, pela primeira vez, que o 3'5' monofosfato de adenosina cíclico (AMPC) poderia estar envolvido na função cardíaca. A primeira confirmação foi obtida por Robison e col. <sup>32</sup>, demonstrando que a adrenali-

na no coração perfundido de rato causava um rápido acréscimo nos níveis intracelulares de AMPc, seguido por aumento na força contrátil. Ulteriormente, resultados similares foram obtidos também no coelho<sup>33</sup>, cobaião<sup>34</sup> e corações de embrião de pinto<sup>25</sup>.

Hoje são inúmeros os estudos demonstrando que os receptores beta-adrenérgicos estão acoplados à enzima adenil - ciclase, complexo esse predominantemente dirigido para o lado externo da membrana celular miocárdica<sup>36</sup>. Segundo a teoria do “segundo mensageiro” elaborado por Sutherland e amplamente aceita, a ocupação do receptor beta-adrenérgico por um agonista resulta na ativação da adenil-ciclase, responsável direta pela síntese de AMPc intracelular, e subsequente resposta fisiológica da célula ativada. Por outro lado, tem sido demonstrado que a ativação de células cardíacas isoladas por agonistas alfa-adrenérgicos, resulta em inibição da adenil-ciclase<sup>37</sup>. Porém, não está descartada a possibilidade de, nesse caso, tanto a enzima acoplada ao receptor alfa como o nucleotídeo cíclico intracelular serem diferentes, por exemplo a guanil ciclase e o<sup>35</sup> monofosfato de guanosina cíclico (GMPc), respectivamente<sup>38</sup>. Resultados similares foram observados com a ativação de receptores muscarínicos cardíacos<sup>39</sup>. Excelente revisão, correlacionando alterações na síntese de nucleotídeos e dessensibilização, foi publicada por Harden<sup>40</sup>.

### Reatividade de receptores cardíacos

Em inúmeros casos, a continua exposição de células ou tecidos a uma variedade de agonistas, por um período de tempo, resulta em respostas diminuídas a ulteriores estimulações por agonistas<sup>15,37,41</sup>. A esse processo de diminuição na resposta, que ocorre como resultados de prolongada exposição a elevadas concentrações de, por exemplo, catecolaminas, denomina-se dessensibilização. Isso, sob diferentes condições fisiológicas e patológicas, representaria um mecanismo protetor para os órgãos efetores contra níveis cronicamente elevados de drogas e hormônios. Clinicamente, esse fenômeno limitaria o efeito terapêutico de agentes farmacológicos administrados<sup>15</sup>.

Os mecanismos pelos quais as catecolaminas podem induzir a dessensibilização de receptores beta-adrenérgicos acoplados à enzima adenil-ciclase são múltiplos e complexos, devendo variar consideravelmente de célula para célula. Tais alterações poderiam ocorrer a nível do próprio receptor<sup>42,43</sup> ou envolver lesões ocorridas, principalmente, distante dos receptores<sup>44</sup>. Experimentalmente, a dessensibilização tem sido demonstrada submetendo-se animais a repetidas doses de catecolaminas<sup>44,45</sup> e a estresse por imobilização<sup>45</sup>.

A dessensibilização cardíaca ao isoproterenol, observada em ventrículos de embrião de pinto, previamente expostos a 1 µg desse agonista, durante 30 minutos<sup>46</sup>, ilustra a facilidade com que pode ocorrer a

dessensibilização cardíaca. Neste trabalho, utilizando-se o antagonista marcado [<sup>3</sup>H] dihidroalprenolol, não foi constatado decréscimo no número de receptores beta-adrenérgicos. Apesar disso, a maioria dos estudos sugere que o maior mecanismo envolvido nesse fenômeno poderia ser o decréscimo do número de receptores funcionais (fig. 1).

Em contraste, o decréscimo da atividade do sistema

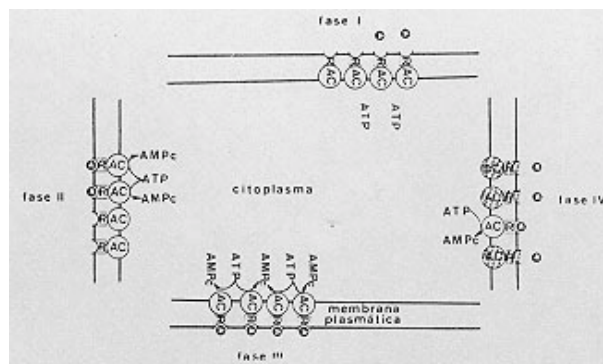


Fig. 1 - Modelo esquemático representando o processo de dessensibilização de receptores beta-adrenérgicos cardíacos na hipertensão neurológica e, provavelmente, em outros modelos de hipertensão experimental. Fase I : célula cardíaca em repouso; Fase II: ativação fisiológica; Fase III: hiperativação crônica (aumento da atividade simpática, aumento de catecolaminas circulantes); Fase IV: fenômeno de dessensibilização (redução do número de receptores funcionais, em hachurado). A: agonista; R: receptor beta-adrenérgico; AC: enzima adenil-ciclase; ATP: trifosfato de adenosina; AMPc: monofosfato de adenosina cíclico.

nervoso simpático para o coração, por denervação cirúrgica<sup>47</sup> ou tratamento com reserpina<sup>45</sup> guanetidina<sup>49</sup> ou 6-hidroxiopamina<sup>50,51</sup> resulta em aumento da resposta às catecolaminas. Essa hipersensibilidade poderia, em parte, ser devida ao aumento na densidade de receptores beta-adrenérgicos<sup>49,52</sup>.

Cabe ressaltar que os antagonistas beta-adrenérgicos cardíacos não induzem à dessensibilização e sim bloqueiam a indução dessa pelos agonistas. Se a exposição crônica aos antagonistas pode causar a hipersensibilidade, permanece como uma questão em aberto. Há dados mostrando que o tratamento de ratos com propranolol durante duas semanas causa aumento no número de receptores beta-adrenérgicos<sup>53</sup>, enquanto que outros<sup>54</sup> não mostraram tais alterações. Portanto, torna-se difícil relacionar os achados acima com a “síndrome da retirada do propranolol” verificada no homem.

### Reatividade cardíaca na hipertensão

O modelo de hipertensão neurogênica no rato, desenvolvido por Krieger<sup>55</sup>, constitui excelente modelo para demonstrar o fenômeno de dessensibilização (fig. 1). Os animais são submetidos a uma secção da via aferente periférica dos pressor-receptores sino-aórticos<sup>56</sup> e, conseqüentemente, o sistema nervoso simpático eferente é liberado do sis-

tema inibitório, resultando em imediata elevação da pressão arterial e intensa taquicardia (hipertensão neurogênica)<sup>55-57</sup>. A taquicardia atinge níveis máximos 5 horas após a secção e, em seguida, regride progressivamente até a completa recuperação dos níveis basais de frequência cardíaca, que se verifica em média 2 semanas após<sup>58</sup>. Nesse momento em que a frequência cardíaca se normaliza, a hipertensão ainda persiste<sup>59</sup>. Os autores verificaram que o tono simpático cardíaco, analisado por bloqueio farmacológico seletivo, está significativamente reduzido no momento em que a taquicardia cessa por completo.

A normalização da frequência cardíaca, associada com a diminuição do tono simpático cardíaco em animais com hipertensão neurogênica poderia ser resultado de adaptação periférica (fase IV, fig. 1) e/ou central, causada pela secção da via aferente dos pressorreceptores. Com o objetivo de testar a primeira possibilidade, Vasquez e Krieger<sup>59</sup> submeteram ratos com hipertensão neurogênica e frequência cardíaca normalizada à estimulação de receptores beta-adrenérgicos cardíacos pelo isoproterenol, verificando que a resposta cronotrópica desses animais estava significativamente diminuída. Essa hipossensibilidade cardíaca por si só já explica o possível mecanismo de normalização da frequência cardíaca nesse modelo de hipertensão experimental, sem todavia estar descartada a possibilidade de também ocorrerem adaptações a nível do sistema nervoso central.

O gráfico 1 mostra a resposta cronotrópica ao isoproterenol em corações de ratos, perfundidos pela técnica de Langendorff, com hipertensão neurogênica, na fase de taquicardia máxima, 5 horas após a secção (grupo RH-t) e após completa normalização da frequência cardíaca, 15 dias após a secção (grupo RH-n), em comparação com ratos-controles (grupo RC). Nota-se que a resposta cronotrópica no grupo RH-n é sempre menor que nos controles. A resposta do grupo RH-t está mais próxima daquela dos animais RH-n do que dos controles, mostrando que o processo de dessensibilização dos receptores beta-adrenérgicos deve ter sido acionado desde as primeiras horas de hiperatividade simpática.

A dessensibilização cardíaca ao isoproterenol foi demonstrada na hipertensão neurogênica "in vitro" (gráfico 1) e "in vivo"<sup>59</sup>, em ratos com hipertensão espontânea<sup>60-62</sup>, com hipertensão renal<sup>63-65</sup>, com hipertensão DOCA-sal<sup>63,64</sup> e em humanos hipertensos<sup>66,67</sup>. Essas alterações poderiam refletir incremento de fluxo simpático para o coração, levando ao processo de dessensibilização<sup>59,68,69</sup>.

A dessensibilização poderia estar relacionada com a perda da afinidade ou com o decréscimo no número de receptores beta-adrenérgicos cardíacos. Embora se constate, na literatura, redução de afinidade do isoproterenol sem alteração de densidade de receptores, como por exemplo na hipertensão espontânea<sup>70</sup> e hipertensão por ligadura de Grollman<sup>71</sup>, ou afinidade normal com aumento do número de receptores, por exemplo na

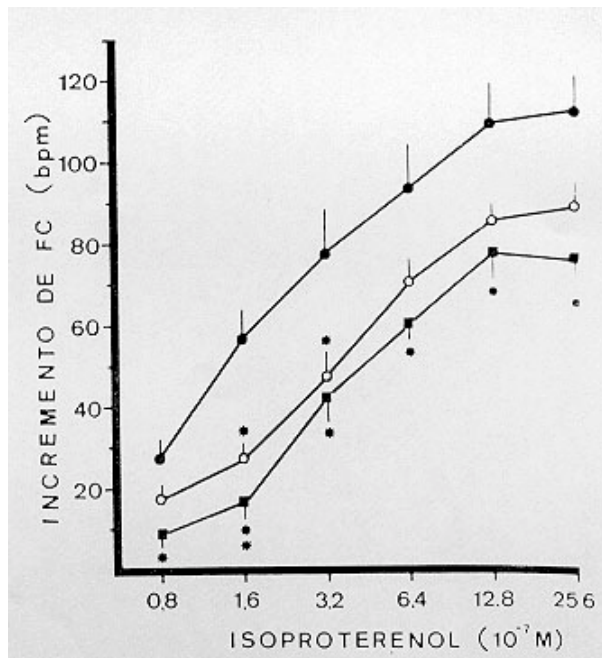


Gráfico 1 - Incremento de frequência cardíaca (FC) em resposta ao isoproterenol, em corações perfundidos pela técnica de Langendorff. Os resultados representam a média  $\pm$  EPM. - ● - ratos-controles; - ○ - ratos com hipertensão neurogênica e taquicárdicos; - ■ - ratos com hipertensão neurogênica e com FC já normalizada. Grupo de animais com n = 8. \* P < 0.005 comparado com os valores do grupo-controle.

hipertensão por ligadura da aorta abdominal<sup>72</sup>, a maioria dos estudos sugere que o maior componente envolvido no fenômeno da dessensibilização na hipertensão arterial é o decréscimo no número de receptores funcionais. Isto pode ser observado em dados de nosso laboratório (gráfico 1) mostrando que as curvas de resposta cronotrópica se comportam como no antagonismo não competitivo, isto é, não se consegue o máximo de incremento na frequência cardíaca de animais com hipertensão neurogênica. Decréscimo no número de receptores também tem sido observado, utilizando-se antagonistas marcados em ratos com hipertensão espontânea<sup>63,73,74</sup>, hipertensão renal 1-rim e 1-clip<sup>64,75</sup> ou tipo 2-rins e 1-clip<sup>76</sup> e hipertensão DOCA-sal 1-rim<sup>64</sup>. Recentemente, também foi demonstrado decréscimo no número de receptores alfa-adrenérgicos cardíacos em ratos com hipertensão renal<sup>77</sup>.

### Hipertrofia ventricular e hipertensão

Tradicionalmente, a hipertrofia cardíaca na hipertensão tem sido correlacionada como aumento de carga de pressão imposta ao coração. Todavia, a não ser na hipertensão renal experimental<sup>78</sup>, é cada vez mais crescente o número de observações experimentais e clínicas, demonstrando que não se pode estabelecer uma estreita correlação entre o grau de hipertrofia cardíaca e o nível ou duração da hipertensão arterial<sup>79</sup>.

Recentemente, foi demonstrado que ratos com 15 dias de hipertensão neurogênica apresentavam um aumento significativo no peso do miocárdio ventricular esquerdo<sup>80</sup>. Curiosamente, esta hipertrofia cardíaca foi constatada nos machos, mas nas fêmeas, embora estas tivessem idênticos níveis de hipertensão. Esses dados mostram 2 possíveis mecanismos, não exclusivos, envolvidos na gênese da hipertrofia. Primeiro, a hiperatividade eferente simpática estaria diretamente determinando a hipertensão e, direta e/ou indiretamente, a hipertrofia cardíaca. Segundo, fatores hormonais estariam influenciando (ativando ou inibindo) o desenvolvimento da hipertrofia pelo primeiro mecanismo.

Embora a quase totalidade de modelos de hipertensão mostre a existência de hipertrofia cardíaca, a contribuição dada individualmente por todos os possíveis fatores, tais como: genéticos, atividade simpática, hormônios e sobrecarga pressora, não deve, obrigatoriamente, ser a mesma para todos. Por exemplo, hipertrofia cardíaca foi observada nos estágios pré-hipertensivos de ratos com hipertensão espontânea<sup>81,82</sup>, ratos imaturos após prevenção da hipertensão por simpatectomia periférica<sup>83</sup> e ratos cuja hipertensão foi impedida por drogas anti-hipertensivas<sup>84</sup>.

Dados da literatura mostram que distúrbios por depleção de catecolaminas poderiam influenciar significativamente o desenvolvimento da hipertrofia cardíaca. De maneira geral, parece que a hipertrofia experimental e o decréscimo nos níveis de noradrenalina estão correlacionados<sup>85-87</sup>. Parte desse decréscimo poderia representar uma “diluição” dos nervos simpáticos na massa cardíaca aumentada e outra parte representar falhas na síntese, recaptação e ligação de noradrenalina.

Tais distúrbios poderiam estar relacionados de modo distinto para cada modelo experimental acompanhado de hipertrofia cardíaca. Por exemplo, foram observados níveis de noradrenalina ventricular diminuídos no modelo de hipertensão DOCA-sal<sup>79,88</sup> e hipertensão renal<sup>79</sup> e normais na hipertensão espontânea<sup>79,89</sup>.

Decréscimo na resposta cardíaca à estimulação beta-adrenérgica é comumente observado em diferentes modelos de hipertensão experimental. Isso foi por nós observado “in vitro”, em corações hipertrofiados (gráfico 1) na hipertensão espontânea<sup>60,62</sup> e na hipertensão renal<sup>65,76</sup>. Isso poderia representar alterações de ordem metabólica ou alterações em receptores beta-adrenérgicos miocárdicos.

Corroborando a idéia de que a dessensibilização cardíaca se relaciona com a redução na densidade de receptores, Limas e Limas<sup>73</sup> mostraram decréscimo no número de receptores em ratos jovens com hipertensão espontânea, antes do desenvolvimento da hipertensão e hipertrofia, apesar de os resultados de Woodcock e Johnston<sup>77</sup> sugerirem que a redução na densidade de receptores beta-adrenérgicos em corações de ratos hipertensos poderia ser devida à diluição pela hipertrofia cardíaca.

## Summary

The adrenergic receptors that mediate chronotropic and inotropic effects on the heart are mainly beta-receptors. Nevertheless, with the use of radioligand binding techniques, beta and alpha-adrenergic receptors were also found in the heart. Different distribution of these receptors are found in different species.

The intense and constant activation of cardiac adrenergic receptor by agonists provokes a reduction in the potency of the response with time. This process of desensitization is due to a reduction of the number of functioning receptors. The desensitization observed in different models of hypertension can be well studied in neurogenic hypertension, a model that is characterized by increased sympathetic activity to the heart after the onset of the hypertension.

The cardiac hypertrophy observed in hypertension is a parallel phenomenon not exclusively related to cardiac overload due to increased blood pressure, but also to other factors, such as hormonal, genetic and sympathetic hyperactivity. In neurogenic hypertension, the development of ventricular hypertrophy is influenced by hormonal factors.

## Referências

1. Ahlquist, R. P. - Study of adrenotropic receptors. *Am. J. Physiol.* 153: 586, 1948.
2. Lands, A. M.; Arnold, A.; McAuliff, J. P. et al. - Differentiation of receptor systems activated by sympathomimetic amines. *Nature*, 214: 597, 1967.
3. Baker, S. P.; Boyd, H. M., Potter, L. T. - Distribution and function of  $\beta$ -adrenoceptors in different chambers of the canine heart. *Br. J. Pharmacol.* 68: 57, 1980.
4. Langer, S. - Presynaptic regulation of catecholamine release. *Biochem. Pharmacol.* 23: 1793, 1974.
5. Berthelson, S.; Pettinger, W. A. - A functional basis for classification of alpha-adrenergic receptors. *Life Sci.* 21: 595, 1977.
6. Williams, L. T.; Lefkowitz, R. J.; Watanabe, A. M. et al - Thyroid hormone regulation of beta-adrenergic receptor number. *J. Biol. Chem.* 252: 2767, 1977.
7. Williams, L. T.; Lefkowitz, R. J. - Alpha-adrenergic receptors in rat myocardium: Identification by binding of [<sup>3</sup>H] dihydroergocryptine. *Circ. Res.* 43: 721, 1978.
8. Karliner, J. S.; Barners, P.; Hamilton, C. A. et al. - Alpha-adrenergic receptors in guinea pig myocardium: Identification by binding of a new radioligand [<sup>3</sup>H] prazosin. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 90: 142, 1979.
9. McConaughy, M. M.; Jones, L. R.; Watanabe, A. M. et al. - Thyroxine and propylthiouracil effects on alpha-and beta-adrenergic receptor number, ATPase activities, and sialic acid content of rat cardiac membrane vesicles. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1: 609, 1979.
10. Kunos, G.; Nickerson, M. - Temperature induced interconversion of alpha- and beta-adrenoceptors in the frog heart. *J. Physiol.* 256: 23, 1976.
11. Kunos, G.; Nickerson, M. - Effects of sympathetic innervation and temperature on the properties of rat heart adrenoceptors. *Br. J. Pharmacol.* 59: 603, 1977.
12. Caron, M. G.; Lefkowitz, R. J. - Temperature immutability of adenylyl cyclase-coupled  $\beta$ -adrenergic receptors. *Nature.* 249: 258, 1974.
13. Benfey, B. G. - Cardiac adrenoceptors at low temperature: What is the experimental evidence for the adrenoceptor interconversion hypothesis? *Fed. Proc.* 36: 2575, 1977.

14. Martinez, T. T.; McNeill, J. H. - The effect of temperature on cardiac adrenoceptors. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 203: 457, 1977.
15. Lefkowitz, J. R.; Limbird, L. E.; Mukherjee, C. et al. - The  $\beta$ -adrenergic receptor and adenylate cyclase. *Biochem. Biophys. Acta*, 457: 1, 1976.
16. Maguire, M. E.; Ross, E. M.; Gilman, A. G. - Beta-adrenergic receptor: Ligand binding properties and the interaction with adenylate cyclase. *Adv. Cyclic Nucleotide Res.* 8: 1, 1977.
17. Lefkowitz, R. J.; Mukherjee, C.; Coverstone, M. et al. - Stereospecific [ $^3$ R]-(-)-alprenolol binding sites, beta-adrenergic receptor and adenylate cyclase. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 60: 703, 1974.
18. Alexander, R. W.; Williams, L. T.; Lefkowitz, R. J. - Identification of cardiac beta-adrenergic receptors by (-)-[ $^3$ H]alprenolol binding. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 72: 1564, 1975.
19. Aurbach, G. D.; Fedak, S. A.; Woodard, C. J. et al. - Beta-adrenergic receptor: Stereospecific interaction of iodinated beta-blocking agent with high affinity site. *Science*, 186: 1223, 1974.
20. Carlsson, E.; Ablad, B.; Brandstrom, A. et al. - Differentiated blockage of the chronotropic effects of various adrenergic stimuli in the cat heart. *Life Sci.* 11 (Part I): 953, 1972.
21. Ablad, B.; Carlsson, B.; Carlsson, E. et al. - Cardiac effects of  $\beta$ -adrenergic receptor antagonists. *Adv. Cardiol.* 12: 290, 1974.
22. Carlsson, E.; Dahl of, C. G.; Hedberg, A. et al. - Differentiation of cardiac chronotropic and inotropic effects of P adrenoceptor agonists. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 300: 101, 1977.
23. O'Donnell, S. R.; Wanstall, J. C. - pA values of selective  $\beta$ -adrenoceptor antagonists on isolated atria demonstrate a species difference in the  $\beta$ -adrenoceptor population mediating chronotropic responses in the cat and guinea-pig. *J. Pharm. Pharmacol.* 31: 686, 1979.
24. Hancock, A. A.; De Lean, A. L.; Lefkowitz, R. J. - Quantitative resolution of beta-adrenergic receptor subtypes by selective ligand binding: Application of a computerized model fitting technique. *Mol. Pharmacol.* 16: 1, 1979.
25. Minneman, K. P.; Hegstrand, L. R.; Molinoff, P. B. - Simultaneous determination of beta and beta adrenergic receptors in tissues containing both receptor subtypes. *Mol. Pharmacol.* 16: 34, 1979.
26. Stene-Larsen, G.; Helle, K. B. - Cardiac  $\beta$ -adrenoceptor in the frog. *Comp. Biochem. Physiol. [C]*, 60: 165, 1978.
27. Guicheney, P.; Garay, R. P.; Levy-Marchal, C. et al. - Biochemical evidence for presynaptic and post-synaptic alpha-adrenoceptors in rat heart membranes: Positive homotropic cooperatively of presynaptic binding. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 75: 6285, 1978.
28. Sharma, V. K.; Banerjee, S. P. - Alpha-adrenergic receptor in rat heart: Effects of thyroidectomy. *J. Biol. Chem.* 253: 5277, 1978.
29. Story, B. D.; Briley, M. S.; Langer, S. Z. - The effects of chemical sympathectomy with 6-hydroxydopamine on alpha-adrenoceptor and muscarinic cholinergic binding in rat heart ventricle. *Eur. J. Pharmacol.* 57: 423, 1979.
30. Schümann, H. J.; Brodde, O. E. - Demonstration of alpha-adrenoceptors in rabbit heart by [ $^3$ H]-dihydroergocriptine binding. *Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 308: 191, 1979.
31. Murad, F.; Chi, Y. M.; Rall, T. W. et al. - Adenyl cyclase III. The effect of catecholamines and choline esters on the formation of adenosine 3'5'-phosphate by preparations from cardiac muscle and liver. *J. Biol. Chem.* 237: 1233, 1962.
32. Robison, G. A.; Butcher, R. W.; Oye, I. et al. - The effect of epinephrine on adenosine 3'5'-phosphate levels in the isolated perfused rat heart. *Mol. Pharmacol.* 1: 168, 1965.
33. Schümann, H. J.; Endoh, M.; Brodde, O. E. - The time course of the effects of alpha- and beta-adrenoceptor stimulation by isoprenaline and methoxamine on the contractile force and camp level of the isolated rabbit papillary muscle. *Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 289: 291, 1975.
34. Dobson, J. G. Jr.; Ross, J. Jr.; Mayer, S. E. - The role of cyclic adenosine 3'5'-monophosphate and calcium in the regulation of contractility and glycogen phosphorylase activity in guinea pig papillary muscle. *Circ. Res.* 39: 388, 1976.
35. Polson, J. B.; Goldberg, N. D.; Shiderman, F. E. - Norepinephrine - and isoproterenol-induced changes in cardiac contractility and cyclic adenosine 3'5'-monophosphate level, during early development of the embryonic chick. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 200: 630, 1977.
36. DeMeys, P.; Rousseau, G. G. - Receptor concepts: A century of evolution. *Circ. Res.* 46 (suppl. I): I-3, 1980.
37. Watanabe, A. M.; Hathaway, D. R.; Besch, H. R. Jr. et al. - Alpha adrenergic reduction of cyclic adenosine monophosphate concentration in rat myocardium. *Circ. Res.* 40: 596, 1977.
38. Lefkowitz, R. J. -  $\beta$ -adrenergic receptors: Recognition and regulation. *N. Engl. J. Med.* 295: 323, 1976.
39. Watanabe, A. M.; McConnaghey, M. M.; Strawbridge, R. A. et al. - Muscarinic cholinergic receptor modulation of beta-adrenergic receptor affinity for catecholamines. *J. Biol. Chem.* 253: 4833, 1978.
40. Harden, T. K. - Agonist-induced desensitization of the  $\beta$ -adrenergic receptor-linked adenylate cyclase. *Pharmacol. Rev.* 35: 5, 1983.
41. Watanabe, A. M.; Jones, L. R.; Manalan, A. S. et al. - Cardiac autonomic receptors: Recent concepts from radiolabeled ligand-binding studies. *Circ. Res.* 50: 161, 1982.
42. Mukherjee, C.; Caron, M. G.; Lefkowitz, R. R. - Catecholamine-induced subsensitivity of adenylate cyclase associated with loss of beta-adrenergic receptor binding sites. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 72: 1945, 1975.
43. Hoffman, B. B.; Lefkowitz, R. J. - Adrenergic in the heart. *Ann. Rev. Physiol.* 44: 475, 1982.
44. Tse, J.; Powell, J. R.; Baste, C. A. et al. - Isoproterenol-induced cardiac hypertrophy: Modification in characteristics of  $\beta$ -adrenergic receptor, adenylate cyclase, and ventricular contraction. *Endocrinology*, 105: 246, 1979.
45. Yamaguchi, I.; Torda, T.; Hirata, F. et al. - Adrenoceptor desensitization after immobilization stress or repeated injection of isoproterenol. *Am. J. Physiol.* 240: H691, 1981.
46. Marsh, J. D.; Barry, W. H.; Neer, E. J. et al. - Desensitization of chick embryo ventricle to the physiological and biochemical effects of isoproterenol: Evidence for uncoupling of the  $\beta$ -receptor-adenylate cyclase complex. *Circ. Res.* 47: 493, 1980.
47. Priola, D. V.; O'Brien, W. J.; Dail, W. G. et al. - Cardiac catecholamine stores after cardiac sympathectomy, 6-OH-DA, and cardiac denervation. *Am. J. Physiol.* 240: H889, 1981.
48. Pik, K.; Wollermann, M. - Catecholamine hypersensitivity of adenylate cyclase after chemical denervation in rat heart. *Biochem. Pharmacol.* 26: 1448, 1977.
49. Glaubiger, G.; Tsai, B. S.; Lefkowitz, R. J. et al. - Chronic guanethidine treatment increases cardiac  $\beta$ -adrenergic receptors. *Nature*, 273: 240, 1978.
50. Nadeau, R. A.; de Champlain, J.; Tremblay, G. M. - Supersensitivity of the isolated rat heart after chemical sympathectomy with 6-hydroxydopamine. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 49: 36, 1971.
51. Yamada, S.; Yamamura, H. I.; Roeske, W. R. - Alterations in cardiac autonomic receptors following 6-hydroxydopamine treatment in rats. *Mol. Pharmacol.* 18: 185, 1980.
52. Sporn, J. R.; Harden, T. K.; Wolfe, B. B. et al. -  $\beta$ -adrenergic receptor involvement in 6-hydroxydopamine induced supersensitivity in rat cerebral cortex. *Science*, 194: 624, 1976.
53. Glaubiger, G.; Lefkowitz, R. J. - Elevated beta-adrenergic receptor number after chronic propranolol treatment. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 78: 720, 1977.
54. Baker, P.; Potter, L. T. - Effect of propranolol on  $\beta$ -adrenoceptors in rat hearts. *Br. J. Pharmacol.* 68: 8, 1980.
55. Krieger, E. M. - Neurogenic hypertension in the rat. *Cir. Res.* 15: 511, 1964.
56. Krieger, E. M. - The acute phase of neurogenic hypertension in the rat. *Experientia*, 26: 628, 1970.

57. Krieger, E. M.; Vasquez, E. C.; Trindade Jr., A. S. - Heart rate changes in neurogenic hypertension. In: Szentiványi, M.; Juhász-Nagy, A. (eds.) - Factors Influencing Adrenergic Mechanisms in the Heart. Advances in Physiological Sciences Vol. 27, Pergamon Press and Akadémia Kiado, New York and Budapest, 1980, p. 11.
58. Vasquez, E. C.; Krieger, E. M. - Sequence of tachycardia following baroreceptor denervation in the rat. In: Sleight, P. (ed.) - Arterial Baroreceptors and Hypertension, Oxford University Press, Oxford, 1980. p. 413.
59. Vasquez, E. C.; Krieger, E. M. - Decreased chronotropic responses to adrenergic stimulation following sinoaortic denervation in the rat. *Brazilian J. Med. Biol. Res.* 15: 377, 1982.
60. Fujiwara, M. M.; Juchii, M.; Shibata, S. - Differences of cardiac reactivity between spontaneously hypertensive and normotensive rats. *Eur. J. Pharmacol.* 19: 1, 1972.
61. Kunos, G.; Robertson, B.; Kan, W. H. et al. - Adrenergic reactivity of the myocardium in hypertension. *Life Sci.* 22: 847, 1978.
62. Saragoça, M. A.; Tarazi, R. C. - Impaired cardiac contractile response to isoproterenol in the spontaneously hypertensive rat. *Hypertension*, 3: 380, 1981a.
63. Woodcock, E. A.; Funder, J. W.; Johnston, C. I. - Decreased cardiac  $\beta$ -adrenoceptors in hypertensive rats, *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 5: 545, 1978.
64. Woodcock, E. A.; Funder, J. W.; Johnston, C. I. - Decreased cardiac  $\beta$ -adrenergic receptors in deoxycorticosteronesalt and renal hypertensive rats. *Circ. Res.* 45: 560, 1979.
65. Saragoça, M. A.; Tarazi, R. C. - Left ventricular hypertrophy in rats with renovascular hypertension: Alterations in cardiac function and adrenergic responses. *Hypertension*, 3 (suppl. II): II-171, 1981b.
66. Julius, S.; Randall, O. S.; Esler, M. D. et al. - Altered cardiac responsiveness and regulation in the normal cardiac output type of borderline hypertension. *Circ. Res.* 36 ( Suppl. I ): I-199, 1975.
67. Kotchen, T. A.; Guthrie, G. P. Jr.; McKean, H. et al. -Adrenergic responsiveness in prehypertensive subjects. *Circulation*, 65: 285, 1982.
68. Iriuchijima, J. - Sympathetic discharge rate in spontaneously hypertensive rat. *Jpn. Heart J.* 14: 350, 1973.
69. Judy, W. V.; Watanabe, A. M.; Henry, D. P. et al. - Sympathetic nerve activity: Role in regulation of blood pressure in the spontaneously hypertensive rat. *Circ. Res.* 38 (suppl. II): II-21, 1976.
70. Bhalla, R. C.; Sharma, R. V.; Ramanathan, S. - Ontogenetic development of isoproterenol subsensitivity of myocardial adenylate cyclase of  $\beta$ -adrenergic receptors in spontaneously hypertensive rats. *Biochem. Biophys. Acta*, 632: 497, 1980.
71. Giachetti, A.; Clark, T. L.; Berti, F. - Subsensitivity of cardiac  $\beta$ -adrenoceptors in renal hypertensive rats. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1: 467, 1979.
72. Limas, C. J. - Increased number of  $\beta$ -adrenergic receptors in the hypertrophied myocardium. *Biochem. Biophys. Acta.* 588: 174, 1979.
73. Limas, C.; Limas, C. J. - Reduced number of  $\beta$ -adrenergic receptors in the myocardium of spontaneously hypertensive rats. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 83: 710, 1978.
74. Kumano, K.; Upsher, M. E.; Khairallah, P. A. - Beta adrenergic receptor response coupling in hypertrophied hearts. *Hypertension*, 5 (suppl. I): I-175, 1983.
75. Woodcock, E. A.; Johnston, C. I. - Cardiovascular adrenergic receptors in experimental hypertension in the rat. *Circ. Res.* 46 (suppl. I) I-45, 1980a.
76. Ayobe, M. H.; Tarazi, R. C. - Beta-receptors and contractile reserve in left ventricular hypertrophy. *Hypertension*, 5 ( suppl. I ): I-192, 1983.
77. Woodcock, E. A.; Johnston, C. I. - Changes in tissue alpha and beta-adrenergic receptors in renal hypertension in the rat. *Hypertension*, 2: 156, 1980b.
78. Hall, O.; Hall, C. E.; Ogden, E. - Cardiac hypertrophy in experimental hypertension and its regression following reestablishment of normal blood pressure. *Am. J. Physiol.* 174: 175, 1953.
79. Tarazi, R. C.; Sen, S.; Saragoça, M. et al. - The multi-factorial role of catecholamines in hypertensive cardiac hypertrophy. *Eur. Heart J.* 3 (suppl. A): 103, 1982.
80. Cabral, A. M.; Vasquez, E. C.; Mill, J. G. et al. - Ventricular hypertrophy in sinoaortic denervated rats. *Brazilian J. Med. Biol. Res.* 16: 353, 1983.
81. Sen, S.; Tarazi, R. C.; Khairallah, P. A. et al. - Cardiac hypertrophy in spontaneously hypertensive rats. *Circ. Res.* 35: 775, 1974.
82. Yamori, T.; Mori, C.; Nishio, T. et al. - Cardiac hypertrophy in early hypertension. *Am. J. Cardiol.* 44: 964, 1979.
83. Oparil, S.; Cutilletta, A. F. - Hypertrophy in the denervated heart: A comparison of central sympatholytic treatment with 6-hydroxydopamine and peripheral sympathectomy with nerve growth factor antiserum. *Am. J. Cardiol.* 44: 970, 1979.
84. Freis, E. E.; Ragen, D.; Pillsbury, H. H. - Alteration of the course of hypertension in the spontaneously hypertensive rat. *Circ. Res.* 31: 1, 1972.
85. Fischer, J. E.; Horst, W. D.; Kopin, I. J. - Norepinephrine metabolism in hypertrophied rat hearts. *Nature*, 207: 952, 1965.
86. Spann, J. F. Jr.; Buccino, R. A.; Sonnenblick, E. H. et al. - Contractile state of cardiac muscle obtained from rats with experimentally produced ventricular hypertrophy and heart failure. *Circ. Res.* 21: 341, 1967.
87. Fanburg, B. L. - Experimental cardiac hypertrophy. *N. Engl. J. Med.* 282: 723, 1970.
88. DeChamplain, J.; Krakoff, L.; Axelrod, J. - Interrelationships of sodium intake, hypertension, and norepinephrine storage in the rat. *Circ. Res.* 24-25 (suppl. 1): 75. 1969.
89. Louis, W. J.; Krauss, K. R.; Kopin, J. J. - Catecholamine metabolism in hypertensive rats. *Circ. Res.* 27: 689, 1970.