

ESTUDO MULTICÊNTRICO COM TRÊS DOSES DIFERENTES DE KETANSERIN EM HIPERTENSÃO ARTERIAL ESSENCIAL

JENNER CRUZ *, HÉLIO MOSCOVICI **, ÁLVARO NELSON S. SILVA ***, SAMUEL FINKIELMAN ****, JOSÉ MILEI ***** , GEORG GEYER ***** , HEINRICH FELTKAMP ***** , KLAUS OTTO STUMPE ***** , LUIZ CARRERAS BERGES *****

Os autores avaliaram em estudo randomizado, simples-cego, com grupos paralelos, a atividade anti-hipertensiva de ketanserin, um novo medicamento bloqueador dos receptores 5-HT₂, de serotonina, em comprimidos de 40 mg. Noventa e um pacientes de ambulatório, portadores de hipertensão arterial essencial não complicada, após receberem placebo por período de 4 semanas, foram incluídos aleatoriamente em um de três grupos: 40 mg uma vez, duas vezes ou três vezes ao dia o tratamento com ketanserin, foi mantido durante 12 semanas

As três doses de ketanserin reduziram a pressão arterial, havendo pequenas diferenças entre os esquemas escolhidos. Da mesma maneira, não ocorreu diferença apreciável entre a incidência e a natureza das reações adversas entre os grupos.

O papel da resistência periférica aumentada na etiopatogenia da hipertensão arterial está bem estabelecido, tendo havido tentativas de reduzi-la, pelo emprego de vasodilatadores tais como hidralazina e minoxidil ou alfa-bloqueadores. Os aspectos negativos de tais medicamentos, tais como taquicardia, retenção hidrossalina e elevação dos níveis de noradrenalina plasmática, têm limitado o seu emprego em diversas circunstâncias, podendo, eventualmente, atenuar o efeito da redução da pressão arterial.

A 5-hidroxitriptamina (5-HT ou serotonina) é uma substância com potente atividade vasoconstrictora periférica, sendo também capaz de amplificar as propriedades vasoativas de agentes como a noradrenalina e angiotensina^{2,3}. Os estudos de ligação em animais demonstraram a existência de dois tipos diferentes de receptores de serotonina (5-HT), denominados 5-HT₁ e 5-HT₂⁴. A população de receptores de WT que provocam contração vascular em ratos, parece pertencer ao subtipo

denominado 5-HT₂^{3,5}. A importância do envolvimento da serotonina na hipertensão já havia sido estudada há vários anos⁶. Esse assunto, no entanto, não manteve o interesse dos pesquisadores, especialmente, em virtude da baixa eficácia e efeitos colaterais do tipo central atribuídos aos medicamentos capazes de bloquear os receptores de serotonina⁷.

O ketanserin, 3-[2-4-4-(fluorobenzoil)-1-piridinil-etil]-2,4 (IH, eH) - quinazolinédiona (R-41468) tem sido bem estudado e demonstrou apresentar antagonismo específico dos receptores do tipo dois de serotonina (5-HT₂)^{3,4}. Inicialmente, foi demonstrado que o medicamento reduz a pressão arterial em animais^{3,8}. Subseqüentemente, os estudos em seres humanos revelaram que ketanserin reduz a pressão arterial após o tratamento agudo^{5,10}.

O objetivo deste estudo multicêntrico internacional foi avaliar a eficácia anti-hipertensiva e os efeitos colaterais de diferentes doses de ketanserin em pacientes com hipertensão arterial.

* Serviço de Nefrologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Serviço de Nefrologia da Universidade de Mogi das Cruzes, São Paulo.

** Serviço de Cardiologia do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo.

*** Serviço de Nefrologia da Universidade de Mogi das Cruzes, São Paulo. Departamento de Hipertensão Arterial. Instituto de Investigaciones Médicas. Universidad Nacional de Medicina, Buenos Aires. ****Instituto de Cardiologia H. Pombo. Academia Nacional de Medicina, Buenos Aires.

***** II Medizinische - Klinik. Outpatient Service for Cardiovascular Diseases. Wien.

***** Medizinische Poliklinik der Universität Köln, Köln.

***** Medizinische Poliklinik der Universität Bonn, Bonn.

***** Departamento de Nefrologia. Jefe de Unidad Antihipertensiva. C. S. de Ia S. S. "Príncipes de España". Hospital del Llobregat, Barcelona.

MATERIAL E MÉTODOS

Este estudo inclui 91 pacientes, tendo sido comparadas três doses diferentes de ketanserín, em avaliação aberta multicêntrica.

Os pacientes procederam de 9 centros de cinco países diferentes, cada um colaborando com cerca de 10 pacientes.

Incluíram-se indivíduos de ambulatório, do sexo masculino ou feminino, portadores de hipertensão arterial essencial, com idades variando entre 20 e 70 anos, previamente tratados ou não, desde que tivessem pressão arterial (PA) diastólica de no mínimo 100 mmHg em duas semanas consecutivas, no final do período de inclusão com placebo.

Foram excluídos os pacientes com hipertensão arterial secundária, com nefropatia ou hepatopatia graves ou doenças com potencial risco de vida, portadores de fundoscopia de graus III e IV (Keith Wegener), bem como mulheres grávidas, que amamentassem ou estivessem recebendo anticoncepcionais, além de pacientes incapazes de seguir o protocolo de investigação.

Durante o transcorrer do ensaio, proibiu-se o emprego de medicamentos capazes de interferir com a atividade anti-hipertensiva de ketanserín (p. ex. outros anti-hipertensivos, antidepressivos, drogas capazes de reter sal tranquilizantes ou contraceptivos hormonais). Considerou-se resposta ao tratamento, redução de PAD de mais de 102 e, normalização, quando a PAD diminuiu a 90 mmHg ou menos.

Durante as primeiras quatro semanas do estudo, todos os pacientes receberam placebo, sem serem informados a respeito da natureza do tratamento. De acordo com ordem pré-estabelecida, os pacientes eram incluídos, aleatoriamente, em grupos com a dose diária de um comprimido (à noite), dois comprimidos (manhã e noite) ou três comprimidos (manhã, tarde e noite). Tais doses eram administradas com uma refeição. Durante esta fase, todos os medicamentos anti-hipertensivos (inclusive diuréticos), foram interrompidos.

Os pacientes passavam à fase seguinte caso, na ausência de tratamento, apresentassem medidas de PA diastólica, em duas semanas consecutivas, iguais ou superiores a 100 mmHg. Esta fase de inclusão deveria durar quatro semanas, mas podia ser estendida até a obtenção de PA diastólica estável, ou, ao contrário, poderia ser interrompida prematuramente, caso os valores diastólicos excedessem 110 mmHg em duas semanas consecutivas.

Os pacientes que completassem a fase de inclusão eram tratados com ketanserín, no mesmo esquema de administração, ou seja, um comprimido (contendo 40 mg de ketanserín), uma, duas ou três vezes ao dia, junto com uma refeição.

O tratamento com ketanserín era mantido durante 12 semanas. No entanto, caso o paciente, após duas semanas de tratamento, mantivesse PA diastólica acima de 110 mmHg era retirado do estudo e considerado como fracasso terapêutico.

Os pacientes eram submetidos a interrogatório 10 exame físico completos, semanalmente, na fase de inclusão, a cada duas semanas durante o primeiro mês com ketanserín e, mensalmente, até o final do estudo.

As medidas eram realizadas de preferência o mesmo dia da semana e mesmo período do dia, no mesmo braço, preferentemente, o direito (mas na primeira visita, a PA deveria ser medida em ambos os braços, utilizando-se o braço com valores mais altos, caso isso ocorresse). O mesmo investigador deveria medir a pressão durante todo o estudo, de preferência utilizando o mesmo equipamento, cujo manguito deveria ter balão com 30 cm de comprimento por 1.3 cm. de largura.

A PA foi medida apenas com o paciente na posição sentada após repouso de 15 minutos, registrando se os valores de três medidas. As mensurações da frequência cardíaca deveriam preceder as medidas de PA.

A fase I dos sons de Korotkoff serviu para a de. terminação da pressão arterial sistólica, enquanto que a fase V estabeleceu o nível diastólico.

O peso foi registrado no final do período de inclusão e no fim do estudo (12 semanas) ou ao haver exclusão. O paciente deveria vestir, na medida do possível, a mesma quantidade de roupa em cada ocasião.

Em cada visita, incluindo o período de placebo, perguntava-se ao paciente "o tratamento perturbou-o de alguma maneira"? ou outra pergunta semelhante não dirigida.

Todas as tentativas possíveis foram efetuadas, no sentido de manter o paciente no estudo até o encerramento.

A exclusão prematura do paciente justificava-se caso houvesse aumento excessivo da PA diastólica (> 110 mmHg) após duas semanas de tratamento com ketanserín ou se aparecesse doença intercorrente séria, que necessitasse de tratamento agressivo ou hospitalização, ou a presença de reações adversas graves e consideradas decorrência da droga, intoleráveis ou prejudiciais ao paciente. A presença de tonturas, zonzeira ou cansaço sem hipotensão, que podem ocorrer durante os primeiros dias de tratamento, não constituíam motivo para interromper o medicamento, a não ser que o paciente não os tolerasse. Realizou-se exame físico completo por ocasião da exclusão do estudo.

A análise dos 91 pacientes estudados, revelou que os três grupos com doses distintas de ketanserín foram homogêneos em relação ao sexo, idade, peso, altura, consumo de cigarro e álcool, duração da hipertensão, bem como níveis de pressões arteriais antes do início do tratamento ativo, gravidade da hipertensão arterial e utilização prévia de anti-hipertensivos, como podemos observar na tabela I. Da mesma forma, os grupos se revelaram comparáveis em relação à presença de moléstias concomitantes, número de anti-hipertensivos empregados previamente, bem como outros medicamentos administrados comitantemente.

Tabela I - Características dos pacientes em estudo.

	Grupo de dose de ketanserin		
	40 mg uma vez/dia	40 mg duas vezes/dia	40 mg três vezes/dia
Número total	30	32	29
Masculino/Feminino	13/17	11/21	11/18
Mediana de Idades (variação)	46,5(22-67)	47(22-70)	47(24-81)
Mediana de pesos (variação)	71(55-111)	76(48-129)	89(50-106)
Mediana de alturas (variação)	163,5(144-191)	165(150-191)	165,5(151-183)
Não fumantes/fumantes	24/6	18/13	18/10
Consumo de álcool			
Consumo ausente	23	18	20
≤ 5 aperitivos ao dia	3	5	5
> 5 aperitivos ao dia	2	2	1
Dieta sem sal (S/N)	15/11	11/16	12/13
Duração da hipertensão			
≤ 6 meses	8	4	2
6 meses - 1 ano	0	1	3
1-5 anos	13	13	10
> 5 anos	3	10	11
PA sentada após inclusão			
Mediana diastólica. (variação)	106(95-125)	109(95-145)	110(95-150)
Mediana diastólica. (variação)	160(125-206)	165,5(135-200)	180(140-240)
Gravidade da doença			
Leve (PAD 95-104)	12(40%)	13(41%)	8(28%)
Moderada (PAD 105-114)	14(47%)	8(25%)	9(31%)
Grave (PAD ≥ 115)	4(13%)	11(34%)	12(41%)
Anti-hipertensivos prévios			
Nenhum	90(30%)	12(38%)	10(34%)
Uma droga	11(37%)	7(22%)	8(28%)
Duas drogas	9(30%)	9(28%)	7(24%)
Tês ou mais drogas	1(3%)	4(13%)	4(1,4%)

Quanto à metodologia estatística empregada, foram utilizados, para a avaliação da frequência cardíaca, peso corporal e pressão sistólica e diastólica, o teste de Wilcoxon para comparações intragrupos e análise de variância de Kruskal-Wallis para comparação entre os grupos. Para comparação entre os grupos de número de pacientes que responderam ao tratamento e do número de pacientes que tiveram sua pressão normalizada foi empregado o teste qui quadrado.

RESULTADOS

Durante as 12 semanas de tratamento ativo, não houve alterações significativas da frequência cardíaca Bem do peso corporal dentro de cada grupo (teste de Wilcoxon) nem diferenças entre os três grupos (análise de variância de Kruskal-Wallis).

Na tabela II constam os valores de PA antes e após o tratamento com ketanserin. Ocorreram que 43 estatisticamente significantes, tanto da pressão sistólica como diastólica nos três grupos (teste de Wilcoxon). No entanto, a análise estatística das variações tensionais; entre os três grupos de tratamento não revelou a presença de diferenças com significado estatístico (análise de variância. de Kruskal-Wallis).

A tabela III resume as respostas da PA diastólica o tratamento, conforme havia sido conceituado no protocolo de estudo. Podemos observar que houve crescimento do número de pacientes que responderam ou normalizaram a

PA diastólica, à medida que aumentava o tempo de tratamento com ketanserin. Por outro lado, não ocorreram diferenças significativas entre os três grupos de tratamento com ketanserin (teste qui-quadrado), em relação às variações da PA diastólica. Devemos mencionar ainda que apenas cinco pacientes (dois pertencentes ao grupo com 40 mg/dia e 3 do grupo com 120 mg/dia) tiveram de ser excluídos do estudo em virtude da Ineficácia.

As figuras 1 e 2 mostram, respectivamente, a correlação entre a pressão sistólica e diastólica, ao iniciar o estudo, bem como as modificações ocorridas após 12 semanas de tratamento, para todos os grupos em estudo. Embora não tenha sido feito teste estatístico, observamos uma tendência a quedas maiores, para os valores mais altos de PA na semana zero.

As reações adversas ocorridas durante o estudo estão descritas na tabela IV. Não houve diferenças estatisticamente significantes, em relação à Incidência e natureza das reações adversas, entre os três grupos de tratamento. A maioria das reações adversas foram bem toleradas pelos pacientes, tendendo a aceitáveis durante o tratamento. Apenas sete pacientes (7,7%) tiveram de abandonar o tratamento, em virtude da Intolerância ao medicamento e a descrição destes pacientes é encontrada na tabela V.

DISCUSSÃO

O presente estudo demonstra que ketanserin é dotado de atividade anti-hipertensiva, mesmo quando

Tabela II - Valores médios de pressão arterial na posição sentada.

		Pressão arterial (sistólica e diastólica)								Probabilidade (bicaudal) associada às modificações	
		Basal *		Após tratamento		Modificação		Modificação			
N		mmHg		mmHg		mmHg		%			
		Sist.	Diast.	Sist.	Diast.	Sist.	Diast.	Sist.	Diast.	Sist.	
Ketanserin	1s	28	162	107	148	99	-14	-8	-8	-7	<,001
40 mg 1 vez/dia	2s	29	161	107	143	94	-18	-12	-11	-12	<,001
	4s	26	160	106	141	92	-19	-14	-12	-13	<,001
	85s	20	160	106	139	89	-20	-16	-13	-16	<,001
	12s	16	161	107	138	90	-23	-17	-14	-16	<,001
	última	5	30	161	107	143	94	-19	-13	-12	-12
Ketanserin	1s	30	168	110	159	102	-9	-8	-5	-8	02
40 mg duas vezes/dia	2s	28	168	109	150	96	-18	-13	-11	-12	<,001
	4s	28	168	109	150	94	-17	-15	-10	-14	<,001
	85s	24	169	110	153	94	-16	-16	-10	-15	<,001
	12s	21	167	108	147	91	-20	-17	12	-16	<,001
	última	5	32	167	110	153	95	-15	-15	-9	-14
Ketanserin	1s	26	180	114	166	103	-13	-11	-7	-10	002
40 mg três vezes/dia	2s	28	179	115	161	100	-18	-14	-10	-13	<,001
	4s	25	178	115	156	97	-22	-18	-12	-1,5	<,001
	85s	21	174	113	152	93	-22	-20	-12	-18	<,001
	12s	19	174	114	153	94	-21	-20	-12	-17	<,001
	última	5	28	179	114	158	98	-21	-16	-12	-14

OBS: Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos em nenhuma semana de avaliação

* Valores no final da inclusão com placebo.

** Teste de Wilcoxon.

*** análise de variância de Kruskal-Wallis.

Tabela III - Respostas da P.A. diastólica com o tratamento (posição sentada).

		N	Responderam* N (%)	Normalizaram* N (%)
Ketanserin	Pré	21	5 (24)	4 (19)
40 mg: M vez/dia	1s	28	11 (39)	9 (32)
	2s	29	16 (55)	14 (48)
	4s	27	17 (63)	15 (56)
	8s	22	12 (55)	12 (55)
	12s	18	18 (56)	9 (50)
	última	5	30	16 (53)
Ketanserin	Pré	20	4 (20)	1 (5)
40 mg 2 vezes/dia	1s	30	11 (37)	8 (27)
	2s	28	17 (61)	13 (46)
	4s	28	20 (71)	18 (64)
	8s	24	19 (79)	13 (54)
	12s	21	18 (86)	15 (71)
	última	5	32	23 (72)
Ketanserin	Pré	19	8 (42)	1 (5)
40 mg 3 vezes/dia	1s	26	12 (46)	9 (35)
	2s	28	16 (57)	11 (39)
	4s	27	16 (59)	12 (44)
	85	24	23 (67)	11 (46)
	12s	22	16 (73)	12 (55)
	última	5	28	19 (68)

** Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos em nenhuma semana de avaliação

* Responderam = pacientes cuja P.A. D. diminuiu mais de 10 %
Normalizaram = pacientes cuja P.A.D. diminuiu a 90 ou menos mmHg.

** Teste qui-quadrado.

administrado isoladamente com hipertensão arterial essencial.

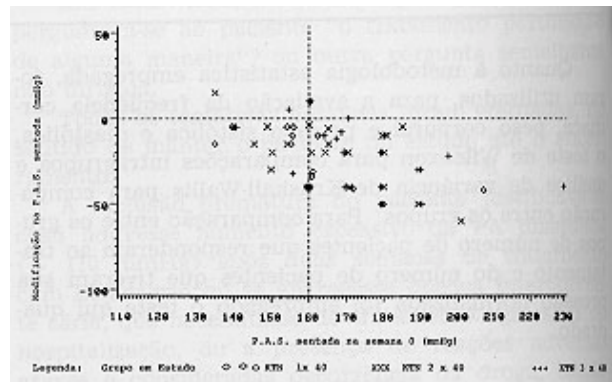


Fig. 1 - Correlação entre a P. A. sistólica sentada inicial e modificação durante o tratamento na semana 12 (todos os grupos).

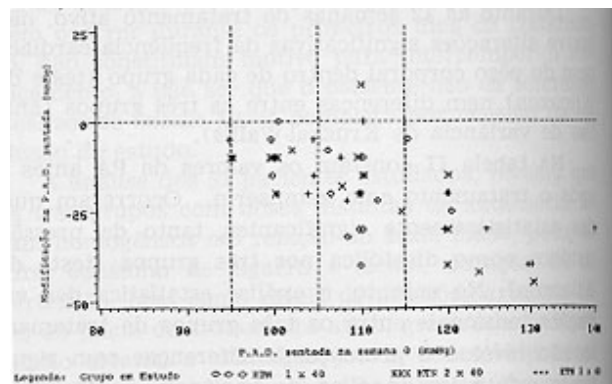


Fig. 2 - Correlação entre a P. A. diastólica sentada inicial e modificação durante o tratamento na semana 12 (todos os grupos).

Um ensaio realizado previamente com ketanserin¹¹ revelou que a dose de 40 mg três vezes ao dia foi aparentemente mais eficaz que a de 20 mg três

Tabela IV - Reações adversas.

	Ketanserin 40 mg 1 vez/dia								Ketanserin 40 mg 2 vezes/dia								Ketanserin. 40 mg 3 vezes/dia							
	Pré	PLAC	1 s	2 s	4 s	8 s	12 s	GLOB	Pré	PLAC	1 s	2 s	4 s	8 s	12 s	GLOB	Pré	PLAC	1 s	2 s	4 s	8 s	12 s	
Desconforto GI.*			4(1)		4(3)			8			2		2(2)			3			1		3	2	2	
Fadiga/astenia	3		3(1)	1	1	1		3	3	1						0	1			2				
Tonturas	2		1	1(1)				1	1		2					2	1		3(1)	2	1			
Cefaléia	1				1	1		2		1		1	2(1)			3		1	1		1			
Edema/ganho de peso	2		1					3	1				2(1)			2		1						
Estimulação S.N.C.**				2	1(1)			0			1(1)		1	1		3		1		2	1	2		
Palpitações								1								0	2	3				2	1	
Sonolência	1							0	2		1(1)					1								
Mal-estar/calafrios	1							0	2				1			1								
Dor retrosternal			1				1	2								0			1	1	1			
Entorpecimento			2(1)					2								0								
Insônia				1	1			1								0								
Dispnéia								0			1	1		1		1		1		1				
Poliúria								0								0				1			1	
Depressão								0								0								
Sudorese								0								0								
Boca seca						1 (1)		1								0								
Congestão nasal				1												0								
Prurido vaginal					1 (1)											0								
Mialgia								0								0	1			1				
Prurido								0								0	1							
Folha na ejaculação								0								0	1							
Dor em pontada								0								0	1							
Extremidades frias	1					1		0								0								
Pacientes avaliados	30	30	28	29	26	20	16	30	32	32	30	29	28	24	21	32	29	29	27	27	25	21	19	
Pacientes com R.A.***	7	0	7	5	4	2	1	12	5	2	5	2	4	3	0	8	6	4	4	6	5	3	2	
% com R.A.	23	0	25	17	15	10	6	40	16	6.17		7	14	13	0	25	21	14	15	22	20	14	11	
Interrupção por R.A.****	-	-	0	1	1	2	0	4	-	-0		1	0	1	0	2	-	-	0	1	0	0	0	

Pré = medicação prévia; PLAC = final de inclusão com placebo; GLOB = Número total de pacientes com sintoma durante o período de tratamento com ketanserin; entre parênteses os sintomas que interromperam o estudo durante as reações adversas.

Náusea, vômito, epigastralgia ou queixas gástricas.

** Nervosismo, agitação, tensão ou ansiedade.

*** R.A. = Reações adversas.

**** Pacientes que interromperam o estudo devido a reações adversas são mencionados no período após deixarem o ensaio.

Tabela V - Interrupção do estudo devido a reações adversas.

Grupo de tratamento com ketanserin	Tipo de ocorrência	Semana de tratamento
40 mg, 1 vez/dia	- Cansaço, entorpecimento, náusea	02
	- Tonturas	02
	- Boca seca prurido vaginal	04
	- Náuseas vômito, queixas gástricas, palpitações	04
40 mg, 2 vezes/dia	- sonolência agitação	01
	- Náusea, vômito, edema, cefaléia	04
40 mg, 3 vezes/dia	- Tonturas	01
N.º total de pacientes 07		

vezes ao dia, no tratamento da hipertensão leve a moderada. Os autores sugeriram que o tratamento deveria ser iniciado com a dose de 40 mg, deixando, no entanto, sem solução, a questão da dose diária total a ser empregada.

O objetivo do presente trabalho não foi estudar o mecanismo da atividade anti-hipertensiva de ketanserin. No entanto, a ausência de aumento da frequência cardíaca em nossos pacientes, coincidiu com os resultados de estudo hemodinâmico realizado com a droga, em ratos com hipertensão espontânea, nos quais foi observado que o fator mais importante responsável pela resposta anti-hipertensiva foi vasodilatação arterial, com poucos efeitos sobre as veias e ausência de cardioaceleração reflexa¹².

Nosso estudo teve por finalidade determinar a atividade terapêutica de três doses diferentes de ketanserin. Os testes estatísticos empregados, demonstraram não haver diferenças significantes entre as doses empregadas, quanto à eficácia anti-hipertensiva. No entanto, como a meia vida plasmática calculada de ketanserin é de 10 horas¹³, podemos antever que ketanserin poderá ser empregado, na prática clínica, na dose de 40 mg duas vezes ao dia.

Devemos mencionar que, embora o nosso estudo tenha tido duração de apenas 12 semanas, não houve perda da atividade anti-hipertensiva do medicamento com o tempo de tratamento, não tendo, pois, ocorrido tolerância ao mesmo.

Outro aspecto a comentar diz respeito a não ter havido edema nos pacientes tratados com o medicamento nem aumento importante de peso, o que indica não ser o ketanserin um vasodilatador "global" como a hidralazina ou minoxidil, não estimulando o sistema simpático ou o sistema renina-angiotensina-aldosterona e não apresentando efeito autolimitante, ao ser utilizado isoladamente.

A aceitação das três doses empregadas foi considerada satisfatória, de um modo geral.

SUMMARY

Ketanserin, a new 5-hydroxy-tryptamine antagonist, was given at three different regimens in a dose finding study (randomized, single-blind, Parallel groups) to 91 patients with arterial hypertension. patients initially received placebo during 4 weeks and then were divided in three groups, taking either 40 mg b. i. d., 40 mg b. i. d. or 40 mg t. i. d., during a total of 12 weeks

The three dosages of ketanserin reduced the blood pressure, with small differences in the groups considered. Similarly, there were no significant differences on incidence and nature of adverse reactions among the three groups.

REFERÊNCIAS

- Persson, B.; Hedner, T.; Berglund, G. - Ketanserin in the essential hypertension: effects during rest and exercise. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 25: 307, 1983.
- De La Lande, I. S.; Cannell, V. A.; Waterson, J. G. - The interaction of serotonin and noradrenaline on the perfused artery. *Br. J. Pharmacol.* 28: 255, 1966.
- Van Nueten, J. M.; Janssen, P. A. J.; Van Beek, J.; Xhon. neux, R.; Verbeuren, T. J.; Vanhoutte, P. M. - Vascular effect of ketanserin (R 41468), a novel antagonist of 6-HT serotoninergic receptors. *J. Pharmac. Exp. Ther.* 218: 217, 1981.
- Leysen, J. E.; Awouters, F.; Kenis, L.; Laduron, P. M.; van denberk, J. Janssen, P. A. J. - Receptors binding profile of R 41468: a novel antagonist at 5-HT₂ receptors. *Life Sci* 2,7: 1015, 1981.
- Cohen, M, L.; Fuller, R. W.; Wiley, K. S. - Evidence for 5-HT₂ receptors mediating contraction in vascular smooth muscle. *J. Pharmac. Exp. Ther.* 218: 421, 1981.
- Page, I. H. - Serotonin (5-hydroxytryptamine). *Physiol. Rev* 34: 563, 1954.
- Kuhn, D. M.; Wolf, W. A.; Lovenberg, W. - Review of N role of the central serotoninergic neuronal system in blood pressure regulation. *Hypertension*, 2: 243, 1980.
- Persson, B.; Hedner, T.; Henning, M. - Cardiovascular effects in the rat of ketanserin, a novel 5-hydroxytryptamine receptor blocking agent. *J. Pharm. Pharmac.* 34: 442, 1982.
- De Cree, J.; Leenphoels, J.; De Cock, W.; Genkens, H. Verhaeger, H. - The antihypertensive effects of a pure and selective serotonin-receptor blocking agent (R 41468) in elderly patients. *Angiology*, 32: 137, 1981.
- Wenting, G. J.; Man In't Veld, A. J.; Woittiez, A. J.; Boomsma, F.; Schalekamp, M, A. D. H. - Treatment of hypertension with ketanserin a new selective 5-HT₂ receptor antagonist *Br. Med. J.* 284, 537, 1982.
- Andrén, L.; Svensson, A.; Dahlof, B.; Eggertsen, R.; Hansson, L. - Ketanserin in hypertension. Early clinical evaluation and dose finding study of a new 5-HT₂ receptor antagonist. *Acta. Med. Scand.* 214: 125, 1983.
- Pegram, B. L.; Kardon, M. B.; Frohlich, E. D. - Antihypertensive effects of ketanserin in chronically instrumented conscious spontaneously hypertensive rats. *The American Physiological Society. Fall Meeting, 1982 (resumo).*
- Hedner, T.; Persson, B.; Berglund, G. - Ketanserin, a novel 5-hydroxytryptamine antagonist: monotherapy in essential hypertension. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 16: 121, 1983.