

MODELOS EXPERIMENTAIS DO EMPREGO DE ANTAGONISTAS DO CÁLCIO NA HIPERTENSÃO ARTERIAL

ELISARDO C. VASQUEZ, A. M. CABRAL, M. R. MOYSÉS, J. G. MILL

Foi estudada a ação de antagonistas do cálcio (nifedipina e verapamil) sobre a pressão arterial e a frequência cardíaca em ratos acordados, em 3 condições: (a) normotensão, (b) hipertensão renovascular, modelo Goldblatt 1 rim e 1 "clip" e (c) hipertensão neurogênica, por desnervação dos barorreceptores sinu-aórticos. Os animais normotensos mostraram-se relativamente refratários à ação da nifedipina e do verapamil. Nos dois modelos de hipertensão arterial, as drogas mostraram-se como potentes anti-hipertensivos. Nos animais normotensos e na hipertensão renovascular, esse efeito foi acompanhado de taquicardia. Na hipertensão neurogênica, a taquicardia pré-existente foi diminuída pelo verapamil, mas não pela nifedipina. Os resultados obtidos indicam que o efetivo efeito vasodilatador desses antagonistas do cálcio é acompanhado de resposta cronotrópica dependente do estado funcional dos barorreceptores e do marca-passo cardíaco.

Os antagonistas do cálcio, ao contrário das catecolaminas adrenérgicas, causam diminuição do influxo de cálcio através da membrana, daí o nome de bloqueadores de canais lentos. Exercem, "in vitro", efeitos inotrópico, cronotrópico e dromotrópico negativos sobre o coração¹⁻⁵ e relaxamento da musculatura lisa vascular^{6,7}. Experimentos "in vivo" têm mostrado que a administração intravenosa dessas drogas causa efetiva hipotensão, tanto em indivíduos normotensos como hipertensos^{8,9} e em animais de experimentação^{10,11}.

Nos estudos realizados em indivíduos ou animais de experimentação intactos, os resultados descrevendo a ação dos antagonistas do cálcio sobre o marca-passo cardíaco são conflitantes. Por exemplo, o efeito hipotensor dessas drogas foi descrito como acompanhada de taquicardia^{8,12,13}, de bradicardia¹¹ ou sem alteração cronotrópica significativa¹⁴. Essas discrepâncias poderiam representar, em parte, diferenças no estado cronotrópico basal, observado imediatamente antes da administração das drogas, isto é, a resposta cronotrópica poderia representar o balanço entre a ação direta inibitória das drogas no coração e as respostas excitatórias dependentes dos barorreceptores desencadeadas pela hipotensão arterial.

Há indicações de que a nifedipina, um dos antagonistas do cálcio de crescente interesse na investigação experimental e clínica, exerce menor efeito

cronotrópico negativo "in vitro" que os demais antagonistas¹. No presente trabalho, foi nosso objetivo estudar a resposta hipotensora e cronotrópica da nifedipina e do verapamil no rato acordado, em 3 condições distintas: (a) normotensão, (b) hipertensão renovascular crônica, modelo Goldblatt 1 rim e 1 "clip", a qual é acompanhada de funcionamento normal dos barorreceptores arteriais e (c) hipertensão neurogênica aguda, a qual é acompanhada de taquicardia, resultante de intensa atividade eferente simpática sobre o marca-passo cardíaco e vasos de resistência, devida à desnervação dos barorreceptores sinu-aórticos.

MATERIAL E MÉTODOS

Os experimentos foram realizados em ratos Wistar machos, pesando 250 a 320 g, procedentes do biotério de pesquisa deste laboratório.

A hipertensão neurogênica aguda (NHR) foi obtida em 10 animais, usando-se anestesia com éter, por desnervação dos barorreceptores sinu-aórticos, segundo a técnica descrita por Krieger¹⁰ e Krieger e col.¹¹. Como controle, foi usado um grupo de 10 ratos normotensos (NCR), submetidos a intervenção cirúrgica fictícia. Os estudos sobre o efeito da nifedipina nesses dois grupos foram realizados 6 horas após as operações.

Professor-Adjunto, Laboratório de Cardiovascular, Depto. Ciências Fisiológicas, Centro Biomédico, UPES, Vitória, ES.
- Auxílio Financeiro: CNPq, FCAA e SRPPG-UFES

A hipertensão renal (RHR), em 10 animais (modelo Goldblatt 1 rim - 1 clip) foi obtida segundo a técnica descrita por Schaffenburg¹⁷, colocando-se um "clip" de prata na artéria renal esquerda e realizando-se nefrectomia direita. Os 10 animais de controle (NCR) foram submetidos somente à nefrectomia direita. As operações foram realizadas sob anestesia com éter. Os estudos nesses grupos foram realizados 30 dias após as operações.

Para a medida da pressão arterial, um tubo de polietileno (PE 10 conectado a PE 50), preenchido com solução salina heparinizada (40 U/ml), foi introduzido na aorta abdominal, via artéria femoral, sob anestesia com éter. Outro tubo (PE 50) foi introduzido na veia jugular para injetar a droga. Os tubos foram dirigidos subcutaneamente para região dorsal, exteriorizados e fixados perto da nuca. Com esse procedimento, foi possível medir, após um período de 6 horas de recuperação, no rato acordado, a pressão arterial e a frequência cardíaca.

Para registro da pressão arterial pulsátil (PAP) e média (PAM) foi utilizado um transdutor de pressão Gold Statham (modelo P23Dd) e um polígrafo termossensível Hewlett Packard (modelo 7754B). A frequência cardíaca (FC) foi avaliada, computando-se o número de sístoles por minuto, a partir da pressão arterial pulsátil.

A nifedipina* foi administrada em "bolus", através da veia jugular, na dose de 15 µg/kg. A droga foi dissolvida em uma solução composta de 2% de álcool etílico, 5% de polietileno-glicol-600, 1% de tween-80 e 92% de "salina". A solução foi protegida da luz durante a preparação e administração. O veículo não causou efeitos significativos sobre a pressão arterial e a frequência cardíaca basal.

Os efeitos da nifedipina sobre a PAM e FC foram continuamente observados, durante um período de 3 a 5 horas, ou até a completa recuperação dos níveis pré-existentes.

Os valores de PAM e da FC são expressos como média ± desvio-padrão da média.

O verapamil** foi administrado por infusão intravenosa (IV) (220 µg/kg/min) durante 30 min, através de uma bomba de perfusão Harvard (modelo 600-900).

Os efeitos da nifedipina e verapamil sobre a pressão arterial e frequência cardíaca foram continuamente observados, durante um período de 3 a 5 horas, ou até a completa recuperação dos níveis controles pré-existentes.

Para análise estatística foram utilizados os testes t de Student, pareado e não pareado, e a análise de variância.

RESULTADOS

As figuras 1 e 2 mostram que os níveis basais de PAM dos dois grupos NCR, 112 ± 3 e 109 ± 2 mmHg,

sofreram decréscimos significativos máximos de 6 a 9%, 1 minuto após a injeção de nifedipina. A recuperação dos níveis basais foi imediata, demorando no máximo 5 minutos. O período de hipotensão foi acompanhado de taquicardia significativa. Os valores basais de FC nesses grupos 374 ± 10 e 359 ± 4 bpm, atingiram incrementos máximos de 7 e 9%, respectivamente.

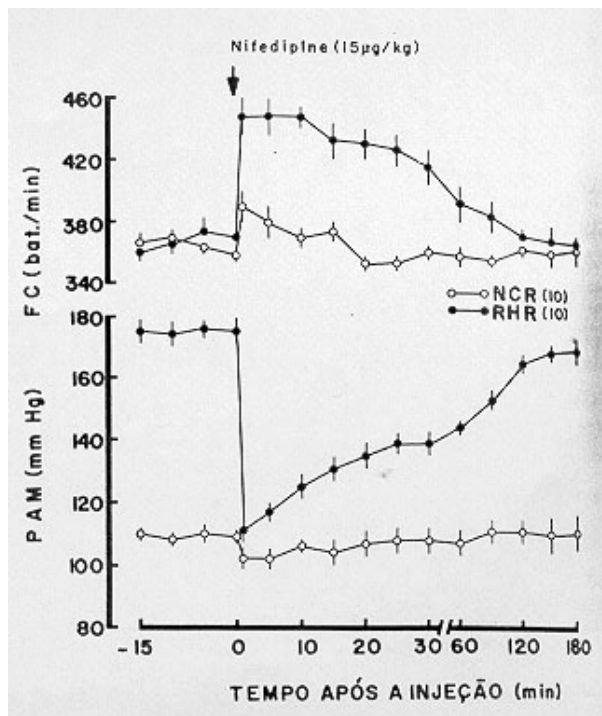


Fig. 1 - Evolução temporal da pressão arterial média (PAM) e da frequência cardíaca (FC), após a injeção de nifedipina em "bolus", em ratos com hipertensão renal (RHR) e nos respectivos controles (NCR). O número de animais por grupo está representado entre parênteses. Os valores representam a média ± desvio-padrão da média.

A figura 1 mostra o efeito hipotensor e a resposta cronotrópica da nifedipina no grupo RHR. A PAM basal (175 ± 4 mmHg) sofreu imediato e intenso decréscimo (37%, $p < 0,05$), atingindo níveis que não diferiram significativamente dos basais observados no grupo NCR. A recuperação dos níveis de controle de PAM foi gradativa, demandando 150 minutos, em média. A taquicardia nesse grupo foi intensa e prolongada. A FC basal (370 ± 10 bpm) sofreu um incremento máximo de 21% ($P < 0,05$), 1 minuto após a injeção, com subsequente regressão e completa normalização após 60 minutos.

A desnervação dos barorreceptores sinu-aórticos resultou em hipertensão arterial (135 ± 4 mmHg) e intensa taquicardia (461 ± 14 bpm), em relação ao grupo NCR (fig. 2). Os níveis de hipotensão (92 ± 4 mmHg), atingidos imediatamente após a injeção de nifedipina, foram maiores que no respectivo grupo NCR (102 ± 3 mmHg) e a recuperação dos níveis PAM basais demoraram 120 minutos, em média. Não

* (Adalat, fornecida pela Bayer do Brasil S/A).

** Dilarcoron, fornecido pelos Laboratórios Knoll S/A.

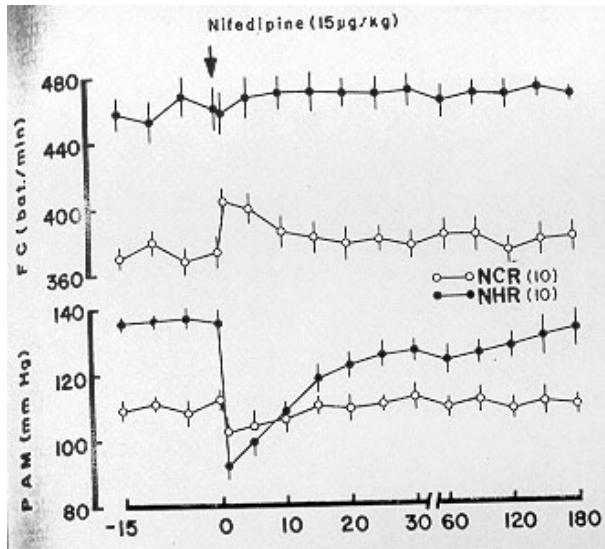


Fig. 2 - Evolução temporal da pressão arterial média (PAM) e da frequência cardíaca (FC), após a injeção de nifedipina em "bolus", em ratos com hipertensão neurogênica aguda (NHR), causada pela deservação dos barorreceptores sinu-aórticos, e nos respectivos controles (NCR). O número de animais por grupo está representado entre parênteses. Os valores indicam a média \pm desvio-padrão da média.

foi observado qualquer efeito significativo da droga sobre o estado pré-taquicárdico dos animais.

As figuras 3, 4 e 5 mostram registros típicos das alterações de PAP causadas pela nifedipina em 3 ratos: NCR, RHR, NHR, respectivamente. Os efeitos sobre a pressão sistólica foram mais nítidos do que sobre a diastólica, principalmente na RHR.

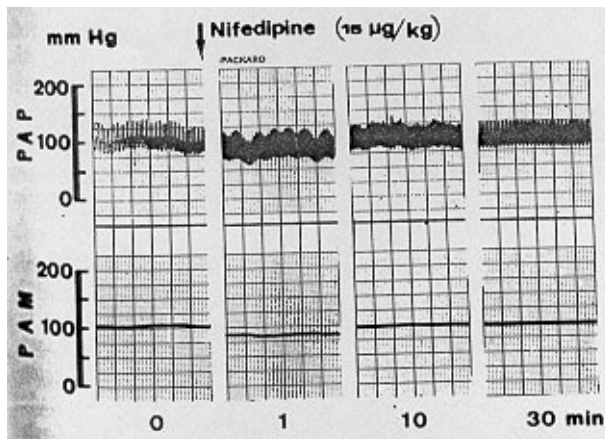


Fig. 3 - Registro típico das alterações de pressão arterial pulsátil (PAP) e média (PAM) causadas pela injeção de nifedipina em "bolus", em um rato normotenso de controle.

Os efeitos da infusão do verapamil estão ilustrados nas figuras 6 e 7. Nos ratos normotensos, verificou-se um progressivo decréscimo da pressão arterial, significativo após 5 a 15 min de infusão. A hipotensão máxima (-30% a -35%) foi verificada

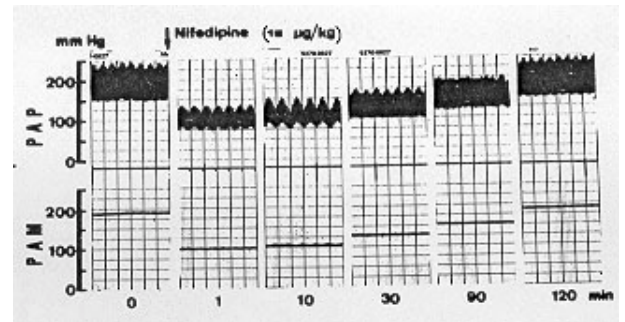


Fig. 4 - Registro típico das alterações de pressão arterial pulsátil (PAP) e média (PAM) causadas pela injeção de nifedipina em "bolus", em um rato com hipertensão renal crônica.

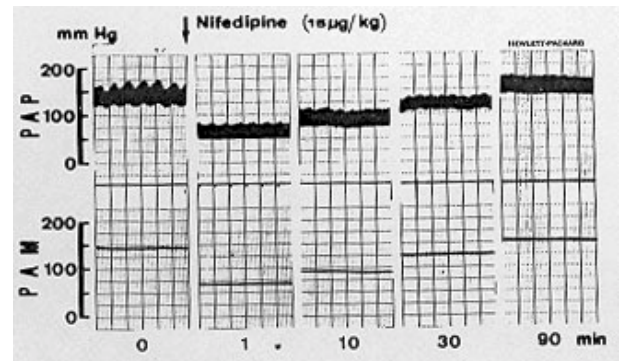


Fig. 5 - Registro típico das alterações de pressão arterial pulsátil (PAP) e média (PAM) causadas pela injeção de nifedipina em "bolus", em um rato com hipertensão neurogênica aguda.

aos 30 min. Nesses animais, o efeito hipotensor da droga foi acompanhado de progressiva taquicardia, a qual atingiu valores máximos aos 5 a 10 min de infusão. Em um grupo adicional de animais normotensos, verificou-se que essa taquicardia desaparecia por completo, após o duplo bloqueio farmacológico neurovegetativo, através de atropina e propranolol. Por outro lado, a "desmedulação" adrenal não impediu taquicardia.

Nos animais com hipertensão neurogênica, o efeito hipotensor foi mais rápido (-18%, aos 2 min de infusão) e significativamente maior que nos normotensos (-50% a -60%, dos 4 aos 30 min de infusão). A recuperação dos níveis de controle da pressão arterial média, após o término da infusão, também foi significativamente mais demorada nos animais com hipertensão neurogênica (90 min, em média) do que nos normotensos (5 min, em média). O efeito anti-hipertensivo do verapamil nesse modelo de hipertensão foi acompanhado de decréscimos significantes da taquicardia pré-existente (-8% a -11% após 2 a 5 min de infusão). Em um grupo adicional, verificou-se que a anestesia, através de uretana (800 mg/kg IV) causou, no rato normotenso, taquicardia similar àquela dos animais com hipertensão neurogênica. Sob essas condições, a infusão IV de verapamil reverteu a taquicardia nesses ratos normotensos, mas não nos portadores de hipertensão neurogênica. Em um grupo de animais normoten-

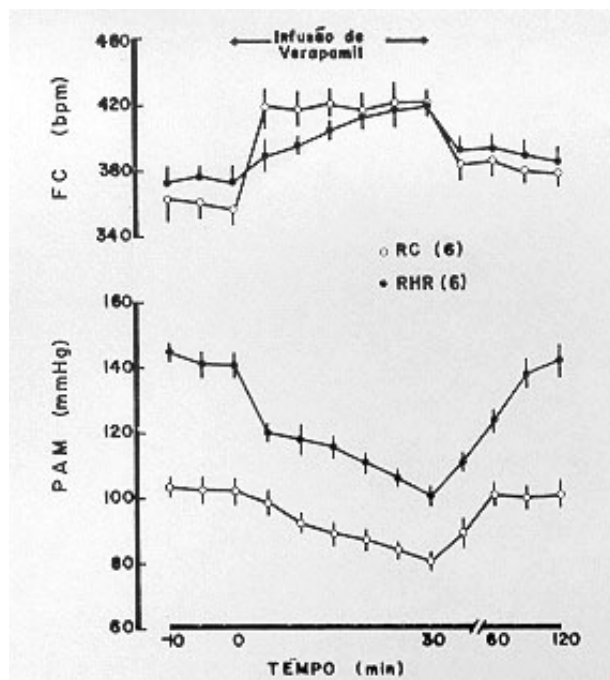


Fig. 6 - Efeitos da infusão de verapamil ($220 \mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$, iv) sobre a pressão arterial média (PAM) e a frequência cardíaca (FC), em ratos com hipertensão renovascular (RHR) e ratos normotensos de controle (RC). Os valores indicam a média \pm desvio-padrão da média. Entre parênteses, está indicando o número de animais por grupo.

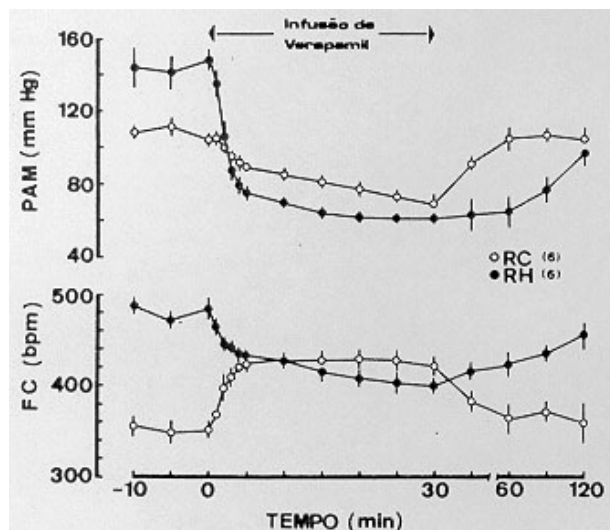


Fig. 7 - Efeitos da infusão de verapamil ($220 \mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$, iv) sobre a pressão arterial média (PAM) e a frequência cardíaca (FC), em ratos com hipertensão neurogênica aguda (RH) e ratos normotensos de controle (RC). Os valores indicam a média \pm desvio padrão da média. Entre parênteses, está indicando o número de animais por grupo.

sos e outro com hipertensão neurogênica, acordados, verificou-se que os efeitos da injeção IV de verapamil em "bolus" ($220 \mu\text{g}/\text{kg}$) causa efeitos qualitativamente similares aos obtidos com a infusão.

Na hipertensão renovascular, a infusão do verapamil causou progressivos decréscimos na pressão arterial média ($142 \pm 4 \text{ mmHg}$), 9% a 10%, aos 5 min de infusão ($p < 0,05$). Os valores

máximos de hipotensão (-40%) foram observados aos 30 min.

A recuperação dos níveis de controle da pressão arterial média ocorreu, em média, 90 min após o término da infusão. Em contraste com o grupo normotenso, a frequência cardíaca basal, no grupo com hipertensão renovascular ($373 \pm 10 \text{ bpm}$), aumentou gradativamente e atingiu valores máximos (+ 12%, $p < 0,05$) aos 30 min de infusão.

DISCUSSÃO

Embora os efeitos dos antagonistas do cálcio sobre a pressão arterial e a FC já tenham sido muito estudados, os resultados são descritos de modo conflitante. Por outro lado, só muito recentemente, foram realizados estudos em animais normotensos acordados^{9,13} e no modelo de NHR⁹.

Vários estudos têm mostrado que os antagonistas do cálcio (verapamil, nifedipina e diltiazem) exercem efeito inotrópico, cronotrópico e dromotrópico negativo, no coração isolado e efeito vasodilatador, nos vasos de resistência arterial isolados¹. Dentre eles, o verapamil parece ser o de maior potencial sobre o miocárdio e marca-passo, enquanto que a ação da nifedipina é mais marcante na musculatura lisa vascular. Portanto, quando administrados por via sistêmica, é de esperar que, em resposta à queda de pressão arterial, seja ativado, reflexamente, o sistema simpático, o qual deverá atenuar ou anular a ação direta dessas drogas sobre o coração. É de esperar que a nifedipina, a de menor ação cardíaca e maior ação vascular "in vitro", apresente uma ação hipotensora associada a cronotropismo aumentado ou pelo menos inalterado, "in vivo".

Os dados da literatura, relativos à resposta cronotrópica causada pelos antagonistas do cálcio, são conflitantes^{4,6-8}. Recentemente, Nakaya e col.¹² e Millard e col.¹³ mostraram, pela primeira vez, no cão acordado, que injeções em "bolus" de verapamil e nifedipina, em doses capazes de abaixar a pressão arterial em 10%, causavam um incremento de aproximadamente 90% na FC. Por outro lado, Vasquez e col.⁹, mostraram que a hipotensão causada pela infusão venosa de verapamil, no rato acordado, era acompanhada de taquicardia, a qual podia ser revertida pelo duplo bloqueio autonômico, através de atropina + propranolol. Por outro lado, os mesmos autores demonstraram que, na ausência do reflexo autonômico, causada pela desnervação dos barorreceptores, a hipotensão era acompanhada de decréscimos significantes na taquicardia simpático-dependente pré-existente. Cronotropismo negativo também foi constatado pelos mesmos autores, quando a taquicardia pré-existente era causada pelo anestésico uretano. Portanto, a resposta cronotrópica ao verapamil parece depender do estado cronotrópico pré-existente no indivíduo ou no animal de experimentação. Isso explica as discrepâncias observadas nos dados da literatura^{4-8,13,14}.

No presente trabalho, os dados mostram que a nifedipina, o antagonista do cálcio de menor ação inibitória direta sobre o marca-passo cardíaco causa,

no rato normotenso acordado, uma leve e fugaz hipotensão, acompanhada de taquicardia. Esses dados confirmam aqueles observados por outros autores, no cão normotenso acordado^{5,13}. O potente efeito anti-hipertensivo da nifedipina foi bastante visível quando administrada nos ratos com RHR, acordados, nos quais os barorreceptores, sabidamente, já se encontram fisiologicamente adaptados aos novos níveis de hipertensão arterial^{15,16}. Nesse grupo, a nifedipina reverteu totalmente a intensa RH, em apenas 1 minuto e o efeito hipotensor manteve-se por, aproximadamente, 3 horas. Isso vem confirmar a idéia de que, quanto mais elevada a tensão cálcio dependente da parede arteriolar acima do normal, maior o grau de relaxamento induzido pelo antagonista do cálcio¹.

O balanço entre a ação direta inibitória da nifedipina sobre o marca-passo e a ação reflexa excitatória barorreceptora-dependente mostrou que, de fato, a segunda prevalece sobre a primeira. Todavia, o resultado mais significativo foi aquele obtido no grupo com NHR. Essa hipertensão¹⁰ caracteriza-se por ser resultante de intensa atividade eferente simpática sobre o marca-passo e vasos de resistência, causada pela desnervação dos barorreceptores sinu-aórticos^{11,17,18}. A nifedipina foi capaz de neutralizar totalmente a hipertensão, todavia, não causou alterações cronotrópicas significativas, isto é, prevaleceu a ação excitatória simpática sobre o marca-passo. Esse dado contrastou com os do estudo sobre verapamil, o qual apresentou, nesse mesmo modelo de hipertensão, uma ação cronotrópica negativa⁹.

Em síntese, esses dados e aqueles da literatura mostram que, enquanto os animais e indivíduos normotensos são aparentemente refratários à ação hipotensora da nifedipina¹⁹⁻²⁰, a RHR e a hipertensão simpático-dependente foram totalmente revertidas. Por outro lado, a resposta cronotrópica a essa droga parece depender do estado funcional dos barorreceptores e, em última análise, do estado cronotrópico préexistente.

Os efeitos do verapamil sobre a pressão arterial e a frequência cardíaca têm sido extensivamente estudados em seres humanos e em animais de experimentação. No entanto, nossos dados são os primeiros a mostrar, no animal acordado, a ação dessa droga em ratos normotensos e com hipertensão neurogênica.

Os estudos sobre a ação direta do verapamil no coração isolado mostram que essa droga, a exemplo, da nifedipina, exerce efeito cronotrópico negativo¹⁻⁵. Nossos resultados demonstram que, nos animais com barorreceptores íntegros (normotensos e com hipertensão renovascular crônica), prevalece a ação reflexa sobre a ação direta cardíaca, resultando em hipotensão acompanhada de taquicardia. A participação dos barorreceptores nessa taquicardia reflexa ficou evidenciada com o duplo bloqueio neurovegetativo, através da atropina e propranolol, o qual impediu, por completo, a ocorrência de taquicardia¹⁸. Resultados similares também foram observados por Nakaya e col.¹²

em cães acordados. Todavia, esses resultados não descartam, por completo, uma possível ação direta dos antagonistas do cálcio sobre a sensibilidade dos barorreceptores²⁴ ou a interação dessa droga com os mecanismos autonômicos¹². Nossos resultados, obtidos com “desmedulação” adrenal em animais normotensos acordados, permitem descartar uma efetiva participação das catecolaminas adrenais; nas respostas cardiovasculares ao verapamil¹⁸. Outros investigadores¹¹ descrevem, no rato, um efeito hipotensor do verapamil acompanhado de bradicardia. Tais resultados poderiam ser decorrentes do uso de animais anestesiados. Isso ficou evidente ao mostrarmos que a anestesia, por si só, pode causar taquicardia e que essa tende a ser revertida pelo verapamil¹⁸.

O verapamil, em contraste com a nifedipina, tende a atenuar a intensa taquicardia simpático-dependente que acompanha a hipertensão neurogênica. Isso confirma as evidências de que esses dois antagonistas diferem na capacidade de atenuar a atividade intrínseca do marca-passo. Portanto, a resposta taquicárdica reflexa é mais evidente com o uso da nifedipina, em virtude de sua menor ação direta sobre o marca-passo. Na ausência funcional dos barorreceptores (hipertensão neurogênica), a ação direta do verapamil sobre o nódulo sinu-atrial foi mais efetiva, resultando em parcial regressão da taquicardia.

SUMMARY

Nifedipine and verapamil were studied in conscious, unrestrained rats, that were grouped as having normal blood pressure, renovascular hypertension, or neurogenic hypertension. The blood pressure of normotensive rats was almost refractory to the drugs. In renovascular and neurogenic hypertensive rats, the drugs induced a rapid fall of the blood pressure. Nifedipine, the strongest vasodilator, caused a greater increase in heart rate than verapamil, both in normotensive and renovascular hypertensive rats. In neurogenic hypertensive rats, hypotension was accompanied by a decrease in the pre-tachycardia after verapamil but not after nifedipine. The results show that the increased sympathetic tones masks the direct cardiac inhibitory action of the drugs, principally of nifedipine.

REFERÊNCIAS

1. Fleckenstein, A. - Calcium Antagonism in Heart and Smooth Muscle. New York, John Wiley, 1993.
2. Fleckenstein, A. - Specific pharmacology of calcium in myocardium cardiac pacemakers, and vascular smooth muscle. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 17: 49, 1977.
3. Fleckenstein, A. - History of calcium antagonists. *Circ. Res.* 52 (Supl. D): 3, 1983.
4. Henry, P. D. - Comparative pharmacology of calcium antagonists: Nifedipine, verapamil and diltiazem. *Am. J. Cardiol.* 46: 1047, 1980.
5. Millard, R. W., Lathrop, D. A.; Grupp, G.; Ashraf, M.; Grupp I. L.; Schwartz, A. - Differential cardiovascular effects of calcium channel-blocking agents: potential mechanisms. *Am J. Cardiol.* 49: 499, 1982.

6. Jones, D. R.; Phelan, E. L. - Vascular reactivity of salineperfused mesenteric arteries of genetically hypertensive (GH) rats: the role of calcium ions. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. Suppl.* 3: 105, 1976.
7. Mikkelsen, E.; Anderson, K. E.; Pedersen, O. L. - Verapamil and nifedipina inhibition of contractions induced by potassium and noradrenaline in human mesenteric arteries and veins. *Acta Pharmacol. Toxicol.* 44: 110, 1979.
8. Vincenzi, M.; Allegri, P.; Gabaldo, S.; Maiolino, P.; Ometto, R. - Hemodynamic effects caused by i.v. administration of verapamil. *Arzneim. Forsch.* 26: 1221, 1976.
9. Rowe, G. G.; Stenlund, R. R.; Thomsen, J. H.; Corliss, R. J.; Sialer, S. - The systemic and coronary hemodynamic effects of iproveratril. *Arch. Int. Pharmacodyn.* 193: 381, 1971.
10. Angus, J. A.; Richmond, D. R.; Dhumma-Upakorn, P.; Cobbin, L. B.; Goodman, A. H. - Cardiovascular action of verapamil in the dog with particular reference to myocardial contractility and atrioventricular conduction. *Cardiovasc. Res.* 10: 623, 1976.
11. Oates, H. P.; Soker, L. M.; Stokes, G. S. - Verapamil as a hypotensive agent: a comparison, in the anesthetized rat, with hydralazine, dioxide and nitroprusside. *Clin. Exp. Hypertension*, 1: 473, 1979.
12. Nakaya, H.; Schwartz, A.; Millard, R. W. - Reflex chronotropic and inotropic effects of calcium channel-blocking agents in conscious dogs. *Circ. Res.* 52: 302, 1983.
13. Millard, R. W., Grupp, G.; Grupp, I. L.; DiSalvo, J.; DePover, A.; Schwartz, A. - Chronotropic, inotropic, and vasodilatador actions of diltiazem, nifedipine, and verapamil: a comparative study of physiological responses and membrane receptor activity. *Circ. Res.* 52 (Suppl. I): 1-29, 1983.
14. Lewis, B. S.; Mitha, A. S.; Gotsman, M. S. - Immediate haemodynamic effects of verapamil in man. *Cardiology*, 60: 366, 1976.
15. Krieger, E. M. - Neurogenic hypertension in the rat. *Circ. Res.* 15: 511, 1964.
16. Krieger, E. M.; Vasquez, E. C.; Trindade, Jr., A. S.- Heart rate changes in neurogenic hypertension. In: Szentivanyi M. Juhasz-Nagy, A., ed. - Factors that influence Adrenergic Mechanisms in the Heart. *Adv. Physiol. Sci.* Budapest, Pergamon Press and Akadémiai Kiadó, 1980. v. 27. p. 11.
17. Schaffenburg, C. A. - Device to control constriction of main renal artery for production of hypertension in small animals. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 101: 76, 1959.
18. Vasquez, E. C.; Mill, J. C.; Cabral, A. M. - Effects of verapamil on blood pressure and heart rate in neurogenic hypertensive rats. *Eur. J. Pharmacol.* 105: 215, 1984.
19. Krieger, E. M.; Salgado, H. C.; Micheline, L. C. - Resetting of the baroreceptors. *Cardiovascular Physiology* iv. ed. O. Guyton, A. C.; ed. Baltimore, University Park Press, 1982. v. 26 p. 119-146.
20. 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. 1980. p. 413.
21. 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.
22. Lederballe, P. O.; Christenses, N. J.; Ramsch, K. D. - Comparison of acute effects of nifedipine in normotensive and hypertensive men. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2: 357, 1980.
23. MacGrecor, G. A.; Markandu, N. D.; Bayliss, J.; Brown, M.; Roulston, J. E. - Circunstantial evidence that an abnormality of calcium transport may be important in essential by hypertension. *Clin. Sci.* 60: 6P, 1981.
24. Kunze, D. L. - Calcium and magnesium sensitivity of as carotid baroreceptor reflex in cats. *Circ. Res.* 45: 815, 1979