

Avaliação da Função Barorreflexa em Ratos Jovens Espontaneamente Hipertensos

Evaluation of Baroreflex Function in Young Spontaneously Hypertensive Rats

Vitor E. Valenti^{1,2}, Celso Ferreira^{1,2}, Adriano Meneghini², Marcelo Ferreira², Neif Murad², Celso Ferreira Filho^{1,2}, João Antônio Correa², Luiz Carlos de Abreu², Eduardo Colombari²

Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP)¹, São Paulo, SP; Faculdade de Medicina do ABC², Santo André, SP - Brasil

Resumo

Fundamento: A literatura tem descrito dados contraditórios em relação ao início da diminuição da função barorreflexa em ratos espontaneamente hipertensos.

Objetivo: Este estudo foi realizado para avaliar a função barorreflexa em ratos jovens de 13 semanas espontaneamente hipertensos.

Métodos: Foram estudados ratos machos Wistar Kyoto (WKY) (n=15) e ratos espontaneamente hipertensos (REH) de 13 semanas (n=15). Cânulas foram inseridas na artéria aorta abdominal através da artéria femoral direita para medir a pressão arterial média (PAM) e a frequência cardíaca (FC). A função barorreflexa foi calculada como a derivada da variação da FC em função da variação da PAM ($\Delta FC/\Delta PAM$), quando submetida a teste com uma dose depressora de nitroprussiato de sódio (50 μ g/kg) e com uma dose pressora de fenilefrina (8 μ g/kg) através de cânula inserida na veia femoral direita em ratos espontaneamente hipertensos e WKY. Diferenças com um valor de $p < 0.05$ foram consideradas estatisticamente significantes.

Resultados: Ratos espontaneamente hipertensos: $\Delta PAM = 43,5 \text{ mmHg} \pm 5,2$, $\Delta FC = -59,7 \text{ ppm} \pm 17,9$ e $\Delta FC/\Delta PAM = 1,3 \text{ ppm/mmHg} \pm 0,1$ testados com fenilefrina; Wistar Kyoto: $\Delta PAM = 56 \text{ mmHg} \pm 3$, $\Delta FC = -114,9 \text{ ppm} \pm 11,3$ e $\Delta FC/\Delta PAM = 1,9 \text{ ppm/mmHg} \pm 0,3$ testados com fenilefrina; ratos espontaneamente hipertensos: $\Delta PAM = -45,6 \text{ mmHg} \pm 8,1$, $\Delta FC = 40,1 \text{ ppm} \pm 11,6$ e $\Delta FC/\Delta PAM = 0,9 \text{ ppm/mmHg} \pm 0,5$ testados com nitroprussiato de sódio; Wistar Kyoto: $\Delta PAM = -39,8 \text{ mmHg} \pm 6,2$, $\Delta FC = 51,9 \text{ ppm} \pm 21,8$ e $\Delta FC/\Delta PAM = 1,4 \text{ ppm/mmHg} \pm 0,7$ testados com nitroprussiato de sódio (* $p < 0,05$; # $p < 0,01$; & $p < 0,001$).

Conclusão: Nossos resultados mostram que ratos espontaneamente hipertensos de 13 semanas apresentaram redução da função barorreflexa quando testados com fenilefrina. (Arq Bras Cardiol 2009;92(3): 216-221)

Palavras-chave: Hipertensão; barorreflexo/controle, sistema nervoso central, idade de início.

Summary

Background: The literature describes contradictory data regarding the onset of the baroreflex reduction in spontaneously hypertensive rats.

Objective: This investigation was undertaken to evaluate the baroreflex function in 13-week-old spontaneously hypertensive rats.

Methods: Male Wistar Kyoto (n=15) and spontaneously hypertensive rats (n=15) aged 13 weeks were studied. Cannulas were inserted in the abdominal aortic artery through the right femoral artery to measure mean arterial pressure and heart rate. Baroreflex function was calculated as the derivative of the variation of HR in function of the MAP variation ($\Delta \text{heart rate}/\Delta \text{mean arterial pressure}$) tested with a depressor dose of sodium nitroprusside (50 μ g/kg) and with a pressor dose of phenylephrine (8 μ g/kg) in the right femoral venous approach through an inserted cannula in awake spontaneously hypertensive rats and Wistar-Kyoto. Differences with p values < 0.05 were considered statistically significant.

Results: Spontaneously hypertensive rats: $\Delta \text{mean arterial pressure} = 43.5 \text{ mmHg} \pm 5.2$, $\Delta \text{heart rate} = -59.7 \text{ ppm} \pm 17.9$ and $\Delta \text{heart rate}/\Delta \text{mean arterial pressure} = 1.3 \text{ ppm/mmHg} \pm 0.1$ tested with phenylephrine; Wistar Kyoto: $\Delta \text{mean arterial pressure} = 56 \text{ mmHg} \pm 3$, $\Delta \text{heart rate} = -114.9 \text{ ppm} \pm 11.3$ and $\Delta \text{heart rate}/\Delta \text{mean arterial pressure} = 1.9 \text{ ppm/mmHg} \pm 0.3$ tested with phenylephrine; spontaneously hypertensive rats: $\Delta \text{mean arterial pressure} = -45.6 \text{ mmHg} \pm 8.1$, $\Delta \text{heart rate} = 40.1 \text{ ppm} \pm 11.6$ and $\Delta \text{heart rate}/\Delta \text{mean arterial pressure} = 0.9 \text{ ppm/mmHg} \pm 0.5$ tested with sodium nitroprusside; Wistar Kyoto: $\Delta \text{mean arterial pressure} = -39.8 \text{ mmHg} \pm 6.2$, $\Delta \text{heart rate} = 51.9 \text{ ppm} \pm 21.8$ and $\Delta \text{heart rate}/\Delta \text{mean arterial pressure} = 1.4 \text{ ppm/mmHg} \pm 0.7$ tested with sodium nitroprusside (* $p < 0.05$; # $p < 0.01$; & $p < 0.001$).

Conclusion: Our results showed that 13-week-old spontaneously hypertensive rats presented reduced baroreflex function when tested with phenylephrine. (Arq Bras Cardiol 2009;92(3): 205-209)

Key words: Hypertension; baroreflex/control; central nervous system; age of onset.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Vitor E. Valenti •

Departamento de Morfologia e Fisiologia - Faculdade de Medicina do ABC - Avenida Lauro Gomes, 2000 - Vila Sacadura Cabral - 09060-870 - Santo André, SP - Brasil
E-mail: valenti@unifesp.br

Artigo recebido em 11/01/08; artigo revisado enviado em 08/02/08; aceito em 20/02/08.

Introdução

Diversos fatores (neurais, humorais, miogênicos) estão envolvidos no aparecimento da hipertensão e diferentes modelos animais são usados para estudar essa patologia, tais como o modelo de hipertensão renal, o modelo de hipertensão DOCA-sal, o modelo de hipertensão neurogênica e o modelo genético de hipertensão em ratos espontaneamente hipertensos (REH). REH é um modelo adequado para estudar o desenvolvimento da hipertensão, por que é similar ao ser humano com hipertensão essencial. Essas similaridades incluem uma predisposição genética à hipertensão arterial sem etiologia específica, aumento da resistência vascular periférica sem expansão de volume e respostas similares ao tratamento medicamentoso¹.

Na fisiologia cardiovascular, o barorreflexo ou reflexo barorreceptor é um dos mecanismos homeostáticos do corpo para manter a pressão arterial. Ele fornece uma alça de *feedback* negativo na qual um aumento na pressão arterial causa, de forma reflexa, uma diminuição na pressão arterial; de forma similar, uma diminuição na pressão arterial causa a depressão do barorreflexo, fazendo a pressão arterial aumentar. O sistema baseia-se em neurônios especializados (barorreceptores) no arco aórtico, seios carotídeos e outros lugares para monitorar alterações na pressão arterial e transmiti-las ao tronco cerebral. Alterações subseqüentes na pressão arterial são mediadas pelo sistema nervoso autônomo². Estudos anteriores do desenvolvimento da função barorreflexa em ratos jovens espontaneamente hipertensos mostraram resultados conflitantes, quando comparados a ratos normotensos (Wistar-Kyoto - WKY)³. Morrison e cols.⁴ relataram que a função barorreceptora era aproximadamente igual entre REH e WKY de 15 semanas. Entretanto, estudos realizados por Lundin e cols.⁵ mostraram que REH da mesma idade apresentavam função barorreflexa reduzida. Um conhecimento preciso do desenvolvimento de dano à função barorreflexa é essencial para entender a hipertensão como um processo patológico^{6,7}. Tendo em vista esses dados conflitantes, nosso objetivo foi avaliar a função barorreflexa em REH de 13 semanas testados com nitroprussiato de sódio e fenilefrina e verificar se haveria uma redução da função barorreflexa nesta faixa etária.

Método

Animais

Os animais receberam cuidados de acordo com os "Principles of Laboratory Animal Care" elaborados pelo National Institutes of Health (National Institutes of Health publicação n.º. 96-23, revisado, 1996) e o estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética para Estudos em Animais de nossa Universidade (n.º 1071/06). Os experimentos foram conduzidos em ratos machos espontaneamente hipertensos (REH) (13 semanas de idade, 260-300 gramas, n=15) e ratos Wistar-Kyoto (WKY) (13 semanas de idade, 260-300 gramas, n=15), obtidos do Centro de Desenvolvimento de Modelos Experimentais para a Medicina e Biologia (CEDEME). A temperatura foi monitorada e mantida a 22°C, com umidade do ar de quase 60% e o ciclo claro-escuro foi controlado e

estabelecido como sendo 12 horas cada. Os animais tinham livre acesso a comida e água.

Medida da pressão arterial em ratos acordados

Sob anestesia com halotano, uma cânula de polietileno (PE 10 conectada a PE 50) foi inserida na aorta abdominal através da artéria femoral para medir a pressão arterial média (PAM) e frequência cardíaca (FC). Uma segunda cânula foi inserida na veia femoral para administração de medicamento. As duas cânulas foram inseridas subcutaneamente e expostas nas costas do animal para permitir o acesso quando o animal estava consciente. A PAM foi medida com um transdutor de pressão tipo "strain-gauge" (Statham P23Db) conectado a um pré-amplificador de corrente direta de baixo nível acoplado a polígrafo (Beckman, modelo R-611). A FC foi derivada das ondas de pressão arterial com um cardiocômetro (acoplador tipo 9875B). Os estudos foram feitos em ratos acordados 24 horas após os procedimentos cirúrgicos, para permitir a recuperação dos efeitos anestésicos pelos animais. Os experimentos foram iniciados aproximadamente 30 minutos após o período de adaptação às condições de luminosidade e som do laboratório⁸.

Teste barorreflexo

O barorreflexo foi testado com uma dose pressora de fenilefrina (FE-bolus-8µg/kg IV; Sigma Chemical) e doses depressoras de nitroprussiato de sódio (NPNa-bolus-50µg/kg IV; RBI)⁹. O barorreflexo foi calculado como uma derivação da FC em função de variação da PAM ($\Delta FC/\Delta PAM$)¹⁰. Houve um intervalo de pelo menos 15 minutos entre as infusões para a recuperação de valores basais.

Análise estatística

Os valores são apresentados como médias \pm desvios-padrão das médias. Foram comparadas as FC, PAM, ΔFC , ΔPAM e $\Delta FC/\Delta PAM$ entre REH e WKY. Após a avaliação das distribuições pelo teste de normalidade de Kolmogorov, o teste *t* de Student foi utilizado para verificar as diferenças entre as distribuições normais e o teste de Mann-Whitney para examinar as diferenças entre distribuições não-paramétricas. O nível de significância foi estabelecido em $p < 0,05$ para todos os testes estatísticos.

Resultados

O peso corporal não apresentou diferença significativa entre ratos espontaneamente hipertensos (REH) (270g \pm 8) e Wistar-Kyoto (WKY) (298g \pm 5) ($p > 0,05$). Os REH apresentaram frequência cardíaca (FC) ($p < 0,05$) e pressão arterial média (PAM) ($p < 0,05$) mais altas (Tabela 1). De acordo com a literatura, esperávamos PAM e FC mais altas em REH de 13 semanas. A ΔFC (Figura 1A) e ΔPAM (Figura 1B) apresentaram diferença significativa entre os grupos quando a sensibilidade barorreflexa foi submetida a teste com FE. A variação dos parâmetros cardiovasculares estava reduzida em REH (ΔFC : $p < 0,05$; ΔPAM : $p < 0,001$). A Figura 2A e a Figura 2B mostram que não há diferenças significantes em relação ao ΔFC ($p > 0,05$) e ΔPAM ($p > 0,05$) quando testados com NPNa.

Artigo Original

Tabela 1 - Análise comparativa de peso e variáveis cardiovasculares em REH e WKY

Variável Cardiovascular	REH	WKY
#Peso (gramas)	269,7 ± 12	298 ± 14,6
PAM (mmHg)	169,07 ± 4,85*	107,03 ± 6,97
FC (ppm)	466,19 ± 1,33*	371,1 ± 42,7

PAM - pressão arterial média; FC - frequência cardíaca; PPM - Pulsos por minuto; mmHg - milímetros de mercúrio. *Animais foram pesados antes dos procedimentos cirúrgicos. * $p < 0,05$.

Ratos WKY mostraram uma variação maior de PAM, enquanto os REH apresentaram uma maior variação de FC.

A função barorreflexa ($\Delta FC/\Delta PAM$) foi submetida a teste com FE e NPNa. Uma diferença significativa foi observada entre os grupos, com valores mais altos entre os ratos WKY ($p < 0,01$) (Figura 3A). Além disso, os valores médios de $\Delta FC/\Delta PAM$ testados com NPNa também foram mais altos em ratos WKY ($p > 0,05$) (Figura 3B).

Discussão

O objetivo do nosso estudo foi avaliar a função barorreflexa

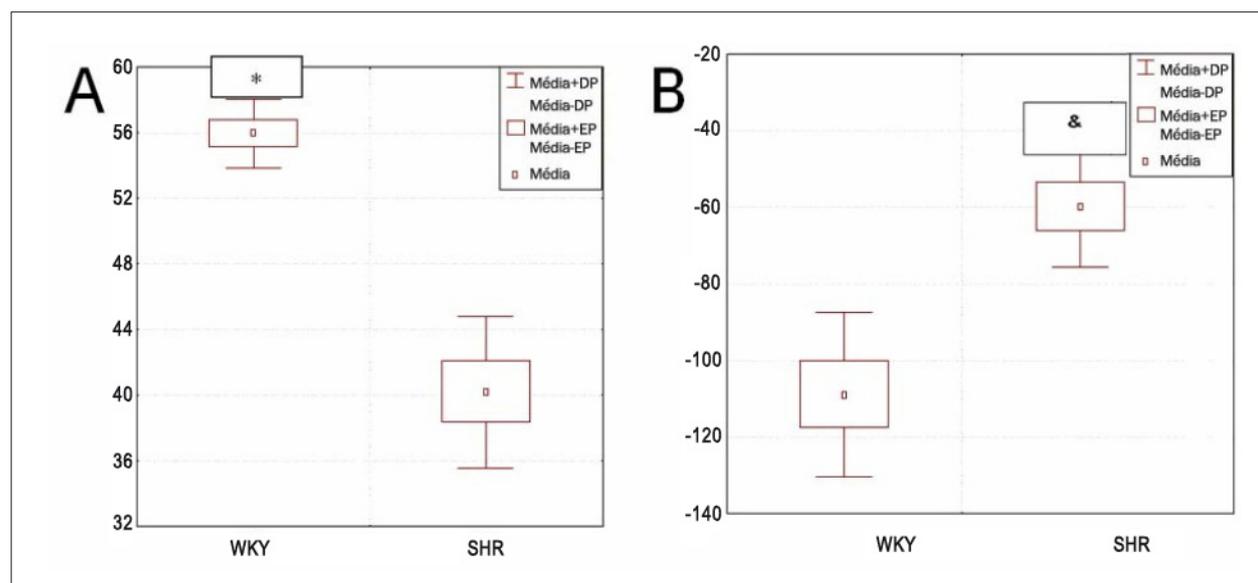


Fig. 1 - Avaliação da função barorreceptora in REH (n=15) e WKY (n=15) testados com FE: A - ΔFC (ppm) e B - ΔPAM (mmHg). * $p < 0,05$; $\ddagger p < 0,001$.

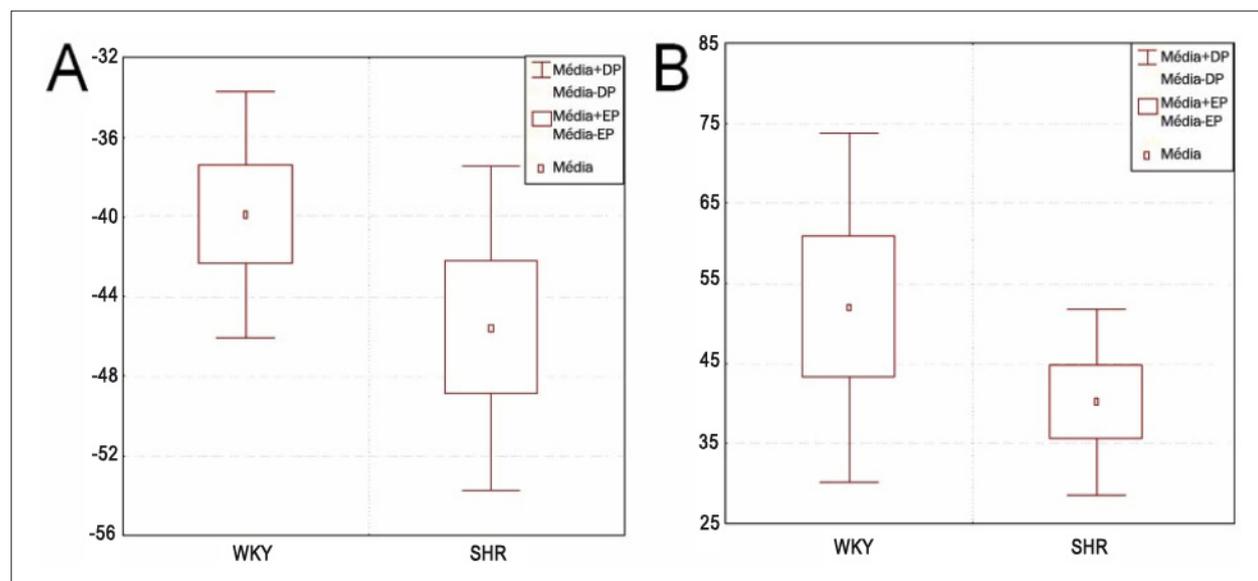


Fig. 2 - Avaliação da função barorreceptora in REH (n=15) e WKY (n=15) testados com NPNa: A - ΔFC (ppm) e B - ΔPAM (mmHg).

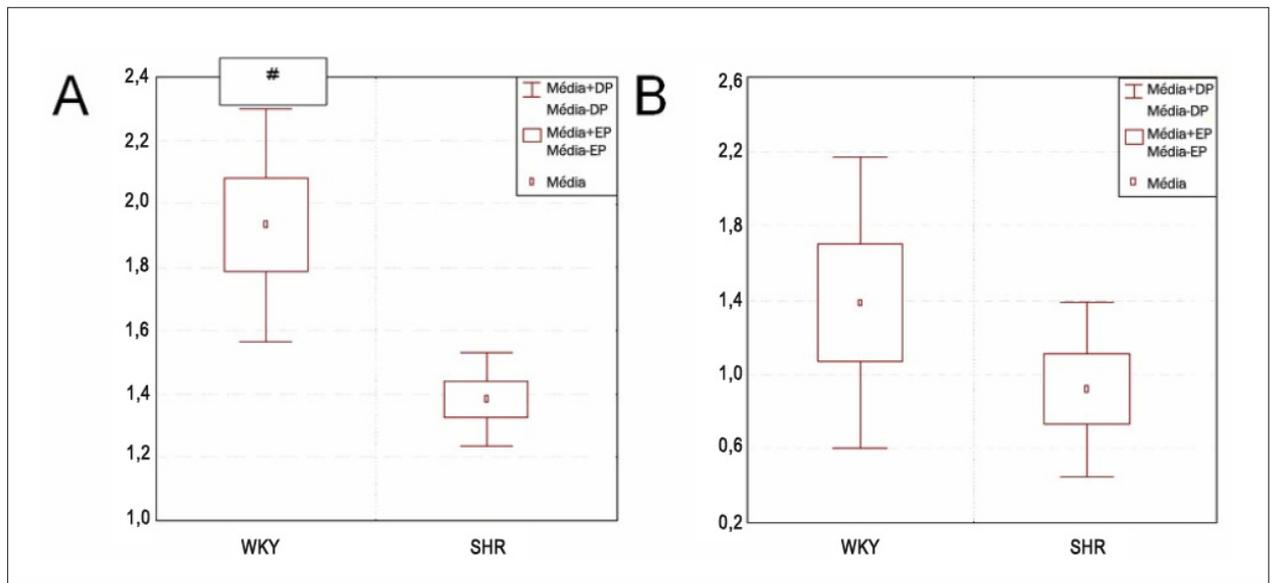


Fig. 3 - Avaliação da função barorreflexa ($\Delta FC/\Delta PAM$, ppm/mmHg) em REH ($n=15$) e WKY ($n=15$) testados com FE (A) e NPNa (B); * $p<0,05$.

em ratos espontaneamente hipertensos (REH) de 13 semanas testados com nitroprussiato de sódio (NPNa) e fenilefrina (FE) e verificar diferenças entre esse modelo de estudo e ratos Wistar-Kyoto (WKY) da mesma idade. De acordo com nossos dados, foi observado que a sensibilidade barorreflexa, quando submetida a teste com FE, estava diminuída em REH de 13 semanas. A variação na Pressão Arterial Média (ΔPAM), na frequência cardíaca (ΔFC) e $\Delta FC/\Delta PAM$, quando submetidas a teste com FE, estavam significativamente mais altas em ratos WKY, enquanto REH mostraram ΔPAM mais alto.

Os mecanismos que causam a redução da função barorreflexa ainda não são completamente entendidos em REH¹¹. Alguns estudos demonstraram que o corpo da carótida em REH adultos é significativamente maior do que em ratos normotensos¹²⁻¹⁴, enquanto outros estudos indicaram que a diminuição da função barorreflexa em REH é devida a déficits nos níveis de norepinefrina, epinefrina e dopamina no corpo da carótida¹⁴⁻¹⁶ e áreas do bulbo raquidiano (medulla oblongata) que regulam o sistema cardiovascular^{4,8}. Há também relatos que em REH, as densidades do receptor AT1 da angiotensina estão aumentadas, quando comparadas com os níveis em ratos controle normotensos^{17,18}. Rossi e cols.¹⁹ indicaram que mecanismos receptores de endotelina endógenos estão envolvidos na hipertensão observada em REH. Além disso, investigações recentes descreveram a importância do estresse oxidativo²⁰, óxido nítrico²¹ e da pequena GTPase rho-quinase²², durante o desenvolvimento da função barorreflexa em REH. Bertagnoli e cols.²⁰ sugeriram que treinamento físico reduz o estresse oxidativo, o qual está associado a uma melhora na sensibilidade barorreflexa de REH. Waki e cols.²¹ demonstraram que a atividade do óxido nítrico sintase do bulbo raquidiano de REH está aumentada quando comparados a ratos WKY; ela tem um papel importante na manutenção da hipertensão e diminuição do ganho do reflexo barorreceptor cardíaco, que são características desse modelo animal. De acordo com Ito e

cols.²², embora a inibição da rho-quinase endógena no bulbo raquidiano aumente o controle barorreflexo da FC em ratos WKY e REH, ela melhora a função barorreflexa comprometida em REH. Estudos prévios que descreveram uma diferença significativa na pressão arterial entre ratos WKY e REH de 3 semanas²³ ou ao nascimento²⁴ foram baseados na análise de um número pequeno de animais. Entretanto, a idade na qual a função barorreflexa começa a diminuir em REH ainda não foi confirmada.

Nossos achados mostraram que REH apresentavam respostas depressoras mais baixas com FE, mas respostas depressoras mais altas com NPNa, quando comparados com ratos WKY. Nós não esperávamos esses dados contraditórios. Gonzalez e cols.²³ estimularam eletricamente os nervos aórticos de REH de 15 semanas usando uma grande variedade de frequências de estímulos. As respostas depressoras produzidas por tais estímulos foram significativamente menores em REH do que as observadas em ratos WKY. O mesmo estudo relatou que a inibição da atividade do grande nervo esplênico devido à estimulação do nervo aórtico era significativamente menor em REH do que em ratos WKY e a atividade nervosa simpática controle era maior em REH do que em ratos WKY. Judy e cols.^{24,25} examinaram a função barorreceptora através da variação espontânea da PAM e a atividade nervosa simpática em REH e ratos WKY entre 5 e 40 semanas de idade e verificaram que REH jovens (5 semanas) apresentavam sensibilidade barorreflexa reduzida. Entretanto, a variação na FC não foi avaliada como fizemos em nosso estudo.

Ohta e cols.²⁶ relataram alterações nos componentes aferentes do quimiorreflexo e do barorreflexo em REH de 15 semanas através da estimulação do nervo depressor aórtico (estímulo depressor) e do nervo do seio carotídeo (estímulo pressor). Eles observaram respostas depressoras mais altas em ratos WKY e respostas pressoras mais altas em REH. Lee e cols.²⁷ mediram as respostas dos barorreceptores

em REH de 6 a 10 meses de idade através da estimulação elétrica do nervo glossofaríngeo e observaram respostas depressoras mais altas em REH; entretanto, a bradicardia estava reduzida em REH. Nesse estudo, nossa hipótese era que os REH apresentariam respostas depressoras e pressoras mais baixas; tal fato não foi observado nas respostas da FC à administração de NPNa intravenosa. Aspectos metodológicos podem explicar as diferenças de resultados entre esses estudos citados acima, já que eles utilizaram procedimentos diferentes para avaliar as respostas pressora e depressora e não encontramos nenhum estudo que tivesse avaliado a função barorreflexa submetida a teste com FE e NPNa em REH com menos de 14 semanas de idade. É possível que REH não tenham mostrado aumento na variabilidade da PAM, bem como ratos WKY com FE, devido ao fato de apresentarem hipertensão arterial.

Nossos achados indicaram que ratos machos espontaneamente hipertensos de 13 semanas apresentavam diminuição da função barorreflexa. Entretanto, dados conflitantes foram descritos na literatura, os quais observaram uma diminuição na função barorreflexa em REH jovens quando avaliados através do controle da atividade simpática. Diferentes estudos mostraram que a função barorreflexa em REH jovens é aproximadamente igual^{4,5} ou está diminuída^{25,26} quando comparada à de ratos WKY. O estudo de Morrison e Whitehorn⁴ demonstraram que a hiperreatividade em REH de 15 semanas não se correlacionou com o reflexo barorreceptor, o qual foi aproximadamente similar ao dos ratos WKY e os autores concluíram que isso pode não confirmar que a diminuição da função barorreflexa em REH jovens seja devida à sua hiperreatividade simpática. Ricksten e cols.²⁸ relataram variações espontâneas em PAM, FC e a média retificada da atividade do nervo esplâncnico maior em REH e WKY de 15 semanas acordados e não submetidos a qualquer procedimento. A variabilidade na PAM não foi significativamente diferente, mas a variabilidade da FC mostrou uma tendência a ser mais baixa em REH. A variabilidade na atividade do nervo esplênico também não foi significativamente diferente entre REH e WKY. Nossos dados também mostraram uma variabilidade de FC menor em REH, mas no estudo de Rickstein e cols.²⁸, a variabilidade não foi testada com medicamentos. Nagai e cols.²⁹ compararam a atividade autonômica e a sensibilidade barorreflexa em

grupos de REH e WKY acordados, pareados por idade, com 4 a 14 semanas de idade. Eles verificaram que os índices sensíveis a prazosina e atropina estavam associados com aumento na pressão arterial em ambos os grupos e também observaram que as respostas pressora e depressora não eram estatisticamente diferentes entre REH e WKY. É possível que esses resultados não corroborem nossos dados por que eles utilizaram medicamentos diferentes.

Embora os WKY apresentassem maior variabilidade dos parâmetros cardiovasculares, quando o Δ PAM foi submetido a teste com NPNa, os REH mostraram valores mais altos em comparação com os WKY. Não observamos nenhuma evidência na literatura de que o fármaco fornece informações mais confiáveis acerca da função barorreflexa. Acreditamos que a FE é o fármaco mais confiável para avaliar a função barorreflexa quando comparada ao NPNa, considerando que este último causa venodilatação e pode influenciar o retorno venoso cardíaco e prejudicar o Δ FC, Δ PAM e, conseqüentemente, o Δ FC/ Δ PAM³⁰.

Em conclusão, demonstramos que REH de 13 semanas apresentaram uma diminuição significativa da função barorreflexa quando testados com FE.

Contribuição dos autores

Todos os autores participaram do delineamento do estudo e também da elaboração do manuscrito, bem como de sua aprovação final.

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação Acadêmica

Este artigo é parte de tese de Doutorado de Vitor E. Valenti pela Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina - UNIFESP/EPM.

Referências

1. Frohlich ED. Hypertension 1986. Evaluation and treatment--why and how. Postgrad Med. 1986; 80 (7): 28-36, 41-6.
2. Guyenet PG. The sympathetic control of blood pressure. Nat Rev Neurosci. 2006; 7 (5): 335-46.
3. Sato MA, Schoorlemmer GH, Menani JV, Lopes OU, Colombari E. Recovery of high blood pressure after chronic lesions of the commissural NTS in SHR. Hypertension. 2003; 42 (4): 713-8.
4. Morrison SF, Whitehorn D. Baroreceptor reflex gain is not diminished in spontaneous hypertension. Am J Physiol. 1982; 243 (5): R500-5.
5. Lundin S, Ricksten SE, Thoren P. Interaction between mental stress and baroreceptor control of heart rate and sympathetic activity in conscious spontaneously hypertensive (SHR) and normotensive (WKY) rats. J Hypertens Suppl. 1983; 1 (2): 68-70.
6. Nunes Filho JR, Debastiani D, Nunes AD, Peres KG. Prevalence of cardiovascular risk factors in adults living in Luzerna, Santa Catarina, in 2006. Arq Bras Cardiol. 2007; 89 (5): 289-93, 319-24.
7. Cavalcante MA, Bombig MT, Luna Filho B, Carvalho AC, de Paola AA, Póvoa R. Quality of life of hypertensive patients treated at an outpatient clinic. Arq Bras Cardiol. 2007; 89 (4): 245-50.
8. Sato MA, Colombari E, Morrison SF. Inhibition of neurons in commissural nucleus of solitary tract reduces sympathetic nerve activity in SHR. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2002; 282 (5): H1679-84.

9. Sato MA, Menani JV, Lopes OU, Colombari E. Commissural NTS lesions and cardiovascular responses in aortic baroreceptor-denervated rats. *Hypertension*. 1999; 34 (4 Pt 2): 739-43.
10. Abdala AP, Haibara AS, Colombari E. Cardiovascular responses to substance P in the nucleus tractus solitarii: microinjection study in conscious rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2003; 285 (2): H891-8.
11. Valenti VE, Sato MA, Ferreira C, Abreu LC. Regulação neural do sistema cardiovascular: centros bulbares. *Rev Neuroci*. 2007; 15(4): 275-9.
12. Habeck JO, Honig A, Pfeiffer C, Schmidt M. The carotid bodies in spontaneously hypertensive (SHR) and normotensive rats--a study concerning size, location and blood supply. *Anat Anz*. 1981; 150 (4): 374-84.
13. Habeck JO, Huckstorf C, Honig A. Influence of age on the carotid bodies of spontaneously hypertensive (SHR) and normotensive rats. I. Arterial blood supply. *Exp Pathol*. 1984; 26 (4): 195-203.
14. Pallot DJ, Barer GR. Some observations on the carotid bodies of the New Zealand strain of genetically hypertensive rats. *Acta Physiol Pol*. 1985; 36 (1): 65-75.
15. Alho H, Koistinaho J, Kovanen VSuominen H, Hervonen A. Effect of prolonged physical training on the histochemically demonstrable catecholamines in the sympathetic neurons, the adrenal gland and extra-adrenal catecholamine storing cells of the rat. *J Auton Nerv Syst*. 1984; 10 (2): 181-91.
16. Przybylski M, Tripiana J, Gattelet P. Results of an experiment--from unity to division (and back again) *Krankenpfl Soins Infirm*. 1990; 83 (5): 55-60.
17. Veerasingham SJ, Raizada MK. Brain renin-angiotensin system dysfunction in hypertension: recent advances and perspectives. *Br J Pharmacol*. 2003; 139: 191-202.
18. Gao XY, Zhang F, Han Y, Wang HJ, Zhang Y, Guo R, et al. AT1 receptor in rostral ventrolateral medulla mediating blunted baroreceptor reflex in spontaneously hypertensive rats. *Acta Pharmacol Sin*. 2004; 25: 1433-8.
19. Rossi NF, O'Leary DS, Woodbury D, Chen H. Endothelin-1 in hypertension in the baroreflex-intact SHR: a role independent from vasopressin release. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2000; 279 (1): E18-24.
20. Bertagnolli M, Campos C, Schenkel PC, de Oliveira VL, De Angelis K, Belló-Klein A, et al. Baroreflex sensitivity improvement is associated with decreased oxidative stress in trained spontaneously hypertensive rat. *J Hypertens*. 2006; 24 (12): 2437-43.
21. Waki H, Murphy D, Yao ST, Kasparov S, Paton JF. Endothelial NO synthase activity in nucleus tractus solitarii contributes to hypertension in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension*. 2006; 48 (4): 644-50.
22. Lais LT, Rios LL, Boutelle S, DiBona GF, Brody MJ. Arterial pressure development in neonatal and young spontaneously hypertensive rats. *Blood Vessels*. 1977; 14: 277-84.
23. Gonzalez ER, Krieger AJ, Sapru HN. Central resetting of baroreflex in the spontaneously hypertensive rat. *Hypertension*. 1983; 5 (3): 346-52.
24. Judy WV, Farrell SK. Arterial baroreceptor reflex control of sympathetic nerve activity in the spontaneously hypertensive rat. *Hypertension*. 1979; 1 (6): 605-14.
25. Judy WV, Watanabe AM, Henry DP, Besch HR Jr, Murphy WR, Hockel GM. Sympathetic nerve activity: role in regulation of blood pressure in the spontaneously hypertensive rat. *Circ Res*. 1976; 38 (6 Suppl 2): 21-9.
26. Ohta H, Talman WT. Alteration of baroreceptor and chemoreceptor reflexes in spontaneously hypertensive rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol Suppl*. 1995; 22 (1): S60-1.
27. Lee JY, Walsh GM, Mokler CM, Tobia AJ. Altered cardiovascular responses to glossopharyngeal nerve stimulation in the spontaneously hypertensive rat. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol*. 1980; 29 (1): 27-42.
28. Ricksten SE, Lundin S, Thoren P. Spontaneous variations in arterial blood pressure, heart rate and sympathetic nerve activity in conscious normotensive and spontaneously hypertensive rats. *Acta Physiol Scand*. 1984; 120 (4): 595-600.
29. Nagai R, Nagata S, Fukuya F, Higaki J, Rakugi H, Ogihara T. Changes in autonomic activity and baroreflex sensitivity with the hypertension process and age in rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2003; 30 (5-6): 419-25.
30. Fricker R, Hesse C, Weiss J, Tayrouz Y, Hoffmann MM, Unnebrink K, et al. Endothelial venodilator response in carriers of genetic polymorphisms involved in no synthesis and degradation. *Br J Clin Pharmacol*. 2004; 58 (2): 169-77.