

## Modelos de hipertensão arterial

Rubens Fazan Jr., Valdo José Dias da Silva e Helio Cesar Salgado

### Resumo

Existe uma busca extenuante, por parte dos pesquisadores, de um modelo experimental que possa melhor caracterizar uma patologia tão importante para o ser humano como a hipertensão essencial. Dentre os modelos genéticos de hipertensão são analisados os ratos com hipertensão espontânea (SHR) e a cepa de ratos sensíveis à ingestão de sódio (Dahl). Entre os modelos de hipertensão neurogênica são discutidos aqueles que envolvem a lesão do núcleo do trato solitário (NTS), e o da deafferentação sino-aórtica, associada, ou não, à desnervação das aferências cardiopulmonares. Entre as hipertensões renais

foram destacadas: a renovascular que decorre da oclusão parcial da artéria renal; a renopriva, como o próprio nome indica; a perinefrítica que decorre da indução de fibrose renal pelo envolvimento do rim com um abrasivo contido por um tecido; e liberação do pedículo renal após algumas horas de oclusão total. O modelo de constrição (parcial ou total) da aorta abdominal examina os fatores mecânico e heurohumorais na elevação da pressão arterial. Um modelo descrito mais recentemente, que é examinado, é o do bloqueio da formação de óxido nítrico (NO) com o L-NAME. E, finalmente, é apresentado o modelo de hipertensão induzida pelo tratamento com deoxicorticosterona associado à ingestão alta de sódio.

**Palavras-chave:** Hipertensão genética; Hipertensão renal; Hipertensão neurogênica; Óxido nítrico (NO); DOCA-sal.

Recebido: 12/12/00 – Aceito: 20/01/01

**Rev Bras Hipertens 8: 19-29, 2001**

A descrição de Hering em 1927<sup>1</sup> de que a desnervação sino-aórtica aguda, em animais de experimentação, induzia uma elevação da pressão arterial, deu origem à hipótese de que a disfunção do barorreflexo poderia ser a causa da hipertensão essencial do homem<sup>2</sup>. Esta é, apenas, uma ilustração da busca extenuante, por parte dos pesquisadores, de um modelo experimental que possa melhor

caracterizar uma patologia tão importante para o ser humano, e que tem como característica uma origem multifatorial<sup>3</sup>.

A propósito, é esta origem multifatorial que levou os pesquisadores a proporem, ao longo do tempo, os mais diversos modelos experimentais de hipertensão arterial, cada um deles envolvendo um ou mais mecanismos, contribuindo para a montagem do

“quebra-cabeça” que é a hipertensão essencial do homem, ou, colocado em uma linguagem mais técnica, contribuindo para a montagem do “mosaico” proposto por Page em 1949<sup>4</sup>.

É interessante destacar dois aspectos dos modelos de hipertensão experimental. O primeiro diz respeito ao estudo de um determinado modelo quanto a sua fisiopatogenia, ou seja, qual o mecanismo responsável pela

---

### Correspondência:

Helio C. Salgado

Departamento de Fisiologia – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP

14049-900, Ribeirão Preto, SP

FAX: (0XX16) 633-0017 – E-mail: hcsalgad@fmrp.usp.br

elevação da pressão arterial; por exemplo, hiperatividade simpática, hiperatividade do sistema renina-angiotensina (SRA), retenção de sódio, etc. Outro aspecto diz respeito à elevação da pressão arterial, quando, independentemente do(s) mecanismo(s) pelo(s) qual(is) a pressão arterial se torna elevada. Este aspecto é importante para o estudo de reações adversas e/ou adaptativas ao estado hipertensivo, como, por exemplo, hipertrofia cardíaca, barorreflexo, disfunção endotelial, etc.

Nesta revisão apresentaremos os principais modelos de hipertensão arterial encontrados na literatura, destacando a sua importância quanto aos seus aspectos fisiopatológicos e, também, quanto à sua evolução, ou seja, a curto (aguda) ou a longo prazo (crônica).

Tendo em vista as limitações de uma revisão desta natureza, particularmente em termos de extensão, recomendamos àqueles interessados em uma abordagem mais ampla de alguns modelos aqui apresentados, as publicações de Carretero e Romero<sup>5</sup>, De Jong<sup>6</sup>, Ganten e De Jong<sup>7</sup>.

## Hipertensão genética

Dentre os modelos de animais que desenvolvem hipertensão de origem genética, serão examinados o modelo de hipertensão espontânea no rato (SHR), desenvolvido por Okamoto e Aoki<sup>8</sup>, e o modelo desenvolvido por Dahl<sup>9</sup>, onde foram selecionados animais sensíveis ao sódio e que, portanto, desenvolvem hipertensão.

## Hipertensão espontânea no rato

O primeiro modelo de hipertensão espontânea no rato a ser desenvolvido não foi o rato espontaneamente hipertenso (SHR), mas o modelo GH originado de uma cepa de ratos da

Nova Zelândia<sup>10</sup>. Entretanto, desde o desenvolvimento do SHR, por Okamoto e Aoki em 1963<sup>8</sup>, esta cepa, se não é o modelo mais estudado na literatura pertinente, certamente está entre os mais estudados. A sua importância tem sido creditada à similaridade da sua fisiopatogenia com a hipertensão essencial (primária) do homem. Trippodo e Frohlich<sup>11</sup>, ao afirmarem que o SHR é um excelente modelo da hipertensão essencial do homem, o fazem com as seguintes ressalvas: 1) reconhecimento da improbabilidade de que ambas as formas de hipertensão espontânea (rato e homem) sejam expressões idênticas de uma doença hipertensora determinada geneticamente; 2) ambas têm origem poligênica e são influenciadas por fatores ambientais; 3) sendo o controle cardiocirculatório multifatorial, certos mecanismos pressores não se expressam, necessariamente, em ambas as situações.

Os SHRs começam a desenvolver hipertensão arterial com 5 semanas de vida, já apresentando um nível de pressão considerado como hipertensão espontânea entre a 7ª e a 15ª semanas, atingindo um platô entre a 20ª e 28ª semanas, não havendo influência sexual nesse desenvolvimento<sup>12</sup>. Entretanto, fatores ambientais, tais como ingestão exagerada de sódio, estresse, alterações sociais e alterações do ciclo claro/escuro, afetam o desenvolvimento da hipertensão.

A hipertensão do SHR adulto está associada a um aumento da resistência periférica total e um débito cardíaco normal ou diminuído<sup>13</sup>. Com o desenvolvimento da hipertensão arterial, o SHR desenvolve uma progressiva hipertrofia cardíaca<sup>14</sup>. O débito cardíaco permanece em níveis normais com o progresso da hipertensão, até que nos estágios finais a função cardíaca começa a ser comprometida, quando, então, o débito cardíaco começa a reduzir-se em

função de uma insuficiência cardíaca congestiva<sup>15</sup>. Com relação à frequência cardíaca, esta se encontra mais elevada que nos ratos WKY já na 3ª semana de vida e se correlaciona, positivamente, com os níveis de pressão atingidos até a 6ª semana de vida<sup>16</sup>. A taquicardia é considerada como resultado de um aumento na frequência intrínseca do marcapasso cardíaco. É interessante que as elevações precoces da frequência cardíaca nos SHRs se constituem num índice altamente preditivo da ocorrência de hipertensão na população estudada<sup>16</sup>. Um achado consistente nos SHRs é o aumento da resistência periférica total<sup>17</sup>. Parece que as pequenas artérias, arteríolas e, possivelmente, os esfíncteres pré-capilares sejam os principais responsáveis pelo aumento da resistência vascular periférica<sup>11</sup>. Acredita-se que tanto processos ativos quanto estruturais sejam responsáveis pelo aumento da resistência periférica. Por exemplo, alteração da geometria vascular<sup>18</sup>, alterações da membrana celular da musculatura lisa vascular<sup>19</sup> ou então diminuição da densidade arteriolar da musculatura esquelética<sup>20</sup>. Estudos recentes<sup>21</sup> mostraram que nos SHRs as alterações das propriedades funcionais precedem o desenvolvimento da hipertensão arterial e que a redução da distensibilidade e complacência vascular nos animais jovens resulta de uma hipertrofia da camada média, em vez de alterações intrínsecas das propriedades elásticas dos vasos.

A importância dos fatores neurais no desenvolvimento do SHR foi demonstrada por meio da redução da pressão arterial, em resposta à ablação cirúrgica ou farmacológica do sistema nervoso autônomo simpático, da prevenção do desenvolvimento da hipertensão por imunossimpatectomia, da simpatectomia química e outros métodos<sup>11</sup>. Existe, portanto, uma ampla

documentação de uma hiperatividade simpática no modelo SHR<sup>22</sup>. Entretanto, a similaridade das respostas ( $\Delta\%$ ) pressóricas e de resistência periférica ao hexametônio entre os SHR e os normotensos Wistar-Kyoto, sugere algum outro mecanismo, além do simpático, participando na manutenção da hipertensão arterial de SHR jovens e velhos<sup>23</sup>.

## Hipertensão genética sal-sensível (ratos da cepa Dahl-rapp)

Segundo Guyton<sup>24</sup> a hipertensão arterial pode resultar de um defeito na capacidade renal de excretar o sódio. Devido a este defeito primário, a pressão arterial se eleva até que a excreção de sódio seja aumentada de forma a reequilibrar o balanço entre a ingestão e a excreção de sódio, sendo este último determinante básico do volume de líquido corporal e da volemia. Um aumento na ingestão de NaCl pode, assim, em um rim susceptível, provocar uma hipertensão arterial. Com base em tais considerações, Dahl et al. em 1962<sup>9</sup> selecionaram a partir de endo-cruzamentos de ratos Sprague-Dawley, e baseados nos níveis pressóricos associados a uma dieta rica em sódio (NaCl a 8%), duas cepas de animais: os ratos Dahl sal-sensíveis (DS) e os ratos Dahl sal-resistentes (DR). Os animais DS desenvolvem uma hipertensão arterial sistêmica após serem submetidos a uma dieta hipersódica (NaCl a 8%), enquanto os animais DR conseguem manter os níveis pressóricos dentro da normalidade, mesmo após submetidos à mesma dieta hipersódica<sup>25</sup>. Os mecanismos da hipertensão genética sal-sensível dos ratos da cepa Dahl não são ainda completamente conhecidos. Entretanto, algumas alterações moleculares e bioquímicas têm sido descritas nesses animais e poderiam

estar envolvidas na gênese da hipertensão. Entre elas, a atividade aumentada da Na-K ATPase de membranas, que, principalmente nos túbulos renais, poderiam dificultar a capacidade renal de excretar o excesso de sódio ingerido. Se este é um defeito primário, ou depende de algum fator local ou circulante, tal como o fator endógeno semelhante à ouabaína, ainda permanece por ser definido. Uma outra possível alteração observada é uma maior permeabilidade da membrana celular ao vazamento de sódio, o que provoca um elevado conteúdo intracelular deste íon, dificultando o manuseio tubular renal do mesmo, bem como favorecendo um maior tônus vasoconstritor<sup>26</sup>.

A participação do SRA também tem sido postulada neste modelo de hipertensão, uma vez que o tratamento crônico com captopril foi capaz de promover uma redução significativa da pressão arterial<sup>27</sup>.

A queda da pressão arterial após o bloqueio dos receptores  $\alpha$ -1-adrenérgicos com prazosin sugere, também, uma participação do sistema nervoso simpático na manutenção dos elevados níveis pressóricos, principalmente nos animais DS mais jovens<sup>27</sup>.

Por fim, um possível papel do NO renal também tem sido considerado. Embora a produção renal de NO esteja aumentada em resposta à sobrecarga dietética de sódio em ratos DR, esta resposta é nitidamente atenuada em ratos DS, sugerindo algum defeito na via da L-arginina-NO-GMPc renal nestes animais. A suplementação oral crônica de L-arginina na dieta é capaz de restaurar a produção renal de NO e prevenir a hipertensão arterial nos ratos DS<sup>28</sup>.

## Hipertensão neurogênica

A hipertensão neurogênica pode ser definida como um aumento permanente da pressão arterial resultante de

uma alteração fundamentalmente neural (central ou periférica). Os modelos de hipertensão neurogênica podem ser divididos, didaticamente, entre aqueles decorrentes de lesões do sistema nervoso central e aqueles decorrentes da deafferentação dos barorreceptores arteriais (DSA), associada, ou não, à deafferentação dos receptores cardiopulmonares (Figura 1). É importante salientar esta forma didática de caracterizar a hipertensão neurogênica, visto que, tanto nas hipertensões de origem genética, como por exemplo a linhagem GH mencionada anteriormente, quanto em outros modelos de hipertensão crônica, uma grande parte da manutenção da pressão arterial é feita predominantemente por mecanismos neurais, em contraposição aos animais normotensos, nos quais este mecanismo não é predominante<sup>29</sup>.

A lesão do núcleo do trato solitário (NTS), região do sistema nervoso central onde chegam as aferências barorreceptoras (Figura 1), induz, em ratos, uma hipertensão fulminante com a morte dos mesmos por edema agudo de pulmão e insuficiência cardíaca<sup>30</sup>. Em espécies maiores, como o gato<sup>31</sup> e o cão<sup>32</sup>, a lesão do NTS resulta num nível pressórico não tão elevado, e a pressão arterial retorna aos níveis normais em algumas semanas. Acredita-se que nestas espécies maiores ocorra menor destruição de aferências barorreceptoras, ocasionando menor comprometimento do controle reflexo da pressão arterial, fazendo com que esta se eleve para níveis não tão altos. Vale ressaltar que a associação da lesão do NTS com a DSA produz, no cão, uma hipertensão fulminante semelhante àquela observada no rato<sup>32</sup>. Acredita-se que a hipertensão observada nestes modelos deva-se a uma hiperatividade simpática, embora outros mecanismos humorais (vasopressina, catecolaminas adrenais e SRA) não possam ser totalmente excluídos<sup>33</sup>.

A DSA em cães não é uma tarefa fácil, entretanto, vários autores (c.f. Persson et al.<sup>34</sup>) conseguiram manter uma hipertensão arterial crônica no cão por meio da DSA (Figura 1). Entretanto, Cowley et al.<sup>35</sup> questionam a pertinência da hipertensão arterial crônica induzida pela DSA no cão, atribuindo o aumento da pressão ao estresse que os animais eram submetidos na hora da tomada da pressão arterial, e que um registro pressórico mais prolongado, por exemplo durante 24 horas, e em condições de menor estresse para o animal, não indicava uma hipertensão apreciável, mas apenas uma grande labilidade da pressão arterial. Por outro lado, a associação entre a DSA e a desnervação dos barorreceptores cardiopulmonares induz, no cão, uma hipertensão crônica com registros da pressão arterial em condições “ideais”. Esses autores<sup>34</sup> propõem que neste modelo, além da ausência dos barorreceptores artérias e cardio-

pulmonares, o SRA estaria participando da manutenção da hipertensão.

O método de indução de hipertensão neurogênica no rato, pela DSA, foi descrito por Krieger em 1964<sup>36</sup>, o qual se valeu das peculiaridades anatômicas do trajeto dos barorreceptores aórticos desta espécie, que a diferenciava dos modelos mais utilizados à época, como o cão e o coelho. A hiperatividade simpática tem sido considerada como a principal causa da elevação aguda (primeiras 24 horas) da pressão arterial. Com o advento de técnicas mais acuradas de registro da pressão arterial no rato, verificou-se que a hipertensão decorrente da DSA, nesta espécie, aparece nas primeiras 24 horas, e que cronicamente o que se observa é uma grande labilidade da pressão arterial<sup>37</sup>, a qual se mantém em um nível muito próximo do normal. Um observação interessante no modelo de DSA no rato é que a correção da hipoxemia causada pela concomitante

eliminação dos quimiorreceptores mantém a grande labilidade da pressão arterial, porém, associada a um nível franco de hipertensão<sup>38</sup>.

É digno de nota que o modelo de DSA é, também, um dos mais utilizados na literatura, para o estudo da regulação reflexa da pressão arterial e frequência cardíaca, quando se quer excluir conjuntamente os barorreceptores aórticos e carotídeos.

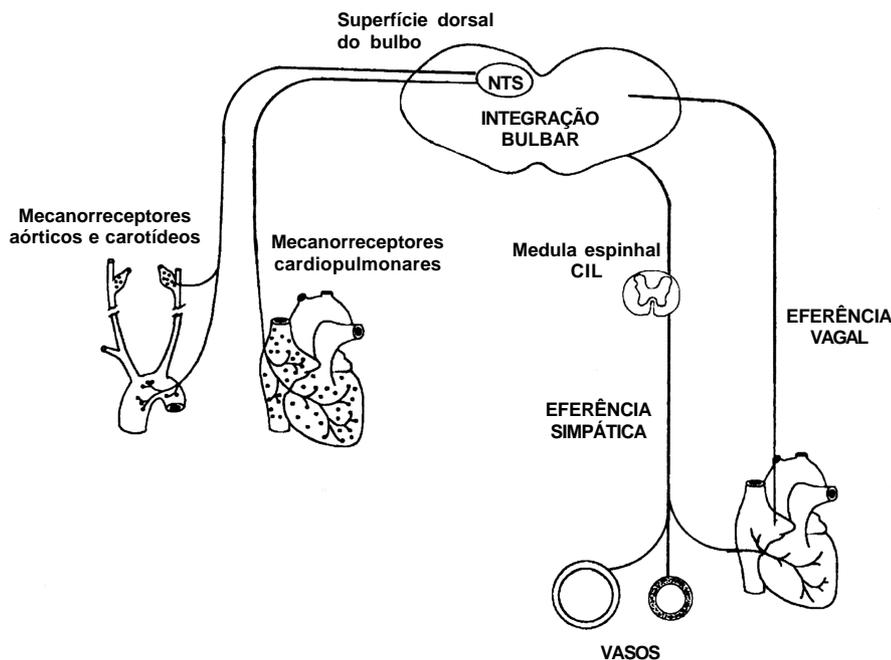
## Hipertensão de origem renal

A hipertensão renal experimental pode ser dividida em dois tipos principais: (1) hipertensão renovascular, decorrente da obstrução parcial do fluxo sanguíneo para os rins; (2) hipertensão renopriva, produzida pela severa redução da função renal. Alguns modelos experimentais envolvem ambos os tipos de hipertensão.

## Hipertensão renovascular

Em 1934, Goldblatt et al.<sup>39</sup> mostraram uma elevação substancial da pressão arterial de cães, cujo suprimento sanguíneo aos rins era reduzido por meio de cliques de prata colocados na artéria renal<sup>39</sup>. Desde então, muitos modelos experimentais de hipertensão, baseados na redução do fluxo sanguíneo renal, têm sido desenvolvidos em várias espécies animais, recebendo o nome genérico de hipertensão de Goldblatt.

Em cães, a constrição parcial de uma artéria renal, com o rim contralateral íntegro, resulta em um aumento transitório da pressão arterial, que retorna aos níveis de normalidade em poucas semanas. Entretanto, reduções muito intensas no fluxo renal unilateral (maior que 50%) podem levar a estados hipertensivos mais prolongados, sendo a severidade da hipertensão proporcional ao grau de obstrução da



**Figura 1** – Ilustração esquemática dos barorreceptores arteriais (aórticos e carotídeos) e cardiopulmonares (mielinizados e não-mielinizados) e sua primeira sinapse no núcleo de trato solitário (NTS) localizado na superfície dorsal do bulbo. Estão representadas, também, as eferências simpática para o coração e vasos (artéria e veia) e parassimpática para o coração. CIL= coluna intermédia lateral da medula espinal.

artéria renal<sup>40</sup>. Quando o rim contralateral ao da obstrução é removido, ou quando ambas as artérias renais são parcialmente obstruídas, a pressão arterial se eleva de maneira acentuada e permanente. Em geral, o aumento da pressão arterial se inicia poucos minutos após a redução do fluxo renal, atingindo um platô em 2 a 3 semanas.

Os ratos parecem desenvolver hipertensão renovascular mais facilmente que cães. A constrição de apenas uma artéria renal resulta em hipertensão, independentemente da presença ou ausência do rim contralateral. Coelhos apresentam um grau de hipertensão à constrição de apenas uma artéria renal intermediária entre as respostas desenvolvidas por cães e ratos.

A hipertensão produzida pela constrição de uma artéria renal, com o rim contralateral íntegro (hipertensão de Goldblatt tipo 2 rins, 1 clipe: 2R1C), parece ter uma patogenia diferente da hipertensão produzida pela constrição de uma artéria renal associada à remoção do rim contralateral (hipertensão de Goldblatt tipo 1 rim, 1 clipe: 1R1C). A função renal, em termos de uréia e creatinina sanguíneas bem como o *clearance* de inulina ou p-aminopurato, é completamente normal na hipertensão de Goldblatt, tanto 2R1C como 1R1C.

No rato com hipertensão de Goldblatt 2R1C, a atividade de renina plasmática um mês após a constrição da artéria renal está aumentada (embora a renina plasmática, nesse modelo de hipertensão, tenha uma ampla faixa de distribuição, podendo ser normal em alguns ratos). Entretanto, a atividade da renina plasmática na hipertensão de Goldblatt 1R1C é completamente normal quando comparada a um rato controle com os 2 rins intactos, e reduzida em relação a um rato uninefrectomizado com a artéria renal contralateral não ocluída<sup>41</sup>. Em síntese, ratos com hipertensão de Goldblatt 2R1C têm maior atividade

de renina plasmática do que ratos hipertensos 1R1C. As alterações nos níveis plasmáticos de angiotensina e aldosterona, na hipertensão de Goldblatt 2R1C ou 1R1C, ocorrem de modo similar às alterações da atividade da renina plasmática nesses modelos. Na hipertensão de Goldblatt 2R1C, a concentração de renina no rim, cuja artéria está parcialmente ocluída, é 3 a 4 vezes maior que o normal dentro de uma semana, enquanto no rim contralateral (não ocluído) os níveis de renina são quase indetectáveis. A redução da pressão de perfusão e do fluxo sanguíneo renal impostos pela constrição da artéria renal são, certamente, o estímulo para o aumento da produção de renina no rim isquêmico. O desenvolvimento da hipertensão, com conseqüente aumento da pressão de perfusão e do fluxo sanguíneo renal, bem como o aumento de renina circulante, explica a depleção de renina do rim normal. A remoção do rim normal na hipertensão de Goldblatt 2R1C leva a uma redução dos níveis de renina do rim parcialmente ocluído. Embora a razão para esse fato não seja totalmente compreendida, talvez a remoção do rim normal reduza a excreção de sódio e a eliminação de água na urina, levando a um aumento no volume do fluido extracelular, o que poderia influenciar os níveis de renina do rim isquêmico.

A reversão da hipertensão de Goldblatt 2R1C pode ser obtida pela remoção da constrição arterial ou pela retirada do rim com clipe<sup>42</sup>. Quando o clipe, ou o rim, é removido em ratos com hipertensão crônica (mais de 2 meses de duração), geralmente a pressão arterial não se reduz (pelo menos não até os níveis de normalidade). Entretanto, a remoção da constrição e do rim contralateral no animal hipertenso crônico 2R1C normaliza a pressão arterial, indicando que o rim contralateral deve ser o responsável pela manutenção da

hipertensão<sup>43</sup>. Isso provavelmente se deve a lesões vasculares no rim não ocluído durante o período de hipertensão (o rim isquemiado é protegido dos efeitos deletérios da hipertensão, pois é perfundido com uma pressão sanguínea normal ou reduzida). A hipertensão de Goldblatt tipo 1R1C também pode ser revertida pela remoção do clipe da artéria renal<sup>44</sup>.

## Oclusão e desocclusão do pedículo renal

Este é um modelo agudo de hipertensão arterial renal, que tem sido muito útil para o estudo da hiperatividade do SRA no rato. O animal, sob anestesia, é submetido à nefrectomia direita e tem o pedículo renal esquerdo comprimido contra a parede abdominal do flanco, por intermédio de cordonê, o qual é exteriorizado e fixado no dorso, impedindo os fluxos sanguíneos arterial e venoso para o rim, fazendo com que ocorra uma exacerbada produção de renina, em um período de 6 a 7 horas. Após esse período, com os animais recuperados da anestesia e se movimentando livremente, o cordonê que oclui o pedículo renal é cuidadosamente seccionado, liberando, então, os fluxos sanguíneos arterial e venoso que levam uma quantidade apreciável de renina, de origem renal, para a circulação, induzindo a uma elevação relativamente rápida (questão de minutos) e mantida da pressão arterial, em decorrência da hiperatividade do SRA.

Para ilustrar a importância desse modelo agudo de hipertensão arterial induzida pela hiperatividade do SRA, cita-se o trabalho de Krieger et al.<sup>45</sup>, o qual demonstrou, pela primeira vez, que o bloqueio da enzima conversora de angiotensina I em angiotensina II, com um pentapeptídeo sintético (BPP<sub>5a</sub>) administrado endovenosamente, normalizava a resposta hipertensora pelo impedimento da formação de

angiotensina II. Este trabalho, pioneiro, abriu as portas para o posterior desenvolvimento dos compostos que viriam a ser administrados oralmente para o tratamento de pacientes hipertensos por meio da inibição da enzima conversora da angiotensina I em II.

## Hipertensão renopriva

A nefrectomia bilateral em diferentes espécies, incluindo seres humanos, leva à hipertensão com lesões vasculares, especialmente se a vida do animal, ou a do ser humano, é prolongada após a remoção completa dos rins<sup>42,46</sup>. Esse tipo de hipertensão é conhecido como renopriva. A quantidade de proteína e de sódio na dieta, a quantidade de água ingerida, bem como a remoção, ou não, da glândula supra-renal interferem com a severidade da hipertensão renopriva<sup>47</sup>. Em cães com nefrectomia bilateral, a infusão de soluções eletrolíticas endovenosas (principalmente contendo NaCl) agrava a hipertensão. Entretanto, a hipertensão renopriva ocorre em cães com volume sanguíneo e extracelular normal ou diminuído, e níveis normais de eletrólito séricos.

Ratos bilateralmente nefrectomizados não desenvolvem hipertensão, entretanto, se esses animais ingerirem uma solução de NaCl 1% em vez de água, os mesmos desenvolvem uma significativa hipertensão arterial<sup>47,43</sup>. A nefrectomia unilateral não causa hipertensão nem lesões cardiovasculares. Entretanto, estados hipertensivos de causas diversas são geralmente mais graves em animais uninefrectomizados. A remoção de um rim e de aproximadamente 2/3 do outro é seguida por uma elevação lenta e gradual da pressão arterial, cuja fisiopatogenia é a mesma da hipertensão renopriva desencadeada pela remoção completa de ambos os rins.

## Hipertensão perinefrítica

Page<sup>48</sup> produziu uma hipertensão mantida, em cães, gatos e coelhos, cobrindo os rins com uma substância abrasiva e envolvendo-os com celofane ou seda. Três a cinco dias após esse envolvimento, o tecido renal reage à substância estranha, formando uma capa fibrocolagenosa que comprime o parênquima renal (perinefrite). Uma elevação da pressão arterial ocorre três a cinco semanas após o procedimento cirúrgico. A compressão dos rins por uma faixa de seda em formato de “8” também produz hipertensão arterial<sup>49</sup>. A hipertensão perinefrítica pode ser revertida pela remoção cirúrgica da cápsula fibrosa que se forma ao redor dos rins. A compressão do parênquima renal certamente reduz o fluxo sanguíneo do órgão, o que pode produzir hipertensão por um mecanismo semelhante ao da hipertensão renovascular (Goldblatt); entretanto, um componente renoprivo provavelmente esteja envolvido na fisiopatogenia da hipertensão perinefrítica.

## Coartação da aorta

Uma redução de mais de 50% da luz da aorta, acima da emergência das artérias renais, induz uma importante elevação da pressão arterial acima da constrição. Por um longo tempo duas escolas se opuseram quanto ao mecanismo responsável pela elevação e manutenção da hipertensão arterial crônica induzida pela coartação da aorta. Enquanto uma escola propunha que o efeito mecânico da oclusão da aorta era o principal mecanismo responsável pela elevação da pressão arterial, a outra escola argumentava que o fator renal era o principal mecanismo envolvido (c.f. Salgado et al.<sup>50</sup>). Entretanto, somente no final da década de 1960<sup>51</sup> que estudos em cães jovens com hipertensão crônica induzida pela coartação da aorta deram

uma demonstração cabal da participação dos dois mecanismos – fatores mecânico e renal – no desenvolvimento e na manutenção da hipertensão arterial nesse modelo experimental. Sabe-se, também, que se a coartação for realizada abaixo das artérias renais ou na crossa da aorta, a hipertensão crônica não se desenvolverá devido à formação de ramos colaterais que irão proporcionar uma irrigação adequada para os rins.

No rato, Selye e Stone<sup>52</sup> descreveram uma técnica na qual a hipertensão é produzida pela constrição parcial da aorta, obtida por meio de um fio de algodão formando um nó entre as artérias renais, e cujo grau de constrição é definido por uma haste metálica padronizada de acordo com o peso do animal, a qual é retirada após o nó no fio de algodão. Nessa técnica, o ureter esquerdo é ligado a fim de que uma hidronefrose não se desenvolva. Uma modificação dessa técnica, e que é bastante utilizada, consiste na ligadura total da aorta entre as artérias renais<sup>53</sup>. Uma outra variante bastante difundida é aquela descrita por Beznáček<sup>54</sup> e modificada por Krieger<sup>55</sup>, que consiste de uma ligadura parcial da aorta com um cordonê, acima das artérias renais e abaixo do tronco celíaco, utilizando uma agulha padronizada para limitar o grau de constrição de acordo com o peso do animal. Tanto a ligadura total quanto a parcial da aorta abdominal induzem a uma elevação súbita da pressão arterial que se mantém cronicamente. A ligadura parcial tem a vantagem de permitir um desenvolvimento da hipertensão de forma mais gradual, de acordo com o interesse do pesquisador. Ambos os modelos são considerados como dependentes da hiperativação do sistema renina-angiotensina, além da participação do fator mecânico da constrição responsável pelo aumento da impedância ao fluxo aórtico.

Em nosso laboratório foi desenvolvida uma técnica de hipertensão arterial aguda, obtida pela constrição parcial da aorta abdominal em ratos acordados<sup>56</sup>. Esse modelo de hipertensão arterial aguda (45 min) tem sido bastante estudado em nosso laboratório e mostrou que não só o fator mecânico e a angiotensina II são responsáveis pela elevação da pressão arterial, como também a vasopressina desempenha um papel fisiopatológico. Essa vasopressina seria liberada, possivelmente, devido à ativação das aferências renais promovida pela baixa pressão de perfusão dos rins, que sinalizariam ao sistema nervoso central para sua liberação<sup>50</sup>. A hipótese de que os elevados níveis de angiotensina II observados nesse modelo possam fazer com que esse hormônio atravessasse regiões do cérebro desprovida de barreira hematoencefálica, como o órgão subfornical, ativando a liberação central de vasopressina, não está totalmente descartada<sup>57</sup>. Vale ressaltar que esse modelo também é muito útil no estudo da regulação reflexa cardiovascular, promovendo intensa ativação dos barorreceptores arteriais sem o efeito indesejado de anestésicos.

### Hipertensão por inibição crônica do óxido nítrico

O óxido nítrico (NO) desempenha um importante papel na regulação da resistência vascular sistêmica, exercendo um efeito vasodilatador tônico. Tal fato pode ser facilmente comprovado pela administração de antagonistas da NO sintase (enzima responsável pela formação do NO), por via endovenosa, a qual produz um intenso aumento da pressão arterial em animais experimentais<sup>58</sup>. A primeira descrição de uma hipertensão mantida, induzida pela inibição da formação de NO, foi feita, independentemente, por Ribeiro et al.<sup>59</sup> e Baylis et al.<sup>60</sup>. Esses

grupos mostraram que a administração oral crônica de um inibidor da NO sintase, a L-nitro-arginina-metil-éster (L-NAME), promovia uma hipertensão persistente associada a uma lesão renal, caracterizada por glomerulosclerose, isquemia glomerular e infiltrado intersticial renal<sup>59,60</sup>. Nesse modelo, observa-se uma instalação rápida da hipertensão já nos primeiros dias de tratamento e, dependendo da dose de L-NAME administrada, os níveis pressóricos podem atingir valores bastante elevados<sup>59</sup>. Essa hipertensão é associada a uma intensa vasoconstrição periférica com conseqüente aumento da resistência vascular periférica<sup>59</sup>. Quanto ao débito cardíaco, algumas evidências parecem indicar uma redução do mesmo durante a inibição crônica da NO sintase<sup>61</sup>. Associada à hipertensão observa-se, também, acentuada taquicardia, a qual é principalmente dependente de uma hiperatividade simpática, sem modificações na frequência intrínseca do marcapasso cardíaco<sup>62</sup>. O efeito direto do L-NAME impedindo a síntese endotelial do NO e, conseqüentemente, atenuando a vasodilatação tônica é, seguramente, um importante mecanismo na gênese dessa hipertensão experimental<sup>59</sup>. Entretanto, tal mecanismo parece ser mais importante na fase inicial de instalação dessa hipertensão, uma vez que a mesma, após alguns dias, pode ser revertida apenas parcialmente pela interrupção do tratamento. Da mesma forma, após alguns dias de instalação da hipertensão, a co-administração de L-arginina, o substrato natural da NO sintase, reduz apenas parcialmente os níveis pressóricos elevados<sup>59,63</sup>. Tais observações sugerem que outros mecanismos fisiopatogênicos podem estar envolvidos na manutenção da hipertensão desse modelo experimental.

Trabalhos recentes, baseados em bloqueios farmacológicos do sistema

nervoso autônomo, têm demonstrado uma hiperatividade simpática periférica, a qual poderia, ao menos parcialmente, contribuir para a elevação da resistência periférica e conseqüente hipertensão arterial<sup>64,65,66</sup>. Uma provável ação simpato-excitatória de origem central também tem sido proposta<sup>67</sup>.

O sistema renina-angiotensina (SRA) também contribui, em parte, para a hipertensão arterial no animal tratado cronicamente com L-NAME<sup>68</sup>. Tratamentos crônicos com inibidores da enzima convertora da angiotensina, ou antagonistas dos receptores AT<sub>1</sub> da angiotensina, são capazes de prevenir a instalação ou reverter a hipertensão e a lesão renal já estabelecidas, indicando uma participação do SRA na gênese e manutenção dessa hipertensão.

O balanço do sódio corporal parece, também, influenciar a hipertensão associada ao bloqueio da NO sintase. Sobrecarga de sódio agrava, enquanto a sua restrição dietética previne o desenvolvimento da hipertensão e da lesão renal. Embora o rato seja o animal predominantemente estudado nesse modelo de hipertensão, o bloqueio da NO sintase promove hipertensão também em outras espécies, como o cão e o camundongo. Neste último, o emprego de técnicas de *knock-out* para o gene da forma endotelial da NO sintase levou ao desenvolvimento de hipertensão sistêmica<sup>63</sup>.

As conseqüências dessa hipertensão para os órgãos-alvo também são apreciáveis. Observa-se nefrosclerose após algumas semanas de tratamento, a qual parece ser prevenida por inibidores de ECA. Além disso, isquemia glomerular, necrose glomerular segmentar, infiltrado intersticial e alterações microvasculares podem ser observadas nos rins dos animais hipertensos pelo L-NAME<sup>63</sup>.

Em relação às alterações cardíacas, observa-se um fato curioso: o nível de hipertrofia é relativamente menor nesse modelo se comparado a outros modelos de hipertrofia cardíaca com níveis pressóricos similares. As razões para tal observação não são ainda muito bem conhecidas. Além disso, áreas focais de necrose miocárdica associadas a áreas de fibrose têm sido descritas<sup>63</sup>.

A inibição crônica da NO sintase também provoca lesões graves no SNC, tais como acidentes vasculares, infartos medulares, disfunções motoras e outras<sup>63</sup>.

Embora uma hipertensão similar provocada pela inibição crônica da NO sintase não seja conhecida em seres humanos, o estudo desse modelo experimental de hipertensão tem trazido inúmeros avanços no conhecimento do papel do NO na regulação cardiovascular, tanto em nível fisiológico quanto fisiopatológico.

## **Hipertensão dependente de mineralocorticóides**

O primeiro modelo experimental de hipertensão arterial induzida por mineralocorticóides foi desenvolvido por Selye<sup>52</sup>, em galinhas jovens submetidas ao tratamento com desoxicorticosterona. Posteriormente, verificou-se que adição de NaCl à água de beber, bem como a remoção de um rim, acentuava a hipertensão<sup>5</sup>.

Ratos uninefrectomizados tratados cronicamente com acetato de desoxicorticosterona (DOCA) e NaCl a 1% na água de beber se tornaram um importante modelo de hipertensão dependente de volume (modelo DOCA-Sal). São utilizados, preferencialmente, ratos jovens, uma vez que a suscetibilidade à hipertensão DOCA-Sal é maior nesses animais. Os animais nessas condições desenvolvem uma hipertensão severa, associada a nefrosclerose, necrose miocárdica focal, miocardite e periarterite. A severidade da hiper-

tensão se correlaciona, diretamente, com o teor total de sódio na dieta<sup>5</sup>.

Embora a fisiopatogenia desse modelo de hipertensão ainda não seja completamente conhecida, a hipertensão pode ser devida a uma excessiva retenção de sódio e água, com conseqüente aumento na volemia. Além do mais, observa-se uma reduzida atividade da renina plasmática, o que é esperado num modelo de hipertensão dependente de volume<sup>27</sup>.

A vasopressina parece ser essencial para a indução da hipertensão DOCA-Sal, principalmente em animais adultos. O efeito da vasopressina é tanto periférico, induzindo vasoconstrição, como central, atuando em áreas hipotalâmicas relacionadas ao controle do equilíbrio hidroeletrólítico<sup>27</sup>. Além disso, fatores endógenos semelhantes à ouabaína parecem, também, exercer um importante papel, inibindo a Na-K-ATPase, dificultando, assim, a excreção renal de sódio e favorecendo a vasoconstrição periférica<sup>27</sup>.

## Abstract

### Experimental models of arterial hypertension

A tremendous effort has been devoted by the experts in arterial hypertension in order to find an experimental model that better fits the essential hypertension in the human being. Among the genetic models of arterial hypertension the spontaneously hypertensive rat (SHR) and the Dahl salt-susceptible rat will be examined. Concerning the neurogenic hypertension it was selected the lesion of the nucleus tractus solitarius (NTS) as well as the sinoaortic deafferentation associated, or not, with the cardiopulmonary deafferentation. To address the renovascular hypertension the following models were

depicted: one-kidney, one clip, two-kidney, one clip, renoprival, and perinephritic hypertension; an acute model produced by unclamping one renal pedicle which had been occluded during 6-7 hours is discussed as well. In the model of coarctation (partial or total) of the aorta it is examined the relative role played by the mechanical factor of the constriction as compared to the neuro-humoral (renin-angiotensin system and vasopressin) factors in the development of hypertension. An experimental model described more recently, i.e production of hypertension by means of the blockage of nitric oxide synthase with L-NAME is also examined. Finally, the experimental model of DOCA-salt is taken into consideration as well.

**Keywords:** Genetic models of hypertension; Renal hypertension; Neurogenic hypertension; DOCA salt hypertension.

**Rev Bras Hipertens 8: 19-29, 2001**

## Referências

- Hering HE. *Die Karotissinusreflexe auf Herz und Gefasse*. Dresden-Leipzig, Steinkopff, 1927.
- Weinstock M. Neurogenic hypertension. In: Ganten D, Jong W (eds.). *Handbook of Hypertension*. Elsevier Science, 1994.
- Page IH. Theories concerning causes of hypertension. Page IH, (ed.). *Hypertension Research: a memoir 1920-1960*. 1. ed. Pergamon Press, 56-61, 1989.
- Page IH: Pathogenesis of arterial hypertension. *JAMA* 140: 451, 1949.
- Carretero AO, Romero JC. Production and characteristics of experimental hypertension in animals. In: Genest G, Koiw E, Kuchel O (eds.). *Hypertension*. New York, McGraw, 485-507, 1977.
- De Jong W. Experimental and genetic models of hypertension. In: Birkenhäger WH, Reid JL (eds.). *Handbook of Hypertension*. Elsevier, 1984.
- Ganten D, De Jong W. Experimental and genetic models of hypertension. In: Birkenhäger WH, Reid JL (eds.). *Handbook of Hypertension*. Elsevier, 1994.
- Okamoto K, Aoki K. Development of a strain of spontaneously hypertensive rats. *Jap Circ J* 27: 282-93, 1963.
- Dahl, LK, Heine, M, Tassinari, L. Role of genetic factors in susceptibility to experimental hypertension due to chronic excess salt ingestion. *Nature* 194: 480-2, 1962.
- Smirk FH, Hall WH. Inherited hypertension in rats. *Nature* 182: 727-8, 1958.
- Trippodo NC, Frohlich ED. Similarities of Genetic (Spontaneous) Hypertension. *Circ Res* 48: 309-19, 1981.
- Yamori Y. Development of the spontaneously hypertensive rat (SHR) and of various spontaneous rat models, and their implications. In: De Jong W (ed.). *Experimental and Genetic Models of Hypertension*. *Handbook of Hypertension*. Elsevier, 224-39, 1984.
- Potts JT, McKeown KP, Shoukas AA. Reduction in arterial compliance alters carotid baroreflex control of cardiac output in a model of hypertension. *Am J Physiol* 43: H1121-H1131, 1998.
- Thomas CJ, Rankin AJ, Head GA, Woods RL. ANP enhances bradycardic reflexes in normotensive but not spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 5: 1126-32, 1997.
- Frohlich ED. The adrenergic nervous system and hypertension: State of the art. *Mayo Clin Proc* 52: 361-8, 1977.
- Dickout JG, Lee RM. Blood pressure and heart rate development in young spontaneously hypertensive rats. *Am J Physiol* 274: H794-H800, 1998.
- Judy WV, Watanabe AM, Henry DP, Besch HR Jr, Murphy WR, Hockel GJ. Sympathetic nerve activity: Role in regulation of blood pressure in the spontaneously hypertensive rat. *Circ Res* 38: 21-9, 1976.
- Folkow B, Hallback M, Lundgren Y, Silverston R, Weiss L. Importance of adaptive changes in vascular design for establishment of primary hypertension studied in man and in spontaneously hypertensive rats. *Circ Res* 32/33: 2-16, 1975.
- Overbeck HW. Vascular responses to cations, osmolality, and angiotensin in renal hypertensive dogs. *Am J Physiol* 223: 1358-64, 1972.
- Hutchins PM, Darnell AE. Observation of a decreased number of small arterioles in spontaneously hypertensive rats. *Circ Res* 34/35: 161-5, 1974.
- van Gorp AW, Schenau DS, Hoeks AP, Boudier HA, De Mey JG, Reneman RS. In spontaneously hypertensive rats alterations changes in aortic wall properties precede development of hypertension. *Am J Physiol* 278: H1241-H1247, 2000.
- Lundin S, Ricksten SE, Thorén P. Renal sympathetic activity in spontaneously hypertensive rats and normotensive

- controls, as studied by three different methods. *Acta Physiol Scand* 120: 265-72, 1984.
23. Touw KB, Haywood JR, Shaffer RA, Brody MJ. Contribution of the sympathetic nervous system to vascular resistance in conscious young and adult spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 2: 4, 408-18, 1980.
  24. Guyton AC. Long-term arterial pressure control: an analysis from animal experiments and computer and graphic models. *Am J Physiol* 259: R865-R877, 1990.
  25. Dahl LK, Heine M, Tassinari L. Effects of chronic excess salt ingestion. *J Exp Med* 115: 1173-90, 1962.
  26. Zicha J, Bin Talib HK, Duhm J. Na<sup>+</sup> and K<sup>+</sup> transport alterations in hypertension. *Physiol Res* 40: 555-76, 1991.
  27. Zicha J, Kunes J. Ontogenetic aspects of hypertension development: analysis in the rat. *Physiol Rev* 79: 1227-82, 1999.
  28. Chen PY, Sanders PW. L-Arginine abrogates salt-sensitive hypertension in Dahl/Rapp rats. *J Clin Invest* 88: 1559-67, 1991.
  29. Doyle AE, Smirk FH. The neurogenic component in hypertension. *Circulation* 2: 543-52, 1955.
  30. Doba N, Reis DJ. Acute fulminating neurogenic hypertension produced by brainstem lesions in the rat. *Circ Res* 32: 584-93, 1973.
  31. Nathan MA, Reis DJ. Chronic labile hypertension produced by lesions of the nucleus tractus solitarius in the cat. *Circ Res* 70: 72-81, 1977.
  32. Ferrario CM, Barnes KL, Bohonek S. Neurogenic hypertension produced by lesions of the nucleus tractus solitarius alone or with sinoaortic denervation in the dog. *Hypertension* 3: 112-8, 1981.
  33. Sved A. Peripheral pressor systems in hypertension caused by nucleus tractus solitarius lesions. *Hypertension* 8: 742-7, 1986.
  34. Persson P, Ehmke H, Kirchheim H, Seller H. Effect of sino-aortic denervation in comparison to cardiopulmonary deafferentation on long-term blood pressure in conscious dogs. *Pfluegers Arch* 411: 160-6, 1988.
  35. Cowley AW, Jr, Liard JF, Guyton AC. Role of the baroreceptor reflex in daily control of arterial blood pressure and other variables in dogs. *Circ Res* 32: 564-78, 1973.
  36. Krieger EM. Neurogenic hypertension in the rat. *Circ Res* 15: 511-21, 1964.
  37. Norman RA Jr, Coleman TG, Dent AC. Continuous monitoring of arterial pressure indicates sinoaortic denervated rats are not hypertensive. *Hypertension* 3: 119-25, 1981.
  38. Franchini KG, Cestari IA, Krieger EM. Restoration of arterial blood oxygen tension increases arterial pressure in sinoaortic denervated rats. *Am J Physiol* 226: R182-R189, 1994.
  39. Goldblatt H, Lynch J, Hanzal RF e Summerville WW. Studies on experimental hypertension. I The production of persistent elevation of systolic blood pressure by means of renal ischemia. *J Exp Med* 59: 347-9, 1934.
  40. Lupu AN, Maxwell MH, Kaufman JJ, White FN. Experimental unilateral renal artery constriction in the dog. *Circ Res* 30: 567, 1972.
  41. Carretero OA, Oza BN, Scicli AG, Schork A. Renal tissue kallikrein, plasma renin and plasma aldosterone in renal hypertension. *Acta Physiol Lat Am* 24: 448, 1974.
  42. Wilson C, Byron FB. The vicious circle in chronic Bright's disease: experimental evidence from the hypertensive rat. *Quart J Med* 10: 65, 1941.
  43. Wilson C, Ledingham IM, Floyer MA. Experimental renal and renoprival hypertension. In: Rouiller C, Muller AF (eds.). *The Kidney: Morphology, Biochemistry, Physiology*. New York, Academic Press, 155, 1971.
  44. Liard J, Peters G. Role of retention of water and sodium in two types of experimental renovascular hypertension in the rat. *Pfluegers Arch* 344: 93-108, 1973.
  45. Krieger EM, Salgado HC, Assan CJ, Greene LLJ, Ferreira SH. Potential screening test for detection of overactivity of renin-angiotensin system. *The Lancet* 1: 269-71, 1971.
  46. Del Grecco F, Grollman A, Ledingham JM, Merrill JP, Muirhead EE. Renoprival hypertension. In: Page IH, McCubbin JW (eds.). *Renal hypertension*. Chicago, Year Book, 276, 1968.
  47. Muirhead EE, Jones F, Graham P. Hypertension following bilateral nephrectomy of the dog: the influence of dietary protein on its pathogenesis with emphasis on its development in the absence of "extracellular fluid" expansion. *Circ Res* 1: 439-53, 1953.
  48. Page IH. The production of persistent arterial hypertension by cellophane perinephritis. *JAMA* 113: 2046, 1939.
  49. Grollman A. A simplified procedure for inducing chronic renal hypertension in mammal. *Proc Soc Exp Biol Med* 57: 102-4, 1944.
  50. Salgado HC, Fazan Jr R, Salgado MCO. Vasopressor mechanisms in acute aortic coarctation hypertension. *Braz J Med Biol Res* 30: 447-52, 1997.
  51. Habib WK, Nanson EM. The causes of hypertension in coarctation of the aorta. *Annals of Surgery* 168: 771-8, 1968.
  52. Selye H, Stone H. Pathogenesis of the cardiovascular and renal changes which usually accompany malignant hypertension. *J Urol* 56: 399, 1946.
  53. Rojo-Ortega JM, Genest J. A method for production of experimental hypertension in rats. *Can J Physiol Pharmacol* 46: 883-5, 1968.
  54. Beznáček M. The effect of pituitary and growth hormone on the blood pressure and on the ability of the heart to hypertrophy. *J Physiol* 116: 74-83, 1952.
  55. Krieger EM. Time course of baroreceptor resetting in acute hypertension. *Am J Physiol* 218: 486-90, 1970.
  56. Maio AA, Moreira ED, Salgado HC, Krieger EM. Cardiovascular responses of conscious rats due to arterial occlusion. *Braz J Med Biol Res* 14: 115, 1981.
  57. Ferguson AV, Renauld LP. Systemic angiotensin acts at subfornical organ to facilitate activity of neurohypophysial neurons. *Am J Physiol* 251: R712-R717, 1987.
  58. Cooke JP, Dzau VJ. Nitric oxide synthase: role in the genesis of vascular disease. *Annu Rev Med* 48: 489-509, 1987.
  59. Ribeiro MO, Antunes E, De-Nucci G, Lovisollo SM, Zatz R. Chronic inhibition of nitric oxide synthesis: a new model of arterial hypertension. *Hypertension* 20: 298-303, 1992.
  60. Baylis C, Mitruka B, Deng A. Chronic blockade of nitric oxide synthesis in the rat produces systemic hypertension and glomerular damage. *J Clin Invest* 90: 278-81, 1992.

61. Kassab S, Miller MT, Hester R, Novak J, Granger JP. Systemic hemo-dynamics and regional blood flow during chronic nitric oxide synthesis inhibition in pregnant rats. *Hypertension* 31: 315-20, 1998.
62. Souza HCD, Ballejo G, Salgado MCO, Dias da Silva VJ, Salgado HC. Cardiac sympathetic overactivity and decreased baroreflex sensitivity in L-NAME hypertensive rats. *Am J Physiol* 280: H844-H850, 2001.
63. Zatz R, Baylis C. Chronic nitric oxide inhibition model: six years on. *Hypertension* 32: 958-64, 1998.
64. Cunha RS, Cabral AM, Vasquez EC. Evidence that the autonomic nervous system plays a major role in the L-NAME-induced hypertension in conscious rats. *Am J Hypert* 6: 806-9, 1993.
65. Sander M, Hansen J, Victor RG. The sympathetic nervous system is involved in the maintenance but not initiation of the hypertension induced by N<sup>w</sup>-nitro-L-arginine methyl ester. *Hypertension* 30: 64-70, 1997.
66. Scrogin KE, Veelken R, Luft FC. Sympathetic baroreceptor responses after chronic N<sup>G</sup>-nitro-L-arginine methyl ester treatment in conscious rats. *Hypertension* 23: 982-6, 1994.
67. Qadri F, Carretero AO, Scicli AG. Centrally produced neuronal nitric oxide in the control of baroreceptor reflex sensitivity and blood pressure in normotensive and spontaneously hypertensive rats. *Jap J Pharmacol* 81: 279-85, 1999.
68. Pollock DM, Polakowski JS, Divish BJ, Opgenorth TJ. Angiotensin blockade reverses hypertension during long-term nitric oxide synthase inhibition *Hypertension* 21: 660-6, 1993.