
Reflexos cardiovasculares e hipertensão arterial

Maria José Campagnole-Santos, Andréa Siqueira Haibara

Resumo

Os reflexos originados nos pressorreceptores arteriais e nos receptores de estiramento da região cardiopulmonar são os principais mecanismos de controle efetivo da pressão arterial a curto prazo. O reflexo pressorreceptor é considerado um sistema de controle de alto ganho que mantém a pressão arterial dentro de limites normais em períodos de segundos a minutos. Assim como o diagnóstico e tratamento da hipertensão arterial focado no nível basal da pressão sanguínea determina grande redução da morbi-mortalidade da população, a variabilidade momento a momento da pressão arterial por si, cujo controle é função do barorreflexo, é também de importante significado clínico. Estudos clínicos têm mostrado, por

exemplo, que uma reduzida sensibilidade do barorreflexo está associada com a morte súbita que se segue ao infarto agudo do miocárdio. Uma série de outros reflexos participam na regulação da pressão sanguínea em animais e indivíduos normotensos, como, por exemplo, os reflexos originados em metaborreceptores musculares, reflexos originados na área trigeminal e quimiorreflexo. Alterações no funcionamento desses reflexos na hipertensão não têm sido exploradas de forma sistemática, com exceção ao quimiorreflexo, originado por receptores arteriais ativados por hipóxia, hipercapnia, acidose e isquemia. No presente artigo pretendemos discutir as alterações dos reflexos cardiovasculares na hipertensão arterial, enfocando os distúrbios no funcionamento do barorreflexo e quimiorreflexo.

Palavras-chave: Controle pressão arterial; Barorreflexo; Quimiorreflexo.

Recebido: 26/9/00 – Aceito: 14/11/00

Rev Bras Hipertens 8: 30-40, 2001

Introdução

A regulação da pressão arterial é uma das funções fisiológicas mais complexas, que depende de ações integradas dos sistemas cardiovas-

cular, renal, neural e endócrino. A hipertensão arterial é uma desordem do nível médio onde a pressão arterial é regulada, e, embora tenha enorme importância clínica porque cronicamente a pressão elevada acarreta da-

nos ao coração, vasos sanguíneos e rins, pelo menos nos estágios iniciais a hipertensão não causa alterações evidentes na função cardiovascular. A maioria das alterações cardiovasculares provocadas pela hiperten-

Correspondência:

Departamento de Fisiologia e Biofísica

Av. Antonio Carlos, 6627 – ICB – UFMG – 31270-901 – Belo Horizonte, MG, Brasil

Fone: (0XX31) 3499-2951/2934 – FAX: (0XX31) 3499-2924

E-mail: mjcs@icb.ufmg.br – haibara@icb.ufmg.br

são é desencadeada por mecanismos compensatórios provocados diretamente pela pressão alta, como a hipertrofia ventricular e vascular, ou indiretamente, devido ao dano vascular causado, ou seja, aterosclerose e nefrosclerose. A investigação da fisiopatologia da hipertensão arterial portanto significa entender os mecanismos de controle da pressão arterial normal e procurar as alterações sutis que precedem o aumento da pressão para os níveis de hipertensão. Esses conhecimentos são o substrato essencial para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas mais eficientes, visando um controle mais homogêneo da pressão arterial em períodos de 24 horas.

A regulação efetiva da pressão arterial é o resultado da atividade de sistemas de retroalimentação que operam a curto e a longo prazo^{1,2}. O principal mecanismo de controle a curto prazo é desempenhado pelos reflexos que são originados nos pressorreceptores arteriais e nos receptores de estiramento da região cardiopulmonar. Assim como o diagnóstico e tratamento da hipertensão arterial focados no nível basal da pressão sanguínea determinam grande redução da morbidade e mortalidade da população, a variabilidade momento a momento da pressão arterial por si, cujo controle é função do barorreflexo, é também de importante significado clínico. A redução da sensibilidade do barorreflexo, por exemplo, é um fator de risco independente para a morte súbita que se segue ao infarto agudo do miocárdio³ e pela morbidade perioperatória de diabéticos em decorrência principalmente de disfunção do sistema nervoso autônomo⁴. Uma série de outros reflexos participam na regulação da pressão sanguínea em animais e indivíduos normotensos, como, por exemplo, os reflexos originados em metaborreceptores musculares, reflexos originados na área trigeminal, quiorreflexo, etc. Alterações no fun-

cionamento desses reflexos na hipertensão não têm sido exploradas de forma sistemática, com exceção ao quimiorreflexo, originado por receptores arteriais ativados por hipóxia, hipercapnia, acidose e isquemia. Por exemplo, o aumento da atividade simpática induzida pela redução de oxigênio e aumento de dióxido de carbono no sangue arterial é maior em indivíduos com hipertensão *borderline* do que em indivíduos normotensos⁵. No presente artigo pretendemos discutir as alterações dos reflexos cardiovasculares na hipertensão arterial, enfocando os distúrbios no funcionamento do barorreflexo e quimiorreflexo.

Barorreflexo e hipertensão arterial

O papel dos pressorreceptores na patogênese da hipertensão arterial tem sido sugerido desde os trabalhos fundamentais de Hering, 1927, Heymans e Bouckaert, 1930, e Koch e Mies, 1929⁶, que descreveram um aumento súbito da pressão arterial após a desnervação de áreas sinoaórticas. Inicialmente se discutia a possibilidade de que a hipertensão arterial fosse acompanhada pela interrupção parcial ou total do funcionamento dos pressorreceptores arteriais. Entretanto os estudos de Goldblatt et al.⁷ mostraram que em cães com hipertensão renovascular a função barorreflexa estava normal, apenas deslocada para um nível mais alto de pressão arterial. Evidências diretas de que ocorria adaptação dos pressorreceptores do seio carotídeo foram obtidas por McCubbin et al.⁸ através de estudos de eletroneurografia em cães com hipertensão renal crônica. Esse estudo mostrou claramente que tanto o limiar como a faixa de resposta do pressorreceptor estavam deslocados para o nível de hipertensão, de forma que o reflexo pressorreceptor

estava funcionando no sentido de manter, em vez de reduzir os níveis pressóricos. Estudos posteriores de Krieger et al.^{9,10} mostraram a evolução temporal da adaptação dos pressorreceptores em ratos submetidos a diferentes modelos de hipertensão arterial. Hoje está bem estabelecido que o barorreflexo se adapta (*resetting*) tanto nas formas de hipertensão experimental como clínica. Dentro de 5 a 15 minutos de uma alteração mantida de pressão arterial, pressorreceptores e barorreflexo desviam seu limiar aproximadamente 15% a 40% em direção à alteração de pressão. Em 48 horas, a adaptação é relativamente completa, e o barorreflexo defende ativamente o novo nível de pressão. Além do desvio do limiar da PA basal para provocar bradicardia em direção a níveis mais elevados (adaptação), ocorre uma significativa atenuação no ganho do reflexo, tanto em animais quanto em pacientes com hipertensão primária ou secundária¹¹.

O reflexo pressorreceptor é considerado um sistema de controle de alto que mantém a pressão arterial dentro de limites normais em períodos de segundos a minutos. A rapidez desse sistema regulatório é obtida através de um sistema de retro-alimentação pelo sistema nervoso autônomo¹. Nos homens, da mesma forma que nos outros mamíferos, as terminações sensoriais da maioria das fibras barorreceptoras estão localizadas em segmentos da árvore arterial, que apresentam as mais altas propriedades elásticas, ou seja, arco aórtico, seio carotídeo e artéria subclávia direita. Os terminais barorreceptores não são estimulados pela pressão por si, são mecanorreceptores que respondem às alterações de estiramento da parede arterial causadas pelas alterações de pressão dentro do vaso^{1,2}. Os barorreceptores cardiopulmonares também são mecanorreceptores e, de modo geral, participam do controle da pressão arterial qualitativamente de forma semelhante

aos barorreceptores arteriais. No entanto, por serem menos homogêneos e se situarem principalmente dentro de um sistema de baixa pressão, a sua estimulação se faz muito mais por expansão de volume sanguíneo do que por alterações de pressão¹¹.

Graças ao desenvolvimento de técnicas anatômicas mais sensíveis utilizando novos traçadores químicos e histoquímica foi possível se determinar com maior precisão a localização das terminações nervosas das fibras aferentes no SNC¹². A figura 1 apresenta um diagrama esquematizando as vias aferentes, principais áreas de integração bulbar e vias eferentes do reflexo pressorreceptor arterial². De uma forma simplificada, as fibras dos nervos aórticos e carotídeos que trafegam através dos nervos glossofaríngeo e vago convergem para a região do núcleo do trato solitário (NTS), considerado então a primeira

estação central dos sinais sensoriais originados do sistema periférico. A partir do NTS, neurônios de segunda ou terceira ordem projetam-se para dois grupamentos de neurônios no bulbo ventrolateral: 1) Neurônios inibitórios na área ventrolateral caudal do bulbo (CVLM), que por sua vez projetam-se para neurônios pré-motores do sistema nervoso simpático (SNS) na área ventrolateral rostral do bulbo (RVLM, neurônios simpatoexcitatórios). Finalmente, os neurônios da RVLM projetam-se para os neurônios pré-ganglionares do SNS localizados na coluna intermediolateral da medula espinhal ("fonte" do fluxo simpático para a periferia, o.s., coração e vasos); 2) O outro grupamento de neurônios está localizado no núcleo ambíguo (NA) e núcleo dorsal motor do nervo vago, que contém os corpos celulares dos neurônios pré-ganglionares do sistema nervoso parassimpático (SNP). De

cada uma dessas áreas e núcleos bulbares, neurônios projetam-se para áreas e núcleos mais rostrais do SNC levando informações cardiovasculares. Dessas regiões, de maneira recíproca, partem projeções para as regiões bulbares e até mesmo para os neurônios da coluna intermediolateral da medula, determinando a integração central do controle da pressão arterial. Resumindo, o reflexo pressorreceptor participa da homeostase hemodinâmica, principalmente por controlar o tônus simpático e parassimpático para coração e vasos. Exemplificando, a estimulação dos pressorreceptores arteriais produz redução reflexa da atividade simpática e aumento da atividade vagal, resultando em dilatação arteriolar, venodilatação, bradicardia e redução da contratilidade miocárdica.

Logicamente, o funcionamento de barorreflexo é um pouco mais complexo em decorrência da interação com outros mecanismos que podem amplificar ou atenuar a resposta do receptor a um determinado estímulo, discriminar respostas desencadeadas por baro carotídeo e aórtico ou, ainda, promover uma maior interação com outros reflexos ou outras áreas de influência na modulação do sistema cardiovascular. No entanto, o barorreflexo é extremamente eficiente em controlar a variabilidade da pressão arterial, o que pode ser claramente verificado pela labilidade da pressão arterial que se segue à desnervação sino-aórtica experimental⁹ ou à interrupção no funcionamento do barorreflexo, uma síndrome bastante rara, mas que acomete pacientes submetidos a cirurgia no pescoço, quimioterapia, infarto no bulbo ou tumores no corpo carotídeo¹³.

Métodos mais usados para testar a sensibilidade do barorreflexo

Na prática os dois sistemas efetores do barorreflexo, o cardíaco e o vas-

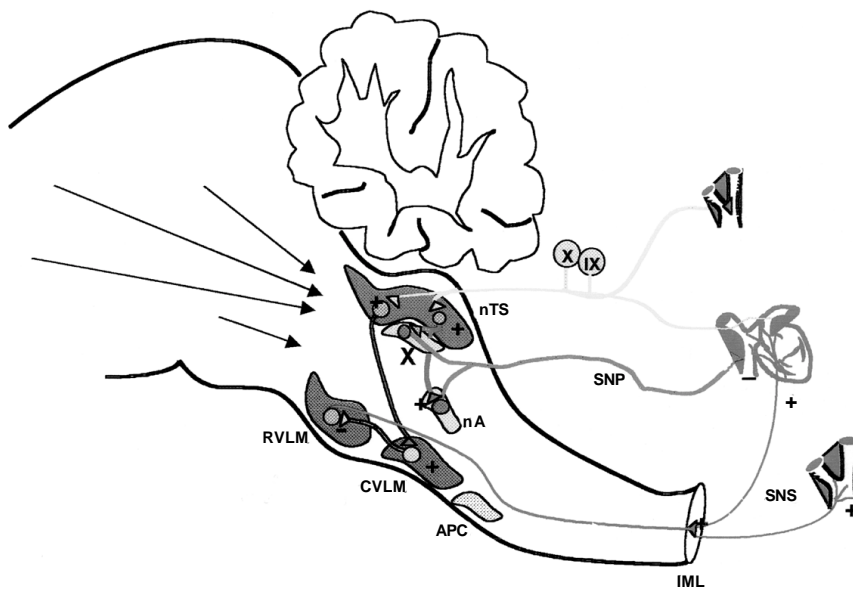


Figura 1 – Representação esquemática das vias aferentes, principais áreas de integração bulbar e vias eferentes do reflexo pressorreceptor arterial. X = nervo vago; IX = nervo glossofaríngeo; nX = núcleo motor dorsal do nervo vago; nA = núcleo ambíguo, nTS = núcleo do trato solitário; RVLM = área ventrolateral rostral do bulbo; CVLM = área ventrolateral caudal do bulbo; CPA = área pressora caudal; IML = células da medula intermediolateral; SNP = sistema nervoso parassimpático; SNS = sistema nervoso simpático. Modificado de Dampney, 1994².

cular, podem ser avaliados separadamente. O método mais antigo e mais utilizado principalmente na experimentação animal foi descrito em 1969 por Smyth HS et al.¹⁴ e consiste em injetar endovenosamente doses crescentes de uma substância pressora (o agonista α -adrenérgico, fenilefrina é o mais empregado), produzindo aumentos da pressão arterial que estimula os pressorreceptores arteriais e reflexamente induz reduções da frequência cardíaca e da atividade simpática de um nervo periférico (nervos renal, esplâncnico e mesentérico são os mais avaliados). Geralmente, esse teste é seguido da administração de uma substância vasodilatadora (o nitroprussiato de sódio tem sido o mais empregado) que reduz a pressão arterial e induz à taquicardia reflexa e ao aumento da atividade simpática periférica. Recentemente, no entanto, o emprego de nitroprussiato para estudar o funcionamento do barorreflexo tem sido questionado¹⁵. Por outro lado, como essa droga produz, além da vasodilatação arterial, venodilatação, não pode ser afastado que parte das alterações de frequência cardíaca e atividade simpática observadas possam estar relacionadas à diminuição da atividade de receptores cardiopulmonares em decorrência da queda da pressão venosa central ou da pré-carga. De qualquer forma, o uso de substâncias vasoativas tem sido extensivamente empregado e tem permitido explorar a atividade do barorreflexo em uma larga faixa de funcionamento. Baseado nas alterações de pressão arterial e nas alterações reflexas de frequência cardíaca (expressa em batimentos por minuto ou intervalo de pulso) ou atividade simpática periférica, é possível se traçar curvas que fornecem o ganho do reflexo (inclinação da curva) e de *set point*. Usualmente, o valor obtido pela razão entre as alterações reflexas de frequência cardíaca e as alterações

de pressão arterial é chamado de índice da sensibilidade do barorreflexo e expressa a combinação das alterações de ganho e *set point*. Uma série de modificações desse método tem sido descrita⁶. Basicamente está relacionada à forma de ativação ou desativação dos pressorreceptores através de injeção em *bolus* ou infusões de curta duração ou à forma de análise das alterações de pressão arterial e frequência cardíaca, pelo emprego de regressão linear, análise de sigmóides, entre outros. Na clínica, também já foi muito utilizada a técnica de produção de pressão negativa através de um colar aplicado ao pescoço, estimulando-se assim os pressorreceptores carotídeos, causando bradicardia reflexa¹⁶.

Procedimentos menos invasivos têm sido explorados há mais de dez anos, com o objetivo de poder ser empregado mais indiscriminadamente na avaliação da atividade barorreflexa no homem, mas também para permitir a determinação da atividade barorreflexa por longos períodos, durante o sono ou durante as atividades diárias normais, ou seja, a variabilidade espontânea batimento a batimento. Entre esses métodos, a análise espectral da pressão arterial ou frequência cardíaca e a detecção de seqüências espontâneas acopladas de alterações de PA e FC em registros contínuos de PA (através de cateteres arteriais ou através de MAPA)^{17,19} são as mais estudadas. A técnica de detecção de seqüências acopladas para investigar o controle barorreflexo espontâneo da frequência cardíaca é baseada na identificação de seqüências de batimentos consecutivos nos quais aumentos progressivos da pressão sistólica são seguidos, com apenas um batimento de atraso, por aumentos progressivos do intervalo de pulso ou vice-versa, ou diminuições progressivas de pressão sistólica são seguidas por diminuições progressivas de inter-

valo de pulso. A inclinação da reta que correlaciona os valores de pressão sistólica e intervalo de pulso de cada seqüência é considerada como índice da sensibilidade do reflexo pressor-receptor, da mesma forma que aquele induzido pela administração de substâncias vasoativas. Em condições normais, essas seqüências ocorrem com uma frequência relativamente alta, cerca de 80 seq/h foram observadas em indivíduos saudáveis¹⁹. Interessantemente, através dessas análises foi observado que entre as séries acopladas existem várias alterações de PA que não são acompanhadas por alterações de FC, sugerindo que o barorreflexo pode não ser invariavelmente efetivo. O aprimoramento dessa técnica, acoplado ao desenvolvimento de registros a longo prazo de pressão arterial mais confiáveis, certamente irá contribuir para determinações mais precisas das alterações de sensibilidade do barorreflexo na normo e hipertensão arterial.

Controle barorreflexo na hipertensão arterial

Está muito bem estabelecido que tanto animais como pacientes com hipertensão arterial apresentam atenuação importante da sensibilidade do reflexo pressor-receptor^{8,11,16,20}. Na hipertensão primária ou experimental o grau de diminuição da sensibilidade do barorreflexo para o controle da frequência cardíaca é muito maior do que para o controle da resistência vascular¹¹. As respostas reflexas de frequência cardíaca estão atenuadas não apenas para as alterações breves, mas também para as alterações mais longas de pressão arterial (produzidas por infusão de substâncias vasoativas). O grau de atenuação do barorreflexo, presente nas diferentes formas de hipertensão (primária ou secundária), tem correlação importante com a severidade da hipertensão, no entanto,

pode ser observada também em pacientes com alteração inicial da pressão arterial (hipertensão limítrofe)¹⁶. A técnica de detecção de alterações barorreflexas espontâneas através dos registros contínuos de pressão arterial por períodos mais longos, 24 horas, permitiu verificar que a sensibilidade do barorreflexo varia de acordo com o período dia/noite, apresentando-se sistematicamente maior durante a noite em indivíduos normais¹¹. No entanto, os pacientes com hipertensão arterial apresentam atenuação da sensibilidade barorreflexa em todas as horas do dia e não apresentam aumento da sensibilidade durante o período da noite¹¹. Em outras palavras, além de os indivíduos hipertensos apresentarem maior variabilidade da pressão arterial, os pressorreceptores têm uma capacidade menor de tamponar essas flutuações do que os indivíduos normais e ainda a sensibilidade do barorreflexo não aumenta nas mesmas situações que causam aumento nos indivíduos normais. Algumas questões ainda não estão claras, como se a alteração da sensibilidade do pressorreceptor precede ou participa no desenvolvimento da hipertensão, ou se o prejuízo no controle barorreflexo da FC depende de alteração da atividade vagal ou da atividade simpática cardíaca ou das duas. Uma vez que o componente vagal parece predominar nas respostas reflexas de frequência cardíaca, este deve certamente ser afetado pela hipertensão.

Modulação da atividade barorreflexa

Várias substâncias podem modular a atividade do barorreflexo, entre elas os peptídeos do sistema renina-angiotensina (SRA) têm sido muito estudados²¹. O sistema renina-angiotensina tecidual está envolvido na regulação da estrutura e função

cardiovascular e, conseqüentemente, no controle a longo prazo da pressão arterial, contribuindo de forma significativa para o desenvolvimento e manutenção da alta resistência periférica e hiper-reatividade vascular encontrada em várias formas de hipertensão arterial, tais como hipertensão primária (essencial), hipertensão experimental de origem renovascular, neurogênica, genética ou por mineralocorticóides e sal. Além disso, a menor sensibilidade do reflexo pressorreceptor promovido pela Ang II contribui de forma significativa para a fisiopatologia da hipertensão e insuficiência cardíaca em animais de experimentação e no homem²². Em decorrência desses efeitos, os inibidores da enzima conversora de angiotensina I (ECA) representam um grande avanço no tratamento das doenças cardiovasculares.

A ação inibitória da Ang II sobre o reflexo pressorreceptor tem sido bem descrita em diversos estudos utilizando diferentes modelos de hipertensão arterial em cães, coelhos e ratos, tanto após administração periférica quanto central^{2,21,23}. Hiperatividade do SRA cerebral mostrou, em ratos espontaneamente hipertensos (SHRs), em uma série de estudos, que a administração central de inibidores da ECA (captopril, enalapril, ramiprilato), de antagonistas peptidérgicos não-seletivos (saralazina) ou antagonistas de receptores AT₁ (losartan) produz diminuição da pressão arterial^{21,23}. Os mecanismos pelos quais a hiperatividade do SRA cerebral levaria ao aumento da pressão arterial são basicamente os mesmos envolvidos no efeito pressor produzido pela administração central de Ang II, ou seja, estimulação da liberação de vasopressina, ativação do sistema nervoso simpático e inibição do barorreflexo. A Ang II estaria envolvida tanto no deslocamento da faixa de funcionamento do pressorreceptor (alteração de *set point*) quanto na

redução do ganho do controle barorreflexo (Averril/Diz). Interessantemente, o efeito da Ang II sobre o barorreflexo independe da elevação da pressão arterial causada por esse peptídeo. Vários estudos mostram que mesmo quando se previne a queda da pressão arterial após bloqueio da ECA, há alteração da sensibilidade do barorreflexo no sentido dos valores normais²¹. Essa observação leva a uma segunda conclusão muito importante: o efeito atenuador do SRA, ou Ang II, sobre o barorreflexo deve ser exercido no sistema nervoso central. Os estudos mostrando aumento da sensibilidade do barorreflexo após a administração intracerebroventricular de captopril em ratos SHR já davam suporte a esta hipótese^{21,23}.

De acordo com a visão mais atual, os peptídeos do SRA incluiriam, além da Ang II, a Ang III, a Ang-(1-7), a Ang IV e a Ang-(3-7). A Ang-(1-7) tem atraído a atenção mais recentemente devido à seletividade de suas ações, à possibilidade de ser formada por via independente da Ang II e pela possibilidade de desempenhar um papel contrarregulador dos efeitos da Ang II, em decorrência principalmente de suas ações antagonísticas, tanto centrais como periféricas²⁴. Enquanto a infusão central de Ang II (e Ang III) atenua o controle barorreflexo, a infusão de Ang-(1-7), sem alterar os níveis basais de pressão arterial e frequência cardíaca, produz facilitação do controle reflexo da frequência cardíaca²⁴. Além disso, esse efeito é seletivo para aumentos da pressão arterial (bradicardia barorreflexa) e não é observado após infusão intravenosa aguda. Corroborando essas observações, infusão central do antagonista seletivo de Ang-(1-7), A-779, produz atenuação significativa do barorreflexo enquanto a infusão do antagonista seletivo de receptores AT₁ de Ang II, losartan, melhora a sensibilidade do barorreflexo²⁴. Esses dados sugerem um papel

endógeno para os peptídeos angiotensinogênicos na modulação do reflexo pressorreceptor. Mais interessante, Britto et al.²⁵, em ratos com hipertensão renovascular do tipo 2-rins-1-clip, e Heringer-Walther et al.²⁶, em ratos SHR, observaram que a melhora da sensibilidade do barorreflexo produzida por tratamento com inibidores da ECA (via oral ou intracerebroventricular) é revertida por infusão central do antagonista seletivo de Ang-(1-7), A-779 (Figura 2). Esses dados sugerem que a Ang-(1-7) pode contribuir, pelo menos em parte, para os efeitos benéficos dos inibidores da ECA. Centralmente, o núcleo do trato solitário parece ser um local para os efeitos modulatórios dos peptídeos angiotensinogênicos sobre o controle barorreflexo²⁷. Estudos futuros serão necessários para avaliar qual desses peptídeos do SRA atua

predominantemente ao nível do SNC para modular o barorreflexo na situação de normotensão. Mais ainda, como os peptídeos circulantes ou endógenos interagem centralmente para determinar a atenuação do controle barorreflexo da frequência cardíaca e atividade simpática na hipertensão arterial.

Quimiorreceptores e controle cardiovascular

Os quimiorreceptores periféricos são constituídos por células altamente especializadas, capazes de detectar alterações da pressão parcial de oxigênio (pO_2), pressão parcial de dióxido de carbono (pCO_2) e concentração hidrogeniônica (pH) do sangue²⁸. Encontram-se distribuídos

em corpúsculos carotídeos e aórticos, localizados bilateralmente na bifurcação da carótida comum (quimiorreceptores carotídeos) ou em pequenos corpúsculos espalhados entre o arco aórtico e a artéria pulmonar (quimiorreceptores aórticos), sendo irrigados por sangue arterial através de pequenos ramos que se originam a partir da carótida externa e aorta, respectivamente. Uma importante característica dessas células quimiorreceptoras refere-se ao fato de estarem intimamente associadas aos capilares sanguíneos, sendo cerca de 25% do volume total do corpúsculo carotídeo ocupado por capilares e vênulas, ou seja, uma vascularização de 5 a 6 vezes maior que a do cérebro²⁹.

Heymans e Bouckaert (1930)²⁸ foram os primeiros a demonstrar, através de estudos fisiológicos, que a região da bifurcação carotídea

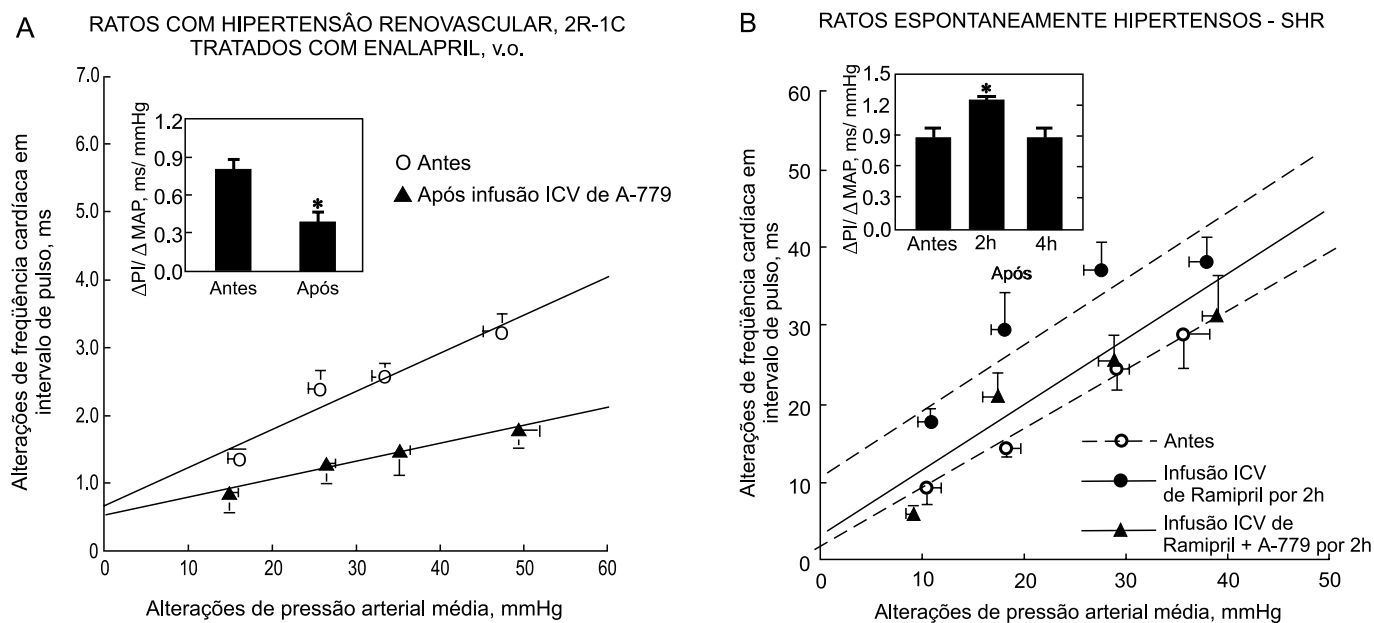


Figura 2 – Alterações reflexas de frequência cardíaca (expressas em intervalo de pulso) em resposta às alterações de pressão arterial induzidas por fenilefrina. As linhas representam a reta de melhor ajuste calculadas por regressão linear. O gráfico de barras representa a sensibilidade do barorreflexo calculada pela razão entre as alterações de intervalo de pulso e pressão arterial média. A- Ratos com hipertensão renal crônica submetidos a tratamento com enalapril têm redução da sensibilidade do barorreflexo após infusão central com o antagonista seletivo de Ang-(1-7), A-779. B- Ratos SHRs apresentam melhora do controle barorreflexo após infusão central de ramipril, que é revertida por infusão central de antagonista seletivo de Ang-(1-7), A-779. Modificado de Britto et al.²⁵ e Heringer-Walther et al.²⁶.

constitui-se de uma área reflexogênica sensível a hipóxia. Em seu estudo, observaram em experimentos de circulação cruzada que a perfusão *in situ* do seio carotídeo com sangue de um animal doador, submetido à hiperventilação, promovia reflexamente no animal receptor resposta de hiperventilação, sugerindo que a composição química do sangue no nível da bifurcação carotídea influenciava reflexamente a atividade dos centros respiratórios. Dessa forma, a ativação dos quimiorreceptores periféricos resulta em ajustes ventilatórios que se caracterizam por aumento do volume de ar corrente, aumento da frequência respiratória e aumento do volume minuto respiratório, exercendo, portanto, um importante papel no controle reflexo da ventilação³⁰.

Além de promover respostas ventilatórias, a estimulação dos quimiorreceptores periféricos também modifica reflexamente os valores de pressão arterial. Bernthal (1938)³¹ e Winder et al. (1938)³² demonstraram que a estimulação dos quimiorreceptores carotídeos, com cianeto de sódio ou isquemia localizada do corpúsculo carotídeo em cães, promoveu reflexamente taquipnéia, vasoconstrição periférica e hipertensão arterial. Dessa forma, o papel fisiológico dos quimiorreceptores periféricos está relacionado à promoção de ajustes ventilatórios e cardiovasculares no sentido de proporcionar a manutenção da composição química do sangue em níveis ideais, bem como uma pressão de perfusão sanguínea adequada para todos os tecidos.

Tem sido sugerido que os quimiorreceptores periféricos possuem uma influência tônica sobre o controle cardiovascular, contribuindo dessa forma para a manutenção dos níveis basais da pressão arterial e de parte da resistência periférica total. Estudos de Guazzi et al. (1968)³³ demonstraram que a hipotensão que ocorre

durante o sono dessincronizado em gatos foi de maior magnitude nos animais submetidos à remoção dos corpúsculos carotídeos por termocoagulação, sugerindo que a hipotensão que ocorre durante o sono dessincronizado seria "tamponada" por ação dos quimiorreceptores carotídeos. Ratos submetidos a situações agudas de hiperóxia, induzindo à desativação dos quimiorreceptores, apresentaram uma queda transitória da pressão arterial³⁴ e da atividade simpática³⁵. Da mesma forma, ratos com desnervação carotídea apresentaram uma redução significativa da atividade do nervo simpático renal, a qual foi atribuída à remoção dos quimiorreceptores carotídeos³⁶. Resultados semelhantes também foram observados no estudo de Franchini e Krieger (1992)³⁷, os quais demonstraram que a remoção seletiva da atividade dos quimiorreceptores carotídeos, através da ligadura da artéria que irriga o corpúsculo carotídeo, promoveu redução de pequena magnitude dos níveis basais de pressão arterial, mas mantida cronicamente. Esses estudos em conjunto sugerem que os quimiorreceptores periféricos exercem uma influência tônica excitatória na manutenção da pressão arterial.

Quimiorreflexo e hipertensão arterial

Apesar das diferentes evidências demonstrando a importância dos quimiorreceptores periféricos no controle da circulação, e ainda por desempenharem um papel único como sensores capazes de iniciar ajustes ventilatórios e cardiovasculares integrados, o enfoque desse aspecto no estudo da fisiopatogenia da hipertensão tem sido pouco explorado. Nesse sentido, os estudos da hipertensão relacionada à síndrome da apnéia do sono têm eviden-

ciado que características funcionais dos quimiorreceptores merecem particular atenção na consideração dos mecanismos envolvidos na hipertensão. Por exemplo, elevação aguda da pressão arterial sistólica e pressão arterial média tem sido bem documentada em pacientes com apnéia noturna³⁸. Além disso, a hipertensão crônica observada em indivíduos com síndrome da apnéia do sono pode ser revertida pelo tratamento da apnéia³⁹. Fletcher et al. (1992)⁴⁰ reportaram que ratos expostos cronicamente a breves períodos de hipóxia apresentavam elevação da pressão arterial, o que não foi observado em ratos submetidos à desnervação do nervo do seio carotídeo.

Mais recentemente, estudos em várias espécies animais têm demonstrado que na hipertensão arterial crônica os quimiorreceptores periféricos, especialmente os carotídeos, apresentam alterações morfológicas, bioquímicas e funcionais, as quais poderiam estar correlacionadas com a gênese da hipertensão arterial^{41,42}. Aumento da atividade quimiorreflexa em modelos experimentais de hipertensão foi inicialmente sugerido no final da década de 1970, quando a composição dos gases sanguíneos de ratos espontaneamente hipertensos foi comparada com a de animais normotensos⁴³. Nesse estudo foi observado que animais hipertensos jovens apresentavam aumento da pO_2 , aumento do pH e redução da pCO_2 sanguíneas quando comparados aos animais normotensos. Além disso, outros estudos têm confirmado que ratos adultos espontaneamente hipertensos apresentam maior volume minuto respiratório que ratos Wistar normotensos^{44,45}. A partir desses estudos, foi sugerido que as alterações da composição química do sangue de animais hipertensos seriam resultantes de hiperventilação, possivelmente induzida por hiperatividade dos

quimiorreceptores periféricos nesses animais.

Corroborando com essa hipótese, outros estudos têm descrito uma correlação positiva entre hipertensão arterial e atividade dos quimiorreceptores periféricos⁴¹. Registros da atividade do nervo do seio carotídeo de ratos adultos têm demonstrado que a sensibilidade dos quimiorreceptores à hipóxia está aumentada em ratos espontaneamente hipertensos quando comparada aos animais controles normotensos⁴⁶. Esses mesmos resultados foram observados em humanos com hipertensão essencial⁴⁷ ou hipertensão limítrofe⁴⁸, e, de maneira interessante, não são observados em animais com hipertensão renal⁴⁹.

As alterações na sensibilidade do quimiorreflexo em ratos espontaneamente hipertensos têm sido atribuídas ao estreitamento do lúmen da artéria que irriga o corpúsculo carotídeo, possivelmente resultante de arteriosclerose na carótida⁴¹. Além desse aspecto, Smith et al. (1984)⁵⁰ observaram alterações nos capilares dos corpúsculos carotídeos dos animais espontaneamente hipertensos, as quais consistiam na proliferação de miofibroblastos e excessiva secreção de substâncias mucopolissacarídicas, levando a um quadro de estreitamento do lúmen dos capilares. Essas alterações morfológicas determinariam em redução do fluxo sanguíneo para o corpúsculo carotídeo, levando à isquemia local e conseqüentemente resultando em aumento tônico da atividade das células quimiorreceptoras, o que poderia contribuir para a fisiopatogenia da hipertensão arterial.

Outras alterações morfológicas também têm sido observadas em animais e indivíduos hipertensos. Habeck et al. (1981)⁵¹ observaram em ratos espontaneamente hipertensos um aumento do tamanho do corpúsculo carotídeo, quando comparados a ratos normotensos, decorrente de um

processo de hiperplasia das células do corpúsculo carotídeo⁵⁰. Apesar da relação entre as alterações do corpúsculo carotídeo e o nível de pressão arterial permanecer ainda controversa, a única outra condição na qual também tem sido observado aumento do tamanho e do crescimento do corpúsculo carotídeo é a hipoxemia crônica, situação na qual ocorre estimulação prolongada dos quimiorreceptores⁵².

A figura 1 mostra um diagrama esquemático com alguns outros fatores que podem estar relacionados à estimulação do quimiorreceptores periféricos considerados dentro do complexo mecanismo da hipertensão. Dentre esses diferentes fatores, um mecanismo novo pode ser proposto, ou seja, o aumento do suprimento tecidual de oxigênio devido à hiperventilação induzida pelos quimiorreceptores⁴². A hiperóxia tecidual é um fator vasoconstritor local, podendo ser responsável pelo aumento da resistência periférica total e da pressão arterial em animais de experimentação e humanos⁵³. Além disso, a resposta vasoconstritora ao oxigênio é significativamente maior em arteríolas de ratos espontaneamente hipertensos⁵⁴.

Em muitos distúrbios da homeostase circulatória existe uma simultânea participação e interação dos mecanismos reflexos (baro e quimiorreflexo), para que dessa forma possam ocorrer os ajustes apropriados para a normalização dos parâmetros cardiovasculares. Assim, alterações da atividade quimiorreflexa são geralmente acompanhadas por alterações da atividade barorreflexa⁵⁵. Registros da atividade eferente simpática têm demonstrado que durante a estimulação dos quimiorreceptores a resposta simpatoinibitória dos barorreceptores está atenuada ou mesmo suprimida⁵⁶. Somers et al. (1991)⁵⁷ sugeriram que essa interação entre o barorreflexo e o quimiorreflexo pode ser explicada pela convergência das aferências

cardiovasculares no SNC, sugerindo, portanto, a existência de uma interação neuronal entre os dois mecanismos reflexos. Posteriormente, estudos eletrofisiológicos de Mifflin (1993)⁵⁸ sugeriram que essa modulação ocorre no estágio inicial do arco reflexo, no núcleo do trato solitário (NTS).

Um dos possíveis mecanismos de interação entre as aferências dos baro e dos quimiorreceptores no NTS parece envolver a ativação de áreas hipotalâmicas de defesa. É bem descrito que a ativação dos quimiorreceptores periféricos promove, além de respostas ventilatórias e cardiovasculares, uma importante resposta comportamental, que envolve uma ativação coordenada e integrada de diferentes áreas hipotalâmicas, produzindo um padrão de respostas que dependem de ajustes somáticos e autonômicos, caracterizando a denominada reação de defesa. Além disso, a estimulação das áreas hipotalâmicas de defesa promove facilitação da resposta simpatoexcitatória evocada pelo quimiorreflexo⁵⁹. Assim, parece existir uma interação mutuamente facilitatória entre esses dois mecanismos (reação de defesa e quimiorreflexo). Por outro lado, a estimulação das áreas hipotalâmicas de defesa promove inibição do componente simpatoinibitório do barorreflexo, mediada pela ativação de interneurônios inibitórios no NTS⁶⁰. Considerando que a sensibilidade do quimiorreflexo está aumentada na hipertensão, é possível sugerir que a modificação da sensibilidade desses mecanismos neurais possa contribuir na etiologia dessa patologia.

Ao contrário dos barorreceptores arteriais, que facilmente se adaptam frente às alterações mantidas da pressão arterial, os quimiorreceptores periféricos têm sua atividade facilitada quando expostos a períodos prolongados de estimulação⁶¹. Nesse aspecto, é surpreendente que durante muitos anos o quimiorreflexo tenha

sido considerado irrelevante nos estudos da hipertensão, diferentemente dos barorreceptores, os quais têm sido exaustivamente estudados. Aparentemente, a razão para esse pequeno interesse é devido à observação de que os quimiorreceptores periféricos não influenciam a pressão arterial basal ou a atividade simpática em indivíduos normotensos. Assim, apesar das diferentes evidências na literatura sugerindo o envolvimento dos quimiorreceptores periféricos na gênese da hipertensão, estudos adicionais são ainda necessários para melhor compreensão do envolvimento desses sensores na fisiopatogenia da hipertensão arterial.

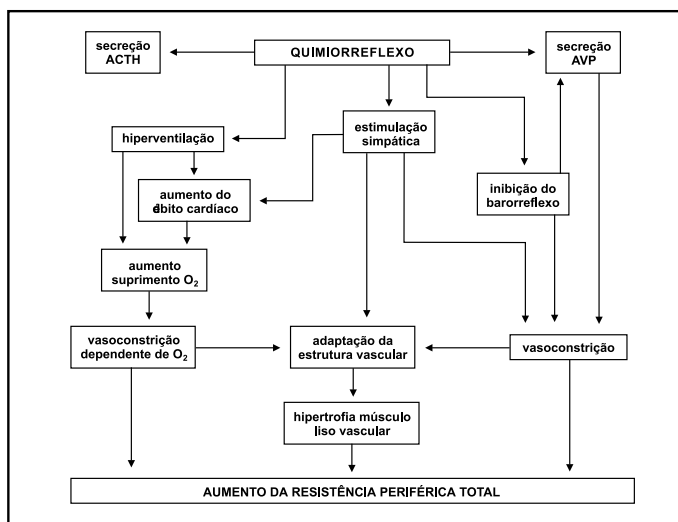


Figura 3 – Diagrama esquemático mostrando algumas das respostas reflexas à estimulação dos quimiorreceptores periféricos, a curto e a longo prazo, consideradas nos mecanismos da hipertensão primária.

Abstract

Cardiovascular reflexes and arterial hypertension

The reflexes originating in the arterial baroreceptors and in the stretch receptors in the cardiopulmonary region are the major mechanisms to effectively control the arterial pressure over a short time frame. The baroreflex is considered a relatively high gain control system that maintains the arterial pressure within normal limits. Eventhough the diagnosis and treatment of hypertension based on the baseline level of blood pressure results in an important decrease in the morbidity of the population, the arterial pressure variability per se, which is a role of

baroreflex, is also of importance in clinical therapy. The attenuation of the baroreflex sensitivity, for instance, is associated to the sudden death after myocardial infarction. Several others reflexes participate in the control of blood pressure, such as, the muscle metaboreceptors, trigeminal reflex and chemoreflex. Changes in these reflexes in hypertensive subjects have not been systematically evaluated, with the exception of the chemoreflex, which is originated in the arterial receptors activated by hipoxia, acidosis and ischemia. In the resent article we have attempted to discuss the cardiovascular reflexes changes in arterial hypertension, focussing on the baroreflex and chemoreflex.

Keywords: Blood pressure control; Baroreflexes; Chemoreflex.

Rev Bras Hipertens 8: 30-40, 2001

Referências

1. Shepherd JT, Mancia G. Reflex control of the human cardiovascular system. *Rev Physiol Biochem Pharmacol* 105: 3-100, 1986.
2. Dampney RAL. Functional organization of central pathways regulating the cardiovascular system. *Physiol Rev* 74(2): 323-64, 1994.
3. Fei L, Anderson MH, Katritsi D, Sneddon J, Statters DJ, Malik M, Camm AJ. Decreased heart rate variability in survivors of sudden cardiac death not associated with coronary artery disease. *British Heart J* 71: 16-21, 1994.
4. Burgos LG, Ebert TS, Asiddao C. Increased intraoperative cardiovascular morbidity in diabetes with autonomic neuropathy. *Anesthesiol* 70: 591-7, 1989.
5. Somers VK, Mark AL, Abboud FM. Potentiation of sympathetic nerve responses to hypoxia in borderline hypertensive subjects. *Hypertension* 11: 608-12, 1988.
6. Kirchheim HR. Systemic arterial baroreceptors reflexes. *Physiol Rev* 56: 100-76, 1976.
7. Goldblatt H, Kahn JR, Bayless F, Simon MA. Studies on experimental hypertension. *J Exper Med* 71: 175-83, 1940.
8. McCubbin JW, Green JH, Page IH. Baroreceptor function in chronic renal hypertension. *Circ Res* 4: 205-11, 1956.
9. Krieger EM. Time course of baroreceptor resetting in acute hypertension. *Am J Physiol* 218: 486, 1970.
10. Krieger EM, Salgado HC, Michelini LC. Resetting of the baroreceptor. In: *Cardiovascular Physiology IV*. Guyton AC, Hall JE. Baltimore, University Park Press, 119, 1992.
11. Grassi G, Mancia G. Arterial baroreflexes and other cardiovascular reflexes in hypertension. In: *Textbook of hypertension*. Swales JD (eds.). Oxford, Blackwell Sci. Pub., 397-408, 1994.
12. Kalia MP. Localization of aortic and carotid baroreceptor and chemoreceptor primary afferents in the brain stem. In: *Central Nervous System mechanisms in hypertension*. Buckley JP, Ferrario CM, (eds.). New York, Raven Press, 9, 1981.
13. Robertson D, Hollister AS, Biaggioni I et al. The diagnosis and treatment of baroreflex failure. *N Engl J Med* 329: 1449-55, 1993.
14. Smyth HS, Sleight P, Pickering GW. Reflex regulation of arterial pressure during sleep in man: a quantitative method of assessing baroreflex sensitivity. *Circ Res* 24: 109-21, 1969.
15. Casadei B, Paterson DJ. Should we still use nitrovasodilators to test baroreflex sensitivity? [editorial]. *J Hypertens* 18: 3-6, 2000.
16. Eckberg DL. Carotid baroreflex function in young men with borderline blood pressure elevation. *Circulation* 59: 632-6, 1979.
17. Bertinieri G, Di Rienzo M, Cavallazzi A, Ferrari AU, Pedotti A, Mancia G. Evaluation of the baroreflex by blood pressure monitoring in unanesthetized cats. *Am J Physiol* 254: H377-H383, 1988.
18. Parati G, Di Rienzo M, Bertinieri G, Pomidossi G, Casadei R, Groppelli A et al. Evaluation of the baroreceptor-heart rate reflex by 24-hour intra-arterial blood pressure monitoring in humans. *Hypertension* 12: 214-22, 1988.
19. Di Rienzo M, Parati G, Castiglioni P, Tordi R, Mancia G, Pedotti A. Baroreflex effectiveness index: an additional measure of baroreflex control of heart rate in daily life. *Am J Physiol* 280: R744-R751, 2001.
20. Korner PI, West MJ, Shaw J, Uther JS. Steady-state properties of the baroreceptor-heart rate reflex in essential hypertension in man. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1: 65-76, 1974.
21. Averill DB, Diz DI. Angiotensin peptides and the baroreflex control of sympathetic outflow: pathways and mechanisms of the medulla oblongata. *Brain Res Bull* 51(2): 119-28, 2000.
22. Wollert KC, Drexler H. The renin-angiotensin system and experimental heart failure. *Cardiovasc Res* 43: 838-49, 1999.
23. Phillips MI, Summers C. Angiotensin II in central nervous system physiology. *Reg Pep* 78: 1-11, 1998.
24. Santos RAS, Campagnole-Santos MJ, Andrade SP. Angiotensin-(1-7) an update. *Reg Peptides* 91: 45-62, 2000.
25. Britto RR, Santos RAS, Fagundes-Moura CR, Khosla MC, Campagnole-Santos, MJ. Role of angiotensin-(1-7) in the modulation of the baroreflex in renovascular hypertensive rats. *Hypertension* 30 (Pt 2): 549-56, 1997.
26. Heringer-Walther, SB, Batista, EN, Walther, T, Khosla, MC, Santos, RAS, Campagnole-Santos, MJ. Baroreflex improvement in SHR after ACE inhibition involves angiotensin-(1-7). *Hypertension* 37: (in press), 2001.
27. Chaves GZ, Caligorne SM, Santos RAS, Khosla MC, Campagnole-Santos MJ. Modulation of the baroreflex control of heart rate by angiotensin-(1-7) at the nucleus tractus solitarius of normotensive and spontaneously hypertensive rats. *J Hypertension* 18: 1841-8, 2000.
28. Heymans C, Bouckaert JJ. Sinus carotidien et réflexes respiratoires. *C R Soc Biol* 103: 498-500, 1930.
29. Gonzales C, Almaraz L, Obeso A, Rigual R. Carotid body chemoreceptors: From natural stimuli to sensory discharges. *Physiol Rev* 74(4): 829-98, 1994.
30. Daly BM, Hazzeldine JL, Howe A. Reflex respiratory and peripheral vascular responses to stimulation of the isolated perfused aortic arch chemoreceptors of the dog. *J Physiol* 177: 300-22, 1965.
31. Bernthal T. Chemo-reflex control of vascular reactions through the carotid body. *Am J Physiol* 121(1): 1-19, 1938.
32. Winder CV, Bernthal T, Weeks WF. Reflex hyperpnea and vasoconstriction due to ischemic excitation of the carotid body. *Am J Physiol* 124: 238-42, 1938.
33. Guazzi M, Bacceci G, Zanchetti A. Reflex chemoreceptive regulation of arterial pressure during natural sleep in the cat. *Am J Physiol* 214(5): 969-78, 1968.
34. Marshall JM. Analysis of cardiovascular responses evoked following changes in peripheral chemoreceptor activity in the rat. *J Physiol* 394: 393-414, 1987.
35. Fukuda Y, Sato A, Suzuki A, Trzebski A. Autonomic nerve and cardiovascular responses to changing blood oxygen and carbon dioxide levels in the rat. *J Auton Nerv Syst* 28: 61-74, 1989.
36. Irigoyen MC, Moreira ED, Cestari IA, Krieger EM. The relationship between renal sympathetic nerve activity and arterial pressure after selective denervation of baroreceptors and chemoreceptors. *Braz J Med Biol Res* 24: 219-22, 1991.

37. Franchini KG, Krieger EM. Carotid chemoreceptors influence arterial pressure in intact and aortic denervated rat. *Am J Physiol* 262: R677-R683, 1992.
38. Coccagna G, Mantovani M, Brignani F, Parchi C, Lugaresi E. Continuous recording of the pulmonary and systemic arterial pressure during sleep in syndromes of hypersomnia and with periodic breathing. *Bull Eur Physiopathol Respir* 8: 1159-72, 1972.
39. Guilleminault C, Eldridge FL, Simmons FB, Dement WC. Sleep apnea Syndrome: can it induce hemodynamic changes? *West J Med* 123: 7-16, 1975.
40. Fletcher EC, Lesske J, Qian W, Millar CC, Unger T. Repetitive, episodic hypoxia causes diurnal elevation of blood pressure in rats. *Hypert* 19: 555-61, 1992.
41. Habeck JO. Peripheral arterial chemoreceptor and hypertension. *J Auton Nerv Syst* 34: 1-8, 1991.
42. Trzebski A. Arterial chemoreceptor reflex and hypertension. *Hypert* 19: 562-6, 1992.
43. Przybylski J. Alveolar hyperventilation in young spontaneously hypertensive rats (Abstract). *Int Res Commun Syst Med Sci* 6: 315, 1978.
44. Przybylski J, Trzebski A, Czyzewski T, Jodkowski J. Responses to hyperoxia, hypoxia; hypercapnia and almitrine in spontaneously hypertensive rats. *Bull Eur Physiopath Resp* 18: 145-54, 1982.
45. Huckstorf C, Ruckborn K, Gerber B, Habeck JO. Ventilatory and blood pressure reactions to acute hypoxia and hyperoxia in chemoreceptor denervated NWR and SHR. In: *Chemoreceptor and Chemoreceptor Reflexes*. Acker H, Trzebski A, O'Reagan RG. (eds.). New York, Plenum, 383-91, 1990.
46. Fukuda Y, Sato A, Trzebski A. Carotid chemoreceptor discharge responses to hypoxia and hypercapnia in normotensive and spontaneously hypertensive rats. *J Auton Nerv Syst* 19: 1-11, 1987.
47. Trzebski A, Tafil M, Zoltowski M, Przybylski J. Increased sensitivity of arterial chemoreceptor drive in young men with mild hypertension. *Cardiovasc Res* 16: 163-72, 1982.
48. Somers VK, Mark AL, Abboud FM. Potentiation of sympathetic nerve responses to hypoxia in borderline hypertensive subjects. *Hypert* 11: 608-12, 1988.
49. Angell-James JE, Clarke JA, Daly de Burgh M, Taton A. Respiratory and cardiovascular responses to hyperoxia, hypoxia and hypercapnia in the renal hypertensive rabbits: role of the carotid body chemoreceptors. *J Hypert* 3: 212-23, 1985.
50. Smith P, Jago R, Heath D. Glomic cells and blood vessels in the hyperplastic carotid bodies of spontaneously hypertensive rats. *Cardiovasc Res* 18: 471-82, 1984.
51. 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 Jena* 150: 374-84, 1981.
52. McGregor KH, Gil J, Lahiri S. A morphometric study of the carotid body in chronically hypoxic rats. *J Appl Physiol* 57: 1430-8, 1984.
53. Cassuto Y, Fahiri LE. Circulatory responses to arterial hyperoxia. *J Appl Physiol* 46: 973-87, 1979.
54. Lombard JH, Hess ME, Stekiel WJ. Enhanced responses of arterioles to oxygen during development of hypertension in SHR. *J Appl Physiol* 250: H761-H770, 1986.
55. Marshall JM. Interaction between the responses to stimulation of peripheral chemoreceptors and baroreceptors: the importance of chemoreceptor activation of the defence areas. *J Auton Nerv Syst* 3: 389-400, 1981.
56. Trzebski A, Lipski J, Majcherczyk S, Szulczyk P, Chrusciewski L. Central organisation and interaction of the carotid baroreceptor and chemoreceptor sympathetic reflex. *Brain Res* 87: 227-37, 1975.
57. Somers VK, Mark AL, Abboud FM. Interaction of baroreceptor and chemoreceptor reflex control of sympathetic nerve activity in normal humans. *J Clin Invest* 87: 1953-7, 1991.
58. Mifflin SW. Inhibition of chemoreceptor inputs to nucleus of tractus solitarius neurons during baroreceptor stimulation. *Am J Physiol* 265: R14-R20, 1993.
59. Silva-Carvalho L, Dawid-Milner MS, Goldsmith GE, Spyer KM. Hypothalamic-evoked effects in cat nucleus tractus solitarius facilitating chemoreceptor reflexes. *Exp Physiol* 78: 425-8, 1993.
60. Silva-Carvalho L, Dawid-Milner MS, Goldsmith GE, Spyer KM. Hypothalamic modulation of the arterial chemoreceptor reflex in anaesthetized cat: role of the nucleus tractus solitarii. *J Physiol* 487: 751-60, 1995.
61. Barnard P, Andronikon S, Pokorski M, Smatresk N, Mokashi A, Lahiri S. Time dependent effect of hypoxia on chemoreceptor body chemosensory function. *J Appl Physiol* 63: 685-91, 1987.