

---

# Hipertensão arterial: o que tem a dizer o sistema nervoso

Ruy Campos Júnior, Eduardo Colombari, Sérgio Cravo, Osvaldo Ubriano Lopes

## Resumo

Evidências tanto experimentais quanto clínicas têm demonstrado que o aumento no tônus vasomotor simpático é um mecanismo importante não somente para geração como para perpetuação do estado hipertensivo. Encarado a princípio mais como parte de um sistema de defesa para reações agudas, o papel da resposta simpática e dos mecanismos que a comandam passou recentemente a fazer parte importante do dia-a-dia de nossos pensamentos quando tratamos de hipertensão arterial.

A importância do sistema simpático na manutenção da hipertensão arterial, em humanos, passou a ser avaliada com o aparecimento de técnicas refinadas utilizadas para se avaliar o tônus simpático, como o *spillover* de norepinefrina e a eletroneurografia que permite o registro de potenciais elétricos em nervos simpáticos. Essas técnicas ratificaram

os achados anteriores obtidos em experimentos que utilizaram diversos modelos experimentais de hipertensão arterial, nos quais a hipertonía do sistema simpático foi demonstrada.

Na presente revisão, abordaremos os possíveis mecanismos envolvidos e as principais estruturas do sistema nervoso central geradoras do aumento de atividade simpática associada à hipertensão arterial. Regiões anteriores, como o núcleo paraventricular do hipotálamo, e regiões mais caudais, localizadas no bulbo raquidiano, serão consideradas.

O entendimento da participação do sistema nervoso central na geração e manutenção da hipertensão arterial é de grande importância para o entendimento da fisiopatogenia da doença. Sabe-se, por exemplo, que anti-hipertensivos de ação central, como alfa-metildopa, clonidina e moxonidina, atuam em regiões específicas do cérebro, sendo capazes de reduzir a pressão arterial em indivíduos hipertensos.

**Palavras-chave:** Sistema nervoso simpático; Tônus vasomotor; Microneurografia.

Recebido: 26/9/00 – Aceito: 14/12/00

**Rev Bras Hipertens 8: 41-54, 2001**

## Hipertensão arterial: o que tem a dizer o sistema nervoso

Existem várias evidências de que o sistema nervoso central (SNC) está

envolvido no desenvolvimento e manutenção de diferentes formas de hipertensão arterial. Há uma crença generalizada de que os mecanismos pelos quais o SNC participa na evolução da hipertensão arterial dependem da origem específica do estado hiperten-

sivo, originando uma relação biunívoca exclusiva e fechada entre a causa da hipertensão e a participação ou não do SNC. Haveria, assim, hipertensões com participação do sistema nervoso e outras que dele independeriam totalmente.

---

*Correspondência:*

Rua Botucatu, 862 – Vila Clementino – CEP 04023-062 – São Paulo - SP

Um grande número de evidências, algumas das quais iremos apresentar aqui, mostra que a elevação da atividade simpática participa na patogênese de diferentes modelos experimentais de hipertensão arterial, alguns até que, à primeira vista, nos pareceriam totalmente independentes de sistema nervoso. Agentes anti-hipertensivos ou drogas que bloqueiam especificamente a atividade simpática podem reduzir ou interromper o desenvolvimento de diferentes formas de hipertensão arterial, assim como lesões específicas do SNC revertem ou mesmo bloqueiam vários modelos de hipertensão arterial, desfazendo a impressão biunívoca e reforçando a idéia de mosaico.

Para muitos pesquisadores, as relações entre hipertensão arterial e sistema nervoso só começaram a ser notadas no fim dos anos setenta, a partir dos trabalhos de Brody et al. Embora seu caráter como pesquisador e íntegro ser humano confira a Michael Brody um relevante papel no estabelecimento dessas relações, podemos estabelecer conexões desse tipo em tempos muito anteriores. Na verdade, sempre podemos estabelecer essas relações para quase todos os assuntos em que participe o sistema nervoso. A idéia que nos vem à mente é a de uma espiral ascendente, uma verdadeira mola em que o novo braço quase que toca o segmento anterior.

Um bom exemplo é o do estabelecimento da superfície ventral do bulbo como região controladora e provavelmente a origem mais importante do tônus simpático. Como não ignoram muitos dentre nós, esta foi uma enorme e pioneira contribuição de um brasileiro, Pedro G. Guertzenstein, ocorrida no início da década de setenta<sup>1,2</sup>. No entanto, como fez em vida o próprio Pedro Guertzenstein, é possível estabelecer que, desde o século passado, embora de modo muito mais impreciso e grosseiro, alguns pesquisadores já

havia reconhecido a região ventral e não a dorsal do bulbo como a provável região de origem do tônus vasomotor.

Assim é possível lembrar que na década de trinta já era conhecido certo número de procedimentos que visavam ao tratamento da hipertensão arterial por intervenção no sistema nervoso, no caso a interrupção dos nervos esplâncnicos. É interessante lembrar esses tipos de intervenção sobre os nervos esplâncnicos para termos uma visão no tempo e do tempo: a) seção intra-espinal das raízes anteriores; b) ressecção supradiafragmática dos nervos esplâncnicos; c) ressecção subdiafragmática dos mesmos nervos e d) gangliectomia celíaca. É curioso observar que os primeiros tratamentos sistemáticos da hipertensão arterial tenham nascido na cirurgia e não na clínica. O eminente cirurgião da Cleveland Clinic, George Crile, já havia publicado um livro sobre o tratamento cirúrgico da hipertensão (1936)<sup>3</sup>. No final dessa década e início dos anos quarenta, duas técnicas estavam em confronto: uma mais radical na extensão com que a cadeia simpática era removida, devida a Keith Grimson<sup>4</sup>, e outra menos radical, devida a Reginald Smithwick<sup>5</sup>. Acabou consolidando-se esta última e nos anos sessenta ainda era possível ver, em São Paulo, tratamento cirúrgico da hipertensão arterial pela operação de Smithwick.

Bem, como dizíamos, apenas para que fique claro o quão longe é possível recuar para relacionar sistema nervoso e hipertensão. Talvez o leitor curioso esteja se perguntando que fim levaram todas essas operações e intervenções sobre o sistema nervoso simpático, tão promissoras nos anos trinta e quarenta. Talvez a melhor resposta seja a encontrada no capítulo escrito por Edward Freis, "Origins and Development of Antihypertensive Treatment", que faz parte do livro *Hypertension*, editado por J. H. Laragh e B. M. Brenner (1990):<sup>6</sup> "The experience with surgical sympathectomy led to the development

of drugs producing chemical sympathectomy". Pode não parecer, mas este é um elogio e tanto para essas intervenções cirúrgicas praticadas naquele tempo. Nem todos os procedimentos cirúrgicos tiveram destino tão glorioso de produzir e desenvolver drogas, basta ver o que aconteceu com as cirurgias de úlcera péptica praticadas entusiasticamente na década de sessenta; delas não se pode dizer que sobrou muito ou mesmo alguma coisa.

A expressão "hipertensão neurogênica", que significa hipertensão de origem nervosa, foi aplicada de modo restrito, quando observou-se que era possível causar uma hipertensão experimental a partir de uma intervenção sobre os nervos aferentes dos barorreceptores. Desde os primórdios de sua descoberta por Ludwig e Cyon em 1866, os nervos "depressores" também ficaram conhecidos como "nervos tampões" (*buffer nerves*); curvas executadas a partir de dados coletados experimentalmente lembravam curiosamente a curva de tamponamento, obtida com soluções ácidas ou alcalinas. Sua seção, interrompendo esta ação tamponante, causaria uma liberação nos centros vasomotores, desencadeando uma superativação do sistema nervoso simpático.

Como essa ativação do simpático não tinha um caráter permanente e a pressão retornava a níveis normais, a própria participação do sistema nervoso na gênese da hipertensão em geral e mesmo na regulação da pressão arterial passou a ser questionada e mesmo desconsiderada<sup>7</sup>. Foi preciso que Howe et al.<sup>8</sup> aumentassem a ingestão de sódio em ratos com desnervação sino-aórtica, fazendo aparecer uma hipertensão permanente, para que se compreendesse que mecanismos com o sistema nervoso não eram tão simples assim. Esses resultados foram implementados e ampliados por John Osborn et al. É

curioso notar que Osborn fez seu doutoramento com Arthur Cowley, que peremptoriamente havia negado a participação dos barorreceptores no controle a longo termo da pressão arterial<sup>7</sup>.

O tempo passou, a espiral deu mais uma volta e a questão que se coloca para o século XXI não é se há ou não participação do sistema nervoso na hipertensão arterial, mas se há algum modelo de hipertensão em que a participação do sistema nervoso não seja conhecida e reconhecida!

Buscar qual ou quais áreas do sistema nervoso implicam o desenvolvimento da hipertensão não é tarefa fácil. Nossa própria divisão fragmentar do sistema nervoso é mais fruto de nossa ignorância, de sua extrema plasticidade e interpenetrabilidade que do conhecimento; vem mais de uma necessidade cartesiana que da realidade do cérebro. Desde a hipertensão do "jaleco branco", que envolve obviamente o córtex cerebral, hoje é mais fácil enumerar os modelos nos quais aparentemente não se encontrou um envolvimento direto do sistema nervoso que o contrário. No entanto, é notório que algumas áreas e regiões desse sistema foram mais exploradas e sobre elas temos muito mais evidências de sua participação na gênese de diferentes formas de hipertensão experimental.

Como nos livros policiais, a busca centrou-se na procura dos culpados óbvios. Se na ponta final era a atividade do sistema nervoso simpático que causava hipertensão, era lógico procurar na origem dessa atividade as regiões do cérebro primariamente envolvidas com a hipertensão arterial. O resultado foi excelente. Em diversas regiões, de uma maneira ou outra envolvidas com o tônus simpático, encontraram-se respostas de prevenção ou exacerbação da hipertensão.

Iremos nos concentrar nesta revisão no **núcleo do trato solitário**, nas

**áreas rostro e caudolateral** do bulbo espinal e no **hipotálamo**.

Cada uma tem a sua peculiaridade. O **núcleo do trato solitário** é a grande central inicial de processamento de toda informação que chega ao cérebro a respeito de pressão arterial, frequência cardíaca, enchimento venoso, atividade cardíaca, estado da árvore pulmonar, composição química do sangue etc. A partir daqui, a informação devidamente processada e analisada irá circular pelo cérebro, em particular nas áreas ventrolaterais do bulbo e no hipotálamo.

As áreas ventrais do bulbo espinal que tão de perto falam ao carinho dos brasileiros, já que foi um brasileiro (Pedro G. Guertzenstein) que a todas descreveu e caracterizou, costumam ser reconhecidas como três. A área **rostroventrolateral**<sup>1,2</sup>, também conhecida pela sigla inglesa de RVLM, não é a única, mas a mais importante origem do tônus simpático. Suas conexões com a coluna intermédio lateral da medula espinal são conhecidas de longa data e o estudo de sua atividade ou seu bloqueio faz parte do cotidiano de quem estuda modelos experimentais de hipertensão. A área **caudolateral**<sup>9,10</sup>, que é a vizinha do andar de baixo da precedente, está firmemente envolvida em todos os reflexos cardiovasculares, exercendo um controle tônico e fásico sobre a vizinha de cima. Sua importância é tão crescente que ela já comporta subdivisões e sub-regiões. Por absoluta falta de espaço, vamos apenas assinalar e discutir de passagem a terceira e mais nova área descrita por Feldeberg e Guertzenstein em 1986<sup>11</sup> e hoje conhecida como área pressora caudal.

Finalmente, vamos falar do **hipotálamo**, compreendidos aqui a área AV3V (área antero ventral do terceiro ventrículo), o núcleo paraventricular do hipotálamo (PVN), as áreas septais, o núcleo mediano e outras estruturas. Três dos sete conhecidos órgãos

circoventriculares, caracterizados pela ausência de barreira hematoencefálica, localizam-se nele ou na sua vizinhança. O núcleo paraventricular é uma das fontes reconhecidas como de origem do tônus simpático. Conexões hipotalâmicas tanto para a RVLM quanto para a IML, ou para ambas concomitantemente, já foram descritas. É um dos centros reguladores da sede, ingestão de água e apetite por sal. Estando tudo isso reunido num lugar só, de certa maneira determinando o volume plasmático e intersticial, não é difícil imaginar o hipotálamo como encruzilhada da hipertensão.

## Núcleo do trato solitário

Os núcleos do trato solitário (NTS) são constituídos por diferentes grupos de neurônios, que se estendem dorso-caudalmente no bulbo no sentido rostral-caudal, desde a extremidade caudal no núcleo do nervo facial até a parte caudal da decussação piramidal<sup>12</sup>. A parte rostral é constituída por colunas bilaterais que se unem na altura do óbex para formar uma única estrutura na linha média. O NTS estende-se de aproximadamente 3,5 mm rostral até 0,7 mm caudal ao *calamus scriptorius*. Considerando-se a proximidade com a área postrema, ele pode ser dividido em três porções: NTS rostral, NTS intermediário e NTS comissural<sup>13</sup>. O NTS intermediário e comissural estão diretamente envolvidos no controle cardiovascular e respiratório, pois todas as projeções aferentes vagais e glossofaríngeas, que conduzem informações cardiorrespiratórias, fazem sua primeira sinapse nessas duas porções do NTS. Nessa mesma região do NTS já ocorre integração das informações cardiorrespiratórias para que as variáveis desses sistemas possam ser controladas para manutenção da homeostasia.

Nas décadas de setenta e oitenta, vários estudos apontaram para a

extrema importância do NTS no controle cardiovascular. Miura e Reis<sup>14</sup> mostraram que a lesão eletrolítica unilateral do NTS intermediário de gatos abole as respostas reflexas da pressão arterial e frequência cardíaca produzidas pela estimulação elétrica do nervo do seio carotídeo, ou em resposta à ativação química do corpo carotídeo ipsilateral à lesão, sugerindo, então, ausência de segregação topográfica de baro e quimiorreflexo no NTS de gatos. Lesões bilaterais do NTS intermediário<sup>15</sup> promovem, em poucos minutos, grave hipertensão arterial sistólica e diastólica que atinge valores máximos em 30 minutos. Estabelecida a hipertensão, observa-se em poucas horas progressiva deterioração da atividade cardiovascular seguida de falência ventricular aguda, edema pulmonar e morte do animal. Zandberg et al.<sup>16</sup> tiveram sucesso em manter os animais vivos após múltiplas lesões do NTS com tratamento por reserpina nas primeiras 20 horas após a lesão, no entanto, os animais manifestaram hipertensão crônica. O curioso é que enquanto a simples desnervação sino-aórtica era incapaz de promover hipertensão crônica, a destruição de sua primeira estação no SNC desencadeia uma hipertensão fatal. Destacamos, portanto, o importantíssimo "portão de entrada" que o NTS representa para as aferências cardiovasculares e respiratórias, entre outras, mas, sobretudo, a primeira estação integradora de sinais no ajuste da eferência simpática e parassimpática.

O NTS é ricamente innervado por axônios de neurônios que sintetizam e liberam catecolaminas<sup>17</sup>, sendo que o principal neurotransmissor liberado pelos mesmos é a noradrenalina<sup>17,18</sup>. A maioria dos terminais noradrenérgicos no NTS é representada por um grupo de neurônios catecolaminérgicos chamado de grupamento A<sub>2</sub>, localizado basicamente na porção comissural do NTS<sup>17</sup>.

Estudos de De Jong e Nijkamp<sup>19</sup> mostraram que a microinjeção de noradrenalina no NTS de ratos anestesiados produz queda da pressão arterial e bradicardia. Outros trabalhos realizando destruição dos terminais catecolaminérgicos do NTS com 6-OHDA<sup>20</sup> ou lesão eletrolítica dos neurônios do grupo A<sub>2</sub><sup>21</sup> em ratos normotensos demonstraram o aparecimento de uma labilidade crônica da pressão arterial. Em vista disso, sugeriu-se um papel funcional dos neurônios catecolaminérgicos do NTS comissural na regulação da pressão arterial<sup>21</sup>.

Lesões eletrolíticas restritas ao NTS comissural, onde se localiza a maioria dos neurônios catecolaminérgicos do grupo A<sub>2</sub>, bloqueiam seletivamente respostas cardiovasculares promovidas por ativação dos quimiorreceptores arteriais; mas não respostas cardiovagais promovidas pela ativação dos barorreceptores, sugerindo possível segregação funcional no NTS entre projeções de baro e de quimiorreceptores<sup>22</sup>.

Diferentes trabalhos vêm sugerindo um possível papel dos quimiorreceptores nos mecanismos de desenvolvimento e manutenção da hipertensão. Os quimiorreceptores nos SHR possuem sensibilidade aumentada a hipóxia<sup>23</sup>. Além disso, os SHR hiperventilam, sendo que esta característica é dependente de uma descarga de repouso aumentada dos quimiorreceptores<sup>24</sup>. Assim, uma vez que a atividade simpática está aumentada nos SHR<sup>25,26</sup> e como a estimulação do corpúsculo carotídeo pode levar a um aumento da atividade dos aferentes quimiorreceptores<sup>27</sup>, é possível que a atividade aumentada dos aferentes quimiorreceptores resulte em uma hiperestimulação da inervação simpática<sup>28</sup>.

Sabe-se também que a hiperoxigenação tecidual constitui um fator de vasoconstrição local responsável por um aumento da resistência periférica total e da pressão arterial em humanos

e em animais experimentais<sup>29,30</sup>. Existem evidências de que nos SHR a resposta vasoconstritora das arteríolas ao oxigênio é significativamente aumentada<sup>31</sup>. Desse modo, a hiperoxigenação dos tecidos nos SHR, promovida pela hiperventilação dependente dos quimiorreceptores<sup>32</sup> que podem levar a um aumento da resistência periférica. O fato de as aferências dos quimiorreceptores apresentarem atividade aumentada nos SHR conduz à sugestão de um possível envolvimento dos quimiorreceptores carotídeos nos mecanismos desse modelo de hipertensão.

Está bem demonstrado que o NTS constitui o sítio primário para o qual se projetam as aferências dos baro e quimiorreceptores arteriais. A estimulação dos quimiorreceptores carotídeos utilizando cianeto de potássio (KCN) produz resposta pressora e bradicardia<sup>33,34</sup>. Estudos de Colombari et al.<sup>22</sup> demonstraram que as respostas de aumento da pressão arterial e bradicardia induzidas pelo KCN foram abolidas após a lesão do NTS comissural. O barorreflexo, no entanto, testado com doses pressoras de fenilefrina, não foi modificado após a lesão do NTS comissural.

Estudos anteriores de Franchini e Krieger<sup>35</sup>, utilizando o modelo de hipertensão neurogênica em ratos por desnervação dos barorreceptores aórticos, demonstraram que a ligadura da artéria que irriga o corpúsculo carotídeo, que abole o quimiorreflexo carotídeo induzido pelo cianeto de potássio, promove também a redução da hipertensão nesses animais, sugerindo que os quimiorreceptores parecem ser importantes para o aparecimento e a manutenção da hipertensão desse modelo experimental. Resultados do nosso laboratório têm evidenciado que ratos Wistar com lesão eletrolítica do NTS comissural e desnervação aórtica, nos quais o quimiorreflexo induzido pelo cianeto de potássio foi abolido, apre-

sentavam pressão arterial normal, enquanto animais com lesão fictícia do NTS comissural e desnervação aórtica estavam com níveis de pressão arteriais significativamente elevados<sup>36</sup>. Esses resultados reforçam a hipótese de Franchini e Krieger<sup>35</sup> sobre a importância dos quimiorreceptores no modelo de hipertensão neurogênica. Porém, uma questão a ser levantada seria se o NTS comissural teria importância também sobre a hipertensão dos SHR.

De fato, a lesão do NTS comissural em animais SHR promoveu redução significativa na hipertensão do primeiro ao quarto dia de registro direto da PA nesses animais, sugerindo provável envolvimento do NTS comissural na manutenção da hipertensão em SHR<sup>37</sup>. Acreditamos que, em situações normais, há um equilíbrio entre sinais simpato-excitatório e inibitório que colaboram na manutenção do tônus simpático. Porém, um desequilíbrio nessa integração no nível do NTS contribui para a perpetuação de quadro de hipertensão. A exemplo disso, destacamos a importância do NTS comissural como sítio responsável na função simpato-excitatória mais proeminente, haja vista que a inibição desses neurônios em SHR promoveu intensa redução na atividade simpática acompanhada de significativa redução na hipertensão nesses animais após estimulação gabaérgica no NTS comissural<sup>38</sup>.

## Região rostroventrolateral do bulbo (RVLM)

Como mencionado acima, a manutenção do tônus vasomotor simpático é em grande parte dependente da atividade de um grupo de neurônios localizados bilateralmente nas porções rostroventrolaterais do bulbo<sup>2</sup>. A região RVLM contém neurônios pré-motores simpáticos, ou seja, envia projeções monossinápticas para a coluna intermediolateral tóraco-lombar, onde se

localizam os neurônios pré-ganglionares simpáticos. Além disso, controla exclusivamente funções cardiovasculares, tais como ações simpáticas direcionadas ao coração, vasos sanguíneos e adrenais<sup>39</sup>. Outras ações do simpático, como as que controlam diâmetro pupilar, membranas nictitantes, glândulas sudoríparas, músculos piloerectores ou motilidade intestinal, não são relacionadas aos neurônios RVLM.

A ativação específica de neurônios RVLM produz aumento da pressão arterial em consequência do aumento na resistência periférica total, do débito cardíaco e da secreção de catecolaminas pelas adrenais<sup>1,40</sup>. Tais evidências geraram expectativas no sentido de que um aumento na atividade da região RVLM seria um dos possíveis mecanismos envolvidos na gênese e/ou manutenção da hipertensão arterial.

Duas evidências de que os neurônios RVLM poderiam ser um dos candidatos à elevação do tônus simpático na hipertensão são: a) a administração local de anti-hipertensivos de ação central de primeira geração como a clonidina, especificamente na região RVLM, produz queda da pressão arterial<sup>41</sup> e b) a produção de hipertensão arterial fulminante de caráter neurogênico como já vimos por lesões do núcleo do trato solitário (NTS) ou da região caudoventrolateral (CVL) como veremos. Em ambos os casos, a hipertensão é consequência da desinibição dos neurônios pré-motores RVLM, mostrando claramente que esse grupo de células é capaz de gerar aumento substancial da atividade simpática e da pressão arterial<sup>15,42</sup>.

O modelo de hipertensão renovascular 2 rins, 1 clipe (2R1C) tem sido muito utilizado para o estudo da hipertensão arterial. Após as observações originais de Goldblatt (1934), na qual a hipertensão renovascular em cães foi produzida por meio da clipagem da

artéria renal, vários estudos demonstraram em diferentes espécies, inclusive a humana, que o aumento dos níveis endógenos de angiotensina II em resposta à isquemia renal produz hipertensão sustentada. O modelo 2R 1C consiste em estenose parcial da artéria renal do rim esquerdo por implantação de um clipe de prata, mantendo-se o outro rim intacto. Esse tipo de hipertensão renovascular tem sido considerada "renino-dependente" e amplamente estudada, uma vez que aproximadamente 5% dos indivíduos hipertensos apresentam algum tipo de isquemia renovascular<sup>43</sup>.

O aumento de angiotensina II, sobretudo na fase inicial da hipertensão 2R 1C é claro. Entretanto, à medida que a hipertensão progride, uma série de outros fatores têm sido implicados na manutenção da pressão arterial elevada, entre eles, retenção de sódio e expansão de volume, aumento nos níveis plasmáticos de vasopressina e, finalmente, a ativação do sistema nervoso simpático.

Em nosso laboratório<sup>44</sup>, demonstrou-se que em animais 2R 1C o tônus vasomotor simpático é um importante mecanismo para manutenção da hipertensão arterial do tipo renovascular. Demonstrou-se, ainda, que a hipertonía simpática era primordialmente consequente ao aumento da atividade dos neurônios RVLM.

Microinjeções direcionadas à região RVLM permitiram também estabelecer que na hipertensão renovascular existe uma modificação no número e/ou sensibilidade de receptores glutamatérgicos tais; alterações podem estar envolvidas na geração e/ou manutenção da hipertensão. Utilizando o glutamato e seu antagonista (ácido quinurênico) como ferramentas, pode-se demonstrar que a estimulação glutamatérgica da região RVLM dos animais hipertensos produziu resposta pressora significativamente maior que a observada em animais normotensos

(Figura 1). Além disso, a microinjeção no núcleo RVLM de ácido quinurênico produziu queda da PA somente em animais hipertensos (Figura 2). Esse resultado de redução de pressão arterial que apenas ocorre nos animais hipertensos é surpreendente porque nos animais normais há uma total ausência de resposta depressora<sup>45,46</sup>.

A origem dessas projeções glutamatérgicas hiperativas para a região RVLM na hipertensão renovascular é ainda desconhecida. Não podemos descartar a possibilidade de que outras regiões contendo pré-motores do simpático sejam a origem de tais projeções, como o PVN, células A5 pontinas ou ainda outras regiões do SNC.

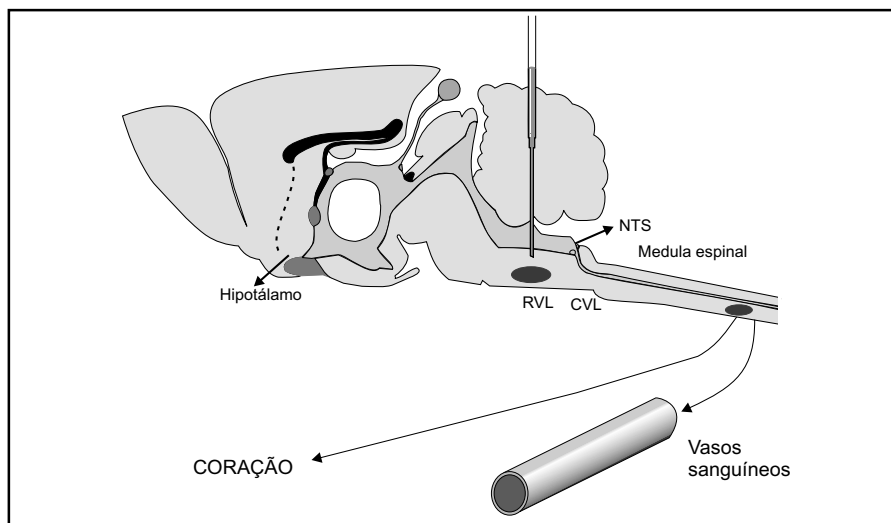
Com o objetivo de avaliar o quanto efetivamente o tônus gerado pela região RVLM era importante para a manutenção dos níveis pressóricos no modelo renovascular, a inibição total da região RVLM foi realizada por meio da microinjeção bilateral do aminoácido inibitório glicina. Esse procedimento produziu queda da pressão arterial, trazendo-a para níveis de normotensão. Além disso, o bloqueio total do sistema simpático por meio da administração do bloqueador ganglionar hexametônio reduziu a pressão arterial para níveis semelhantes ao observado com a glicina, mostrando que todo o tônus vasomotor simpático é proveniente da região RVLM, da mesma forma que observado em animais normotensos (Figuras 3 e 4). Somente foram alcançados níveis pressóricos considerados espinais agudos (aproximadamente 60 mmHg) quando, após a administração de glicina ou hexametônio, foi administrado endovenosamente o bloqueador da enzima conversora de angiotensina (captopril), evidenciando que, na fase estudada, há também contribuição do sistema renina-angiotensina.

É sabido também que outros neurônios pré-motores do simpático, além da região RVLM, podem efetivamente

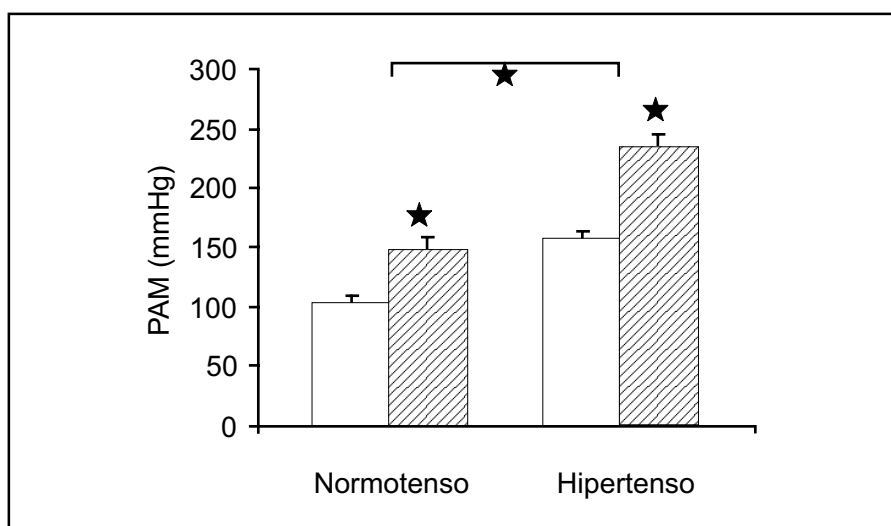
contribuir para manutenção da hipertensão arterial experimental. O fato de que a lesão da região AV3V também bloqueia a hipertensão renovascular é um exemplo da participação de outras regiões. Existem projeções do PVN tanto para região RVLM como para coluna intermédio-lateral<sup>13</sup>. Dessa forma, a interação entre regiões anteriores e bulbares pode acontecer

em nível bulbar e/ou medular no sentido de aumentar o tônus simpático.

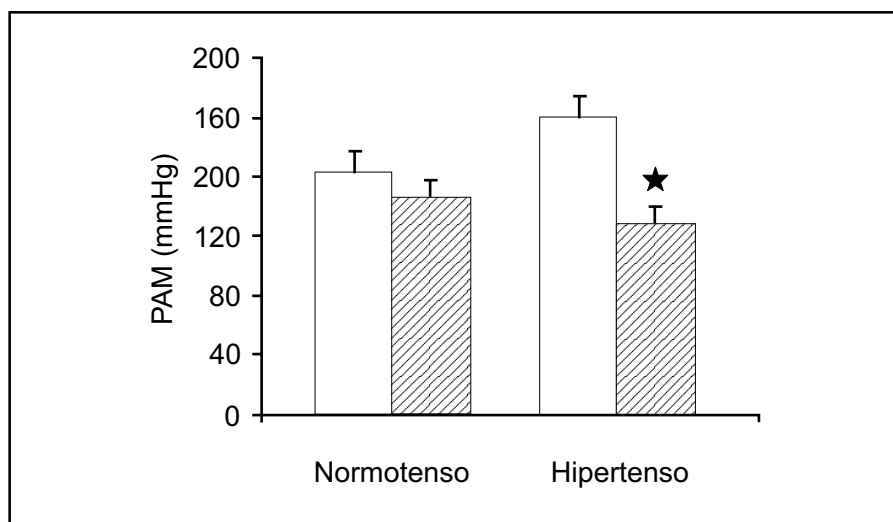
Um mecanismo adicional proposto para hiperatividade glutamatérgica RVLM em animais hipertensos renovasculares demonstrada por Bergamaschi et al.<sup>44</sup> foi sugerido por Fink<sup>47</sup>. Segundo este autor, a angiotensina II circulante atua na área postrema, região destituída de barreira



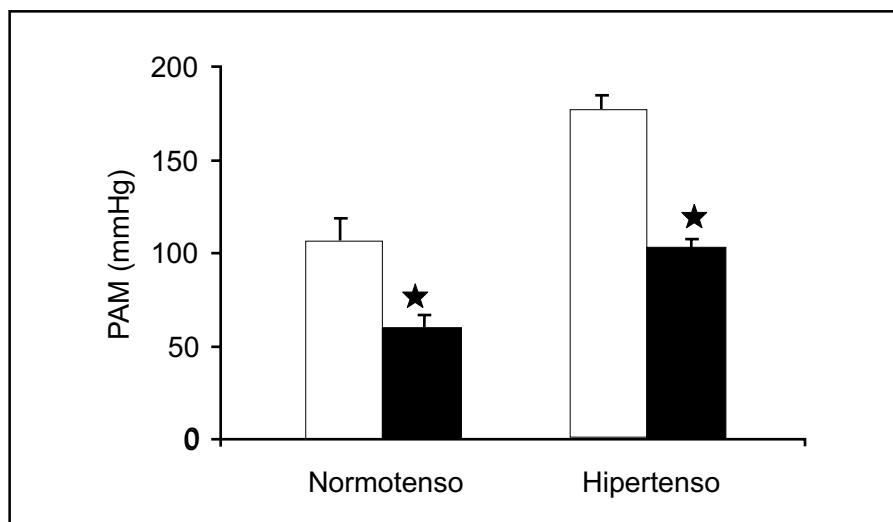
**Figura 1** – Representação esquemática de um corte sagital de cérebro de rato, ilustrando as localizações do hipotálamo, região rostroventrolateral (RVLM), região caudoventrrolateral (CVLM) e núcleo do trato solitário (NTS). A estimulação farmacológica da RVLM utilizando micropipetas produz aumento de pressão arterial por vasoconstrição sistêmica e aumento do débito cardíaco.



**Figura 2** – Alterações de pressão arterial média (PAM) em resposta à microinjeção de L-glutamato (50 nmol, barras listradas) na região RVLM em animais normotensos ou hipertensos renovasculares. \*  $P < 0,05$  em relação ao basal (barras brancas).



**Figura 3** – Alterações de pressão arterial média (PAM) em resposta à microinjeção de ácido quinurênico (2 nmol, barras tracejadas) na região RVLM em animais normotensos ou hipertensos renovasculares. \*  $P < 0,05$  em relação ao basal (barras brancas).



**Figura 4** – Alterações de pressão arterial média (PAM) em resposta à microinjeção de glicina (100 nmol, barras negras) na região RVLM em animais normotensos ou hipertensos renovasculares. \*  $P < 0,05$  em relação ao período controle (barras brancas).

hemato-encefálica e, dessa forma, projeções glutamatérgicas à região RVLM seriam ativadas, produzindo aumento de atividade simpática e pressão arterial.

Em outro modelo experimental de hipertensão arterial (ratos espontaneamente hipertensos SHR) demonstrou-se que a reatividade simpática em resposta à estimulação glutamatérgica da região RVLM também está aumentada<sup>48</sup>. Nesse modelo, o bloqueio

de receptores glutamatérgicos na região RVLM, da mesma forma que o observado no modelo renovascular, produziu normalização da pressão arterial<sup>49</sup>.

Com o intuito de verificarmos se as alterações observadas nas respostas da região RVLM em animais hipertensos renovasculares eram observadas em outro modelo experimental, experimentos foram realizados em animais hipertensos por bloqueio da

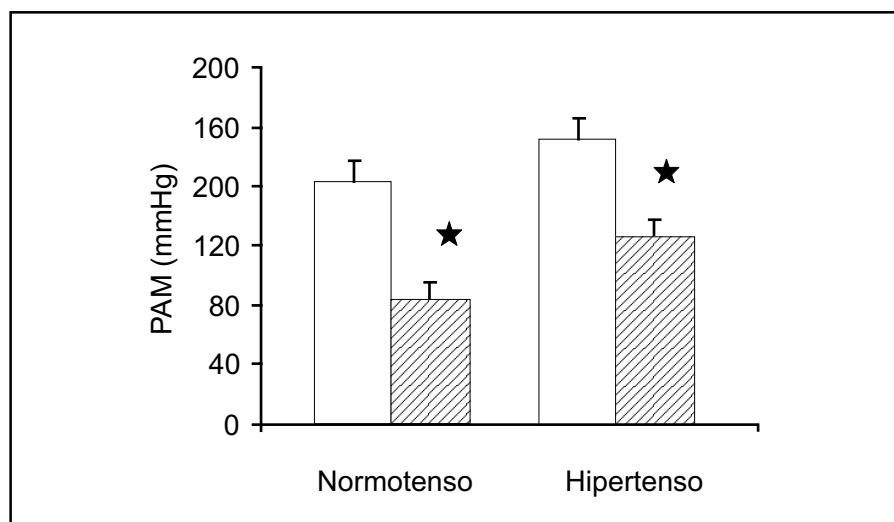
síntese de óxido nítrico. Esses animais, após tratamento oral por uma semana com L-NAME, apresentavam níveis pressóricos semelhantes aos animais hipertensos renovasculares.

O óxido nítrico (NO) é liberado pela ação da enzima NO sintase sobre a L-arginina, o qual produz relaxamento da musculatura lisa vascular. A importância do NO na manutenção do tônus vascular pode ser demonstrada pelo aumento da resistência periférica total e da pressão arterial por ocasião da inibição tanto aguda quanto crônica da sua liberação por meio do L-NAME.

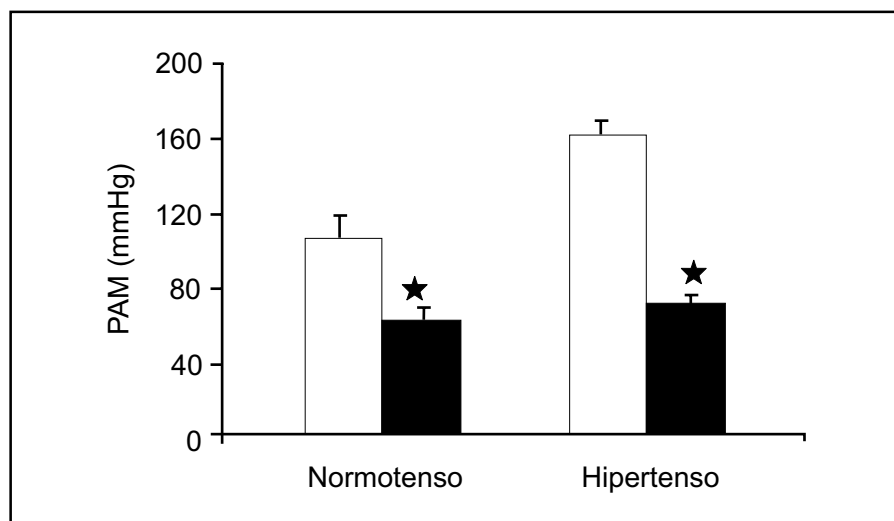
Nesse modelo, Bergamaschi et al.<sup>50</sup>, a inibição da região RVLM pela microinjeção bilateral de glicina produziu queda da pressão arterial para níveis considerados espinais agudos, da mesma forma que a administração endovenosa de hexametônio, como mostram as figuras 5 e 6. Essa resposta é diferente daquela observada nos animais hipertensos renovasculares, nos quais níveis de PA semelhantes somente foram obtidos após o bloqueio seqüencial do sistema nervoso simpático e do sistema angiotensinérgico. Os resultados demonstram que no modelo de hipertensão por bloqueio da síntese de NO (uma semana), o sistema nervoso simpático exerce um papel crucial na manutenção do estado hipertensivo.

Uma característica interessante da hipertensão por bloqueio da síntese de NO é a ativação simpática "tempo-dependente", isto é, o bloqueio do sistema simpático somente produz importante queda da PA quando o tratamento com L-NAME é efetuado cronicamente; em uma fase aguda o bloqueio simpático produz pequena queda de PA<sup>51</sup>.

Pode-se, ainda, hipotetizar que a ativação simpática crônica nesse modelo seja em parte mediada pela ação central da angiotensina, que pode estar aumentada nesse modelo e que, reconhecidamente, atravessa a barreira hemato-encefálica na região circun-



**Figura 5** – Alterações de pressão arterial média (PAM) em resposta à injeção endovenosa de hexametônio (10 mg/kg, barras tracejadas) em animais normotensos ou hipertensos renovasculares. \*  $P < 0,05$  em relação ao basal (barras brancas).



**Figura 6** – Alterações de pressão arterial média (PAM) em resposta à microinjeção de glicina (100 nmol, barras negras) na região RVLM em animais normotensos ou hipertensos por bloqueio da síntese de óxido nítrico. \*  $P < 0,05$  em relação ao basal (barras brancas).

ventricular, produzindo ativação simpática.

Como demonstramos que nessa fase a ativação simpática depende da área RVLM, competia-nos investigar se a ativação era dependente de sinapses glutamatérgicas. A estimulação da região RVLM com o aminoácido excitatório L-glutamato produziu aumento da pressão arterial de forma muito semelhante ao grupo-controle,

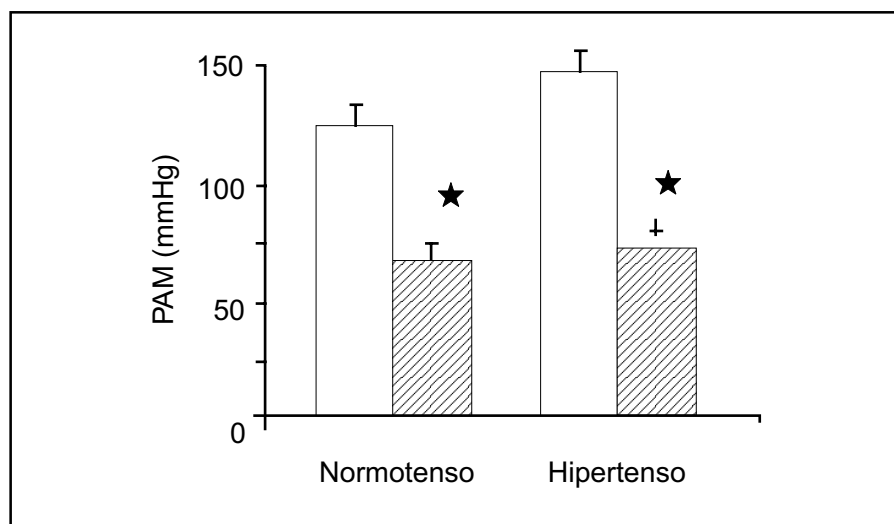
se compararmos os deltas absolutos. Corroborando, ainda, com a hipótese de que não há hiperatividade glutamatérgica RVLM nesse modelo de hipertensão, temos a ausência de resposta hipotensora, quando da administração do bloqueador glutamatérgico - ácido quinurênico na região RVLM, diferentemente do observado no grupo hipertenso renovascular.

Nossos resultados mostram que a inibição da região RVLM em animais hipertensos por bloqueio de NO reduz a PA para níveis espinais; entretanto, esse tônus simpático exagerado não parece ser proveniente de sinapses glutamatérgicas, contrariamente ao encontrado em animais hipertensos renovasculares. Dessa forma, podemos sugerir que a participação da área RVLM na manutenção da atividade simpática elevada depende do tipo de hipertensão arterial e não do nível de pressão arterial propriamente dito.

A participação do sistema nervoso simpático também tem sido avaliada na hipertensão humana, embora ainda existam dificuldades metodológicas para uma perfeita avaliação desse sistema. Atualmente, os métodos mais aceitos para se avaliar a atividade simpática em humanos são o *spillover* de norepinefrina e a eletroneuromiografia de fibras simpáticas localizadas no nervo peroneiro. Estudos utilizando-se desses métodos têm demonstrado que existe um aumento de atividade simpática em pacientes jovens com hipertensão moderada. A atividade simpática parece estar ainda mais exacerbada quando se trata de casos de hipertensão essencial acelerada e também na hipertensão renovascular. Esse dado colabora com a idéia de que o sistema renina-angiotensina é capaz de gerar aumento da PA, em parte devido ao aumento da atividade simpática<sup>52</sup>.

Embora não haja ainda um consenso, existem várias hipóteses sobre o que causaria o aumento de atividade simpática em indivíduos hipertensos. Uma possível diminuição da atividade do barorreflexo, e a conseqüente redução de sua atividade de freio sobre a região RVLM liberando o sistema simpático, foi sugerida como um dos mecanismos para a geração da hipertensão arterial<sup>53</sup>. Mancia et al.<sup>52</sup> rebatem essa hipótese, ao afirmarem que as respostas de barorre-





**Figura 7** – Alterações de pressão arterial média (PAM) em resposta à microinjeção de hexametônio (10 mg/kg, barras tracejadas) na região RVLM em animais normotensos ou hipertensos por bloqueio da síntese de óxido nítrico. \*  $P < 0,05$  em relação ao basal (barras brancas).

ceptores em indivíduos hipertensos e normotensos são iguais e que a adaptação desses receptores aos novos níveis de PA colaborariam para a manutenção da hipertensão, mas não para a geração da mesma.

Estimulação mecânica do sistema nervoso central também foi sugerida como hipótese para o aumento da atividade simpática. A compressão vascular da região RVLM em pacientes portadores de hipertensão arterial foi detectada através de angiografia por ressonância magnética. A descompressão cirúrgica da área levou à redução ou à normalização da PA em vários indivíduos<sup>54</sup>.

O entendimento da participação do SNC na manutenção da hipertensão arterial é de grande importância para o desenvolvimento de novas drogas. Sabe-se, por exemplo, que anti-hipertensivos de ação central como alfa-metildopa, clonidina e os de última geração como a moxonidina são capazes de reduzir a pressão arterial em indivíduos hipertensos. Acredita-se, atualmente, que a resposta hipotensora a tais drogas seja obtida por meio de sua atuação em receptores do tipo imidazólicos, localizados principal-

mente na região RVLM. Apesar de existirem ainda controvérsias a respeito do mecanismo exato de ação dos anti-hipertensivos de atuação central, não há dúvida de que o efeito hipotensor deva-se em grande parte à ação de tais drogas em receptores localizados na região RVLM.

As evidências acima portanto colocam a região RVLM como uma importante candidata geradora do aumento do tônus vasomotor simpático que acompanha vários estados de hipertensão arterial, tanto em modelos experimentais como em humanos. Novos estudos se fazem necessários para um melhor entendimento dos diferentes mecanismos envolvidos na disfunção da região RVLM e conseqüente aumento do simpático.

## Região caudoventrolateral do bulbo (CVLM)

Logo após a sua descrição pioneira da RVLM como a região do tegmento ventrolateral do bulbo contendo os neurônios essenciais para a gênese e

manutenção do tônus vasomotor, Feldberg and Guertzenstein<sup>9</sup> descreveram também a existência de uma região vasodepressora. Usando a técnica da aplicação tópica de drogas na superfície ventral do bulbo, esses autores demonstraram que a aplicação de nicotina na região das raízes do XII par craniano provocava hipotensão acentuada e bradicardia. Assumindo apenas que a nicotina agisse como droga excitatória, esses autores propuseram que os efeitos vasodepressores observados eram devidos à excitação de neurônios simpatoinibitórios ali presentes, agindo através da inibição dos neurônios da área da glicina. É digno de nota que essas previsões, realizadas no início da década de 70, foram plenamente confirmadas por todos os trabalhos desde então, constituindo ainda mais um exemplo da incrível intuição científica demonstrada por esses autores.

Numerosos estudos realizados desde a descrição original de Feldberg e Guertzenstein confirmaram e ampliaram o conceito de que a região caudoventrolateral da medula oblongata (CVLM) constitui um centro vasodepressor<sup>10, 55, 56</sup>. A estimulação da CVLM provoca hipotensão devido à redução da atividade nervosa simpática, com conseqüente vasodilatação de diversos territórios vasculares, incluindo os leitos mesentérico, esquelético e renal<sup>56-58</sup>. Os efeitos cardiovasculares obtidos pela estimulação da CVLM são devidos às conexões que esta área mantém com a RVLM<sup>59</sup>. Neurônios da CVLM projetam-se diretamente sobre neurônios bulboespiniais, adrenérgicos e não-adrenérgicos na RVLM formando preferencialmente sinapses inibitórias nessa região<sup>60</sup>. Resultados obtidos em experimentos funcionais e com técnicas neuroanatômicas e de imunohistoquímica sugerem que o GABA constitui o neurotransmissor preferencial dessa projeção<sup>61,62</sup>.

Estudos anatômicos também indicam que a CVLM recebe projeções

densas das porções comissural e intermediária do NTS, das mesmas regiões desse núcleo que recebem as aferências primárias dos barorreceptores e de receptores cardiopulmonares<sup>63,64</sup>. A comprovação anatômica da via NTS-CVLM-RVLM e o caráter vasodpressor da CVLM levaram à hipótese de que a CVLM constitui uma estação sináptica da via do reflexo barorreceptor. Estudos funcionais demonstraram que após lesão seletiva de corpos celulares ou inativação funcional de porções restritas da CVLM observa-se hipertensão e abolição dos ajustes cardiovasculares originados pela estimulação de aferentes dos barorreceptores. É importante ressaltar todavia que esses efeitos só podem ser obtidos por lesão ou inativação funcional das porções anteriores, isto é, rostrais ao óbex, da CVLM<sup>57</sup>. Estudos de eletrofisiologia confirmaram esses resultados demonstrando que a metade anterior da CVLM contém um interneurônio essencial da via do reflexo barorreceptor<sup>65</sup>. O bloqueio da transmissão glutamatérgica nessa região abole os reflexos barorreceptores, sugerindo que à semelhança do que ocorre no NTS, o glutamato é o neurotransmissor primário nessa via<sup>66</sup>.

A lesão ou inativação funcional dos neurônios da CVLM provoca um quadro dramático de hipertensão neurogênica. Essa hipertensão é devida à hiperatividade simpática e pode ser fulminante, levando à falência ventricular esquerda e edema agudo de pulmão<sup>42</sup>. Os efeitos da lesão da CVLM em animais previamente submetidos à desnervação sino-aórtica são semelhantes aos observados em animais intactos<sup>58</sup>. Esses resultados sugerem que os neurônios da CVLM exercem uma atividade simpatoinibitória tônica, e que a hipertensão e a hiperatividade simpática resultante não podem ser simplesmente atribuídos à interrupção dos reflexos dos barorreceptores. A atividade simpatoinibitória tônica da CVLM é essencial para a

manutenção do tônus simpático e da pressão arterial dentro dos seus limites normais.

A origem e os mecanismos responsáveis pela geração e manutenção adequada da atividade tônica da CVLM permanecem ainda em grande parte desconhecidos. É intrigante a observação, por exemplo, de que os próprios neurônios simpatoinibitórios da CVLM estão submetidos a inibição tônica GABAérgica de origem desconhecida<sup>67</sup>. Como é óbvio, a descrição desses mecanismos poderia constituir uma revolução na compreensão da hipertensão neurogênica. Particularmente intrigantes são os resultados descritos por Smith e Baron. Trabalhando com ratos jovens da cepa SHR, esses autores sugerem que nesses animais a atividade tônica da CVLM é menor do que a observada em ratos de idade comparável à da cepa Wistar-Kyoto. A inferência desses resultados sugere que em animais SHR a redução da atividade espontânea da CVLM seria o mecanismo responsável pela hiperatividade simpática e a hipertensão neurogênica que caracteriza a fase inicial de hipertensão nesses animais<sup>68-70</sup>.

Como citado anteriormente, estudos com traçadores retrógrados demonstraram a presença de numerosas células na CVLM que se projetam ao RVLM<sup>64</sup>. Todavia, outros estudos demonstraram que, ao contrário do inicialmente proposto, as células da CVLM que se projetam ao RVLM não são parte do grupo A1 de neurônios noradrenérgicos aí presentes<sup>71</sup>. As células A1 originam projeções ascendentes que se dirigem a regiões diencefálicas envolvidas com a regulação do equilíbrio hidroeletrólítico, incluindo os núcleos supra-óptico e paraventricular do hipotálamo e a região anterior do III ventrículo (AV3V)<sup>72,73</sup>. Dessa maneira, embora por vezes o termo CVLM seja utilizado incluindo o grupo A1, deve-se ter em mente que esse grupo pode representar um sistema funcional muito distinto

daquele envolvido com a regulação da atividade vasomotora.

O papel funcional das projeções ascendentes do grupo A1 permanece em grande parte desconhecido. Neurônios do grupo A1 projetam-se diretamente sobre neurônios magnoceulares dos núcleos PVH e SON, formando sinapses excitatórias<sup>74,75</sup>. Admite-se que esta via represente o substrato anatômico da secreção de vasopressina em resposta à hipotensão e/ou à hemorragia. Todavia, outros trabalhos sugerem que a inibição da secreção de vasopressina durante a hipertensão deriva de uma via independente que não envolve o grupo A1, mas dirige-se diretamente do NTS a outras áreas diencefálicas<sup>42,76,77</sup>.

Se o papel funcional do grupo A1 na regulação da secreção de vasopressina é ainda controverso, o papel das projeções para a AV3V é praticamente desconhecido. Na região da AV3V essas projeções parecem se concentrar no núcleo pré-óptico mediano (MePO). Estudos combinando rastreamento neuronal, imunoistoquímica e microscopia eletrônica demonstram que no MePO axônios originados dos neurônios do grupo A1 ao MePO formam contatos diretos com as células do MePO que se projetam ao PVH. É possível admitir que, através dessa via, informações originadas em barorreceptores sejam transmitidas através do grupo A1 até a região AV3V, sendo, então, integradas com informações relacionadas ao equilíbrio hidroeletrólítico (osmolaridade, sódio plasmático) e através das projeções MePO-PVH possam influenciar a própria atividade simpática e/ou a secreção de peptídeos como a vasopressina, o peptídeo natriurético atrial, etc.

Do até aqui exposto e dentro dos limites propostos para esta revisão, podemos concluir que a região do CVLM pode conter pelo menos dois sistemas distintos cuja atividade anormal poderia estar envolvida com a gênese

da hipertensão. No sistema mais conhecido, o circuito CVLM-RVLM constitui peça essencial para a manutenção da atividade simpática e do tônus vasomotor dentro de seus limites normais. A via menos estudada envolve as projeções ascendentes da CVLM às regiões diencefálicas. A atividade anormal desses circuitos poderia, por exemplo, levar a distúrbios do equilíbrio hidroletrolítico e aumento do volume circulante e, eventualmente hipertensão, mimetizando o mecanismos das hipertensões dependentes de volume.

## Hipotálamo

Já havíamos mencionado que o estudo das relações entre sistema nervoso e hipertensão era mais antigo do que acreditávamos. No caso particular do hipotálamo isso também é verdade. O primeiro trabalho a lidar com a produção experimental de hipertensão, método Goldblatt, em cães, e o subsequente efeito da ablação parcial ou total do hipotálamo, deveu-se ao neurofisiologista Allen Keller e foi publicado no *Physiological Review*, em 1960<sup>78</sup>. O surpreendente é que já nessa ocasião Keller foi capaz de demonstrar que o efeito normalizador sobre a pressão arterial que tinha a hipotalamectomia não se confundia com a neuro-hipofisectomia (sem efeito sobre a pressão arterial dos cães hiper-

tenso em 80% dos casos) e podia ser desmembrada dividindo-se o hipotálamo em áreas. Os melhores resultados foram obtidos com hipotalamectomia total ou parcial desde que envolvessem a área prequiasmática. A simples remoção do hipotálamo posterior produzia resultados semelhantes aos obtidos com a neurohipofisectomia. Esses resultados, com produção de hipertensão experimental e conseqüente intervenção sobre o hipotálamo foram obtidos quase que 20 anos (quase 25 se considerarmos que eles foram publicados primeiramente como U.S. Army Medical Research Laboratory Report Nº 172 em 1955) antes do que os primeiros e clássicos trabalhos de Allan K. Johnson e Michael Brody, que começaram sua inesquecível trajetória em 1977<sup>79</sup> culminando por volta de 1982<sup>80</sup> (Hartle & Brody, "Hypothalamic vasomotor pathway mediating the development of hypertension in the rat", *Hypertension*, vol 4., 1982).

Como nos casos anteriores, aqui também o braço da espiral quase tocou a volta anterior, mas deu-lhe um outro brilho. Alan Johnson e Michael Brody acabaram por definir uma minúscula área do hipotálamo que passou a ser conhecida como AV3V (*anteroventral third ventricle region*). As lesões restritas a esta diminuta área eram capazes de interferir no desenvolvi-

mento de praticamente todas as formas conhecidas de hipertensão experimental com exceção dos ratos espontaneamente hipertensos (SHR).

No hipotálamo não é apenas a região AV3V que é capaz de interferir no desenvolvimento da hipertensão. O núcleo paraventricular (PVN), além de ser reconhecidamente uma fonte do tônus vasomotor, também está envolvido com a hipertensão. Lesões do PVN atenuam o desenvolvimento da hipertensão tipo Dahl sensível ao sal<sup>81</sup> bem como da hipertensão dos ratos SHR<sup>82</sup>. Quando é feita a sua desconexão do resto do neuroeixo, observa-se uma atenuação no desenvolvimento da hipertensão 1R1C, embora a desconexão seja ineficiente no modelo de hipertensão 2R1C<sup>83</sup>.

A questão que propusemos no início e que gostaríamos de ter respondido, infelizmente, permanece no ar, onde provavelmente vai continuar por muito tempo pairando sobre o trabalho que fazemos: O que tem a dizer o sistema nervoso na hipertensão arterial?

A única mensagem clara é aquela que o sistema nervoso, como uma misteriosa esfinge, fica a repetir:

- 1- Não ouse iniciar uma hipertensão sem me consultar,
- 2- Não ouse permanecer hipertenso sem me avisar,
- 3- Não ouse me ignorar no tratamento da hipertensão.

Agradecimentos ao aluno de Medicina da Unifesp-EPM, Marcel Blumer, pela confecção do desenho da figura 1.

## Abstract

Experimental and clinical evidence have been showed that an increase in sympathetic tone is an important mechanism not only for generation, but as well for perpetuation of arterial hypertension.

The participation of sympathetic nervous system in the human hypertension, has been evaluated using new techniques such as measurement of norepinephrine spillover and sympathetic nerve recording (microneurographic method), that allow measurement of electrical potential in sympathetic nerves. Such techniques, confirmed prior experiments that showed in experimental models of hypertension an increase in sympathetic tone associated with the hypertensive state.

**Keywords:** Sympathetic nervous system; Sympathetic tone; Microneurography.

This article will review which are the possible mechanism involved and which are the central nervous system regions involved in the increase in the sympathetic activity during the evolution of hypertension. Anterior regions, such as paraventricular nuclei of hypothalamus and more caudal regions in the medulla oblongata will be considered.

Understanding the participation of the central nervous system in the generation and maintenance of arterial hypertension is relevant to comprehend the pathogenesis of the disease. It is well established, for example, that central acting antihypertensive drugs such as alpha-metildopa, clonidine and moxonidine, lower blood pressure in hypertensive subjects acting in specific regions of the brain.

Rev Bras Hipertens 8: 41-54, 2001

## Referências

- Guertzenstein PG. Blood pressure effects obtained by drugs applied to the ventral surface of the brain stem. *J Physiol* 229: 395-408, 1973.
- Guertzenstein PG e Silver A. Fall in blood pressure produced from discrete regions of the ventral surface of the medulla by glycine and lesions. *J Physiol* 242: 489-503, 1974.
- Crile G. *The surgical treatment of hypertension*. Filadelfia, Saunders, 1936.
- Grimson K. Total thoracic and partial to total lumbar sympathectomy and celiac ganglionectomy in the treatment of hypertension. *Ann Surg* 114: 753-75, 1941.
- Smithwick RH. A technique for splanchnic resection for hypertension. *Surg* 7: 1-8, 1940.
- Freis ED. Origins and development of antihypertensive treatment. In: JH Laragh & Brenner BM (eds.). *Hypertension*. New York, Raven Press, 1990.
- Cowley AW, Quillen, Barber BS. Further evidence for lack of baroreceptor control on long-term level of arterial pressure. In: P Sleight ed. *arterial baroreceptors and hypertension*. Oxford, Oxford Press, 1980.
- Howe PR, Rogers PF & Minson JB. Influence of dietary sodium on blood pressure in baroreceptor-denervated rats. *J Hyperten* 3: 457-60, 1985.
- Feldberg W & Guertzenstein PG. Vasodepressor effects obtained by drugs acting in the ventral surface of the brain stem. *J Physiol* 258: 337-55, 1976.
- Guertzenstein PG & Lopes OU. Cardiovascular responses evoked from the nicotine-sensitive area on the ventral surface oblongata in the cat. *J Physiol* 347: 345-60, 1984.
- Feldberg W, Guertzenstein PG. Blood pressure effects of leptazol applied to the ventral surface of the brain stem of cats. *J Physiol* 372: 445-56, 1986.
- Ciriello J, Hochstenbach SL, Roder S. Central projections of baroreceptor and chemoreceptor afferent fibers in the rat. In: *Nucleus of the solitary tract*. I. Robin A. (ed.). Barroco. Boca Raton, FL: CRC Press, Inc. 1994.
- Loewy AD. Central autonomic pathways. In: *Central regulation of autonomic functions*. Loewy AD, Spyer KM (eds.). Oxford, Oxford University Press, 1990.
- Miura M, Reis DJ. Role of solitary and paramedian reticular nuclei in mediating cardiovascular reflex responses from carotid baroreceptors and chemoreceptors. *J Physiol* 223(2): 525-48, 1972.
- Doba N, Reis DJ. Acute fulminating neurogenic hypertension produced by brainstem lesions in the rat. *Circ Res* 32: 584-93, 1973.
- Zandberg P, Palkovits M, De Jong W. Effect of various lesions in the nucleus tractus solitarii of the rat on blood-pressure, heart-rate and cardiovascular reflex responses. *Clin Exp Hypertens* 1(3): 355-79, 1978.
- Dahlstrom A, Fuxe K. Evidence for the existence of monoamine-containing neurons in the central nervous system. In Demonstration of monoamines in the cell bodies of brain stem neurons. *Acta Physiol Scand* 62 (Suppl 232): 1-55, 1964.
- Swanson LW, Hartman BK. The central adrenergic system. An immunofluorescence study of the location of cell bodies and their efferent connections in the rat utilizing dopamine-b-hydroxylase as a marker. *J Comp Neurol* 163: 467-506, 1975.
- De Jong W and Nijkamp FP. Hypotensive action of noradrenaline and a-methylnoradrenaline in the area of the nucleus

- tractus solitarii in the rat brainstem. In: *Central Action of Drugs in Blood Pressure Regulation*. Davies DS, Reid JL (eds.). London, Pitman, 179-80, 1975.
20. Snyder DW, Nathan MA, Reis DJ. Chronic lability of arterial pressure produced by selective destruction of the catecholamine innervation of the nucleus tractus solitarii in the rat. *Circ Res* 43: 662-71, 1978.
  21. Talman WT, Snyder D, Reis DJ. Chronic lability of Arterial Pressure Produced by Destruction of A2 Catecholaminergic neurons in Rat Brainstem. *Circ Res* 46: 842-53, 1980.
  22. Colombari E, Menani JV, Talman WT. Commissural NTS contributes to pressor responses to glutamate injected into the medial NTS of awake rats. *Am J Physiol (Reg Integr Comp Physiol)* 270: R1220-R1225, 1996.
  23. 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.
  24. Przybylski J, Trzebski A, Czyzewski T, Jodkowski J. Responses to hyperoxia, hypoxia, hypercapnia and almitrine in spontaneously hypertensive rats. *Bull Eur Physiopathol Resp* 18(4): 145-54, 1982.
  25. Mori K. Participation of the sympathetic nervous system in spontaneously hypertensive rats. *Jpn Circ J* 37: 609-18, 1973.
  26. Brody MJ, O'Neill TP, Porter JP. Role of Central Catecholaminergic Systems in Pathogenesis and Treatment of Hypertension. *J Cardio Pharmacol* 6(5): S727-S741, 1984.
  27. O'Regan RG. Responses of carotid body chemosensory activity and blood flow to stimulation of sympathetic nerves in the cat. *J Physiol* 315: 81-98, 1981.
  28. Habeck JO. Peripheral arterial chemoreceptors and hypertension. *J Auton Nerv Syst* 34: 1-8, 1991.
  29. Cassuto Y, Fahri LE. Circulatory responses to arterial hyperoxia. *J Appl Physiol* 46: 973-87, 1979.
  30. Tafil M, Trzebski A. Arterial chemoreceptor reflex and human essential hypertension. In: Pallot DJ (ed.). *The Peripheral Arterial Chemoreceptors*. London/Canberra, Australia, Croom Helm, New York, Oxford University Press, 1984.
  31. Lombard JH, Hess ME, Stekiel WJ. Neural and local control of arterioles in SHR. *Hypert* 6: 530-41, 1984.
  32. Przybylski J. Oxygen-dependent mechanism is responsible for the maintenance of hereditary hypertension in rats. Cardiovascular Disease. U.S. Dept. of Health, Education, and Welfare publication No. (NIH) 86-2642. Washington, DC, U.S. Government Printing Office, 1986.
  33. Franchini KG, Krieger E. Cardiovascular responses of conscious rats to carotid body chemoreceptor stimulation by intravenous KCN. *J Auton Nerv Syst* 42: 63-70, 1993.
  34. Haibara AS, Colombari E, Chianca Jr DA, Bonagamba LGH and Machado BH. NMDA receptors in NTS are involved in bradycardia but not in pressor response of chemoreflex. *Am J Physiol* 269: H1421-H1427, 1995.
  35. Franchini K, Krieger EM. Carotid chemoreceptors influence arterial pressure in intact and aortic-denervated rats. *Am J Physiol* 262 (Reg Integr Comp Physiol 31): R677-R683, 1992.
  36. Sato MA, Menani JV, Lopes OU, Colombari E. Commissural NTS lesions and cardiovascular responses in aortic baroreceptor-denervated rats. *Hypertension* 34: 739-43, 1999.
  37. Sato MA, Menani JV, Lopes OU, Colombari E. Fall in arterial pressure of spontaneously hypertensive rats (SHR) after commissural nucleus of the solitary tract (commNTS) lesions. *J Hypertension* 18: S239, 2000.
  38. Sato MA, Colombari E, Morrison SF. Inhibition of commissural nucleus of the solitary tract (commNTS) reduces sympathetic nerve activity (SNA) in spontaneously hypertensive rats (SHR). *The Physiologist* 43: 264, 2000.
  39. McAllen RM. Action and specificity of ventral medullary vasopressors neurones in the cat. *Neuroscience* 18: 51-9, 1986.
  40. Campos RR, Guertzenstein PG. Role of the glycine sensitive area in the regulation of cardiac output. *Progress in Brain Res* 81: 243-51, 1989.
  41. Bousquet P, Guertzenstein PG. Localization of the central cardiovascular action of clonidine. *Br J Pharmacol* 49: 573-9, 1973.
  42. Blessing WW, Sved AF, Reis DJ. Destruction of noradrenergic neurons in rabbit brainstem elevates plasma vasopressin, causing hypertension. *Science* 217: 661-3, 1982.
  43. Melaragno MG, Fink GD. Slow pressor effect of angiotensin II in normotensive rats with renal artery stenosis. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 23: 140-4, 1996.
  44. Bergamaschi CT, Campos RR, Schor N, Lopes OU. Role of the rostral ventrolateral medulla in maintenance of blood pressure in rats with Goldblatt Hypertension. *Hypertension* 26: 1117-20, 1995.
  45. Guyenet PG, Haselton JR, Sun MK. Sympathoexcitatory neurons of the rostroventrolateral medulla and the origin of the sympathetic vasomotor tone. *Progress in Brain Res* 81: 105-16, 1989.
  46. Campos RR, Possas OS, Cravo SL, Lopes OU, Guertzenstein PG. The Caudal pressor area: a new region of the ventrolateral medulla involved in cardiovascular regulation. *Lung Biology in Health and Disease (Ventral Brainstem Mechanisms and control of Respiration and Blood Pressure)* 82: 817-35, 1995.
  47. Fink GD. Long term sympathoexcitatory effect of angiotensin II: mechanism of spontaneous and renovascular hypertension. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 24: 91-5, 1997.
  48. Yang TL, Chai CY, Yen CT. Enhanced sympathetic reactivity to glutamate stimulation in medulla oblongata of spontaneously hypertensive rats. *Am J Physiol* 268: H1499-509, 1995.
  49. Ito S, Komatsu K, Tsukamoto K, Sved AF. Excitatory amino acids in the rostral ventrolateral medulla support blood pressure in spontaneous hypertensive rats. *Hypertension* 35 (1 Pt 2): 413-7, 2000.
  50. Bergamaschi CT, Campos RR, Lopes OU. Rostral Ventrolateral Medulla. A source of sympathetic activation in rats subjected to long-term treatment with L-Name. *Hypertension* 34: 744-7, 1999.
  51. Sander M, Hansen J, Victor RG. The sympathetic nervous system is involved in the maintenance but not initiation of the hypertension induced by Nw-nitro-L-arginine methyl ester. *Hypertension* 30: 64-70, 1997.

52. Mancía G, Grassi G, Giannattasio C, Seravalle G. Sympathetic activation in the pathogenesis of hypertension and progression of organ damage. *Hypertension* 34: 24-728, 1999.
53. Grassi G, Cattaneo BM, Seravalle G, Lanfranchi A, Bolla GB, Mancía G. Baroreflex impairment by low sodium diet in mild or moderate essential hypertension. *Hypertension* 29: 802-7, 1997.
54. Morimoto S, Sasaki S, Takeda K, Furuya S, Naruse S, Matsumoto K, Higuchi T, Saito M, Nakagawa M. Decreases in blood pressure and sympathetic nerve activity by microvascular decompression of the rostral ventrolateral medulla in essential hypertension. *Stroke* 8: 1707-10, 1999.
55. Guertzenstein PG, Lopes OU. A depressor area on the ventral surface of the medulla. *Journal of Physiology (London)* 301: 35-36-P (Abstract), 1980.
56. Willette R, Grandy-Punnen S, Krieger AJ, Sapru HN. Differential regulation of regional vascular resistance by the rostral and caudal ventrolateral medulla in the rat. *J Auton Nerv Syst* 18: 143-51, 1987.
57. Cravo SL, Morrison SF, and Reis DJ. () Differentiation of two cardiovascular regions within caudal ventrolateral medulla. *Am J Physiol* 261: R985-R994, 1991.
58. Cravo SL, Morrison SF. The caudal-ventrolateral medulla is a source of tonic sympathoinhibition. *Brain Res* 621: 133-6, 1993.
59. Granata AR, Numao Y, Kumada M, Reis DJ. A1 noradrenergic neurons tonically inhibit sympathoexcitatory neurons of C1 area in rat brainstem. *Brain Res* 377: 127-46, 1986.
60. Aicher SA, Saravay RH, Cravo SL, Jeske I, Morrison SF, Reis DJ, Milner TA. Monosynaptic projections from the nucleus tractus solitarius to C1 adrenergic neurons in the rostral ventrolateral medulla: comparison with input from the caudal ventrolateral medulla. *J Comp Neurol* 373: 62-75, 1996.
61. Ruggiero DA, Meeley MP, Anwar M, Reis DJ. Newly identified GABAergic neurons in regions of the ventrolateral medulla which regulate blood pressure. *Brain Res* 339: 171-7, 1985.
62. Blessing WW. Depressor neurons in rabbit caudal medulla act via GABA receptors in rostral medulla. *Am J Physiol* 254: H686-H692, 1988.
63. Ross CA, Ruggiero DA, Reis DJ. Afferent projections to cardiovascular portions of the nucleus of the tractus solitarius in the rat. *Brain Res* 223: 402-8, 1981.
64. Ross CA, Ruggiero DA, Reis DJ. Projections from the the nucleus tractus solitarius to the rostral ventrolateral medulla. *J Comp Neurol* 242: 511-34, 1985.
65. Jeske I, Morrison SF, Cravo SL, and Reis DJ. Baroreceptor inhibition of sympathoexcitatory neurons in the rostral ventrolateral medulla. *Am J Physiol* 264: R169-R178, 1993.
66. Gordon FJ. Aortic baroreceptor reflexes are mediated by NMDA receptors in caudal ventrolateral medulla. *Am J Physiol* 252: R628-R633, 1987.
67. Blessing WW, Reis DJ. Evidence that GABA and glycine-like inputs inhibit vasodepressor neurons in the caudal ventrolateral medulla of the rabbit. *Neurosci Lett* 37: 57-62, 1983.
68. Smith JK and Barron KW. Cardiovascular effects of l-glutamate and tetrodotoxin microinjected into the rostral and caudal ventrolateral medulla in normotensive and spontaneous hypertensive rats. *Brain Res* 506: 1-8, 1990.
69. Smith JK, Barron KW. The rostral and caudal ventrolateral medulla in young spontaneous hypertensive rats. *Brain Res* 506: 153-8, 1990.
70. Smith JK, Barron KW. GABAergic responses in ventrolateral medulla in spontaneously hypertensive rats. *Am J Physiol* 258: R450-R456, 1990.
71. Day TA, Ro A, Renaud LP. Depressor area within caudal ventrolateral medulla of the rat does not correspond to the A1 catecholamine cell group. *Brain Res* 279: 299-302, 1983.
72. Tucker DC, Saper CB, Ruggiero DA, Reis DJ. Organization of central adrenergic pathways: I. Relationship of ventrolateral medullary projections to the hypothalamus and spinal cord. *J Comp Neurol* 259: 591-603, 1987.
73. Weiss ML, Hatton GI. Collateral input to the paraventricular and supraoptic nuclei in rat. II. Afferents from the ventral lateral medulla and nucleus tractus solitarius. *Brain Res Bull* 25: 561-7, 1990.
74. Day TA, Sibbald JR. A1 cell group mediates solitary nucleus excitation of supraoptic vasopressin cells. *Am J Physiol* 257: R1020-R1026, 1989.
75. Kawano H, Masuko S. Neurons in the caudal ventrolateral medulla projecting to the paraventricular hypothalamic nucleus receive synaptic inputs from the nucleus of the solitary tract: a light and electron microscopic double-labeling study in the rat. *Neurosci Lett* 218: 33-36, 1996.
76. Feldberg W and Rocha e Silva MJr. Inhibition of vasopressin release to carotid occlusion by gamma-aminobutyric acid and glycine. *Br J Pharmacol* 72: 12-24, 1981.
77. Blessing WW, Sved AF, Reis DJ. Elevated plasma vasopressin contributes to fulminating hypertension produced by functional impairment of A1 catecholamine neurons in rabbit medulla. *Clin Science* 63: 289s-292s, 1982.
78. Keller AD. Ablation and stimulation of the hypothalamus: circulatory effects. *Physiol Ver* 40: 116-35, 1960.
79. Buggy J, Fink GD, Johnson AK, Brody MJ. Prevention of the development of renal hypertension by anteroventral third ventricular tissue lesions. *Circ Res* 40: I-110-I-118, 1977.
80. Hartle DK, Brody MJ. Hypothalamic vasomotor pathway mediating the development of hypertension in the rat. *Hypertension* 4: III-68-III-72, 1982.
81. Goto A, Ikeda T, Tobian L, Iwai J, Johnson MA. Brain lesions in the paraventricular nuclei and catecholaminergic neurons minimize salt hypertension in Dahl salt-sensitive rats. *Clin Sci* 61: 53s-55s, 1981.
82. Cirello J, Kline RL, Zhang TX, Caverson MM. Lesions of the paraventricular nucleus alter the development of spontaneous hypertension in the rat. *Brain Res* 310: 355-9, 1984.
83. Castro AL, Almeida EF, Valdenal R, Lopes OU. Effects of anterior hypothalamic disconnection on the evolution of Goldblatt renal hypertension. A dual response. *Hypertension* 5: V-85-V-89, 1983.