

Evaluación de la Función Barorrefleja en Ratas Jóvenes Espontáneamente Hipertensas

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

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

Resumen

Fundamento: La literatura ha descrito datos contradictorios con relación al inicio de la disminución de la función barorrefleja en ratas espontáneamente hipertensas.

Objetivo: Se realizó este estudio con el objetivo de evaluar la función barorrefleja en ratas jóvenes de 13 semanas, espontáneamente hipertensas.

Métodos: Se estudiaron ratas machos Wistar Kyoto (WKY) (n=15) y ratas espontáneamente hipertensas (REH) de 13 semanas de edad (n=15). Se insertaron cánulas en la arteria aorta abdominal –a través de la arteria femoral derecha– para medir la presión arterial media (PAM) y la frecuencia cardíaca (FC). Se calculó la función barorrefleja como la derivada de la variación de la FC en función de la variación de la PAM ($\Delta FC/\Delta PAM$). Dicho cálculo se efectuó tras prueba con una dosificación depresora de nitroprusiato de sodio (50 μ g/kg) y también con una dosificación para presión arterial de fenilefrina (8 μ g/kg) a través de una cánula insertada en la vena femoral derecha tanto de ratas espontáneamente hipertensas como de WKY. Se consideraron estadísticamente significantes diferencias con un valor de $p < 0.05$.

Resultados: Ratas espontáneamente hipertensas sometidas a prueba con fenilefrina: $\Delta PAM=43,5 \text{ mmHg} \pm 5,2$, $\Delta FC=-59,7 \text{ ppm} \pm 17,9$ y $\Delta FC/\Delta PAM=1,3 \text{ ppm/mmHg} \pm 0,1$; Wistar Kyoto probadas con fenilefrina: $\Delta PAM=56 \text{ mmHg} \pm 3$, $\Delta FC=-114,9 \text{ ppm} \pm 11,3$ y $\Delta FC/\Delta PAM=1,9 \text{ ppm/mmHg} \pm 0,3$. Ratas espontáneamente hipertensas probadas con nitroprusiato de sodio: $\Delta PAM=-45,6 \text{ mmHg} \pm 8,1$, $\Delta FC=40,1 \text{ ppm} \pm 11,6$ y $\Delta FC/\Delta PAM=0,9 \text{ ppm/mmHg} \pm 0,5$; Wistar Kyoto sometidas a prueba con nitroprusiato de sodio: $\Delta PAM=-39,8 \text{ mmHg} \pm 6,2$, $\Delta FC=51,9 \text{ ppm} \pm 21,8$ y $\Delta FC/\Delta PAM=1,4 \text{ ppm/mmHg} \pm 0,7$ ($^*p < 0,05$; $^{\#}p < 0,01$; $^{\&}p < 0,001$).

Conclusión: Nuestros resultados muestran que ratas espontáneamente hipertensas de 13 semanas de edad presentaron reducción de la función barorrefleja cuando probadas con fenilefrina. (Arq Bras Cardiol 2009;92(3): 210-215)

Palabras clave: Hipertensión; barorreflejo / control, sistema nervioso central, edad de inicio.

Introducción

Diversos factores (neurales, humorales, miogénicos) están implicados en el apareamiento de la hipertensión. Se utilizan diferentes modelos animales para estudiar esa patología, tales como el modelo de hipertensión renal, el modelo de hipertensión DOCA-sal, el modelo de hipertensión neurogénica y también el modelo genético de hipertensión en ratas espontáneamente hipertensas (REH). La REH es un modelo adecuado para estudiar el desarrollo de la hipertensión, una vez que es similar al ser humano con hipertensión esencial. Esas semejanzas incluyen una predisposición genética a la hipertensión arterial sin etiología específica, el aumento de la resistencia vascular periférica sin

expansión del volumen y también la obtención de respuestas similares al tratamiento medicamentoso¹.

En la fisiología cardiovascular, el barorreflejo, o reflejo barorreceptor, es uno de los mecanismos homeostáticos del cuerpo para mantener la presión arterial. Él suministra un asa de *feedback* negativo en la que un aumento en la presión arterial provoca, de forma refleja, una reducción en la presión arterial. De forma similar, una disminución en la presión arterial causa la depresión del barorreflejo, lo que hace aumentar la presión arterial. El sistema toma por base neuronas especializadas (barorreceptoras) en el arco aórtico, senos carotídeos y otros sitios para monitorear alteraciones en la presión arterial y transmitirselas al tronco cerebral. Alteraciones subsecuentes en la presión arterial son mediadas por el sistema nervioso autónomo². Estudios anteriores del desarrollo de la función barorrefleja en ratas jóvenes espontáneamente hipertensas mostraron resultados conflictivos, cuando comparados a ratas normotensas (Wistar-Kyoto – WKY)³. Morrison et al.⁴ relataron que la función barorreceptora resultaba aproximadamente igual entre REH y WKY de 15 semanas. Sin embargo, estudios realizados por

Correspondencia: Vitor E. Valenti •

Departamento de Morfologia e Fisiologia - Faculdade de Medicina do ABC - Avenida Lauro Gomes, 2000 - Vila Sacadura Cabral - 09060-870 - Santo André, SP - Brasil

E-mail: valenti@unifesp.br

Artículo recibido el 11/01/2008; artículo revisado enviado el 08/02/2008; aceptado el 20/02/2008.

Lundin et al.⁵ revelaron que REH de misma edad presentaban función barorrefleja reducida. Un conocimiento preciso del desarrollo de daño a la función barorrefleja se muestra esencial para comprender la hipertensión como un proceso patológico^{6,7}. En vista de esos datos conflictivos, nuestro objetivo fue evaluar la función barorrefleja en REH de 13 semanas sometidas a prueba con nitroprusiato de sodio y fenilefrina, de manera a verificarse si ocurriría una reducción de la función barorrefleja en este grupo de edad.

Método

Animales

Los animales recibieron cuidados de acuerdo con los "Principles of Laboratory Animal Care", elaborados por National Institutes of Health (National Institutes of Health publicación n°. 96-23, revisado, 1996). El Comité de Ética para Estudios en Animales de nuestra Universidad aprobó el presente estudio (n° 1071/06). Se condujeron los experimentos en ratas machos espontáneamente hipertensas (REH) (13 semanas de edad, 260-300 gramos, n=15) y ratones Wistar-Kyoto (WKY) (13 semanas de edad, 260-300 gramos, n=15), obtenidos junto al Centro de Desarrollo de Modelos Experimentales para la Medicina y Biología (CEDEME). Se monitoreó la temperatura, mantenida a 22°C, con humedad del aire casi en el 60%. Se estableció el ciclo claro-oscuro en 12 horas cada, y así se lo controló. Los animales tenían libre acceso a comida y agua.

Medida de la presión arterial en ratas despiertas

Bajo anestesia con halotano, se insertó –a través de la arteria femoral– una cánula de polietileno (PE 10 conectada a PE 50) en la aorta abdominal para medir la presión arterial media (PAM) y la frecuencia cardiaca (FC). Se insertó una segunda cánula en la vena femoral para administración de medicación. Se insertaron ambas cánulas subcutáneamente, y se las mantuvieron expuestas en las espaldas del animal para permitir el acceso cuando éste estaba conciente. Se midió la PAM con un transductor de presión tipo *strain-gauge* (Statham P23Db) conectado a un preamplificador de corriente directa de bajo nivel acoplado a polígrafo (Beckman, modelo R-611). Se derivó la FC de las ondas de presión arterial con un cardiocatómetro (acoplador tipo 9875B). Se realizaron los estudios en ratas despiertas 24 horas tras los procedimientos quirúrgicos, para permitirse que los animales se recuperaran de los efectos anestésicos. Se iniciaron los experimentos aproximadamente 30 minutos tras el período de adaptación a las condiciones de luminosidad y sonido del laboratorio⁸.

Prueba barorrefleja

Se probó el barorreflejo tras la administración de fenilefrina (FE-bolus-8µg/kg IV; Sigma Chemical) para aumentar la presión arterial y con la administración de nitroprusiato de sodio (NPNa-bolus-50µg/kg IV; RBI) para disminuir la presión⁹. Se calculó el barorreflejo como una derivación de la FC en función de la variación de la PAM ($\Delta FC/\Delta PAM$)¹⁰. Hubo un intervalo de por lo menos 15 minutos entre las infusiones para la recuperación de valores basales.

Análisis estadístico

Se presentan los valores como promedio \pm desviaciones estándar de los promedios. Se compararon las FC, PAM, ΔFC , ΔPAM y $\Delta FC/\Delta PAM$ entre REH y WKY. Tras la evaluación de las distribuciones, por medio de la prueba de normalidad de Kolmogorov, se utilizó la prueba T de Student, con el objetivo de verificar las diferencias entre las distribuciones normales. A su vez, se utilizó la prueba de Mann-Whitney para examinar las diferencias entre distribuciones no paramétricas. Se estableció el nivel de significancia en $p < 0,05$ para todas las pruebas estadísticas.

Resultados

El peso corporal no presentó diferencia significativa entre ratas espontáneamente hipertensas (REH) (270g \pm 8) y Wistar-Kyoto (WKY) (298g \pm 5) ($p > 0,05$). Las REH presentaron frecuencia cardiaca (FC) ($p < 0,05$) y presión arterial media (PAM) ($p < 0,05$) más altas (Tabla 1). De acuerdo con la literatura, esperábamos PAM y FC más altas en REH de 13 semanas. El ΔFC (Figura 1A) y ΔPAM (Figura 1B) presentaron diferencia significativa entre los grupos cuando se sometió la sensibilidad barorrefleja a prueba con FE. La variación de los parámetros cardiovasculares se mostraba reducida en REH (ΔFC : $p < 0,05$; ΔPAM : $p < 0,001$). Las Figuras 2A y 2B muestran que no hay diferencias significantes con relación al ΔFC ($p > 0,05$) y ΔPAM ($p > 0,05$) cuando sometidos a prueba con NPNa. Ratas WKY indicaron una variación mayor de PAM, mientras que las REH presentarían una mayor variación de FC.

Se sometió la función barorrefleja ($\Delta FC/\Delta PAM$) a prueba con FE y NPNa. Se observó una diferencia significativa entre los grupos, con valores más altos entre las ratas WKY ($p < 0,01$) (Figura 3A). Además de ello, los valores promedio de $\Delta FC/\Delta PAM$ sometidos a prueba con NPNa también resultaron más altos en ratas WKY ($p > 0,05$) (Figura 3B).

Discusión

El objetivo de nuestro estudio fue evaluar la función barorrefleja en ratas espontáneamente hipertensas (REH) de 13 semanas, sometidas a prueba con nitroprusiato de sodio (NPNa) y fenilefrina (FE) de manera a verificarse diferencias entre ese modelo de estudio y las ratas Wistar-Kyoto (WKY) de misma edad. De acuerdo con nuestros datos, se observó que la sensibilidad barorrefleja, cuando sometida a prueba con FE, se mostraba reducida en REH de 13 semanas. La variación en la presión arterial media (ΔPAM), la frecuencia cardiaca (ΔFC) y $\Delta FC/\Delta PAM$, cuando sometidas a prueba con FE, se mostraron significativamente más altas en ratas WKY, mientras que REH mostraron ΔPAM más alto.

Todavía no se comprendió totalmente los mecanismos que provocan la reducción de la función barorrefleja en REH¹¹. Algunos estudios demostraron que el cuerpo de la carótida en REH adultas resulta significativamente mayor que en ratas normotensas¹²⁻¹⁴. Por otra parte, otros estudios indicaron que la disminución de la función barorrefleja en REH se debe a déficits en los niveles de norepinefrina, epinefrina y dopamina tanto en el cuerpo de la carótida¹⁴⁻¹⁶, como en áreas del

Artículo Original

Tabla 1 - Análisis comparativo de peso y variables cardiovasculares en REH y WKY

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

PAM - presión arterial media; FC - frecuencia cardiaca; PPM - Pulsaciones por minuto; mmHg - milímetros de mercurio. *Se pesaron a los animales antes de los procedimientos quirúrgicos. * $p < 0.05$.

bulbo raquídeo (medulla oblongata) que regulan el sistema cardiovascular^{4,8}. Hay también relatos que indican que, en REH, las densidades del receptor AT1 de la angiotensina se revelan mayores, cuando comparadas a los niveles de ratas control normotensas^{17,18}.

Rossi et al.¹⁹ señalaron que mecanismos receptores de endotelina endógenos están implicados en la hipertensión observada en REH. Además de ello, investigaciones recientes describieron la importancia del estrés oxidativo²⁰, del óxido nítrico²¹ y de la pequeña GTPase rho-quinase²², durante el desarrollo de la función barorrefleja en REH.

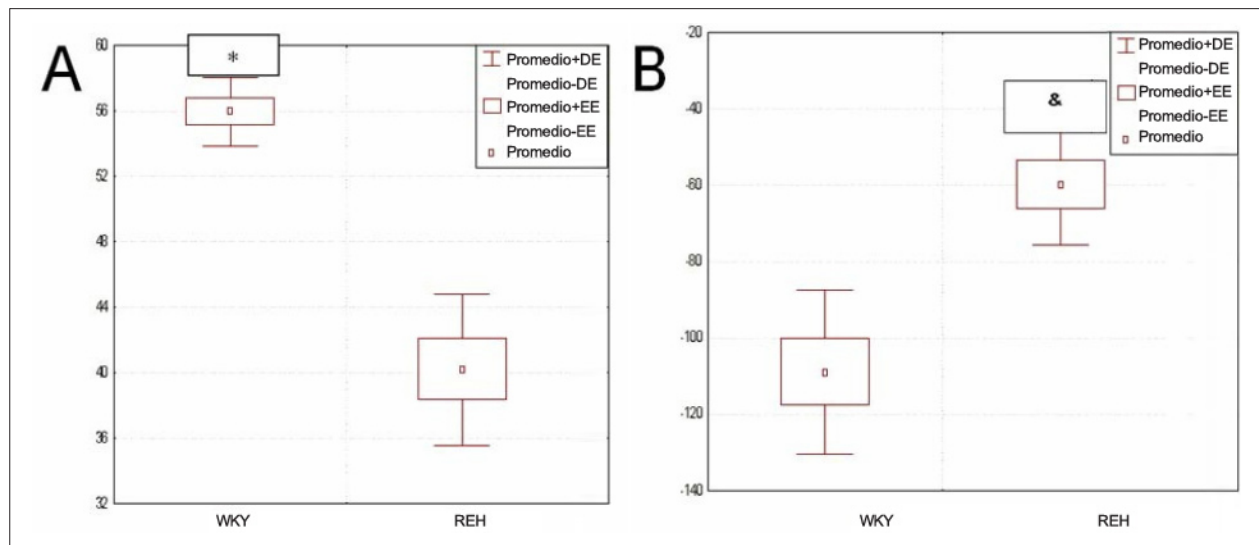


Figura 1 - Evaluación de la función barorreceptora en REH (n=15) y WKY (n=15) sometidas a prueba con FE: (A) ΔFC (ppm) y (B): ΔPAM (mmHg). * $p < 0,05$; [§] $p < 0,001$.

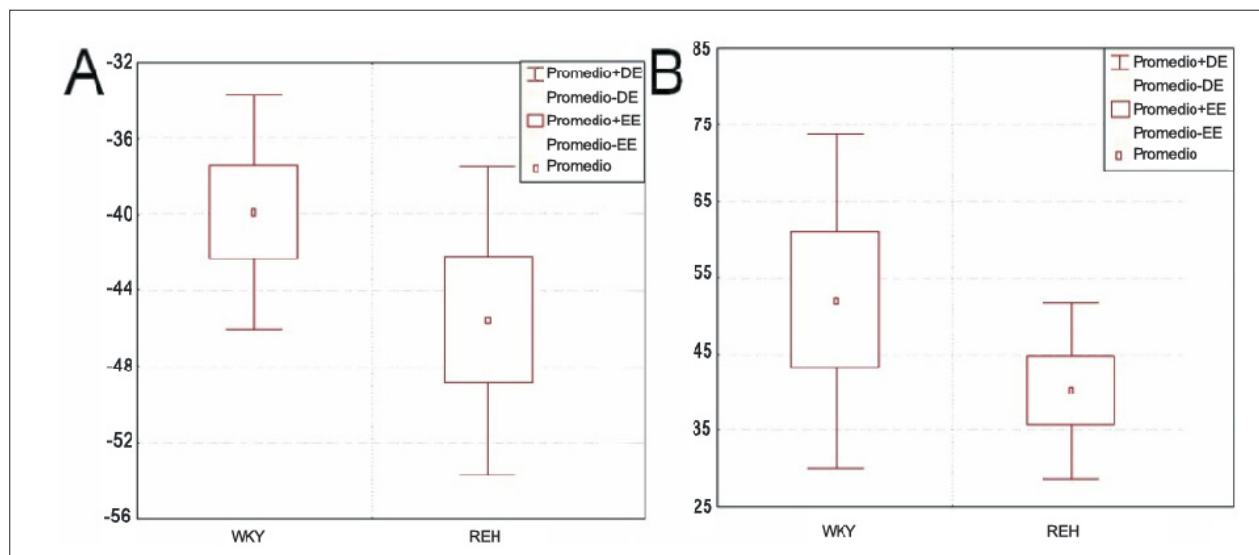


Figura 2 - Evaluación de la función barorreceptora en REH (n=15) y WKY (n=15) sometidas a prueba con NPNa: (A) ΔFC (ppm) y (B): ΔPAM (mmHg).

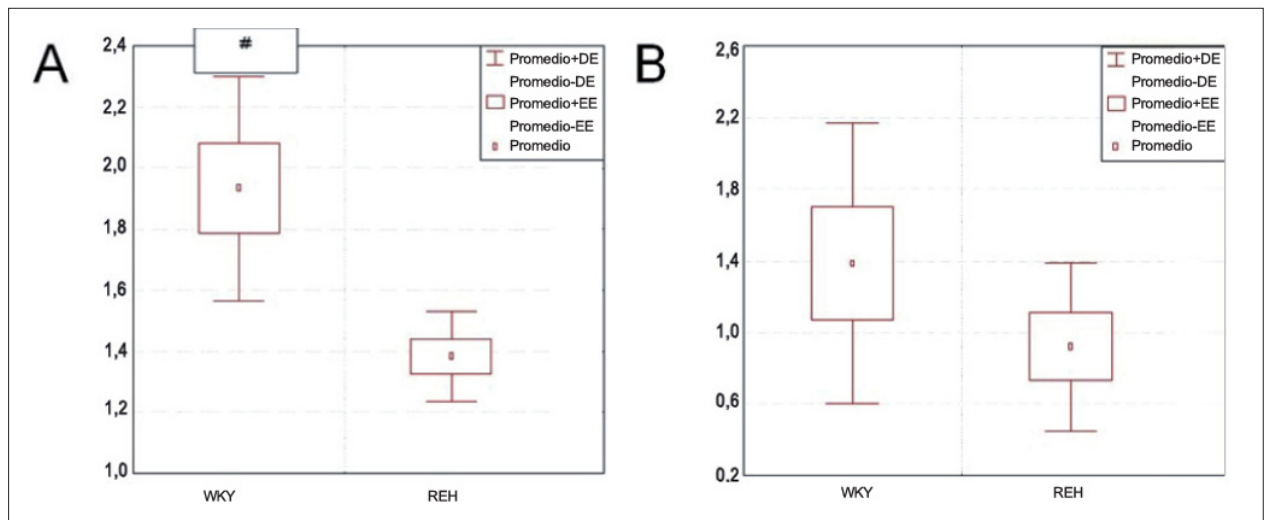


Figura 3 - Evaluación de la función barorrefleja ($\Delta FC/\Delta PAM$, ppm/mmHg) en REH ($n=15$) y WKY ($n=15$) sometidas a prueba con FE (A) y NPNa (B). * $p<0,05$.

Ya Bertagnoli et al.²⁰ sugirieron que el entrenamiento físico reduce el estrés oxidativo, que, a su vez, está asociado a una mejora en la sensibilidad barorrefleja de REH. Mientras que Waki et al.²¹ demostraron que la actividad del óxido nítrico sintasa del bulbo raquídeo de REH se encuentra mayor cuando comparados a ratas WKY. Ella tiene un rol importante en la manutención de la hipertensión, así como en la disminución de la ganancia del reflejo barorreceptor cardiaco, que son características de ese modelo animal. De acuerdo con Ito et al.²², aunque aumenta el control barorreflejo de la FC en ratones WKY y REH, la inhibición de la rho-quinasa endógena en el bulbo raquídeo también mejora la función barorrefleja comprometida en REH.

Estudios previos que describieron una diferencia significativa en la presión arterial entre ratones WKY y REH de 3 semanas²³ o al nacimiento²⁴ tomaron por base el análisis de un número pequeño de animales. Sin embargo, todavía no se confirmó la edad en que la función barorrefleja empieza a reducirse en REH.

Nuestros hallazgos mostraron que, comparados a ratas WKY, REH presentaban respuestas depresoras más bajas con FE, mientras que con NPNa revelaban respuestas depresoras más altas. No esperábamos esos datos contradictorios.

Gonzalez et al.²³ estimularon eléctricamente los nervios aórticos de REH de 15 semanas, por medio de una gran variedad de frecuencias de estímulos. Las respuestas de descenso de la presión arterial producidas por dichos estímulos resultaron significativamente menores en REH que las observadas en ratas WKY. El mismo estudio relató que la inhibición de la actividad del gran nervio esplénico –en virtud de la estimulación del nervio aórtico– era significativamente menor en REH si comparados a ratas WKY. La actividad nerviosa simpática control, por su parte, se mostraba mayor en REH que en ratas WKY.

Judy et al.^{24,25}, al examinar la función barorreceptora a través de la variación espontánea de la PAM y la actividad nerviosa simpática tanto en REH como ratas WKY entre 5 y 40 semanas de edad, verificaron que REH jóvenes (5 semanas)

presentaban sensibilidad barorrefleja reducida. Sin embargo, no se evaluó la variación en la FC como se hizo en nuestro estudio.

Ohta et al.²⁶ relataron alteraciones en los componentes aferentes tanto del quimiorreflejo como del barorreflejo en REH de 15 semanas, a través de la estimulación del nervio depresor aórtico (estímulo depresor) y del nervio del seno carotídeo (estímulo presor). Ellos observaron respuestas depresoras más altas en ratas WKY y respuestas presoras más altas en REH. Lee et al.²⁷, a su vez, midieron las respuestas de los barorreceptores en REH de 6 a 10 meses de edad a través de estimulación eléctrica del nervio glossofaríngeo y observaron respuestas depresoras más altas en REH. No obstante, la bradicardia se mostraba reducida en REH. En este estudio, nuestra hipótesis señalaba que los REH presentarían respuestas depresoras y presoras más bajas, lo que no se observó en las respuestas de la FC a la administración intravenosa de NPNa. Aspectos metodológicos pueden explicar las diferencias de resultados entre los estudios citados anteriormente, ya que ellos utilizaron procedimientos diferentes para evaluar las respuestas presora y depresora. No encontramos ningún estudio que hubiera evaluado la función barorrefleja, sometida a prueba con FE y NPNa, en REH con menos de 14 semanas de edad. Es posible que REH –así como ratas WKY sometidas a prueba con FE– no hayan mostrado aumento en la variabilidad de la PAM en la medida que presentaron hipertensión arterial.

Nuestros hallazgos indicaron que ratas machos espontáneamente hipertensas de 13 semanas presentaban reducción de la función barorrefleja. Sin embargo, se describieron datos conflictivos en la literatura, según los cuales se observó una disminución en la función barorrefleja en REH jóvenes evaluadas a través del control de la actividad simpática. Distintos estudios mostraron que la función barorrefleja en REH jóvenes resulta aproximadamente igual^{4,5} o reducida^{25,26} cuando comparada a la de ratas WKY.

El estudio de Morrison y Whitehorn⁴ demostró que la hiperreactividad en REH de 15 semanas no se correlacionó

con el reflejo barorreceptor, lo que se reveló aproximadamente similar al de los ratas WKY. A partir de ello, los autores concluyeron que eso puede no confirmar el hecho de que la reducción de la función barorrefleja en REH jóvenes sea resultado de su hiperreactividad simpática.

Ya Ricksten et al.²⁸ relataron variaciones espontáneas en PAM, FC y el promedio rectificado de la actividad del nervio esplácnico mayor de REH y WKY de 15 semanas, despiertas y no sometidas a cualquier procedimiento. La variabilidad en la PAM no resultó significativamente diferente, pero la variabilidad de la FC mostró una tendencia al descenso en REH. La variabilidad en la actividad del nervio esplácnico también no se mostró significativamente diferente entre REH y WKY. Nuestros datos también mostraron una variabilidad de FC menor en REH, mientras que, en el estudio de Rickstein et al.²⁸, no se probó la variabilidad con medicamentos.

Nagai et al.²⁹ compararon la actividad autonómica y la sensibilidad barorrefleja en grupos de REH y WKY despiertas, pareadas por edad, con 4 a 14 semanas de edad. Ellos verificaron que los indicadores sensibles a prazosina y atropina se asociaron al aumento en la presión arterial en ambos grupos. Observaron asimismo que las respuestas presora y depresora no eran estadísticamente diferentes entre REH y WKY. Es posible que esos resultados no corroboren nuestros datos, ya que ellos utilizaron medicaciones diferentes.

Aunque los WKY presentaron mayor variabilidad de los parámetros cardiovasculares, cuando se sometió el Δ PAM a la prueba con NPNa, las REH mostraron valores más altos en comparación a las WKY. No observamos ninguna evidencia

en la literatura de que el fármaco suministra informaciones más confiables acerca de la función barorrefleja. Creemos que la FE es el fármaco más confiable para evaluar la función barorrefleja, en comparación al NPNa, si se toma en cuenta que éste provoca venodilatación y puede influenciar el retorno venoso cardiaco, así como perjudicar el Δ FC, Δ PAM y, consecuentemente, el Δ FC/ Δ PAM³⁰.

En conclusión, demostramos que REH de 13 semanas de edad presentaron una reducción significativa de la función barorrefleja cuando sometidas a prueba con FE.

Contribución de los autores

Todos los autores participaron del diseño del estudio y también de la elaboración del manuscrito, así como de su aprobación final.

Potencial Conflicto de Intereses

Declaro no haber conflicto de intereses pertinentes.

Fuentes de Financiación

El presente estudio no tuvo fuentes de financiación externas.

Vinculación Académica

Este artículo forma parte de tesis de Doctorado de Vitor E. Valenti por la Universidad Federal de São Paulo – Escuela Paulista de Medicina – UNIFESP/EPM.

Referencias

1. Frohlich ED. Hypertension 1986. Evaluation and treatment--why and how. *Postgrad Med.* 1986; 80 (7): 28-36, 41-6.
2. Guyenet PG. The sympathetic control of blood pressure. *Nat Rev Neurosci.* 2006; 7 (5): 335-46.
3. Sato MA, Schoorlemmer GH, Menani JV, Lopes OU, Colombari E. Recovery of high blood pressure after chronic lesions of the commissural NTS in SHR. *Hypertension.* 2003; 42 (4): 713-8.
4. Morrison SF, Whitehorn D. Baroreceptor reflex gain is not diminished in spontaneous hypertension. *Am J Physiol.* 1982; 243 (5): R500-5.
5. Lundin S, Ricksten SE, Thoren P. Interaction between mental stress and baroreceptor control of heart rate and sympathetic activity in conscious spontaneously hypertensive (SHR) and normotensive (WKY) rats. *J Hypertens Suppl.* 1983; 1 (2): 68-70.
6. Nunes Filho JR, Debastiani D, Nunes AD, Peres KG. Prevalence of cardiovascular risk factors in adults living in Luzerna, Santa Catarina, in 2006. *Arq Bras Cardiol.* 2007; 89 (5): 289-93, 319-24.
7. Cavalcante MA, Bombig MT, Luna Filho B, Carvalho AC, de Paola AA, Póvoa R. Quality of life of hypertensive patients treated at an outpatient clinic. *Arq Bras Cardiol.* 2007; 89 (4): 245-50.
8. Sato MA, Colombari E, Morrison SF. Inhibition of neurons in commissural nucleus of solitary tract reduces sympathetic nerve activity in SHR. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2002; 282 (5): H1679-84.
9. Sato MA, Menani JV, Lopes OU, Colombari E. Commissural NTS lesions and cardiovascular responses in aortic baroreceptor-denervated rats. *Hypertension.* 1999; 34 (4 Pt 2): 739-43.
10. Abdala AP, Haibara AS, Colombari E. Cardiovascular responses to substance P in the nucleus tractus solitarius: microinjection study in conscious rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2003; 285 (2): H891-8.
11. Valenti VE, Sato MA, Ferreira C, Abreu LC. Regulação neural do sistema cardiovascular: centros bulbares. *Rev Neuroci.* 2007; 15(4): 275-9.
12. Habeck JO, Honig A, Pfeiffer C, Schmidt M. The carotid bodies in spontaneously hypertensive (SHR) and normotensive rats--a study concerning size, location and blood supply. *Anat Anz.* 1981; 150 (4): 374-84.
13. Habeck JO, Huckstorf C, Honig A. Influence of age on the carotid bodies of spontaneously hypertensive (SHR) and normotensive rats. I. Arterial blood supply. *Exp Pathol.* 1984; 26 (4): 195-203.
14. Pallot DJ, Barer GR. Some observations on the carotid bodies of the New Zealand strain of genetically hypertensive rats. *Acta Physiol Pol.* 1985; 36 (1): 65-75.
15. Alho H, Koistinaho J, Kovanen VSuominen H, Hervonen A. Effect of prolonged physical training on the histochemically demonstrable catecholamines in the sympathetic neurons, the adrenal gland and extra-adrenal catecholamine storing cells of the rat. *J Auton Nerv Syst.* 1984; 10 (2): 181-91.
16. Przybylski M, Tripiana J, Gattelet P. Results of an experiment--from unity to division (and back again) *Krankenpfl Soins Infirm.* 1990; 83 (5): 55-60.
17. Veerasingham SJ, Raizada MK. Brain renin-angiotensin system dysfunction in hypertension: recent advances and perspectives. *Br J Pharmacol.* 2003; 139: 191-202.

18. Gao XY, Zhang F, Han Y, Wang HJ, Zhang Y, Guo R, et al. AT1 receptor in rostral ventrolateral medulla mediating blunted baroreceptor reflex in spontaneously hypertensive rats. *Acta Pharmacol Sin.* 2004; 25: 1433-8.
19. Rossi NF, O'Leary DS, Woodbury D, Chen H. Endothelin-1 in hypertension in the baroreflex-intact SHR: a role independent from vasopressin release. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2000; 279 (1): E18-24.
20. Bertagnolli M, Campos C, Schenkel PC, de Oliveira VL, De Angelis K, Belló-Klein A, et al. Baroreflex sensitivity improvement is associated with decreased oxidative stress in trained spontaneously hypertensive rat. *J Hypertens.* 2006; 24 (12): 2437-43.
21. Waki H, Murphy D, Yao ST, Kasparov S, Paton JF. Endothelial NO synthase activity in nucleus tractus solitarius contributes to hypertension in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension.* 2006; 48 (4): 644-50.
22. Lais LT, Rios LL, Boutelle S, DiBona GF, Brody MJ. Arterial pressure development in neonatal and young spontaneously hypertensive rats. *Blood Vessels.* 1977; 14: 277-84.
23. Gonzalez ER, Krieger AJ, Sapru HN. Central resetting of baroreflex in the spontaneously hypertensive rat. *Hypertension.* 1983; 5 (3): 346-52.
24. Judy WV, Farrell SK. Arterial baroreceptor reflex control of sympathetic nerve activity in the spontaneously hypertensive rat. *Hypertension.* 1979; 1 (6): 605-14.
25. Judy WV, Watanabe AM, Henry DP, Besch HR Jr, Murphy WR, Hockel GM. Sympathetic nerve activity: role in regulation of blood pressure in the spontaneously hypertensive rat. *Circ Res.* 1976; 38 (6 Suppl 2): 21-9.
26. Ohta H, Talman WT. Alteration of baroreceptor and chemoreceptor reflexes in spontaneously hypertensive rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol Suppl.* 1995; 22 (1): S60-1.
27. Lee JY, Walsh GM, Mokler CM, Tobia AJ. Altered cardiovascular responses to glossopharyngeal nerve stimulation in the spontaneously hypertensive rat. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol.* 1980; 29 (1): 27-42.
28. Ricksten SE, Lundin S, Thoren P. Spontaneous variations in arterial blood pressure, heart rate and sympathetic nerve activity in conscious normotensive and spontaneously hypertensive rats. *Acta Physiol Scand.* 1984; 120 (4): 595-600.
29. Nagai R, Nagata S, Fukuya F, Higaki J, Rakugi H, Ogihara T. Changes in autonomic activity and baroreflex sensitivity with the hypertension process and age in rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2003; 30 (5-6): 419-25.
30. Fricker R, Hesse C, Weiss J, Tayrouz Y, Hoffmann MM, Unnebrink K, et al. Endothelial venodilator response in carriers of genetic polymorphisms involved in no synthesis and degradation. *Br J Clin Pharmacol.* 2004; 58 (2): 169-77.