

A função do sistema purinérgico na modulação neural da pressão arterial

The role of purinergic system in the neural blood pressure modulation

João Paulo de Pontes Matsumoto*, Merari de Fátima Ramires Ferrari*, Monica Akemi Sato**,
Cristiana Akemi Ogihara**, Luiz Carlos de Abreu**

Recebido: 20/11/2007

Aprovado: 30/11/2007

Resumo

Introdução: A adenosina e o ATP são substâncias encontradas em abundância nas áreas de controle da pressão arterial. Muitos estudos foram realizados com o propósito de elucidar a função desse sistema nos núcleos do tracto solitário, que constitui o primeiro sítio de integração das aferências do sistema cardiovascular. **Objetivo:** Descrever os mecanismos e sítios de ação da adenosina e ATP nos núcleos do tracto solitário (NTS) e as diferentes respostas geradas em função de sua estimulação. **Métodos:** revisão bibliográfica entre os anos de 2006 e 2007 através do portal *Medline/Pubmed* (via OVID), delimitada em estudos datados entre 1976 e 2006. **Resultados e Discussão:** Muitos estudos indicam que o ATP atua via receptores purinérgicos P_{2X} no NTS, causando bradicardia via inibição do simpático e estimulação do parassimpático em locais específicos. A adenosina estimula principalmente os receptores A_{2a} e produz preferencialmente vasodilatação nos membros posteriores por meio da ativação da medula adrenal e vasodilatação β -adrenérgica provocando diminuição da pressão arterial. A adenosina e o ATP atuam no NTS como neurotransmissores de ativação rápida, de neuromoduladores e de co-transmissores ligados à liberação do glutamato oriundo das aferências vagais, predominantemente causando hipotensão. **Conclusão:** O sistema purinérgico atua no NTS ocasionando bradicardia via modulação dos sistemas simpático e parassimpático.

Palavras-Chave

Núcleos do tracto solitário; Adenosina; ATP

Abstract

Introduction: Adenosine and ATP are substances widely found in arterial blood pressure controlling centers. Many studies were done in the purpose to elucidate the role of this system in the nucleus of solitary tract (NTS), the main integration center on neural control of arterial blood pressure. **Aim:** to describe the mechanism and sites of action of adenosine and ATP in NTS and its different responses in function of its stimulation. **Method:** review study between 2006 and 2007 through *Medline/Pubmed* (via OVID), restricted by studies dated among 1976 and 2006. **Results and Discussion:** Several studies indicate that ATP acts via purinergic receptors P_{2X} in NTS, causing bradicardia via sympathetic withdrawn and parasympathetic stimulation

in specific places. Whereas adenosine stimulates mainly purinergic receptors A_{2a} , which evokes rather posterior limbs vasodilation via adrenal medulla action and β -adrenergic vasodilation causing arterial blood pressure decrease. Adenosine and ATP acts on NTS as a faster neurotransmitter as a neuromediator and as a co-transmitter linked to glutamate released by vagal afferences, causing hypotension. **Conclusion:** Purinergic system act in the NTS causing bradicardia via modulation of sympathetic and parasympathetic systems.

Keywords

Núcleos do tracto solitário; Adenosina; ATP

Introdução

Os núcleos do tracto solitário (NTS) estão localizados na porção dorsal do bulbo e constituem uma área integradora dos reflexos cardiovasculares. Eles recebem as primeiras sinapses das aferências vicerosensoriais aquelas provenientes dos barorreceptores carotídeos e aórticos, que convergem diretamente para a área subpostremal do NTS.

O neurotransmissor primário utilizado pelas aferências dos barorreceptores no NTS é o L-glutamato^{1,2,3}. A ativação das aferências dos barorreceptores arteriais ou dos receptores glutamatérgicos na área subpostremal do NTS produz diminuição da pressão arterial média (PAM) e da frequência cardíaca (FC) de forma dose-dependente. Devido a PAM ser o produto do débito cardíaco (DC) e da resistência periférica total (RPT), mudanças em uma ou duas dessas variáveis são responsáveis pela diminuição da PAM que ocorre após ativação dos barorreceptores.

O reflexo cardiovascular integrado no NTS é importante para a regulação da função cardíaca e controle do fluxo sanguíneo em diferentes leitos vasculares via inibição ou estimulação dos neurônios pré-motores simpáticos localizados na área rostroventrolateral do bulbo (RVLM), bem como dos neurônios pré-ganglionares parassimpáticos que modulam a função cardíaca. O NTS contém uma grande variedade de neurotransmissores e neuromoduladores⁴ que podem modular as funções cardiovasculares.

Entre as várias substâncias neuroativas encontradas no NTS, o ATP extracelular e adenosina têm ações importantes sobre as respostas autonômicas. Diferentes subtipos de receptores purinérgicos para o ATP extracelular (famílias P_{2X} e P_{2Y}) e para adenosina (A_1 , A_{2a} , A_3) são

**Departamento de Fisiologia do Instituto de Biologia da Universidade de São Paulo

** Departamento de Fisiologia da Faculdade de Medicina do ABC

encontrados em abundância na maioria dos centros cardiorespiratórios do tronco encefálico, incluindo o NTS^{4,5}.

Muitos estudos indicam que o ATP atua via receptores P_{2X} como um rápido neurotransmissor ou como um co-transmissor junto ao glutamato^{4,6,7,8,9,10,11,12,13,14}. A estimulação dos receptores purinérgicos P_{2X} localizados na área subpostremal do NTS, utilizando-se agonista seletivo ATP α , β – metileno, produz redução dose-dependente da PAM e FC^{6,10} e por inibição simpática seletiva dos leitos vasculares similares àquela observada durante a ativação dos barorreceptores arteriais ou microinjeções de L-glutamato diretamente no NTS¹⁵. O mecanismo que medeia a bradicardia em resposta à estimulação dos receptores P_{2X} no NTS permanece desconhecido.

Kitchen *et al.*⁹ postularam que a bradicardia produzida pela ativação dos receptores P_{2X} no NTS pode ocorrer pelo aumento da atividade parassimpática via núcleo ambíguo e por diminuição da atividade simpática via RVL. Isso porque a estimulação dos receptores P_{2X} no NTS diminui a atividade simpática cardíaca, contribuindo para a resposta de bradicardia. No entanto, a natureza rápida da bradicardia sugere que mecanismos parassimpáticos também devam estar envolvidos.

A adenosina é também naturalmente lançada no NTS. Ela deve inibir ou facilitar a transmissão de neurotransmissores atuando via receptores A_1 pré-sinápticos ou receptores A_{2a} , respectivamente^{5,16}. Conseqüentemente, a ativação dos receptores A_1 e A_{2a} frequentemente exerce efeitos opostos na regulação cardiovascular. Por exemplo, estimulação dos receptores A_1 e A_{2a} na área subpostremal do NTS induz respostas pressora e depressora, respectivamente, como demonstrado por Barraco e Phillis¹⁷ em seus estudos clássicos. Desse modo, o objetivo é determinar a relevância do sistema purinérgico no controle cardiovascular.

Método

Revisão bibliográfica entre os anos de 2006 e 2007, pertinentes, utilizando-se o portal de publicações científicas do *Medline/Pubmed* (via OVID), buscando-se as palavras-chave “núcleos do tracto solitário”, “adenosina” e “ATP”, delimitada em estudos datados entre 1976 e 2006.

Resultados e discussão

Muitos estudos mostram que tanto ATP quanto a adenosina têm função importante no controle neural do sistema cardiovascular^{4,6,10,18,19,20,21,22,23,24,25}.

Burnstock²⁶ descreveu pela primeira vez que o ATP age em receptores purinérgicos P_2 que podem ser dividido em dois grupos, receptores P_{2Y} que são receptores acoplados à proteína G (metabotrópicos) e receptores P_{2X} que são receptores ionotrópicos responsáveis pela neurotransmissão “rápida”²⁷.

As primeiras evidências a função do ATP no NTS foram descritas quando aplicações de ATP em neurônios dissociados do NTS de ratos, ativaram canais catiônicos altamente permeáveis ao Ca^{+28} . Yao *et al.*²⁹ descreveram a distribuição dos seis subtipos de receptores P_{2X} (P_{2X1} – P_{2X6}) dentro do NTS de ratos através da técnica de imunohistoquímica. Nesse estudo, eles encontraram marcações imunorreativas dos receptores P_{2X} no soma e dendritos dos neurônios do NTS. Os receptores P_{2X1} foram observados por toda extensão rostro-caudal do NTS, porém não tão abundante quanto outros subtipos de receptores (P_{2X2} e P_{2X3}), embora essa discrepância seja debatível, pela diferença entre as técnicas de produção dos anticorpos e pelo fato de que os anticorpos ligam-se em diferentes domínios dos receptores (intra vs extracelular). Os receptores P_{2X4} foram encontrados em baixos níveis do NTS, já os receptores P_{2X5} e P_{2X6} foram observados por todas as regiões indicando ter uma importante função no NTS.

Esses estudos realizados por De Paula *et al.*⁹ em ratos Wistar não-anestesiados (é consenso que a anestesia tem importância crucial nos diferentes modelos cardiovasculares em resposta à microinjeções de importantes neurotransmissores no NTS), foi relatado aumento dose-dependente da PAM em uma faixa de 10 a 40 mmHg em resposta à microinjeções de ATP ou de análogo não-catabolizado α,β metileno ATP no NTS. Esse aumento da PAM em resposta à microinjeções de ATP no NTS foi devido ao aumento da atividade simpática, já que esse efeito foi abolido com injeção intravenosa de prazosin, um antagonista α_1 -adrenérgicos. Eles também observaram bradicardia reflexa, após a ativação dos receptores P_2 e receptores de aminoácidos excitatórios, o que sugere maior sensibilidade do componente parassimpático ao ATP do que o componente simpático.

Os dados de De Paula *et al.*⁹ que relatam bradicardia em ratos não-anestesiados via mecanismos glutamatérgicos em resposta à estimulação dos receptores P_{2X} no NTS são consistentes com dados achados por Scislo e colaboradores^{13,24}, contudo eles postularam que De Paula⁹ não avaliou o componente β_1 – adrenérgico da resposta de bradicardia e somente demonstrou que o bloqueio sistêmico dos receptores muscarínicos com atropina revertia a bradicardia induzida por ATP em uma pequena taquicardia, sugerindo que a resposta foi inteiramente mediada via mecanismos parassimpáticos.

Em contraste, no recente estudo de Kitchen *et al.*³⁰, postula-se a contribuição da diminuição simpática na bradicardia, obtida pela estimulação moderada ou máxima dos receptores P_{2X} no NTS, considerando o envolvimento do componente parassimpático somente em resposta evocadas com a estimulação máxima dos receptores P_{2X} . Eles também sugere que os dados achados por De Paula⁹ condizem com a resposta de bradicardia induzida pela estimulação dos receptores A_1 e A_{2a} de adenosina^{17,31,32}, pois nas microinjeções, o ATP é rapidamente catabolizado em adenosina via ectonucleotidases³², embora De Paula *et al.*⁹ tenha reportado que o bloqueio dos receptores A_1 não afetou a resposta.

Outra possível diferença entre os estudos pode ter ocorrido pelo fato de terem utilizado ratos não-anestesiado em que ativação parassimpática contribui relativamente mais com a bradicardia evocada, enquanto em animais anestesiados usados por Scislo^{13,32} a bradicardia parece ser, na maioria das vezes, pela diminuição da atividade simpática.

Em estudo anterior de Barraco *et al.*⁶ foi demonstrado que a ativação dos receptores P_{2X} no NTS produzia aumento na condutância vascular nos leitos renal, mesentérico e ilíaco. Em adição, eles observaram diminuição da atividade do nervo eferente simpático diretamente nos rins, nas glândulas adrenais e nos membros posteriores^{23,33}. Recentemente, Kitchen *et al.*¹⁸ mostraram ocorrer diminuição da resistência periférica total em resposta moderada e máxima à estimulação dos receptores P_{2X} com o ATP e que ocorreu diminuição no débito cardíaco somente depois da estimulação máxima dos receptores (Figura 1). Em suma, a relativa contribuição da inibição simpática e ativação parassimpática com a bradicardia evocada pela estimulação dos receptores P_{2X} do NTS é dependente do grau de ativação desses receptores. Em baixas doses de agonista dos receptores P_{2X} , a bradicardia é mediada primeiramente via inibição simpática, e em altas doses ambos componentes simpáticos e parassimpáticos contribuem similarmente com a bradicardia.

O NTS contém a maior densidade de sítios de captação de adenosina do sistema nervoso central e a estimulação dos distintos sítios de ação evoca modelos diferentes de reajustes cardiovasculares. Evidências mostraram que a ativação dos receptores de adenosina A_{2a} facilita a liberação de L-glutamato no NTS e que eles estão presentes nos terminais pré-sinápticos das aferências vagais que ascende para o NTS¹⁹, o que causaria uma hipotensão via participação nos mecanismos do barorreflexo. No entanto, essa hipótese nunca foi confirmada.

Em outro estudo Scislo e O'Leary¹³ postularam que ativação dos receptores A_{2a} do NTS provoca aumento da atividade do nervo simpático adrenal pré-ganglionar (pré-ANSA), que por sua vez age na medula adrenal aumentando a adrenalina circulante que ativa subsequentemente os receptores β -adrenérgicos, produzindo vasodilatação, além de inibir a atividade do nervo simpático renal, o que condiz com um estudo mais recente McClure *et al.*³⁵, em que foi descrito que a estimulação dos receptores de adenosina A_{2a} do NTS evoca preferencialmente vasodilatação nos membros posteriores via ativação da medula adrenal e ativação dos receptores β_2 -adrenérgicos.

No entanto, a vasodilatação nos membros posteriores obtida pelos receptores A_{2a} do NTS foi um resultado da ação sinérgica da vasodilatação via receptores β_2 -adrenérgicos, inibição da vasoconstrição simpática e provavelmente simultânea vasodilatação simpática. Todos esses fatores encabeçam a resposta uniforme vasodilatadora, que foi abolida pela adrenalectomia bilateral e também pela simpatectomia lombar³⁶.

Em estudo mais recente de Scislo e O'Leary³⁷ foi sugerido que há uma facilitação mediada pelo receptor A_{2a} no lançamento de vasopressina das terminações das fibras nervosa no NTS, o que deve contribuir com as respostas neural e hemodinâmica evocadas pela estimulação dos receptores A_{2a} , já que com o bloqueio dos receptores V_1 , foi abolida a resposta depressora, a diminuição do ritmo cardíaco e inibição simpática, sem alterar o aumento de ativação pré-ganglionar do nervo simpático adrenal, respostas estas típicas obtidas pela estimulação dos receptores A_{2a} .

No estudo de McClure *et al.*³⁵ foi demonstrado que estimulação com o agonista seletivo dos receptores de adenosina A_1 , N^6 -ciclo-pentiladenosina (CAP), nos neurônios/terminações neurais do NTS induz simultaneamente vasodilatação via receptores β_2 -adrenérgicos no leito vascular dos membros posteriores e vasoconstrição neural e humoral. Esses efeitos recíprocos levam à diversidade de respostas na hemodinâmica dos membros posteriores e contribui com a variabilidade de respostas pressoras e depressoras observadas em animais intactos.

As respostas depressoras parecem estar mais relacionadas com a estimulação dos receptores A_1 na porção rostral que na caudal da área subpostremal do NTS, o que consiste com dados relatados por Carrettiere e Fior-Chadi³⁸, em que através da análise quantitativa auto-radiográfica do receptor, revelou-se grande densidade de sítios ligantes do receptor na área rostral do NTS. Por outro lado, as respostas pressoras foram observadas mediante a estimulação desses receptores em ambos os lados do NTS.

Essas diferenças entre as respostas simpáticas regionais evocadas pela estimulação seletiva dos três diferentes subtipos de receptores purinérgicos (A_{2a} , A_1 e P_{2x}) sugerem fortemente que esses receptores devem estar localizados em distintos locais expressos em níveis diferentes nos neurônios e terminais neurais do NTS que controlam diferentes eferências simpáticas, conforme modelo proposto por Scislo *et al.*²⁴ (Figura 2).

Assim, conclui-se que o ATP e da adenosina no NTS é de neurotransmissor de atuação rápida, de neuromodulador e de um co-transmissor ligado à liberação do L-glutamato oriundo das aferências vagais. Na grande maioria das vezes, eles causam uma hipotensão que pode ser o produto da modulação dos componentes simpático e parassimpático, individualmente ou simultaneamente, dependendo de como é estimulado. Essa modulação pode atuar de várias formas como uma bradicardia, vasodilatação via ativação de receptores β_2 -adrenérgicos, inibição da atividade do nervo simpático renal, entre outros reajustes. O fato é que esse sistema está presente, de forma ativa, no controle neural da pressão arterial e ainda não estão esclarecidas todas suas formas de atuação, devido à complexidade e abundância de vias encontradas, o que abre espaço para muitas questões a serem elucidadas.

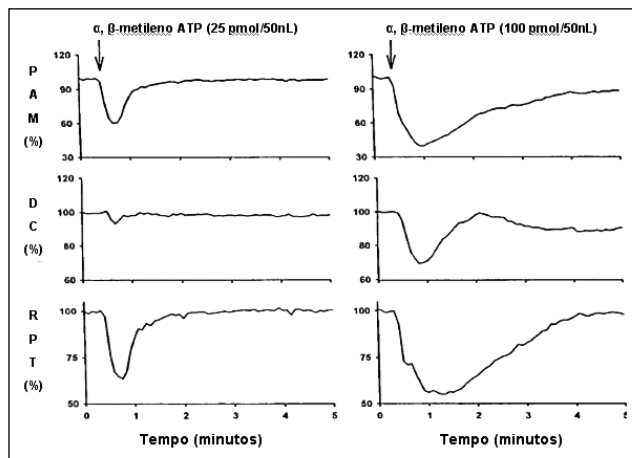


Figura 1

Adaptada de Kitchen *et al.*³⁹ PAM, pressão arterial média; DC, débito cardíaco; RPT, resistência periférica total. Resposta à microinjeções de $\alpha\beta$ -metileno ATP em duas doses (25 e 100 pmol/50nL). Setas verticais indicam o momento das microinjeções

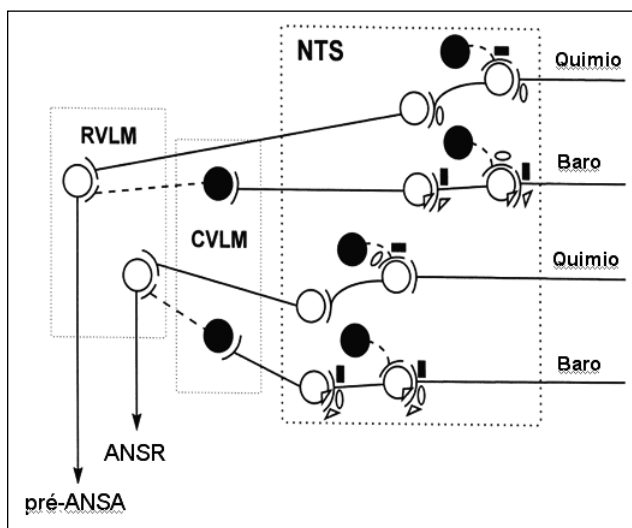


Figura 2

Adaptada de Scislo *et al.*²⁴. Distribuição dos receptores A_1 , A_{2a} e P_{2x} na área subpostremal do NTS. Este foi baseado na análise de diferentes modelos de respostas simpáticas regionais à seletiva estimulação de seus receptores. Círculo abertos/linhas preenchidas indicam neurônios/terminais neurais (glutamato/ATPérgico); círculos preenchidos/linhas pontilhadas indicam neurônios inibitórios/terminais neurais (GABAérgico); RVLM, região rostro ventrolateral do bulbo; CVLM, região caudal ventrolateral do bulbo; Quimio, aferência dos quimiorreceptores arteriais; Baro, aferências dos barorreceptores arteriais; ANSR, atividade nervosa simpática eferente renal; pré-ANSA, (atividade nervosa simpática adrenal pré-ganglionar); (●), receptor A_1 ; (○), receptor A_{2a} ; (Δ), receptor P_{2x} .

Referências

1. Dampney RAL. Functional organization of central pathways regulating the cardiovascular system. *Physiol Rev* 1994;74:323-64.
2. Gordon FJ, Sved AF. Neurotransmitters in central cardiovascular regulation: glutamate and GABA. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2002;29(5-6):522-4.
3. Talman WT, Perrone MH, Reis DJ. Evidence for L-glutamate as the neurotransmitter of baroreceptor afferent nerve fibers. *Science* 1980;209(4458):813-5.
4. Lawrence AJ, Jarrott B. Neurochemical modulation of cardiovascular control in the nucleus tractus solitarius. *Prog Neurobiol* 1996;48(1):21-53.
5. Ralevic V, Burnstock G. Receptors for purines and pyrimidines. *Pharmacol Rev* 1998;50(3):413-92.
6. Barraco RA, O'Leary DS, Scislo TJ. Activation of purinergic receptor subtypes in the nucleus tractus solitarius elicits specific regional vascular response patterns. *J Auton Nerv Syst* 1996;59(3):113-24.
7. Bo X, Burnstock G. Distribution of [3H]alpha,beta-methylene ATP binding sites in rat brain and spinal cord. *Neuroreport* 1994;5(13):1601-4.
8. Burnstock G. Purinergic mechanisms. *Ann NY Acad Sci* 1990;603:1-17.
9. De Paula PM, Antunes VR, Bonagamba LG, Machado BH. Cardiovascular responses to microinjection of ATP into the nucleus tractus solitarius of awake rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2004;287(5):R1164-71.
10. Ergene E, Dunbar JC, O'Leary DS, Barraco RA. Activation of P2-purinergic receptors in the nucleus tractus solitarius mediate depressor responses. *Neurosci Lett* 1994;174(2):188-92.
11. Jin YH, Bailey TW, Li BY, Schild JH, Andresen MC. Purinergic and vanilloid receptor activation releases glutamate from separate cranial afferent terminals in nucleus tractus solitarius. *J Neurosci* 2004;24(20):4709-17.
12. Paton JF, De Paula PM, Spyer KM, Machado BH, Boscan P. Sensory afferent selective role of P2 receptors in the nucleus tractus solitarius for mediating the cardiac component of the peripheral chemoreceptor reflex in rats. *J Physiol* 2002;543(Pt 3):995-1005.
13. Scislo TJ, O'Leary DS. Differential role of ionotropic glutamatergic mechanisms in responses to NTS P(2x) and A2a receptor stimulation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000;278(6):H2057-68.
14. Vizi ES, Liang SD, Sperlagh B, Kittel A, Juranyi Z. Studies on the release and extracellular metabolism of endogenous ATP in rat superior cervical ganglion: support for neurotransmitter role of ATP. *Neuroscience* 1997;79(3):893-903.
15. Scislo TJ, Ergene E, Scislo TJ. Impaired arterial baroreflex regulation of heart rate after blockade of P2-purinergic receptors in the nucleus tractus solitarius. *Brain Res Bull* 1998;47(1):63-7.
16. Sebastiao AM, Ribeiro JA. Adenosine A2 receptor-mediated excitatory actions on the nervous system. *Prog Neurobiol* 1996;48(3):167-89.
17. Barraco RA, Phillis JW. Subtypes of adenosine receptors in the brainstem mediate opposite blood pressure responses. *Neuropharmacology* 1991;30(4):403-7.
18. Abdel-Rahman AA, Tao S. Differential alteration of neuronal and cardiovascular responses to adenosine microinjected into the nucleus tractus solitarius of spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 1996;27(4):939-48.
19. Castillo-Melendez M, Krstew E, Lawrance AJ, Jarrott B. Presynaptic adenosine A2a receptors on soma and central terminals of rat vagal afferent neurons. *Brain Res* 1994;652(1):137-44.
20. Mosqueda-Garcia R, Tseng CJ, Appalsamy M, Beck C, Robertson D. Cardiovascular excitatory effects of adenosine in the nucleus of the solitary tract. *Hypertension* 1991;18(4):494-502.
21. Phillis JW, Scislo TJ, Scislo TJ, O'Leary DS. Purines and the nucleus tractus solitarius: effects on cardiovascular and respiratory function. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1997;24(9-10):738-42.
22. Robertson SJ, Ennion SJ, Evans RJE, Edwards FA. Synaptic P2x receptors. *Curr Opin Neurobiol* 2001;11(3):378-86.
23. Scislo TJ, O'Leary DS. Differential control of renal vs. adrenal sympathetic nerve activity by NTS A2a and P2x purinoceptors. *Am J Physiol* 1998;275(6 Pt 2):H2130-9.
24. Scislo TJ, Kitchen AM, Augustyniak RS, O'Leary DS. Differential patterns of sympathetic responses to selective stimulation of nucleus tractus solitarius purinergic receptor subtypes. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2001;28(1-2):120-4.
25. Tao S, Abdel-Rahman AA. Neuronal and cardiovascular responses to adenosine microinjection into the nucleus tractus solitarius. *Brain Res Bull* 1993;32(4):407-17.
26. Burnstock G. Do some nerve cells release more than one transmitter? *Neuroscience* 1976;1(4):239-48.
27. North RA, Barnard EA. Nucleotide receptors. *Curr Opin Neurobiol* 1997;7(3):346-57.
28. Ueno S, Harata N, Inoue K, Akaike N. ATP-gated current in dissociated rat nucleus solitarius neurons. *J Neurophysiol* 1992;68(3):778-85.
29. Yao ST, Barden JA, Lawrance AJ. On the immunohistochemical distribution of ionotropic P2x receptors in the nucleus tractus solitarius of the rat. *Neuroscience* 2001;108(4):673-85.
30. Kitchen AM, O'Leary DS, Scislo TJ. Sympathetic and parasympathetic component of bradycardia triggered by stimulation of NTS P2x receptors. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006;290(2):H807-12.
31. Barraco RA, El-Ridi MR, Ergene E, Phillis JW. Adenosine receptor subtypes in the brainstem mediate distinct cardiovascular response patterns. *Brain Res Bull* 1991;26(1):59-84.
32. Scislo TJ, Augustyniak RA, O'Leary DS. Differential arterial baroreflex regulation of renal, lumbar, and adrenal sympathetic nerve activity in the rat. *Am J Physiol* 1998;275(4 Pt 2):R995-R1002.
33. Scislo TJ, Augustyniak RA, Barraco RA, Woodburry DJ, O'Leary DS. Activation of P2x-purinergic receptors in the nucleus tractus solitarius elicits differential inhibition of lumbar and renal sympathetic nerve activity. *J Auton Nerv Syst* 1997;62(1-2):103-10.
34. Kitchen AM, Collins HL, Stephen ED, Scislo TJ, O'Leary DS. Mechanisms mediating NTS P2x receptor-evoked hypotension: cardiac output vs. total peripheral resistance. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001;281(5):H2198-203.
35. McClure JM, O'Leary DS, Scislo TJ. Stimulation of NTS A1 adenosine receptors evokes counteracting effects on hindlimb vasculature. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005;289(6):H2536-42.
36. Kitchen AM, Scislo TJ, O'Leary DS. NTS A2a purinoceptor activation elicits hindlimb vasodilation primarily via a beta-adrenergic mechanism. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000;278(6):H1775-82.
37. Scislo TJ, O'Leary DS. Vasopressin V1 receptors contribute to hemodynamic and sympathoinhibitory responses evoked by stimulation of adenosine A2a receptors in NTS. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006;290(5):H1889-98.
38. Carrettiero DC, Fior-Chadi DR. Adenosine A1 receptor distribution in nucleus tractus solitarius of normotensive and spontaneously hypertensive rats. *J Neural Transm* 2004;111:465-73.
39. Kitchen AM, Collins HL, DiCarlo SE, Scislo TJ, O'Leary DS. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001;281:H2198-203.

Endereço para correspondência

Luiz Carlos de Abreu
Disciplina de Fisiologia
Faculdade de Medicina do ABC.
Avenida Lauro Gomes, 2000 – Vila Sacadura Cabral
CEP 09060-870 – Santo André (SP)
E-mail: fisiologia@fmabc.br