

Nueva metodología para probar el sistema nervioso autónomo en individuos hipertensos

Sistema nervioso autónomo en hipertensos

A new methodology by testing the autonomic system activity in hypertensive individuals

Daniel A. Botero-Rosas¹, Edward J. Acero-Mondragon^{1,2}, Maria I. Maldonado-Arango^{1,3}, Clara López-De Mesa¹, Gabriel Camero¹, Fernando Rios-Barbosa¹

RESUMEN

Introducción y objetivo: Actualmente el Sistema Nervioso Autónomo está siendo apuntado como un factor importante en la génesis y desarrollo de la hipertensión arterial sistémica. Por esto, objetivamos estudiar el Sistema Nervioso Autónomo en esta patología, a través de una nueva metodología que utilice la frecuencia cardiaca. **Metodología:** 45 sujetos fueron seleccionados (12 hipertensos y 33 sanos) para verificación de la presión arterial y frecuencia cardiaca a cada latido (2,5 min en reposo y 2,5 min después del ortostatismo). Falsos valores fueron retirados de las series temporales para posterior interpolación, debido a la falta de periodicidad de los latidos cardiacos. Posterior submuestro a 10Hz fue realizado y un filtro que respeta la frecuencia cardiaca fue aplicado. Análisis espectral en las series temporales fue realizado para posterior estimación de medianas y cuartiles. Finalmente, test de hipótesis con *Wilcoxon rank sum test* para verificar diferencias estadísticas entre grupos fue realizado. **Resultados:** Las medianas de las potencias porcentuales en las altas frecuencias, pre y post maniobra, de sanos fueron ligeramente inferiores pero no estadísticamente significativas al compararlas con los hipertensos (sanos: 42,69 y 32,39, hipertensos: 46,91 y 33,99). De otro lado, el mismo estimador en las bajas frecuencias fue levemente superior en sanos (sanos: 57,30 y 67,60 e hipertensos: 53,09 y 66). Adicionalmente, la diferencia en la respuesta autonómica de los hipertensos no fue significativa ($p>0,01$) mientras que en los sanos esto si ocurrió. **Conclusiones:** El método ha demostrado potencial para identificar disfunción del autónomo en hipertensión. También se confirma una activación del simpático disminuida en sujetos hipertensos cuando se realiza una maniobra ortostática. *Salud UIS 2010; 42: 240-247*

Palabras clave: Barorreceptores, hipertensión arterial sistémica, sistema nervioso autónomo, electrofisiología

1. PROSEIM. Facultad de Medicina, Universidad de La Sabana, Chía, Cundinamarca, Colombia.

2. Facultad de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada, Bogotá, Colombia.

3. Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia.

Correspondencia: Daniel Alfonso Botero Rosas MD, MSc, PhD; Grupo Proseim, Facultad de Medicina, Universidad de la Sabana, Km.7 Autopista Norte, Chía, Cundinamarca, Colombia. Teléfono: 8615555 Ext.2604-2665, Email: danybotero@hotmail.com, daniel.botero@unisabana.edu.co

Recibido: 1 de mayo de 2010 - **Aceptado:** 30 de junio de 2010

ABSTRACT

Introduction and objective: Currently the Autonomous Nervous System has been considered as an important factor in the genesis and the development of Arterial Systemic Hypertension. Because of that, aimed to study the Autonomous Nervous System in this pathology through a new methodology which uses heart rate. **Methodology:** 45 subjects were selected (12 hypertensive and 31 healthy) to check the arterial pressure and heart rate beat by beat (2.5 min in rest and 2.5 min after the orthostatism) spurious values were retired from temporal series for interpolation because the lack of heart rate periodicity. Then, sub sampling in 10Hz was realized and a filter that respect the heart rate was applied. Spectral analysis in the temporal series was realized by posterior median and quartile estimation. Finally, hypothesis test with *Wilcoxon rank sum test* to check statistical differences between groups was performed. **Results:** The medians of the percentage powers by the high frequencies, pre and post maneuver, in healthy individuals were a few inferior but not with statistical significance when are compared with hypertensive individuals (healthy:42.69 and 32.39; hypertensive:46.91 and 33.99). On the other hand, the same estimator by the low frequencies was a few superior in healthy individuals (healthy: 57.30 and 67.60; hypertensive: 53.09 and 66). Additionally, the difference in the autonomic response between hypertensive individuals was not significative ($p>0.01$) meanwhile in healthy individuals do. **Conclusions:** The methodology had demonstrated potential to identify autonomic dysfunction in hypertensive. Also, it confirms a lower sympathetic activation in hypertensive individuals when the orthostatic maneuver is done. *Salud UIS 2010; 42: 240-247*

Keywords: Baroreceptors, arterial systemic hypertension, autonomic nervous system, electrophysiology

INTRODUCCIÓN

La federación mundial del corazón calcula que aproximadamente 1000 millones de individuos en el mundo padecen actualmente hipertensión arterial sistémica (HAS), esta cifra debe aumentar en aproximadamente 500 millones para el año 2025¹, además 7,1 millones de muertes son atribuibles a hipertensión arterial² lo anterior constituye entonces un importante reto de salud pública a nivel global; tanto así que el *VII Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure* apunta esta realidad como uno de los mayores retos a resolver durante este milenio². La HAS se considera uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo de enfermedad arterial coronaria, accidente vascular encefálico, insuficiencia cardiaca, insuficiencia renal y enfermedad vascular periférica³, siendo actualmente su fisiopatología pobremente entendida. Fisiológicamente es sabido que el mantenimiento de la presión arterial (PA) depende de un equilibrio entre factores presores y depresores regulados por sistemas generales como el sistema nervioso autónomo (SNA) y el sistema renina/angiotensina/aldosterona por sistemas locales mediados por vasopresina, endotelinas, óxido nítrico, cininas y péptido natriurético atrial^{4,5}. Sin embargo, la interacción de estos factores dentro de un sistema de control de presión arterial no ha sido totalmente dilucidada. En la actualidad alteraciones en el sistema nervioso autónomo (SNA) han ganado protagonismo dentro de la génesis de la HAS, pero

su participación en esta patología continúa siendo aun muy controversial^{6,7,8,9,10}. Investigadores de la escuela de medicina de *Keck School* (California-USA) han enfatizado la importancia del SNA en la génesis de esta patología, hasta el punto de denominarla como “la musa de la hipertensión arterial primaria”¹¹. El barorreflejo es considerado entonces como el principal mecanismo de control de la PA a corto plazo y su disfunción se ha convertido en foco de estudio dentro de la etiopatogenia de esta patología^{7,12,13}. El estudio del funcionamiento del barorreceptor ha sido muy difícil, pero modelos animales, mediciones de catecolaminas y análisis espectral de la variabilidad de la frecuencia cardiaca han permitido hacer aproximaciones al entendimiento del mecanismo de acción de este receptor y su vía^{14,15,16,17}. También se han realizado estudios midiendo norepinefrina a nivel cardiaco y renal como índice de la actividad autonómica en estos órganos, mediciones directas del sistema nervioso autónomo del músculo con microneurografía, denervación del seno carotídeo y arco aórtico¹⁸, infusiones de fenilefrina^{7,19} entre otras; pero no se han diseñado estudios con el uso de técnicas no invasivas para evaluar el control autonómico en sujetos normotensos con o sin historia familiar de hipertensión arterial, para ver si es posible detectar alguna diferencia autonómica antes de cualquier elevación de la presión arterial¹⁰.

Teóricamente factores como el envejecimiento, las dislipidemias, la ateromatosis o las disautonomías pueden disminuir la tasa de respuesta del barorreceptor

por un engrosamiento de la intima de los vasos donde se localizan estos transductores de presión^{9,15,20,21}. Esto, consecuentemente produciría aumento de la rigidez del vaso con reducción en la capacidad de recepción y trasmisión de la onda de presión. Sin embargo los resultados son todavía controversiales. Por lo anterior este trabajo se plantea como objetivo crear una metodología que permita evaluar la respuesta del barorreceptor e indirectamente el sistema nervioso autónomo en pacientes con hipertensión arterial sistémica, la cual debe ser fácil de realizar a un bajo costo y con equipos de fácil transporte.

METODOLOGÍA

Después de obtener el consentimiento libre e informado fueron seleccionados y evaluados 50 individuos. A continuación, examen físico, anamnesis y exámenes paraclínicos para descartar HAS secundaria fueron practicados para finalmente incluir 45 individuos en este trabajo. De estos, 33 eran normotensos y 12 hipertensos primarios.

Adquisición de señales

Para la realización de esta etapa, los individuos escogidos fueron llevados a un lugar tranquilo, donde se les solicitó asumir una posición sentada cómoda durante 5 minutos. A continuación su PA fue verificada en 3 ocasiones a intervalos de 3 minutos con un esfigmomanómetro digital de brazalete (Moreti DM436) para posterior estimación y uso de la media. A continuación un frecuencímetro (Polar RS800) fue usado para obtener las series temporales del intervalo

R-R durante 2,5 minutos en reposo y 2,5 minutos después de una maniobra ortostática en la que el individuo se incorpora rápidamente desde la posición sentada a la posición bípeda⁶.

Pre-procesamiento de las señales

Las series de intervalos entre latido y latido o intervalos R-R almacenadas en el frecuencímetro fueron bajadas al computador a través de un dispositivo infrarrojo para posterior procesamiento con el software Matlab. A continuación los intervalos R-R fueron transformados a series temporales de frecuencia cardíaca con la respectiva reubicación de cada una de las muestras para el tiempo en que ocurrió la medición correspondiente. Adicionalmente, algunos valores que no correspondían a la realidad fueron identificados y marcados como falsos picos, por lo tanto se marcaron como no existentes mediante el uso de la función *Not-a-Number* de Matlab (**Figura 1**). La falta de periodicidad entre los latidos cardíacos ocasionó que la reubicación de las muestras no fuera equidistante en el tiempo. Debido a esto, se hizo necesario realizar un proceso de interpolación *Spline-Cubic* para obtener una tasa de muestreo de 10Hz (muestreo que respeta las bandas de frecuencia necesarias para el análisis de una señal cardíaca). En la (**Figura 2**) se observan muestras consecutivas de una serie temporal de frecuencia cardíaca, las cuales no son periódicas y por lo tanto se hace necesaria la realización de este tipo de interpolación. Seguidamente, la tendencia lineal es retirada de cada una de las series temporales de frecuencia cardíaca para seguidamente aplicar un filtro pasa banda Butherworth de octavo orden, fase cero y frecuencia de corte entre 0,04 y 0,4Hz (banda de actividad del sistema nervioso autónomo).

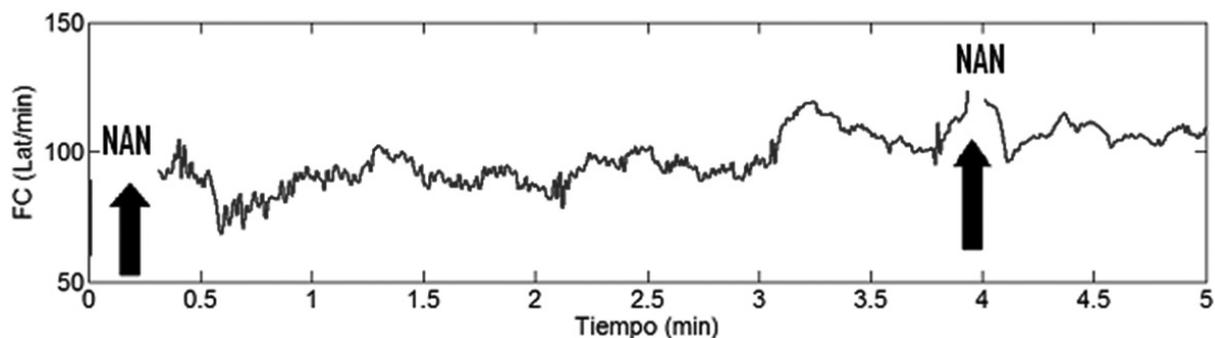


Figura 1. Serie temporal de frecuencia cardíaca de un individuo sano. Se observan las marcas de los trechos considerados ruido, señalados con la flecha negra. Épocas en blanco corresponden a los datos marcados como no existentes (NAN).

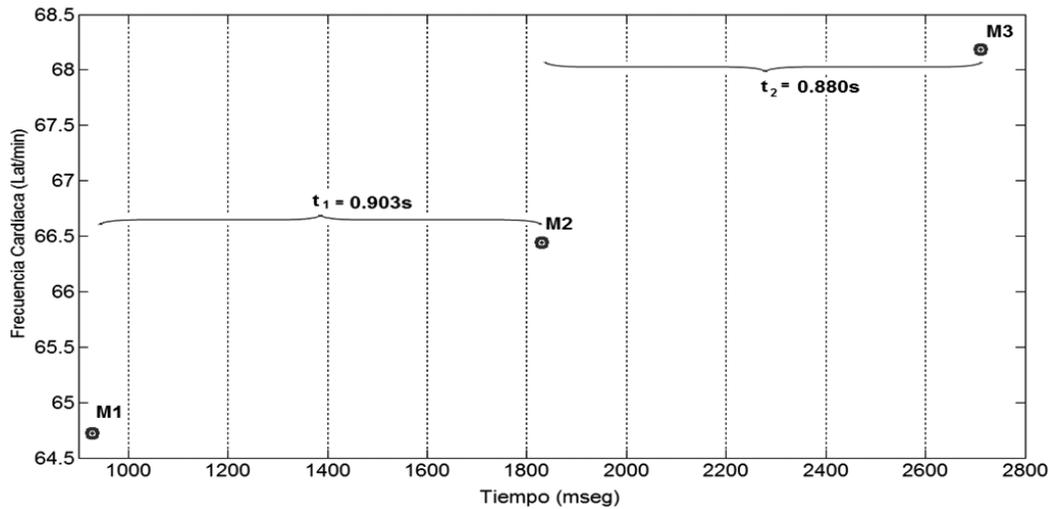


Figura 2. Se observan tres muestras (M1, M2, M3) consecutivas de la serie temporal de frecuencia cardíaca localizadas en el tiempo. Es evidente que el corazón no es rítmico latido a latido debido a la existencia de una diferencia en la duración entre latidos cardíacos ($t_1 \neq t_2$).

Procesamiento de las señales

Para la extracción de la densidad espectral de potencia de las series temporales de frecuencia cardíaca cuando faltan datos se utilizó un método computarizado basado en el teorema de Wiener –Khinchin el cual hace posible la extracción de la densidad espectral de potencia a partir de la función de autocorrelación de una señal^{22, 23}. Este método, se aplicó sistemáticamente a la serie temporal de frecuencia cardíaca en reposo y después del estímulo ortostático en cada individuo.

A continuación las potencias en la banda de baja (0,04 -0,15 Hz), de alta frecuencia (0,16-0,4 Hz) y total (sumatoria de la potencia en la banda de baja y alta frecuencia) fueron extraídas en cada individuo utilizando el método de integración numérica trapezoidal. Seguidamente las potencias en las diferentes bandas fueron normalizadas por el máximo valor de la potencia total y luego fueron expresadas a través del porcentaje correspondiente de la potencia total (**Tabla 1**).

Tabla 1. Valores porcentuales de potencia del simpático (0,04-0,15 Hz) y parasimpático (0,16-0,4 Hz) del sistema nervioso autónomo en individuos sanos e hipertensos.

Individuo/Estado	Potencia porcentual Parasimpático-pre %	Potencia porcentual Parasimpático-pos %	Potencia porcentual Simpático-pre %	Potencia porcentual Simpático-pos %
1/N	36,63	16,65	63,36	83,34
2/N	37,04	39,68	62,95	60,31
3/N	50,10	20,29	49,81	73,70
4/N	38,87	30,61	61,12	69,38
5/N	51,36	25,30	48,63	74,69
6/N	40,49	20,52	59,50	79,47
7/N	42,93	32,39	57,06	67,60
8/N	6,38	6,70	93,61	93,29
9/N	42,69	26,90	57,30	73,09
10/N	37,47	38,15	62,52	61,84
11/N	36,81	37,43	63,18	62,56
12/N	46,09	33,09	53,90	66,90

13/N	59,83	62,94	40,16	37,05
14/N	61,15	30,91	38,84	69,08
15/N	26,66	17,42	73,33	82,57
16/N	28,56	14,62	71,43	85,37
17/N	46,35	30,83	53,64	69,16
18/N	78,35	51,57	21,64	48,42
19/N	41,36	25,53	58,63	74,46
20/N	34,43	21,94	63,56	78,05
21/N	29,09	27,40	70,90	72,59
22/N	66,37	40,38	33,62	59,61
23/N	37,51	42,33	62,48	57,66
24/N	40,33	27,23	59,66	72,76
25/N	50,69	37,76	49,30	62,23
26/N	33,17	39,93	66,82	60,06
27/N	75,84	44,89	24,15	55,10
28/N	70,93	35,53	29,06	64,46
29/N	66,96	47,76	33,03	52,23
30/N	46,05	39,01	53,94	60,98
31/N	78,13	43,16	21,86	56,83
32/N	19,82	9,98	80,17	90,01
33/N	62,75	56,37	37,24	43,62
34/H	36,42	28,61	63,57	71,38
35/H	64,45	42,94	35,54	57,05
36/H	25,76	13,33	74,23	86,66
37/H	70,94	43,73	21,05	56,26
38/H	40,80	17,78	59,19	82,21
39/H	64,21	33,94	35,78	66,05
40/H	79,99	57,78	20,00	42,21
41/H	37,87	34,04	62,12	65,95
42/H	39,96	20,86	60,03	79,13
43/H	75,72	72,69	24,27	27,30
44/H	47,21	50,99	52,78	49,00
45/H	46,60	22,30	53,39	77,69
Mediana sanos	42,69	32,39	57,30	67,60
Mediana hipertensos	46,91	33,99	53,09	66,00

RESULTADOS

Para los individuos sanos e hipertensos en los estados de reposo y pos-maniobra se obtuvieron las medianas de las potencias normalizadas en las bandas de baja frecuencia (BF) y alta frecuencia (AF). Los sanos en las altas frecuencias tuvieron un valor ligeramente menor en reposo y después de la maniobra (sanos: 42,69% de la potencia total y 3,39% de la potencia total, hipertensos: 46,91% de la potencia total y 33,99 % de la potencia total), mientras que en las bajas frecuencias los valores fueron levemente superiores (sanos: 57,30% de la potencia total y 67,60% de la potencia total e hipertensos: 53,09% de la potencia total y 66% de la potencia total).

A continuación un *Wilcoxon rank sum test* fue aplicado para probar la hipótesis nula de que las medianas de los sanos e hipertensos pertenecen a la misma distribución. Como conclusión, y debido a la obtención de un valor $p > 0,1$ aceptamos que no existen diferencias significativas entre sanos e hipertensos. A continuación, las pruebas fueron hechas pero para un mismo grupo de individuos durante el reposo y después del estímulo. Los resultados mostraron que cuando se realiza la maniobra ortostática el sistema parasimpático disminuye su actividad sobre el corazón y el simpático aumenta. Estos cambios en el SNA de los hipertensos no fueron significativos (valor $p > 0,01$), mientras que para los normales si lo fueron con un valor $p < 0,01$ (**Figura 3**).

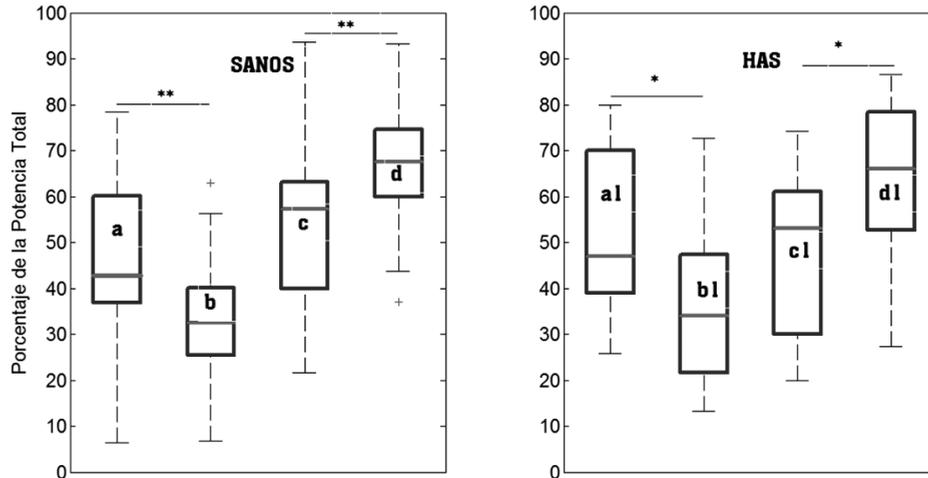


Figura 3. Boxplot del porcentaje de la potencia total en individuos sanos para las AF, en reposo (a) y después de la maniobra ortostática (b). Los boxplot (c) y (d) muestran el cambio del porcentaje de la potencia total para las BF antes y después del estímulo. En el recuadro de la derecha, boxplots (a1), (b1), (c1), y (d1) se observa lo mismo pero en individuos con HAS. * corresponde a un valor $p \leq 0,05$ y ** corresponde a un valor $p \leq 0,01$

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

El sistema de control de la presión arterial puede ser dividido en dos grandes troncos; el control a corto plazo y el control a largo plazo. El primero está fuertemente ligado al funcionamiento del SNA y el segundo al sistema renina-angiotensina, sin embargo controversias alrededor de una disfunción pura o de origen autonómico en el sistema RA están siendo actualmente discutidas¹⁸. El SNA se constituye entonces en protagonista de la génesis de la HAS, siendo el simpático su ramo más destacado^{6,8,10,11}. Evidencias considerables dan soporte al destaque del simpático en la génesis de la HAS. Actualmente se sabe que en la modulación del SNA intervienen los arcos reflejos ligados a los barorreceptores arteriales sistémicos (alta presión), a los cardiopulmonares (baja presión) y a los quimiorreceptores arteriales⁷. Los barorreceptores arteriales son deformados por efecto del aumento de la presión sanguínea ocasionando un aumento en la tasa de disparo de estos transductores de presión. Potenciales de acción son entonces llevados al núcleo del tracto solitario donde se producen respuestas de aumento de la actividad parasimpática y disminución de la simpática, tanto para el corazón (módulo cardiaco) como para los vasos (módulo vascular), esto ocasiona una disminución del cronotropismo e inotropismo cardíaco²⁴ y una disminución de la resistencia vascular periférica por aumento del área transversal de los vasos, finalmente también se produce un aumento de la capacitancia venosa. En los individuos sanos, nuestros datos

muestran un aumento del cronotropismo cardíaco como respuesta a una caída súbita de la presión arterial, esto concuerda plenamente con lo apuntado en la literatura como una respuesta normal. Sin embargo, también se observa que después de bajar rápidamente la PA en los hipertensos, la respuesta del SNA para aumentar el cronotropismo dura poco tiempo y el sistema retorna rápidamente a los niveles de base (**Figura 4**). Este hallazgo en el hipertenso probablemente está asociado con una disfunción del barorreceptor, tal vez, por daño en la pared del vaso (ateromatosis) que aumentaría la rigidez de la pared vascular y disminuiría el estiramiento del receptor. Como consecuencia, una disminución en la sensibilidad del barorreceptor sería observada. Sin embargo estos hechos también podrían ser explicados por aumento en la rigidez de la membrana del receptor probablemente por pérdida de la fluidez de la membrana celular y como consecuencia de un factor genético y/o de una dislipidemia. Adicionalmente, se observó que en los individuos sanos al realizar la maniobra ortostática, el sistema parasimpático disminuye su potencia y el simpático la aumenta significativamente ($p \leq 0,01$), mientras tanto, en los hipertensos este cambio de potencia no es significativo. Estos hechos reforzarían la posibilidad de un daño a nivel de recepción y/o transducción de la información de presión. Es probable que al disminuir súbitamente la presión arterial, los barorreceptores de individuos sanos consiguen censar bajos valores de presión arterial, de forma diferente a lo que ocurriría en los hipertensos, donde los barorreceptores por disminución de su

sensibilidad no conseguirían censar estos bajos valores, probablemente debido a un desplazamiento hacia la alta en la sensibilidad del receptor. Estos cambios en la sensibilidad llevarían a que las presiones arteriales normales alcancen tasas de disparo menores a las de base en el receptor de presión. Consecuentemente, esto causaría un error de interpretación en el centro integrador del tracto solitario, el cual respondería con una menor inhibición del simpático y por lo tanto se produciría una elevación de los valores de presión arterial. Finalmente en la Figura 6 se observa que durante el reposo la mediana de la frecuencia cardíaca

es menor que en los sanos, esto probablemente sea debido a un aumento en el protagonismo de los otros arcos reflejos y disminución del arco barorreceptor para modular la respuesta presora del sistema circulatorio. Finalmente, el método descrito en este trabajo ha mostrado un nuevo método para probar la respuesta del sistema nervioso autónomo, pero al contrario de lo descrito por la literatura hasta el momento, este utiliza bajas presiones para probar el arco barorreceptor en sanos e hipertensos. Adicionalmente, el método es no invasivo, de bajo costo y nuevo en el procesamiento de la señal cuando faltan datos.

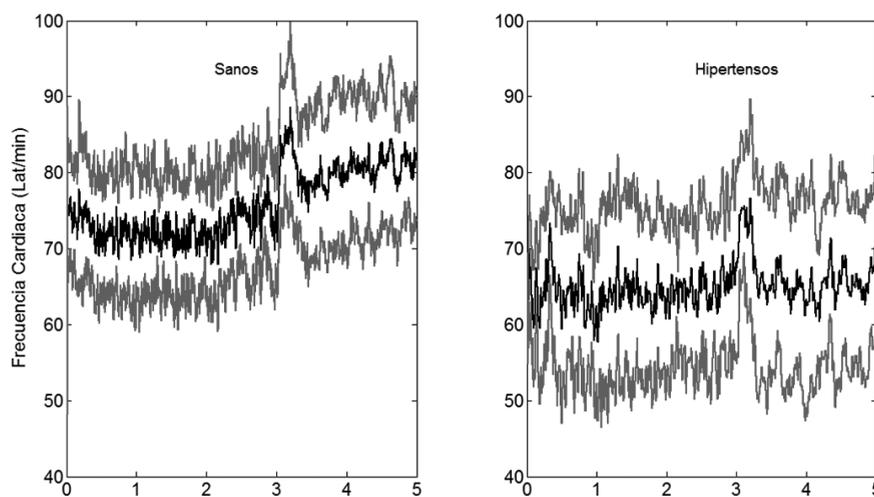


Figura 4. Medianas y percentiles 25 y 75 de las series temporales de frecuencia cardíaca durante el reposo y después de la maniobra ortostática de los individuos sanos (izquierda) e hipertensos (derecha).

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos especialmente a la Universidad de la Sabana en cabeza de la dirección de investigación y las Facultades de Medicina y Educación, por el apoyo financiero a éste trabajo. También debemos apuntar nuestra gratitud para con los alumnos de Medicina del Grupo de investigación PROSEIM quienes de forma filantrópica colaboraron en la adquisición de los datos necesarios para el feliz término de este estudio.

CONFLICTO DE INTERES

Los autores manifiestan que no existe conflicto de interés.

REFERENCIAS

1. Pires A, Araújo A, Campos ME, Pozzan R. Epidemiologia da Hipertensao Arterial. Rev Soc Cardiol de Sao Paulo 2003; 13: 7-19.
2. Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. NIH publication. 2004; 4: 1-86.
3. Ortega-Bolaños JA. Intervenciones preventivas para el manejobde la hipertensión arterial en Colombia 1998-2005. Rev. Salud Pública 2008; 10: 322-331.
4. Irigoyen M, Lacchini S, De Angelis K, Compagno L. fisiopatologia da hipertensao: o que avancamos?

- Rev Soc Cardiol Estado de Sao Paulo 2003; 13: 20-45.
5. Maicas C, Lázaro E, Alcalá J, Hernández P, Rodríguez L. Etiología y fisiopatología de la hipertensión arterial esencial. *Monocardio. Revista de la Sociedad Castellana de Cardiología* 2003; 5: 141-160.
 6. Radaelli A, Bernardi L, Valle F, Leuzzi S, Salvucci F, Pedrotti L, et al. Cardiovascular autonomic modulation in essential hypertension effect of tilting. *Hypertension* 1994; 4: 556-563.
 7. Pilowsky P.M., Goodchild A.K. Baroreceptor reflex pathways and neurotransmitters. *J Hypertens* 2002; 20: 1675-1784.
 8. Di Bona G.F. The sympathetic nervous system and hypertension: Recent developments. *hypertension* 2004; 43: 147-150.
 9. Schroeder EB, Liao D, Chambless LIE, Prineas RJ, Evans GW, Heiss G. Hypertension, blood pressure, and heart rate variability: The atherosclerosis risk in communities (ARIC) Study. *Hypertension*. 2003; 42: 1106-1111.
 10. Davrath LR, Goren Y, Pinhas I, Toledo E, Akselrod S. Early autonomic malfunction in normotensive individuals with a genetic predisposition to essential hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003; 285: 1697-1704.
 11. DeQuattro V, Feng M. The sympathetic nervous system: the muse of primary hypertension. *J Hum Hypertens*. 2002; 16: S64-S69.
 12. Grassi G, Cattaneo BM, Seravalle G, Lanfranchi A, Mancia G. Baroreflex control of sympathetic nerve activity in essential and secondary hypertension. *Hypertension* 1998; 31: 68-72.
 13. Carrero C, Guerri R, Grana D, Milei J. Los baroquimiorreceptores carotídeos: órganos blanco de la hipertensión arterial. *Rev Argent Cardiol* 2007; 75: 202-206.
 14. Zhong Y, Jan KM, Ju KH, Chon KH. Quantifying cardiac sympathetic and parasympathetic nervous activities using principal dynamic modes analysis of heart rate variability. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006; 291: H1475-H1483.
 15. Lucini D, Mela GS, Malliani A, Pagani M. Impairment in cardiac autonomic regulation preceding arterial hypertension in humans, insights from spectral analysis of beat-by-beat cardiovascular variability. *Circulation* 2002; 106: 2673-2679.
 16. De Wardener HE. The hypothalamus and hypertension. *Physiol Rev* 2001; 81: 1599-1658.
 17. Ormezzano O, Cracowskic JL, Quesadac JL, Pierrea H, Malliona JM, Bagueta JP. EVALUATION of the prognostic value of BARoreflex sensitivity in hypertensive patients: the EVABAR study. *J Hypertens* 2008; 26: 1373-1378.
 18. Thrasher TN. Baroreceptors, baroreceptor unloading, and the long-term control of blood pressure. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2005; 288: R819-R827.
 19. Valenti VE, Ferreira C, Meneghini A, Ferreira M, Murad N, Ferreira CF, et al. Avaliação da função barorreflexa em ratos jovens espontaneamente hipertensos. *Arq bras cardiol* 2009; 92: 205-209.
 20. De Simone G, Devereux RB, Chinali M, Roman MJ, Lyle G. Risk Factors for arterial hypertension in adults with Initial optimal blood pressure: The strong heart study. *Hypertension* 2006; 47: 162-167.
 21. Panza JA. High-normal blood pressure-more "High" than "Normal". *N Engl J Med* 2001; 345: 1337-1339.
 22. Simpson DM, Infantosi AFC, Botero-Rosas DA. Estimation and significance testing of cross-correlation between cerebral blood flow velocity and background electro-encephalograph activity in signals with missing samples. *Med Biol Eng Comput* 2001; 39: 428-433.
 23. Simpson DM, Botero-Rosas DA, Infantosi AFC. estimation of coherence between blood flow and spontaneous EEG activity in neonates. *IEEE trans biomed Eng* 2005; 52: 852-858.
 24. Kasparov S, Teschemacher AG. Altered central catecholaminergic transmission and cardiovascular disease. *Exp Physiol* 2008 93: 725-740.