MARIA TEREZA JORDÃO

**EFEITO DO TREINAMENTO FÍSICO NO REMODELAMENTO DE GRANDES
ARTÉRIAS EM RATOS NORMOTENSOS E HIPERTENSOS**

**Tese apresentada ao Instituto de Ciências
Biomédicas da Universidade de São Paulo,
para obtenção do Título de Doutor em
Ciências.**

**Área de concentração: Ciências
Morfofuncionais**

**Orientador(a): Prof. Dr. Renato Paulo
Chopard**

São Paulo

2008

RESUMO

JORDÃO, M. T. **Efeito do treinamento físico no remodelamento de grandes artérias em ratos normotensos e hipertensos**. 2008. 97 f. Tese (Doutorado em Ciências Morfofuncionais) – Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2008.

Investigamos os efeitos do treinamento físico (T) aeróbio sobre o possível remodelamento de grandes artérias de animais hipertensos (SHR) e normotensos (WKY). Os animais foram submetidos à T em esteira (50-60% da capacidade máxima, 1h/dia, 5dias/semana) ou mantidos sedentários (S) por 3 meses. Ao final dos protocolos, foram submetidos à canulação crônica para registros hemodinâmicos basais. A seguir foram anestesiados e perfundidos com salina e PFA 4% para análise histológica e com solução Karnovski para microscopia eletrônica de transmissão (MET). A aorta torácica e abdominal e as artérias carótida, renal e femoral foram retiradas e processadas para a técnica de Weigert/Hematoxilina e MET. Na análise morfométrica foram determinados os seguintes parâmetros: DI, DE, espessura de parede, razão média/luz e AST de todos os segmentos arteriais, enquanto que na análise estereológica quantificou-se a densidade numérica (Q_A), a densidade volume (V_V) e a densidade de área (S_V) do núcleo do músculo liso vascular e do componente elástico (total, lamelar e fibrilar). Nos SHR_S (vs WKY_S) a PAM e FC basais apresentavam-se elevados (172 ± 1 mmHg e 386 ± 9 bpm, respectivamente). TF foi igualmente eficaz em aumentar o ganho de capacidade física em ambos os grupos ($+264 \pm 12$ e $+279 \pm 33$ m), mas quedas da PAM (-4%) e FC (-7%) foram observadas somente nos SHR_T. Não foram observadas diferenças ultra-estruturais marcantes nos vasos de SHR e WKY, porém o T foi eficaz em reorientar as células musculares lisas, reduzir o colágeno da matriz extracelular, prevenir a duplicação da limitante elástica interna, reduzir a vacuolização subendotelial em ambos os grupos e prevenir a fragmentação da lâmina elástica interna na aorta torácica dos SHR. Nos SHR_S vs WKY_S houve aumentos significativos do calibre da aorta torácica (+7%), carótida (+19%), redução da abdominal (-7%) e aumentos da razão média/luz das artérias renal (+80%) e femoral (+48%). Houve também aumentos significativos de espessura e AST da carótida (+27% e +47% respectivamente), femoral (+64% e +62% respectivamente) e da aorta torácica (+31%). O T não causou alterações geométricas nas grandes

artérias de SHR e de WKY, com exceção de aumento inesperado da razão média/luz na femoral (+31%, $p < 0,05$) apenas nos SHR_T. Quanto aos parâmetros estereológicos observou-se aumentos significativos na V_V (+60%) e S_V (+60%) do músculo liso vascular da aorta, acompanhados de redução significativa da V_V (-10% e -29%) e S_V (-11% e -23%) do componente elástico total e lamelar, sem alteração do componente elástico fibrilar nos SHR_S. A razão entre densidade de volume de lamelas e fibrilas, densidade de volume do músculo liso vascular também foi significativamente reduzida (-43% e -56% respectivamente) nos SHR_S. Por outro lado, o T determinou redução da Q_A (-25%), a V_V (-40%) e S_V (-40%) do músculo liso vascular apenas nos SHR_T, sem alterar o componente elástico lamelar e fibrilar. No entanto, a razão componente elástico/músculo liso vascular foi corrigida pelo T (aumentos de +85% e +90%, respectivamente, vs SHR_S). Nossos dados sugerem que a hipertensão aumenta preferencialmente a espessura das grandes artérias de forma a manter constante a tensão desenvolvida pela parede vascular, enquanto que o treinamento aeróbio de baixa intensidade, independente do nível de pressão arterial, modifica essencialmente o arranjo ultra-estrutural do vaso, determinando adicionalmente na artéria muscular esquelética alterações geométricas compensatórias a ajustes da microcirculação induzidos pelo exercício. Além disso, a comparação de nossos resultados com aqueles induzidos pelo treinamento na microcirculação muscular esquelética sugerem que os efeitos do T diferem entre grandes e pequenas artérias/arteríolas.

Palavras-chave: Grandes artérias; Hipertensão Arterial; Treinamento Físico; Remodelamento.

ABSTRACT

JORDÃO, M. T. **Effect of exercise training in the remodeling of large arteries in spontaneously hypertensive and normotensive rats.** 2008. 97 f. PhD thesis (Morphofunctional Sciences) – Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2008.

We investigated the effects of exercise training (T) on the possible remodeling of large arteries of spontaneously hypertensive (SHR) and normotensive rats (WKY). The animals were submitted to treadmill T (50-60% of maximum capacity, 1h/day, 5 d/week) or kept sedentary (S) for 3 months. At the end of the protocols, they were submitted to chronic cannulation for records of baselines hemodynamics. Following they were anesthetized and perfused with saline and PFA 4% for histological analysis and Karnovski solution for transmission electron microscopy (TEM). The thoracic and abdominal aorta and carotid, renal and femoral arteries were harvested and processed for the technique of Weigert/Hematoxylin and TEM. In morphometric analysis were determined the following parameters: DI, DE, thickness of wall, media/lumen ratio and AST in all arterial segments, while the stereological analysis quantified the density number (Q_A), the density volume (V_V) and density of area (S_V) of the nucleus of vascular smooth muscle and the elastic component (total, lamellar and fibrillar). In SHR_S (vs WKY_S) MAP and HR baseline were seen to be high (172 ± 1 mmHg and 386 ± 9 bpm respectively). T has also been effective in increasing the gain of physical capacity in both groups ($+264 \pm 12$ and $+279 \pm 33$ m), but falls in MAP (-4%) and HR (-7%) were observed only in SHR_T. There were no significant ultrastructural differences in vessels of SHR and WKY, but T was effective in reorganize the smooth muscle cells, reduce the collagen of extracellular matrix, preventing the duplication of internal elastic lamina, reduce the subendothelial vacuolization in both groups and prevent the fragmentation of internal elastic lamina in the thoracic aorta of SHR. In SHR_S there were significant increases in the caliber of the thoracic aorta (+7%) carotid (+19%), reduction of abdominal aorta (-7%), increases of the media/lumen ratio of the renal arteries (+80%) and femoral (+48%). There were also significant increases in thickness of the carotid and AST (+27% and +47% respectively), femoral (+64% and +62% respectively) and the thoracic aorta (+31%). T did not cause changes in the geometry of the large arteries of SHR and WKY, except for unexpected increase of media/lumen ratio in the femoral (+31%, $p < 0.05$) only in SHR_T. In spite of stereological parameters there were significant

increases in V_V (+60%) and S_V (+60%) of the vascular smooth muscle of the thoracic aorta, with significant reduction of V_V (-10%, -29%) and S_V (-11 %, -23%) of the total and lamellar elastic component without changing the fibrillar elastic component in SHR_S . The ratio between density of volume of lamellas and fibrils and density of volume of vascular smooth muscle was also significantly reduced (-43% and -56% respectively) in SHR_S . Furthermore, T determined reduction of Q_A (-25%), V_V (-40%) and S_V (-40%) only in vascular smooth muscle in SHR_T , without changing the lamellar and fibrillar elastic component. However, the ratio between elastic component and vascular smooth muscle cell was corrected by T (increases of +85% and +90% respectively, vs SHR_S). Our data suggest that hypertension increases preferably the thickness of the large arteries in order to maintain constant tension developed by the vascular wall, while the low-intensity aerobic training, regardless of the level of blood pressure, changes essentially the ultrastructural arrangement of vessel, determining further, in skeletal muscle artery, geometric changes compensatory to adjustments of the microcirculation induced by exercise. Moreover, the comparison of our results with those induced by training in skeletal muscle microcirculation suggests that the effects of T differ between large and small arteries/arterioles.

Keywords: Large arteries; Hypertension; Exercise Training; Remodeling.

1 INTRODUÇÃO

1.1 Hipertensão Arterial e Alterações Morfofuncionais dos Vasos de Resistência e de Condutância

A hipertensão arterial (HA) é uma doença complexa e multifatorial que afeta aproximadamente 20% da população adulta, sendo importante fator de risco para morbidade e mortalidade relacionadas às doenças cardiovasculares (MUNTNER et al., 2002; LOUTZENHISER et al., 2002; NEDER e BORGES, 2006). A fisiopatologia da HA em humanos não é bem compreendida. Estima-se que 90% ou mais das pessoas identificadas como hipertensas são classificadas como portadoras de hipertensão idiopática (de origem desconhecida) ou essencial (WILMORE e COSTILL, 2001).

No desenvolvimento da hipertensão arterial duas classes de fatores são preponderantes: fatores genéticos não modificáveis e aqueles dependentes do estilo de vida (peso corporal, dieta, tabagismo, alcoolismo, estresse e nível de atividade física) que podem ser alterados, contribuindo de forma significativa para a determinação dos níveis pressóricos.

Na HA, a elevação dos níveis pressóricos encontra-se associada a alterações funcionais, estruturais e mecânicas das artérias e arteríolas e à disfunção endotelial, favorecendo a vasoconstrição e o remodelamento vascular (KANDEL, 2000). O remodelamento da parede vascular tem características hipertróficas nas grandes artérias e eutróficas nas arteríolas (HASHIMOTO et al., 1987; OLLERENSHAW et al., 1988, MULVANY, 2002). Nas grandes artérias, a HA provoca alterações funcionais, geométricas e estruturais (como hipertrofia das células musculares lisas da parede arterial e alterações na produção de matriz extracelular), que alteram a contratilidade vascular, afetando seu desempenho mecânico (HEAGERTY et al., 1993; LAURENT, 1995; MULVANY, 1996; FRIDEZ et al., 2003). Essas alterações reduzem a função de armazenamento das grandes artérias, contribuindo com os efeitos deletérios decorrentes da hipertensão, como por exemplo, o aumento da pressão média e da pressão de pulso (LONDON e COHN, 2002; SAFAR et al., 2003).

As grandes artérias, como aorta, carótida, ilíaca, mesentérica e renal são tradicionalmente consideradas como vasos de condutância. Sua principal função é

conduzir e distribuir o débito cardíaco para diferentes tecidos, representando um sistema de baixa resistência, e não estão envolvidas diretamente no controle local do fluxo sanguíneo. Estas artérias também têm importante função de armazenamento de pressão e volume nas mudanças fásicas de pressão. A distendibilidade destes vasos afeta a impedância para ejeção ventricular, que por sua vez é importante na determinação do estresse sistólico final da parede ventricular (O'ROUKE, 1982; FOLKOW, 1982).

As propriedades mecânicas passivas das artérias de condutância são devidas à presença de fibras elásticas e colágenas, enquanto a célula muscular lisa é considerada o elemento ativo (PARKS et al., 1993). As fibras elásticas estão presentes na matriz extracelular, constituídas por elastina e microfibrilas, dotando os vasos de elasticidade, enquanto o colágeno, uma proteína mais rígida, possui papel limitante na distensão do vaso (KIELTY et al., 2002).

Em animais hipertensos as artérias de condutância, exibem hipertrofia da camada média vascular, caracterizado por aumentos na área de secção transversa total do vaso e da espessura vascular (WOLINSKY, 1970; WOLINSKY, 1971; SAFAR et al., 1995; GORP et al., 2000; ET-TAOUIL et al., 2003). Estudos demonstraram que estas alterações estruturais da parede das grandes artérias decorrentes da HA podem estar relacionadas não somente com a hipertrofia da musculatura lisa vascular (OLIVETTI et al., 1980; OWENS e SCHWARTZ 1982; OWENS e SCHWARTZ, 1983), como também à maior expressão de proteínas da matriz extracelular (elastina e colágeno, por exemplo), e à alteração da expressão de fibronectinas e conexinas, responsáveis pela interação célula-matriz extracelular (TAKASAKI et al., 1990; BÉZIE et al., 1998; HAEFLIGER et al., 2004; LI e SIMARD 2002; KURJIAKA et al., 2005). Este remodelamento observado na túnica média da parede arterial de animais hipertensos causa aumento nos espaços interlamelares, determinando aumento da área de secção transversa e dos diâmetros interno e/ou externo dos vasos (WOLINSKY, 1970, 1971; DOBRIAN et al., 1999). Poucas alterações estruturais macroscópicas são observadas na túnica íntima das grandes artérias de hipertensos, de forma que o remodelamento da túnica média é aparentemente responsável pelas modificações na parede do vaso.

Estudos realizados anteriormente em animais experimentais e humanos demonstraram que os vasos de hipertensos mais espessos eram mais rígidos do que vasos de normotensos (KARSNER, 1938; FEIGL et al., 1963; AARS et al.,

1968). No entanto, estudos mais recentes demonstram que a rigidez arterial não está aumentada, mas considerada normal em pacientes e animais hipertensos, apesar da hipertrofia da parede arterial (MICHELINI e KRIEGER, 1981, 1986; SUMITANI et al., 1986, 1997; BÉZIE et al., 1998; GORP et al., 2000; LAURENT et al., 2005).

Interessante notar que, nas artérias de resistência, as adaptações induzidas pela hipertensão refletem-se na microcirculação, a qual compreende os capilares, as vênulas e as veias de pequeno calibre (HEAGERTY et al., 1993; LEVY et al., 2001). As pequenas artérias, as arteríolas e os esfíncteres pré-capilares possuem importância central no controle local de fluxo e na determinação da resistência regional, bem como da resistência periférica total. Estes vasos, por possuírem uma camada muscular espessa em relação à luz vascular (elevada razão parede/luz), apresentam grandes alterações do diâmetro vascular frente a estímulos hemodinâmicos e neuro-humorais (MULVANY et al., 1990). O aumento na massa da musculatura lisa vascular (hiperplasia, hipertrofia e/ou remodelamento) em vasos de resistência é de extrema importância na manutenção da resistência local e, portanto, da resistência periférica total na hipertensão crônica (FOLKOW, 1982).

Análises utilizando microscopia eletrônica de transmissão em diferentes modelos de hipertensão demonstraram hipertrofia da túnica média e as alterações ultraestruturais do endotélio, levando a um espessamento da túnica íntima da aorta e carótida, sugestiva de permeabilidade aumentada (VERHEYEN et al., 1974). Também Gabbiani et al. (1979) observaram que a túnica íntima da aorta reage de forma similar aos diferentes tipos de hipertensão, podendo ser uma resposta adaptativa aos altos níveis de pressão. Na hipertensão renovascular as maiores alterações observadas na aorta torácica e abdominal foram a aderência de células mononucleadas e ativação do endotélio, que aumentaram a síntese de macromoléculas e causaram alterações ultra-estruturais da túnica íntima (KOWALA et al., 1986). Ainda Clozel et al. (1991) estudando diferentes leitos vasculares em animais espontaneamente hipertensos (SHR) descreveram alterações da função endotelial na aorta e carótida, com infiltrações de macrófagos no espaço subendotelial, porém estas alterações não foram observadas na artéria renal.

Permeabilidade anormal da membrana basal e do endotélio, caracterizada pela difusão de partículas coloidal de carbono, de proteínas do plasma e de eritrócitos na média e adventícia, bem como infiltrações de leucócitos na túnica

íntima e acúmulos multilamelares da membrana basal, foram observadas tanto na íntima como na média de diferentes artérias (WIENER et al., 1969; LIMAS et al., 1983; GUYTON et al., 1990). Além dessas alterações endoteliais e da matriz extracelular, Bézie et al. (1998) também observaram em SHR o aumento de conexões entre células musculares lisas e lamelas elásticas (as chamadas placas densas), sugerindo que estas alterações se devam a uma adaptação mecânica da parede arterial induzida pela hipertensão.

1.2 Exercício Físico e Alterações Morfofuncionais dos Vasos de Resistência e de Condutância

Tem sido intensa a busca por tratamentos eficazes no controle da HA. Estes tratamentos incluem não apenas as terapias farmacológicas clássicas, como diuréticos, vasodilatadores, simpatolíticos, beta-bloqueadores, inibidores da enzima conversora de angiotensina, bloqueadores de canais de cálcio e antagonistas de receptores de angiotensina II, como também mudanças no estilo de vida (terapias não farmacológicas) (KAPLAN, 1991, 1995; ZANCHETTI, 1995; MANCIA e GRASSI, 1998,). Dentre as terapias não farmacológicas, o exercício físico aeróbio moderado (isoladamente ou associado com terapias farmacológicas) tem se mostrado bastante eficaz para reduzir os níveis pressóricos de indivíduos hipertensos leves e moderados, bem como um importante coadjuvante no tratamento medicamentoso de hipertensos severos (CHOBANIAN et al., 2003; PESCATELLO et al., 2004). O treinamento físico aeróbio de baixa intensidade também tem se mostrado eficaz em reduzir a resistência vascular e a pressão arterial em diferentes modelos experimentais de hipertensão (KAPLAN, 1991; KENNEY e SEALS, 1993; MANCIA e GRASSI, 1998; CLEROUX et al., 1999; AMARAL et al., 2000; 2001; FRANÇA e MICHELINI, 2001; KURU et al., 2002; MELO et al., 2003). O treinamento físico aeróbio de baixa intensidade (50 a 60% da capacidade máxima) tem sido indicado como a intensidade ideal para obtenção de efeitos benéficos do treinamento sobre o sistema cardiovascular de hipertensos, tais como a redução da pressão e o remodelamento de arteríolas (GAVA et al., 1995; AMARAL et al., 2000; 2001; MELO et al., 2003).

Os efeitos do treinamento aeróbio na redução da pressão arterial em indivíduos hipertensos são conhecidos de longa data (BOYER e KASCH, 1970;

CHOQUETTE e FERGUSON, 1973). Mas recentemente têm-se relatado que o treinamento é eficaz não somente em reduzir os níveis pressóricos de pacientes hipertensos, mas também em facilitar o aparecimento de outros benefícios - a redução do peso corporal, a redução da gordura corporal, e de circunferência abdominal, o aumento da sensibilidade à insulina, a redução dos triglicérides e aumento do HDL colesterol em humanos (MEREDITH et al., 1991; VAITKEVICIUS et al., 1993; CORNELISSEN e FAGARD, 2005; FAGARD, 2006).

Embora não se conheçam em maiores detalhes sobre o(s) mecanismo(s) que condiciona(m) a redução da pressão, várias hipóteses têm sido aventadas para explicar a queda da pressão arterial de indivíduos hipertensos e de modelos experimentais de hipertensão, tais como: redução de frequência cardíaca (NEGRÃO et al., 1993; TIPTON, 1999); queda da resistência muscular esquelética com redução da resistência periférica total (AMARAL et al., 2000; 2001; MELO et al., 2003); redução do tônus simpático e da resistência à insulina (PETERSEN et al., 1980; MIKINES et al., 1989; MEREDITH et al., 1990); correção do desbalanço entre os fatores relaxantes e contráteis derivados do endotélio, com predomínio dos primeiros (JANKASUL, 1995; VANHOUTTE, 1996; CHEN et al., 2001; LATORRE et al., 2002); e o aumento da capacidade física da circulação de territórios exercitados, por angiogênese capilar e/ou neoformação de vênulas (AMARAL et al., 2000; 2001; MELO et al., 2003).

Com relação à microcirculação, dados recentes demonstram que o treinamento aeróbico de baixa intensidade foi eficaz em reduzir os níveis pressóricos dos SHR e que esta diminuição correlacionava-se com a redução da resistência vascular do trem posterior e com a normalização da elevada razão parede/luz de arteríolas musculares esqueléticas observadas nos hipertensos sedentários (AMARAL et al., 2000; 2001; MELO et al., 2003). Observou-se também que o treinamento físico aeróbico determinou, no grupo SHR, redução da razão parede/luz de arteríolas miocárdicas de pequeno calibre ($>30\mu\text{m}$ de diâmetro interno), sem alteração nas arteríolas renais, cujo território responde ao exercício com vasoconstrição e não vasodilatação (MELO et al., 2003). A redução da razão parede/luz dos SHR treinados (vs SHR sedentários) não foi acompanhada de alterações da área de secção transversa das arteríolas musculares, mas de aumento nos diâmetros interno/externo das arteríolas, sugerindo remodelamento hipotrófico (MULVANY 2002).

Interessante notar que nenhuma alteração da razão parede/luz da resistência vascular do trem posterior e da pressão arterial foram observadas nos controles normotensos (WKY) submetidos ao mesmo protocolo de treinamento (AMARAL et al., 2000; MELO et al., 2003). Em conjunto, estes dados indicavam a potencialidade do treinamento físico em determinar remodelamento hipotrófico especificamente em arteríolas anteriormente hipertrofiadas pela hipertensão.

Demonstrou-se que o treinamento aeróbio foi eficaz em induzir angiogênese capilar em todos os tecidos exercitados (músculos esqueléticos, diafragma e miocárdio) não somente dos SHR como também nos WKY (AMARAL et al., 2000; 2001; FRANÇA, 2001; MELO et al., 2003). Em conjunto estes estudos demonstravam a potencialidade do treinamento físico aeróbio em alterar a estrutura da microcirculação.

Quanto à reatividade vascular, tem-se proposto que o treinamento aeróbio determina, nos vasos do tecido muscular em atividade, maior aumento da tensão de cisalhamento (*"shear stress"*) e maior liberação de EDRFs, facilitando a vasodilatação (ARMSTRONG e LAUGHLIN, 1984; MUSH et al., 1987; KOLLER e KALEY, 1991). Além disso, estudos contemporâneos sugerem que os efeitos do treinamento na reatividade vascular são específicos em relação aos diferentes segmentos da circulação. Laughlin et al. (2003) estudando a reatividade vascular na circulação coronariana em porcos, demonstraram que, após um programa de treinamento de curto prazo, as artérias, mas não arteríolas coronárias, exibiam um aumento na resposta vasodilatadora dependente do endotélio. Nesta mesma linha de raciocínio, Hagg et al. (2004) sugeriram que a melhora da função vascular após o treinamento diferia em leitos vasculares distintos, uma vez que observaram melhora da resposta vasodilatadora em artérias mesentéricas, mas não da aorta de SHR.

No que diz respeito a artérias de condutância, estudos foram realizados na aorta torácica buscando analisar os efeitos de diferentes protocolos de treinamento aeróbio no componente colágeno, elástico e muscular liso da parede arterial. Em relação aos parâmetros geométricos da aorta, o treinamento físico parece não causar alterações marcantes em animais normotensos (MATSUDA et al., 1993; NIEDERHOFFER et al., 2000; NOSAKA et al., 2003). Contudo, quanto aos componentes da matriz extracelular, há certa discrepância nos resultados. De acordo com Faris (1973), após seis semanas de treinamento em esteira houve redução do componente colágeno em animais normotensos. Interessante notar que

as respostas vasculares parecem correlacionar-se diretamente com o protocolo de treinamento utilizado. Houve aumento do componente elástico sem alteração do componente colágeno em normotensos após dezesseis semanas de treinamento com natação (MATSUDA et al., 1989). Seguindo a mesma linha de raciocínio, Matsuda et al. (1993) comparam diferentes protocolos de treinamento em animais normotensos e observaram o aumento significativo de elastina, sem alteração do colágeno nos animais que faziam natação forçada. Por outro lado, Niederhoffer et al. (2000) sugeriram que, após um protocolo de treinamento de oito semanas em esteira, não houve alterações do componente elástico. Nosaka et al. (2003), estudando a influência de exercício regular nas alterações vasculares induzidas pela idade e utilizando protocolo de treinamento com natação por dezenove semanas, observaram que o conteúdo de elastina em ambos os grupos (jovens e velhos) foi significativamente menor e que o conteúdo de colágeno foi significativamente maior nos animais velhos. Observa-se dessa maneira que existem vários estudos na literatura a respeito dos efeitos do treinamento físico aeróbio sobre os parâmetros geométricos e de matriz extracelular em animais normotensos; porém, quase nada existe na literatura com relação aos possíveis efeitos do treinamento físico aeróbio sobre estes parâmetros em animais hipertensos. Em um estudo com animais SHR submetidos a diferentes protocolos de treinamento não se observaram alterações nas concentrações de proteínas totais na matriz extracelular (colágeno e elastina) (HIGUCHI et al., 1985). No entanto, quando estes autores comparam os protocolos de treinamento (exercício voluntário *versus* corrida em esteira), relataram aumento do colágeno apenas nos SHR que corriam em esteira. Em outro estudo mais recente, animais hipertensos (SHR) cujo protocolo de treinamento foi iniciado na fase pré-hipertensiva, observaram-se alterações na geometria da aorta, bem como aumentos de fibras elásticas oxitalânicas e elaunínicas, e aumento da densidade numérica de células musculares lisas (HORTA, et al., 2005).

Embora sejam bem conhecidos os efeitos do treinamento aeróbio sobre as alterações estruturais e funcionais em vasos da microcirculação de hipertensos (redução da razão parede/luz de arteríolas, com redução proporcional da resistência local, angiogênese capilar com aumento da extração de oxigênio, aumento da densidade venular e do reservatório venoso da musculatura esquelética), há poucas informações relativas aos efeitos do treinamento físico sobre artérias de grande

calibre de diferentes territórios. Também não se sabe se estas possíveis alterações ocorreram em hipertensos.

Com base nestas informações, o objetivo de nosso estudo foi investigar os efeitos do treinamento físico aeróbio de baixa intensidade sobre o possível remodelamento da aorta torácica e abdominal, artérias carótida, renal e femoral de animais hipertensos e seus controles normotensos.

3 CONCLUSÕES

Nossos resultados mostraram que a hipertensão arterial:

- altera marcadamente a geometria das grandes artérias, com aumento da área de secção transversa, da espessura da média e/ou hipertrofia do músculo liso vascular acompanhados de redução do componente elástico vascular,
- não modifica acentuadamente a aparência ultra-estrutural dos vasos (com exceção da fragmentação da limitante elástica interna),

e que o treinamento físico:

- não modifica a geometria das grandes artérias, com exceção do aumento da razão média/luz da artéria femoral e da reversão da hipertrofia do músculo liso vascular em hipertensos, aumentando a proporção do componente elástico/componente muscular;
- causou em ambos os grupos, no entanto, importante rearranjo circunferencial da célula muscular lisa, com redução da vacuolização endotelial e do colágeno na matriz extracelular,

esses resultados indicam que a hipertensão aumenta preferencialmente a espessura das grandes artérias de forma a manter constante a tensão desenvolvida pela parede vascular, enquanto o treinamento aeróbio de baixa intensidade, independente do nível de pressão arterial, modifica essencialmente o arranjo ultra-estrutural do vaso, determinando adicionalmente na artéria muscular esquelética alterações geométricas compensatórias à ajustes da microcirculação induzidos pelo exercício.

Além disso, a comparação de nossos resultados com aqueles induzidos pelo treinamento na microcirculação muscular esquelética sugerem que os efeitos do treinamento físico diferem entre grandes e pequenas artérias/arteríolas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AARS, H. Static load-length characteristics of aortic strips from hypertension rabbits. **Acta Physiol. Scand.**, v. 73, p. 101-110, 1968.
- ALBALADEJO, P.; CARUSI, A.; APARTIAN, A.; LACOLLEY, P.; SAFAR, M. E. Effect of chronic heart rate reduction with Ivabradine on carotid and aortic structure and function in normotensive and hypertensive rats. **J. Vasc. Res.**, v. 40, p. 320-328, 2003.
- AMANN, K.; GHAREHBAGHI, H.; STEPHAN, S.; MALL, G. Hypertrophy and hyperplasia of smooth muscle cells of small intramicrocardial arteries in spontaneously hypertensive rats. **Hypertension**, v. 25, p. 124-131, 1995.
- AMARAL, S.L.; ZORN, T. M. T.; MICHELINI, L. C. Exercise training normalizes wall-to-lumen ratio of the gracilis muscle arterioles and reduces pressure in spontaneously hypertensive rats. **J. Hypertens.**, v. 18, p. 1563-1572, 2000.
- AMARAL, S.L.; SILVEIRA, N. P.; ZORN, T. M. T.; MICHELINI, L. C. Exercise training causes skeletal muscle venular growth and alters hemodynamic responses in spontaneously hypertensive rats. **J. Hypertens.**, v. 19, p.931-940, 2001.
- ARMSTRONG, R. B.; LAUGHLIN, M. H. Exercise blood flow patterns within and among rat muscles after training. **Am. J. Physiol.**, v. 246, p. H59-H68, 1984. Heart Circ. Physiol. 15
- ARRIBAS, S. M.; HINEK, A.; GONZÁLES, M. C. Elastic fibers and vascular structure in hypertension. **Pharmacol. Ther.**, v.15, p. 1455-1464, 2006.
- BACCARINI-CONTRI, M.; TAPARELLI, F.; MISELLI, M.; BACHELLI, B.; BIAGINI, G. Histomorphometric, biochemical and ultrastructural change in the aorta of salt-loaded stroke-prone spontaneously hypertensive rats fed a Japanese-style diet. **Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.**, v. 13, p. 37-45, 2003.
- BADDLEY, A. J.; GUNDERSEN, H. J. G.; CRUZ-ORIVE, L. M. Estimation of surface area from vertical sections. **J. Microsc.**, v. 142, p. 259-276, 1986.
- BEZIE, Y.; LACOLLEY, P.; LAURENT, S.; GABELLA, G. Connection of Smooth Muscle Cells to Elastic Lamellae in Aorta of Spontaneously Hypertensive Rats. **Hypertension**, v. 32, p. 166-169, 1998.
- BOYER, J.; KASCH, F. Exercise therapy in hypertensive men. **J. Am. Med. Assoc.**, v. 211, p. 1668-1671, 1970.

BRAGA, D. C.; MORI, E.; HIGA, K. T.; MORRIS, M.; MICHELINI, L. C. Central oxytocin modulates exercise-induced tachycardia. **Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.**, v. 6, p. 1474-1482, 2000.

CLAUSEN, J. P. Effect of physical training on cardiovascular adjustments of exercise in man. **Physiol. Rev.**, v. 57, p. 779-815, 1977.

CLOZEL, M.; KUHN, H.; HEFTI, F.; BAUMGARTNER, H. R. Endothelial Dysfunction and Subendothelial Monocyte Macrophages in Hypertension – Effect of Angiotensin Converting Enzyme Inhibition. **Hypertension**, v. 18, p. 132-141, 1991.

CHEN, S. J.; WU, C. C.; YEN, M. H. Exercise training activates large-conductance calcium-activated K⁺ channels and enhances nitric oxide production in rat mesenteric artery and thoracic aorta. **J. Biomed. Sci.**, v. 8, p. 248-255, 2001.

CHOBANIAN, A. V.; BAKRIS, G. L.; BLACK, H. R.; CUSHMAN, W. C.; GREEN, L. A.; IZZO, J. L. JR; JONES, D. W.; MATERSON, B. J.; OPARIL, S.; WRIGHT, J. T. JR; ROCCELLA, E. J. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. **Hypertension**, 42, n. 6, p. 1206-52. Epub Dec. 2003.

CHOQUETTE, G.; FERGURSON, R. Blood pressure reduction in borderline hypertensive following physical training. **Can. Med. Assoc. J.**, v. 108, p. 699-703, 1973.

CLEROUX, J.; FEIDMAN, R. D.; PETREILA, R. J. Life style modifications to prevents and control hypertension. 4. Recommendations on physical exercise training. Canadian Hypertension Society, Canadian Coalition for High Blood Pressure Prevention and Control, Laboratory Center for Disease Control at Health Canada, Heart and Stroke Foundation of Canada. **CivL4J4**, v. 160, p. 21-28, 1999. Suppl. 9.

CORNELISSEN, V. A.; FAGARD, R. H. Effects of Endurance Training on Blood Pressure, Blood Pressure-Regulating Mechanisms, and Cardiovascular Risk Factors. **Hypertension**, v. 46, p.667-675, 2005.

COSTA, F.; HEUSINKVELD, J.; BALLOG, R.; DAVIS, S.; BIAGGIONI, I. Estimation of skeletal muscle interstitial adenosine during forearm dynamic exercise in humans. **Hypertension**, v. 35, p. 1124-1128, 2000.

CUNHA, R. de SÁ; FERREIRA, A. V. L. Sistema renina-angiotensina-aldosterona e lesão vascular hipertensiva. **Rev. Bras. Hipertens.**, v. 3, p. 282-292, 2000.

DAMON, D. H. VSM growth is stimulated in sympathetic neuron/VSM cocultures: role of TGF- β 2 and endothelin. **Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.**, v. 278, p. H404-H411, 2000.

DOBRIAN, A.; WADE, S. S.; PREWITT, R.S. PDGF-A expression correlates with blood pressure and remodeling in 1K1C hypertensive rat arteries. **Am. J. Physiol.**, v. 276, p. 2159-2167, 1999.

DUFLOTH, D. L.; MORRIS, M.; MICHELINI, L.C. Modulation of exercise tachycardia by vasopressin in the nucleus tractus solitari. **Am. J. Physiol.**, v. 273, p. 1-6, 1997.

DZAU, V. J. Significance of vascular rennin angiotensina pathways. **Hypertension**, v. 8, p. 553-560, 1986.

DZAU, V. J.; SAFAR, M. E. Large conduit arteries in hypertension: role of the vascular rennin-angiotensin system. **Circulation**, v. 77, p. 947-954, 1988.

ET-TAOUIL, K.; SAFAR, M.; PLANTE, G. E. Mechanisms and consequences of large artery rigidity. **Can. J. Physiol. Pharmacol.**, v. 81, p. 205-211, 2003.

FAGARD, R. H. Exercise is good for your blood pressure: effects of endurance training and resistance training. **Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.**, v. 33, p. 853-856, 2006.

FARIS, A. W. The effects of physical training upon the collagen content of the aorta of adult male white rats. **J. Sports Med.**, v. 13, p. 108-110, 1973.

FEIGL, E. O.; PETERSON, L. H.; JONES, H. W. Mechanical and chemical proprieties of arteries in experimental hypertension. **J. Clin. Invest.**, v. 42, p. 1640-1647, 1963.

FELIX, J. V. C.; MICHELINI, L. C. Training-induced Pressure Fall in Spontaneously Hypertensive Rats Is Associated With Reduced Angiotensinogen mRNA Expression Within the Nucleus Tractus Solitari. **Hypertension**, v. 50, p. 780-785, 2007.

FOLKOW, B.; HALLBACK, M.; LUNDGREN, Y.; SILVERTSSON, R.; WEISS, L. Importance of adaptative changes in vascular desing for establishment of primary hypertension studied in man and in spontaneously hypertensive rats. **Circ. Res.**, v. 32, p. 2-16, 1973.

FOLKOW, B. Physiological aspects of primary hypertension. **Physiol. Rev.**, v. 62, p. 347-504, 1982.

FRANÇA, T. R. **Efeitos do treinamento físico na reatividade vascular da musculatura esquelética de SHR**: Análise das respostas funcionais e morfométricas. São Paulo. 2001. 101 f. Dissertação (Mestrado em Fisiologia

Humana) – Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2001.

FRANÇA, T. R.; MICHELINI, L. C. Alterações da reatividade vascular do trem posterior durante e após exercício dinâmico: Efeitos da hipertensão e do treinamento físico. **J. Hypertens.**, v. 37, p. 1009, 2001.

FRANÇA, T. R. **Efeitos da hipertensão e do treinamento físico sobre ajustes funcionais e morfológicos do leito venoso muscular esquelético**. 2007. 104 f. Tese (Doutorado em Fisiologia Humana) - Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2007.

FRIDEZ, P.; ZULLIGER, M.; BOBARD, F.; MONTORZI, G.; MIYAZAKI, H.; HAYASHI, K.; STERGIOPOULOS, N. Geometrical, functional, and histomorphometric adaptation of rat carotid artery in induced hypertension. **J. Biomech.**, v. 36, p. 671-680, 2003.

GABBIANI, G.; ELEMER, G.; GUELPA, C.; VALLOTON, M. B.; BADONNEL, M. C.; HUTTNER, I. Morphologic and Functional Changes of the Aortic Intima During Experimental Hypertension. **Am. J. Pathol.**, v. 96, p. 399-422, 1979.

GAVA, N. S.; VÉRAS-SILVA, A. S.; NEGRÃO, C. E.; KRIEGER, E. M. Low-intensity exercise training attenuates cardiac β -adrenergic tone during exercise in spontaneously hypertensive rats. **Hypertension**, v.26, p. 1129-1133, 1995. Part 2

GIUMMELLY, P.; IDJOUADIENE-LARTAUD, I.; MARQUE, V.; NIEDERHOFFER, N; CHILLON, J. M.; ATKINSON-CAPDEVILLE, C.; ATKINSON, J. Effects of Aging and Antihypertensive Treatment on Aortic Internal Diameter in Spontaneously Hypertensive Rats. **Hypertension**, v. 34, p. 207-211, 1999.

GORP, A. W. V.; SCHENAU, D. S. V. I.; HOEKS, A. P. G.; BOUDIER, H. A. J. S.; DE MEY, J. G. R.; RENEMAN, R. S. In spontaneously hypertensive rats alterations in aortic wall properties precede development of hypertension. **Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.** v. 278, p. H1241-H1247, 2000.

GRAHAM, D. A.; RUSH, J. W. E. Exercise training improves aortic endothelium-dependent vasorelaxation and determinants of nitric oxide bioavailability in spontaneously hypertensive rats. **J. Appl. Physiol.**, v. 96, p. 2088-2096, 2004.

GUYTON, J. R.; DAO, D. T.; LINDSAY, K. L.; TAYLOR, A. A. Ultrastructure of hypertensive rat aorta – Increased basement membrane-like material. **Hypertension**, v. 15, p. 56-67, 1990.

HADJIISKY, P.; PEYRI, N.; GROSGOGGAT, Y. Tunica media changes in the spontaneously hypertensive rat/SHR. **Atherosclerosis**, v. 65, p. 125-137, 1987.

HAEFLIGER, J. A.; NICOD, P.; MEDA, P. Contribution of connexins to the function of the vascular wall. **Cardiovasc. Res.**, v. 62, p. 345-356, 2004.

HAGG, U.; ANDERSSON, I.; NAYLOR, A. S.; GRONROS, J.; JONSDOTTIR, I. H.; BERGSTROM, G.; GAN, L. Voluntary physical exercise-induced vascular effects in spontaneously hypertensive rats. **Clin. Sci.**, v. 107, p. 571-581, 2004.

HARKNESS, M. L. R.; HARKNESS, R. D.; McDONALD, D. A. Collagen and elastin content of the arterial wall in the dog. **Proc. R. Soc. Lond., B, Biol. Sci.**, v. 146, p. 541, 1967.

HASHIMOTO, H.; PREWITT, R. L.; EFAW, C. W. Alterations in the microvasculature of one-kidney, one-clip hypertensive rats. **Am. J. Physiol.**, v. 253, p. 933-940, 1987.

HEAGERTY, M. A.; AALKJAER, C.; BUND, J. S.; KORSGAARD, N.; MULVANY, M. J. Small artery structure in hypertension dual processes of remodeling and growth. **Hypertension**, v. 21, p. 391-397, 1993.

HIGUCHI, M.; HASHIMOTO, I.; YAMAKAWA, K. Effect of exercise training on aortic collagen content in spontaneously hypertensive rats (SHR). **Eur. J. Appl. Physiol.**, v. 53, p. 330-333, 1985.

HORTA, P. P.; CARVALHO, J. J.; MANDARIM-de-LACERDA, C. A. Exercise training attenuates blood pressure elevation and adverse remodeling in the aorta of spontaneously hypertensive rats. **Life Sci.**, v. 77, p. 3336-3343, 2005.

JANSAKUL, C. Effect of swimming on vascular reactivity to phenylephrine and KCL in male rats. **Br. J. Pharmacol.**, v. 115, p. 587-594, 1995.

KANNEL, W. G. Incidence and epidemiology of heart failure. **Heart Fail. Rev.**, v. 5, p. 167-173, 2000.

KAPLAN, N. M. Long-term effectiveness of nonpharmacological treatment of hypertension. **Hypertension**, v. 18, p. 153-160, 1991. Suppl. I

KARSNER, H. T. Thickness of aortic media in hypertension. **Trans. Assoc. Am. Physicians**, v. 53, p. 54-59, 1938.

KENNEY, M. J.; SEALS, D. R. Postexercise hypotension. **Hypertension**, v. 22, p. 653-664, 1993.

KIELTY, C. M.; SHERRATT, M. J.; SHUTTLEWORTH, C. A. Elastic fibers. **J. Cell Sci.**, v. 115, p. 2817-2828, 2002.

KIFOR, I.; DZAU, V. J. Endothelial rennin-angiotensin pathway: evidence for intracellular synthesis and secretion of angiotensins. **Circ. Res.**, v. 60, p. 422 , 1987.

KOLLER, A.; KALEY, G. Endothelial regulation of wall shear stress and blood flow in skeletal muscle microcirculation. **Am. J. Physiol.**, v. 260, p. H862-868, 1991.

KOLLER, A.; HUANG, A.; SUM, D.; KALEY, G. Exercise training augments flow-dependent dilation in rat skeletal muscle arterioles. **Circ. Res.**, v. 76, p. 544-550, 1995.

KOWALA, M. C.; CUÉNOUND, H. F.; JORIS, I.; MAJNO, G. Cellular Changes during Hypertension: A Quantitative Study of the Rat Aorta. **Exp. Mol. Pathol.**, v. 45, p.323-335, 1986.

KURJIAKA, D. T.; BENDER, S. B.; NYE, D. D.; WIEHLER, W. B.; WELSH, D. G. Hypertension attenuates cell-to cell communication in hamster retractor muscle feed arteries. **Am. J. Physiol Heart Circ. Physiol.**, v. 288, p. H861-870, 2005.

KURU, O.; ŞENTÜRK, Ü. K.; DEMIR, N.; YESILKAYA, A.; ERGULER, G.; ERKILIÇ, M. Effect of exercise on blood pressure in rats with chronic NOS inhibition. **Eur. J. Physiol.**, v. 87, p. 134-140, 2002.

LABAT, C.; LACOLLEY, P.; LAJEMI, M.; GASPARO, M.; SAFAR, M. E.; BENETOS, A. Effects of Valsartan on mechanical properties of the carotid artery in spontaneously hypertensive rats under high-salt diet. **Hypertension**, v. 38, p. 439-443, 2001.

LASH, J. M.; BOHLEN, G. Time-and order-dependent changes in functional and NO-mediated dilation during exercise training. **J. Appl. Physiol.**, v. 82, p.460-468, 1997.

LATORRE, E.; MORÁN, M.; ARAGONÉS, M. D.; SABORIDO, A.; FERNÁNDEZ, I.; DELGADO, J.; CATALÁN, R. E.; MEGÍAS, A. Exercise training-induced changes in sensitivity to endothelin-1 and aortic and cerebellum lipid profile in rats. **Lipids**, v. 37, p. 43-52, 2002.

LAUGHLIN, M. H. Endothelium-mediate control of coronary vascular tone after chronic exercise training. **Med. Sci. Sports Exerc.**, v. 27, p. 1135-1144, 1995. Review.

LAUGHLIN, M. H.; POLLOCK, J.S.; AMANN, J.F.; HOLLIS, M. L.; WOODMAN, C. R.; PRICE, E. M. Training induces nonuniform increases in eNOS content along the coronary arterial tree. **J. Appl. Physiol.**, v. 90, p. 501-510, 2001.

LAUGHLIN, M. H.; RUBIN, L. J.; RUSH, J. W. E; PRICE, E. M.; SCHRAGE, W. G.; WOODMAN, C. R. Short-term training enhances endothelium-dependent dilation of coronary arteries, not arterioles. **J. Appl. Physiol.**, v. 94, p. 234-244, 2003.

LAURENT, S. Arterial wall hypertrophy and stiffness in essential hypertension patients. **Hypertension**, v. 26, p. 355-362, 1995.

LEVY I. B.; AMBROSIO B.; PRIES R. A.; BOUDIER S. Microcirculation in hypertension. **Circulation**, v. 104, p. 735-740, 2001.

LI, X.; SIMARD, J.M. Increase in Cx45 Gap Junction Channels in Cerebral Smooth muscle Cells from SHR. **Hypertension**, v. 40, p. 940-946, 2002.

LILLY, L. S.; PRATT, R. E.; ALEXANDER, R. W.; LARSON, D. M.; ELLISON, K. E.; GIMBRONE, M. A.; DZAU, V. J. Renin expression by vascular endothelial cells in culture. **Circ. Res.**, v. 57, p. 312- 320, 1985.

LIMAS, C.; WESTRUM, B.; LIMAS, C. J. Effect of Antihypertensive Therapy on the Vascular Changes of Spontaneously Hypertensive Rats. **Am. J. Pathol.**, v. 111, p. 380-393, 1983.

LONDON, G. M.; COHN, J. N. Prognostic application of arterial stiffness: task forces. **Am. J. Hypertens.**, v. 15, p. 754-758, 2002.

LOUTZENHISER, R.; BIDANI, A.; CHILTON L., Renal myogenic response kinetic attributes and physiological role. **Circ. Res.**, v. 90, p. 1316-1324, 2002.

LUSCHER, T. F.; DUBEY, R. K. Endothelium and platelet-derived vasoactive substances: Role in the regulation of vascular tone and growth. In: LARAGH, J. H.; BRENNER, B. M. **Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis and Management**. New York: Raven Press, 1995. p. 609-630.

McALLISTER, R. M.; LAUGHLIN, M.H Short-term exercise training alters responses of porcine femoral and brachial arteries. **J. Appl. Physiol.**, v. 82, p. 1438-1444, 1997.

MANCIA, G.; GRASSI, G. Antihypertensive treatment: past, present and future. **J. Hypertens.**, v. 16, p.S 1-7, 1998.

MANDARIN-DE-LACERDA, C. A. **Métodos quantitativos em morfologia**. Rio de Janeiro: EDURJ, 1995. 131 p.

MATSUDA, M.; NOSAKA, T.; SATO, M.; IJIMA, J.; OHSHIMA, N.; FUKUSHIMA, H. Effects of Exercise Training on Biochemical and Biomechanical Properties of Rat Aorta. **Angiology**, v. 40, p. 51-58, 1989.

MATSUDA, M.; NOSAKA, T.; SATO, M.; OHSHIMA, N. Effects of physical exercise on the elasticity and elastic components of the rat aorta. **Eur. J. Appl. Physiol.**, v. 66, p. 122-126, 1993.

MELO, R. M.; JÚNIOR, E. M.; MICHELINI, L. C. Training-Induced, Pressure-Lowering Effect in SHR - Wide Effects on Circulatory Profile of Exercised and Nonexercised Muscle. **Hypertension**, v. 42, p.851-857, 2003. Part 2

MEREDITH, I. T.; FRIBERG, P.; JENNINGS, G. L.; DEWAR, E. M.; FAZIO, V. A.; LAMBERT, G. W.; ESLER, M. D. Exercise training lowers resting renal but not cardiac sympathetic activity in humans. **Hypertension**, v. 18, p. 575-582, 1991.

MICHELINI, L. C.; KRIEGER, E. M. Mechanoelastic Properties of the Aorta in Chronically Hypertensive Conscious Rats. **Hypertension**, v.3, p. II177-II182, 1981.

MICHELINI, L. C.; KRIEGER, E. M. Aortic caliber changes during development of hypertension in freely moving rats. **Am. J. Physiol.**, v. 19, p.H662-H671, 1986.

MICHELINI, L. C. The NTS and integration of cardiovascular control during exercise in normotensive and hypertensive individuals. **Curr. Hypertens. Rep.**, v. 9, p. 214-221, 2007.

MIKINES, K. J.; SONNE, B.; FARREL, P. A.; TRONIER, B.; GALBO, H. Effect of training on dose response relationship for insulin action in men. **J. Appl. Physiol.**, v. 66, p. 695-703, 1989.

MULVANY, M. J.; BAANDRUP, U.; GUNDERSEN, H. J. G. Evidence for hyperplasia in mesenteric resistance vessels of spontaneously hypertensive rats using a three-dimensional disector. **Circ. Res.**, v. 57, p. 794-800, 1985.

MULVANY, M. J.; AALKJAER, C. Structure and function of small arteries. **Physiol. Rev.**, v. 70, p. 921-961, 1990.

MULVANY, M. J.; BAUMBACH, G. L.; AALKJAER, C.; HEAGERTY, A. M.; KORSGAAR, D.; SCHIFFRIN, E. L. Vascular Remodeling. **Hypertension**, v. 28, p. 505-506, 1996.

MULVANY, M. J. Small Artery Remodeling in Hypertension. **Curr. Hypertens. Rep.**, v. 4, p. 49-55, 2002.

MUNTNER, P.; H. E. J.; ROCCELLA, E. J.; WHELTON, P. K.; The impact of JNC-VI guidelines on treatment recommendations in the us population. **Hypertension**, v. 39, p. 897-902, 2002.

MUSCH, T. I.; FRIEDMAN, D. B.; PITETTI, K. H.; HAIDET, G. C.; STRAID-GUNDERSEN, J.; MITCHELL, J. H.; ORDAY, G. A. Regional distribution of blood flow of dogs graded dynamic exercise. **J. Appl. Physiol.**, v. 63, p. 2269-2277, 1987.

NEDER, M. M.; BORGES, A. A. N. Hipertensão arterial sistêmica no Brasil: o avanço no conhecimento de sua epidemiologia? **Rev. Bras. Hipertens.**, v 13, p. 126-133, 2006.

NEGRÃO, C. E.; MOREIRA, E. D.; BRUM, P. C.; DENADAI, M. L. D. R.; KRIEGER, E. M. Vagal and sympathetic control of heart rate during exercise by sedentary and exercise-trained rats. **Braz. J. Med. Biol. Res.**, v. 25, p. 1045-52, 1992.

NIEDERHOFFER, N.; KIEFFER, P.; DESPLANCHES, D.; LARTAUD-IDJOUADIENE, I.; SORNAY, M. H.; ATKINSON, J. Physical exercise, aortic blood pressure, and aortic wall elasticity and composition in rats. **Hypertension**, v. 35, p. 919-924, 2000.

NOSAKA, T.; TANAKA, H.; WATANABE, I.; SATO, M.; MATSUDA, M. Influence of regular exercise on age-related changes in arterial elasticity: Mechanistic insights from wall compositions in rat aorta., **Can. J. Appl. Physiol.** v. 28, p. 204-212, 2003.

O'LEARY, D. S.; DUNLAP, R. C.; GLOVER, K. W. Role of endothelium-derived relaxing factor in hindlimb reactive and active hyperemia in conscious dogs. **Am. J. Physiol.**, v. 266, p. R1213-R1219, 1994. Part 2

OLIVETTI, G.; ANVERSA, P.; MASSIMO, M.; LOUD, A. V. Morphometric study of early postnatal development of the thoracic aorta in the rat. **Circ. Res.**, v. 47, p. 417-424, 1980.

OLLERENSHAW, J. D.; HEAGERTY, A. M.; WEST, K. P. The effects of coarctation hypertension upon vascular inositol phospholipid hydrolysis in wistar rats. **J. Hypertens.**, v. 6, p. 733-738, 1988.

O'ROURKE, M. Arterial stiffness, systolic blood pressure, and logical treatment of arterial hypertension. **Hypertension**, v. 15, p. 339-347, 1990.

OWENS, G. K.; SCHWARTZ, S. M. Alterations in vascular smooth muscle mass in the spontaneously hypertensive rat: Role of cellular hypertrophy, hyperploidy, and hyperplasia. **Circ. Res.**, v. 51, p. 280-289, 1982.

OWENS, G. K.; SCHWARTZ, S. M. Vascular smooth muscle cell hypertrophy and hyperploidy in the Goldblatt Hypertensive rat. **Circ. Res.**, v. 53, p. 491-501, 1983.

PARKS, W. C.; PIERCE, R. A.; LEE, K. A.; MECHAM, R. P. Elastin. **Adv. Mol. Cell. Biol.**, v. 6, p. 133-182, 1993.

PESCATELLO, L. S.; FRANKLIN, B. A.; FAGARD, R.; FARQUHAR, W. B.; KELLEY, G. A.; RAY, C. A. American College of Sports Medicine position Stand Exercise and Hypertension. **Med. Sci. Sports Exerc.**, v. 36, p. 533-553, 2004.

PETERSEN, O.; BECK-NIELSEN, H.; HEDING, I., Increased insulin receptors after exercise in patients with insulin dependents Diabetes mellitus. **N. Engl. J. Med.**, v. 302, p.886-892, 1980.

PINHEIRO, A. R.; CUNHA, A. R.; AGUILA, M. B.; MANDARIM-DE-LACERDA, C. A. Beneficial effects of physicla exercise on hypertension and cardiovascular adverse remodeling of diet-induced obese rats. **Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.**, v. 17, p. 365-375, 2007.

REYNOLDS, E. S. The use of lead citrate at high pH as electron opaque stain in electron microscopy. **J. Cell Biol.**, v. 17, p. 208-212, 1963.

SAFAR, M. E.; GIRERD, X.; LAURENT, S. Structural changes of large conduit arteries in hypertension. **J. Hypertens.**, v. 14, p. 545-555, 1995.

SAFAR, M. E.; LEVI, B. I.; STRUIJKER-BOUDIER, H. Current perspectives on arterial stiffness and pulse pressure in hypertension and cardiovascular diseases. **Circulation**, v. 107, p. 2864-2869, 2003.

SILVA, G. J. J.; BRUM, P. C.; NEGRÃO, C. E.; KRIEGER, E. M. Acute and chronic effects of exercise baroreflexes in spontaneously hypertensive rats. **Hypertension**, v. 30, p. 714-719, 1997.

SUMITANI, M.; MICHELINI, L. C.; KRIEGER, E. M. Long-term analysis of Aortic Dynamics in Growing Concious Rats. **Hypertension**, v. 8, p. I-200 – I-204, 1986.

SUMITANI, M.; CABRAL, A. M. S.; MICHELINI, L. C.; KRIEGER, E. M. In vivo adaptative responses of the aorta to hypertension and aging. **Am. J. Physiol.**, v. 273, p. H96-H103, 1997.

TAKASAKI, I.; CHOBANIAN, A. V.; SARZANI, R.; BRECHER, P. Effect of hypertension on fibronectin expression in the rat aorta. **J. Biol. Chem.**, v. 265, p. 21935-21939, 1990.

TIPTON, C. M. Exercise training and hypertension: an update. **Exerc. Sports Sci. Rev.**, v. 19, p. 447-505, 1991.

VAITKEVICIUS, P. V.; FLEG, J. L.; ENGEL, J. H.; O'CONNOR, F. C.; WRIGHT, J. G.; LAKATTA, L. E.; YIN, F. C. P.; LAKATTA, L. E. Effects of age and aerobic capacity on arterial stiffness in healthy adults. **Circulation**, v.88, p.1456-1462, 1993.

VANHOUTTE, P. M. Endothelial dysfunction in hypertension. **J. Hypertens.**, v. 14, p. S83-S93, 1996.

VERÁS-SILVA, A. S.; MATTOS, K. C.; GAVA, N. S.; BRUM, P. C.; NEGRÃO, C. E.; FRIEGER, E. M. Low-intensity exercise training decrease cardiac output and hypertension in hypertensive rats. **Am. J. Physiol.**, v. 273, p.H2627-2631, 1997.

VERHEYEN, A.; BORGERS, M.; WELLENS, D. Morphologic aspects of the arterial wall in spontaneously hypertensive rats (SHR). In: RÉUNION DE GAND, 74., 1973, Belge. **Anais...** Belge: SOCIÉTÉ BELGE DE PHYSIOLOGIE ET DE PHARMACOLOGIE, 1974. p. 399-402.

WATSON, M. L. Staining of tissue sections for electron microscopy with heavy metals. **J. Biophys. Biochem. Cytol.**, v. 4, p. 475-478, 1958.

WIENER, J.; LATTES, R. G.; MELTZER, B. G.; SPIRO, D. The cellular pathology of experimental hypertension – Evidence for increased permeability. **Am. J. Pathol.**, v. 54, p. 187-207, 1969.

WILMORE, J. H.; COSTILL, D. L. **Fisiologia do esporte e do exercício**. 2 ed. São Paulo: Manole, 2001.

WOLINSKY, H. Response of the rat aortic media to hypertension. **Circ. Res.**, v. 26, p. 507-522, 1970.

WOLINSKY, H. Effects of hypertension and its reversal on the thoracic aorta of male and female rats. morphological and chemical studies. **Circ. Res.**, v. 28, p. 622-637, 1971.

WOODMAN, C. R.; INGRAM, D.; BONAGURA, J.; LAUGHLIN, M. H. Exercise training improve femoral artery blood flow responses to endothelium-dependent dilators in hypercholesterolemic pigs. **Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.**, v. 290, p. H2362-H2368, 2006.

YEN, M. H.; YANG, J. H.; SEP, J. R.; LEE, Y. M.; DING, Y. A. Chronic exercise enhances endothelium-mediated dilation in spontaneously hypertensive Rats. **Life Sci.**, v. 57, p. 2205-2213, 1995.

ZANCHETTI, A. Guidelines for the management of hypertension: the World Health Organization International Society of Hypertension view. **J. Hypertens.**, v.13, p. S119-S122, 1995. Suppl. S