RAUL HENRIQUE OLIVEIRA PINHEIRO

**EVOLUÇÃO TEMPORAL DA PRESSÃO ARTERIAL E DE ALTERAÇÕES
VASCULARES EM SHR JOVENS DURANTE O ESTABELECIMENTO DA
HIPERTENSÃO: O EFEITO DO TREINAMENTO AERÓBICO DE BAIXA
INTENSIDADE**

Dissertação apresentada ao Programa de
Pós-Graduação em Fisiologia Humana
do Instituto de Ciências Biomédicas da
Universidade de São Paulo, para
obtenção do Título de Mestre em
Ciências.

São Paulo

2015

RAUL HENRIQUE OLIVEIRA PINHEIRO

**EVOLUÇÃO TEMPORAL DA PRESSÃO ARTERIAL E DE ALTERAÇÕES
VASCULARES EM SHR JOVENS DURANTE O ESTABELECIMENTO DA
HIPERTENSÃO: O EFEITO DO TREINAMENTO AERÓBIO DE BAIXA
INTENSIDADE**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Fisiologia Humana do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo, para obtenção do Título de Mestre em Ciências.

Área de concentração: Fisiologia Humana

Orientadora: Prof.^a. Dr.^a. Lisete Compagno Michelin

Versão corrigida. A versão original eletrônica encontra-se disponível tanto na Biblioteca do ICB quanto na Biblioteca Digital de Teses e Dissertações da USP (BDTD).

São Paulo

2015

DADOS DE CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO (CIP)
Serviço de Biblioteca e Informação Biomédica do
Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo

reprodução não autorizada pelo autor

Pinheiro, Raul Henrique Oliveira.

Evolução temporal da pressão arterial e de alterações vasculares em SHR jovens durante o estabelecimento da hipertensão: o efeito do treinamento / Raul Henrique Oliveira Pinheiro. -- São Paulo, 2015.

Orientador: Profa. Dra. Lisete Compagno Michelin.

Dissertação (Mestrado) – Universidade de São Paulo. Instituto de Ciências Biomédicas. Departamento de Fisiologia e Biofísica. Área de concentração: Fisiologia Humana. Linha de pesquisa: Ajustes centrais e periféricos relacionados com a hipertensão e ao treinamento físico.

Versão do título para o inglês: Time course of blood pressure and vascular changes in young SHR during establishment of hypertension: the effect of exercise training.

1. Hipertensão 2. Cardiovascular 3. Treinamento aeróbio 4. Remodelamento vascular 5. Colágeno I. Michelin, Profa. Dra. Lisete Compagno II. Universidade de São Paulo. Instituto de Ciências Biomédicas. Programa de Pós-Graduação em Fisiologia Humana III. Título.

ICB/SBIB098/2015

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS

Candidato(a): Raul Henrique Oliveira Pinheiro.

Título da Dissertação: Evolução temporal da pressão arterial e de alterações vasculares em SHR jovens durante o estabelecimento da hipertensão: o efeito do treinamento.

Orientador(a): Profa. Dra. Lisete Compagno Micheline.

A Comissão Julgadora dos trabalhos de Defesa da **Dissertação de Mestrado**,
em sessão pública realizada a/...../....., considerou

() Aprovado(a)

() Reprovado(a)

Examinador(a): Assinatura:
Nome:
Instituição:

Examinador(a): Assinatura:
Nome:
Instituição:

Presidente: Assinatura:
Nome:
Instituição:

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS

Cidade Universitária "Armando de Salles Oliveira"
Av. Prof. Lineu Prestes, 2415 – CEP. 05508-000 São Paulo, SP Brasil
Telefone (55) (011) 3091.7733 – e-mail: cep@icb.usp.br

CERTIFICADO

Certificamos que o protocolo registrado sob nº 027 nas fls. 04 do livro 03 para uso de animais em experimentação, sob a responsabilidade do Prof(a) Dr(a) **Lisete Compagno Michelin**, Coordenador (a) da Linha de pesquisa "*Evolução temporal da pressão arterial e de alterações estruturais em artérias e arteríolas de SHR jovens submetidos ao treinamento aeróbico: Mecanismos envolvidos*" do qual participam o(s) aluno(s) **Raul Henrique Oliveira Pinheiro**, está de acordo com os Princípios Éticos de Experimentação Animal adotado pela Sociedade Brasileira de Ciência de Animais de Laboratório (SBCAL) e foi aprovado pela COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS (CEUA) em **13.05.2013, com validade de 4 anos.**

São Paulo, 19 de maio de 2013.

Prof. Dr. WOTHAN TAVARES DE LIMA
Coordenador-CEUA - ICB/USP

Prof. Dra. ANA PAULA LEPIQUE
Secretária- CEUA - ICB/USP

Dedico esta tese a minha família que é a base de tudo e pelo qual não teria sido possível chegar até aqui, dedico a minha namorada pelo amor e dedicação em tantos anos e amigos que estiveram sempre presentes. Muito Obrigado!

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente à **Deus** pela vida e toda sua benção que coloca em minha vida diariamente, agradeço pela saúde e pelas conquistas alcançadas ao longo dos anos.

Agradeço minha família **Mãe, Pai, Irmão e Mia** pelo grande amor desempenhado em todos os anos da minha vida, pelo apoio e esforço que tiveram que ter para que eu alcançasse meus objetivos e gostaria de dizer que sem vocês não sou ninguém. Amo vocês!

Agradeço à minha namorada **Andressa** que me acompanha a tantos anos, pela paciência e compreensão durante todo nosso relacionamento e por ter feito em mim uma pessoa melhor a cada dia. Agradeço também por ter trazido a nossa vira **Panqueca** pra minha vida e que tem sido nossa companheira inseparável. Amo vocês!

À orientadora **Lisete Compagno Michelin** pelo grande aprendizado durante o mestrado, agradeço pela oportunidade de trabalhar ao lado de um dos maiores nomes da Fisiologia Humana que é você. Neste tempo de mestrado aprendi o que nunca tinha imaginado aprender. Obrigado por tudo e principalmente pela paciência que teve comigo!

Agradeço a Professora **Carine Teles Sangaleti** que me ofereceu a oportunidade de conhecer o laboratório sempre me apoiando e participando da minha formação. Sem você isso não seria possível!!

Ao **Alexandre Ceroni** por todo aprendizado, pela colaboração realizada durante o trabalho, pelo cuidado e atenção aos ratos desempenhados durante todas as técnicas realizadas.

Agradeço a banca de qualificação pelas sugestões de grande importância para o trabalho e por transformar a experiência da primeira qualificação em algo agradável, muito obrigado professora **Telma Zorn**, professora **Maria de Oliveira** e professora **Silvia Lachini**.

Agradeço novamente a professora **Telma Zorn** por ter me recebido em seu laboratório e ter sido fundamental sua colaboração para o desenvolvimento deste trabalho, por ser sempre estar disponível para discussões e dúvidas encontradas durante a realização deste trabalho. Muito obrigado!

Agradeço ao pessoal do laboratório da professora Telma Zorn, **Rafael, Fernanda, Raoni e Vivian** que me receberam no laboratório e me ajudaram a solucionar dúvidas e desenvolver técnicas relacionadas ao meu trabalho. Em especial, agradeço ao **Rafael e Fernanda** pela colaboração no trabalho, nos quais foram essenciais para a finalização do mesmo. Muito obrigado!

Agradeço ao **José Maria, Paloma** e aos funcionários da biblioteca do ICB-I pelo esclarecimento das dúvidas e por serem sempre muito educados e solícitos durante as explicações.

Agradeço ao pessoal do laboratório **Carla, Leila, Tereza, Adriana, Júnior, Matheus, Tássia, Gustavo, Marcelo, Gastão e Nilson** pelo grande aprendizado e por tornar a vida na pós graduação mais leve, cada discussão que tive com vocês sempre me rendeu várias informações e muito aprendizado, além das risadas e boas histórias pra contar. Cada um de vocês tem um pouco de orientador e fazem parte deste trabalho. Muito obrigado!!

Agradeço a Universidade de São Paulo-USP pela grande estrutura e pelo prazer de conhecer e trabalhar nesta grande Universidade.

**“O segredo da vida não é ter tudo
que você quer, mas amar tudo que
você tem!”**

George Carlin

RESUMO

PINHEIRO, R. H. O. EVOLUÇÃO TEMPORAL DA PRESSÃO ARTERIAL E DE ALTERAÇÕES VASCULARES EM SHR JOVENS DURANTE O ESTABELECIMENTO DA HIPERTENSÃO: O EFEITO DO TREINAMENTO AERÓBIO DE BAIXA INTENSIDADE. 2015. 98 f. Dissertação (Mestrado em Fisiologia Humana) – São Paulo: Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, 2015.

Estudos anteriores com SHR na fase crônica da hipertensão (~3 meses) comprovam a eficácia do treinamento aeróbio (T) em reduzir parcialmente a pressão arterial (PA) e que estas alterações correlacionavam-se com a normalização da razão parede/luz de arteríolas musculares esqueléticas. Muito pouco se sabe sobre o potencial efeito benéfico do exercício iniciado precocemente, ainda na fase pré-hipertensiva. São, portanto, objetivos deste trabalho analisar em SHR jovens e seus controles normotensos os efeitos sequenciais do T realizado simultaneamente à instalação da hipertensão sobre os níveis de PA e alterações estruturais em artérias de resistência, associando-as à modulação simpática e vagal e ao conteúdo de colágeno vascular. SHR e WKY (4 semanas de idade no início dos protocolos) foram submetidos ao T (50-60% da capacidade aeróbia máxima, 1 hora/dia, 5 dias/semana) ou mantidos sedentários (S) por 8 semanas. Nas semanas experimentais 0, 1, 2, 4 e 8 avaliamos os parâmetros funcionais (valores basais e variabilidade da PA e FC e seus componentes espectrais), as alterações estruturais e o conteúdo de colágeno na camada média nas artérias femoral e renal que respondem ao exercício com vasodilatação e vasoconstrição, respectivamente. Nos SHR-S houve aumento da PAM a partir da 2^a. semana experimental, que foi acompanhada de aumento progressivo da razão parede/luz da artéria femoral (sem alteração da renal), do aumento do conteúdo de colágeno em ambos os vasos e do aumento progressivo da atividade simpática para o coração e vasos. O T promoveu aumento de similar do desempenho em esteira e bradicardia de repouso em ambos os grupos, mas retardou em 2 semanas a elevação da PAM e reduziu sua magnitude apenas nos SHR (redução de 21 mmHg entre a 4^a e 8^a semanas). Estas respostas foram acompanhadas de inalteração da razão parede/luz e da resistência da artéria femoral, do bloqueio do aumento progressivo da atividade simpática vasomotora e cardíaca e do aumento da atividade vagal ao coração (com aumento da variabilidade da FC e redução da variabilidade da PA), sem alterações significativas no conteúdo de colágeno vascular. T reduziu, mas não impediu a instalação da hipertensão de origem genética uma vez que o componente simpático vascular (LF da PAS) e a estrutura de artérias musculares (excesso de colágeno na femoral; elevada razão parede/luz da artéria renal) encontravam-se elevados desde a fase pré-hipertensiva. Nossos dados indicam que o treinamento aeróbio de baixa intensidade contribui de forma importante para reduzir e retardar os efeitos deletérios da hipertensão, mas não evita as alterações autonômicas, de geometria e composição vascular determinadas geneticamente.

Palavras-chave: Hipertensão; treinamento aeróbio; remodelamento vascular; colágeno, fase pré-hipertensiva; controle autonômico; pressão arterial.

ABSTRACT

PINHEIRO, R. H. O. TIME-COURSE CHANGES OF BLOOD PRESSURE AND VASCULAR REMODELING IN YOUNG SHR DURING THE ESTABLISHMENT OF HYPERTENSION: EFFECTS OF LOW INTENSITY AEROBIC TRAINING. 2015. 98 f. Dissertação (Mestrado em Fisiologia Humana) – São Paulo: Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, 2015.

Previous studies with chronically hypertensive SHR (~3 months old) showed the efficacy of aerobic training (T) in partially reduce arterial pressure (AP) that was correlated with the normalization of the wall/lumen ratio of skeletal muscle arterioles. We sought now to investigate the potential benefits of aerobic training starting in pre-hypertensive SHR. Therefore, we analyzed in young SHR and normotensive controls the combined effects of hypertension and T on resting AP and HR, on the structural remodeling of resistance arteries, on vascular collagen content simultaneously with sympathetic and vagal modulation of autonomic control. SHR and WKY (4 weeks old at the beginning of protocols) were submitted to T (50-60% of maximal aerobic capacity, 1 hour/day, 5 days/week) or kept sedentary (S) for 8 weeks. At weeks 0, 1, 2, 4 and 8 functional parameters (resting values and variability of AP and HR and their spectral components), the collagen content in the media of femoral and renal arteries (which respond to exercise with vasodilation and vasoconstriction, respectively) were recorded. SHR-S exhibited large MAP increase (starting at the 2nd experimental week) that was accompanied by progressive increase of the wall/lumen ratio of the femoral artery (without change in the renal artery), augmentation of collagen content in both arteries and by a progressive increase of sympathetic activity to heart and vessels. T caused similar increase in treadmill performance and resting bradycardia in both groups, but delayed by 2 weeks the elevation of MAP and reduced its magnitude only in the SHR group (21 mmHg of MAP fall between weeks 4 and 8). These responses were accompanied by unchanged wall/lumen ratio and resistance of the femoral artery, by the blockade of the progressive increase of sympathetic activity to heart and vessels, by increased parasympathetic activity to the heart (with increased HR variability and decreased pressure variability), without significant changes in vascular collagen content. T reduced but did not block the establishment of genetic hypertension since the sympathetic component (LF of SAP) and the structure of resistance arteries (excess of collagen in the femoral; increased wall/lumen ratio in the renal artery) were already increased in the pre-hypertensive phase. Our data indicate that low-intensity aerobic training is essential to delay and reduce the deleterious effects of hypertension, but did not abrogate the autonomic control, the geometric changes and the vascular collagen content genetically determined.

Key words: Hypertension; aerobic training; vascular remodeling; collagen, pre-hypertensive phase; autonomic control; arterial pressure.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Alterações morfológicas vasculares na área de secção transversa e no lúmen dos tecidos sanguíneos.....	24
Figura 2 - Remodelamento vascular eutrófico <i>Inward</i> durante hipertensão arterial primária ou essencial.....	25
Figura 3 - Comparação dos pesos corporais (em gramas) de ratos normotensos (WKY) e hipertensos (SHR), treinados (T) e sedentários (S), nos diferentes tempos experimentais. Significâncias.....	36
Figura 4 - Comparação dos pesos corporais (em gramas) de ratos normotensos (WKY) e hipertensos (SHR), treinados (T) e sedentários (S), ao final do protocolo.....	36
Figura 5 - Evolução temporal no desempenho em esteira em Km/h em ratos normotensos (WKY) e hipertensos (SHR) ao longo dos protocolos de treinamento (T) e sedentarismo (S).....	38
Figura 6 - Comparação do desempenho em esteira (valores percentuais) em ratos normotensos (WKY) e hipertensos (SHR) ao final dos protocolos de treinamento (T) e sedentarismo (S).....	38
Figura 7 - Evolução temporal da pressão arterial média (PAM em mmHg) de ratos normotensos (WKY) e hipertensos (SHR), submetidos aos protocolos treinamento (T) e sedentarismo (S) durante 8 semanas.....	40
Figura 8 - Evolução temporal da FC (b/min) de ratos normotensos (WKY) e hipertensos (SHR), submetidos aos protocolos de treinamento (T) e sedentarismo (S) durante 8 semanas.....	41
Figura 9 - Pressão arterial média PAM (mmHg) e frequência cardíaca FC (b/min) de ratos normotensos (WKY) e hipertensos (SHR), submetidos aos protocolos de treinamento (T) e sedentarismo (S) ao final do protocolo.....	41
Figura 10 - Evolução temporal da variabilidade da pressão arterial sistólica (Var-PAS) de ratos normotensos (WKY) e hipertensos (SHR), submetidos aos protocolos de treinamento (T) e sedentarismo (S) durante 8 semanas. Significâncias.....	43
Figura 11 - Evolução temporal do componente LF da PAS de ratos normotensos (WKY) e hipertensos (SHR), submetidos aos protocolos de treinamento (T) e sedentarismo (S) durante as 8 semanas experimentais.....	44
Figura 12 - Evolução temporal do componente HF da PAS de ratos normotensos (WKY) e hipertensos (SHR), submetidos aos protocolos de treinamento (T) ou sedentarismo (S) durante as 8 semanas experimentais.....	45

Figura 13 - Evolução temporal do componente VLF da PAS de ratos normotensos (WKY) e hipertensos (SHR), submetidos aos protocolos de treinamento (T) ou sedentarismo (S) durante as 8 semanas experimentais.....	46
Figura 14 - Comparação da variabilidade da PAS e seus componentes espectrais (LF, HF, VLF) ao final das 8 semanas experimentais em ratos normotensos (WKY) e hipertensos (SHR), submetidos ao treinamento (T) ou sedentarismo (S).....	47
Figura 15 - Evolução temporal da variabilidade da frequência cardíaca (Var-IP) de ratos normotensos (WKY) e hipertensos (SHR), submetidos aos protocolos de treinamento (T) ou sedentarismo (S) durante as 8 semanas experimentais.....	47
Figura 16 - Evolução temporal do componente LF do IP de ratos normotensos (WKY) e hipertensos (SHR), submetidos aos protocolos de treinamento (T) e sedentarismo (S) durante as 8 semanas experimentais.....	50
Figura 17 - Evolução temporal do componente HF do IP de ratos normotensos (WKY) e hipertensos (SHR), submetidos aos protocolos de treinamento (T) ou sedentarismo (S) durante as 8 semanas experimentais.....	51
Figura 18 - Evolução temporal da razão LF/HF do IP em ratos normotensos (WKY) e hipertensos (SHR), submetidos aos protocolos de treinamento (T) ou sedentarismo (S) durante as 8 semanas experimentais.....	52
Figura 19 - Comparação ao final do protocolo dos componentes de variabilidade do intervalo de pulso (Var-IP), LF-FC, HF-FC e index LF/HF de ratos normotensos (WKY) e hipertensos (SHR), submetidos aos protocolos de treinamento (T) e sedentarismo (S) durante 8 semanas.....	53
Figura 20 - Evolução temporal do índice baroreflexo espontâneo calculado pelo α -LF nos ratos normotensos (WKY) e hipertensos (SHR), submetidos aos protocolos de treinamento (T) ou sedentarismo (S) durante as 8 semanas experimentais.....	54
Figura 21 - Comparação dos índices do baroreflexo espontâneo (α -LF) ao final dos protocolos em ratos normotensos (WKY) e hipertensos (SHR), submetidos aos protocolos de treinamento (T) ou sedentarismo (S).....	55
Figura 22 - Comparação das alterações estruturais induzidas pelos protocolos de sedentarismo e treinamento na artéria femoral de ratos normotensos (WKY) e hipertensos (SHR) dos protocolos experimentais.....	56
Figura 23 - Evolução temporal da espessura da parede da artéria femoral de ratos WKY e SHR submetidos aos protocolos de treinamento (T) ou sedentarismo (S) durante as 8 semanas experimentais.....	58
Figura 24 - Evolução temporal da do diâmetro interno da artéria femoral de ratos WKY e SHR submetidos aos protocolos de treinamento (T) ou sedentarismo (S) durante as 8 semanas experimentais.....	59

Figura 25 - Evolução da razão parede/luz da artéria femoral de ratos WKY e SHR submetidos aos protocolos de treinamento (T) ou sedentarismo (S) durante as 8 semanas experimentais.....	60
Figura 26 - Comparação das alterações estruturais induzidas pelo treinamento na artéria femoral de ratos normotensos (WKY) e hipertensos (SHR), ao final dos protocolos experimentais.....	61
Figura 27 - Comparação na deposição de colágeno na camada média da artéria femoral induzidas pelos protocolos de sedentarismo e treinamento de ratos normotensos (WKY) e hipertensos (SHR) dos protocolos experimentais.....	62
Figura 28 - Evolução na deposição de colágeno total da artéria femoral de ratos WKY e SHR submetidos aos protocolos de treinamento (T) ou sedentarismo (S) durante as 8 semanas experimentais.....	63
Figura 29 - Comparação das alterações na deposição de colágeno total da artéria femoral de ratos normotensos (WKY) e hipertensos (SHR), ao final dos protocolos experimentais.....	64
Figura 30 - Comparação das alterações estruturais induzidas pelos protocolos de sedentarismo e treinamento na artéria renal de ratos normotensos (WKY) e hipertensos (SHR) dos protocolos experimentais.....	65
Figura 31 - Alterações sequenciais na espessura da parede da artéria renal de ratos WKY e SHR submetidos aos protocolos de treinamento (T) ou sedentarismo (S) durante as 8 semanas experimentais.....	67
Figura 32 - Valores referentes as alterações no diâmetro interno da artéria renal de ratos WKY e SHR submetidos aos protocolos de treinamento (T) e sedentarismo (S) nos diferentes tempos experimentais.....	68
Figura 33 - Valores referentes as alterações na razão parede/luz da artéria renal de ratos WKY e SHR submetidos aos protocolos de treinamento (T) e sedentarismo (S) nos diferentes tempos experimentais.....	69
Figura 34 - Comparação das alterações estruturais induzidas pelo treinamento na artéria renal de ratos normotensos (WKY) e hipertensos (SHR) ao final dos protocolos experimentais.....	70
Figura 35 - Comparação na deposição de colágeno na camada média da artéria renal induzidas pelos protocolos de sedentarismo e treinamento de ratos normotensos (WKY) e hipertensos (SHR) dos protocolos experimentais.....	71
Figura 36 - Evolução na deposição de colágeno total da artéria renal de ratos WKY e SHR submetidos aos protocolos de treinamento (T) ou sedentarismo (S) durante as 8 semanas experimentais.....	72
Figura 37 - Comparação das alterações na deposição de colágeno total da artéria renal de ratos normotensos (WKY) e hipertensos (SHR), ao final dos protocolos experimentais.....	73

Figura 38 - Comparação das alterações na AST da artéria femoral induzidas pela idade e hipertensão associadas ou não ao treinamento nos diferentes grupos experimentais.....74

Figura 39 - Comparação das alterações na AST da artéria renal induzidas pela idade e hipertensão associadas ou não ao treinamento nos diferentes grupos experimentais.....75

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Pesos corporais (em gramas) dos ratos normotensos (WKY) e hipertensos (SHR), submetidos aos protocolos de treinamento (T) e sedentarismo (S) nos diferentes tempos experimentais.....	35
Tabela 2 - Velocidade alcançada (em Km/h) nos testes máximos durante os protocolos de treinamento (T) e sedentarismo (S), em ratos normotensos (WKY) e hipertensos (SHR) nas semanas 0, 4 e 8.....	37
Tabela 3 - Valores absolutos da pressão arterial média (PAM, em mmHg) dos ratos normotensos (WKY) e hipertensos (SHR), submetidos aos protocolos de treinamento (T) e sedentarismo (S) nos diferentes tempos experimentais.....	39
Tabela 4 - Valores absolutos da Frequência Cardíaca (FC, b/min) dos ratos normotensos (WKY) e hipertensos (SHR), submetidos nos protocolos de treinamento (T) e sedentarismo (S) nos diferentes tempos.....	40
Tabela 5 - Valores de variabilidade da pressão arterial sistólica (Var-PAS) dos ratos normotensos (WKY) e hipertensos (SHR), submetidos aos protocolos de treinamento (T) e sedentarismo (S) nos diferentes tempos experimentais.....	42
Tabela 6 - Valores do componente LF da PAS em ratos normotensos (WKY) e hipertensos (SHR), submetidos aos protocolos de treinamento (T) e sedentarismo (S) nos diferentes tempos experimentais.....	43
Tabela 7 - Valores do componente HF da PAS de ratos normotensos (WKY) e hipertensos (SHR), submetidos aos protocolos de treinamento (T) ou sedentarismo (S) nos diferentes tempos experimentais.....	44
Tabela 8 - Valores do componente VLF da PAS dos ratos normotensos (WKY) e hipertensos (SHR), submetidos aos protocolos de treinamento (T) ou sedentarismo (S) nos diferentes tempos experimentais.....	45
Tabela 9 - Valores referentes à variabilidade do intervalo de pulso (Var-FC) de ratos normotensos (WKY) e hipertensos (SHR), submetidos aos protocolos de treinamento (T) e sedentarismo (S) nos diferentes tempos experimentais.....	48
Tabela 10 - Valores em unidades normalizadas (nu) do componente LF do IP para os ratos normotensos (WKY) e hipertensos (SHR), submetidos aos protocolos de treinamento (T) e sedentarismo (S) nos diferentes tempos experimentais.....	49
Tabela 11 - Valores em unidades normalizadas (nu) do componente HF do IP para os ratos normotensos (WKY) e hipertensos (SHR), submetidos aos protocolos de treinamento (T) e sedentarismo (S) nos diferentes tempos experimentais.....	50
Tabela 12 - Valores da razão entre os componentes LF e HF do IP de ratos normotensos (WKY) e hipertensos (SHR), submetidos aos protocolos de treinamento (T) ou sedentarismo (S) nos diferentes tempos experimentais.....	51

Tabela 13 - Valores referentes ao índice do barorreflexo espontâneo calculados pelo alpha-LF de ratos normotensos (WKY) e hipertensos (SHR), submetidos aos protocolos de treinamento (T) ou sedentarismo (S) nos diferentes tempos experimentais.....	54
Tabela 14 - Valores de espessura da parede da artéria femoral de ratos WKY e SHR submetidos aos protocolos de treinamento (T) e sedentarismo (S) nos diferentes tempos experimentais.....	58
Tabela 15 - Valores do diâmetro interno da artéria femoral de ratos WKY e SHR submetidos aos protocolos de treinamento (T) ou sedentarismo (S) nos diferentes tempos experimentais.....	59
Tabela 16 - Valores da razão parede/luz da artéria femoral de ratos WKY e SHR submetidos aos protocolos de treinamento (T) e sedentarismo (S) nos diferentes tempos experimentais.....	59
Tabela 17 - Valores de deposição do colágeno total da artéria femoral de ratos WKY e SHR submetidos aos protocolos de treinamento (T) ou sedentarismo (S) nos diferentes tempos experimentais.....	63
Tabela 18 - Valores de espessura da parede da artéria renal de ratos WKY e SHR submetidos aos protocolos de treinamento (T) ou sedentarismo (S) nos diferentes tempos experimentais.....	66
Tabela 19 - Valores do diâmetro interno da artéria renal de ratos WKY e SHR submetidos aos protocolos de treinamento (T) e sedentarismo (S) nos diferentes tempos experimentais.....	67
Tabela 20 - Valores da razão parede/luz da artéria renal de ratos WKY e SHR submetidos aos protocolos de treinamento (T) ou sedentarismo (S) nos diferentes tempos experimentais.....	68
Tabela 21 - Valores de deposição do colágeno total da artéria renal de ratos WKY e SHR submetidos aos protocolos de treinamento (T) ou sedentarismo (S) nos diferentes tempos experimentais.....	72
Tabela 22 - Valores da área de secção transversa (AST) da artéria femoral de ratos WKY e SHR submetidos aos protocolos de treinamento (T) ou sedentarismo (S) nos diferentes tempos experimentais.....	74
Tabela 23 - Valores da área de secção transversa (AST) da artéria renal de ratos WKY e SHR submetidos aos protocolos de treinamento (T) e sedentarismo (S) nos diferentes tempos experimentais.....	75

LISTA DE ABREVIATURAS

Ae – Área externa

Ai – Área interna

AST – Área de secção transversa

Di – Diâmetro interno

De – Diâmetro externo

DMEM - Dulbecco's Modified Eagle's Medium

ECM – Componente da matriz extracelular

FC – Frequência cardíaca

HE – Coloração com Hematoxilina e Eosina

HF – Componente de alta frequência da análise espectral

LF – Componente de baixa frequência da análise espectral

MMPs – Metaloproteinases

NTS – Núcleo do trato solitário

PA – Pressão arterial

PAM – Pressão arterial média

PAS – Pressão arterial sistólica

PFA – Paraformaldeído

PVN – Núcleo paraventricular

SHR- Ratos espontaneamente hipertensos

SHR-S - Ratos espontaneamente hipertensos sedentários

SHR-T - Ratos espontaneamente hipertensos treinados

T – Treinamento

TIMPs – Tecido inibidor das metaloproteinases

VLf – Componente de muito baixa frequência da análise espectral

WKY – Ratos Wistar Kyoto

WKY-S - Ratos Wistar Kyoto sedentários

WKY-T - Ratos Wistar Kyoto treinados

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	20
1.1 Hipertensão Arterial.....	20
1.2 Remodelamento vascular na hipertensão arterial.....	23
1.3 Remodelamento vascular e treinamento aeróbio.....	27
2 OBJETIVOS.....	29
3 MATERIAIS E MÉTODOS.....	30
3.1 Animais Experimentais.....	30
3.2 Adaptação à esteira e Protocolos de Treinamento e Sedentarismo.....	30
3.3 Grupos experimentais.....	31
3.4 Canulação Arterial e Registro Direto da PA e FC.....	31
3.5 Análise espectral da PA e FC.....	32
3.6 Obtenção dos tecidos.....	32
3.7 Análises histológicas.....	33
3.8 Análise do colágeno total.....	33
3.9 Análise estatística.....	34
4 RESULTADOS.....	35
4.1 Evolução temporal do peso dos animais.....	35
4.2 Avaliação do desempenho em esteira.....	37
4.3 Efeitos temporais do treinamento e sedentarismo sobre parâmetros hemodinâmicos de animais WKY e SHR jovens.....	39
4.4 Efeitos do treinamento (T) e sedentarismo (S) sobre a variabilidade da pressão arterial sistólica (Var-PAS) e seus componentes espectrais.....	42
4.5 Efeitos do treinamento (T) e sedentarismo (S) sobre a variabilidade do intervalo de pulso (Var-FC) e seus componentes espectrais e sobre a razão LF/HF.....	48
4.5.1 Análise do efeito do treinamento (T) e sedentarismo sobre a sensibilidade barorreflexa espontânea.....	53
4.6 Efeitos da hipertensão, treinamento (T) e sedentarismo (S) sobre a estrutura vascular.....	55
4.6.1 Artéria femoral.....	55
4.6.2 Efeitos da hipertensão, treinamento (T) e sedentarismo (S) sobre a deposição de colágeno total na camada média da artéria femoral.....	61

4.6.3 Artéria renal.....	64
4.6.4 Efeitos da hipertensão, treinamento (T) e sedentarismo (S) sobre a deposição de colágeno total na camada média da artéria renal.....	73
5 DISCUSSÃO	76
6 CONCLUSÃO.....	82
REFERÊNCIAS.....	83

1 INTRODUÇÃO

1.1 Hipertensão Arterial

A hipertensão arterial é uma síndrome multifatorial cuja patogênese ainda não se encontra totalmente elucidada, sendo muitas vezes negligenciada por ser assintomática (VI DIRETRIZES BRASILEIRAS DE HIPERTENSAO ARTERIAL, 2010). Envolve fatores genéticos e multifatoriais sendo caracterizada por níveis elevados e mantidos da pressão arterial (PA) (sistólica ≥ 140 mmHg e diastólica ≥ 90 mmHg). A hipertensão arterial constitui-se em um dos principais fatores de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares, com altas taxas de morbimortalidade. Sua incidência mundial é de 20% na população adulta e de 50% na população idosa. No Brasil cerca de 17 milhões são portadores de hipertensão arterial que acomete 35% da população acima de 40 anos.

Um dado que tem chamado nossa atenção é o de que o aparecimento da hipertensão arterial tem sido cada vez mais precoce. Estima-se que 4% das crianças e adolescentes também sejam portadoras de hipertensão arterial (CADERNO DE ATENÇÃO BÁSICA, 2006; CHOBANIAN et al., 2003; LOUTZENHISE et al., 2002; MANCIA; GRASSI, 1998; MUNTNER et al., 2002). Com números cada vez mais acentuados de internações hospitalares, a hipertensão arterial tornou-se um problema para a saúde pública por sua abrangência e por demandar enormes gastos. A expectativa para 2015 é que uma em cada 3 pessoas seja hipertensa (PATON; RAIZADA, 2010; ZUBCEVIC et al, 2011).

As causas da hipertensão são multifatoriais envolvendo diversos fatores centrais e periféricos como o desequilíbrio do controle autonômico com predomínio do simpático em detrimento do parassimpático, a hiperativação de fatores neuro-hormonais como o sistema renina-angiotensina-aldosterona plasmático e tecidual, o aumento dos níveis plasmáticos de vasopressina, o desequilíbrio entre fatores relaxantes e contráteis derivados do endotélio com predomínio destes últimos, o aumento da resistência à insulina, o aumento da volemia, a maior sensibilidade ao sal, bem como alterações estruturais em artérias e arteríolas com aumento da resistência periférica, a rarefação de capilares e vênulas com prejuízo da perfusão tecidual (CHOBANIAN et al, 2003; MICHELINI, 2008; AMARAL; MICHELINI, 2011).

Vários são os tratamentos medicamentosos indicados para o controle da hipertensão arterial. Citam-se os diuréticos, os simpatolíticos, os bloqueadores de canais de cálcio, os bloqueadores do sistema renina-angiotensina-aldosterona entre outros. No entanto, dada a dificuldade de adesão do paciente ao tratamento medicamentoso, e em muitas vezes a ineficácia da terapia farmacológica, medidas alternativas e/ou complementares ao tratamento farmacológico da hipertensão têm sido indicadas, visando principalmente a redução da morbi-mortalidade e o controle de fatores de risco (CADERNO DE ATENÇÃO BÁSICA, 2006; VI DIRETRIZES BRASILEIRAS DE HIPERTENSÃO ARTERIAL, 2010). Dados da literatura têm comprovado que o treinamento aeróbio de baixa intensidade reduz os níveis de PA e o risco de incidência de várias doenças cardiovasculares, como o acidente vascular cerebral, a insuficiência cardíaca, as doenças coronarianas, a obesidade, o diabetes entre outros, reduzindo a morbimortalidade, além de determinar muitos efeitos benéficos aos pacientes (CHOBANIAN et al., 2003; MCARDLE et al, 2002; PESCATELLO et al., 2004).

Em relação à hipertensão arterial, o treinamento tem sido considerado como uma das principais formas de tratamento não farmacológico. Vários são os efeitos benéficos do treinamento ao hipertenso. Citam-se a melhora do controle autonômico da circulação com o aumento do ganho do reflexo barorreceptor, a redução da variabilidade da PA, o aumento da variabilidade da frequência cardíaca (FC), a instalação da bradicardia de repouso. Além disto, o treinamento tem se mostrado eficaz em corrigir vários parâmetros periféricos como o aumento da síntese/liberação de fatores relaxantes derivados do endotélio e uma redução dos fatores contráteis, o aumento da sensibilidade à insulina, o remodelamento hipotrófico dos vasos de resistência, a redução parcial da resistência periférica total e a redução parcial da PA (AMARAL et al, 2000, 2001; MELO et al, 2003; CHOBANIAN et al, 2003; PESCATELLO et al, 2004; MASSON et al, 2014). No entanto, os mecanismos que condicionam muitos destes efeitos ainda não estão suficientemente elucidados.

Em relação aos efeitos do treinamento sobre controle autonômico da circulação vários trabalhos têm indicado o treinamento: 1) aumenta a sinalização aferente ao NTS carregada pelos barorreceptores (BRUM et al.,2000), 2) aumenta a sinalização noradrenérgica ascendente do NTS a neurônios pré-autonômicos do PVN (HIGATANIGUCHI et al., 2007), 3) causa remodelamento neuronal com aumento da ramificação dendrítica e aumento da excitabilidade de neurônios pré-autonômicos do

PVN (CAVALLERI et al., 2011; JACKSON et al., 2005; MICHELINI; STERN, 2009), 4) aumenta a expressão de neurônios ocitocinérgicos do PVN que se projetam e excitam neurônios do NTS e núcleo dorsal motor do vago, facilitando sua atividade (HIGA et al 2002; MARTINS et al., 2005; MICHELINI, 2007), 5) aumenta o tônus vagal ao coração (CAVALLERI et al, 2011; HIGA et al., 2009), 6) altera o balanço autonômico ao coração, reduzindo a atividade simpática e determinando aumento da variabilidade da FC e a instalação da bradicardia de repouso nos indivíduos treinados (MICHELINI, 2007; MICHELINI & STERN, 2009; CAVALLERI et al., 2011; CERONI et al., 2009).

Importante foi nossa recente observação de que o treinamento aeróbico de baixa intensidade foi inclusive eficaz em corrigir déficits autonômicos determinados pela hipertensão espontânea em ratos SHR (MASSON et al, 2014). Sabe-se que a hipertensão nos SHR caracteriza-se pelo desequilíbrio entre a atividade simpática (aumentada) e a vagal (reduzida), o qual tem sido relacionado com a hiperatividade do sistema renina-angiotensina, o estresse oxidativo, os fatores inflamatórios atuantes tanto a nível central como periférico e que resultam em processos inflamatórios estéreis com recrutamento excessivo de células imunes (GANTA, et al., 2005; ABBOUD; HARWANI; CHAPLEAU, 2012). Não obstante, o treinamento aeróbico de baixa intensidade foi efetivo em prontamente reduzir a expressão do sistema renina-angiotensina e da NADPH oxidase, em corrigir o estresse oxidativo e em reverter o perfil pró-inflamatório em áreas encefálicas de controle autonômico, os quais encontravam-se relacionados e ocorriam simultaneamente ao aumento da sensibilidade barorreflexa, à redução da variabilidade da PA e ao aumento da variabilidade da FC (FÉLIX; MICHELINI, 2007; PIALOUX et al., 2009; MASSON et al, 2014, CHAAR, 2012). Estes efeitos ocorriam ao redor da 2ª. semana de treinamento e precediam a queda da PA, a qual só foi observada mais tardiamente nos SHR treinados, ou seja, após a 4ª. semana de treinamento (MASSON et al, 2014, CHAAR, 2012).

Realmente, a elevação da PA nos SHR assim como sua queda após treinamento em SHR dependem não apenas de alterações do controle autonômico, mas também de alterações estruturais e hipertrofia em vasos de resistência (FOLKOW, 1982; ZUBCEVIC et al., 2011; ABBOUD et al., 2012). Diferente da hipertensão induzida por infusão de angiotensina II (em que a elevação aguda da PA depende essencialmente do ‘drive’ neurogênico), ratos SHR exibem tanto disfunção autonômica (MINAMI; HEAD, 1993) quanto remodelamento vascular (CATES et al., 2011; ARRIBAS et al, 2008).

Além da redução da atividade vasomotora simpática e da reatividade vascular (CERONI et al., 2009; MUELLER, 2010; PASQUALINI et al., 2010), da alteração do balanço entre fatores relaxantes e contráteis derivados do endotélio, com predomínio dos primeiros (LAUGHLIN et al., 2001), da redução da resistência à insulina (CHEN et al., 2010), da redução do volume plasmático e do débito cardíaco (VERAS-SILVA et al., 1997) e da indução de genes anti-apoptóticos (WATSON et al., 2007) que têm justificado a queda da PA em hipertensos, estudos de nosso laboratório mostraram que a queda da PA nos SHR treinados encontrava-se relacionada ao remodelamento vascular (AMARAL et al, 2000, 2001; MELO et al, 2003; AMARAL & MICHELINI, 2011). Realmente, a redução parcial da PA induzida pelo treinamento nos SHR correlacionava-se diretamente com a redução da resistência muscular esquelética e com a normalização da razão parede/luz de arteríolas musculares esqueléticas e cardíacas (AMARAL et al, 2000, 2001; MELO et al, 2003; AMARAL & MICHELINI, 2011).

1.2 Remodelamento vascular na hipertensão arterial

O remodelamento vascular refere-se a alterações estruturais da parede vascular que podem ser deletérias, quando as alterações são induzidas em presença de sobrecarga pressora, idade e/ou lesão tecidual frente a várias patologias, ou benéficas, quando há reversão destas alterações deletérias. A maioria dos estudos sobre remodelamento vascular foram feitos em comparando-se animais normotensos e hipertensos. Sabe-se que mudanças na estrutura vascular estão associadas com fatores de crescimento de ação local, substâncias vasoativas e alterações hemodinâmicas da circulação as quais encontram-se fortemente inter-relacionadas com processos de migração e proliferação celular e processos inflamatórios envolvendo componentes celulares e não celulares na parede vascular (MIATELLO, 2013; RENNA; HERAS; VARIK et al, 2012).

O remodelamento vascular na hipertensão é caracterizado por alterações na estrutura do vaso incluindo disfunção endotelial e anormalidades histológicas (ZHANG, et. al, 2010). Este fenômeno que ocorre durante alterações mantidas na hemodinâmica vascular é dependente de vários fatores como os fatores de crescimento locais, migração e morte celular e síntese e/ou degradação da matriz extracelular (RENNAL; HERAS; MIATELLO, 2013). O remodelamento vascular induzido pela hipertensão determina o aumento da espessura da parede e a redução da luz vascular em artérias e arteríolas dos

diferentes territórios, aumentando a resistência ao fluxo (AMARAL et al., 2000; COIMBRA et al., 2008 MELO et al, 2003). Determina também rarefação de capilares e vênulas, com a consequente redução da condutância paralela da circulação (AMARAL et al., 2001; AMARAL; MICHELINI, 2011; COIMBRA et al., 2008). Em conjunto estas adaptações vasculares contribuem de maneira significativa para a elevação mantida da PA.

O remodelamento vascular foi bastante estudado por Mulvany (1998) que classificou as adaptações vasculares de grandes e/ou pequenas artérias e arteríolas segundo a luz vascular, a espessura da parede e alterações da área de secção transversa do vaso, classificando-as em hipertróficas, eutróficas e hipotróficas, com deslocamento em direção à luz vascular (para dentro) ou em direção oposta (para fora). A Figura 1 ilustra as alterações classificadas por Mulvany (1998).

Figura 1: Alterações morfológicas vasculares na área de secção transversa e na luz de vasos sanguíneos.

Este modelo clássico exemplifica os diferentes tipos de remodelamento vascular que podem ser classificados em (MULVANY, 1998; SCHURGERS et al., 2012; WAEBER et al., 2008):

- (1) hipertrófico (coluna à direita) – que cursa com aumento da área de secção transversa do vaso, com redução da luz vascular (inward) ou aumento da mesma (outward);
- (2) eutrófico (coluna central) – remodelamento com redução da luz vascular (inward) ou em direção oposta (outward), sem mudanças na área de secção transversa;

(3) hipotrófico (coluna à esquerda) – que cursa com redução na área de secção transversa do vaso, com redução da luz vascular (*inward*) ou aumento da mesma (*outward*).

Nos SHR assim como na hipertensão primária no homem, os indivíduos nascem normotensos e se tornam hipertensos com o avançar da idade. Além disto, a hipertensão primária no homem representa cerca de 90% ou mais de todos os casos de hipertensão arterial. Por reproduzirem muitas das características da hipertensão humana, os SHR são considerados como o melhor modelo experimental da hipertensão primária ou essencial no homem (FOLKOW, 1982). Os SHR desenvolvem hipertensão arterial por adaptações vasculares que se caracterizam pela redução da luz vascular, sem grandes alterações na área de secção transversa, definindo um remodelamento vascular eutrófico para dentro (*inward*) como ilustrado na Figura 2 (MULVANY, 1998; OPARLL; ZAMAN; CALHOUM, 2003).

Figura 2: Remodelamento vascular eutrófico para dentro durante a instalação da hipertensão, característica da hipertensão nos SHR.

Em outros tipos de hipertensão, nos quais a causa é conhecida e que são classificados como hipertensão secundária, outros tipos de remodelamento podem ocorrer, como por exemplo o remodelamento hipertrófico para dentro na hipertensão de origem renal, o remodelamento hipotrófico para dentro em casos de redução de fluxo, e, o remodelamento para fora que é observado em tratamentos anti-hipertensivos e situações de aumento mantido no fluxo sanguíneo (POURAGEAUD; DEMEY, 1997; SKOV; FENGER; MULVANY, 1996; SKOV; MULVANY; KORSGAARD. 1992).

O remodelamento vascular na hipertensão envolve tanto a musculatura lisa vascular quanto os componentes da matriz extracelular (ECM), os quais dão suporte para a estrutura e funcionalidade (elasticidade, resistência) da parede vascular. Vários trabalhos têm demonstrando a importância da manutenção do equilíbrio entre os componentes da ECM como forma terapêutica no balanço entre degradação e deposição de seus componentes (CASTRO et al., 2003; CASTRO et al., 2010; CULAV; CLARK; MERVYN, 1999; JOHNSON; GALIS, 2003), e, conseqüentemente, na manutenção de alterações vasculares relacionadas à hipertensão arterial. Demonstrou-se que vários componentes da ECM participam do remodelamento vascular induzido pela hipertensão primária (MULVANY, 1999).

Segundo Flamant et al., (2007) as alterações na ECM durante o remodelamento vascular, seriam mecanismos compensatórios frente à elevação da PA afim de restaurar elevados níveis de estresse de tensão, o qual torna o vaso cada vez mais rígido. Nos SHR, elevados níveis de tensão vascular foram observados já na fase pré-hipertensiva e melhor evidenciadas com o avanço da idade (MANIOS et al., 2009; OHANIAN, et. al, 2014). Estas alterações, somadas ao aumento da PA e da pressão de pulso e ao déficit da auto-regulação do fluxo sanguíneo e do controle barorreflexo têm sido indicados como os principais fatores que levam à lesão de órgãos-alvo e à morbimortalidade (MANIOS et al., 2009; OHANIAN, et. al, 2014).

O colágeno juntamente com a elastina são os principais constituintes da ECM nos vasos, provendo propriedades biomecânicas e funcionais características destas estruturas. O tipo e a quantidade absoluta destes elementos variam com os tecidos analisados sejam eles artérias de condutância, artérias de resistência ou veias. O colágeno é a proteína mais abundante no organismo humano, constituindo 25% do total de proteínas no corpo. Existem cerca de 19 tipos de colágeno, cada um com suas características próprias e funções específicas para cada tecido. Em relação ao leito vascular, os colágenos tipo I e tipo III (ambos colágenos fibrilares), representam cerca de 60% e 30% do colágeno vascular respectivamente (CULAV; CLARK; MERRILEES, 1999; JACOB et al., 2001).

O colágeno vascular é também alterado durante o remodelamento vascular na hipertensão devido ao desequilíbrio na atividade das diferentes metaloproteinases (MMPs) e seus inibidores específicos teciduais (TIMPs), os quais frente ao estímulo pressor, acarretam a deposição em excesso de colágeno, contribuindo para déficits estruturais e funcionais da parede vascular (BÉZIE et al., 2013; CASTRO et al., 2010;

HEERKENS; IZZARD; HEAGERTY, 2006; MARTINEZ-LEMUS et al, 2008; SUNG et. al, 2005).

Independente da etiologia da hipertensão, o remodelamento eutrófico ou hipertrófico para dentro dos componentes vasculares (musculatura lisa e constituintes da ECM), levando a um aumento da razão parede/luz e a um aumento da resistência vascular ao fluxo sanguíneo, aumenta a resistência periférica total e consequentemente a PA. Esta é a principal causa da instalação e/ou manutenção de níveis pressóricos elevados na hipertensão arterial.

1.3 Remodelamento vascular e treinamento aeróbio

Considerando-se que o remodelamento vascular eutrófico ou hipertrófico para dentro é a principal causa da manutenção da hipertensão arterial, o melhor tratamento para a hipertensão seria a reversão destas alterações vasculares. É exatamente este o objetivo de tratamentos farmacológicos e não-farmacológicos, os quais ao reduzir/normalizar estas alterações estruturais, buscam melhorar a sobrevida dos pacientes acometidos pela hipertensão. Neste contexto a atividade física se insere como principal terapia não-farmacológica capaz de reverter o remodelamento deletério de vasos de resistência e desta forma induzir quedas significativas de PA (AMARAL et al., 2000; 2001; MELO et al., 2003; AMARAL; MICHELINI, 2011).

Analisando o comportamento da PA em SHR submetidos a 3 meses de treinamento aeróbio de baixa intensidade, estudos de nosso laboratório demonstraram que o treinamento induzia remodelamento eutrófico para fora em arteríolas de músculos esqueléticos exercitados, sendo acompanhado de normalização da razão parede/luz (AMARAL et al., 2000; MELO et al., 2003). Foi ainda observado que a redução da razão parede/luz correlacionava-se com a diminuição da resistência vascular do músculo esquelético, a qual por sua vez correlacionava-se com a queda da PA (AMARAL et al., 2000; AMARAL; MELO et al, 2003; MICHELINI, 2011). Observou-se também que o treinamento era eficaz em reduzir, mas não normalizar a PA dos SHR treinados porque o efeito benéfico sobre o remodelamento de arteríolas se fazia apenas em territórios que respondem ao exercício dinâmico com vasodilatação (que era o caso da musculatura esquelética, coração e diafragma), não afetando outros que respondiam ao exercício com

vasoconstrição como era o caso dos territórios renal e gastrointestinal (os quais representam uma porcentagem significativa da resistência vascular periférica, MELO et al, 2003; AMARAL & MICHELINI, 2011). Dados do laboratório têm ainda indicado que o treinamento é capaz de induzir alterações estruturais em artérias musculares esqueléticas (observou-se aumento do diâmetro externo da artéria femoral em SHR e rearranjo das células musculares lisas que, à microscopia eletrônica, apresentavam-se muito mais alongadas que as de ratos sedentários, JORDÃO, 2010), mas se desconhece se este é um efeito específico da artéria femoral ou comum a outras artérias. Se o conhecimento dos mecanismos que determinam o remodelamento deletério na hipertensão é ainda incipiente, praticamente quase nada se sabe sobre a reversão do remodelamento deletério induzido em vasos de resistência pelo treinamento aeróbio.

Todas estas observações foram feitas em SHR adultos (~3 meses de idade no início do treinamento) que se encontravam na fase estabelecida da hipertensão arterial. Comprovam, sem dúvida, a eficácia do treinamento em reduzir a PA do hipertenso, mas o início do treinamento na fase crônica da hipertensão não resulta em ganho expressivo no controle pressórico (em média a redução da PA encontra-se na faixa de 6% a 8%). Sendo a hipertensão uma doença crônica que necessita de terapia continuada, e que uma vez estabelecida não apresenta cura, torna-se importante a busca por condutas alternativas que reduzam acentuadamente os níveis pressóricos e/ou retardem seu aparecimento. Nada se sabe sobre o controle pressórico e especialmente sobre o remodelamento vascular em SHR (deletério? benéfico?) quando o treinamento é iniciado ainda na fase pré-hipertensiva e se prolonga durante o estabelecimento da hipertensão arterial.

É nossa hipótese de trabalho que o treinamento aeróbio iniciado na fase pré-hipertensiva (~4 semanas de idade) possa não só alterar o remodelamento deletério mas impedir e/ou retardar o aparecimento de vários déficits funcionais desencadeados pela hipertensão, contribuindo para um controle mais eficaz dos níveis pressóricos e, portanto, para a melhoria da qualidade de vida dos hipertensos. Além disto, considerando-se que o treinamento aeróbio em SHR determina alterações cardiovasculares com diferentes tempos de ocorrência (Masson et al, 2014), pretendemos também identificar a sequência temporal de instalação e/ou reversão do remodelamento vascular deletério pelo treinamento aeróbio, correlacionando-os com os parâmetros funcionais durante a instalação da hipertensão.

2 OBJETIVOS

A fim de identificarmos a sequência temporal com que se estabelecem as alterações estruturais em vasos de resistência durante a instalação da hipertensão arterial em SHR, bem como os efeitos temporais do treinamento aeróbio iniciado precocemente, são objetivos deste projeto, utilizando-se SHR jovens (~4 semanas de idade no início dos protocolos), estudar os efeitos sequenciais do treinamento (e do sedentarismo) sobre o remodelamento vascular, associando-o temporalmente às alterações de PA e demais respostas funcionais à hipertensão e ao treinamento aeróbio de baixa intensidade. São nossos objetivos específicos analisar em SHR de 4 semanas de idade os efeitos temporais desencadeados pela hipertensão e treinamento sobre:

- o desempenho em esteira (testes de esforço máximo);
- a hemodinâmica basal (valores de repouso da PA e FC) e suas variabilidades (análise espectral sobre registros sequenciais, indicativa da modulação simpática e parassimpática ao coração e vasos);
- alterações estruturais (espessura da parede, luz vascular e razão parede/luz) nas artérias femoral e renal que respondem ao exercício com vasodilatação e vasoconstrição, respectivamente;
- alterações no conteúdo de colágeno total da camada média das artérias femoral e renal, assim como alterações de sua área de seção total.

WKY jovens pareados por idade e submetidos aos mesmos protocolos de treinamento e sedentarismo serão utilizados como controle temporal.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 Animais Experimentais

Foram utilizando ratos da linhagem WKY (normotensos) e SHR (hipertensos) jovens, com 21 dias de idade (60-70g), provenientes do Biotério Central do ICB/USP, que foram alojados no Biotério de Manutenção (3-4 ratos/caixa; temperatura 22°-25°C; ciclo claro-escuro 12/12h; dieta *ad libitum*). Peso corporal foi obtido semanalmente.

3.2 Adaptação à esteira e Protocolos de Treinamento e Sedentarismo

Ao chegarem ao nosso Biotério de Manutenção (21 dias de idade) os ratos passaram por adaptação à esteira durante 1 semana (~5 sessões, 10 minutos, a 0,4-0,7 Km/h, 0% de inclinação). SHR e WKY inaptos para corrida foram excluídos do estudo e os considerados aptos foram submetidos ao teste máximo de esforço em esteira ergométrica (Millenium) adaptada para ratos.

O teste de esforço máximo em esteira (início a 0,3 km/h com acréscimos sucessivos de 0,3 km/h a cada 3 minutos até a exaustão) foi realizado individualmente e de forma indireta. Os testes foram repetidos em 3 momentos distintos durante os protocolos experimentais (semanas 0, 4 e 8) e prestaram-se para: 1) alocar-se ratos com igual desempenho aos grupos treinado (T) e sedentário (S) e determinar a intensidade de treinamento (50–60% da intensidade atingida no teste de esforço) – teste inicial; 2) para se ajustar a intensidade de treinamento nos grupos T, mantendo-a em 50-60% - teste intermediário; e 3) para se aferir o desempenho dos grupos S e T – teste final.

O protocolo de T adotado foi o aeróbio de intensidade baixa a moderada (50-60% da capacidade máxima), iniciado aos 28-30 dias de idade e realizado durante 1 hora/dia, 5 dias/semana por 8 semanas, conforme descrito anteriormente (CERONI et al., 2009; CAVALLERI et al, 2011). Os grupos S foram mantidos sedentários por período equivalente de tempo e colocados 1x semana na esteira (0,4-0,7 km/h, 5-10 minutos).

3.3 Grupos experimentais

Os ratos WKY e SHR foram subdivididos em subgrupos de animais treinados (T) e sedentários (S) e analisados nos seguintes tempos experimentais: semanas 0 ($S_0=T_0$), 1 (S_1 e T_1), 2 (S_2 e T_2), 4 (S_4 e T_4), e 8 (S_8 e T_8). Cada subgrupo experimental foi composto de 4-12 ratos.

3.4 Canulação Arterial e Registro Direto da PA e FC

As cânulas para implantação crônica na artéria carótida foram confeccionadas com tubos de Tygon (Critchley, Austrália), sendo a parte proximal a ser introduzida na luz vascular mais fina (diâmetro interno: externo = 0,28:0,61 mm) com dois cm de extensão, a qual foi soldada, por aquecimento, à parte distal de maior calibre (diâmetro interno: externo = 0,50:1,50 mm) com aproximadamente 3 cm de comprimento. A soldagem foi realizada sob calor com auxílio de um guia de aço de 0,35 mm de diâmetro para preservação da luz interna do cateter. As cânulas foram preenchidas com solução salina heparinizada (0,1: 1 ml) e mantidas ocluídas com pino de metal. As canulações permitiram o registro direto dos parâmetros hemodinâmicos (PA e FC) nos diferentes tempos experimentais. A implantação arterial da cânula foi feita 24 horas antes dos registros funcionais. Os animais treinados foram canulados 1-2 horas após a última sessão de exercício de forma que os parâmetros hemodinâmicos e a expressão proteica fossem estudados sempre ao mesmo tempo, ou seja, 26-30 horas após a última sessão de T.

Os ratos foram anestesiados (cloridrato de cetamina 10%, 50 mg/Kg e cloridrato de xilazina 2%, 10 mg/Kg) para o isolamento e introdução da cânula na artéria femoral. Os ratos receberam anti-inflamatório oral e recuperaram por cerca de 24 horas. No dia subsequente a cânula arterial foi conectada ao sistema de registro (Power Lab System, AD Instruments) e os valores basais de PA e FC foram registrados (LabChart, 2000 Hz) nos ratos conscientes por 30-40 minutos após o cessar da atividade exploratória.

3.5 Análise espectral da PA e FC

A análise espectral foi realizada através de séries temporais da PA sistólica e do intervalo de pulso (IP, indicativo da variabilidade da FC), a aquisição contínua dos sinais foi obtida em 2000 Hz após adaptação e estabilização dos animais ao novo ambiente de registro, após este processo os ratos foram registrados durante 40 minutos que permitiram o cálculo dos valores basais. Foram selecionados 5 minutos de registro dos diversos grupos experimentais em séries temporais de PA e de FC, dos componentes *very low frequency* (VLF, <0.20 Hz) que correspondem a alterações hormonais no domínio do tempo, baixa frequência (LF, 0.20-0.75 Hz) e alta frequência (HF, > 0.75 Hz), indicativas da variabilidade do simpático e parassimpático, respectivamente. Esta análise foi realizada pela técnica de análise espectral, utilizando-se do programa LabChart 7.0 (AD Instruments) para obtenção dos registros e MatLab (MathWorks) que permite a obtenção destes valores espectrais de forma direta através da transformada rápida de Fourier.

3.6 Obtenção dos tecidos

Análise histológica - Para as análises histológicas (~3/ratos/grupo) Ao final dos experimentos funcionais, WKYS, WKYT, SHRS e SHRT foram anestesiados com superdose de Cetamina (100 mg/kg) e Xilazina (20 mg/kg peso corporal). Imediatamente após a parada respiratória foi realizada uma incisão ventral, na linha mediana da região torácica com abertura do tórax, a fim de expor o coração. Os animais foram perfundidos via ventrículo esquerdo, através da introdução da agulha no ápice do ventrículo esquerdo e abertura do átrio direito para extravasamento do sangue. A perfusão foi realizada utilizando-se uma bomba peristáltica (bomba peristáltica Daigger 20 ml/min) a uma pressão equivalente à registrada para os grupos normotensos e hipertensos. Os animais foram perfundidos primeiramente com meio de cultura DMEM (Dulbecco's Modified Eagle's Medium) e paraformaldeído (PFA a 4%, tamponado com PBS) por 30 min e após a perfusão os tecidos foram coletados para análise. Os tecidos foram removidos, pós-fixados em PFA por 24 horas e armazenados em álcool 70% para posterior análise.

3.7 Análises histológicas

Após a fixação, os tecidos armazenados em álcool 70% foram desidratados em soluções crescentes de álcool (70%, 85%, 95% e 100%), passaram por 3 séries de Xilol e foram incluídos em paraplast. Os blocos em paraplast foram seccionados (10 μ m, sendo que a cada corte foram desprezados 5 cortes (totalizando 8 cortes por lâmina), dispostos em lâminas de vidro e colocados em estufa (72 horas ~50 °C) para fixação. Após fixação em lâmina os cortes foram banhados em concentrações decrescentes de álcool, onde posteriormente passaram para o xilol para remoção do paraplast e foram coradas com Hematoxilina e Eosina (HE) para visualização das artérias. As lâminas foram montadas com Permount. As artérias e arteríolas foram identificadas (Microscópio Leica) e fotografadas (aumento de 10 x) para análise *off line*. Análises incluíram determinação das áreas externa e interna para quantificação da área de secção transversa ($AST = Ae - Ai$), quantificação dos diâmetros externo e interno (Di e De) e cálculo da espessura da parede ($\delta = De - Di/2$) e da razão parede/luz ($P/L = \delta/Di$) pelo software Image ProPlus (Media Cybernetics). As artérias que possuíam uma grande irregularidade da camada média foram excluídas da análise.

3.8 Análise do colágeno total

Para análise do colágeno total, os tecidos foram desidratados, diafanizados e incluídos em paraplast da mesma forma que a coloração de HE, os cortes foram seccionados em 5 μ m (em média 4 cortes por lâmina), dispostos em lâminas de vidro e colocados em estufa (72 horas ~50 °C) para fixação. Após fixados em lâminas os cortes foram reidratados em soluções decrescentes de álcool e corados com *Picrosirius red* para possível visualização do colágeno total em luz polarizada. As lâminas foram montadas e as artérias identificadas e fotografadas num aumento de 60 x em luz polarizada onde o ângulo de incidência dessa luz foi finamente ajustado para todos os cortes para possível identificação do colágeno em todos os grupos. Para cada artéria foram fotografados 3 campos para posterior análise *off line*, foi realizado a calibração do sistema (range de polarização entre 35-255 pixels) para análise pelo programa Image ProPlus (Media Cybernetics). Após calibração foi selecionado um círculo com diâmetro de 500 μ m² que

foi utilizado para análise do colágeno total em todos os grupos apenas na camada média das artérias. Para cada campo foram realizadas 5 análises do colágeno ao longo da camada média totalizando 15 análises por animal (3 campos por artéria x 5 análises por campo). Identificados todos os pontos de marcação em todas as análises, os pontos foram somados indicando a área total de marcação do colágeno total para cada artéria.

3.9 Análise estatística

Os resultados funcionais obtidos foram apresentados como média $\pm$ EPM. O desempenho em esteira foi analisado pela ANOVA de 3 fatores (grupo e condição com medidas repetidas no fator tempo). Para comparação dos efeitos do T e S sobre os valores basais e a variabilidade da PA e FC (assim como para as análises histológicas e de conteúdo proteico ainda a serem processadas) de WKY e SHR utilizamos a ANOVA fatorial. O teste *post hoc* foi o de Fisher LSD (*software* STATISTIC 12, Stat Soft Inc.). Para análises de correlação utilizaremos o teste de Pearson. O nível de significância fixado foi de $P < 0,05$.

4 RESULTADOS

Ratos WKY e SHR de 21 dias de idade foram adaptados à esteira 2 vezes ao dia durante uma semana, sendo que ao final da mesma foram submetidos ao teste de esforço máximo que teve por objetivo determinar a intensidade do treinamento (50%-60% da capacidade aeróbia máxima) e alocar-se ratos com igual desempenho aos grupos S e T. WKY e SHR de ambos os protocolos (S e T) foram avaliados nas semanas 0 ($S_0=T_0$), 1, 2, 4 e 8, cujos resultados são apresentados a seguir.

4.1 Evolução temporal do peso dos animais

Durante os protocolos S e T os ratos foram pesados semanalmente, assim como antes da canulação arterial. Na Tabela 1 apresentamos os valores de peso corporal obtidos nas semanas 0, 1, 2, 4 e 8, os quais são comparados na Figura 3.

Aos 21 dias de idade SHR eram ligeiramente mais leves que os WKY, mas sem diferença estatística. Ratos de ambos os grupos, independente do treinamento ou do sedentarismo, apresentaram ganho significativo de peso corporal já a partir da primeira semana, o qual perdurava até o final dos protocolos. Após as 8 semanas experimentais não observamos diferenças de peso entre WKY-S, WKY-T, SHR-S e SHR-T como representado na Figura 4.

Tabela 1 - Pesos corporais (em gramas) dos ratos normotensos (WKY) e hipertensos (SHR), submetidos aos protocolos de treinamento (T) e sedentarismo (S) nos diferentes tempos experimentais.

Semanas	Peso corporal (g)			
	WKY S	WKY T	SHR S	SHR T
0	65±4		58±1	
1	89±6*	89±5*	89±6*	86±5.2*
2	111±8*	103±4*	122±5*	122±3*
4	187±10*	181±10*	176±7*	184±8*
8	245±11*	249±6*	241±10*	245±4*

Valores são médias ± EPM. n=7-13 para cada subgrupo. Significâncias ($P<0,05$), *vs. semana 0.

Figura 3 - Comparação dos pesos corporais (em gramas) de ratos normotensos (WKY) e hipertensos (SHR), treinados (T) e sedentários (S), nos diferentes tempos experimentais. Significâncias ($p < 0,005$). * vs. semana 0.

Figura 4 - Comparação dos pesos corporais (em gramas) de ratos normotensos (WKY) e hipertensos (SHR), treinados (T) e sedentários (S), ao final dos protocolos.

4.2 Avaliação do desempenho em esteira

Os dados incluídos na Tabela 2 e Figura 5 são referentes à evolução do desempenho em esteira (quantificados em km/h) nos grupos WKY e SHR, treinados (T) e sedentários (S), que foram obtidos através dos testes máximos realizados nas semanas 0, 4 e 8.

Tabela 2 - Velocidade alcançada (em km/h) nos testes máximos durante os protocolos de treinamento (T) e sedentarismo (S), em ratos normotensos (WKY) e hipertensos (SHR) nas semanas 0, 4 e 8.

Semanas	Velocidade Alcançada (km/h)			
	WKY-S	WKY-T	SHR-S	SHR-T
0	0.68±0.02		1.51±0.03†	
4	0.78±0.05	1.13±0.07*#	1.61±0.08†	2.15±0.06#†*
8	0.95±0.03	1.36±0.04*#	1.57±0.12†	2.86±0.27#†*

Valores são médias ± EPM. n=~143 na semana 0, n=~32 na semana 4 e n=~22 na semana 8. Significâncias (p<0,05) * vs S0, # vs S, †vs WKY.

O grupo SHR apresentou durante todo o protocolo experimental desempenho superior ao do grupo WKY, significativo desde o 1º teste máximo (SHR=1.51±0.03 km/h vs. WKY=0.68±0.02 km/h). Os grupos sedentários não mostraram alterações significativas de desempenho durante as 8 semanas experimentais, mas ambos os grupos treinados apresentaram aumento significativo do desempenho em esteira já a partir da 4ª semana, atingindo 2.86±0.08 km/h (SHR) e 1.36±0.04 km/h (WKY) ao final dos protocolos. Observa-se que embora partindo de valores absolutos distintos, o ganho de desempenho foi proporcional e similar nos grupos SHR-T e WKY-T como demonstrado em valores percentuais na Figura 6. Ao final dos protocolos experimentais não houve diferença no ganho percentual do desempenho em esteira entre os animais SHR e WKY treinados, ou seja o ganho foi de 89% e 100% respectivamente (Figura 6).

Figura 5 - Evolução temporal no desempenho em esteira em Km/h em ratos normotensos (WKY) e hipertensos (SHR) ao longo dos protocolos de treinamento (T) e sedentarismo (S). Significâncias ($p < 0,05$) * vs S0, # vs S, † vs WKY.

Figura 6 - Comparação do desempenho em esteira (valores percentuais) em ratos normotensos (WKY) e hipertensos (SHR) ao final dos protocolos de treinamento (T) e sedentarismo (S). Significâncias ($p < 0,05$), # vs S, † vs WKY.

4.3 Efeitos da instalação da hipertensão e do treinamento sobre parâmetros hemodinâmicos de WKY e SHR jovens.

Na Tabela 3 e Figura 7 são apresentados a evolução temporal da Pressão Arterial Média (PAM) de ratos WKY e SHR jovens submetidos a 8 semanas de T e S.

Observamos que os SHR no início do protocolo experimental (fase pré-hipertensiva) partem de valores similares de PAM quando comparados aos ratos WKY (SHR= 106 ± 5 vs. WKY= 98 ± 2 mmHg) não havendo diferenças significativas entre os grupos na semana 0. Os WKY apresentaram aumentos significativos da PA idade-dependente entre a 4ª e 8ª semana (+16 mmHg e +21 mmHg, respectivamente). Por outro lado, os SHR mantidos sedentários apresentaram aumentos da PAM mais precoces e de maior intensidade já partir da 2ª. semana (+24 mmHg em relação a S0) chegando ao final das 8 semanas experimentais com aumento de aproximadamente 77 mmHg (Tabela 3 e Figura 7). Não obstante o T foi efetivo em retardar a elevação da pressão idade-dependente (significativa apenas a partir da 4ª. semana) e em reduzir o nível de hipertensão atingido nos SHR treinados entre a 4ª. e 8ª. semanas experimentais (SHR-T4= 134 ± 6 vs. SHR-S4= 157 ± 4 mmHg; SHR-T8= 164 ± 3 vs. SHR-S8= 183 ± 4 mmHg), correspondendo a quedas da PAM de 23 mmHg e 19 mmHg respectivamente.

Tabela 3 - Valores absolutos da pressão arterial média (PAM, em mmHg) dos ratos normotensos (WKY) e hipertensos (SHR), submetidos aos protocolos de treinamento (T) e sedentarismo (S) nos diferentes tempos experimentais.

Semanas	PAM (mmHg)			
	WKY S	WKY T	SHR S	SHR T
0	98 ± 2		106 ± 5	
1	100 ± 4	99 ± 5	110 ± 6	108 ± 4
2	105 ± 3	106 ± 2	$130 \pm 3^{*}\dagger$	$124 \pm 4^{*}$
4	$114 \pm 6^{*}$	$113 \pm 4^{*}$	$157 \pm 4^{*}\dagger$	$134 \pm 6^{*}\#\dagger$
8	$119 \pm 2^{*}$	$119 \pm 4^{*}$	$183 \pm 4^{*}\dagger$	$164 \pm 3^{*}\#\dagger$

Valores são médias $\pm$ EPM. n=6-12 para cada subgrupo. Significâncias (P<0,05), * vs S0, # vs S, † vs WKY.

Figura 7 - Evolução temporal da pressão arterial média (PAM em mmHg) de ratos normotensos (WKY) e hipertensos (SHR), submetidos aos protocolos de treinamento (T) e sedentarismo (S) durante 8 semanas. Significâncias ($P < 0,05$), *vs S0, #vs S, † vs WKY.

No início dos protocolos, correspondente à idade de 4 semanas, os ratos apresentaram elevada FC basal, que se mostrou ainda mais elevada nos SHR S vs. WKY S (cerca de 100 b/min, Tabela 4 e Figura 8). Em ambos os grupos, a FC foi reduzida com o aumento da idade, com quedas significativas ocorrendo já na 1ª. semana nos SHR e apenas na 4ª semana nos WKY (Tabela 4). O treinamento determinou ligeira redução da FC basal dos WKY ($P > 0,05$), mas queda significativa nos SHR-T vs. SHR-S já a partir da 4ª semana experimental (Tabela 4, Figura 8). A partir deste ponto os SHR T apresentaram normalização da FC basal, uma vez que seus valores não mais diferiam daqueles apresentados pelos grupos WKY (WKY-T4= 310 ± 8 vs. SHR-T4= 323 ± 9 b/min e WKY-T8= 312 ± 5 vs. SHR-T8= 339 ± 8 b/min).

Tabela 4 - Valores absolutos da Frequência Cardíaca (FC, b/min) dos ratos normotensos (WKY) e hipertensos (SHR), submetidos nos protocolos de treinamento (T) e sedentarismo (S) nos diferentes tempos experimentais.

Semanas	FC (b/min)			
	WKY S	WKY T	SHR S	SHR T
0	391 ± 14		$488 \pm 9^\dagger$	
1	373 ± 17	$346 \pm 11^*$	$387 \pm 8^*$	$379 \pm 13^{*\dagger}$
2	360 ± 19	$343 \pm 6^*$	$390 \pm 16^{*\dagger}$	$365 \pm 13^*$
4	$338 \pm 13^*$	$310 \pm 12^*$	$380 \pm 12^{*\dagger}$	$323 \pm 9^{*\#}$
8	$332 \pm 8^*$	$312 \pm 5^{*\#}$	$395 \pm 11^{*\dagger}$	$339 \pm 8^{*\#}$

Valores são médias $\pm$ EPM. n=6-12 para cada subgrupo. Significâncias ($p < 0,05$), * vs S0, # vs S, † vs WKY.

Figura 8. Evolução temporal da FC basal (b/min) de ratos normotensos (WKY) e hipertensos (SHR), submetidos aos protocolos de treinamento (T) e sedentarismo (S) durante 8 semanas. Significâncias ($p < 0,05$), * vs S0, # vs S, † vs WKY.

Ao final dos protocolos apenas os SHR submetidos ao treinamento aeróbio apresentaram queda significativa da PAM (de 183 ± 4 mmHg nos SHR-S8 para 164 ± 3 mmHg nos SHR-T8, Figura 9). Por outro lado, ambos os grupos, WKY e SHR, apresentaram após as 8 semanas experimentais quedas significativas da FC de repouso de cerca de 20 b/min e 56 b/min respectivamente. Final dos protocolos os SHR mantidos sedentários foram os únicos a apresentar FC basal elevada em relação aos demais grupos (Figura 9).

Figura 9 – Comparação dos valores de pressão arterial média (PAM, mmHg) e frequência cardíaca (FC, b/min) de ratos normotensos (WKY) e hipertensos (SHR), ao final dos protocolos de treinamento (T) e sedentarismo (S). Significâncias ($p < 0,05$), # vs S, † vs WKY.

4.4 Efeitos da instalação da hipertensão e do treinamento sobre a variabilidade da pressão arterial sistólica (Var-PAS) e seus componentes espectrais

Os registros sequenciais de PA foram também analisados pela análise espectral. A variabilidade da pressão arterial sistólica (Var-PAS), e seus componentes LF, HF e VLF durante as 8 semanas experimentais são apresentados nas Tabelas 5 a 8 e Figuras 10 a 13.

Aos 28 dias de idade, quando os SHR ainda se encontravam na fase pré-hipertensiva, a variabilidade da PAS já apresentava aumento significativo (WKY-S0= 17 ± 3 mmHg² vs. SHR-S0= 55 ± 4 mmHg², Tabela 5, Figura 10). Houve ao longo das 8 semanas experimentais aumento idade-dependente da variabilidade da PA nos SHR mantidos sedentários. Por outro lado, o treinamento mostrou-se eficaz em prevenir este aumento, mantendo a variabilidade da PAS na mesma faixa de valores observada na semana 0. O treinamento não causou alterações na variabilidade da PAS dos ratos WKY (Tabela 5, Figura 10). Durante todo o protocolo experimental a variabilidade dos SHR foi sempre superior à dos WKY.

Tabela 5 - Valores de variabilidade da pressão arterial sistólica (Var-PAS) dos ratos normotensos (WKY) e hipertensos (SHR), submetidos aos protocolos de treinamento (T) e sedentarismo (S) nos diferentes tempos experimentais.

Semanas	Var-PAS (mmHg ²)			
	WKY S	WKY T	SHR S	SHR T
0	17 ± 2.6		$39 \pm 9^\dagger$	
1	-	-	-	-
2	-	20 ± 2	-	$40 \pm 6^\dagger$
4	-	21 ± 2	-	$37 \pm 6^\dagger$
8	21 ± 3.50	21 ± 2	$61 \pm 5.6^{*\dagger}$	$46 \pm 6^{\dagger\#}$

Valores são médias $\pm$ EPM. n=6-12 para cada subgrupo. Significâncias (p<0,05), * vs S0, # vs S, $\dagger$ vs WKY.

Figura 10 - Evolução temporal da variabilidade da pressão arterial sistólica (Var-PAS) de ratos normotensos (WKY) e hipertensos (SHR), submetidos aos protocolos de treinamento (T) e sedentarismo (S) durante 8 semanas. Significâncias ($p < 0,05$), * vs S0, # vs S, † vs WKY.

Assim como observado para variabilidade da PAS, o componente LF dos SHR em relação aos WKY também se apresentava aumentado desde o início dos protocolos experimentais (WKY S0= 1.64 ± 0.32 mmHg² vs. SHR S0= 7.41 ± 1.22 mmHg², Tabela 6, Figura 11), com aumento adicional nos SHR-S ao longo das 8 semanas experimentais. Não obstante o treinamento foi efetivo em impedir o aumento excessivo deste parâmetro, mantendo-o em níveis similares aos valores iniciais (Figura 11). O treinamento não determinou nenhuma alteração de LF nos WKY (Tabela 6, Figura 11).

Tabela 6 - Valores do componente LF da PAS em ratos normotensos (WKY) e hipertensos (SHR), submetidos aos protocolos de treinamento (T) e sedentarismo (S) nos diferentes tempos experimentais.

Semanas	LF-PAS			
	WKY S	WKY T	SHR S	SHR T
0	1.64 ± 0.32		$7.41 \pm 1.22^\dagger$	
1	-	-	-	-
2	-	1.47 ± 0.22	-	$7.96 \pm 1.84^\dagger$
4	-	1.92 ± 0.39	-	$5.86 \pm 1.48^\dagger$
8	2.93 ± 0.61	2.32 ± 0.29	$11.80 \pm 0.97^{* \dagger}$	$7.15 \pm 1.73^{\dagger \#}$

Valores são médias $\pm$ EPM. n=6-12 para cada subgrupo. Significâncias ($p < 0,05$), * vs S0, # vs S, † vs WKY.

Figura 11 - Evolução temporal do componente LF da PAS de ratos normotensos (WKY) e hipertensos (SHR), submetidos aos protocolos de treinamento (T) e sedentarismo (S) durante as 8 semanas experimentais. Significâncias ($p<0,05$), * vs S0, # vs S, † vs WKY

Tabela 7 - Valores do componente HF da PAS de ratos normotensos (WKY) e hipertensos (SHR), submetidos aos protocolos de treinamento (T) ou sedentarismo (S) nos diferentes tempos experimentais.

Semanas	HF-PAS			
	WKY S	WKY T	SHR S	SHR T
0	1.72±0.27		4.14±0.30†	
1	-	-	-	-
2	-	1.94±0.32	-	4.63±1.55†
4	-	1.49±0.39	-	4.13±1.04†
8	1.32±0.15	1.19±0.15	4.11±0.59†	6.38±1.15*†#

Valores são médias $\pm$ EPM. $n=6-12$ para cada subgrupo. Significâncias ($p<0,05$), * vs S0, # vs S, † vs WKY.

Ao avaliarmos o componente HF da PAS notamos que à semelhança do LF e da variabilidade da PAS, os SHR também apresentavam valores elevados deste parâmetro já no início dos protocolos experimentais (SHR-S0= 4.14 ± 0.30 mmHg² vs. WKY-S0= 1.72 ± 0.27 mmHg², Tabela 7, Figura 12). Os SHR mantidos sedentários, assim como os WKY-S e WKY-T, não apresentaram mudanças ao longo do experimento, mas o treinamento determinou aumento do HF na última semana experimental (+36%) quando comparado aos SHR sedentários (Figura 12).

Figura 12 - Evolução temporal do componente HF da PAS de ratos normotensos (WKY) e hipertensos (SHR), submetidos aos protocolos de treinamento (T) ou sedentarismo (S) durante as 8 semanas experimentais. Significâncias ($p < 0,05$), * vs S0, # vs S, † vs WKY.

Ao analisarmos o componente da VLF PAS não encontramos, quando os ratos tinham 4 semanas de idade, diferenças entre os grupos SHR e WKY (Tabela 8, Figura 13). No entanto os SHR mantidos sedentários apresentaram de aumento de 226% deste componente ao final das 8 semanas experimentais. Houve também um aumento da menor intensidade no VLF dos WKY mantidos sedentários por 8 semanas (+48%, Tabela 8). Por sua vez o treinamento foi efetivo em impedir estas elevações (SHR-S8=51.21±16.76 mmHg² vs. SHR-T8= 22±3.76 mmHg²; WKY-S8= 21.08±3.52 mmHg² vs. WKY-T8= 10.32±1.27 mmHg² Figura 13), mantendo o VLF em valores semelhantes àqueles apresentados na semana 0.

Tabela 8 - Valores do componente VLF da PAS dos ratos normotensos (WKY) e hipertensos (SHR), submetidos aos protocolos de treinamento (T) ou sedentarismo (S) nos diferentes tempos experimentais.

VLF-PAS				
Semanas	WKY S	WKY T	SHR S	SHR T
0	10.31±1.92		15.89±3.87	
1	-	-	-	-
2	-	10.69±1.55	-	19.25±1.31
4	-	10.81±1.55	-	16.62±3.00
8	21.08±3.52*	10.32±1.27	51.21±16.76*†	22.00±3.76#

Valores são médias ± EPM. n=6-12 para cada subgrupo. Significâncias ($p < 0,05$), * vs S0, # vs S, † vs WKY.

Figura 13 - Evolução temporal do componente VLF da PAS de ratos normotensos (WKY) e hipertensos (SHR), submetidos aos protocolos de treinamento (T) ou sedentarismo (S) durante as 8 semanas experimentais. Significâncias ($p < 0,05$), * vs S0, # vs S, † vs WKY.

Quando comparamos, nos grupos WKY e SHR ao final dos protocolos (Figura 14), os efeitos do treinamento sobre a variabilidade da PAS e seus componentes espectrais verificamos que a hipertensão arterial cursava com elevada variabilidade da PAS por aumentar excessivamente o LF e o VLF nos ratos mantidos sedentários, com um aumento menor, mas também significativo do HF. Nos SHR o treinamento determinou normalização de variabilidade da PAS por normalizar o VLF, determinar importante redução do LF e aumentar significativamente o HF. Nos WKY o treinamento apenas determinou pequena redução do VLF, sem alterar os demais componentes espectrais, não alterando também a variabilidade da PAS.

Figura 14 - Comparação da variabilidade da PAS e seus componentes espectrais (LF, HF, VLF) ao final das 8 semanas experimentais em ratos normotensos (WKY) e hipertensos (SHR), submetidos ao treinamento (T) ou sedentarismo (S). Significâncias ($p < 0,05$), * vs WKY, # vs S0, † vs S.

4.5 Efeitos da instalação da hipertensão e do treinamento sobre a variabilidade do intervalo de pulso (Var-IP), seus componentes espectrais e sobre a razão LF/HF

A variabilidade da FC (inferida através da variabilidade do intervalo de pulso) não diferia entre os grupos WKY-S e SHR-S com 4 semanas de idade e não foi alterada pelo protocolo de sedentarismo (Tabela 9 e Figura 15). No entanto após 8 semanas experimentais, quando os ratos tinham 12 semanas de idade, a variabilidade da FC mostrava-se reduzida nos SHR-S quando comparado aos WKY-S de mesma idade (SHR-S8 = 28.52 ± 2.38 vs. WKY S8 = 18.29 ± 1.39 ms²). O treinamento aeróbio foi eficaz em aumentar a variabilidade do IP em ambos os grupos, já a partir da 2ª semana nos WKY e a partir da 4ª semana nos SHR (Figura 15). Não obstante, a variabilidade do IP nos SHR-

T mostrou-se inferior à dos WKY-T entre as semanas 2 e 8. Quando comparada a seus respectivos controles temporais, a variabilidade da FC encontrava-se em ambos os grupos significativamente elevada na 8ª. semana experimental (~60%, Tabela 9, Figura 15).

Tabela 9 - Valores referentes à variabilidade do intervalo de pulso (Var-FC) de ratos normotensos (WKY) e hipertensos (SHR), submetidos aos protocolos de treinamento (T) e sedentarismo (S) nos diferentes tempos experimentais.

Semanas	Variabilidade do IP (ms ²)			
	WKY S	WKY T	SHR S	SHR T
0	17.84±2.61		14.26±3.20	
1	-	-	-	-
2	-	29.64±3.62*	-	15.17±0.60†
4	-	32.47±4.61*	-	23.12±2.12*†
8	28.52±2.38	46.44±4.02*#	18.29±1.39†	29.42±5.78*#†

Valores são médias ± EPM. n=6-12 para cada subgrupo. Significâncias (p<0,05), * vs S0, # vs S, † vs WKY.

Figura 15 - Evolução temporal da variabilidade do intervalo de pulso (Var-IP) de ratos normotensos (WKY) e hipertensos (SHR), submetidos aos protocolos de treinamento (T) ou sedentarismo (S) durante as 8 semanas experimentais. Significâncias (p<0,05), * vs S0, # vs S, † vs WKY.

Em relação ao componente LF do IP (Tabela 10, Figura 16) observamos não haver diferenças entre os grupos experimentais na fase inicial, quando os ratos tinham 4 semanas de idade. Os SHR mantidos sedentários apresentam ao final das 8 semanas um aumento excessivo desses valores, sem alteração nos WKY-S. Por sua vez o treinamento preveniu este aumento nos SHR, mantendo o componente LF em valores similares aos da fase inicial e àqueles apresentados pelos WKY ao longo do protocolo experimental (Figura 16).

Tabela 10 - Valores em unidades normalizadas (nu) do componente LF do IP para os ratos normotensos (WKY) e hipertensos (SHR), submetidos aos protocolos de treinamento (T) e sedentarismo (S) nos diferentes tempos experimentais.

LF-IP				
Semanas	WKY S	WKY T	SHR S	SHR T
0	15.38±2.65		16.66±5.08	
1	-	-	-	-
2	-	11.86±2.41	-	14.95±3.43
4	-	15.32±3.32	-	14.17±1.52
8	16.80±2.11	11.31±2.89	25.18±2.10*†	14.66±1.88#

Valores são médias ± EPM. n=6-12 para cada subgrupo. Significâncias (p<0,05), * vs S0, # vs S, † vs WKY.

Figura 16 - Evolução temporal do componente LF do IP (em unidades normalizadas) de ratos normotensos (WKY) e hipertensos (SHR), submetidos aos protocolos de treinamento (T) e sedentarismo (S) durante as 8 semanas experimentais. Significâncias (p<0,05), * vs S0, # vs S, † vs WKY.

Apesar de ligeiramente menor, e devido à grande variabilidade de seus valores, o componente HF do IP também não diferia entre os SHR e WKY no início dos protocolos experimentais (Tabela 11, Figura 17). Não houve alterações significativas no HF dos SHR-S, WKY-S e WKY-T durante as 8 semanas experimentais, mas o treinamento determinou nos SHR-T aumento de componente HF (a partir T2 seus valores foram similares aos dos WKY), o qual atingia níveis de significância na 8ª. semana experimental. Portanto, ao final dos protocolos pudemos verificar que o HF-IP dos SHR-T8 encontrava-se aumentado em relação a seus controles sedentários (84.43±2.15 nu vs. 73.01±2.44 nu nos SHR-S8, Tabela 11, Figura 17).

Tabela 11 - Valores em unidades normalizadas (nu) do componente HF do IP para os ratos normotensos (WKY) e hipertensos (SHR), submetidos aos protocolos de treinamento (T) e sedentarismo (S) nos diferentes tempos experimentais.

HF-IP				
Semanas	WKY S	WKY T	SHR S	SHR T
0	83.67±2.87		75.43±6.49	
1	-	-	-	-
2	-	87.38±2.52	-	83.84±3.43
4	-	83.80±3.54	-	84.85±1.67
8	82.19±2.25	87.89±3.19	73.01±2.44	84.43±2.15#

Valores são médias ± EPM. n=6-12 para cada subgrupo. Significâncias (p<0,05), # vs S.

Figura 17 - Evolução temporal do componente HF do IP (em unidades normalizadas) de ratos normotensos (WKY) e hipertensos (SHR), submetidos aos protocolos de treinamento (T) ou sedentarismo (S) durante as 8 semanas experimentais. Significâncias (p<0,05), # vs S.

O cálculo da razão LF/HF para o coração mostrou que a mesma era, no início dos protocolos, ligeiramente maior nos SHR-S, mas não diferindo dos WKY-S (Tabela 12, Figura 18). Não houve alterações nos grupos mantidos sedentários, mas o treinamento determinou importante tendência à redução da razão LF/HF em ambos os grupos com queda significativa nos SHR (SHR-T8= 0.15±0.01 vs. SHR-S8= 0.26±0.04, P<0,05, Tabela 14, Figura 18).

Tabela 12 - Valores da razão entre os componentes LF e HF do IP de ratos normotensos (WKY) e hipertensos (SHR), submetidos aos protocolos de treinamento (T) ou sedentarismo (S) nos diferentes tempos experimentais.

Razão LF/HF				
Semanas	WKY S	WKY T	SHR S	SHR T
0	0.19±0.04		0.27±0.10	
1	-	-	-	-
2	-	0.14±0.03	-	0.18±0.05
4	-	0.13±0.02	-	0.17±0.02
8	0.21±0.03	0.14±0.04	0.26±0.04	0.15±0.01*#

Valores são médias ± EPM. n=3-5 para cada subgrupo. Significâncias (p<0,05), * vs S0, # vs S.

Figura 18 - Evolução temporal da razão LF/HF do IP em ratos normotensos (WKY) e hipertensos (SHR), submetidos aos protocolos de treinamento (T) ou sedentarismo (S) durante as 8 semanas experimentais. Significâncias (p<0,05), * vs S0, # vs S.

A comparação da variabilidade do IP e de seus componentes espectrais ao final dos protocolos (Figura 19) mostrou que o aumento da variabilidade da FC induzida pelo treinamento nos SHR foi devido à redução do LF e aumento do HF, com consequente redução da razão LF/HF. Nos WKY treinados embora a redução do LF e o aumento do HF, bem como a queda da razão LF/HF tenham sido de menor magnitude (não significativos, individualmente), também houve aumento significativo da variabilidade da FC (Figura 19).

Figura 19 - Comparação ao final do protocolo dos componentes de variabilidade do intervalo de pulso (Var-IP), LF-FC, HF-FC e index LF/HF de ratos normotensos (WKY) e hipertensos (SHR), submetidos aos protocolos de treinamento (T) e sedentarismo (S) durante 8 semanas. Significâncias ($p < 0,05$), # vs S, † vs WKY.

4.5.1 Efeitos da instalação da hipertensão e do treinamento sobre a sensibilidade barorreflexa espontânea

Utilizando os componentes LF do IP e LF da PAS em séries de aumentos ou quedas da PA, o programa calcula automaticamente a sensibilidade barorreflexa espontânea (sem indução farmacológica). No início dos protocolos experimentais quando os SHR ainda se encontravam na fase pré-hipertensiva, a sensibilidade barorreflexa espontânea já se mostrava significativamente reduzida quando comparada aos WKY de mesma idade, efeito este que se manteve durante as 8 semanas experimentais (Tabela 13 e Figura 20). Estes valores não foram significativamente alterados nem pelo sedentarismo, nem pelo treinamento, embora os SHR-T tenham apresentado valores

ligeiramente maiores que os SHR-S entre a 2^a. e 8^a. semanas de treinamento (Tabela 13, Figura 20).

Tabela 13 – Valores referentes ao índice do barorreflexo espontâneo calculados pelo alpha-LF de ratos normotensos (WKY) e hipertensos (SHR), submetidos aos protocolos de treinamento (T) ou sedentarismo (S) nos diferentes tempos experimentais.

Alpha-LF				
Semanas	WKY S	WKY T	SHR S	SHR T
0	0.99±0.18		0.34±0.07†	
1	-	-	-	-
2	-	0.87±0.09	-	0.44±0.13†
4	-	0.81±0.13	-	0.40±0.04†
8	0.81±0.25	0.99±0.16	0.30±0.02†	0.41±0.05†

Valores são médias ± EPM. n=6-12 para cada subgrupo. Significâncias (p<0,05), * vs S0, # vs S, † vs WKY.

Figura 20 - Evolução temporal do índice barorreflexo espontâneo calculado pelo alpha-LF nos ratos normotensos (WKY) e hipertensos (SHR), submetidos aos protocolos de treinamento (T) ou sedentarismo (S) durante as 8 semanas experimentais. Significâncias (p<0,05) † vs WKY.

Ao final das 8 semanas experimentais (Figura 21) observa-se claramente que embora o treinamento tenha determinado a instalação da bradicardia de repouso e a redução parcial da PAM nos SHR, ele não foi efetivo em aumentar a reduzida sensibilidade barorreflexa que caracteriza este grupo experimental. O treinamento também não alterou o ganho reflexo dos ratos normotensos.

Figura 21 - Comparação dos índices do baroreflexo espontâneo (alpha-LF) ao final dos protocolos experimentais em ratos normotensos (WKY) e hipertensos (SHR), submetidos ao treinamento (T) ou sedentarismo (S). Significâncias ($p < 0,05$) † vs WKY.

4.6 Efeitos da instalação da hipertensão e do treinamento sobre a estrutura vascular

Analizamos os efeitos sequenciais da hipertensão e do treinamento sobre alterações estruturais em artérias regionais que apresentam diferentes respostas de fluxo ao exercício: artéria femoral que responde ao exercício com importante vasodilatação e aumento de fluxo e artéria renal que se comporta de modo inverso, apresentando vasoconstrição e redução de fluxo sanguíneo durante exercício dinâmico. As alterações estruturais foram analisadas por alterações na espessura da parede, diâmetro interno, área de secção transversa da parede vascular (AST), razão parede/luz e alterações induzidas na deposição de colágeno.

4.6.1. Artéria femoral

A Figura 22 compara a estrutura da artéria femoral em ratos normotensos e hipertensos sedentários (nas semanas 0 e 8 dos protocolos experimentais) e após 8 semanas de treinamento. No início dos protocolos observa-se grande similaridade estrutural da artéria femoral entre SHR e WKY. No entanto ao final dos protocolos é nítido o espessamento da parede dos SHR mantidos sedentários. Não notamos grande diferenças na espessura da parede dos SHR após 8 semanas de treinamento, embora a luz vascular pareça ampliada. Praticamente não há diferenças na estrutura vascular dos WKY de diferentes idades e após o treinamento.

Figura 22 – Características estruturais da artéria femoral de normotensos (WKY) e hipertensos (SHR) sedentários (S) e treinados (T) nas semanas 0 e 8 dos protocolos experimentais. O *inset* no painel inferior esquerdo indica a barra de calibração = 10 µm.

A análise quantitativa dos efeitos da hipertensão e treinamento sobre a estrutura vascular confirmou que a espessura da parede da artéria femoral não diferia entre SHR e WKY com 4 semanas de idade (SHR S0= $29,9 \pm 0,1$ μm vs. WKY S0= $26,0 \pm 1,5$ μm , Tabela 15, Figura 23). Houve em ambos os grupos aumento idade-dependente da espessura que nos SHR atingiu níveis de significância já na 2ª semana experimental, com aumentos adicionais até a 8ª. semana; nos WKY o aumento significativo da espessura vascular foi observado apenas na 8ª. semana de sedentarismo (Tabela 15). Nos SHR o treinamento não impediu o aumento idade-dependente da espessura da femoral, mas o aumento da espessura vascular foi de menor intensidade e significativo na 4ª. semana experimental quando comparado aos SHR-S4 (Figura 23). Da 2ª. e 8ª. semana a espessura da femoral dos SHR era sempre maior que a dos WKY pareados por idade. Por outro lado o treinamento manteve inalterada a espessura da femoral dos WKY (WKY-T8= $27,7 \pm 1,1$ μm) a qual foi significativamente menor que a de seu controle sedentário (WKY-S8= $39,1 \pm 0,7$ μm , Tabela 15, Figura 23).

Observamos também que a luz vascular, quantificada pelo o diâmetro interno, era no início dos protocolos experimentais significativamente maior nos SHR-S quando comparados a seus controles temporais (SHR-S0= 217 ± 5 μm vs. WKY-S0= 176 ± 10 μm , Tabela 16, Figura 24). Nos SHR mantidos sedentários houve redução significativa da luz vascular entre as semanas 2 e 8 ($\sim 12\%$ vs. S0); por outro lado o treinamento determinou aumento marcante do diâmetro interno da artéria femoral já a partir da 2ª semana ($\sim 87\%$), com manutenção deste aumento até o final do protocolo experimental. Nos WKY-S e WKY-T também houve aumento ligeiramente menor da luz vascular durante as 8 semanas experimentais, que no entanto não se manteve nos WKY-T8 (Tabela 16, Figura 24)

No início dos protocolos experimentais a razão parede/luz da artéria femoral (calculada pela espessura da parede/diâmetro interno do vaso) de SHR e WKY apresentavam valores muito próximos ($0,13 \pm 0,01$ e $0,16 \pm 0,01$, respectivamente, Tabela 17, Figura 25). Nos WKY houve redução da razão parede/luz em todos os tempos experimentais, sem diferenças entre sedentários e treinados. Em contraste, os SHR mantidos sedentários apresentaram aumento significativo da razão parede/luz da artéria femoral já a partir da 2ª. semana, com aumento adicional na 8ª. semana experimental ($+38\%$ e $+92\%$ nos SHR-S2 e SHR-S8 vs. SHR-S0). O aumento da razão parede/luz da femoral foi completamente bloqueado pelo treinamento aeróbio (Tabela 17, Figura 25).

Ao final dos protocolos a razão parede/luz dos SHR-T era similar à dos grupos normotensos de mesma idade (Tabela 17, Figura 25).

Tabela 14 - Valores de espessura da parede da artéria femoral de ratos WKY e SHR submetidos aos protocolos de treinamento (T) e sedentarismo (S) nos diferentes tempos experimentais.

Semanas	Espessura da parede (μm)			
	WKY S	WKY T	SHR S	SHR T
0	26.0 $\pm$ 1.5		29.9 $\pm$ 0.1	
2	24.1 $\pm$ 0.6	27.9 $\pm$ 0.9	33.7 $\pm$ 2.0*†	37.8 $\pm$ 0.9*†
4	25.3 $\pm$ 0.1	20.7 $\pm$ 1.3*	38.2 $\pm$ 4.2*†	32.2 $\pm$ 0.5†
8	39.1 $\pm$ 0.7*	27.7 $\pm$ 1.1#	45.9 $\pm$ 1.1*†	42.4 $\pm$ 1.9*†

Valores são médias $\pm$ EPM. n= 3-5 para cada subgrupo. Significâncias (P<0,05), * vs S0, # vs S, † vs WKY.

Figura 23 - Evolução temporal da espessura da parede da artéria femoral de ratos WKY e SHR submetidos aos protocolos de treinamento (T) ou sedentarismo (S) durante as 8 semanas experimentais. Significâncias (P<0,05), * vs S0, # vs S, † vs WKY.

Tabela 15 - Valores do diâmetro interno da artéria femoral de ratos WKY e SHR submetidos aos protocolos de treinamento (T) ou sedentarismo (S) nos diferentes tempos experimentais.

Diâmetro interno (μm)				
Semanas	WKY S	WKY T	SHR S	SHR T
0	176 $\pm$ 10		217 $\pm$ 5 $\dagger$	
2	277 $\pm$ 13*	277 $\pm$ 10*	190 $\pm$ 13* $\dagger$	316 $\pm$ 6* $\#$ $\dagger$
4	-	274 $\pm$ 18*	205 $\pm$ 15* $\dagger$	298 $\pm$ 8* $\#$
8	279 $\pm$ 10*	213 $\pm$ 13* $\#$	190 $\pm$ 7* $\dagger$	357 $\pm$ 21* $\#$ $\dagger$

Valores são médias $\pm$ EPM. n= 3-5 para cada subgrupo. Significâncias (P<0,05), * vs S0, # vs S, $\dagger$ vs WKY.

Figura 24 - Evolução temporal da espessura do diâmetro interno da artéria femoral de ratos WKY e SHR submetidos aos protocolos de treinamento (T) ou sedentarismo (S) durante as 8 semanas experimentais. Significâncias (P<0,05), * vs S0, # vs S, $\dagger$ vs WKY.

Tabela 16 - Valores da razão parede/luz da artéria femoral de ratos WKY e SHR submetidos aos protocolos de treinamento (T) e sedentarismo (S) nos diferentes tempos experimentais.

Razão Parede/luz				
Semanas	WKY S	WKY T	SHR S	SHR T
0	0.16 $\pm$ 0.01		0.13 $\pm$ 0.01	
2	0.09 $\pm$ 0.01*	0.11 $\pm$ 0.01*	0.18 $\pm$ 0.01* $\dagger$	0.12 $\pm$ 0.003 $\#$
4	0.09 $\pm$ 0.01*	0.07 $\pm$ 0.004*	0.15 $\pm$ 0.01 $\dagger$	0.10 $\pm$ 0.003* $\#$
8	0.13 $\pm$ 0.004*	0.13 $\pm$ 0.002*	0.25 $\pm$ 0.02* $\dagger$	0.12 $\pm$ 0.01 $\#$

Valores são médias $\pm$ EPM. n=3-5 para cada subgrupo. Significâncias (P<0,05), * vs S0, # vs S, $\dagger$ vs WKY.

Figura 25 - Evolução da razão parede/luz da artéria femoral de ratos WKY e SHR submetidos aos protocolos de treinamento (T) ou sedentarismo (S) durante as 8 semanas experimentais. Significâncias ($P < 0,05$), * vs S0, # vs S, † vs WKY.

Ao compararmos ao final dos protocolos experimentais os efeitos do treinamento sobre a estrutura da artéria femoral (Figura 26), observamos que o aumento da razão parede/luz nos hipertensos sedentários foi determinado tanto pelo aumento da espessura quanto pela redução da luz vascular. Por outro lado, a normalização da razão parede/luz nos SHR-T foi essencialmente devida ao marcante aumento da luz vascular, uma vez que a espessura pouco se alterou. Já a manutenção da razão parede/luz nos WKY-T foi determinada por reduções proporcionais da espessura da parede e da luz vascular.

Figura 26 - Comparação das alterações estruturais induzidas pelo treinamento na artéria femoral de ratos normotensos (WKY) e hipertensos (SHR), ao final dos protocolos experimentais. Significâncias ($p < 0,05$), # vs S, † vs WKY.

4.6.2 Efeitos da instalação da hipertensão e do treinamento sobre a deposição de colágeno total na camada média da artéria femoral

A Figura 27 mostra a deposição de fibras de colágeno nas camadas adventícia e média da artéria femoral de ratos WKY e SHR em diferentes tempos experimentais dos protocolos de treinamento e sedentarismo. Há maciça deposição de colágeno na adventícia de todos os vasos, com deposição bastante reduzida na camada média. Em 5 campos de $500 \mu\text{m}^2$ dispostos sobre a camada média, quantificamos os efeitos da instalação da hipertensão e do treinamento sobre a densidade de fibras de colágeno que se distribuem pela média da artéria femoral.

Observamos que mesmo na fase pré-hipertensiva os SHR apresentam maior conteúdo de colágeno que os WKY pareados por idade (SHR-S0 = $64 \pm 15 \mu\text{m}^2$ vs. WKY-S0 = $10 \pm 2 \mu\text{m}^2$, correspondendo a um aumento de 6 vezes, Tabela 18, Figura 28). Houve em ambos os grupos mantidos sedentários aumento idade-dependente na deposição de colágeno na camada média da femoral, que foi mais intensa nos SHR (SHR-S8 = $203 \pm 17 \mu\text{m}^2$ vs. WKY-S8 = $125 \pm 18 \mu\text{m}^2$). O treinamento aeróbio também foi acompanhado de aumento na deposição de colágeno, mas em menor proporção do que o verificado para os ratos mantidos sedentários: SHR-T8 = $169 \pm 21 \mu\text{m}^2$ vs. WKY-T8 = $106 \pm 19 \mu\text{m}^2$, correspondendo a reduções de 17% e 15% quando comparados aos respectivos sedentários (Tabela 18, Figura 28). Durante todo o protocolo, o conteúdo de colágeno sempre foi mais elevado nos SHR quando comparado aos WKY.

Figura 27 – Fotomicrografias mostrando a deposição de colágeno na camada média da artéria femoral em ratos normotensos (WKY) e hipertensos (SHR) sedentários (semanas 0 e 8) e treinados por 8 semanas. A, adventícia; M, camada média; L, luz vascular;

Tabela 17 - Valores de deposição do colágeno total na camada média da artéria femoral de ratos WKY e SHR submetidos aos protocolos de treinamento (T) ou sedentarismo (S) nos diferentes tempos experimentais.

Semanas	Colágeno total (μm^2)			
	WKY S	WKY T	SHR S	SHR T
0	10 $\pm$ 2		64 $\pm$ 15	
2	43 $\pm$ 6	35 $\pm$ 7	106 $\pm$ 37	107 $\pm$ 28
8	125 $\pm$ 18*	106 $\pm$ 19*	203 $\pm$ 17*†	169 $\pm$ 21*

Valores são médias $\pm$ EPM. n= 3-4 ratos para cada subgrupo. Significâncias (P<0,05), * vs S0, † vs WKY.

Figura 28 - Evolução na deposição de colágeno total na camada média da artéria femoral de ratos WKY e SHR submetidos aos protocolos de treinamento (T) ou sedentarismo (S) durante as 8 semanas experimentais. Significâncias (P<0,05), * vs S0, † vs WKY.

Ao final dos protocolos experimentais (Figura 29) foi possível verificar que os animais hipertensos mantidos sedentários apresentaram aumento em 62% na deposição de colágeno total quando comparados aos normotensos sedentários (WKY-S8= 125 $\pm$ 18 μm^2 vs. SHR-S8= 203 $\pm$ 17 μm^2). Apesar da tendência à redução, o treinamento não determinou, em ambas as linhagens, alteração significativa no conteúdo de colágeno na média da artéria femoral (Figura 29).

Figura 29 - Comparação do conteúdo de colágeno total na camada média da artéria femoral de ratos normotensos (WKY) e hipertensos (SHR), ao final dos protocolos experimentais. Significâncias ($p < 0,05$), † vs. WKY.

4.6.3 Artéria renal

A Figura 30 compara a estrutura da artéria renal em ratos normotensos e hipertensos sedentários (nas semanas 0 e 8 dos protocolos experimentais) e após 8 semanas de treinamento. No início dos protocolos a principal diferença observada entre SHR e WKY foi a espessura da parede, mais elevada nos SHR. Por outro lado nem a instalação da hipertensão nem o treinamento aeróbio parecem determinar alterações marcantes na estrutura da artéria renal.

Figura 30 - Características estruturais da artéria renal de normotensos (WKY) e hipertensos (SHR) sedentários (S) e treinados (T) nas semanas 0 e 8 dos protocolos experimentais. O *inset* nos painéis inferiores indica a barra de calibração = 10 μm .

Análise quantitativa dos parâmetros estruturais mostrou que com 4 semanas de idade e ainda na fase pré-hipertensiva, a espessura da parede da artéria renal dos SHR já se apresentava bastante elevada em relação aos WKY pareados por idade (+92%, Tabela 19, Figura 31). Houve durante as 8 semanas de sedentarismo aumento adicional da espessura em ambos os grupos, mas de maior intensidade nos SHR, que apresentaram valores superiores aos dos WKY durante todo o protocolo experimental (Figura 31). O treinamento reduziu transitoriamente a espessura da artéria renal dos SHR (queda significativa entre a 2^a. e a 4^a. semana experimental) e determinou oscilações opostas nos WKY (redução em T2, mas aumento em T4). No entanto, na 8^a. semana experimental a espessura da artéria renal dos grupos treinados não diferia da observada nos respectivos grupos sedentários (Tabela 19, Figura 31).

No início dos protocolos o diâmetro interno da artéria renal também se mostrava elevado nos SHR-S quando comparado ao dos WKY-S (+42%, Tabela 20, Figura 32). As alterações induzidas pela hipertensão e pelo treinamento na luz da artéria renal se fizeram no mesmo sentido daquelas observadas para a espessura da parede, ou seja, houve aumento do diâmetro interno em ambos os grupos mantidos sedentários, o treinamento reduzindo transitoriamente (T2 a T4) a luz vascular no grupo SHR. Oscilações opostas na luz da artéria renal dos WKY-T (aumento em T2 e redução em T4) também foram observadas. Da mesma forma que o observado para a espessura da parede na 8^a. semana experimental, a luz da artéria renal dos grupos treinados não diferia daquela observada nos grupos sedentários (Tabela 20, Figura 32).

A similaridade das alterações sequenciais da espessura da parede e da luz vascular durante os protocolos de treinamento e sedentarismo (Figuras 31 e 32) determinaram a inalteração da razão parede/luz da artéria renal de SHR e WKY durante ambos os protocolos experimentais (Tabela 21 e Figura 33). Por outro lado a espessura vascular proporcionalmente maior (elevada em 92% nos SHR vs. WKY) que o diâmetro interno da artéria renal (elevada em 42% nos SHR vs. WKY) determinou razão parede/luz significativamente mais elevada nos SHR durante as 8 semanas experimentais (Figura 33).

Tabela 18 - Valores de espessura da parede da artéria renal de ratos WKY e SHR submetidos aos protocolos de treinamento (T) ou sedentarismo (S) nos diferentes tempos experimentais.

Semanas	Espessura da parede (μm)			
	WKY S	WKY T	SHR S	SHR T
0	12.7 $\pm$ 0.01		24.5 $\pm$ 0.6 $\dagger$	
2	19.01 $\pm$ 1.2*	15.8 $\pm$ 1.3*#	41.4 $\pm$ 0.6* $\dagger$	32.6 $\pm$ 0.7* $\dagger$ #
4	20.3 $\pm$ 0.1*	25.0 $\pm$ 0.5*#	28.6 $\pm$ 0.5* $\dagger$	21.4 $\pm$ 1.2*#
8	23.7 $\pm$ 0.7*	27.7 $\pm$ 1.1*	36.4 $\pm$ 0.7* $\dagger$	25.3 $\pm$ 0.8* $\dagger$

Valores são médias $\pm$ EPM. n= 2-4 ratos para cada subgrupo. Significâncias (P<0,05), * vs S0, # vs S, $\dagger$ vs WKY.

Figura 31 - Alterações sequenciais na espessura da parede da artéria renal de ratos WKY e SHR submetidos aos protocolos de treinamento (T) ou sedentarismo (S) durante as 8 semanas experimentais. Significâncias (P<0,05), * vs S0, # vs S, $\dagger$ vs WKY.

Tabela 19 - Valores do diâmetro interno da artéria renal de ratos WKY e SHR submetidos aos protocolos de treinamento (T) e sedentarismo (S) nos diferentes tempos experimentais.

Semanas	Diâmetro interno (μm)			
	WKY S	WKY T	SHR S	SHR T
0	128 $\pm$ 0.02		182 $\pm$ 5 $\dagger$	
2	224 $\pm$ 21*	172 $\pm$ 15*	310 $\pm$ 2* $\dagger$	237 $\pm$ 3*# $\dagger$
4	226 $\pm$ 9*	301 $\pm$ 3*#	226 $\pm$ 9*	158 $\pm$ 6*# $\dagger$
8	320 $\pm$ 30*	362 $\pm$ 37*	245 $\pm$ 7* $\dagger$	243 $\pm$ 11* $\dagger$

Valores são médias $\pm$ EPM. n= 2-4 para cada subgrupo. Significâncias (P<0,05), * vs S0, # vs S, $\dagger$ vs WKY.

Figura 32 - Alterações sequenciais no diâmetro interno da artéria renal de ratos WKY e SHR submetidos aos protocolos de treinamento (T) e sedentarismo (S) nos diferentes tempos experimentais. Significâncias ($P < 0,05$), * vs S0, # vs S, † vs WKY.

Tabela 20 - Valores da razão parede/luz da artéria renal de ratos WKY e SHR submetidos aos protocolos de treinamento (T) ou sedentarismo (S) nos diferentes tempos experimentais.

Semanas	Razão Parede/luz			
	WKY S	WKY T	SHR S	SHR T
0	0.09±0.0001		0.13±0.001†	
2	0.08±0.002	0.09±0.002	0.13±0.002†	0.13±0.004†
4	0.09±0.04	0.08±0.002	0.13±0.01†	0.13±0.01†
8	0.08±0.01	0.07±0.01	0.14±0.02†	0.14±0.001†

Valores são médias ± EPM. n=2-4 ratos para cada subgrupo. Significâncias ($P < 0,05$), † vs WKY.

Figura 33 – Comparação da razão parede/luz da artéria renal de ratos WKY e SHR submetidos aos protocolos de treinamento (T) e sedentarismo (S) nos diferentes tempos experimentais. Significâncias ($P < 0,05$) † vs WKY.

Ao compararmos ao final dos protocolos experimentais os efeitos do treinamento sobre a estrutura da artéria renal de SHR e WKY (Figura 34), notamos que a hipertensão foi acompanhada de importante aumento na razão parede/luz (determinada tanto pelo aumento da espessura da parede quanto pela redução de sua luz) e que o treinamento, não alterando a espessura da parede e nem o diâmetro interno do vaso, não foi eficaz em alterar a razão parede/luz da artéria renal.

Figura 34 - Comparação das alterações estruturais induzidas pelo treinamento na artéria renal de ratos normotensos (WKY) e hipertensos (SHR) ao final dos protocolos experimentais. Significâncias ($p < 0,05$) [†] vs WKY.

4.6.4 Efeitos da instalação da hipertensão e do treinamento sobre a deposição de colágeno total na camada média da artéria renal

A Figura 35 mostra a deposição de fibras de colágeno nas camadas adventícia e média da artéria renal de ratos WKY e SHR em diferentes tempos experimentais dos protocolos de treinamento e sedentarismo. Assim como o observado para a artéria femoral, há maciça deposição de colágeno na adventícia, com deposição bastante reduzida na camada média. Nestes vasos também quantificamos os efeitos da instalação

da hipertensão e do treinamento sobre a densidade de fibras de colágeno em 5 campos de $500\ \mu\text{m}^2$ dispostos sobre a camada média da artéria femoral.

Figura 35 - Fotomicrografias mostrando a deposição de colágeno na camada média da artéria renal em ratos normotensos (WKY) e hipertensos (SHR) sedentários (semanas 0 e 8) e treinados por 8 semanas. A, adventícia; M, camada média; L, luz vascular.

A quantificação da deposição de colágeno (Tabela 22, Figura 36) na camada média da artéria renal mostrou já na primeira semana de protocolo (S0), quando os ratos ainda se encontravam na fase pré-hipertensiva, valores elevados em cerca de 4 vezes no animais hipertensos (WKY= $8 \pm 2\ \mu\text{m}^2$ vs. SHR= $31 \pm 8\ \mu\text{m}^2$). Diferentemente da artéria femoral (veja Figura 28) em que ambas as linhagens apresentaram aumentos idade-dependente na deposição de colágeno, apenas os animais hipertensos apresentam aumento no conteúdo de colágeno na média da artéria renal, significativo já a partir da 2ª semana experimental, coincidindo com o aumento significativo da PAM (SHR-S2= $122 \pm 37\ \mu\text{m}^2$, Figura 36). Houve aumento adicional da deposição de colágeno entre a 2ª. e a 8ª. semanas, quando os SHR-S apresentavam valores cerca de 5 vezes maiores que os

da semana 0. Observamos também que o treinamento não determinou quaisquer alterações no conteúdo de colágeno da artéria renal de SHR e WKY (Tabela e Figura 36).

Tabela 21 - Valores de deposição do colágeno total na camada média da artéria renal de ratos WKY e SHR submetidos aos protocolos de treinamento (T) ou sedentarismo (S) nos diferentes tempos experimentais.

Semanas	Colágeno Total (μm^2)			
	WKY S	WKY T	SHR S	SHR T
0	8 $\pm$ 2		31 $\pm$ 8	
2	21 $\pm$ 6	20 $\pm$ 4	122 $\pm$ 37*†	140 $\pm$ 31*†
8	33 $\pm$ 7	72 $\pm$ 17	162 $\pm$ 42*†	169 $\pm$ 35*†

Valores são médias $\pm$ EPM. n= 3-4 ratos para cada subgrupo. Significâncias ($P<0,05$), * vs S0, † vs WKY.

Figura 36 - Evolução na deposição de colágeno total na camada média da artéria renal de ratos WKY e SHR submetidos aos protocolos de treinamento (T) ou sedentarismo (S) durante as 8 semanas experimentais. Significâncias ($P<0,05$), * vs S0, † vs WKY.

Ao final dos protocolos experimentais ambos, SHR treinados e sedentários apresentaram aumentos de cerca de 5 vezes no conteúdo de colágeno na camada média da artéria renal quando comparados aos WKY-S8 (Figura 37). O treinamento aeróbio não determinou em nenhum dos grupos nenhuma alteração significativa no conteúdo de colágeno da artéria renal.

Figura 37 - Comparação da deposição de colágeno total na camada média da artéria renal de ratos normotensos (WKY) e hipertensos (SHR), ao final dos protocolos experimentais. Significâncias ($p < 0,05$) † vs WKY.

4.6.5 Efeitos da instalação da hipertensão e do treinamento sobre a área de secção transversa da camada média nas artérias femoral e renal

Sabendo-se que a camada média das artérias musculares é composta essencialmente por músculo liso vascular além de colágeno e fibras de elastina, analisamos a área de secção transversa (AST) da camada média como um índice da musculatura vascular nas artérias femoral e renal. Observamos que o avanço da idade nos sedentários de ambos os grupos foi acompanhado de aumentos significativos da AST da artéria femoral (em T4 e T8 nos WKY; em T2, T4 e T8 nos SHR, Tabela 23 e Figura 38) assim como da artéria renal (aumentos significativos em T2, T4 e T8 para WKY e SHR, Tabela 24 e Figura 39). Observamos também que estes aumentos foram potencializados pelo treinamento na artéria femoral de ambos os grupos, com amplitude significativamente maior nos ratos hipertensos (Tabela 23, Figura 38). Por outro lado o treinamento não determinou aumentos evidentes na AST da artéria renal uma vez que a comparação T vs. S mostrava-se reduzida (na semana 2 nos WKY e semana 4 nos SHR), similar (semanas 4 e 8 nos WKY) ou ligeiramente aumentada (semanas 2 e 8 nos SHR) (valores na Tabela 24).

Tabela 22 - Valores da área de secção transversa (AST) da camada média da artéria femoral de ratos WKY e SHR submetidos aos protocolos de treinamento (T) ou sedentarismo (S) nos diferentes tempos experimentais.

Semanas	AST (μm^2)			
	WKY S	WKY T	SHR S	SHR T
0	23561 $\pm$ 401		24157 $\pm$ 572	
2	25118 $\pm$ 389	36840 $\pm$ 1609*#	28478 $\pm$ 1221*	46377 $\pm$ 1663*#†
4	31411 $\pm$ 1302*	23468 $\pm$ 1294#	33465 $\pm$ 524*	38073 $\pm$ 1109*#†
8	46598 $\pm$ 1130*	28285 $\pm$ 1896#	45229 $\pm$ 1055*	52847 $\pm$ 497*#†

Valores são médias $\pm$ EPM. n= 3-5 para cada subgrupo. Significâncias (P<0,05), * vs S0, # vs S, † vs WKY.

Figura 38 - Comparação das alterações na AST da camada média da artéria femoral induzidas pela idade e hipertensão associadas ou não ao treinamento nos diferentes grupos experimentais. Significâncias (P<0,05), * vs S0, † vs WKY.

Tabela 23 - Valores da área de secção transversa (AST) da camada média da artéria renal de ratos WKY e SHR submetidos aos protocolos de treinamento (T) e sedentarismo (S) nos diferentes tempos experimentais.

Semanas	AST (μm^2)			
	WKY S	WKY T	SHR S	SHR T
0	17118 $\pm$ 333		16012 $\pm$ 848	
2	22053 $\pm$ 1581	16240 $\pm$ 1398	23363 $\pm$ 147	30663 $\pm$ 844
4	26768 $\pm$ 1213	25376 $\pm$ 2027	26768 $\pm$ 1213	20623 $\pm$ 619
8	33149 $\pm$ 1028	34497 $\pm$ 399	34685 $\pm$ 487	47754 $\pm$ 5517

Valores são médias $\pm$ EPM. n= 2-4 para cada subgrupo. Significâncias (P<0,05), * vs S0, # vs S, † vs WKY.

Figura 39 - Comparação das alterações na AST da camada média da artéria renal induzidas pela idade e hipertensão associadas ou não ao treinamento nos diferentes grupos experimentais. Significâncias (P<0,05), * vs S0, † vs WKY

5 DISCUSSÃO

Vários trabalhos na literatura já analisaram o aumento progressivo da PA nos SHR que nascem normotensos e apresentam elevação progressiva da PA a partir da 6^a. semana até se estabilizar em níveis mantidos de hipertensão ao redor da 11^a.-12^a. semana de idade. Os dados do presente trabalho confirmam esta elevação progressiva nos SHR sedentários, mas mostraram pela primeira vez as alterações sequenciais de ambos os fatores, estrutural e neural, que determinam a instalação da hipertensão, quais sejam o aumento da razão parede/luz de artérias musculares e o aumento progressivo da atividade simpática para o coração e vasos. Nossos resultados foram ainda originais em mostrar que o treinamento aeróbio iniciado na fase pré-hipertensiva é efetivo em retardar o início da hipertensão e reduzir sua magnitude por evitar o remodelamento deletério de artérias musculares esqueléticas, mantendo inalterada a razão parede/luz e a resistência local e por bloquear o aumento progressivo da atividade simpática vasomotora e reduzir o balanço simpato-vagal ao coração.

Por outro lado, observamos também que o treinamento reduz significativamente, mas não impede a instalação da hipertensão de origem genética uma vez que o componente simpático vascular (LF da PAS) e a estrutura de artérias musculares (excesso de colágeno na femoral e razão parede/luz aumentada na renal, contribuindo de forma importante para o aumento da rigidez vascular e da resistência periférica) encontram-se significativamente elevados desde a fase pré-hipertensiva. Nossos dados mostram, portanto, que o treinamento aeróbio de baixa intensidade contribui de forma importante para reduzir e retardar os efeitos deletérios da hipertensão, mas não evita as alterações autonômicas, de geometria e composição vascular determinadas geneticamente.

Repetindo dados anteriores de nosso laboratório (AMARAL et al, 2000; 2001; MELO et al, 2003; CERONI et al, 2009; CAVALLERI et al., 2011 MASSON et al, 2014), observamos o melhor desempenho em esteira dos SHR quando comparados com os WKY pareados por idade e que o treinamento aeróbio de baixa intensidade foi eficaz em aumentar em ambos os grupos o desempenho já na 4^a semana, com elevações adicionais entre a 4^a. e a 8^a. semanas experimentais. Observamos também que o treinamento aumentou similarmente o desempenho físico de normotensos e hipertensos em esteira ergométrica. A similarmente do desempenho ao final dos protocolos (+47% nos SHR e +50% nos WKY) indicou que o estímulo aplicado foi similar para ambos os

grupos. A análise do peso corporal e do ganho ponderal dos 4 grupos durante as 8 semanas experimentais também mostrou que o treinamento e o sedentarismo não interferiram no desenvolvimento natural de ambas as linhagens e que se tratavam de animais hígidos.

Interessante foi a observação de que às 4 semanas da idade, ainda na fase pré-hipertensiva os SHR, quando comparados a seus controles pareados por idade, já apresentavam elevada FC basal, maior atividade simpática vasomotora e maior variabilidade da PA, elevado conteúdo de colágeno na camada média da artéria femoral e maior resistência no território renal, indicada pela elevada razão parede/luz. Estas observações confirmam a predisposição genética dos SHR à hipertensão mesmo quando a elevação da PA ainda não se estabeleceu (FOLKOW, 1982). Nossos dados mostraram ainda que a elevação progressiva idade-dependente da PA nos SHR sedentários a partir da 6^a. semana (correspondendo à semana 2 do protocolo experimental) é devida ao aumento progressivo da rigidez vascular (intensa deposição de colágeno na camada média de artérias musculares entre a 6^a. e 12^a. semanas de idade), a qual se soma ao aumento da resistência muscular esquelética (elevação da razão parede/luz da artéria femoral entre a 6^a. e 12^a. semanas de idade) e à já elevada resistência renal. O remodelamento vascular deletério é ainda intensificado pela elevação adicional da atividade simpática vasomotora associada ao aumento da modulação hormonal (aumentos progressivos do LF e do VLF da PAS, respectivamente, entre a 4^a. e 12^a. semanas de idade). Por outro lado, a modulação autonômica cardíaca parece não contribuir para a elevação progressiva da PA durante a instalação da hipertensão (o índice LF/HF indicativo do balanço simpato-vagal ao coração, ligeiramente elevado nos SHR-S vs. WKY-S não foi alterado da 4^a. à 12^a. semanas de idade). Estes dados confirmam observações anteriores de que a elevação da PA nos SHR depende não apenas de alterações estruturais e hipertrofia em vasos de resistência (FOLKOW, 1982; SUMITAMI et al., 1997; MULVANY, 1999; CATES et al., 2011; ARRIBAS et al., 2008), mas também de alterações do controle autonômico (MINAMI; HEAD, 1993; ZUBCEVIV et al., 2011; ABBOUD; HARWANI; CHAPLEAU, 2012), mostrando adicionalmente as adaptações verificadas a nível vascular assim como a contribuição hormonal e caracterizando a sequência temporal com que estas alterações se instalam. A sequência temporal do remodelamento vascular e associado a alterações sequenciais do controle autonômico não havia ainda sido demonstrado na literatura.

Já havíamos demonstrado anteriormente a eficácia do treinamento aeróbio em reduzir parcialmente a PA de SHR adultos nos quais o treinamento foi iniciado na fase mantida da hipertensão (3-4 meses de idade no início dos protocolos, AMARAL et al, 2000, 2001; MELO et al, 2003; FELIX & MICHELINI, 2005; CERONI et al, 2009; CAVALLERI et al, 2011; MASSON et al, 2014). No entanto a queda da PA observada ao final dos protocolos era equivalente a 6%-8% dos níveis pressóricos. Neste trabalho observamos queda da PA mais intensa (média de 12%) nos SHR em que o treinamento aeróbio iniciava-se na fase pré-hipertensiva, além do atraso de 2 semanas na instalação da hipertensão. Nossos dados foram também originais em descrever os efeitos do treinamento iniciado ainda na fase pré-hipertensiva sobre os fatores estruturais e neurais que os determinam. Observamos nos SHR treinados que o atraso na instalação (significante a partir da 8ª. semana de idade, correspondente à 4ª. semana de treinamento) assim como sua menor magnitude (redução média de cerca de 21 mmHg vs. SHR-S), foram devidas ao remodelamento eutrófico para fora da artéria femoral (aumento marcante da luz vascular sem alteração da espessura da parede e de sua área de secção transversa, levando a redução significativa da razão parede/luz e portanto da resistência muscular esquelética), associado à redução do simpático vasomotor, ao bloqueio da modulação hormonal (bloqueio da elevação idade-dependente do LF e VLF da PAS entre a 2ª. e 8ª. semanas de treinamento) e à redução tônus simpático e ao aumento do tônus parassimpático ao coração, como indicados pela queda do índice LF/LF da variabilidade do IP durante o treinamento. A circulação renal (não houve reversão do remodelamento deletério da artéria renal) assim como a rigidez arterial (conteúdo de colágeno na média da femoral e renal não foram alterados pelo treinamento) não contribuíram para o atraso na instalação e queda da PA observada nos SHR treinados.

Em trabalho recente demonstramos a eficácia do treinamento aeróbio em facilitar o controle autonômico (aumento da sensibilidade reflexa, redução da atividade simpática para coração e vasos, redução da variabilidade da PA e aumento da variabilidade da FC) de SHR adultos (MASSON et al, 2014). Os resultados agora obtidos estendem estas observações também para os SHR jovens treinados. Trabalhos anteriores de nosso laboratório também já haviam demonstrado em SHR adultos a eficácia do treinamento em reduzir a razão parede/luz de arteríolas musculares esqueléticas e cardíacas (territórios que apresentam vasodilatação durante exercício dinâmico) mas não as alterar no território renal que responde ao exercício com vasoconstrição (AMARAL et al, 2000; MELO et al,

2003; AMARAL & MICHELINI, 2011). Os resultados do presente trabalho confirmam a eficácia do treinamento em remodelar vasos de SHR jovens e estendem estas observações para as artérias musculares que irrigam estes territórios. Confirmam também a ineficácia do treinamento em remodelar a circulação renal. Embora não tenhamos quantificado o simpático nos diferentes territórios (o LF da PAS representa apenas um índice da variabilidade do simpático vasomotor como um todo), é possível que a redução da atividade simpática na femoral, assim como a liberação de fatores locais nas sessões diárias de vasodilatação durante as 8 semanas de treinamento (MELO et al, 2003; HIGASHI; YOSHIKUNI, 2004; CERONI et al, 2009) tenham contribuído para o remodelamento eutrófico para fora desta artéria que irriga a musculatura esquelética do trem posterior. A identificação dos mecanismos envolvidos nesta resposta permanece em aberto e deverá ser investigada em trabalhos posteriores. Por outro lado, nossos resultados mostrando que o remodelamento eutrófico para fora da artéria femoral e a melhora marcante do controle autonômico da circulação induzidos nos SHR treinados (ambos significante a partir da 2ª. semana de treinamento) antecedem a queda significativa da pressão arterial (observada a partir da 4ª. semana de treinamento) sugerem uma possível causa-efeito.

Em relação a nossa observação de que o treinamento aeróbio reduzia a PA também por reduzir a modulação hormonal nos SHR, encontra suporte em trabalho recente de nosso laboratório (SILVA Jr et al., 2015) em que protocolo similar de treinamento foi eficaz em reduzir a expressão de angiotensinogenio assim como a atividade os eixos vasoconstritor e vasodilatador do sistema renina-angiotensina em todos os vasos analisados: artérias femoral, renal e carótida e aorta torácica, promovendo importante ‘down-regulation’ de todo o sistema renina-angiotensina vascular.

Embora não significativa na escala de tempo analisada (8 semanas de treinamento), há nítida tendência à redução do conteúdo de colágeno na camada média de ambas as artérias dos SHR treinados. É significativa a contribuição do colágeno vascular à rigidez arterial e também significativa a contribuição do aumento da rigidez arterial à elevação dos níveis pressóricos (SCHIFFRIN, 2012; RENNA et al, 2013). Realmente nossos resultados mostraram aumento significativo de colágeno na camada média de ambas as artérias dos ratos SHR ao final dos protocolos experimentais, quando os ratos tinham 3 meses de idade. Por outro lado, observou-se redução da complacência da aorta e aumento da parede vascular em SHR com 1 mês de idade, mas estas alterações não se

correlacionavam com aumento na deposição de colágeno na parede vascular, o qual, à semelhança de nossos resultados, só era observado na fase estabelecida da hipertensão (GORP, et al., 2000, SAFAR, et al., 2001). Com relação aos efeitos do treinamento sobre o conteúdo de colágeno, a maioria das observações foram feitas em coração (THOMAS et al., 2001; ROSSONI et al., 2011; KWAK et al., 2010, KWAK, 2013). Há pouquíssimas informações na literatura relativas aos efeitos do treinamento sobre o conteúdo de colágeno vascular. Em trabalho anterior em aorta de SHR (JORDÃO et al., 2001) observamos que o treinamento aeróbio foi acompanhado de redução na expressão gênica e proteica de colágeno e elastina, as quais contribuíam para a redução da rigidez e aumentavam sua complacência, facilitando o tamponamento das oscilações pressóricas durante a ejeção do volume sistólico. Portanto, a tendência à redução do colágeno observada nos SHR treinados pode representar um importante fator para a redução da PA nos hipertensos treinados, especialmente se o treinamento for prolongado por um período maior.

É importante considerar-se que mesmo não normalizando a PA, o treinamento preveniu as alterações idade-dependentes, reduziu significativamente a variabilidade da PAS e aumentou a variabilidade do IP (indicativa da variabilidade da FC), importantes índices prognósticos que auxiliam a redução da morbimortalidade. Deve-se notar que embora não tenha normalizado a elevada variabilidade da PA dos SHR (já elevada desde a fase pré-hipertensiva), o treinamento determinou redução acentuada da mesma por reduzir o componente simpático vasomotor (LF-PAS) assim como para o simpático cardíaco (LF-IP), indicando importante redução da atividade simpática para coração e vasos. O treinamento também aumentou a modulação parassimpática ao coração (HF do IP) a partir da 2ª semana, mantendo-a neste nível até a 8ª. semana experimental. Sabe-se que com o avanço da idade há nos SHR perda de neurônios pré-ganglionares vagais cardíacos, prejudicando o tônus vagal e a capacidade do coração em corrigir alterações instantâneas da PA (CORBETT, 2013; HIGA-TANIGUCHI; FELIX; MICHELINI, 2013), o que parece ter sido corrigido pelo treinamento aeróbio. Em conjunto estas respostas se oporiam ao aumento da variabilidade da PA e à redução da variabilidade da FC induzidos pelo envelhecimento e/ou hipertensão (CERONI et al., 2009; MASSON et al., 2014), mantendo-as em níveis menores e mais próximos dos valores controles observados em indivíduos normotensos. Portanto o treinamento iniciado na fase pré-hipertensiva apresenta grande potencialidade em reduzir o elevado tônus simpático e

aumentar o tônus vagal dos SHR, bem como bloquear sua progressão deletéria que caracteriza a hipertensão e o avanço da idade (ABBOUD; HARWANI; CHAPLEAU, 2012; CABASSI, et al., 1998). Interessante observar-se que mesmo melhorando o balanço simpato-vagal ao coração, o treinamento aumentou ligeiramente a reduzida sensibilidade barorreflexa espontânea dos SHR (calculada pelo índice α LF), mas sem a alterar significativamente. No entanto deve-se ter presente que nesta fase de instalação da hipertensão, 2 estímulos contrários concorreram para modificar a sensibilidade barorreflexa: o aumento da PA, reduzindo (KRIEGER; SALGADO; MICHELINI, 1982) e o treinamento facilitando (CERONI et al., 2009; MASSON et al., 2014) o ganho do reflexo barorreceptor cardíaco. É possível que a somatória destes efeitos tenha mantido inalterada a sensibilidade barorreflexa. Isto não indica necessariamente que não houve ganho do reflexo barorreceptor cardíaco, uma vez que se trata de apenas um índice e a melhor forma de avaliação da sensibilidade barorreflexa é feita por elevações e quedas transitórias da PA induzidas pela administração de doses crescentes de fenilefrina e nitroprussiato de sódio. Utilizando esta técnica mais precisa para avaliação do reflexo barorreceptor cardíaco, vários trabalhos têm mostrado que o treinamento é bastante eficaz em aumentar o ganho reflexo e reverter a disfunção barorreflexa ocasionada pela hipertensão (BRUM et al., 2000; CERONI et al., 2009; LATERZA et al., 2007; MASSON et al., 2014). De fato, experimento em andamento em nosso laboratório com injeções *iv* de fenilefrina e nitroprussiato de sódio tem mostrado melhora da sensibilidade do reflexo barorreceptor em hipertensos jovens treinados (Ruggeri; Micheline, informação pessoal)

A elevada FC basal dos SHR jovens (cerca de 505 b/min) também indicava, como sugerido por Borguetti et al. (1998) e Abboud et al. (2012), a presença de elevado tônus simpático para o coração já na fase pré-hipertensiva, o que foi confirmado pelo aumento do componente LF e pela razão LF/HF ligeiramente maior nos SHR-S vs, WKY-S. Houve em ambos os grupos queda da FC com o avanço da idade, mas a queda foi muito mais acentuada nos SHR treinados que apresentaram inclusive normalização da FC basal entre a 4ª e 8ª semanas de treinamento. A instalação da bradicardia de repouso observada em ambos os grupos é um importante índice de treinabilidade e foi acompanhada nos SHR (e também nos WKY, em menor proporção) por redução da atividade simpática (LF do IP) e aumento da atividade vagal para o coração (HF do IP) que se refletiram na redução do balanço simpato-vagal ao coração e no aumento da variabilidade da FC. A

queda da FC basal subsequente ao treinamento também confirmou resultados anteriores de nosso laboratório (CERONI et. al, 2009; HIGA-TANIGUCHI et al, 2007; HIGA-TANIGUCHI; FÉLIX; MICHELINI, 2009).

CONCLUSÕES

Os dados do presente trabalho confirmaram que a elevação progressiva da PA nos SHR sedentários a partir da 6^a. semana de idade é causada pelo aumento sequencial da razão parede/luz de artérias musculares (fator estrutural) associado ao aumento progressivo da atividade simpática para o coração e vasos (fator neural). Nossos resultados mostraram ainda que o treinamento aeróbio iniciado na fase pré-hipertensiva é efetivo em retardar o início da hipertensão e reduzir sua magnitude por evitar o remodelamento deletério de artérias musculares esqueléticas, mantendo inalterada a razão parede/luz e a resistência local e por bloquear o aumento progressivo da atividade simpática vasomotora e normalizar o balanço simpato-vagal ao coração. Ao se opor aos efeitos deletérios da hipertensão, o treinamento aumenta a variabilidade da FC e reduz a variabilidade da PA, preservando vias autonômicas envolvidas no controle da FC e da PA, além de bloquear o remodelamento deletério de artérias musculares esqueléticas. O treinamento aeróbio iniciado precocemente contribui para o remodelamento benéfico do sistema vascular, para a melhor preservação do parassimpático e redução mais efetiva do simpático vasomotor e cardíaco.

Observamos também que o treinamento reduz significativamente, mas não impede a instalação da hipertensão de origem genética uma vez que o componente simpático vascular e a estrutura de artérias musculares (excesso de colágeno na femoral e razão parede/luz aumentada na renal, contribuindo de forma importante para o aumento da rigidez vascular e da resistência periférica) encontram-se significativamente elevados desde a fase pré-hipertensiva. Nossos dados mostram, portanto, que o treinamento aeróbio de baixa intensidade contribui de forma importante para reduzir e retardar os efeitos deletérios da hipertensão, mas não evita as alterações autonômicas, de geometria e composição vascular determinadas geneticamente.

REFERÊNCIAS *

- ABBOUD, F. M.; HARWANI, S. C.; CHAPLEAU, M. W. Autonomic neural regulation of the Immune system: Implications for hypertension and Cardiovascular Disease. **Hypertension**, v. 55, p. 755-762, 2012.
- AMARAL, S. L.; MICHELINI, L. C. Effect of gender on training-induced vascular remodeling in SHR. **Braz. J. Med. Biol. Res.**, v. 44, p. 814-826, 2011.
- 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, n. 11, 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, n. 5, p. 931-940, 2001.
- ARRIBAS, S. M.; BRIONES, A. M.; BELLINGHM, C.; GONZÁLEZ, M. C.; SALAICES, M.; LIU, K.; WANG, Y.; HINEK, A. Heightened aberrant deposition of hard-wearing elastin in conduit arteries of prehypertensive SHR is associated with increase stiffness and inward remodeling. **Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.**, v. 295, p. H2299-H2307, 2008.
- BERNARD, J. V. V.; RENNENBERG, R. J. M.W.; PEUTELLGSPERGER, C. P.; KROON, A. A.; PETER, W. L.; SCHURGERS, L. J. Mechanism of arterial remodeling: lessons from genetic diseases. **Frontiers in genetics**, vol. 3, art. 290, 2012.
- BÉZIE, Y., LAMAZIÉRE, J. M. D., LAURENT, S., CHALLANDE, P., CUNHA, R. S., BONNET, J., LACOLLEY, P. Fibronectin expression and aortic wall elastic modulus in spontaneously hypertensive rats. **Am. Heart Assoc.**, 18, 1027-1034, 1998.
- BRUM, P. C.; SILVA, G. J.; MOREIRA, E. D.; IDA, F; NEGRÃO, C. E.; KRIEGER, E. M. Exercise training increases baroreceptor gain sensitivity in normal and hypertensive rats. **Hypertension**, v. 36, n. 6, p. 1018-1022, 2000.
- CABASSI, A; VINCI, S, CALZOLARI, M; BRUSCHI, G; BORGUETTI, A. Regional sympathetic activity in pre-hypertensive phase of spontaneously hypertensive rats. **Life Science**, v. 62, p. 1111-1118, 1998.
- CASTRO, M. M.; RIZZI, E.; FIGUEIREDO-LOPES, L.; FERNANDES, K.; BENDHACK, L. M.; PITOL, D. L.; GERLACH, R. F.; TANUS-SANTOS, J. E. Metalloproteinase inhibition ameliorates hypertension and prevents vascular dysfunction and remodeling in renovascular hypertensive rats. **Atherosclerosis**, vol. 198, pg. 320-331, 2008.

*De acordo com:

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. **NBR 6023**: informação e documentação: elaboração. Rio de Janeiro, 2002.

CASTRO, M. M., RIZZI, E., PRADO, C. M., ROSSI, M. A., TANUS-SANTOS, J. E., GERLACH, R. F. Imbalance between matrix metalloproteinases and tissue inhibitor of metalloproteinases in hypertensive vascular remodeling. **Matrix Biology**, vol. 29, pg. 194-201, 2010.

CATES, M. J.; STEED, P. W.; ABDALA, A. P.; LANGTON, P. D.; PATON, J. F. Elevated vertebral artery resistance in neonatal spontaneously hypertensive rats. **J. Appl. Physiol.**, v. 111, n.1, p. 149-156, 2011.

CAVALLERI, M. T.; BURGI, K.; CRUZ, J. C.; JORDÃO, M. T.; CERONI, A.; MICHELINI, L. C. Afferent signaling drives oxytocinergic preautonomic neurons and mediates training-induced plasticity. **Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.**, v. 301, p. R958-R966, 2011.

CERONI, A.; CHAAR, L. J.; BOMBEIN, R. L.; MICHELINI, L. C. Chronic absence of baroreceptor inputs prevents training-induced cardiovascular adjustments in normotensive and spontaneously hypertensive rats. **Exp. Physiol.**, v. 94, p. 630-640, 2009.

CHAAR, L. J. A. Efeitos sequenciais do treinamento aeróbio sobre o sistema renina-angiotensina em núcleos autonômicos de ratos normotensos e hipertensos. 2012. 89 f. Dissertação (Mestrado em Fisiologia Humana) - Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2012.

CHAD, J.; GALIS, Z. S. Matrix metalloproteinase-2 and 9 differentially regulate smooth muscle cell migration and cell-mediated collagen organization. **Arterioscler. Thromb. Vascular biology**, vol. 24, pg. 54-60, 2004.

CHEN, Y. L.; LIU, Y. F.; HUANG, C. Y.; LEE, S. D.; CHAY, Y. S.; CHEN, C. C.; et al. Normalization effect of sports training on blood pressure in hypertensives. **J. Sports Sci.**, v. 28, p. 361-367, 2010.

CHOBANIAN, A. V.; BAKRIS, G. L et al.; [JOINT NATIONAL COMMITTEE ON PREVENTION, DETECTION, EVALUATION, AND TREATMENT OF HIGH BLOOD PRESSURE; NATIONAL HEART, LUNG, AND BLOOD INSTITUTE; NATIONAL HIGH BLOOD PRESSURE EDUCATION PROGRAM COORDINATING COMMITTEE](#). Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. **Hypertension**, v. 42, p. 1206-1252, 2003.

COIMBRA, R.; SANCHEZ, L. S.; POTENZA, J. M.; ROSSONI, L. V.; AMARAL, S. L.; MICHELINI, L. C. Is gender crucial for adjustment induced by exercise training in female spontaneously hypertensive rats? **Hypertension**, v. 52, n. 3, p. 514-521, 2008.

CORBETT, E. K. A.; DAVID, A. S. G.; McWILLIAM, P. N.; BATTERN, T. F. C. Age-related loss of cardiac vagal preganglionin neurons in spontaneously hypertensive rats. **Exp. Physiol.** v.92, n.6, p.1005-1013, 2013.

CULAV, E. M; CLARK, C. H; MERRILEES, M. J. Connective tissues: Matrix composition and its relevance to physical therapy. **J. Am. Phys. Therapy Assoc.**, v. 79, p. 308-319, 1999.

FANGXIONG, L. I.; SHI, R.; LIAO, M.; LI JIANZHE, L. I.; LI, S.; PAN, W.; YANG, T.; ZHANG, G. Losartan attenuates vascular remodeling of the aorta in spontaneously hypertensive rats and the underlying mechanism. **J. Center Sout Univ.**, v.35, n.8, 2010.

FEIHL, F.; LIAUDET, L.; LEVY, B. I.; WAEBER, B. Hypertension and microvascular remodeling. **European Soc. Card.**, v. 78, p. 274-285, 2008.

FÉLIX, J. V. V; MICHELINI, L. C. Training-induced pressure fall in spontaneously hypertensive rats is associated with reduced angiotensinogen m RNA expression within the nucleus tractus solitarii. **Hypertension**, v.50, p.780-785, 2007.

FOLKOW, B. Physiological aspects of primary hypertension. **Phys. Rev.**, v. 62, n.2, 1982.

GANTA, C. K.; LU, N.; HELWIG, B. G.; BLECHA, F.; GANTA, R. R.; ZHENG, L.; ROSS, C. R.; MUSCH, T. I.; FELS, R. J.; KENNEY, M. J. Central angiotensin II enhanced splenic cytokine gene expression is mediated by the sympathetic nervous system. **Am J Physiol Heart Circ Physiol.**, v. 289, p. H1683-1691, 2005.

GORP, W. V.; DORETTE, S.; SCHENAU, 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.

HEERKENS, E. H. J., IZZARD, A. S., HEAGERTY, A. M. Integrins, vascular remodeling and hypertension. **Hypertension**, v. 49, 1-4, 2007.

HIGASHI, Y.; YOSHIZUMI, M. Exercise and endothelial function: role of endothelium-derived nitric oxidase stress in healthy subjects and hypertensive patients. **Pharmacol. Ther.**, v. 102, p.87-96, 2004.

HIGA-TANIGUSHI, K. T.; MORI, E.; VIANA, F.F.; MORRIS, M.; MICHELINI, L. C. Baroreflex control of heart rate of oxytocin in the solitary-vagal complex. **Am. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.**, v. 282, p.537-545, 2002.

HIGA-TANIGUCHI, K. T.; SILVA, F. C. P.; SILVA, H. M. V.; MICHELINI, L. C.; STERN, J. E. Exercise training-induced remodeling of paraventricular nucleus (nor)adrenergic innervations in normotensive and hypertensive rats. **Am. J. Physio. Regul. Integr. Comp. Physiol.**, v.292, p.1717-1727, 2007.

HIGA-TANIGUCHI; K. T.; FÉLIX, J. V. C.; MICHELINI, L. C. Brainstem oxytocinergic modulation of heart rate control in rats: effects of hypertension and exercise training. **Exp. Physiol.**, v. 94, n.11, p. 1103-1113, 2009.

JACKSON, K.; SILVA H. M. V.; ZANG, W.; MICHELINI, L. C., STERN, J. Exercise training differentially affects intrinsic excitability of autonomic and neuroendocrine neurons in the hypothalamic paraventricular nucleus. **J. Neurophysiol.**, v. 94, p. 3211-3220, 2005.

JACOB, M. P.; BADIER-COMMANDER, C.; FONTAINE, V.; BENAZZOUG, Y.; FELDMAN, L.; MICHEL, J. B. Extracellular matrix remodeling in the vascular wall. **Pathol Biol.**, v. 49, p. 326-32, 2001.

JORDÃO, M. T.; LADD, F. V. L.; COPPI, A.; CHOPARD, R. P.; MICHELINI, L. C. Exercise training restores hypertension-induced changes in the elastic tissue of the thoracic aorta. **J. Vasc. Res.**, v. 48, p. 513-524, 2011.

JEFREY, L.; LAUGHLIN, M. H. Vasomotor responses of soleus feed arteries from sedentary and exercise-trained rats. **Am. Physiol. Soc.**, v. 99, p. 8750-7587, 1999.

JUNQUERIA, L. C.; CARNEIRO, J. **Biologia celular e molecular**. 9. Ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, 2013. 364 p.

KWAK, H. B.; KIM, J.; JOSHI, K.; YEH, A.; MARTINEZ; D. A.; LAWLER, J. M. Exercise training reduces fibrosis and matrix metalloproteinase dysregulation in aging rat heart. **The FASEB Journal.**, v. 25, 2010.

KWAK, H. B. Aging, exercise and extracellular matrix in heart. **J. Exerc. Reab.**, v. 9 (3), p. 338-347. 2013.

KRIEGER, E. M.; SALGADO, H. C.; MICHELINI, L. C. Resetting of the baroreceptors. **Int. Rev. Physiol.**, v. 26, p. 119-146, 1982.

LATERZA, M. C., DE MATOS, L. D. N. J., TROMBETTA, I. C., BRAGA, A. M. W., ROVEDA, F., ALVES, M. J. N. N., KRIEGER, E. M., NEGRÃO, C. E., RONDON, M. U. P. B. Exercise training restores baroreflex sensitivity in never-treated hypertensive rats. **Hypertension**, v. 49, p.1298-1306, 2007.

LAUGHLIN, M. H.; SCHRAGE, W. G.; MCALLISTER, R. M.; GARVERICK, H. A.; JONES, A. W. Interaction of gender and exercise training: vasomotor reactivity of porcine skeletal muscle arteries. **J. Appl. Physiol.**, v. 90, p. 216-227, 2001.

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

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

MANIOS, E.; TSIVGOULIS, G.; KOROBOKI, E.; STAMATELOPOULOS, K.; PAPAMICHAEL, C.; TOUMANIDIS, S.; STAMBOULIS, E.; VEMMOS, K.; ZAKOPOULOS, N. Impact of Prehypertension on Common Carotid Artery Intima-Media Thickness and Left Ventricular Mass. **Stroke**, 2009.

MARTINS, A. S.; CRESCENZI, A.; STERN, J. E.; BORDIN, S.; MICHELINI, L. C. Hypertension and exercise training differentially affect oxytocin and oxytocin receptor expression in the brain. **Hypertension**, v. 46, p. 1004-1009, 2005.

MARTINEZ-LEMUS, L. A.; SUN, Z.; HILL, M. A.; MEININGER, G. A. Extracellular matrix-specific focal adhesions in vascular smooth muscle produce mechanically active adhesion sites. **J. Physiol. Cell. Physiol.**, v. 295, n.1, p. C268-C278, 2008.

MASSON, G. S., COSTA, T. S. R., YSHII, L., FERNANDES, D. C., SOARES, P. P. S., LAURINDO, F. R., SCAVONE, C., MICHELINI, L. C. Time-Dependent Effects of Training on Cardiovascular Control in Spontaneously Hypertensive Rats: Role for Brain Oxidative Stress and Inflammation and Baroreflex Sensitivity. **PLOS ONE**, v. 9, issue 5, 2014.

MCARDLE, W. D.; KATCK, F. I.; KATCH, V. L. Exercício, Envelhecimento e Saúde Cardiovascular. In:_____ **Fundamentos da Fisiologia do Exercício**. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002. pg.

MELO, R. M.; MARTINHO JR., E.; MICHELINI, L. C. Training-induced, pressure-lowering effect in SHR: wide effects on circulatory profile of exercised and nonexercised muscles. **Hypertension**, v. 42, p. 851-857, 2003.

MICHELINI, L. C. Conceitos básicos sobre a pressão arterial. In: MION JR. D, OIGMAN W, NOBRE F. (Ed.). **MAPA – Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial**, 3ª. ed. São Paulo: Atheneu, 2004. p. 1-9.

MICHELINI, L. C. Differential effects of vasopressinergic and oxytocinergic preautonomic neurons on circulatory control: Reflex mechanisms and changes during exercise. **Clin. Exp. Pharmacol. Physiol**, v. 34, p. 369-376, 2007a.

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, 2007b.

MICHELINI, L. C. Regulação da pressão arterial: mecanismos neuro-hormonais. In: AIRES, M. M (Ed). **Fisiologia**. 3ª. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008. p. 571-593.

MICHELINI, L. C. Regulação a longo-prazo da pressão arterial. In: AYRES, M. M (Ed). **Fisiologia**. 3ª. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008, p 594-604. MICHELINI, L. C.; STERN, J. E. Neuronal plasticity in central autonomic networks: Role in cardiovascular control during exercise. **Exp. Physiol.**, v. 94, n. 9, p. 947-960, 2009.

MINAMI, N.; HEAD, G. A. Relationship between cardiovascular hypertrophy and cardiac baroreflex function in spontaneously hypertensive and stroke-prone rats. **J. Hypert.**, v. 11, n.5, p. 523-531, 1993.

MUELLER, P. J. Physical (in) activity-dependent alterations at the rostral ventrolateral medulla: influence on sympathetic nervous system regulation. **Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.**, v. 298, p. R1468-R1474, 2010.

MULVANY, M.J., BAUMBACH, G.L., AALKJAER, C., HEAGERTY, A.M., KORSGAARD, D.N., SCHIFFRIN, E.L. Vascular remodeling. **Hypertension**, 28, 505–506, 1996.

MULVANY, M. J. Vascular remodeling of resistance vessels: can we define this? **Card. Research**. v.41. p.9-13, 1999.

MULVANY, M., J. Small artery remodeling in Hypertension. **Basic and Clin Pharm. And Toxic.**, 100, 49-55, 2011.

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

NEGRÃO, C. E.; MOREIRA, E. D.; SANTOS, M. C.; FARAH, V. M.; KIEGER, E. M. Vagal function impairment after exercise training. **J. Appl. Physiol.**, v. 72, n. 5, p. 1749-1753, 1992.

OHANIAN, J.; LIAO, A.; FORMAN, S. P.; OHANIAN, V. Age-related remodeling of small arteries is accompanied by increased sphingomyelinase activity and accumulation of long-chain ceramides. **Phys. Rep.**, ed.2, vol.5, 2014.

OPARLL, S.; ZAMAM, M. A.; CALHOUN, D. A. Pathogenesis of hypertension. **Phys. in med.**, vol. 139, p. 761-776, 2003.

PATON, J. F. R.; RAIZADA, M. K. Neurogenic hypertension. **Exp Physiol**, v. 95, p. 569-571, 2010.

PASQUALINI, L.; SCHILLACI, G.; INNOCENTE, S.; PUCCI, G.; COSCIA, F.; SIEPI, D.; LUPATTELLI, G.; CIUFFETTI, G.; MANNARINO, E. Lifestyle intervention improves microvascular reactivity and increases serum adiponectin in overweight hypertensive patients. **Nutr. Met. Cardiovasc. Dis.**, v. 20, p. 87-92, 2010.

PESCATELLO, L. S.; FRANKLIN, B. A.; FAGARD, R.; FARQUAHR, W. B.; KELLEY, G. A.; RAY, C. A. Exercise and Hypertension. **Med. Sci. Sports. Ex.**, v. 35, p. 533-553, 2004.

POURAGEAUD, F.; DeMEY, JGR. Structural properties of rat mesenteric small arteries after 4 week exposure to elevated or reduced blood flow. **Am. J. Physiol.**, ed.273, p. 699-706, 1997.

PIALOUX, V.; BROWN, A. D.; LEIGH, R.; FRIEDENREICH, C. M.; POULIN, M. J. Effect of cardiorespiratory fitness on vascular regulation and oxidative stress in postmenopausal woman. **Hypertension**. v. 54, p. 1014-1020, 2009.

RAMOS, A.; BERTON, O.; MORMEDE, P.; CHAOULOFF, F. A multiple-test study of anxiety-related behaviours in six inbred rat strains. **Behav. Brain Res.**, v.85, n.1, p.-57-69, 1997.

RENNA, N. F.; HERAS, N.; MIATELLO, M. Pathophysiology of vascular remodeling in hypertension. **Inter. J. Hypert.**, v. 86, p. 7, 2013.

ROSSONI, L. V.; OLIVEIRA, R. A. F.; CAFFARO, R. R.; MIANA, M.; SANZ-ROSA, D.; KOIKE, M. K.; AMARAL, S. L.; MICHELINI, L. C.; LAHERA, V.; CACHOFEIRO, V. **J. Hypert.**, v.29, p. 2349-2358, 2011.

RUGGERI, A. Evolução temporal dos efeitos do treinamento aeróbio sobre o conteúdo de ácido γ -aminobutírico e glutamato em áreas de controle autonômico de ratos normotensos e hipertensos. 2011. 101 f. Dissertação (Mestrado em Fisiologia Humana) - Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2011.

SAFAR, M.; CHAMOT-CLERC, P.; DAGHER, G.; RENAUD, J. F. Pulse Pressure, Endothelium Function, and Arterial Stiffness in Spontaneously Hypertensive Rats. **Hypertension**, v.38, p. 1416-1421, 2001.

SILVA Jr, S. D.; ZAMPIERI, T.; RUGGERI, A.; CERONI, A.; ARAGÃO, D. S.; FERNANDES, F. B.; CASARINI, D. E.; MICHELINI, L. Downregulation of the vascular renin-angiotensin system by aerobic training. **Circ. J.**, v. 79, n. 6, p. 1372-1380, 2015.

SKOV, K.; FERGER, J. G.; MULVANY, M. J. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitor, a calcium antagonist and an endothelin receptor antagonist on renal afferent arteriolar structure. **Hypertension**, v.28, p.464-471, 1996.

SKOV, K.; MULVANY, M. J.; KORSGAARD, N. Renal afferent arterioles in spontaneously hypertensive rats investigated by a new perfusion technique. **Hypertension**, v.20, p.821-827, 1992.

SUMITANI, M.; CABRAL, A. M. S.; MICHELINI, L. C.; KRIEGER, E. M. In vivo adaptive responses of aorta to hypertension and aging. **Am J Physiol.** v. 273 (1Pt2) p. H96-H103, 1997.

SUNG, HAK-JOON.; JOHNSON, C. E.; LESSNER, S. M.; MAGID, R.; DRURY, D. N.; GALIS, Z. S. Matrix metalloproteinase 9 facilitates collagen remodeling and angiogenesis for vascular constructs. **Tis. Eng.**, v.11, n.1/2, 2005.

THOMAS, D. P.; COTTER, T. A.; LI, X.; McCORMICK, J.; GOSSELIN, L. E. Exercise training attenuates aging-associated increases in collagen and collagen cross-linking of the left but not the right ventricle in the rat. **Eur. J. Appl. Physiol.**, v.85, p. 164-169, 2001.

VERAS-SILVA, A. S.; MATTOS, K. C.; GAVA, N. S.; BRUM, P. C.; NEGRÃO, C. E.; KRIEGER, E. M. Low-intensity exercise training decreases cardiac output and hypertension in spontaneously hypertensive rats. **Am. J. Physiol.**, v. 273(6Pt2), p. H2627-H2631, 1997.

WATSON, P. A.; REUSCH, J. E.; MCCUNE, S. A.; LEINWAND, L. A.; LUCKEY, S. W.; et al. Restoration of CREB function is linked to completion and stabilization of adaptive cardiac hypertrophy in response to exercise. **Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.**, v. 293, p. H246-H259, 2007.

WIDDOP, R. E.; BERBERNE, A. J. M.; JARROTT, B.; LOUIS, W. J. Impaired arterial baroreceptor reflex and cardiopulmonary vagal reflex in conscious spontaneously hypertensive rats. **Hypertension**. v.8, p.269-275, 1990.

ZAMPIERI, T. T. **Efeitos sequenciais do treinamento físico sobre a plasticidade de vias ocitocinérgicas centrais em ratos normotensos e hipertensos.** 2011. 91 f. Dissertação (Mestrado em Fisiologia Humana) - Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2011.

ZUBCEVIC, J.; WAKI, H.; RAIZADA, M. K.; PATON, J. F. R. Autonomic-immune-vascular interaction: an emerging concept for neurogenic hypertension. **Hypertension**, v. 57, p. 1026-1033, 2011.