ADRIANA RUGGERI

**EVOLUÇÃO TEMPORAL DO CONTROLE AUTÔNOMICO E
RESPOSTAS CARDIOVASCULARES ASSOCIADAS EM SHR
JOVENS SUBMETIDOS AO TREINAMENTO AÉROBIO**

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

Área de Concentração: Fisiologia Humana

Orientadora: Prof^a Dr^a Lisete Compagno Michelini

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
2016

RESUMO

RUGGERI, A. **Evolução temporal do controle autonômico e respostas cardiovasculares associadas em SHR jovens submetidos ao treinamento aeróbio**. 2016. 119 f. Tese (Doutorado em Fisiologia Humana) - Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2016.

Hipertensão arterial cursa com hipertonia simpática e importante déficit do controle autonômico da circulação. O treinamento aeróbio (T) iniciado na fase crônica da hipertensão melhora parcialmente o controle autonômico induzindo apenas redução parcial da hipertonia simpática e da pressão arterial. Sabe-se que ratos hipertensos espontâneos (SHR) apresentam ligeira hipertonia simpática mesmo na fase pré-hipertensiva. Não sabemos se T realizado mais precocemente possibilitaria ou não um controle mais eficaz da circulação. É nossa hipótese que o T iniciado na fase pré-hipertensiva possa não só reduzir a atividade simpática, mas aumentar o controle vagal ao coração, melhorando a regulação autonômica nos SHR. Neste trabalho investigamos em SHR jovens e controles normotensos (WKY) os efeitos sequenciais do T sobre os parâmetros hemodinâmicos, o funcionamento dos barorreceptores arteriais (fenilefrina e nitroprussiato de sódio iv), o tônus simpático e parassimpático ao coração (duplo bloqueio, atenolol e atropina iv) e suas variabilidades (análise espectral), bem como sobre a expressão de neurônios pré-ganglionares vagais (que expressam Colina Acetil Transferase, ChAT) nos núcleos dorsal motor do vago (DMV) e ambíguo (NA) e que se projetam ao coração. SHR e WKY (com 28-30 dias) foram submetidos ao T ou sedentarismo (S) e canulados cronicamente nas semanas 0, 1, 2, 4 e 8. Após os registros funcionais, os encéfalos foram removidos para a quantificação de neurônios ChAT-positivos no DMV e NA (estereologia associada à imunoperoxidase). A participação dos aferentes periféricos na modulação dos efeitos do T foi avaliada em SHR submetidos à desnervação sinoaórtica (SAD). No início dos protocolos (semana 0) SHR estavam normotensos, mas já apresentavam redução do barorreflexo espontâneo e elevação do plateau inferior, aumento da atividade do simpático vasomotor (LF-PAS) e da variabilidade da PAS, elevado tônus simpático com aumento da razão LF/HF ao coração e elevada FC basal. Estas alterações nos SHR pré-hipertensos foram acompanhadas de inalteração da densidade neuronal, mas redução significativa do volume dos corpos celulares dos neurônios ChAT-positivos no NA e DMV. Nos WKY-S entre as semanas 0 e 2 houve aumento da densidade e do volume dos neurônios ChAT-positivos no NA, simultaneamente à redução do volume dos corpos celulares dos pré-ganglionares colinérgicos no DMV, efeitos que persistiam até a semana 8, mas que foram completamente bloqueados nos SHR-S. SHR-S apresentaram elevação progressiva da PAM (a partir de S₂) prejuízo do barorreflexo e disfunção autonômica (S₈). Nos SHR, T normalizou o barorreflexo, reverteu a disfunção autonômica, determinou instalação da bradicardia de repouso, atrasou em 2 semanas a instalação da hipertensão, reduzindo marcadamente sua magnitude. Nos SHR-T houve recuperação parcial dos neurônios colinérgicos no NA e DMV com aumento do efeito vagal e redução do balanço simpato-vagal ao coração (T₂-T₈). SAD aboliu a melhora do controle barorreflexo e a instalação da bradicardia de repouso observada nos SHR-T intactos. Nossos dados indicam que os efeitos do T são modulados pelos barorreceptores e quimiorreceptores. Quando iniciado precocemente, T corrige a disfunção baroreflexa reduz a hipertonia simpática, mantém parcialmente a tonicidade de neurônios

colinérgicos aumentando a modulação vagal ao coração e possibilitando melhor controle autonômico da circulação.

Palavras-chave: Treinamento aeróbio. SHR jovens. Controle autonômico. Adaptações cardiovasculares. Neurônios parassimpáticos pré-ganglionares.

ABSTRACT

RUGGERI, A. **Temporal evolution of autonomic control and cardiovascular responses associated in young SHR submitted of aerobic training.** 2016. 119 p. Ph.D Thesis (Human Physiology) - Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2016.

Arterial hypertension courses with sympathetic hyperactivity and marked deficits of the autonomic circulatory control. Aerobic training (T) started at the chronic phase of hypertension partially improves autonomic control, determining partial reduction of both sympathetic activity and blood pressure. It is not known whether T performed in an earlier phase results (or not) in a more efficient control of the circulation. We hypothesized that T starting at the pre-hypertensive phase reduces not only the sympathetic activity, but increases vagal outflow to the heart, thus improving autonomic cardiovascular control. In this study we investigated in young SHR and normotensive controls (WKY) the sequential T-induced effects on either hemodynamic parameters, activation of arterial baroreceptors (phenylephrine and sodium nitroprusside iv), sympathetic and parasympathetic tone to the heart (double blockade with atropine and atenolol) and their variabilities (power spectral analysis), as well as the expression of pre-ganglionic parasympathetic neurons (containing Choline acetyl transferase, ChAT) within the dorsal motor nucleus of the vagus (DMV) and nucleus ambiguus (NA) that project to the heart. SHR and WKY (aged 28-30 days) were submitted to T or kept sedentary (S) and chronically cannulated at weeks 0, 1, 2, 4 and 8. After functional recordings, brains were harvested for quantification of ChAT-positive neurons within the DMV and NA (stereology associated with immunoperoxidase assay). The role of peripheral afferents in T-induced modulatory effects was evaluated in SHR submitted to sinoaortic denervation (SAD). At the beginning of protocols (week 0), SHR showed normal blood pressure but exhibited reduced spontaneous baroreflex sensitivity with upward displacement of the inferior plateau, increased sympathetic vasomotor activity (LF-SAP) and SAP variability, augmented sympathetic tonus with increased LF/HF ratio to the heart and elevated basal HR. These responses of the pre-hypertensive SHR were accompanied by unchanged neuronal density, but significant cell body volume reduction in NA and DMV ChAT-positive neurons. WKY-S showed, between weeks 0 and 2, increased neuronal volume and density within NA ChAT-positive neurons, simultaneously with cell body volume reduction of DMV parasympathetic pre-ganglionic neurons. These effects persisted up to week 8, but were completely blocked by in SHR-S, which showed progressive increase of pressure (since S₂), baroreflex deficit and autonomic dysfunction (S₈). In SHR, T normalized both baroreflex control and autonomic dysfunction, induced resting bradycardia, delayed in 2 weeks the appearance of hypertension and markedly reduced its magnitude. SHR-T showed partial recovery of ChAT-positive neurons within the NA and DMV, with augmentation of vagal effect and reduction of sympatho-vagal balance to the heart (T₂-T₈). SAD abrogated the improvement of baroreflex control and the appearance of resting bradycardia observed in intact SHR-T. Our data indicate that T-induced effects were modulated by arterial baroreceptors and chemoreceptors. When started at the pre-hypertensive phase, T corrects baroreflex dysfunction, reduces sympathetic hyperactivity, partially maintain the tonicity of pre-ganglionic cholinergic neurons thus increasing vagal outflow to the heart and allowing a better autonomic control of the circulation.

Keywords: Aerobic training. Young SHR. Autonomic control. Cardiovascular responses. Parasympathetic pre-ganglionic neurons

1 INTRODUÇÃO

1.1 Hipertensão arterial

A hipertensão arterial é caracterizada por níveis elevados e mantidos da pressão arterial (PA) e está associada ao desenvolvimento de doenças cardiovasculares, como o acidente vascular cerebral, a aterosclerose, o infarto no miocárdio (CHOBANIAN et al., 2003; MANCIA; GRASSI, 1998; MUNTNER et al., 2002; RIBEIRO, 1996; SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2010), entre outras, como a doença renal crônica (HUANG et al., 2014).

Segundo Chobanian et al. (2003), a hipertensão arterial pode ser classificada de acordo com os níveis de pressão e a elevação dessa acima nos níveis adequados está diretamente relacionada com o aumento do risco de desenvolver doenças cardiovasculares: pacientes com valores entre 130-139/85-89 mmHg possuem duas vezes o risco aumentado, quando comparados aos indivíduos com pressão arterial abaixo de 120/80 mmHg (VASAN, et al., 2001). Essa classificação foi feita com indivíduos adultos (acima dos 18 anos) e está exposta na Tabela 1.

Tabela 1 - Classificação da pressão arterial de adultos de acordo com a 7th Joint National Committee (JNC)

Estágio	Pressão arterial sistólica (mmHg)	Pressão arterial diastólica (mmHg)
Normal	<120	<80
Pré-hipertensão	120-139	80-89
Hipertenso- Estágio I	140-159	90-99
Hipertenso- Estágio II	>160	>100

Fonte: Adaptado de 7th Joint National Committee (JNC)

De acordo com o 7th JNC (Tabela 1), os adultos pré-hipertensos não são considerados doentes, mas já têm risco de desenvolver a hipertensão arterial e, assim, devem ser acompanhados, orientados para manter hábitos saudáveis e não precisam de qualquer intervenção terapêutica de drogas. Porém, os classificados nos estágios I e II são considerados hipertensos e como tal devem ser tratados (CHOBANIAN et al., 2003).

Contabilizando os indivíduos hipertensos, dados indicam que a incidência da hipertensão chega a 15-20% da população adulta, atingindo cerca de 50% da população idosa entre 60 e 69 anos e 75% em indivíduos acima de 70 anos (CHOBANIAN et al., 2003; MANCIA; GRASSI, 1998; MUNTNER et al., 2002) e está vinculada com altas taxas de morbimortalidade (RIBEIRO, 1996). Esses dados são alarmantes, pois com a previsão para 2025 de um bilhão de habitantes no mundo, uma em cada três pessoas será hipertensa. Atualmente, no Brasil 30% da mortalidade está vinculada a hipertensão e pode ser contabilizada como 11% das causas de internações hospitalares (DATASUS do Ministério da Saúde, 2015).

Adicionalmente, de acordo com sua etiologia, a hipertensão pode ser classificada em: primária (ou essencial) ou secundária. Na hipertensão primária (90-95% dos casos em adultos) é considerada multifatorial podendo estar associada a diversos fatores como à predisposição hereditária, idade, obesidade, inatividade física e hábitos inadequados (tabagismo, ingestão excessiva de sal e bebidas alcoólicas), ou seja, a causa não é identificada pontualmente e a elevação da pressão se desenvolve gradativamente durante anos. Já, na secundária a causa é identificada pela prevalência de alguma doença ou condição pré-existente (FOLKOW, 1982; RIBEIRO, 1996).

Independente dos tipos de hipertensão (primária ou secundária) e do estágio de gravidade, as internações e tratamentos geram altos custos para indivíduos e sistemas públicos (DATASUS do Ministério da Saúde, 2015). Além disso, em muitos casos a hipertensão é refratária a diferentes tratamentos medicamentosos (TOWNSEND, 2014), o que nos leva a reconhecer a importância de se estudar mecanismos alternativos e/ou diferentes estratégias para a prevenção, retardo e tratamento da hipertensão arterial.

1.2 Hipertensão primária X treinamento aeróbio X controle autonômico

A hipertensão primária, foco de nosso estudo, pode ser condicionada por diversos fatores como o desequilíbrio do controle autonômico da circulação, com predomínio do simpático e aumento das catecolaminas circulantes (adrenalina e noradrenalina, cuja liberação é intensificada pela própria hipertonía simpática), hiperativação do sistema renina-angiotensina plasmático e tecidual, aumento dos níveis plasmáticos de vasopressina, desequilíbrio entre fatores relaxantes e contráteis derivados do

endotélio com predomínio destes últimos, aumento da resistência à insulina, alterações estruturais em vasos de resistência (pelo aumento da espessura e da razão parede/luz de artérias/arteríolas) e em capilares (rarefação) nos diferentes tecidos, maior sensibilidade ao sal, aumento da volemia, entre outros fatores (AMARAL; MICHELINI, 2011; CHOBANIAN et al., 2003; MICHELINI, 2004, 2008). Dentre os fatores mencionados, destacamos o desequilíbrio do sistema nervoso autônomo (PATON; RAIZADA, 2010), o qual é responsável pela regulação momento a momento da PA, através da inervação ao coração (eferentes das divisões simpática e parassimpática) e aos vasos de resistência e de capacitância (eferentes simpáticos; MICHELINI, 2008).

Dados da literatura têm comprovado que a prática regular de exercícios aeróbios (treinamento físico) reduz o risco de incidência de doenças cardiovasculares, como a hipertensão, a obesidade, o diabetes, doenças coronarianas entre outras, reduzindo a morbimortalidade, com importantes efeitos benéficos aos pacientes (CHOBANIAN et al., 2003; MCARDLE; KATCK; KATCH, 2002; PESCATELLO et al., 2004; RIBEIRO; ZANELLA; KOHLMANN JÚNIOR, 1996).

Os principais benefícios da prática regular da atividade aeróbia moderada em hipertensos são a redução parcial da PA, da frequência cardíaca (FC) e da atividade simpática periférica, mas os mecanismos que condicionam estes efeitos ainda não estão suficientemente elucidados. A redução da PA tem sido associada a fatores como a redução da atividade vasomotora simpática (CERONI et al., 2009; MUELLER, 2010), redução da resistência à insulina (CHEN et al., 2010), redução do volume plasmático e do débito cardíaco (VÉRAS-SILVA et al., 1997), menor reatividade vascular (PASQUALINI et al., 2010), redução da resistência muscular esquelética e da resistência periférica total (AMARAL; MICHELINI, 2011; AMARAL; ZORN; MICHELINI, 2000; MELO; MARTINHO; MICHELINI, 2003); redução da atividade do sistema renina-angiotensina-aldosterona e redução do estresse oxidativo (CHAAR, 2012; CHAAR et al., 2015; FÉLIX; MICHELINI, 2007; MASSON et al., 2014; PIALOUX et al., 2009), alteração do balanço entre fatores relaxantes e contráteis derivados do endotélio, com predomínio dos primeiros (LAUGHLIN et al., 2001), indução de genes anti-apoptóticos (WATSON et al., 2007) bem como, manutenção da integridade de barreira hematoencefálica em SHR (BUTTLE, 2016).

Entre os fatores que condicionam a redução parcial da PA e a queda da FC, grande importância tem sido dada à alteração do balanço autonômico ao coração e vasos

(MICHELINI, 2007a, b). A atividade autonômica periférica é gerada pela **alça primária** ou **bulbar** de controle cardiovascular, responsável pelo controle reflexo da circulação. Esta alça engloba os barorreceptores arteriais, vias aferentes aos centros de integração, o núcleo do trato solitário (NTS, a primeira estação sináptica no bulbo dorsal), o núcleo dorsal motor do vago (DMV) e os núcleos ambíguo (NA), rostroventrolateral caudal (CVLM) e rostroventrolateral rostral (RVLM) de localização ventral, as vias eferentes, vagal e simpática, e os efetores cardiovasculares (coração, vasos de resistência e de capacitância) (MICHELINI, 2008). Uma vez ativados pela elevação da PA, os barorreceptores excitam neurônios de segunda ordem do NTS (glutamatérgicos) que se projetam e excitam o DMV e o NA onde se situam os corpos celulares dos pré-ganglionares do parassimpático (colinérgicos) que se projetam aos pós-ganglionares localizados intramuralmente no coração. Neurônios de segunda ordem do NTS também se projetam e excitam o CVLM (neurônios GABAérgicos) que por sua vez se projetam ao RVLM, inibindo os neurônios pré-motores simpáticos (adrenérgicos e glutamatérgicos) aí localizados e que se projetam através medula espinhal e fazem sinapse com os neurônios pré-ganglionares (colinérgicos) na coluna intermediolateral da medula (IML) onde contatam os pós-ganglionares simpáticos (noradrenérgicos) que inervam coração, vasos de resistência e de capacitância. Desta forma a ativação dos barorreceptores pela elevação da PA resulta em aumento do tônus vagal e redução do tônus simpático, que são acompanhados de intensa bradicardia, redução da contratilidade cardíaca, vasodilatação arterial e venosa, as quais resultam em aumento da capacitância venosa, redução do débito cardíaco e da resistência periférica, determinando reflexamente o retorno da PA aos níveis basais. Respostas reflexas opostas são determinadas pela queda transitória da PA, com consequente desativação dos barorreceptores arteriais (MICHELINI, 2008).

Alça de controle bulbar da circulação é continuamente modulada por outra alça, a **alça secundária** ou **suprabulbar** de modulação, integrada por estruturas bulbares e hipotalâmicas. As informações aferentes carreadas pelos barorreceptores ao NTS projetam-se, via projeções noradrenérgicas ascendentes, a neurônios parvocelulares do núcleo paraventricular (PVN) do hipotálamo. Estes neurônios que são prioritariamente ocitocinérgicos e vasopressinérgicos projetam-se diretamente às áreas bulbares de integração cardiovascular (NTS, DMV, NA, RVLM) além da IML, fornecendo a base anatômica para um pronto circuito de modulação, responsável pelos ajustes finos no funcionamento da alça primária em diferentes situações como

a hipertensão, o exercício físico, o sono, a reação de stress, entre outras (DAMPNEY, 1994). Por exemplo, durante o exercício dinâmico há aumento moderado e mantido da PA, que não é acompanhado de bradicardia reflexa como o esperado pela integração primária do reflexo barorreceptor, mas de intensa taquicardia, responsável por aumentar o débito cardíaco, garantindo o aporte sanguíneo necessário para manter o desempenho físico. Trabalhos anteriores de nosso e outros laboratórios foram fundamentais em demonstrar haver adaptação do reflexo barorreceptor para níveis mais elevados de PA e FC durante o exercício dinâmico de forma a ocluir a bradicardia reflexa durante elevações da PA, favorecendo o aparecimento da resposta taquicárdica (DI CARLO; BISHOP, 1992; MICHELINI, 1994; MICHELINI; MORRIS, 1999; NEGRÃO et al., 1992; RAVEN, 2006). Demonstramos também que este ajuste na alça primária de controle cardiovascular era mediado pela ativação de projeções vasopressinérgicas descendentes do PVN ao NTS/DMV que promoviam durante exercício um deslocamento à direita e para cima da faixa de funcionamento do reflexo barorreceptor sem alterar sua sensibilidade, promovendo uma adaptação parcial do reflexo, o qual passa a atuar, durante o exercício, em níveis mais elevados de PA e FC (MICHELINI; BONAGAMBA, 1988; MICHELINI; MORRIS, 1999; MICHELINI, 2007 a, b; MICHELINI et al., 2015). Inclusive, Raven e colabs (2006) comprovaram que o deslocamento da faixa operacional do barorreceptor era proporcional às diferentes intensidades de exercício.

Além disto, partindo da informação de que o treinamento aeróbio de intensidade baixa à moderada (T) aumentava a sinalização aferente carregada pelos barorreceptores (aumento da despolarização do nervo depressor aórtico em WKY e SHR, BRUM et al., 2000), trabalhos de nosso laboratório têm demonstrado que: 1) o aumento da sinalização aferente ao NTS nos ratos treinados reflete-se no aumento da sinalização noradrenérgica ascendente do NTS a neurônios pré-autonômicos do PVN (HIGA-TANIGUCHI et al., 2007), 2) o T induz 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), 3) o T facilita o controle cardiovascular por neurônios pré-autonômicos do PVN (ocitocinérgicos e vasopressinérgicos) que se projetam ao NTS e outras áreas bulbares (MARTINS et al., 2005; MICHELINI, 2007a, b), aumentando a atividade vagal ao coração e reduzindo a atividade simpática periférica (CAVALLERI et al., 2011; CERONI et al., 2009; FÉLIX; MICHELINI, 2009; HIGA-TANIGUCHI et al., 2002), 4) o

T também reduz a expressão e a atividade do sistema renina-angiotensina em áreas centrais de controle autonômico, reduzindo a excitabilidade neuronal e a hiperatividade simpática (CHAAR et al., 2015; FÉLIX; MICHELINI, 2007), 5) há nos ratos treinados alteração do balanço autonômico, o que contribui para a bradicardia de repouso nos normotensos e hipertensos e para a redução parcial dos níveis basais de PA nos hipertensos (CAVALLERI et al., 2011; CERONI et al., 2009; MICHELINI; STERN, 2009).

Recentemente analisamos também os efeitos do T sobre a atividade gabaérgica inibitória em áreas de controle autonômico observando aumento das expressões gênica e protéica de GAD65 e GAD67 (Decarboxilases do ácido glutâmico, isoformas responsáveis pela síntese neuronal de GABA) no PVN, NTS e RVLM de SHR e WKY, evidenciando uma inibição dessas áreas, a qual era acompanhada de redução da FC basal nos grupos treinados (RUGGERI, 2011). Importante foi a observação de que o aumento no conteúdo de GABA no PVN induzido pelo T correlacionava-se negativamente com a redução da FC basal (RUGGERI, 2011), ou seja, o aumento da inibição gabaérgica nesta importante área de modulação suprabulbar facilitava a inibição da atividade simpática (PATEL; ZHENG, 2012), contribuindo de forma significativa para a instalação de bradicardia de repouso nos SHR e WKY treinados. Estas observações, feitas em SHR (o melhor modelo experimental da hipertensão primária no homem) e seus controles normotensos, confirmam que o T melhora de forma significativa o balanço simpato-vagal ao coração por reduzir a atividade simpática periférica, mas reduzindo apenas parcialmente a PA de hipertensos (redução média de 7% a 8%). Excetuando-se as observações de nosso laboratório de que o treinamento aeróbio aumenta a expressão/atividade de neurônios pré-autonômicos ocitocinérgicos do PVN que se projetam ao complexo solitário-vagal, os quais aumentam o controle vagal ao coração de indivíduos treinados por facilitar a resposta bradicárdica e induzir a bradicardia de repouso (BRAGA et al., 2000; CAVALLERI et al., 2011; HIGA et al., 2002; HIGA-TANIGUCHI et al., 2007), praticamente não há informações sobre os efeitos do treinamento nos neurônios pré-ganglionares parassimpáticos do DMV e NA, os quais se projetam diretamente ao coração e regulam a FC. Na realidade, a grande maioria dos trabalhos objetivando o estudo dos efeitos do treinamento sobre a melhora do controle autonômico em doenças cardiovasculares têm se restringido a seus efeitos sobre a hiperatividade simpática (AGARWAL et al., 2011; CERONI et al., 2009; CHOBANIAN et al., 2003;

NEGRÃO et al., 2015; PAN et al., 2007; PATEL; ZHENG, 2012; PESCATELLO et al., 2004; ZUCKER et al., 2009) com pouca ou nenhuma atenção os efeitos do treinamento sobre a atividade parassimpática ao coração.

1.3 Treinamento físico em hipertensos jovens

A grande maioria dos estudos objetivando a análise dos mecanismos determinantes dos efeitos benéficos do treinamento sobre o controle autonômico da circulação em hipertensos foram iniciados quando os animais já se encontravam na fase crônica da hipertensão arterial (3 ou mais meses de idade). Comprovam, sem dúvida, a eficácia do T em reverter/corrigir alguns dos déficits funcionais apresentados pelos hipertensos, mas o início do T na fase mantida da hipertensão não resulta em ganho expressivo no controle pressórico. Demonstramos também que o T por 8 ou 12 semanas de SHR iniciado aos 3-4 meses de idade melhora parcialmente o controle autonômico, induzindo apenas redução parcial da hipertonia simpática (CHAAR et al., 2015; MASSON et al., 2014). Sendo a hipertensão uma doença crônica que necessita de terapia continuada, e, uma vez estabelecida não apresenta cura, torna-se importante a busca por condutas alternativas que corrijam o controle autonômico, reduzam acentuadamente os níveis pressóricos e/ou retardem seu aparecimento.

Considerando-se as constatações acima, é nossa hipótese de trabalho que o T de SHR iniciado ainda na fase pré-hipertensiva (~4 semanas de idade) possa não só reduzir a atividade simpática, mas também aumentar a modulação parassimpática ao coração, corrigindo mais efetivamente muitos dos déficits funcionais desencadeados pela hipertensão, além de impedir e/ou retardar o aparecimento dos mesmos. Estas adaptações contribuiriam para um controle mais eficaz dos níveis pressóricos e, portanto, para a melhoria da qualidade de vida dos hipertensos. A importância de se avaliar nos SHR os efeitos do treinamento sobre a expressão/atividade das eferências vagais ao coração reside na observação de Corbett et al. (2007) sobre a perda de neurônios pré-ganglionares parassimpáticos que se projetam ao coração induzida pelo desenvolvimento/envelhecimento dos SHR.

Muito pouco se sabe sobre alterações funcionais e possíveis mecanismos desencadeados pelo T iniciado na fase pré-hipertensiva. Neste trabalho objetivamos analisar, em SHR jovens e seus controles normotensos (WKY), os efeitos do exercício repetitivo sobre os parâmetros hemodinâmicos, o funcionamento dos barorreceptores

arteriais, o tônus simpático e parassimpático ao coração e suas variabilidades, bem como sobre a expressão/atividade dos neurônios pré-ganglionares parassimpáticos que expressam a Colina acetiltransferase (ChAT, enzima presente no neurônio, responsável pela síntese final do neurotransmissor/mediador colinérgico, a Acetilcolina) no NA e DMV, áreas autonômicas em que se situam seus corpos celulares e que integram a alça bulbar de controle cardiovascular. Além disso, como experimentos recentes de nosso laboratório têm indicado que efeitos do T sobre parâmetros funcionais e mesmo sobre a expressão/atividade de diferentes neurotransmissores (GABA, Glutamato, BDNF, ocitocina, etc), bem como componentes do sistema renina-angiotensina em áreas centrais de controle cardiovascular têm decurso temporal específico, apresentando muitas vezes respostas bastante precoces (CHAAR, 2012; MASSON et al., 2014; RUGGERI, 2011; SILVA JÚNIOR, 2010; SILVA JÚNIOR et al., 2015; ZAMPIERI, 2010), pretendemos também estudar nos SHR e WKY jovens os efeitos sequenciais induzidos pelo treinamento sobre os parâmetros acima enunciados.

Além disto, considerando-se observações anteriores de nosso laboratório obtidas em SHR adultos de que os efeitos cardiovasculares induzidos pelo treinamento são mediados pela informação aferente carregada pelos barorreceptores e quimiorreceptores arteriais (CAVALLERI et al., 2011; CERONI et al., 2009; CRUZ et al., 2013), pretendemos também investigar a participação desses receptores na mediação das respostas cardiovasculares e na expressão dos neurônios pré-ganglionares ChAT-positivos nos SHR jovens submetidos ao treinamento.

1.4 Escolha da Acetilcolina (*ChAT*) como marcador de neurônio colinérgico

A escolha da ChAT como marcador dos neurônios colinérgicos deveu-se ao fato de que a Acetilcolina é formada dentro das terminações nervosas pela ação da ChAT a partir da colina, captada pelos neurônios pré-sinápticos através de transportadores específicos. Nos neurônios, a colina é acetilada pela ChAT, a qual transfere o grupo acetil da acetil-coenzima A. A velocidade de síntese desse neurotransmissor é determinada pelo transportador de colina, que regula a quantidade da Ach liberada. A Ach, armazenada em vesículas sinápticas, é liberada por exocitose, após influxo de Ca^{2+} desencadeado pelo impulso elétrico. A ACh liberada difunde-se pela fenda

sináptica e se combina com seus receptores na célula pós-sináptica, enquanto o excedente é rapidamente degradado pela acetilcolinesterase, formando acetil-CoA e colina, a qual é recaptada pelo transportador, ficando disponível para nova formação de acetilcolina (Figura 1; HANG, et al., 2007). Desta forma, optamos por quantificar o conteúdo de ChAT intraneuronal como um marcador dos efeitos do treinamento sobre a densidade de neurônios colinérgicos e consequentemente sobre a atividade vagal cardíaca.

Figura 1 - Esquema da síntese e degradação da Acetilcolina.
Adaptado de Hang. et al., 2007.

6 CONCLUSÃO

Nossos dados indicam que o treinamento aeróbio de baixa a moderada intensidade, iniciado precocemente ainda na fase pré-hipertensiva, normaliza a sensibilidade barorreflexa, melhora substancialmente o controle autonômico do coração aumentando a expressão/atividade de neurônios pré-ganglionares parassimpáticos localizados no núcleo ambiguo, os quais controlam essencialmente a frequência cardíaca. Estas adaptações aumentam a atividade vagal simultaneamente à redução da elevada atividade simpática determinada geneticamente e observada nos SHR mesmo antes da instalação da hipertensão. Em conjunto estes efeitos determinam a instalação da bradicardia de repouso, com completa normalização da frequência cardíaca nos SHR jovens treinados, além de contribuir para retardar o aparecimento da hipertensão e determinar uma redução de maior magnitude nos níveis tensionais do que aquela observada quando treinamento similar é iniciado após o estabelecimento da fase crônica da hipertensão. Como sabemos, cada mmHg de redução da pressão arterial representa um grande ganho para evitar fatores de risco que levam à morbimortalidade.

Além disso, nossos dados mostraram que as informações aferentes carreadas pelos barorreceptores e quimiorreceptores periféricos constituem importantes fatores em desencadear nos SHR jovens os efeitos benéficos do treinamento aeróbio sobre o controle autonômico da circulação.

REFERÊNCIAS*

- AGARWAL, D.; WELSCH, M. A.; KELLER, J. N.; FRANCIS, J. Chronic exercise modulates RAS components and improves balance between pro- and anti-inflammatory cytokines in the brain of SHR. **Basic Res. Cardiol.**, v. 106, n. 6, p.1069–1085, 2011.
- AKSELROD, S.; GORDON, D.; UBEL, F. A.; SHANNON, D. C.; BERGER, A. C.; COHEN, R. J. Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. **Science**. v. 213, n. 4504, p. 220-222, 1981.
- AMARAL, S. L.; ZORN, T. M. T.; MICHELINI, L. C. Exercise training normalizes wall-to-lumen ratio of 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.; 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.
- AMARAL, S. L.; MICHELINI, L. C. Effect of gender on training-induced vascular remodeling in SHR. **Braz. J. Med. Biol. Res.**, v. 44, n. 9, p. 814–826, 2011.
- ANDERSEN, B. B.; FABRICIUS, K.; GUNDERSEN, H. J.; JELSING, J.; STARK, A. K. No change in neuron numbers in the dentate nucleus of patients with schizophrenia estimated with a new stereological method--the smooth fractionator. **J. Anat.** v. 205, n. 4, p. 313–321, 2004.
- BOYETT, M. R.; D'SOUZA, A.; ZHANG, H.; MORRIS, G. M.; DOBRZYNSKI, H.; MONFREDI, O. Viewpoint: is the resting bradycardia in athletes the result of remodeling of the sinoatrial node rather than high vagal tone?. **J. Appl. Physiol.** .v. 114, n. 9, p.1351-1355, 2013.
- BRAGA, D. C.; MORI, E.; HIGA, K. T.; MORRIS, M.; MICHELINI, L. C. Central oxytocin modulates exercise-induced tachycardia. **Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.**, v. 278, n. 6, p. R1474-R1482, 2000.
- BRUM, P. C.; DA 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.
- BUTTLE, L. **A disfunção da barreira hematoencefálica em SHR é normalizada pelo treinamento aeróbico de baixa a moderada intensidade.** 2016. 108 f. Tese (Doutorado em Fisiologia Humana) – Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2016.

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

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, n. 4, p. R958-R966, 2011.

CERONI, A. **Influência da Enzima Conversora da Angiotensina no Controle Reflexo da Pressão Arterial em Camundongos Geneticamente Modificados para Enzima Conversora da Angiotensina**. 2004. 110 f. Dissertação (Doutorado em Medicina) - Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, 2004.

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, n. 6, p. 630–640, 2009.

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

CHAAR, L. J.; ALVES, T. P.; BATISTA JUNIOR, A. M.; MICHELINI, L. C. Early Training-Induced Reduction of Angiotensinogen in Autonomic Areas-The Main Effect of Exercise on Brain Renin-Angiotensin System in Hypertensive Rats. **PLoS One**. v.10, n. 9, p. e0137395, 2015.

CHEN, Y. L.; LIU, Y. F.; HUANG, C. Y.; LEE, S. D.; CHAN, Y. S.; CHEN, C. C. HARRIS, B.; KUO, C. H. Normalization effect of sports training on blood pressure in hypertensives. **J. Sports Sci.**, v. 28, n. 4, p. 361–367, 2010.

CHOBANIAN, A. V.; BAKRIS, G. L.; BLACK, H. R.; CUSHMAN, W. C.; GREEN, L. A.; IZZO, J. L. JR.; JONES, D. W.; MATERSON, B. J.; OPARIL, S.; WRIGHT, J. T. JR.; ROCCELLA, E. J. Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. **Hypertension**, v. 42, n. 6, p. 1206–1252, 2003.

CIRIELLO, J.; CALARESU, F. R. Distribution of vagal cardioinhibitory neurons in the medulla of the cat. **Am. J. Physiol.**, v. 238, n. 1, p. R57-R64, 1980.

CIRIELLO, J.; CALARESU, F. R. Medullary origin of vagal preganglionic axons to the heart of the cat. **J. Auton. Nerv. Syst.**, v. 5, n. 1, p. 9-22, 1982.

COOTE, J. H. Myths and realities of the cardiac vagus. **J. Physiol.**, v. 591, n. 17, p. 4073-4085, 2013.

COOTE, J. H.; WHITE, M. J. CrossTalk proposal: bradycardia in the trained athlete is attributable to high vagal tone. **J Physiol.** v. 593, n. 8, p.1745-1747, 2015.

CORBETT, E. K.; MARY, D. A.; MCWILLIAM, P. N.; BATTEN, T. F. Age-related loss of cardiac vagal preganglionin neurons in spontaneously hypertensive rats. **Exp. Physiol.** v. 92, n. 6, p.1005-1013, 2007.

CRUZ, J. C.; CAVALLERI, M. T.; CERONI, A.; MICHELINI, L. C. Peripheral chemoreceptors mediate training- induced plasticity in paraventricular nucleus pre-autonomic oxytocinergic neurons. **Exp Physiol.** v. 98, n. 2, p. 386-396, 2013.

DAMPNEY, R. A. Functional organization of central pathways regulating the cardiovascular system. **Physiol. Rev.**, v. 74, n. 2, p. 323-364, 1994.

DATASUS. Ministério da Saúde. Disponível em <<http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php>>. Acesso: 10 jan. 2015.

DE FERRARI, G. M.; CRIJNS, H. J.; BORGGREFE, M.; MILASINOVIC, G.; SMID, J.; ZABEL, M.; GAVAZZI, A.; SANZO, A.; DENNERT, R.; KUSCHYK, J.; RASPOPOVIC, S.; KLEIN, H.; SWEDBERG, K.; SCHWARTZ, P. J. Chronic vagus nerve stimulation: a new and promising therapeutic approach for chronic heart failure. **Eur. Heart J.**, v. 32, n. 7, p. 847-855, 2011.

DI CARLO, S. E.; BISHOP, V. S. Onset of exercise shifts operating point of arterial baroreflex to higher pressures. **Am. J. Physiol.**, v. 262, n. 1, pt.2, p. H303-H307, 1992.

DUFLOTH, D. L.; MORRIS, M.; MICHELINI, L. C. Modulation of exercise tachycardia by vasopressin in the nucleus tractus solitarius. **Am. J. Physiol.**, v. 273, n. 4, pt. 2, p. R1271-R1282, 1997.

D'SOUZA, A.; SHARMA, S.; BOYETT, M. R. CrossTalk opposing view: bradycardia in the trained athlete is attributable to a downregulation of a pacemaker channel in the sinus node. **J. Physiol.**, v. 593, n. 8 , p. 1749-1751, 2015.

ESLER, M. The sympathetic system and hypertension. **Am. J. Hypertens.**, v. 13 , n. 6, pt. 2, p. 99S-105S, 2000.

FÉLIX, J. V.; MICHELINI, L. C. Training-induced pressure fall in spontaneously hypertensive rats is associated with reduced angiotensinogen mRNA expression within the nucleus tractus solitarii. **Hypertension**, v. 50, n. 4, p. 780-785, 2007.

FERREIRA, J. C.; ROLIM, N. P.; BARTHOLOMEU, J. B.; GOBATO, C. A.; KOKUBUN, E.; BRUM, P. C. Maximal lactate steady state in running mice: effect of exercise training. **Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.**, v. 34, n. 8, p. 760-765, 2007.

FOLKOW, B. Physiological aspects of primary hypertension. **Physiol. Rev.**, v. 62, n. 2, p. 347-504, 1982.

FORD, T. W.; BENNETT, J. A.; KIDD, C.; MCWILLIAM, P. N. Neurones in the dorsal motor vagal nucleus of the cat with non-myelinated axons projecting to the heart and lungs. **Exp. Physiol.**, v. 75, n. 4, p. 459-473, 1990.

GAVA, N. S.; VÉRAS-SILVA, A. S.; NEGRÃO, C. E.; KRIEGER, E. M. Low-intensity exercise training attenuates cardiac beta-adrenergic tone during exercise in spontaneously hypertensive rats. **Hypertension**. v. 26, n. 6, pt. 2, p.1129-1133, 1995.

GEIS, G. S.; WURSTER, R. D. Cardiac responses during stimulation of the dorsal motor nucleus and nucleus ambiguus in the cat. **Circ. Res.**, v. 46, n. 5, p. 606-611, 1980a.

GEIS, G. S.; WURSTER, R. D. Horseradish peroxidase localization of cardiac vagal preganglionic somata. **Brain Res.**, v. 182, n. 1, p. 19-30, 1980b.

GOURINE, A. V.; MACHHADA, A.; TRAPP, S.; SPYER, K. M. Cardiac vagal preganglionic neurones: An update. **Auton. Neurosci.**, v. 199, p. 24-28, 2016.

GUNDERSEN, H. J.; BAGGER, P.; BENDTSEN, T. F.; EVANS, S. M.; KORBO, L.; MARCUSSEN, N.; MOLLER, A.; NIELSEN, K.; NYENGAARD, J. R.; PAKKENBERG, B.; SPRENSSEN, F. B.; VESTERBY, A.; WEST, M. J. The new stereological tools: Disector, fractionator, nucleator and point sampled intercepts and their use in pathological research and diagnosis. **APIMS**, v. 96, n. 10, p. 857-881, 1988.

GUNDERSEN, H. J.; JENSEN, E. B.; KIEU, K.; NIELSEN, J. The efficiency of systematic sampling in stereology-reconsidered. **J. Microsc.**, v. 193, pt. 3, p. 199-211, 1999.

GUNDERSEN, H. J. The smooth fractionator. **J. Microsc.**, v. 207, pt. 3, p. 191-210, 2002.

HANG, H. P.; DALE, M. M.; RITTER, J. M.; FLOWER, R. J. Mediadores e sistema nervoso autônomo. In: _____ **Farmacologia**. 6.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2007. Cap. 9, p. 131-143.

HANG, H. P.; DALE, M. M.; RITTER, J. M.; FLOWER, R. J. Transmissão colinérgica. In: _____ **Farmacologia**. 6.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2007. Cap. 10, p. 144-167.

HIGA, K. T.; MORI, E.; VIANA, F. F.; MORRIS, M.; MICHELINI, L. C. Baroreflex control of heart rate by oxytocin in the solitary vagal complex. **Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.**, v. 282, n. 2, p. R537-545, 2002.

HIGA-TANIGUCHI, K. T.; SILVA, F. C.; SILVA, H. M.; MICHELINI, L. C.; STERN, J. E. Exercise training-induced remodeling of paraventricular nucleus (nor)adrenergic innervation in normotensive and hypertensive rats. **Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.**, v. 292, n. 4, p. 1717-1727, 2007.

HIGA-TANIGUCHI, K. T.; FÉLIX, J. V.; 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.

HUANG, Y.; CAI, X.; ZHANG, J.; MAI, W.; WANG, S.; HU, Y.; REN, H.; XU, D. Prehypertension and Incidence of ESRD: a systematic review and meta-analysis. **Am. J. Kidney Dis.**, v. 63, n. 1, p. 76-83, 2014.

ICHIGE, M. H.; SANTOS, C. R.; JORDÃO, C. P.; CERONI, A.; NEGRÃO, C. E.; MICHELINI, L. C. Exercise training preserves vagal preganglionic neurones and restores parasympathetic tonus in heart failure. **J. Physiol.**; 2016 [IN PRESS].

JACKSON, K.; SILVA, H. M.; 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, n. 5, p. 3211-3220, 2005.

JORDÃO, M. T.; LADD, F. V.; COPPI, A. 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, n. 6, p. 513-524, 2011.

KRIEGER, E. M.; DA SILVA, G. J.; NEGRÃO, C. E. Effects of exercise training on baroreflex control of the cardiovascular system. **Ann. N. Y. Acad. Sci.**, v. 940, p. 338-347, 2001.

KRIEGER, E. M. Neurogenic hypertension in rat. **Circ. Res.**, v.15, p. 511-521, 1964.

KULIKOV, A.; AGUERRE, S.; BERTON, O.; RAMOS, A.; MORMEDE, P.; CHAOULOFF, F. Central serotonergic systems in the spontaneously hypertensive and Lewis rat strains that differ in the elevated plus-maze test anxiety. **J. Pharmacol. Exp. Ther.**, v. 281, n. 2, p. 775-784, 1997.

LA ROVERE, M. T.; BIGGER, J. T. JR.; MARCUS, F. I.; MORTARA, A.; SCHWARTZ, P. J. Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of totalcardiac mortality after myocardial infarction. **Lancet.** v. 351, n. 9101, p. 478-484, 1998.

LATARO, R. M.; SILVA, C. A.; FAZAN, R. JR.; ROSSI, M. A.; PRADO, C. M.; GODINHO, R. O.; SALGADO, H. C. Increase in parasympathetic tone by pyridostigmine prevents ventricular dysfunction during onset of heart failure. **Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.**, v. 305, n. 8, p. 908-916, 2013.

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, n. 1, p. 216-227, 2001.

LI, M.; ZHENG, C.; SATO, T.; KAWADA, T.; SUGIMACHI, M.; SUNAGAWA, K. Vagal nerve stimulation markedly improves long-term survival after chronic heart failure in rats. **Circulation.** v. 109, n. 1, p. 120- 124. 2004.

MANCIA, G.; GRASSI, G. Antihypertensive treatment: past, present and future. **J. Hypertens. Suppl.**, v. 16, n. 1, p. S1-S7, 1998.

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, n. 4, p. 1004-1009, 2005.

MASSON, G. S.; COSTA, T. S.; YSHII, L.; FERNANDES, D. C.; SOARES, P. P.; 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, n. 5, p. e94927, 2014.

MASSON, G. S.; NAIR, A. R.; SILVA SOARES, P. P.; MICHELINI, L. C.; FRANCIS, J. Aerobic training normalizes autonomic dysfunction, HMGB1 content, microglia activation and inflammation in hypothalamic paraventricular nucleus of SHR. **Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.**, v. 309, n. 7, p. H1115-H1122, 2015.

MASTITSKAYA, S.; MARINA, N.; GOURINE, A.; GILBEY, M. P.; SPYER, K. M.; TESCHEMACHER, A. G.; KASPAROV, S.; TRAPP, S.; ACKLAND, G. L.; GOURINE, A. V. Cardioprotection evoked by remote ischaemic preconditioning is critically dependent on the activity of vagal pre-ganglionic neurones. **Cardiovasc. Res.**, v. 95, n. 4, p. 487-494, 2012.

MCALLEN, R. M.; SPYER, K. M. The location of cardiac vagal preganglionic motoneurons in the medulla of the cat. **J. Physiol.**, v. 258, n. 1, p.187-204, 1976.

MCALLEN, R. M.; SPYER, K. M. The baroreceptor input to cardiac vagal motoneurons. **J. Physiol.**, v. 282, p. 365-374, 1978a.

MCALLEN, R. M.; SPYER, K. M. Two types of vagal preganglionic motoneurons projecting to the heart and lungs. **J. Physiol.**, v. 282, p. 353-364, 1978b.

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, p. 562-595.

MELO, R. M.; MARTINHO E. JR.; MICHELINI, L. C. Training-induced, pressure-lowering effect in SHR: wide effects on circulatory profile of exercised and nonexercised muscles. **Hypertension**, v. 42, n. 4, p. 851-857, 2003.

MICHELINI, L. C.; BONAGAMBA, L. G. Baroreceptor reflex modulation by vasopressin microinjected into the nucleus tractus solitarii of conscious rats. **Hypertension**, v. 11 , n.2, pt. 2, p. I75-I79, 1988.

MICHELINI, L. C. Vasopressin in the nucleus tractus solitarius: a modulator of baroreceptor reflex control of heart rate. **Braz. J. Med. Biol. Res.**, v. 27, n. 4, p. 1017-1032, 1994.

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. The NTS and integration of cardiovascular control during exercise in normotensive and hypertensive individuals. **Curr. Hypertens. Rep.**, v. 9, n. 3, p. 214-221, 2007a.

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, n. 4, p. 369-376, 2007b.

MICHELINI, L. C. Regulação da pressão arterial: mecanismos neuro-hormonais. In: AIRES, M. M (Ed). **Fisiologia**. 3^a. 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**. 3^a. 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.

MICHELINI, L. C.; FELIX, J. V. C.; MARTINS, A. S.; SILVA, H. M. V. Opposite effects of hypertension and exercise training on central vasopressinergic system. **FASEB**, v. 20, p. A1414, 2006.

MICHELINI, L. C.; MORRIS, M. Endogenous vasopressin modulates the cardiovascular response to exercise. **Ann. N. Y. Acad. Sci.**, v. 897, p. 198-211, 1999.

MICHELINI, L. C.; O'LEARY, D. S.; RAVEN, P.B.; NÓBREGA, A. C. Neural control of circulation and exercise: a translational approach disclosing interactions between central command, arterial baroreflex, and muscle metaboreflex. **Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.**, v. 309, n. 3, p. H381-H392, 2015.

MUELLER, P. J. Physical (in)activity-dependent alterations at the rostral ventrolateral medulla: influence on sympathetic nervous system regulation. **Am. J. Physiol. Regul. Integ. Comp. Physiol.**, v. 298, n. 6, p. R1468–1474, 2010.

MUNTNER, P.; HE, J.; ROCCELLA, E. J.; WHELTON, P. K. The impact of JNC-VI guidelines on treatment recommendations in the US population. **Hypertension**, v. 39, n. 4, 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, 1992a.

NEGRÃO, C. E.; MOREIRA, E. D.; BRUM, P. C.; DENADAI, M. L.; KRIEGER, E. M. Vagal and sympathetic control of heart rate during exercise by sedentary and exercise-trained rats. **Braz. J. Med. Biol. Res.**, v. 25, n. 10, p. 1045-1052, 1992b.

NEGRÃO, C. E.; MIDDLEKAUFF, H. R.; GOMES-SANTOS, I. L.; ANTUNES-CORREA, L. M. Effects of exercise training on neurovascular control and skeletal myopathy in systolic heart failure. **Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.**, v. 308, n. 8, p. H792-H802, 2015.

NOSAKA, S.; YASUNAGA, K.; TAMAI, S. Vagal cardiac preganglionic neurons: distribution, cell types, and reflex discharges. **Am. J. Physiol.**, v. 243, n. 1, p. R92-R98, 1982.

PAN, Y. X.; GAO, L.; WANG, W. Z.; ZHENG, H.; LIU, D.; PATEL, K. P.; ZUCKER, I. H.; WANG, W. Exercise training prevents arterial baroreflex dysfunction in rats treated with central angiotensin II. **Hypertension**, v. 49, N. 3, p. 519–527, 2007.

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, n.2, p. 87-92, 2010.

PATEL, K. P.; ZHENG, H. Central neural control of sympathetic nerve activity in heart failure following exercise training. **Am J. Physiol Heart Circ Physiol**. v. 302, n. 3, p. H527-H537, 2012.

PATON, J. F.; RAIZADA, M. K. Neurogenic hypertension. **Exp. Physiol.**, v. 95, n. 5, p. 569-571, 2010.

PAUL, M.; POYAN MEHR, A.; KREUTZ, R. Physiology of local renin-angiotensin systems. **Physiol. Rev.**, v.86, n. 3, p. 747-803, 2006.

PAXINOS, G.; WATSON, C. **The rat brain in stereotaxic coordinates** (Compact 6th ed). London : Academic, 2009.

PESCATELLO, L. S.; FRANKLIN, B. A.; FAGARD, R.; FARQUHAR, W. B.; KELLEY, G. A.; RAY, C. A. American College of Sports Medicine position stand. Exercise and hypertension. **Med. Sci. Sports Exerc.**, v. 36, n. 3, p. 533–553, 2004.

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, n. 5, p. 1014-1020, 2009.

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**. 2015. 98 f. Dissertação (Mestrado em Fisiologia Humana) - Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2015.

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.

RAVEN, P. B.; FADEL, P. J.; OGOH, S. Arterial baroreflex resetting during exercise: a current perspective. **Exp. Physiol.**, v. 91, n. 1, p. 37-49, 2006.

RIBEIRO, A. B. Conceito, Determinação e Classificação da Hipertensão Arterial. In: ____ **Atualização em hipertensão arterial: clínica, diagnóstico e terapêutica**. São Paulo: Editora Atheneu, 1996, p. 1-7.

RIBEIRO, A. B.; ZANELLA, M. T.; KOHLMANN JÚNIOR, O. Tratamento da Hipertensão Arterial. In: RIBEIRO, A. B. **Atualização em hipertensão arterial: clínica, diagnóstico e terapêutica**. São Paulo: Editora Atheneu, 1996, p. 193-223.

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.

SABINO, J. P.; DA SILVA, C. A.; DE MELO, R. F.; FAZAN, R. JR.; SALGADO, H. C. The treatment with pyridostigmine improves the cardiocirculatory function in rats with chronic heart failure. **Auton. Neurosci.**, v. 173, n. 1-2, p. 58-64, 2013.

SCHWARTZ, P. J.; DE FERRARI, G. M.; SANZO, A.; LANDOLINA, M.; RORDORF, R.; RAINERI, C.; CAMPANA, C.; REVERA, M.; AJMONE-MARSAN, N.; TAVAZZI, L.; ODERO, A. Long term vagal stimulation in patients with advanced heart failure. First experience in man. **Eur. J. Heart. Fail.**, v. 10, n. 9, p. 884-891, 2008.

SILVA JÚNIOR, S. D.; ZAMPIERI, T. T.; RUGGERI, A.; CERONI, A.; ARAGÃO, D. S.; FERNANDES, F. B.; CASARINI, D. E.; MICHELINI, L. C. Downregulation of the vascular renin-angiotensin system by aerobic training - focus on the balance between vasoconstrictor and vasodilator axes. **Circ. J.**, v. 79, n. 6, p. 1372-1380, 2015.

SILVA JÚNIOR, S. D. **Efeitos sequenciais do treinamento aeróbio sobre a expressão de Ang I, Ang II e Ang (1-7) em diferentes seguimentos arteriais de ratos SHR e WKY.** 2011. 96 f. Dissertação (Mestrado em Fisiologia Humana) - Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2011.

SOARES, P. P.; DA NÓBREGA, A. C.; USHIZIMA, M. R.; IRIGOYEN, M. C. Cholinergic stimulation with pyridostigmine increases heart rate variability and baroreflex sensitivity in rats. **Auton. Neurosci.**, v. 103, n. 1, pt. 2, p. 24-31, 2004.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA/ SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO/ SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. **Arq. Bras. Cardiol**, v. 95, supl. 1, p. 1-51, 2010.

TAKESHITA, A.; JINGU, S.; IMAIZUMI, T.; KUNIHICO, Y.; KOYANAGI, S.; NAKAMURA, M. Augmented cardiopulmonary baroreflex control of forearm vascular resistance in young athletes. **Circ. Res.**, v. 59, n. 1, p. 43-48, 1986.

TANDRUP, T.; GUNDERSEN, H. J.; JENSEN, E. B. The optical rotator. **J. Microsc.** v. 186, pt. 2, p. 108-120, 1997.

TOWNSEND, R. R. Pathogenesis of drug-resistant hypertension. **Semin Nephrol.**, v. 34, n. 5, p. 506-513, 2014.

VASAN, R.S.; LARSON, M.G; LEIP, E.P.; EVANS, J.C.; O'DONNELL, C.J.; KANNEL, W.B.; LEVY D. Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. **N. Engl. J. Med.**, v. 345, n. 18, p. 1291-1297, 2001.

VEDEL JENSEN, E.B.; GUNDERSEN, H.J.G. The rotator. **Journal of Microscopy**, v. 170, p. 35-44, 1993.

VÉRAS-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, n. 6, pt. 2, p. H2627–H2631, 1997.

WATSON, P. A.; REUSCH, J. E.; MCCUNE, S. A.; LEINWAND, L. A.; LUCKEY, S. W.; KONHILAS, J. P.; BROWN, D. A.; CHICCO, A. J.; SPARAGNA, G. C.; LONG, C. S.; MOORE, R. L. Restoration of CREB function is linked to completion and stabilization of adaptative cardiac hypertrophy in response to exercise. **Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.**, v. 293, n. 1, p. H246-H259, 2007.

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.

ZHANG, Y.; POPOVIC, Z. B.; BIBEVSKI, S.; FAKHRY, I.; SICA, D. A.; VAN WAGONER, D. R.; MAZGALEV, T. N. Chronic vagus nerve stimulation improves autonomic control and attenuates systemic inflammation and heart failure progression in a canine high-rate pacing model. **Circ. Heart. Fail.**, v. 2, n. 6, p. 692-699, 2009.

ZUCKER, I. H.; SCHULTZ, H. D.; PATEL, K. P.; WANG, W.; GAO, L. Regulation of central angiotensin type 1 receptors and sympathetic outflow in heart failure. **Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.**, v. 297, n. 5, p. H1557- H1566, 2009.