

ADRIANA RUGGERI

**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**

Dissertação apresentada ao Departamento de Fisiologia e Biofísica 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 Michelini

Versão Original

São Paulo
2011

RESUMO

RUGGERI, Adriana. **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.

A hipertensão arterial cursa com hiperativação de neurônios glutamatérgicos (GLUérgicos, excitatórios) e depressão de neurônios gabaérgicos (GABAérgicos, inibitórios) em áreas centrais de controle autonômico. Por outro lado, o treinamento aeróbio de baixa à moderada intensidade (T) tem sido indicado como uma potente ferramenta para reduzir a hipertonia simpática do hipertenso. No presente trabalho, avaliamos em hipertensos espontâneos (SHR) e seus controles normotensos (WKY) os efeitos temporais do T sobre a expressão/funcionalidade das vias GABAérgicas e GLUérgicas no núcleo paraventricular do hipotálamo (PVN), núcleo do trato solitário (NTS) e bulbo ventrolateral rostral (RVLM), correlacionando-as a dados hemodinâmicos. SHR e WKY (2 meses de idade) foram submetidos ao T (50-60% da capacidade máxima de exercício, 1 hora/dia, 5 dias/semana) ou mantidos sedentários (S) por 3 meses. Os ratos foram nas semanas 0, 1, 2, 4, 8 e 12 canulados para o registro da pressão arterial (PA) e frequência cardíaca (FC) basais, e em seguida anestesiados e perfundidos (salina) para a remoção do encéfalo. “Punches” foram obtidos do PVN, região dorsal e ventral do tronco encefálico (abrangendo NTS e RVLM, respectivamente) e processados para expressão gênica de GAD65, GAD67 e VGlut2 (RT-PCR em tempo real, HPRT como gene de referência). Outros ratos dos mesmos grupos foram perfundidos com paraformaldeído 4% e as regiões hipotalâmicas e bulbar processadas para expressão protéica (imunofluorescência para GAD65, GAD67 e VGlut2). SHRs vs WKYs apresentavam elevada PAM e FC (177 ± 2 mmHg e 379 ± 3 b/min) e níveis elevados de RNAm de GAD67 no NTS (+ 72%). Observamos bradicardia de repouso (-8% a -10%, a partir de T₂ nos SHR e de T₈ nos WKY) e redução da PAM apenas nos SHR (-5% a partir de T₈). T determinou nos WKY aumentos na expressão de RNAm de GAD65 no PVN (T₂ a T₈) e RVLM (T₈) e de GAD67 no NTS (T₁₂) e RVLM (T₈). Nos SHR T foi acompanhado de aumento precoce de RNAm de GAD65 no PVN (T₂) e elevação mais tardia no RVLM (T₈), por aumento da expressão de GAD67 no RVLM (T₂) e por redução da elevada expressão de GAD67 no NTS (T₁ a T₁₂). Houve também aumento transitório não mantido do GAD67 no PVN (T₁). Em ambos os grupos aumento na expressão de GAD induzida pelo T correlacionava-se com a redução da FC basal dos indivíduos treinados ($p < 0,05$). Com exceção da queda de RNAm no NTS e da elevação no RVLM de SHR, o T não determinou alterações significativas na expressão de VGlut2. T também determinou aumento da razão inibição GABAérgica/excitação GLUérgica nos WKY e evitou a redução desta razão nos SHR. Alterações nas expressões gênicas foram confirmadas por alterações similares na expressão protéica de GAD65, GAD67 e VGlut2 nas diferentes áreas autonômicas. Nossos dados indicam, portanto, que o aumento da inibição GABAérgica essencialmente no PVN de WKY e SHR treinados é um fator determinante para a instalação da bradicardia de repouso. Indicam ainda que o T potencializa a inibição GABAérgica nos normotensos e evita sua redução nos hipertensos.

Palavras-chave: Treinamento físico. Hipertensão. GAD65. GAD67. VGlut2. NTS. PVN. RVLM.

ABSTRACT

RUGGERI, Adriana. **Temporal evolution of the effects of aerobic training on the content of γ -aminobutyric acid and glutamate in areas of autonomic control in normotensive and hypertensive rats.** 2011. 101 f. Master's thesis (Human Physiology). Biomedical Sciences Institute University of São Paulo, São Paulo, 2011.

Hypertension is accompanied by hyperactivity of glutamatergic (GLUergic, excitatory) and depression of gabaergic (GABAergic, inhibitory) neurons in autonomic areas driving the cardiovascular control. On the other hand low- to moderate-intensity aerobic training (T) is an important tool for reducing sympathetic hyperactivity. In this study we investigate the time-course changes on cardiovascular parameters and on the expression/activity of GABAergic and GLUergic pathways in the hypothalamic paraventricular nucleus (PVN), the nucleus of solitary tract (NTS) and the rostroventrolateral medulla (RVLM) in sedentary (S) and trained (T) spontaneously hypertensive (SHR) and normotensive control rats (WKY). Male SHR and WKY aged 2 month were submitted to T (50-60% of maximal exercise capacity, 1h/day, 5 days/week) or kept S for 3 month. On weeks 0, 1, 2, 4, 8 and 12 rats were cannulated for blood pressure (BP) and heart rate (HR) recordings and then perfused (saline) for brain removal. Hypothalamic and dorsal and ventral brain stem punches (directed to PVN, NTS and RVLM) were obtained and processed for GAD65, GAD67 and VGlut2 mRNA expression (Real Time PCR, HPRT as the reporter gene). Other rats were perfused with 4% paraformaldehyde and hypothalamic and brains stem areas processed for immunofluorescence (GAD65, GAD67 and VGlut2 protein expression). SHRs *vs* WKYs exhibited elevated BP and HR (177 ± 2 mmHg, 379 ± 3 b/min) and high GAD67 mRNA levels within the NTS (+ 72%). T caused resting bradycardia (- 8% to -10%) significant at T₂ (SHR) and T₈ (WKY) and BP fall only in SHR (- 5% at T₈). In the WKY, T also increased both GAD65 mRNA expression (PVN at T₂-T₈; RVLM at T₈) and GAD67 mRNA expression (RVLM at T₈, NTS at T₁₂). In the SHR, T was accompanied by either precocious increase of GAD65 mRNA in the PVN (T₂), late increase in the RVLM (T₈), by increased expression of GAD67 in the RVLM (T₂) and by reduction of the elevated expression of GAD67 within the NTS (T₁ to T₁₂). There was also a transient (T₁), not maintained increase of GAD67 in PVN. In both groups, T-induced increase of GAD expression was correlated with baseline HR reduction in trained rats ($p < 0,05$). With exception of NTS (fall) and RVLM (increase), there was no T-induced changes in VGlut2 mRNA expression in the SHR. T also caused augmentation of GABAergic inhibition/GLUergic excitation ratio in the WKY, and blocked the reduction of this ratio in the SHR. Gene expression changes were confirmed by similar changes in GAD65, GAD67 and VGlut2 protein expression in all autonomic areas. Our data indicated that increased GABAergic inhibition within the PVN of trained WKY and SHR is a main factor determining the appearance of resting bradycardia. Data also showed that T potentiates GABAergic inhibition in normotensive rats and blocks its reduction in hypertensive rats.

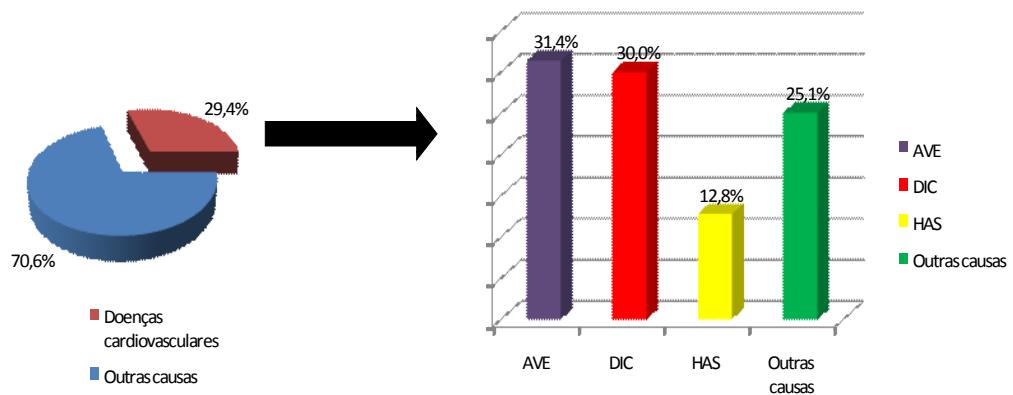
Key words: Physical training. Hypertension. GAD65. GAD67. VGlut2. NTS. PVN. RVLM.

1 INTRODUÇÃO E REVISÃO DE LITERATURA

1.1 Hipertensão X treinamento aeróbio

A hipertensão arterial é uma doença multifatorial, caracterizada por níveis elevados e mantidos da pressão arterial (PA), associada à alta morbidade e mortalidade, sendo um importante fator de risco para o desenvolvimento de doenças vasculares e cardíacas, como a aterosclerose, o acidente vascular cerebral, o infarto do miocárdio, e, doenças isquêmicas renais, razão pela qual ela tem sido muito estudada nas últimas décadas. Apresenta alta incidência, atingindo 15-20% da população adulta e mais de 50% da população idosa (CHOBANIAN et al., 2003; LOUTZENHISER; BIDANI; CHILTON, 2002; MANCIA; GRASSI, 1998; MUNTNER; ROCCELLA; WHELTON, 2002). Nos últimos 20 anos a prevalência da hipertensão arterial chegou a 30% em cidades brasileiras, sendo que em 32,5% destes a PA era $\geq 140/90\text{mmHg}$ (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2010). Em 2003, no Brasil, 27.4% dos óbitos foram causados por doenças cardiovasculares (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2006). Já em, 2007 as doenças cardiovasculares representaram 29,4% dos óbitos totais, sendo que deste montante 31,4% foi devido ao acidente vascular encefálico, 30% à doença isquêmica do coração, 12.8% à hipertensão arterial sistêmica e 25.1% à outras causas (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2010; Figura 1).

Figura 1. Taxa de mortalidade por doença cardiovascular e suas diferentes causas no Brasil, em 2007.



AVE, acidente vascular encefálico; DIC, doença isquêmica do coração; HAS, hipertensão arterial sistêmica e outras causas.

FONTE: Adaptado de Sociedade Brasileira de Cardiologia (2010)

Por outro lado, prática regular de exercícios físicos (treinamento aeróbio) traz muitos efeitos benéficos para a saúde, reduzindo o risco de diversas doenças cardiovasculares como a hipertensão, a obesidade, o diabetes e as doenças coronarianas, cerebrais e renais, o que tem sido extensivamente confirmado pela literatura científica (CHOBANIAN et al., 2003; MCARDLE; KATCK; KATCH, 2002; PESCATELLO et al., 2004). Têm-se demonstrado que quanto maior o nível de condicionamento físico, menor o risco cardiovascular e vice-versa (CHOBANIAN et al., 2003; MCARDLE; KATCK; KATCH, 2002; PESCATELLO et al., 2004).

Entre os muitos fatores condicionantes da hipertensão (vide revisões de AMARAL; MICHELI, 2011; CHOBANIAN et al., 2003; MICHELI, 2004, 2008), citam-se 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 hipertonia simpática), a hiperativação do sistema renina-angiotensina 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, alterações estruturais em vasos de resistência (com aumento da espessura e da razão parede/luz de artérias/arteríolas) e capilares (rarefação) nos diferentes territórios, maior sensibilidade ao sal, aumento da volemia, entre outros fatores. Dentre estes fatores, o sistema nervoso autônomo é de fundamental importância porque inerva todos os efetores do sistema cardiovascular - o coração, inervado pelo simpático e parassimpático, e, os vasos de resistência e de capacitância inervados pelo simpático - sendo fundamental para o controle momento-a-momento da PA (MICHELI, 2008).

Os mecanismos pelos quais o treinamento aeróbio desencadeia a redução da PA são controversos (AMARAL; MICHELI, 2011). Quedas da PA após o treinamento têm sido associadas a vários 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 menor débito cardíaco (VERAS-SILVA et al., 1997), menor reatividade vascular (PASQUALINI et al., 2010), redução da resistência muscular esquelética e da resistência periférica total (AMARAL; ZORN; MICHELI, 2000; MELO; MARTINHO; MICHELI, 2003), redução da atividade do sistema renina-algiotensina-aldosterona e redução do estresse oxidativo (FÉLIX; MICHELI, 2007; PIALOUX et al., 2009), alteração do balanço entre fatores relaxantes e contráteis derivados do endotélio, com predomínio dos primeiros (LAUGHLIN et al., 2001), bem como, indução de genes anti-apoptóticos (WATSON et al., 2007).

Deve-se notar que o treinamento aeróbio, entre os vários ajustes periféricos e centrais que desencadeia, é fundamental para alterar a atividade do parassimpático e do simpático ao coração e vasos (MICHELINI, 2007a), o que faz do sistema nervoso autônomo (SNA) um alvo importante para o estudo dos mecanismos condicionantes dos efeitos deletérios da hipertensão, bem como os efeitos benéficos do treinamento aeróbio.

1.2 O SNA no controle da PA

Ajustes instantâneos da PA são controlados reflexamente pelo sistema nervoso autônomo (MICHELINI, 2008). Aferências periféricas (barorreceptores e quimiorreceptores arteriais, receptores cardiopulmonares, receptores de distensão muscular, aferências renais e viscerais, etc) detectam e sinalizam ao sistema nervoso central informações sobre o funcionamento da circulação (variações da PA, PO₂, PCO₂ e pH sanguíneos, retorno venoso, distensão das câmaras cardíacas, nível de atividade da musculatura esquelética, pressão de perfusão nos diferentes tecidos, etc). Estas informações são direcionadas ao núcleo do trato solitário (NTS), a 1^a estação sináptica dos aferentes periféricos (DAMPNEY, 1994; MICHELINI, 2008; MIURA; REIS, 1969; VAN GIESBERGEN; POLKOVITS; DE JONG, 1992;). Por sua vez, neurônios do NTS glutamatérgicos (GLUérgicos) projetam-se e excitam os núcleos dorsal motor do vago (DMV) e ambíguo (NA), de onde emergem os neurônios pré-ganglionares parassimpáticos que inervam o coração (pós-ganglionares colinérgicos são intracardíacos); projetam-se também ao bulbo ventrolateral caudal (CVLM), que contém neurônios gabaérgicos (GABAérgicos), os quais se projetam e inibem o bulbo ventrolateral rostral (RVLM). O RVLM contém neurônios pré-motores simpáticos (GLUérgicos) que se projetam aos neurônios pré-ganglionares situados na coluna intermédio-lateral da medula espinhal (IML, colinérgicos) e destes aos pós-ganglionares (noradrenérgicos) que inervam coração e vasos (MICHELINI, 2008). Respostas autonômicas, desencadeadas pela atividade dos aferentes periféricos, determinam alterações apropriadas dos efetores, promovendo ajustes instantâneos da capacidade venosa, débito cardíaco e resistência periférica, de forma a corrigir eficientemente os desvios para mais ou para menos da PA. Este é o chamado *arco-reflexo bulba ou alça primária do controle cardiovascular* (Figura 2).

Além da alça primária de integração cardiovascular, outros circuitos suprabululares integram e modulam o controle reflexo da circulação (DAMPNEY, 1994; MICHELINI; MORRIS, 1999; MICHELINI; STERN, 2009). As informações aferentes que chegam ao NTS (e CVLM) também são direcionadas vias neurônios catecolaminérgicos (CAérgicos) a

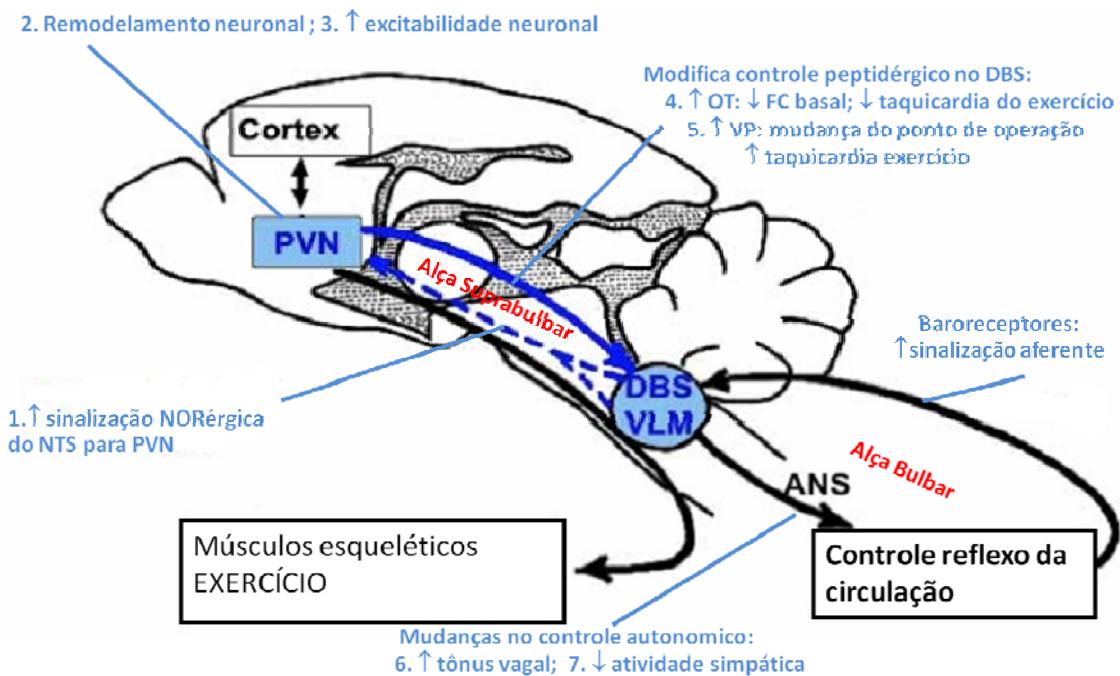
diferentes áreas suprabululares, em especial ao núcleo paraventricular do hipotálamo (PVN), uma região de controle autonômico, conhecida por integrar respostas vegetativas, neuroendócrinas e comportamentais (DAMPNEY, 1994; KALIA et al., 1985a, b, c; PALKOVITS, 1980; SAWCHENKO; SAWNTHON, 1981). As projeções CAérgicas ascendentes ao hipotálamo projetam-se tanto a neurônios magnocelulares do PVN e que sintetizam vasopressina (VP) e ocitocina (OT) e as liberam para a circulação via neurohipófise (DAMPNEY, 1994), como a neurônios parvocelulares do PVN (os chamados neurônios pré-autonômicos, também VPérgicos e OTérgicos), que se projetam ao NTS, DMV, NA e RVLM, além da IML (BUJIS et al., 1978; NILAVER et al., 1980; SAWCHENKO; SAWNTHON, 1982; SOFRONIEW; SCHRELL, 1981), fechando um importante circuito modulatório do controle autonômico da circulação. Este ‘arco-reflexo’ “NTS/CVLM → PVN → NTS/DMV/NA/RVLM” constitui as chamadas *alças secundárias ou suprabululares de modulação do controle cardiovascular* (Figura 2), cuja função é realizar ajustes finos da regulação bulbar, ajustando o controle autonômico e a resposta circulatória a diferentes situações funcionais e patológicas, como, por exemplo, o exercício físico e a hipertensão arterial (MICHELINI, 2007a, 2007b; MITCHELL, 1990; ROWELL, 1992; ROWELL; O’LEARY, 1990).

1.3 Modulação do controle autonômico durante exercício

Uma das principais linhas de pesquisa do laboratório da Profa. Dra. Lisete C. Michelini, ao qual me agreguei nestes últimos anos, refere-se à investigação da modulação exercida pelas projeções suprabululares sobre o tônus autonômico durante ajustes da resposta cardiovascular ao exercício agudo e do treinamento aeróbio. Durante o exercício leve a moderado realizado em esteira ergométrica, há elevação mantida da PA (faixa de 15 a 20 mmHg, essencial para redistribuir o fluxo sanguíneo aos diferentes territórios) que não é acompanhado de bradicardia reflexa, mas sim de elevada freqüência cardíaca (FC). A taquicardia do exercício não pode ser explicada apenas pela integração bulbar, uma vez que pelos mecanismos bulbares, elevações da PA sempre resultam em bradicardia reflexa. Muitos estudos de nosso e outros laboratórios, como discutido a seguir, têm contribuído para o entendimento de como a alça de modulação suprabulbar medeia a instalação dos ajustes funcionais e adaptativos do controle cardiovascular ao exercício.

Em trabalho pioneiro, Brum et al. (2000) descreveram que o treinamento aeróbio de baixa intensidade facilitava a sinalização aferente pelos barorreceptores (aumento do ganho do nervo depressor aórtico em WKY e SHR, com redução de ED50 em SHR), demonstrando uma maior eficiência de sinalização pelas aferências barorreceptoras que integram a alça primária de modulação (Figura 2).

Figura 2. Representação esquemática de como o treinamento aeróbio induz ajustes plásticos & funcionais em áreas bulbares e suprabulbares.



Áreas mencionadas facilitam o controle autonômico da circulação durante o exercício
FONTE: Adaptado de Michelini; Stern, 2009.

Trabalhos anteriores do nosso laboratório já haviam demonstrado que as projeções VPérgicas do PVN ao NTS tinham efeito tônico sobre o funcionamento do reflexo barorreceptor cardíaco, ou seja, a VP deslocava o ponto de operação do reflexo para níveis mais elevados de PA e FC, sem alterar a sensibilidade baroreflexa (MICHELINI; BONAGAMBA, 1988; MICHELINI, 1994, 1998), o que poderia explicar a adaptação parcial do reflexo durante exercício dinâmico. Observou-se que também que as ativações das projeções OTérgicas do PVN ao NTS aumentava a sensibilidade da bradicardia reflexa sem alterar a da taquicardia reflexa (HIGA-TANIGUCHI et al., 2002). Posteriormente, observou-se que a VP modulava o simpático cardíaco reduzindo a resposta bradicárdica por diminuir a inibição simpática durante elevações transitórias da PA (MICHELINI; BONAGAMBA, 1988;

MICHELINI, 1994; 1998), enquanto que a OT potencializava a bradicardia reflexa por facilitar o tônus vagal ao coração (HIGA-TANIGUCHI et al., 2002; MICHELINI, 2007a).

Trabalhos de nosso laboratório também mostraram que as projeções VPérgicas do PVN ao bulbo dorsal eram ativadas durante o exercício dinâmico. Observou-se imediatamente após o exercício dinâmico aumento específico do conteúdo endógeno de VP na região dorsal do bulbo (DBS, abrangendo o NTS e o DMV) nos normotensos sedentários e treinados, que foi de maior magnitude nos treinados, sugerindo que o exercício ativava as projeções VPérgicas a esta área, com efeito mais intenso após treinamento (DUFLOTH; MORRIS; MICHELINI, 1997; MICHELINI; MORRIS, 1999; MICHELINI, 2007a); observou-se também não haver após treinamento alteração da densidade de receptores V₁ no NTS, mas aumento da sensibilidade destes receptores a seu agonista endógeno (SOUZA; MICHELINI; FIOR-CHADI, 2001). Coerentemente o pré-tratamento do NTS com antagonista V₁ determinou redução da taquicardia do exercício, sem alterar a resposta pressora, em ratos treinados e sedentários, com resposta de maior magnitude nos indivíduos treinados, confirmando a potencialização da taquicardia pelas projeções VPérgicas (DUFLOTH; MORRIS; MICHELINI, 1997; MICHELINI; MORRIS, 1999; MICHELINI, 2007a).

Com relação às projeções OTérgicas do PVN ao DBS, observou-se serem ativadas durante exercício dinâmico, mas apenas nos animais treinados. Nestes houve, imediatamente após exercício dinâmico, aumento do conteúdo endógeno de OT no DBS, sem nenhuma alteração significativa nos ratos sedentários (BRAGA et al., 2000; MICHELINI, 2001). Observou-se também haver após o treinamento, aumento da imunorreatividade para a OT no NTS/DMV (MARTINS et al., 2005). Coerentemente, o pré-tratamento do NTS com antagonista de receptores de OT (OT_R) não alterou a resposta pressora, mas potencializou a taquicardia do exercício apenas nos ratos treinados, sugerindo ativação específica dos mecanismos OTérgicos supra-bulbares de controle da FC pelo treinamento, a qual propiciaria a menor taquicardia do exercício, característica de indivíduos treinados (BRAGA et al., 2000; MICHELINI, 2001).

Estudando os efeitos do treinamento aeróbio sobre a plasticidade das projeções CAérgicas ascendentes, demonstrou-se ainda haver em ratos normotensos treinados aumento significativo do número e da densidade de botões sinápticos em neurônios OTérgicos do PVN que se projetam ao NTS e que estes botões sinápticos eram imunorreativos para a dopamina β-hidroxilase, indicando após treinamento aumento da inervação noradrenérgica (NORégica) e da sinalização aferente ao PVN (HIGA-TANIGUCHI et al., 2007). Em hipertensos

treinados as alterações foram no mesmo sentido, mas não atingiram níveis de significância (HIGA-TANIGUCHI et al., 2007). Trabalhos do nosso laboratório descreveram ainda em normotensos que o treinamento aumentava especificamente a excitabilidade intrínseca de neurônios pré-autonômicos do PVN (OTérgicos e VPérgicos) que se projetam ao NTS, sem alterar a excitabilidade dos neurônios magnocelulares que sintetizam e liberam OT e VP plasmáticos (JACKSON et al., 2005; MICHELINI, 2007a). Estas observações mostraram que o treinamento aeróbico de baixa intensidade determinava alterações da plasticidade de vias NORérgicas ascendentes ao hipotálamo associadas a alterações funcionais apenas nos neurônios parvocelulares (OTérgicos e VPérgicos) que se projetam ao NTS, ou seja, na via da modulação autonômica e não na via neuroendócrina de controle hidroeletrólítico.

Em conjunto estes dados indicavam que o treinamento aeróbico de baixa intensidade, além dos já conhecidos efeitos periféricos (remodelagem cardíaca com aumento do volume sistólico e do débito cardíaco; angiogênese capilar e neoformação de vênulas, com aumento da condutância vascular em tecidos exercitados e remodelamento arteriolar com redução da razão parede/luz e da resistência periférica; AMARAL; ZORN; MICHELINI, 2000; AMARAL et al., 2001; CLAUSEN, 1977; MELO; MARTINHO JR; MICHELINI, 2003; SCHEUER; TIPTON, 1977), também alterava em indivíduos normotensos a plasticidade e a funcionalidade de vias peptidérgicas e CAérgicas que interligam bulbo e hipotálamo (MICHELINI, 2007a; 2007b, MICHELINI; STERN, 2009). O fato de estas alterações terem sido acompanhadas de alterações no balanço autonômico ao coração, com redução do simpático em hipertensos (CERONI et al., 2009; MICHELINI, 2007a; 2007b) e aumento do tônus vagal em normotensos e hipertensos (HIGA-TANIGUCHI et al., 2002; HIGA-TANIGUCHI et al., 2009; MARTINS et al., 2005), com importantes repercussões funcionais, indicava claramente a potencialidade do treinamento aeróbico de baixa intensidade em modular a expressão e o funcionamento da alça suprabulbar do controle autonômico do sistema cardiovascular.

1.4 Exercício X modulação autonômica na hipertensão

Mais recentemente procurou-se também investigar os efeitos do treinamento aeróbico sobre alterações plásticas e funcionais em vias autonômicas centrais de hipertensos. Sabe-se que a hipertensão arterial (assim como insuficiência cardíaca, obesidade, síndrome metabólica, diabetes) é acompanhada de alterações mantidas do balanço autonômico, com predomínio do simpático (GRASSI; MANCIA , 2004). Este predomínio, provavelmente se dá por desbalanço

entre a atividade vagal e simpática e nos hipertensos, com hipertonia simpática (facilitada pela depressão do funcionamento do reflexo barorreceptor; KRIEGER; BRUM; NEGRÃO, 1999), a qual determina o aumento da pré-carga e da contratilidade, a elevação da FC e débito cardíaco e intensa vasoconstricção periférica. Estas respostas levam ao remodelamento arterial eutrófico ou hipertrófico e, consequentemente, à hipertrofia concêntrica do coração, condicionando a gênese/manutenção da hipertensão, bem como a progressão de lesões em órgãos-alvo (GRASSI; MANCIA, 2004; KORNER, 1989).

Sabe-se que o tônus simpático é gerado centralmente através da atividade integrada de diferentes áreas do sistema nervoso central como o núcleo caudal da Rafe, o RVLM, no bulbo, o agrupamento A5 na ponte e o PVN, no hipotálamo, a atividade das quais se encontra exacerbada na hipertensão (GUYENET, 2006; SPYER, 1994; SUN, 1995). Sabe-se também que os neurônios GLUérgicos constituem a principal fonte de excitação no sistema nervoso central (HANG et al., 2004). Neurônios contendo ácido γ -Aminobutírico (GABA) também fazem parte da circuitaria neuronal que controla o sistema nervoso autônomo, exercendo função predominante inibitória. Foi ainda demonstrado que a hipertensão cursa com hipertonia do sistema renina-angiotensina, cuja hiperatividade é de longa data associada à hipertonia simpática (BEZERRA et al., 2001; FELIX; MICHELINI, 2007; MCKINLEY et al., 2003; NISHIMURA et al., 1992; SANGALETI; CRESCENZI; MICHELINI, 2004), com a marcante depressão dos sistemas OTérgico (MARTINS et al., 2005; MICHELINI 2007a) e GABAérgico centrais (CZYIEWSKA-SZAFRAN et al., 1989; HORN et al., 1998; LI; PAN, 2006, 2007). A depressão de sistemas inibitórios, como é o caso do GABAérgico, pode também contribuir de maneira significativa para a gênese da hipertonia simpática (HORN et al., 1998; KRAMER, et al., 2000, 2001, 2002; LITTLE et al., 2001).

A importância da depressão dos sistemas OTérgico e GABAérgico no controle autonômico de hipertensos é ressaltada pelo fato de que tanto as projeções OTérgicas quanto as GABAérgicas fazem parte do circuito neuronal básico de regulação cardiovascular: as OTérgicas interligando o PVN ao bulbo dorsal, onde determinam aumento do tônus vagal (BRAGA et al., 2000; HIGA-TANIGUCHI et al., 2002; MARTINS et al., 2005; MICHELINI 2007b), as GABAérgicas funcionando como interneurônios locais de inibição em sítios específicos das alças suprabulbar (no PVN , CHEN et al., 2006; LEE et al, 2008; LI; PAN, 2006, 2007) e bulbar (no RVLM e no NTS, BLESSING; REIS, 1983; DEGTYARENKO; HASSE, 2006; KAUFMAN, 2005; MUELLER; POTTS, 2006). Realmente trabalhos da última década têm sistematicamente mostrado em hipertensos que a modulação GABAérgica

encontra-se deprimida em áreas hipotalâmicas de integração do controle cardiovascular como o PVN e o hipotálamo caudal (CZYEWSKA-SZAFRAN et al., 1989; HORN et al., 1998; LI; PAN, 2006, 2007; SHONIS; WALDROP, 1993a, SHONIS et al., 1993b), contribuindo significativamente para o aumento do ‘drive’ simpático à circulação. Estas observações ganham importância se considerarmos que neurônios GABAérgicos no PVN tem sido considerados como um dos mais importantes moduladores negativos da simpatoexcitação (LEE et al., 2008).

Assim, sabendo-se que os neurônios GLUérgicos e GABAérgicos são os principais responsáveis, respectivamente, pela atividade neural excitatória e inibitória em áreas centrais de controle autonômico, é nossa hipótese de trabalho que a hiperatividade simpática que acompanha a hipertensão bem como sua redução, condicionada pelo treinamento físico, possam estar relacionadas com alterações na atividade destes neurônios. Torna-se, portanto, importante investigar os efeitos do treinamento e do treinamento associado à hipertensão sobre as vias GABAérgicas e GLUérgicas centrais.

1.5 Neurônios GABAérgicos e GLUérgicos

Neurônios GABAérgicos são abundantes em várias regiões do encéfalo como a substância negra, o hipotálamo, o globo pálido, os colículos superior e inferior, núcleos da ponte e do bulbo, as quais apresentam concentrações bastante elevadas do neurotransmissor inibitório ácido γ -Aminobutírico (GABA), da ordem de 2 a 10 $\mu\text{mol/g}$ tecido (HANG et al., 2004). O GABA, o principal neurotransmissor inibitório do sistema nervoso central, é sintetizado a partir do α -cetoglutarato (do Ciclo de Krebs) pela transaminase conhecida como GABA-T que o converte em ácido L-glutâmico; este por sua vez é decarboxilado pela decarboxilase do ácido glutâmico (GAD, expressa somente em células que usam o GABA como neurotransmissor) para formar o GABA (OLSEN; BETZ, 2006; Figura 3). Frente à despolarização do neurônio, o GABA é liberado na fenda sináptica, podendo agir em receptores específicos: GABA_A e GABA_C (ionotrópicos, que operam canais de Cl⁻ os quais medeiam a inibição sináptica) e GABA_B (metabotrópicos, acoplados à proteína G, os quais medeiam a ativação de canais de K⁺ ou a redução da condutância ao Ca⁺⁺ e produzem correntes inibitórias lentas; BLOOM, 2001; CHEBIB; JOHNSTON, 1999; OLSEN; BETZ, 2006). O GABA presente na fenda sináptica pode também ser recaptado pelo terminal nervoso ou pela glia (HANG et al., 2004; OLSEN; BETZ, 2006).

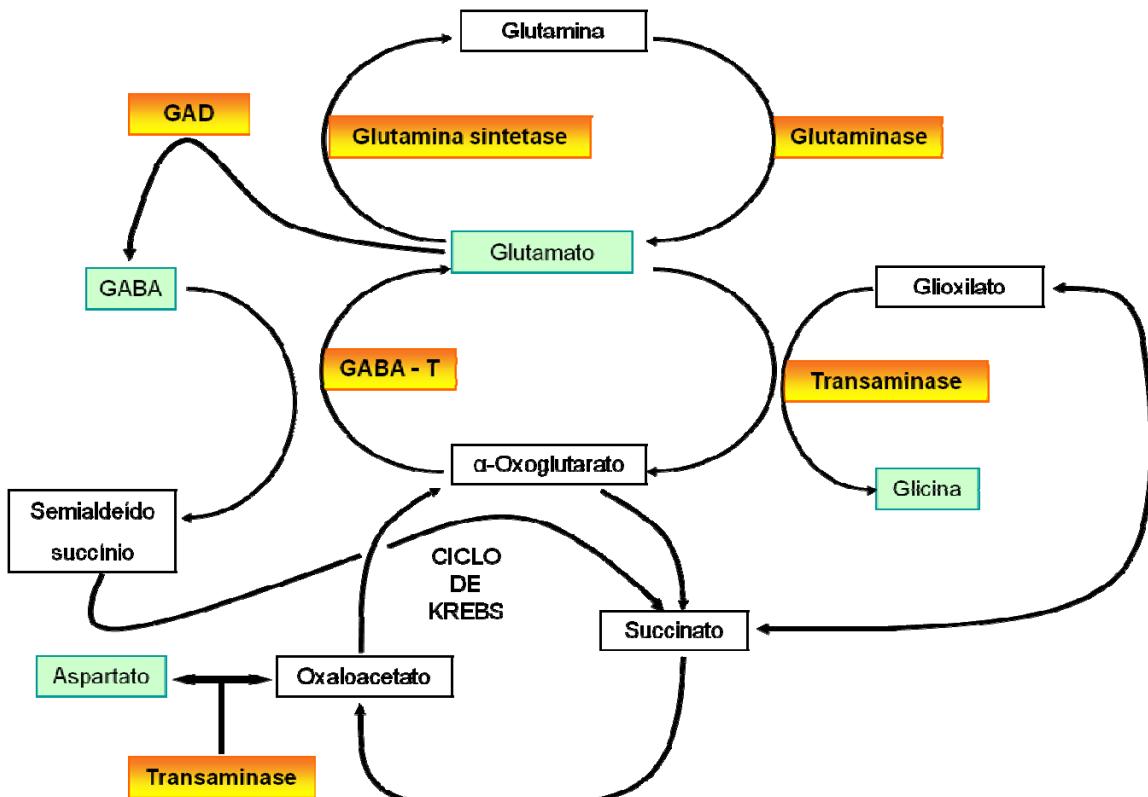
A enzima de conversão do glutamato em GABA, a GAD, possui duas isoformas conhecidas como GAD65 e GAD67 (sendo que 65 e 67 designam seus pesos moleculares em kDa). Ambas medeiam a síntese de GABA, sendo expressas em diferentes áreas como o córtex, hipocampo, hipotálamo, bulbo e medula espinhal (BELICHENKO et al., 2009; DEUCHARS et al., 2005; FONG et al., 2005; HORN et al., 1998; SEARLES et al., 2000; STORNETTA; GUYENET, 1999). Enquanto GAD65 foi preferencialmente observada em corpos celulares de neurônios do córtex, hipocampo e núcleos hipotalâmicos (BELICHENKO et al., 2009; SEARLES et al., 2000). O GAD67 pareceu distribuído preferencialmente nos terminais nervosos do hipotálamo (BIANCARDI; CAMPOS; STERN, 2010). Já no NTS e outras áreas bulbares ambas GAD65 e GAD67 são expressas no corpo celular e terminações nervosas com elevada densidade da isoforma 67 no NTS (FONG et al., 2005; STORNETTA; GUYENET, 1999).

É também sabido que o glutamato é o principal neurotransmissor de ação excitatória encontrado no sistema nervoso central. Este pode ser formado por diferentes vias: a partir da glutamina, pela ação da glutaminase e a partir do α - oxoglutarato pela ação da enzima GABA-T. Sua formação possui interconexão com a síntese do GABA (Figura 3), o que dificulta seu estudo, uma vez que não há uma única enzima específica para formá-lo. Além disso, o glutamato além de ser um neurotransmissor, tem função metabólica, pois sua formação está ligada aos reservatórios metabólicos (Ciclo de Krebs). O Glutamato é estocado em vesículas, que ao serem estimuladas por transientes de Cálcio, liberam o neurotransmissor por exocitose para a fenda sináptica (HANG et al, 2004).

Existem três isoformas das vesículas transportadoras de glutamato: VGlut1, VGlut2 e VGlut3, as quais são expressas no sistema nervoso central de mamíferos. A VGlut1 é expressa em neurônios dos córtex cerebelar e cerebral, no hipocampo e na parte posterior e ventromedial do núcleo talâmico do hipotálamo (FREMEAUX et al., 2004; MOECHARS et al., 2006). A VGlut2 encontra-se expressa no mesencéfalo, tronco encefálico, tálamo e hipotálamo (PVN e NTS, partes anterodorsal e reticular do núcleo talâmico) sendo mais expressa no desenvolvimento inicial do indivíduo (FREMEAUX et al., 2004; MOECHARS et al., 2006). Varoqui et al. (2002), afirmam que VGlut2 é expressa em vias sensoriais e autonômicas, sendo um marcador da neurotransmissão. Os VGluts 1 e 2 são preferencialmente localizados no terminal pré-sináptico dos neurônios (HARKANY et al., 2004); por sua vez, a VGlut3 está mais restrita a um pequeno número de neurônios do estriado, hipocampo, córtex cerebral e núcleo da rafe (GRAS, et al., 2002) e/ou em neurônios

do putamen caudal, tubérculo olfatório, núcleo accumbens, hipocampo e núcleos interpeduncular e dorsal, núcleo da ráfe (parte medial) e córtex cerebral (HERZOG et al., 2004).

Figura 3. Formação dos neurotransmissores GABA e Glutamato



FONTE: Adaptado de Hang et al. (2004)

O glutamato, após ser liberado na fenda sináptica, age em receptores ionotrópicos (NMDA, AMPA, densamente distribuídos no córtex, nos gânglios da base, nas vias sensórias, etc e o cainato, que possui distribuição mais restrita) ou em receptores metabotrópicos (acoplados à proteína G e a outros segundos mensageiros intracelulares). Os receptores NMDA são amplamente distribuídos pré e pós-sinapticamente, sendo encontrados na glia e em terminações neurais e encontram-se ligados à transmissão nervosa, à excitotoxicidade e à plasticidade sináptica. Já os receptores AMPA são também amplamente distribuídos nas regiões pós-sinápticas dos neurônios, agindo basicamente na transmissão de potenciais de ação rápidos. Os receptores cainato estão localizados em regiões pré e pós-sinápticas (funções ligadas a potenciais rápidos). A outra classe de receptores, os metabotrópicos, estão localizados pré e pós-sinapticamente e têm funções relacionadas à modulação sináptica e à excitotoxicidade (HANG et al., 2004).

1.6 Vias GABAérgicas e GLUérgicas na hipertensão e treinamento aeróbio

Duas observações interessantes de nosso laboratório foram as de que a hipertensão espontânea (spontaneously hypertensive rat, SHR; o melhor modelo experimental da hipertensão primária ou essencial no homem) era acompanhada de redução da expressão do sistema OTérgico (menor expressão de RNAm de OT no PVN e do receptor de OT (OT_R) no DBS (abrangendo o NTS e o DMV, MARTINS et al., 2005), e que o treinamento aeróbio era eficaz em corrigir o déficit da expressão de OT no PVN, sem afetar a expressão de seu receptor no DBS (CAVALLERI et al., 2011; MARTINS et al., 2005). Para ambos os grupos normotensos e hipertensos, o aumento da expressão gênica e protética de OT no PVN correlacionava-se positivamente com a bradicardia de repouso (CAVALLERI et al., 2011) e o bloqueio de seus efeitos a nível do NTS/DMV determinava aumento da taquicardia do exercício, com efeitos de menor magnitude nos SHR (HIGA-TANIGUCHI; FÉLIX; MICHELINI, 2009). Estas observações indicam que a liberação de OT encontra-se associada à redução da FC e confirmam a potencialidade do treinamento aeróbio em alterar a plasticidade neuronal corrigindo alterações deletérias induzidas pela hipertensão em vias peptidérgicas centrais.

Dados da literatura quantificando os níveis de expressão de RNAm de GAD mostraram redução desta proteína formadora de GABA em ratos SHR. HORN et al. (1998), utilizando imunocitoquímica e *northern blotting* para GAD67 em WKY e SHR, observaram no hipotálamo caudal que a quantidade de neurônios imunorreativos para GAD67 era 42% menor em SHR quando comparado aos WKY e notaram redução de 33% na expressão de RNAm de GAD67 de SHR (*vs* WKY). Estas diferenças não foram observadas entre WKY e SHR no córtex, mesencéfalo, cerebelo e tronco encefálico. Anteriormente, Czyzewska-szafran et al. (1989), ao estudarem diferentes áreas encefálicas de SHR e WKY, já haviam revelado que o conteúdo de GABA, a atividade de GAD e a expressão do receptor $GABA_A$ eram significativamente menores na substância negra, hipotálamo e hipocampo de SHR (*vs* WKY). Estes estudos, de forma conjunta, sugerem que a hipertensão é acompanhada de redução da atividade de neurônios GABAérgicos no hipotálamo.

Não se sabe se o treinamento físico é ou não eficaz em corrigir as alterações deletérias sobre a expressão de neurônios GABAérgicos centrais de hipertensos e se há ou não alterações na expressão/atividade de neurônios GLUérgicos. Observações anteriores relativas aos efeitos do exercício sobre a expressão de GAD e receptores $GABA_A$ no hipotálamo têm mostrado efeitos conflitantes: Little et al. (2001) notaram aumentos de GAD65 e GAD67 no

hipotálamo caudal de SHR treinados; por outro lado Molteni, Yin e Pinilla (2002), usando a técnica de *microarray* descreveram que o treinamento físico reduzia a expressão do GAD e do receptor GABA_A no hipocampo de ratos Sprague-Dawley. Em trabalho mais recente, utilizando hibridização *in situ*, Hill et al. (2010) demonstraram que as alterações no sistema GABAérgico central eram região-específica, uma vez que o treinamento reduzia a expressão do RNAm de algumas subunidades do receptor GABA_A, mas não alterava a expressão de GAD no córtex pré-límbico e infra-límbico, no putamen, e no septo lateral, enquanto que no núcleo acumbens a redução de RNAm para o GABA_A era acompanhada de aumento da expressão de GAD após exercício. Também no PVN o exercício foi acompanhado de redução da expressão de GABA_A, com aumento da expressão de GAD na região peri-PVN (HILL et al., 2010). Kramer et al. (2001, 2002), observaram redução de GABA na hipertensão e que o treinamento aumentou a inibição GABAérgica no hipotálamo caudal.

Não há, portanto, um conceito claro sobre os efeitos do treinamento físico na expressão/atividade de neurônios GABAérgicos. Também não se sabe se o exercício e/ou o exercício associado à hipertensão possam alterar diferencialmente a atividade das isoformas GAD65 e GAD67. A expressão destas enzimas, bem como alterações de seu conteúdo em diferentes áreas centrais de controle autonômico frente à hipertensão e ao treinamento podem, assim, se constituir em ferramentas úteis para se avaliar a contribuição de neurônios GABAérgicos nestas situações.

Embora o envolvimento dos neurônios GLUérgicos com a hipertensão seja relativamente bem esclarecida (BIANCARDI; CAMPOS; STERN, 2010; LI; PAN, 2007) quase nada se sabe sobre os efeitos do treinamento sobre a expressão/atividade de neurônios GLUérgicos. Frente à escassez de dados sobre a funcionalidade de neurônios GLUérgicos no treinamento físico e conhecendo-se a diversidade das vias de formação do glutamato, optamos em analisar os efeitos da hipertensão e do treinamento aeróbio sobre a expressão de neurônios GLUérgicos em áreas de controle autonômico, utilizando como marcador, a Transportador Vesicular de Glutamato tipo 2, a VGlut2, cuja expressão foi demonstrada no PVN de ratos hipertensos (BIANCARDI; CAMPOS; STERN, 2010). Esta escolha se deu por ser um transportador vesicular do glutamato, encontrado na maioria dos núcleos encefálicos (hipotálamo, hipocampo, cerebelo e córtex cerebral), e por estar relacionado à neurotransmissão. Sua quantificação pode, portanto, ser outra ferramenta útil para se avaliar a contribuição dos neurônios GLUérgicos na hipertensão e no exercício.

É possível que alterações cardiovasculares induzidas pelo treinamento sejam dependentes da intensidade/volume do exercício e da duração do mesmo, mas não há nenhuma informação

relativa a isto. Também não sabemos se há ou não coincidência temporal entre alterações plásticas de neurônios GABAérgicos e GLUérgicos e a manifestação temporal dos ajustes funcionais ao treinamento (bradicardia de repouso nos normotensos e hipertensos, queda da pressão arterial em hipertensos): seriam elas coincidentes? antecederiam os ajustes funcionais?

É, portanto, nossa hipótese de trabalho que a hipertensão possa induzir em áreas centrais de controle autonômico um desbalanço entre vias GABAérgicas e GLUérgicas, e que este balanço possa ser alterado e/ou corrigido pelo treinamento aeróbio de intensidade baixa a moderada. Pretendemos, portanto, no presente projeto avaliar em ratos normotensos (WKY) e hipertensos (SHR) as alterações temporais na expressão de neurônios GABAérgicos e GLUérgicos no PVN, DBS e VBS, bem como as alterações temporais das respostas funcionais induzidas pelo treinamento aeróbio de intensidade baixa a moderada. A importância do conhecimento a ser gerado pode ser confirmada pela crescente utilização de tratamentos não farmacológicos, em especial do treinamento aeróbio, na redução da hipertonia simpática, dos níveis pressóricos e da morbi-mortalidade de hipertensos (CHOBANIAN et al., 2003; KAPLAN, 1998; PESCATELLO et al., 2004; TIPTON, 1999). O treinamento aeróbio de intensidade baixa a moderada tem sido extensivamente indicado como a conduta terapêutica de escolha no tratamento de hipertensão leve a moderada e como um adjuvante ao tratamento medicamentoso em estágios mais avançados da hipertensão (CHOBANIAN et al., 2003; KAPLAN, 1995, 1998; PESCATELLO et al., 2004) e tem contribuído significativamente para melhorar a qualidade de vida de hipertensos assim como a de indivíduos normotensos.

6 CONCLUSÕES

Os dados do presente trabalho nos permitem afirmar que o treinamento aeróbio aumenta, em áreas de controle autonômico de normotensos e hipertensos, a expressão gênica e protéica do ácido glutâmico descarboxilase, a enzima responsável pela síntese de GABA e que esta resposta adaptativa ao treinamento contribui sobremaneira para a redução da FC basal dos indivíduos treinados. O aumento da inibição GABAérgica subsequente ao treinamento está presente em diferentes áreas autonômicas, sendo fundamental importância sua ocorrência no PVN de normotensos e hipertensos. Os dados mostram ainda inalteração da expressão gênica e protéica de VGlut2 em normotensos treinados, elevação de sua expressão no RVLM mas queda no NTS. Estas respostas induzidas pelo treinamento determinam aumento significativo da razão inibição GABAérgica/ excitação GLUérgica nos normotensos e evitando a redução da mesma, que caracteriza o envelhecimento dos hipertensos espontâneos. Podemos, portanto, afirmar que a facilitação da inibição GABAérgica induzida pelo treinamento nas áreas de controle autonômico é um dos mecanismos condicionantes dos efeitos benéficos do treinamento sobre o sistema cardiovascular.

REFERÊNCIAS*

- 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.; 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.
- 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.
- BELICHENKO, P. V.; KLESCHEVNIKOV, A. M.; MASLIAH, E.; WU, C.; TAKIMOTO-KIMURA, R.; SALEHI, A.; MOBLEY, W. C. Excitatory-inhibitory relationship in the fascia dentate in Ts65Dn mouse model of down syndrome. **J. Comp. Neurol.** v. 512, n. 4, p. 453-466, 2009.
- BEZERRA, S. M. M. S.; SANTOS, C. M.; MOREIRA, E. D.; KRIEGER, E. M.; MICHELINI, L. C. Chronic AT1 receptor blockade alters autonomic balance and sympathetic responses in hypertension. **Hypertension**, v. 38, p. 569-575, 2001.
- BIANCARDI, V. C; CAMPOS, R. R; STERN, J. E. Altered balance of γ -aminobutyric acidergic and glutamatergic afferents imputs in rostral ventrolateral medulla-projecting neurons in the paraventricular nucleus of hypothalamus of renovascular hypertensive rats. **Comp. Neurol. Res. Systems Neurosci.**, v. 518, p. 567-585, 2010.
- BLESSING, W. W; REIS, D. J. Evidence that GABA and glycine-like imputs inhibit vasodepressor neurons in the caudal ventrolateral medulla of the rabbit. **Neurosci. Lett.**, v. 37, n. 1, p. 57-62, 1983.
- BLOOM , F. E. Neurotransmission and the central nervous system. In: HARDMAN, J. G.; LIMBIRD, L. E.; GOODMAN, G. A. eds. **Goodman & Gilman's: the pharmacological basis of therapeutics.** 10th ed. New York: Mc Graw-Hill, 2001. p. 293-320.
- BOYETT, M. R. And the beat goes on' The cardiac conduction system: the wiring system of the heart. **Exp. Physiol.**, v. 94, n. 10, p. 1035-1049, 2009.

* De acordo com

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TECNICAS.

NBR 6023: informação e documentação: referências: elaboração. Rio de Janeiro, 2011.

BRAGA, D. C.; MORI, E.; HIGA-TANIGUCHI, K. T.; MORRIS, M.; MICHELINI, L. C. Central oxytocin modulates exercise-induced tachycardia. **Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.**, v. 278, p. R1474-R1482, 2000.

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.

BUJIS, R. M.; SWAAB, D. F.; DOGTEROM, J.; VAN LEEUWEN, F. W. Intra and extrahypothalamic vasopressin and oxytocin pathways in the rat. **Cell. Tiss. Res.**, v. 186, n. 3, p. 423-433, 1978.

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.

CHEBIB, M.; JOHNSTON, G. A. R. The 'abc' of GABA receptors: a brief review'. **Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.**, v. 26, p. 937-940, 1999.

CHEN, Q.; LI, D. P.; PAN, H. L. Presynaptic α_1 adrenergic receptors differentially regulate synaptic glutamate and GABA release to hypothalamic presympathetic neurons. **J. Pharmacol. Exp. Ther.**, v. 316, n. 2, p. 733-742, 2006.

CHEN, Y. L.; LIU, Y. F.; HUANG, C. Y.; LEE, S. D.; CHAN, 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.; BLACK, H. R.; CUSHMAN, W. C.; GREEN, L.A.; IZZO JR, J.L.; JONES, D. W.; MATERSON, B. J.; OPARIL, S.; WRIGHT JR, J. T.; ROCCELLA, E. J.; 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.

CLAUSEN, J. P. Effect of physical training on cardiovascular adjustments to exercise in man. **Physiol. Rev.**, v. 57, n. 4, p. 779-815, 1977.

COOTE, J. H. Landmarks in understanding the central nervous control of the cardiovascular system. **Exp. Physiol.**, v. 92.1, p. 3-18, 2007.

CORNELISSEN, V. A.; FAGARD, R. H. Effects of endurance training on blood pressure, blood pressure-regulating mechanisms and cardiovascular risk factors. **Hypertension**. v. 46, n. 4, p. 667-75, 2005.

CZYZEWSKA-SZAFRAN, H.; WUTKIEWICZ, M.; REMISZEWSKA, M.; JASTRZEBSKI, Z.; CZARNECKI, A.; DANYSZ, A. Down-regulation of the GABA-ergic system in selected brain areas of spontaneously hypertensive rats (SHR), **Pol. J. Pharmacol. Pharm.**, v. 41, n. 6, p. 619-627, 1989.

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

DEUCHARS, S. A.; MILLIGAN, C. J.; STORNETTA, R. L.; DEUCHARS, J. GABAergic neurons in the central region of the spinal cord: a novel substrate for sympathetic inhibition. **J. Neurosci.**, v. 25, n. 5, p. 1063-70, 2005.

DEGTYARENKO, A. M.; KAUFMAN, M. P. MLR-induced inhibition of barosensory cells in the NTS. **Am. J. Physiol. Heart-Circ. Physiol.**, v. 298, p. 2575-2584, 2005.

DUFLOTH, D. L.; MORRIS, M.; MICHELINI, L. C. Modulation of exercise tachycardia by vasopressin in the nucleus tractus solitarius. **Am. J. Physiol., Regul. Integr. Comp. Physiol.**, v. 273, p. 1271-1282, 1997.

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

FERREIRA, J. C.; ROLIM, N. P.; BARTHOLOMEU, J. B.; GOBATTO, 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. 2, p. 760-765, 2007.

FOLKOW, B. Physiological aspects of primary hypertension. **Physiol. Rev.**, v. 64, n. 2, p. 347-504, 1982.

FONG, A. Y.; STORNETTA, R. L.; FOLEY, M.; POTTS, J. T. Immunohistochemical localization of GAD67-expressing neurons and processes in the rat brainstem: subregional distribution in the nucleus tractus solitarius. **J. Comp. Neurol.**, v. 493, p. 274-290, 2005.

FREMEA JR, R. T.; VOGLMAIER, S.; SEAL, R. P.; EDWARDS, R. H. VGLUTs define subsets of excitatory neurons and suggest novel roles for glutamate. **Trends Neurosci.**, v. 27, n. 2, p. 98-103, 2004.

GRAS, C.; HERZOG, E.; BELLENCHI, G. C.; BERNARD, V.; RAVASSARD, P.; POHL, M.; GASNIER, B.; GIROS, B.; EL MESTIKAWY, S. A third vesicular glutamate transporter expressed by cholinergic and serotonergic neurons. **J. Neurosc.**, v. 22, n. 13, p. 5442-5451, 2002.

GRASSI, G.; MANCIA, G. Neurogenic hypertension: is the enigma of its origin near the solution? **Hypertension**, v. 43, p. 154-155, 2004.

GUYENET, P. G. The sympathetic control of blood pressure. **Nature Rev. Neurosci.**, v. 7, p. 335-346, 2006.

HANG, H. P.; DALE, M. M.; RITTER, J. M.; MOORE, P. K. Aminoácidos transmissores. In: Farmacologia. 5.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2004. Cap. 32, p. 527-540.

HARKANY, T.; HARKANY, T.; HOLMGREN, C.; HÄRTIG, W.; QURESHI, T.; CHAUDHRY, F. A.; STORM-MATHISEN, J.; DOBSZAY, M. B.; BERGHUIS, P.; SCHULTE, G.; SOUSA, K. M.; FREMEAUX JR, R. T.; EDWARDS, R. H.; MACKIE, K.; ERNFORS, P.; ZIMBERTER, Y. Endocannabinoid-independent retrograde signalling at inhibitory synapses in layer 2/3 of neocortex: involvement of vesicular glutamate transporter 3. **J. Neurosci.**, v. 24, n. 21, p. 4978-4988, 2004.

HERZOG, E.; GILCHRIST, J.; GRAS, C.; MUZERELLE, A.; RAVASSARD, P.; GIROS, B.; GASPAR, P.; EL MESTIKAWY, S. Localization of VGLUT3, the vesicular glutamate transporter type 3, in the rat brain. **Neuroscience**, v. 123, n. 4, p. 983-1002, 2004.

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

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.

HIGA-TANIGUCHI, K. T; MORI, E.; VIANA, F. F.; MORRIS, M.; MICHELINI, L. C. Baroreflex control of heart rate by oxytocin in the solitarii vagal complex. **Am. J. 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)adrenergetic innervation in normotensive and hypertensive rats. **Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.**, v. 292, p. 1717-1727, 2007.

HILL, L.; DROSTE, S. K.; NUTT, D. J.; LINTHORST, A. C. E.; REUL, J. M. H. M. Voluntary exercise alters GABA_A receptor subunit and glutamic acid decarboxylase-67 gene expression in the rat forebrain. **J. Psychopharmacol.**, v. 24, n. 5, p. 745-756, 2010.

HORN, E. H.; SHONIS, C. A.; HOLZWARTH, M. A.; WALDROP, T. G. Decrease in glutaminic acid decarboxylase level in the hypothalamus of spontaneously hypertensive rats. **J. Hypertens.**, v. 16, n. 5, p. 625-633, 1998.

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.

KALIA, M.; FUXE, K.; GOLDSTEIN, M. Rat medulla oblongata II. Dopaminergic, noradrenergic (A1 and A2) and adrenergic neurons, nerve fibers, and presumptive terminal processes. **J. Comp. Neurol.**,v. 233, n. 3, p. 308-332, 1985a.

KALIA, M.; FUXE, K.; GOLDSTEIN, M. Rat medulla oblongata III. Adrenergic (C1 and C2) neurons, nerve fibers and presumptive terminal processes. **J. Comp. Neurol.**, v. 233, n. 3, p. 333-349, 1985b.

KALIA, M.; WOODWARD, D. J.; SMITH, W. K.; FUXE, K. Rat medulla oblongata. IV. Topographical distribution of catecholaminergic neurons with quantitative three-dimensional computer reconstruction. **J. Comp. Neurol.**, v. 233, n. 3, p. 350-364, 1985c.

KAPLAN, N. M. Guidelines for the treatment of hypertension: An American view. **J. Hypertens.**, v. 13, n. 2, p. 113-117, 1995.

KAPLAN, N. M. Obesity in hypertension: effects on prognosis and treatment. **J. Hypertens.**, v. 16, n. 1, p. 35-37, 1998.

KAWABE, T.; CHITRAVANSHI, V. C.; KAWABE, K.; SAPRU, H. N. Cardiovascular function of a glutamatergic projection from the hypothalamic paraventricular nucleus to the tractus solitaries in the rat. **Neuroscience**, v. 153, n. 3, p. 605-617, 2008.

KLEIBER, A. C.; ZHENG, H.; SHARMA, N. M.; PATEL, K. P. Chronic AT₁ receptor blockade normalizes NMDA-mediated changes in renal sympathetic nerve activity and NR₁ expression within the PVN in rats with heart failure. **Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.**, v. 298, p. H1546-H1555, 2010.

KLEIBER, A. C.; ZHENG, H.; SCHULTZ, H. D.; PEULER, J. D.; PATEL, K. P. Exercise training normalizes enhanced glutamate-mediated sympathetic activation from the PVN in heart failure. **Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.**, v. 294, p. R1863-R1872, 2008.

KORNER, P. I. Baroreceptor resetting and other determinants of baroreflex properties in hypertension. **Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.**, v. 15, p. 45-64, 1989.

KRAMER, J. M.; PLOWEY, E. D.; BEATTY, J. A.; LITTLE, H. R.; WALDROP, T. G. Hypothalamus, hypertension, and exercise. **Brain Res. Bull.**, v. 53, n. 1, p. 77-85, 2000.

KRAMER, J. M.; BEATTY, J. A.; LITTLE, H. R.; PLOWEY, E. D.; WALDROP, T. G. Chronic exercise alters caudal hypothalamic regulation of the cardiovascular system in hypertensive rats. **Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.**, v. 280, p. 389-397, 2001.

KRAMER, J. M.; BEATTY, J. A.; PLOWEY, E. D.; WALDROP, T. G. Exercise and hypertension: a model for central neural plasticity. **Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.**, v. 29, p. 122-126, 2002.

KRIEGER, E. M.; BRUM, P. C.; NEGRÃO, C. E. Influence of exercise training on neurogenic control of blood pressure in spontaneously hypertensive rats. **Hypertension**, v. 34, n. 2, p. 720-723, 1999.

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, p. 775-784, 1997.

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.

- LEE, K. S.; HAN, T. H.; JO, J.Y.; KANG, G.; LEE, S. Y.; RYU, P. D.; IM, J.H.; JEON, B. H.; PARK, J. B. Serotonin inhibits GABA synaptic transmission in presynaptic paraventricular nucleus neurons. **Neurosci. Lett.**, v. 439, n. 2, p. 138-42, 2008.
- LI, D. P; PAN, H. L. Plasticity of GABAergic control of hypothalamic presynaptic neurons in hypertension. **Am. J. P. Physiol. Heart Circ. Physiol.**, v. 290, n. 3, p. 1110-1119, 2006.
- LI, D. P.; PAN, H. L. Role of gamma-aminobutyric acid (GABA)_A and GABA_B receptors in paraventricular nucleus in control of sympathetic vasomotor tone in hypertension. **J. Pharmacol. Exp. Ther.**, v. 320, n. 2, p. 615-626, 2007.
- LITTLE, H. G.; KRAMER, J. M.; BEATTY, J. A.; WALDROP, T. G. Chronic exercise increases GAD gene expression in the caudal hypothalamus of spontaneously hypertensive rats. **Molecular Brain Research**, v. 95, p. 48-54, 2001.
- LIVAK, K. J.; SCHMITTEN, T. D. Analysis or relative gene expression data using real-time quantitative PCR and 2- $\Delta\Delta Ct$ method. **Methods.**, v. 25, n. 4, p. 402-408, 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. Hypertens.**, v.16, n. 1, p. 1-7, 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, p. 1004-1009, 2005.
- 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.
- MCKINLEY, M. J.; ALBINTON, A. L.; ALLEN, A. M.; MATHAI, M. L.; MAY, C. N.; MCALLEN, R. M.; OLDFIELD, B. J.; MENDELSON F. A. O.; CHAI, S. Y. The brain renin angiotensin system: location and physiological roles. **Int. J. Biochem. Cell. Biol.**, v. 35, p. 901-918, 2003.
- 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.; BONAGAMBA, L. G. H. Baroreceptor reflex modulation by vasopressin microinjected into the nucleus tractus solitarius of conscious rats. **Hypertension**, v. 11 [Suppl I], 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. Endogenous vasopressin and the central control of heart rate during dynamic exercise. **Braz. J. Med. Biol. Res.**, v. 31, p. 1185-1195, 1998.

MICHELINI, L. C. Conceitos básicos sobre a pressão arterial. In: MION JR. D, OIGMAN W, NOBRE F. (Ed.). **MAPA – Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial**, 3^a. 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**. 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. Oxytocin into the NTS: a new modulator of cardiovascular control during exercise. **Ann. N. Y. Acad. Sci.**, v. 940, p. 206-220, 2001.

MITCHELL, J. H. J. B. Wolffe memorial lecture: neural control of the circulation during exercise. **Med. Sci. Sports Exerc.**, v. 22, n.2, p. 141-154, 1990.

MIURA, M.; REIS, D. J. Termination and secondary projections of carotid nerve in the cat brain stem. **Am. J. Physiol.**, v. 217, p. 142-153, 1969.

MOECHARS, D.; WESTON, M. C.; LEO, S.; CALLAERYTS-VEGH, Z.; GORIS, I.; DANEELS, G.; BUIST, A.; CIK, M.; VANDERSPEK, P.; KASS, S.; MEERT, T.; D'HOOGE, R.; ROSENMUND, C.; HAMPSON, R. M. Vesicular glutamate transporter VGLUT2 expression levels control quantal size and neuropathic pain. **J. Neurosci.**, v. 26, n. 46, p. 12055-12066, 2006.

MOLTENI, R.; YING, Z.; PINILLA, F.G. Differential effects of acute and chronic exercise on plasticity regulated genes in the rat hippocampus revealed by microarray. **Eur. J. Neurosci.**, v. 16, n. 6, p. 1107-1116, 2002.

MOREIRA, T. S.; SATO, M. A.; TANAKA, A. C.; MENANI, J. V.; COLOMBARI, E. Role of pressor mechanisms from the NTS and CVLM in control of arterial pressure. **Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.**, v.289, p. R1416-R1425, 2005.

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.

MUELLER, P. J.; HASSE, E. M. Piruvate role of the NTS in alterations in neural control of the circulation following exercise training in rats. **Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.**, v. 290, p. 383-392, 2006.

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.

NELSON, L.; JENNINGS, G. L.; ESLER, M. D.; KORNER, P. I. The effect of changing levels of physical activity on blood-pressure and hemodynamics in patients within essential hypertension. **Lancet**, v. 2, p. 473-476, 1986.

NILAVER, G.; ZIMMERMAN, E. A.; WITKINS, J.; MICHAELS, J.; HOFFMAN, D.; SILVERMAN, A. J. Magnocellular hypothalamic projection to the lower brain stem and spinal cord of the rat. Immunocytochemical evidence for predominance of the oxytocin-neurophysin system compared to the vasopressin-neurophysin system. **Neuroendocrinology**, v. 30, p. 150-158. 1980.

NISHIMURA, M.; MILSTED, A.; BLOCK, C. H.; BROSNIHAN, K. B.; FERRARIO, C. M. Tissue renin-angiotensin systems in renal hypertension. **Hypertension**, v. 20, p. 158-167, 1992.

OLSEN, R.W.; BETZ, H. GABA and Glutamine. In: SIEGEL, G. J.; ALBERS, R. W.; BRADY, S. T.; PRICE, D. L (Ed). **Basic Neurochemistry: Molecular, Cellular, and Medical Aspects**. 17th ed, Canadá: Elsevier Academic Press, 2006. p. 291-301.

PALKOVITS, M. The anatomy of central cardiovascular neurons. In: FUXE, K.; GOLDSTEIN, M.; HÖKFELT, B.; HÖKFELT, T. (Ed). **Central Adrenalin Neurons: Basic Aspects and their Role in Cardiovascular Functions**. Oxford: Pergamon Press, 1980. p. 3-17.

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.; FARQUHAR, W. B.; KELLEY, G. A.; RAY, C. A. Exercise and hypertension. **Med. Sci. Sports Exerc.**, v. 35, p. 533-553, 2004.

- PFAFFL, M. W. A new mathematical model for relative quantification in real-time RT-PCR. *Nucl. Acids Res.*, v. 29, p. 2002-2007, 2001.
- 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.
- POTTS, J. T. Inhibitory neurotransmission in the nucleus tractus solitarii: implications for baroreflex resetting during exercise. *Exp. Physiol.*, v. 91, p. 59-72, 2006.
- PAXINOS, G.; WATSON, C. **The rat brain in stereotaxic coordinates** (Compact 6th ed). London : Academic, 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.
- REAL, C. C.; FERREIRA, A. F.; HERNANDES, M. S.; BRITTO, L. R.; PIRES, R. S. Exercise-induced plasticity of AMPA-type glutamate receptor subunits in the rat brain. *Brain Res.* v. 1363, p. 63-71, 2010.
- ROWELL, L. B. Reflex control of the circulation during exercise. *Int. J. Sports Med.*, v. 13, n.1, p. S25-S27, 1992.
- ROWELL, L. B.; O'LEARY, D. S. Reflex control of the circulation during exercise: chemoreflexes and mechanoreflexes. *J. Appl. Physiol.*, v. 69, n. 2, p. 407-418, 1990.
- 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.
- SANGALETI, C. T.; CRESCENZI, A.; MICHELINI, L.C. Endogenous angiotensin and pressure modulate brain angiotensinogen and AT1a mRNA expression. *Hypertension*, v. 43, p. 317-323, 2004.
- SASAKI, S.; TANAKA, T.; HAYASHI, J; KAWASAKY, S.; NAKATA, T.; NAKAGAWA, M. Decreased hypothalamic GABA turnover in spontaneously hypertensive rats (Abstract). *Am. J. Hypertens.*, v. 2, p. 103A, 1989.
- SASAKI, S.; TANAKA, T.; KAWASAKY, S.; HAYASHI, J; OGURO, M.; TAKEDA, K.; NAKAGAWA, M. Chronic central GABAergic stimulation attenuates hypothalamic hyperactivity and development of spontaneous hypertension in rats. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, v. 15, p. 706-713, 1990.
- SASAKI, S.; KUWABARA, T.; YOSHITOMI, T.; YONEDA, Y.; TAKENAKA, K.; TAKESATO, T.; TANAKA, M.; HIRATA, M.; TANABE, S.; NAKATA, K.; TAKEDA, K.; NAKAGAWA, M. Decreased hypothalamic and medullary GABA turnover in spontaneously hypertensive rats. *Cardiovasc. Res.*, v. 26, p261-264, 1992.

SASAKI, S.; LEE, L.C.; IYOTA, I.; KAMBARA, S.; OKAJIMA, H.; INOUE, A.; TAKAHASHI, H.; TAKEDA, K.; YOSHIMURA, M.; NAKAGAWA, M.; IJICHI, H. Central GABA-ergic stimulation attenuates hypertension and hypotalamic hyperactivity in spontaneously hypertensive rats. **Hypertension**, v. 4, supl.3, p. S171-174, 1986.

SASAKI, S.; LEE, L. C; TANAKA, Y.; YOTA, I.; FUKUYAMA, M.; INOUE, A.; TAKEDA, K.; YOSHIMURA, M.; NAKAGAWA, M.; IJICHI, H. Hypotension and hypothalamic depression produced by intacerebroventricular injections of GABA in spontaneously hypertensive rats. **Jpn. Circ.**, v. 50, p. 1140-1148, 1986.

SAWCHENKO, P.; SWANSON, L. W. Central noradrenergic pathways for the integration of hypothalamic neuroendocrine and autonomic responses. **Science**, v. 214, n. 4521, p. 685-687, 1981.

SAWCHENKO, P. E.; SWANSON, L. W. Immunohistochemical identification of neurons in the paraventricular nucleus of the hypothalamus that project to the medulla or to the spinal cord in the rat. **J. Comp. Neurol.**, v. 205, n. 3, p. 260-272, 1982.

SCHEUER, J.; TIPTON, C. M. Cardiovascular adaptations to physical training. **Annu. Rev. Physiol.**; v. 39, p. 221-251, 1977.

SCHLÜTER, K.; SCHRECKENBERG, R.; REBELO, R. M. C. Interaction between exercise and hypertension in spontaneously hypertensive rats: a meta-analysis of experimental studies. **Hypertens. Res.**, v. 33, p. 1155-1161, 2010

SEARLES, R.V.; YOO, M. J.; HE, J. R.; SHEN, W. B.; SELMANOFF, M. Sex differences in GABA turnover and glutamic acid decarboxylase (GAD(65) and GAD(67)) mRNA in the rat hypothalamus. **Brain Res.** v. 878, p. 11-19, 2000.

SHONIS, C. A.; WALDROP, T. G. Augmented neural activity in the hypothalamus of spontaneously hypertensive rats. **Brain Res. Bull.**, v. 30, p. 45-452, 1993a.

SHONIS, C. A.; PEANO, C. A.; DILLON, G. H.; WALDROP, T. G. Cardiovascular responses to blockade of GABA synthesis in the hypothalamus of the spontaneously hypertensive rat. **Brain Res. Bull.**, v. 31, p. 493-499, 1993b.

SILVA, G. J. J.; BRUM, P. C.; NEGRÃO, C. E.; KRIEGER, E. M. Acute and chronic effects of exercise on baroreflexes in spontaneously hypertensive rats. **Hypertension**, v. 30, n. 2, p. 714-719, 1997.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA/ SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO/ SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA. V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. **Rev. Bras. Hipertens.**, v. 13, n. 4, p. 256-312, 2006.

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.

- SOFRONIEW, M. V.; SCHRELL, U. Evidence for a direct projection from oxytoxin and vasopressin neurons in the hypothalamic paraventricular nucleus to the medulla oblongata: immunohistochemical visualization of both the horseradish peroxidase transported and the peptide produced by the same neurons. **Neurosci. Lett.**, v. 22, p. 211-217, 1981.
- SOUZA, C. G.; MICHELINI, L. C.; FIOR-CHADI, D. R. Receptor changes in the nucleus tractus solitarii of the rat following exercise training. **Med. Sci. Sports Exerc.**, v. 33, n. 9, p. 1471-1476, 2001.
- SPYER, K. M. Central nervous mechanisms contributing to cardiovascular control. **J. Physiol.**; v. 474, p. 1-19, 1994.
- STORNETTA, R. L & GUYENET, P. G. Distribution of glutamic acid decarboxylase mRNA-containing neurons in rat medulla projecting to thoracic spinal cord in relation to monoaminergic brainstem neurons. **J Comp Neurol.** v. 407, n. 3, p.367-80, 1999.
- SUN, M. K. Central neural organization and control of sympathetic nervous system in mammals. **Progr. Neurobiol.**, v. 47, n. 3 ,p. 157-223, 1995.
- SVED, A. Tonic glutamatergic drive of RVLM vasomotor neurons? **Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp Physiol.**, v. 287, p. R1301-1303, 2004.
- TIPTON, C. M. Exercise training for treatment of hypertension: a review. **Clin. J. Sports. Med.**, v. 9, p. 104, 1999.
- VAN GIERSBERGEN, P. L. M.; PALKOVITS, M. DE JONG W. Involvement of neurotransmitters in the nucleus tractus solitarii in cardiovascular regulation. **Physiol. Rev.**, v. 72, n. 3, p. 789-824, 1992.
- 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.
- VAROQUI, H.; SCHAFER, M. K. H.; ZHU, H.; WEIHE, E.; ERICKSON, J. D. Identification of the differentiation-associated Na^+/P_i transporter as a novel vesicular glutamate transporter expressed in a distinct set of glutamatergic synapses. **J. Neurosci.**, v. 22, n. 1, p. 142-155, 2002.
- WANG, L.; SPARY, E.; DEUCHARS, J.; DEUCHARS, S. A; Tonic GABAérgic inhibition of sympathetic preganglionic neurons: a novel substrate for sympathetic control. **J. Neurosci.**, v. 28, n. 47, p. 12445-12452, 2008.
- 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 adaptative cardiac hypertrophy in response to exercise. **Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.**, v. 293, p. H246-H259, 2007.

ZAMPIERI, T. T. **Efeitos sequênciais 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.