

IVANA CINTHYA DE MORAES DA SILVA

**Efeitos do treinamento físico aeróbio nas adaptações
hemodinâmicas, autonômicas e morfofuncionais
cardíacas da hipertensão espontânea:
influência do barorreflexo**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Doutor em Ciências

Área de Concentração: Fisiopatologia
Experimental
Orientadora: Profa. Dra. Maria Cláudia Irigoyen

**SÃO PAULO
2010**

IVANA CINTHYA DE MORAES DA SILVA

**Efeitos do treinamento físico aeróbio nas adaptações
hemodinâmicas, autonômicas e morfofuncionais
cardíacas da hipertensão espontânea:
influência do barorreflexo**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Doutor em Ciências

Área de Concentração: Fisiopatologia
Experimental
Orientadora: Profa. Dra. Maria Cláudia Irigoyen

**SÃO PAULO
2010**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Silva, Ivana Cinthya de Moraes da

Efeitos do treinamento físico aeróbio nas adaptações hemodinâmicas, autonômicas e morfofuncionais cardíacas da hipertensão espontânea: influência do barorreflexo / Ivana Cinthya de Moraes da Silva. -- São Paulo, 2010.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências.

Área de concentração: Fisiopatologia Experimental.

Orientador: Maria Cláudia Irigoyen.

Descritores: 1. Barorreflexo 2. Sistema nervoso autônomo 3. Hipertensão/terapia 4. Terapia por exercício 5. Frequência cardíaca 6. Hipertrofia ventricular esquerda 7. Hemodinâmica 8. Ratos Wistar

USP/FM/SBD-076/10

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, meus exemplos de vida em tudo! Aqueles que sempre me estimularam, apoiaram, se dedicaram, aconselharam, compreenderam e comemoraram em todas as fases da minha vida. A vocês, meu amor e gratidão eternos!

A minha orientadora, Profa. Dra. Maria Cláudia Irigoyen, pela confiança em mim depositada desde minha chegada ao laboratório e pelas inúmeras oportunidades de vivenciar a ciência e colaborar para meu desenvolvimento pessoal e acadêmico. Pela compreensão, ensinamentos e motivação constantes e pelo exemplo de compromisso e orientação na pesquisa científica.

A minha co-orientadora, Profa. Dra. Kátia de Angelis, pela onipresente disponibilidade para orientar, corrigir e acompanhar o desenvolvimento deste trabalho. Por ser exemplo de profissional e colaborar brilhantemente para o enriquecimento da ciência, especialmente na área da Educação Física.

A todos os membros do Laboratório de Hipertensão Experimental do Instituto do Coração (InCor), que direta ou indiretamente participaram deste trabalho, seja auxiliando nos experimentos, nas análises e discussões dos resultados, na troca de idéias ou mesmo pela companhia durante estes últimos anos. Obrigada pela amizade e pela convivência enriquecedora, e por terem feito parte deste processo: Aline Piratello, Bruno Rodrigues, César Cavinato, Christiane Malfitano, Cristiano Mostarda, Edson Dias Moreira, Georgia Candido, Kaleizu Rosa, Karin Flues, Kleiton Silva, Leandro de

Souza, Luciana Jorge, Maikon Silva, Mariana Pazzine, Matheus Vane, Paula Arruda, Paula Cruz, Raquel Nitrosi de La Fuente, Raquel Sirvente, Roberto Nascimento, Sílvia Beatriz Cavasin de Souza, Tatiana Cunha.

Aos membros do Laboratório de Biologia Celular – LIM59, Departamento de Patologia, da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, que muito bem me receberam e me auxiliaram na utilização do espaço, materiais e aprendizagem das técnicas utilizadas para as análises histológicas, em especial a Nilsa Damaceno-Rodrigues e Profa. Dra. Elia Garcia Caldini.

Aos professores e amigos do *Johannes Müller Institut für Physiologie, Charité Universitätsmedizin (Humboldt Universität)*, pela oportunidade e hospitalidade, que durante minha estadia na Alemanha, contribuíram de maneira singular para meu crescimento pessoal e científico-acadêmico, em especial: Prof. Dr. Andreas Patzak, Prof. Dr. Pontus Persson, Andrea Perlewitz, Mauricio Sendeski, Olga Zavaritskaya e Yvonne Amoneit.

Ao DAAD (Serviço Alemão de Intercâmbio Acadêmico), pelo apoio financeiro, incentivo à pesquisa e intercâmbio entre Brasil e Alemanha.

Às amigas Tatiana Giacomello e Suellen Borile, companheiras de moradia em São Paulo, pela amizade, convivência e todas as conversas (científicas ou não) durante estes últimos anos.

Aos amigos, colegas e familiares por aí espalhados, uns mais próximos, outros nem tanto, mas sempre perguntando como ia o andamento da tese... Obrigada pela preocupação, motivação e carinho!

Ao programa de pós-graduação em Fisiopatologia Experimental da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

À Unidade de Hipertensão e à Divisão de Experimentação do
Instituto do Coração da Faculdade de Medicina da Universidade de São
Paulo.

Apoio financeiro: Programa de Pós-graduação em Fisiopatologia Experimental da Faculdade de Medicina – USP, Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e Fundação Zerbini.

“Aquilo que pensamos saber, com freqüência nos impede de aprender.”

(Claude Bernard)

Esta dissertação ou tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors*
(Vancouver)

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 2a ed. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2005. Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

Lista de Abreviaturas e Siglas

Lista de Figuras

Lista de Tabelas

Lista de Anexos

Resumo

Abstract

1. Introdução	p.01
1.1.Pressão arterial e sua regulação.....	p.01
1.2.Importância do barorreflexo nas doenças cardiovasculares.....	p.04
1.3.Fisiopatologia da hipertensão arterial: aspectos autonômicos	p.07
1.4.Alterações cardíacas na hipertensão arterial	p.10
1.5 Treinamento físico na hipertensão arterial	p.13
1.6. Interação entre barorreflexo, hipertensão arterial e treinamento físico	p.17
2. Objetivos	p.19
3. Métodos	p.21
3.1. Animais e grupos	p.21
3.2. Sequência experimental	p.21
3.3. Desnervação sino-aórtica	p.23
3.4.Teste de esforço máximo e consumo máximo de oxigênio	p.25
3.5. Treinamento físico aeróbio	p.26

3.6. Ecocardiografia	p.27
3.7. Canulação	p.29
3.8. Registro direto dos sinais de pressão arterial	p.31
3.9. Avaliação da sensibilidade do barorreflexo	p.32
3.10. Avaliação da variabilidade da frequência cardíaca e da pressão arterial	p.33
3.11. Índice de hipertrofia cardíaca	p.34
3.12. Avaliações histológicas	p.35
3.12.1. <i>Diâmetro dos cardiomiócitos do ventrículo esquerdo</i>	p.35
3.12.2. Volume de colágeno no ventrículo esquerdo.....	p.36
3.13. Análise estatística	p.36
4. Resultados	p.38
4.1. Efeitos da DSA crônica em ratos normotensos e espontaneamente hipertensos sedentários	p.38
4.1.1. <i>Massa corporal</i>	p.38
4.1.2. <i>Capacidade física</i>	p.39
4.1.3. <i>Pressão arterial e frequência cardíaca</i>	p.41
4.1.4. <i>Sensibilidade barorreflexa e modulação autonômica cardiovascular</i>	p.41
4.1.5. <i>Funções sistólica e diastólica</i>	p.44
4.1.6. <i>Morfometria cardíaca</i>	p.45
4.1.7. <i>Correlações entre variáveis</i>	p.47
4.2. Efeitos do treinamento físico aeróbio em ratos normotensos e espontaneamente hipertensos	p.49
4.2.1. <i>Massa corporal</i>	p.49

4.2.2. Capacidade física	p.49
4.2.3. Pressão arterial e frequência cardíaca	p.51
4.2.4. Sensibilidade barorreflexa e modulação autonômica cardiovascular	p.52
4.2.5. Funções sistólica e diastólica	p.54
4.2.6. Morfometria cardíaca.....	p.55
4.3. Efeitos da DSA crônica nas adaptações ao treinamento físico aeróbio em ratos normotensos e espontaneamente hipertensos	p.57
4.3.1. Massa corporal	p.57
4.3.2. Capacidade física	p.58
4.3.3. Pressão arterial e frequência cardíaca	p.61
4.3.4. Sensibilidade barorreflexa e modulação autonômica cardiovascular	p.63
4.3.5. Funções sistólica e diastólica	p.66
4.3.6. Morfometria cardíaca	p.68
5. Discussão	p.71
6. Conclusões	p.90
7. Referências Bibliográficas	p.91

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANOVA: Análise de Variância

ATRAMI: Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction (Tônus Autonômico e Reflexos após Infarto do Miocárdio)

DSA: Desnervação Sino-Aórtica

DVE: Diâmetro Diastólico do Ventrículo Esquerdo

E/A: Relação dos picos E e A no estudo do fluxo transmitral

EPM: Erro Padrão da Média

EPVE: Espessura da Parede Posterior do Ventrículo Esquerdo

ERP: Espessura Relativa da Parede

ESIV: Espessura do Septo Interventricular

FC: Frequência Cardíaca

FE: Fração de Ejeção

FeO₂: Fração Expirada de Oxigênio

FFT: *Fast Fourier Transform* (Transformada Rápida de Fourier)

FiO₂: Fração Inspirada de Oxigênio

FS: Fração de Encurtamento

HDS: Hipertenso Desnervado Sedentário (grupo experimental)

HDT: Hipertenso Desnervado Treinado (grupo experimental)

HE: Hematoxilina-Eosina

HF: *High Frequency* (alta frequência)

HS: Hipertenso Sedentário (grupo experimental)

HT: Hipertenso Treinado (grupo experimental)

IBR: Índice de Bradicardia Reflexa

IDM: Índice de Desempenho Miocárdico

IP: Intervalo de Pulso

ITR: Índice de Taquicardia Reflexa

KCI: Cloreto de Potássio

LF: *Low Frequency* (baixa frequência)

Modo M: Modo Monodimensional

NDS: Normotenso Desenergado Sedentário (grupo experimental)

NDT: Normotenso Desenergado Treinado (grupo experimental)

NS: Normotenso Sedentário (grupo experimental)

NT: Normotenso Treinado (grupo experimental)

NTS: Núcleo do Trato Solitário

O₂: Oxigênio

PA: Pressão Arterial

PAD: Pressão Arterial Diastólica

PAM: Pressão Arterial Média

PAS: Pressão Arterial Sistólica

PBS: *Phosphate buffer solution* (Tampão fosfato)

PC: Peso Corporal

PCO₂: Pressão Parcial de Gás Carbônico

pH: Potencial Hidrogeniônico

PO₂: Pressão Parcial de Oxigênio

RMSSD: *Root Mean Square Successive Difference* (Raiz Quadrada da Soma das Diferenças Sucessivas ao Quadrado)

SED: Sedentário

SHR: *Spontaneously Hypertensive Rats* (Ratos Espontaneamente Hipertensos)

Var IP: Variância do Intervalo de Pulso

Var PAS: Variância da Pressão Arterial Sistólica

VLF: *Very Low Frequency* (muito baixa frequência)

TE: Tempo de Ejeção

TR: Treinado

TRIV: Tempo de Relaxamento Isovolumétrico

VE: Ventrículo Esquerdo

VEC: Velocidade de Encurtamento Circunferencial

VFC: Variabilidade da Frequência Cardíaca

VO₂: Consumo de Oxigênio

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Determinantes primários da pressão arterial, débito cardíaco e resistência periférica, e interação dos mecanismos responsáveis pela sua manutenção em níveis ideais, a curto e longo prazo. Diante de anormalidades em um ou mais desses fatores, bem como influências ambientais e genéticas, instala-se a hipertensão primária. Modificado de Irigoyen et al., 2005.p. 08

Figura 2. Esquema representativo da seqüência experimental empregada. SHR=rato espontaneamente hipertenso, DSA=desnervação sino-aórtica, TR=treinado, SED= sedentário.p.21

Figura 3. A) Visão ventral do animal com incisão expondo a musculatura do pescoço; B) Visão do feixe vaso-nervoso após afastamento da musculatura do pescoço.p.24

Figura 4. Inervação da região da bifurcação da carótida. A) localização do nervo laríngeo superior; B) detalhe de inervação do corpo carotídeo e dos pressorreceptores carotídeos.p.24

Figura 5. Esquema representativo do método e protocolo utilizados para avaliação do consumo máximo de oxigênio.p.26

Figura 6. Esquematização do procedimento de canulação. A) Sítio de disseção para a cateterização da artéria femoral. B) Isolamento da artéria femoral e inserção da cânula. (Desenho: S. Lacchini)p.30

Figura 7. Esquema do sistema de registro direto de pressão arterial. (Desenho: S. Lacchini - modificado)p.32

Figura 8. Consumo máximo de oxigênio (VO_2 máximo) inicial (semana 1) e final (semana 10) nos grupos normotensos e hipertensos sedentários. NS=normotenso sedentários, NDS=normotenso desnervado sedentários, HS=hipertenso sedentário, HDS=hipertenso desnervado sedentários. Valores representam média \pm EPM, * $p<0,05$p.40

Figura 9. Sensibilidade barorreflexa avaliada pelas respostas bradicárdica e taquicárdica a infusão de drogas vasoativas nos grupos normotensos e hipertensos sedentários. NS=normotenso sedentário, NDS=normotenso desnervado sedentário, HS=hipertenso sedentário, HDS=hipertenso desnervado sedentário. Valores representam média \pm EPM, * $p<0,05$p.42

Figura 10. A) Correlação entre variabilidade da pressão arterial sistólica e volume de colágeno; B) Correlação entre variabilidade da pressão arterial sistólica e tempo de relaxamento isovolumétrico; C) Correlação entre variabilidade da pressão arterial sistólica e diâmetro do ventrículo esquerdo;

D) Correlação entre variabilidade da pressão arterial sistólica e diâmetro dos cardiomiócitos. VAR PAS=variância da pressão arterial sistólica, VE=ventrículo esquerdo, TRIV=tempo de relaxamento isovolumétrico, DVE=diâmetro do ventrículo esquerdo.p.48

Figura 11. Consumo máximo de oxigênio (VO₂ máximo) inicial (semana 1) e final (semana 10) nos grupos normotensos e hipertensos treinados e sedentários. NS=normotenso sedentário, NT=normotenso treinado, HS=hipertenso sedentário, HT=hipertenso treinado. ANOVA para medidas repetidas, seguida de pós-teste de *Student-Newman-Keuls*. Valores representam média±EPM. *p<0,05.p.51

Figura 12. Sensibilidade barorreflexa avaliada pelas respostas bradicárdica e taquicárdica a infusão de drogas vasoativas nos grupos normotensos e hipertensos sedentários.p.53

Figura 13. Consumo máximo de oxigênio (VO₂ máximo) inicial (semana 1) e final (semana 10) nos grupos normotensos.p.60

Figura 14. Consumo máximo de oxigênio (VO₂ máximo) inicial (semana 1) e final (semana 10) nos grupos hipertensos.p.61

Figura 15. Sensibilidade barorreflexa avaliada pelas respostas bradicárdica e taquicárdica a infusão de drogas vasoativas nos grupos normotensos.p.63

Figura 16. Sensibilidade barorreflexa avaliada pelas respostas bradicárdica e taquicárdica a infusão de drogas vasoativas nos grupos hipertensos.p.64

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1.** Massa corporal inicial e final dos grupos normotensos e hipertensos sedentários.**p.39**
- Tabela 2.** Velocidade atingida nos testes de esforço máximos nos grupos normotensos e hipertensos sedentários.**p.40**
- Tabela 3.** Pressão arterial e frequência cardíaca nos grupos normotensos e hipertensos sedentários.**p.41**
- Tabela 4.** Variabilidades da pressão arterial e frequência cardíaca nos grupos normotensos e hipertensos sedentários.**p.43**
- Tabela 5.** Funções sistólica e diastólica do ventrículo esquerdo nos grupos normotensos e hipertensos sedentários.**p.45**
- Tabela 6.** Parâmetros morfométricos do ventrículo esquerdo nos grupos normotensos e hipertensos sedentários.**p.47**
- Tabela 7.** Massa corporal inicial e final dos grupos normotensos e hipertensos sedentários e treinados.**p.49**
- Tabela 8.** Velocidade atingida nos testes de esforço máximos nos grupos normotensos e hipertensos sedentários e treinados.**p.50**
- Tabela 9.** Pressão arterial e frequência cardíaca nos grupos normotensos e hipertensos sedentários e treinados.**p.52**
- Tabela 10.** Variabilidades da pressão arterial e frequência cardíaca nos grupos normotensos e hipertensos sedentários e treinados.**p.54**
- Tabela 11.** Funções sistólica e diastólica do ventrículo esquerdo nos grupos normotensos e hipertensos sedentários e treinados.**p.55**
- Tabela 12.** Parâmetros morfométricos do ventrículo esquerdo nos grupos normotensos e hipertensos sedentários e treinados.**p.57**
- Tabela 13.** Massa corporal inicial e final dos grupos normotensos.**p.58**
- Tabela 14.** Massa corporal inicial e final dos grupos hipertensos.**p.58**
- Tabela 15.** Velocidade atingida nos testes de esforço máximos nos grupos normotensos.**p.59**
- Tabela 16.** Velocidade atingida nos testes de esforço máximos nos grupos hipertensos.**p.60**

Tabela 17. Pressão arterial e frequência cardíaca nos grupos normotensos.	p.62
Tabela 18. Pressão arterial e frequência cardíaca nos grupos hipertensos.	p.62
Tabela 19. Variabilidades da pressão arterial e frequência cardíaca nos grupos normotensos.	p.65
Tabela 20. Variabilidades da pressão arterial e frequência cardíaca nos grupos hipertensos.	p.66
Tabela 21. Funções sistólica e diastólica do ventrículo esquerdo nos grupos normotensos.	p.67
Tabela 22. Funções sistólica e diastólica do ventrículo esquerdo nos grupos hipertensos.	p.67
Tabela 23. Parâmetros morfométricos do ventrículo esquerdo nos grupos normotensos.	p.69
Tabela 24. Parâmetros morfométricos do ventrículo esquerdo nos grupos hipertensos.	p.69

LISTA DE ANEXOS

Anexo I – Artigo publicado “Baroreflex deficit blunts exercise training-induced cardiovascular and autonomic adaptations in hypertensive rats”

Resumo

SILVA, ICM. Efeitos do treinamento físico aeróbio nas adaptações hemodinâmicas, autonômicas e morfofuncionais cardíacas da hipertensão espontânea: influência do barorreflexo [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2010. 101p.

Os barorreceptores regulam as variações da pressão arterial (PA) momento-a-momento e respondem pela modulação adequada do sistema nervoso autônomo em situações fisiológicas. Na hipertensão arterial há comprometimento da função autonômica, com diminuição da sensibilidade do barorreflexo e predomínio da atividade simpática, além de alterações morfofuncionais cardíacas progressivas. O treinamento físico (TF), por sua vez, é uma abordagem eficaz em melhorar essas disfunções. Por ter importância clínica em diversas situações patológicas, neste trabalho, testamos a hipótese de que o barorreflexo seria um mecanismo determinante para as adaptações cardiovasculares e autonômicas à hipertensão e ao treinamento físico. Para tanto, verificamos o impacto da remoção dos barorreceptores arteriais, pelo método da desnervação sino-aórtica, nas adaptações da PA, frequência cardíaca (FC), modulação autonômica, função e morfometria cardíacas induzidas pelo TF na hipertensão e na normotensão em animais. Ratos espontaneamente hipertensos e normotensos Wistar foram submetidos ou não à desnervação sino-aórtica e divididos em treinados e sedentários. O TF foi realizado em esteira (5x/semana, 60 minutos, intensidade de 50-60% da velocidade máximo do teste de esforço). Após 10 semanas, artéria e veia femorais foram canuladas para registro direto da PA e avaliação da sensibilidade barorreflexa através da infusão de drogas vasoativas. Funções sistólica (frações de ejeção e de encurtamento), diastólica (tempo de relaxamento isovolumétrico e razão das ondas E e A) e morfometria do ventrículo esquerdo (diâmetro e espessura relativa da parede) foram avaliadas por ecocardiografia. A fibrose cardíaca foi quantificada pela avaliação histológica (coloração com *picro sirius* para visualização de colágeno). A variabilidade da FC (VFC) e da PA (VPA) foram analisadas nos domínios do tempo e da frequência (método FFT). A desnervação sino-aórtica provocou um déficit exacerbado no barorreflexo, grande aumento da VPA e redução da VFC dos ratos submetidos a este procedimento, sem alterar a PA e a FC basais. O TF nos grupos não-desnervados provocou bradicardia de repouso e redução da PA média apenas no grupo hipertenso (-16%), o qual também normalizou a sensibilidade barorreflexa. O TF induziu diminuição marcante da modulação simpática cardiovascular nos ratos hipertensos (-53%), além de aumento da modulação vagal cardíaca em normotensos (+8%) e hipertensos (+13%). Em contrapartida, os grupos treinados desnervados, tanto normotensos quanto hipertensos, não apresentaram tais benefícios hemodinâmicos e autonômicos ao TF, havendo, inclusive, aumento da PA média (5%) e FC (10%) no grupo normotenso desnervado. Embora a função sistólica tenha permanecido preservada nos animais desnervados, a função diastólica mostrou-se pior nestes grupos e aumentou em 2x o volume de colágeno ventricular. Nos hipertensos, a desnervação sino-aórtica acentuou não só a disfunção diastólica, mas também o grau de hipertrofia (+20%) e fibrose do ventrículo esquerdo (+64%). Com o TF, houve importante melhora da função diastólica nos animais hipertensos com barorreflexo intacto. O TF também foi eficaz em atenuar a hipertrofia cardíaca concêntrica da hipertensão, tanto nos animais intactos quanto nos desnervados,

além de diminuir a fibrose cardíaca. Desta forma, estes achados demonstram que o barorreflexo pode intermediar as adaptações cardiovasculares e autonômicas induzidas pela hipertensão arterial, além de ser um mecanismo fundamental para tais ajustes decorrentes do treinamento físico, tanto em normotensos quanto em hipertensos.

Descritores: 1.Barorreflexo 2.Sistema nervoso autônomo 3.Hipertensão/terapia
4.Terapia por exercício 5.Frequência cardíaca 6.Hipertrofia ventricular esquerda
7.Hemodinâmica 8.Ratos Wistar

ABSTRACT

SILVA, ICM. Effects of aerobic exercise training on cardiac hemodynamic, autonomic and morphofunctional adaptations in spontaneously hypertensive rats: role of baroreflex [thesis]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2010. 101p.

Baroreceptors regulate moment-to-moment changes in blood pressure (BP) and respond for the adequate modulation of autonomic nervous system in physiological situations. In arterial hypertension, there is autonomic function impairment with decreased baroreflex sensitivity and sympathetic activity predominance, besides the progressive cardiac morphofunctional alterations. Exercise training (ET) is an effective approach to improve these dysfunctions. Because baroreflex has clinical relevance in several pathological conditions, in this study, we hypothesized that baroreflex would be a key mechanism for cardiovascular and autonomic adaptations to hypertension and exercise training. For these purposes, it was verified the impact of arterial baroreceptors removal, by sinoaortic denervation method, in BP, heart rate, autonomic modulation, structural and functional cardiac adaptations induced by the ET in hypertensive and normotensive animals. Spontaneously hypertensive rats and Wistar normotensive rats underwent sinoaortic denervation or sham surgery. Afterwards, they were divided in sedentary or trained groups. ET was performed on a treadmill (5x/week, 60 min, intensity 50-70 of maximal speed of exercise test). After a 10-week follow up, femoral artery and vein were cannulated to direct BP record and to evaluate baroreflex sensitivity by vasoactive drugs infusion. Left ventricle systolic (ejection and shortening fractions) and diastolic (isovolumetric relaxation time and E/A ratio) functions and morphometry (diameter and relative wall thickness) were evaluated by echocardiography. Cardiac fibrosis was quantified by histological analysis (*picro sirius* stained tissue for collagen visualization). BP and HR variabilities were analyzed in time and frequency domains by the FFT method. Sinoaortic denervation caused a striking baroreflex deficit in rats that underwent this procedure without altering baseline mean BP and HR. Nevertheless, sinoaortic denervation sharply increased BP variability and decreased HR variability. ET in non-denervated groups induced resting bradycardia and mean BP reduction only in hypertensive rats (-16%), which were also favored by baroreflex sensitivity normalization. ET caused an important decrease in sympathetic modulation in hypertensives (-53%) and increased vagal modulation in both, normotensive (+8%) and hypertensive (+13%) groups. Inversely, denervated-trained groups did not show hemodynamic and autonomic adaptive benefits to ET. Indeed, it was found augmented HR (+10%) and mean BP (+5%) in denervated-trained normotensive group. Although systolic function was preserved in denervated animals, diastolic function was impaired in these groups and left ventricle collagen volume fraction was 2-fold increased in normotensives. In hypertensives, sinoaortic denervation not only enhanced diastolic dysfunction, but also the cardiac hypertrophy index (+20%) and fibrosis (+64%). ET improved diastolic function in hypertensive rats with intact baroreflex. ET was also effective in attenuating hypertensive concentric cardiac hypertrophy in both, intact and denervated animals, besides reducing left ventricular fibrosis. In conclusion, baroreflex seems to mediate cardiovascular and autonomic adaptations to hypertension and is a crucial mechanism for these adaptations to ET either in normotensive and hypertensive rats.

Descriptors: 1.Baroreflex 2.Autonomic nervous system 3.Hypertension 4.Exercise therapy 5.Heart rate 6.Hypertrophy, left ventricular 7.Hemodynamics 8.Rats, Wistar

1. Introdução

1.1. Pressão arterial e sua regulação

Pressão é uma entidade física definida pela razão força/área. No sistema cardiovascular, a força exercida pelo sangue contra as paredes dos vasos é denominada pressão arterial (PA). A PA é a força motriz responsável pela manutenção da perfusão sistêmica adequada. É resultante da combinação instantânea entre o débito cardíaco, a resistência periférica e a capacitância venosa, a qual condiciona a pré-carga e, portanto, o volume sistólico (Kaplan, 1998; Michelini, 2008). O gradiente de pressão sangüínea é o que impulsiona o sangue ao longo da circulação. Por isso, a pressão que o sangue exerce sobre as paredes dos vasos depende do volume de sangue a ser ejetado e da resistência encontrada frente à circulação (Lacchini e Irigoyen, 2008). Esses fatos explicam a importância de se manter a PA em níveis adequados e constantes qualquer que seja a situação (repouso, exercício, doenças). Existem, portanto, mecanismos naturais que regulam a PA na tentativa de mantê-la em condições ideais.

O sistema nervoso autonômico influencia tônica e reflexamente o sistema cardiovascular, uma vez que tanto a noradrenalina como a acetilcolina liberadas no coração, modificam o débito cardíaco por alterar a força de contração das fibras miocárdicas e a frequência cardíaca (FC). Nos vasos de resistência da circulação sistêmica, a liberação de noradrenalina modifica o estado contrátil do músculo liso vascular e, assim, a resistência

vascular periférica (Franchini e Cowley, 1996). Além disso, o sistema nervoso simpático pode exercer efeito trófico sobre as células musculares lisas e miocárdicas (Victor e Mark, 1995).

Além disso, respostas reflexas dos sistemas simpático e parassimpático permitem ajustes do débito cardíaco e da resistência vascular periférica contribuindo para a estabilização e manutenção da PA sistêmica durante diferentes situações fisiológicas (Cowley e Franchini, 1996). A manutenção (componente tônico) bem com a variação momento a momento (componente fásico) dependem de mecanismos complexos e redundantes que determinam ajustes apropriados da frequência e contratilidade cardíacas, do estado contrátil dos vasos de resistência e de capacitância e da distribuição de fluido dentro e fora dos vasos.

Nesse contexto, sabe-se que três arcos reflexos estão envolvidos na modulação autonômica cardiovascular, ligados aos pressorreceptores (ou barorreceptores) arteriais (alta pressão), aos receptores cardiopulmonares (baixa pressão) e aos quimiorreceptores arteriais (Irigoyen et al., 2003).

O controle barorreflexo da PA é um destes mecanismos de ação instantânea, sendo considerado o principal modo de controle fásico da PA. Os barorreceptores são terminações nervosas mecanorreceptoras localizadas na camada adventícia da aorta e bifurcação da carótida e sensíveis às alterações na tensão da parede dos vasos, de onde saem fibras aferentes dos nervos depressor aórtico e sinusal, os quais se unem respectivamente aos nervos vago e glossofaríngeo em direção ao sistema nervoso central, cuja região do núcleo do trato solitário (NTS) integra as

informações recebidas, modulando uma resposta rápida às alterações da PA.

Diante de alterações significativas da PA, para mais ou para menos, estes receptores são estimulados e geram potenciais de ação que trafegam pelas fibras aferentes e produzem respostas hemodinâmicas para corrigir possíveis alterações. A importância dos barorreceptores é estabilizar a pressão de perfusão em relação às alterações circulatórias. Isto é adquirido através de ajustes regulatórios nervosos e humorais. Por exemplo, quando ocorre elevação dos níveis de PA, aferências nervosas enviam estímulos até o NTS, região onde será enviada uma resposta de ativação parassimpática através do estímulo do núcleo ambíguo e núcleo dorsal motor do vago e diminuição no estímulo do sistema simpático (bulbo ventro lateral rostral); haverá diminuição da FC, da contratilidade cardíaca, da resistência vascular periférica e retorno venoso, diminuindo a PA reflexamente (Irigoyen et al., 2001; Michelini, 2008).

Contudo, se houver diminuição da PA, os barorreceptores sinalizarão ao NTS via aferências nervosas, onde ocorrerá estímulo para o bulbo ventro lateral rostral e inibição dos núcleos dorsal motor do vago e ambíguo; conseqüentemente ocorrerá aumento da FC, contratilidade cardíaca, resistência vascular e retorno venoso, seguido de aumento da PA (Irigoyen et al., 2001; Michelini, 2008). Com isso, os barorreceptores arteriais, controlando PA e FC, fornecem forte regulação do sistema hemodinâmico, evitando oscilações que poderiam comprometer o sistema nervoso central e a adequada perfusão sistêmica.

Existem outros mecanismos reflexos que regulam a PA a partir da percepção de alterações no volume e pressão das câmaras cardíacas (receptores cardiopulmonares) e no perfil gasoso (pressões parciais de oxigênio - PO_2 e gás carbônico - PCO_2 e pH) da circulação (quimiorreceptores). Os receptores cardiopulmonares são distribuídos em três grupos de receptores que são ativados por mudanças na pressão das câmaras cardíacas induzindo respostas reflexas autonômicas que modulam principalmente a FC, a dilatação da vasculatura muscular esquelética, a resistência renal e o débito urinário (Irigoyen et al., 2001; Michelini, 2008). Os quimiorreceptores arteriais respondem a aumentos ou quedas de PO_2 , PCO_2 e/ou pH desencadeando respostas homeostáticas do sistema cardiorespiratório para corrigir essas variações; quedas na PO_2 e aumentos na PCO_2 e no pH, por exemplo, geram respostas reflexas de aumento da resistência periférica (Irigoyen et al., 2001; Michelini, 2008).

1.2. Importância do barorreflexo nas doenças cardiovasculares

Os pressorreceptores exercem ação no controle reflexo sobre o débito cardíaco e a resistência periférica graças às múltiplas conexões no sistema nervoso central, conforme explicitado no item anterior. Além do controle reflexo da atividade autonômica, os barorreceptores também exercem controle tônico sobre a atividade simpática (inibição) e parassimpática (estimulação). Assim o comprometimento da função dos mesmos pode atuar como um elemento permissivo ao estabelecimento de alterações primárias

de outros mecanismos de controle da função cardiovascular, por não modular a atividade simpática e parassimpática adequadamente (Irigoyen et al., 2003).

A comprovação da ação inibitória dos barorreceptores sobre a atividade simpática é dada pelo efeito hipertensor agudo após sua retirada. Por isso, uma das melhores maneiras de se estudar o papel dos barorreceptores é seccionando cirurgicamente suas fibras aferentes, procedimento denominado desnervação sino-aórtica (DSA) e descrito no rato por Krieger (1964). Na fase inicial da DSA, o aumento da PA e da atividade simpática é predominante (Irigoyen et al., 1988). Na fase crônica, a normalização de ambos refletem o balanço entre efeitos inibitórios dos presso- e excitatórios dos quimiorreceptores (Irigoyen et al., 1995). Uma característica importante deste modelo é o aumento da variabilidade da PA, que se mantém mesmo após a normalização da PA (Barres et al., 1992). Maiores evidências sobre os efeitos crônicos desse aumento, oriundo da disfunção crônica do mecanismo barorreflexo ainda são escassas, sobretudo em situações patológicas.

Embora os receptores arteriais sejam capazes de se adaptar aguda e cronicamente às alterações dos níveis de PA, a disfunção barorreflexa tem sido documentada em diversas doenças cardiovasculares (Zanchetti e Mancia, 1991; Dall'Ago et al., 1997; Mancia et al, 1997; Irigoyen e Krieger, 1998; La Rovere et al., 1998;; Harthmann et al., 2007). Dessa forma, o controle reflexo da circulação comandado pelos barorreceptores tem sido reconhecido também como um importante preditor de risco após evento

cardiovascular. De fato, o estudo ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) forneceu evidências clínicas do valor prognóstico da sensibilidade do barorreflexo e da variabilidade da frequência cardíaca na mortalidade pós-infarto do miocárdio, independente da fração de ejeção do ventrículo esquerdo e de arritmias ventriculares (La Rovere et al., 1998).

A evidência do caráter prognóstico do barorreflexo neste estudo pioneiro de La Rovere et al. (1998) foi acrescida por diversos estudos que também encontraram relação entre a sensibilidade do barorreflexo e alterações cardiovasculares. A sensibilidade barorreflexa diminuída foi também observada na insuficiência cardíaca (Mortara et al., 1997). Mais recentemente, Liu et al. (2007) mostraram que a menor eficiência do barorreflexo poderia predizer acidentes vasculares cerebrais em ratos hipertensos da linhagem SHR-*stroke prone*. Adicionalmente, Cai et al. (2005) mostraram que a sensibilidade do barorreflexo diminuída em ratos normotensos tratados com dieta rica em colesterol estava associada ao aumento da aterosclerose nestes animais.

Merecem destaque alguns estudos que evidenciaram a redução da sensibilidade barorreflexa na hipertensão arterial (Krieger et al, 1989; Head e Adams, 1988), demonstrando sua importância nesta doença tão prevalente na sociedade. Também em hipertensos, Milan et al. (2007) mostraram que a disfunção barorreflexa está associada à hipertrofia do ventrículo esquerdo e disfunção diastólica.

Dessa forma, intervenções no sentido de melhorar a sensibilidade do barorreflexo e/ou a participação do parassimpático cardíaco no controle da

PA e da FC têm sido vistas como novas estratégias no manejo das doenças cardiovasculares.

1.3. Fisiopatologia da hipertensão arterial: aspectos autonômicos

A hipertensão arterial é a principal causa de complicações cardiovasculares e mortalidade (Chockalingam, 2008). Diferentes sistemas participam da gênese, desenvolvimento e manutenção da PA. Por este motivo, alterações nos diferentes sistemas também estão envolvidas na fisiopatologia da hipertensão arterial e, embora seja uma doença bastante comum, muitos de seus mecanismos ainda estão incompreendidos.

A hipertensão arterial é uma doença multifatorial que se instala diante de anormalidades nos mecanismos de controle da PA (Figura 1). Da mesma forma que existe uma complexa interação entre os mecanismos reguladores da PA, é também muito complexo estabelecer exatamente qual dos mecanismos desencadeou a doença, uma vez que a principal forma de hipertensão arterial é do tipo primária ou essencial, ou seja, sem causa determinada.

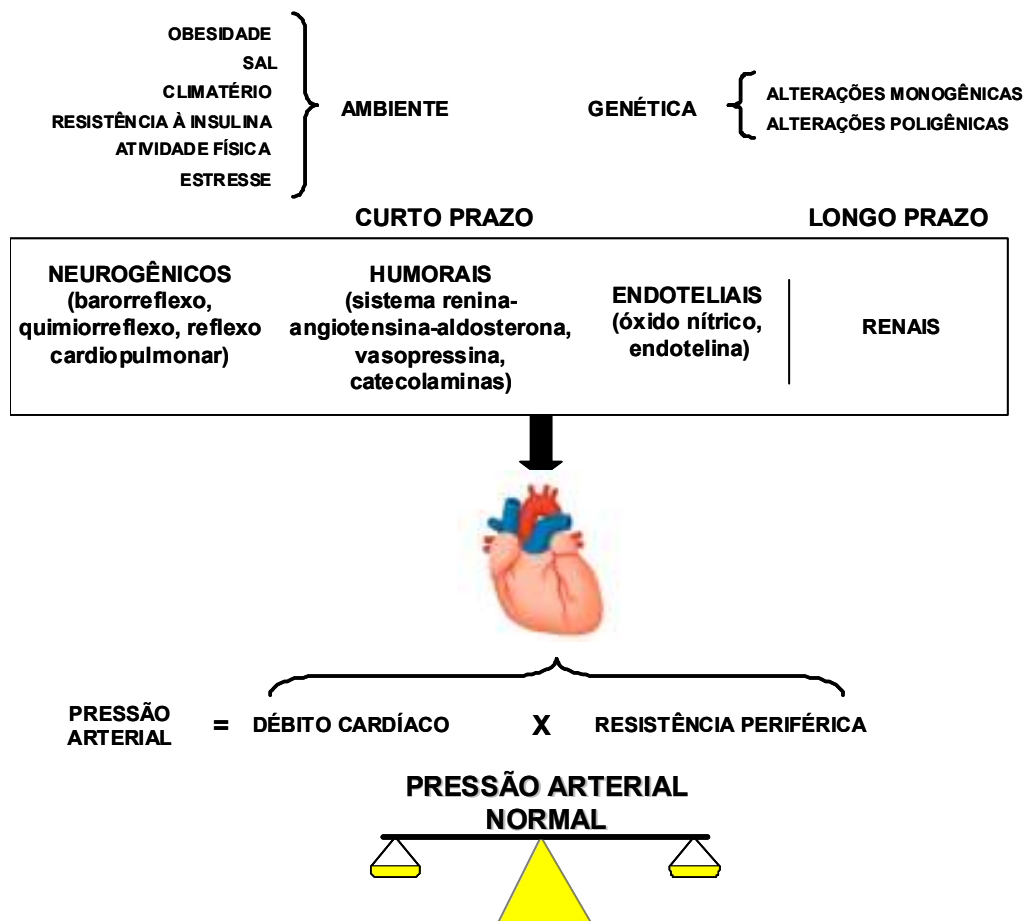


Figura 1. Determinantes primários da pressão arterial, débito cardíaco e resistência periférica, e interação dos mecanismos responsáveis pela sua manutenção em níveis ideais, a curto e longo prazo. Diante de anormalidades em um ou mais desses fatores, bem como influências ambientais e genéticas, instala-se a hipertensão primária. Modificado de Irigoyen et al., 2005.

Embora seja improvável que todos esses fatores estejam alterados ao mesmo tempo num dado paciente, arranjos múltiplos podem ser encontrados, uma vez que o marcador hemodinâmico da hipertensão primária é o aumento persistente da resistência vascular periférica, o qual pode ser determinado através de diferentes associações desses fatores determinantes.

Dessa forma, os mecanismos que promovem desequilíbrio entre os fatores pressores e depressores e induzem alteração do calibre das arteríolas merecem atenção especial. Eles atuam basicamente na contração da musculatura que regula a luz do vaso ou na espessura da musculatura, ocupando maior ou menor parte do lúmen (Krieger et al., 1999; Michelini, 2008).

A variação do tônus vascular depende de diferentes fatores funcionais. Dentre eles destaca-se a atividade simpática gerada centralmente e modulada por aferências de diferentes reflexos e por substâncias vasopressoras e vasodepressoras circulantes ou produzidas pelas células da musculatura lisa ou endoteliais. Um considerável número de evidências dá suporte ao aumento da atividade simpática precocemente na hipertensão (Irigoyen et al., 2001; Dequattro e Feng, 2002).

O sistema nervoso autônomo, por ter grande participação na regulação da PA, é tido com importante fator na gênese e manutenção da PA elevada. Embora não estejam definitivamente comprovadas, inúmeras evidências apontam para a participação do aumento da atividade do sistema nervoso simpático na patogênese da hipertensão arterial (Wyss, 1993). Usando-se diferentes métodos de avaliação da atividade simpática, pode-se detectar, nas fases iniciais da hipertensão arterial primária, aumento do tônus simpático (Mancia et al., 1993), embora os mecanismos envolvidos nessa alteração permaneçam pouco esclarecidos. Um dos mecanismos que tem recebido a atenção dos pesquisadores é a sensibilidade do baroreflexo.

Uma característica importante dos mecanorreceptores em geral e dos barorreceptores em particular é a adaptação. Por esse processo, alterações para mais ou para menos, desde que sustentadas, deslocam a faixa de funcionamento dos barorreceptores para o novo nível de PA (hipertensão ou hipotensão), que passa a ser reconhecido como normal (Irigoyen et al., 2003, Michelini, 2008).

Por isso, na hipertensão sustentada, esse processo de adaptação com deslocamento de sua faixa de funcionamento para um novo nível de PA, normalmente é acompanhado de redução da sensibilidade dos barorreceptores (Krieger et al, 1989). Isso determina que, para uma variação similar da PA, os hipertensos têm uma menor quantidade de informações e, conseqüentemente, uma deficiência na regulação reflexa da PA. A menor sensibilidade dos barorreceptores é provavelmente o maior determinante do aumento da variabilidade da PA em indivíduos hipertensos (Irigoyen e Krieger, 1998; Floras et al., 1988) e, de forma indireta, associada às conseqüentes lesões dos órgãos-alvo (Floras et al., 1988; Miao et al, 2006).

1.4. Alterações cardíacas na hipertensão arterial

O remodelamento celular é um dos principais elementos envolvidos na patogênese de diversas doenças, incluindo a hipertensão arterial (Kacimi e Gerdes, 2003). Esse processo engloba complexos eventos, como hipertrofia, alterações na expressão de diversos genes e no formato de cardiomiócitos, bem como modificações na matriz extracelular. Essas alterações resultam no espessamento da parede cardíaca, seguido por

dilatação das suas câmaras e, conseqüentemente, disfunção miocárdica (Pfeffer, 1995; Bristow, 1998; Swynghedaw, 1999).

A hipertrofia cardíaca é uma característica comum no processo de remodelamento, sendo uma adaptação inicial tanto às condições fisiológicas, como patológicas, associadas ao aumento do trabalho cardíaco. A resposta hipertrófica inicialmente normaliza o estresse da parede cardíaca e mantém a função ventricular (Kacimi e Gerdes, 2003).

A hipertrofia cardíaca pode ser classificada em patológica ou fisiológica de acordo com as adaptações miocárdicas e a natureza da carga imposta ao coração (Richey e Brown, 1998). Esses padrões de hipertrofia apresentam diferentes características estruturais e funcionais, assim como fatores bioquímicos que influenciam no remodelamento cardíaco (Iemitsu et al., 2001, 2003).

A sobrecarga pressórica ao coração na hipertensão induz a hipertrofia cardíaca patológica. Esse padrão de hipertrofia é uma adaptação compensatória ao aumento do trabalho cardíaco (Panidis et al., 1984) e é acompanhado por modificações estruturais do miocárdio, incluindo perda de cardiomiócitos, desenvolvimento vascular defeituoso e fibrose (Fortuño et al., 2001). A hipertrofia cardíaca patológica reduz a função miocárdica e sua progressão resulta na insuficiência cardíaca (Reddy, 1997).

Na hipertrofia patológica, a perda de cardiomiócitos e a alteração de sua morfologia durante o remodelamento cardíaco em resposta à sobrecarga hemodinâmica incluem diversos fatores, como as forças

mecânicas, o estresse oxidativo, a hipóxia e os fatores neurohumorais (Fortuño et al., 2001).

No modelo genético de hipertensão experimental que utiliza ratos espontaneamente hipertensos (SHR), há aumento gradual da PA, sobrecarga pressórica, e conseqüente desenvolvimento de hipertensão. Esse modelo demonstra muitas similaridades com a hipertensão primária em humanos, com período pré-hipertensivo, e fases de desenvolvimento e de hipertensão sustentada (Okamoto e Aoki, 1963; Bell et al., 2004).

Bell e colaboradores (2004), ao avaliarem o curso temporal da hipertensão em SHR, verificaram que a PA aumenta progressivamente a partir da 7ª semana de vida até a 16ª semana, quando então, é atingido o platô caracterizando a fase sustentada da hipertensão. A hipertrofia cardíaca acompanhou parcialmente a elevação da PA nesses animais, aumentando a partir da 16ª semana, isto é, já na fase de sustentação da hipertensão.

O tamanho das células cardíacas, bem como a massa protéica dos cardiomiócitos é maior nos animais SHR, comparados com seus controles normotensos, indicando um padrão concêntrico de hipertrofia cardíaca (Brooksby et al., 1993). No entanto, o desenvolvimento desse tipo de hipertrofia é considerado multifatorial nos animais SHR e reflete a contribuição adicional de mecanismos não hemodinâmicos, como fatores genéticos e neurohumorais.

A presença de mRNA da α -actina em cardiomiócitos de SHR, a partir da 10ª semana de vida, indica alterações fenotípicas das fibras musculares

ventriculares antes mesmo do estabelecimento da hipertensão (Matsuoka et al., 1996).

Dentre os fatores neurohumorais, o aumento da atividade do sistema renina-angiotensina no coração, bem como da atividade simpática, estimulam a hipertrofia e o remodelamento cardíaco (Fortuño et al., 2001). Nesse sentido, vale lembrar a importante modulação que os pressorreceptores exercem sobre o sistema cardiovascular e, portanto, seu provável papel nessas alterações estruturais associadas à hipertensão.

1.5 Treinamento físico na hipertensão arterial

Embora a hipertensão seja um dos problemas majoritários de saúde pública no mundo e seja precursora de outras doenças cardiovasculares (Flack et al., 2003), o desenvolvimento desta doença é influenciado por fatores de risco que podem ser modificados com mudanças nos hábitos alimentares e no uso de medicamentos, bem como pela prática de atividades físicas.

Neste aspecto, vale destacar que o sedentarismo parece ser um dos mais importantes fatores de risco cardiovascular nas sociedades modernas (Rego et al., 1990). A American Heart Association, na tentativa de reduzir os riscos para doenças cardiovasculares, publicou um documento que fornece estratégias para mudança no estilo de vida, sendo o aumento da atividade física diária e a alimentação saudável as principais metas propostas pela comunidade científica neste consenso (Williams et al., 2002).

A existência de evidências sobre os benefícios cardiovasculares, metabólicos e autonômicos após o exercício físico agudo e crônico levou muitos investigadores a sugerir o treinamento físico como uma conduta não-farmacológica importante no tratamento de diferentes doenças, como o diabetes, a hipertensão arterial e a insuficiência cardíaca (Tipton et al., 1974,1991; Jennings et al., 1986; Grassi et al., 1994, Mostarda et al., 2009). De fato, estudos epidemiológicos demonstraram que o risco de desenvolver hipertensão e diabetes não-insulino dependente é maior em indivíduos sedentários do que naqueles que praticam atividades físicas regulares (Hardmann, 1996).

Além disso, o treinamento físico pode provocar alterações neurovegetativas e cardiovasculares importantes. Bradicardia de repouso foi verificada tanto em ratos normotensos jovens (Negrão et al., 1992) quanto em velhos (De Angelis et al., 1997) e também em humanos (Frick, 1967; Katona et al., 1982). No entanto, as razões da redução da frequência cardíaca ainda permanecem controversas. Estudos em ratos jovens demonstram diminuição da atividade simpática e alteração nas células marca-passo (Negrão et al., 1992), mas em ratos velhos estas alterações não foram evidenciadas, sendo sugeridos mecanismos como a diminuição do estresse oxidativo (De Angelis et al., 1997; Ehsani et al., 1991) e a hipertrofia cardíaca (Sigvardsson et al., 1977) como possíveis mecanismos responsáveis pela bradicardia.

Animais SHR também apresentam bradicardia e atenuação da hipertensão após um programa de treinamento físico, benefícios esses já

bem documentado na literatura (Gava et al., 1995; Silva et al., 1997; Krieger et al., 1999; Azevedo et al., 2003; Laterza et al., 2007).

A queda da PA em hipertensos tem sido associada à redução da atividade simpática periférica (Jennings et al., 1986; Gava et al., 1995; Chandler e Di Carlo, 1997) e/ou diminuição do débito cardíaco (Hagberg, 1989; Vêras-Silva et al., 1997). No estudo de Bertagnolli et al. (2008), com ratos SHR, verificou-se diminuição da atividade simpática e do estresse oxidativo.

Além disso, Azevedo et al. (2003) demonstraram que o treinamento físico atenua a queda no consumo de oxigênio (VO_2) decorrente do envelhecimento também em animais SHR, havendo inclusive um maior pico de VO_2 nos animais hipertensos treinados quando comparados aos sedentários.

Estudos realizados em humanos (Barney et al., 1988; Mc Donald et al., 1993) e animais (Bedford e Tipton, 1987; Negão et al., 1992; Mostarda et al., 2009) têm detectado importantes modificações no arco reflexo pressorreceptor após um período de treinamento em normotensos.

Em ratos SHR, Silva et al. (1997) e Brum et al. (2000) verificaram melhora da sensibilidade reflexa para a bradicardia e taquicardia após o treinamento físico, enquanto outros autores demonstraram a importância do barorreflexo na modulação das respostas hemodinâmicas agudas e sub-agudas do exercício neste mesmo modelo experimental (Chandler e Di Carlo, 1997; Collins et al., 2001).

O estímulo fisiológico do treinamento físico intenso, por longos períodos, determina adaptações cardiovasculares que permitem ao coração desempenho excepcional. A hipertrofia do coração do atleta não é somente modificação de seu tamanho, mas também da forma e das propriedades contráteis, com alterações bioquímicas e da genética molecular. O exercício isotônico (aeróbio) pode aumentar em até 20% a massa ventricular esquerda em pouco tempo e reestruturar a organização dos sarcômeros replicados em série, resultando em aumento da dimensão diastólica final do ventrículo esquerdo (enchimento venoso), melhorando seu desempenho e a função de bomba. Diferentemente, na hipertrofia do hipertenso, os sarcômeros são replicados em paralelo, com aumento da espessura parietal, sem modificação da dimensão diastólica final (Buttrick, 1994). A dilatação favorece maior enchimento venoso, que determina maior volume sistólico, enquanto a hipertrofia favorece o maior volume sistólico por aumento da força contrátil. Vale ressaltar que a retirada dos fatores desencadeantes da hipertrofia cardíaca determina sua reversão em considerável proporção dos casos. Em hipertensos, houve decréscimo de 25% do índice de massa do ventrículo esquerdo (VE) após 1 ano, e de 44% após 5 anos, de controle da PA. Esse efeito parece depender da duração do tratamento, droga usada e do controle efetivo da PA (Batlouni, 1995).

1.6. Interação entre barorreflexo, hipertensão arterial e treinamento físico

Conforme descrito anteriormente, o barorreflexo tem participação importante no controle da PA e sua disfunção acompanha o conjunto de morbidades presentes em diversas situações patológicas. Também foram abordadas as alterações decorrentes da hipertensão arterial e os efeitos do treinamento físico aeróbio em sua prevenção e terapêutica.

Embora diversos mecanismos tenham sido estudados e apresentados em relação às adaptações sistêmicas à hipertensão arterial e ao treinamento físico, são desconhecidos estudos sobre quais mecanismos direcionam estas adaptações, sejam elas benéficas (no caso do treinamento físico) ou maléficas (no caso da hipertensão).

Os dois principais mecanismos neurais que controlam as alterações durante o exercício são o comando central e mecanismos de *feedback* guiados pelos mecanismos reflexos de controle da circulação. Estes dois mecanismos parecem estar intimamente ligados, pois operam conjuntamente e sofrem alterações decorrentes tanto do treinamento físico quanto da hipertensão arterial.

Diante da importância do barorreflexo, tanto em situações patológicas quanto em fisiológicas, pode-se supor que haveria um denominador comum para ambas as situações, sendo tal denominador o mecanismo barorreflexo. Dessa forma, a hipótese deste trabalho é que a sinalização aferente barorreceptora seria um importante mecanismo direcionador dos controles

cardiovascular e autonômico às adaptações decorrentes da hipertensão arterial e do treinamento físico.

2. Objetivos

Diante das evidências encontradas na literatura especializada e das hipóteses levantadas sobre a importância do barorreflexo e do treinamento físico em diferentes condições, sobretudo na hipertensão arterial, os objetivos gerais do presente estudo são investigar e demonstrar, a partir das adaptações hemodinâmicas, autonômicas e morfofuncionais cardíacas:

- 1) o papel do barorreflexo (DSA crônica) em ratos normotensos e hipertensos sedentários;
- 2) o papel do treinamento físico aeróbio em ratos normotensos e hipertensos;
- 3) o papel do barorreflexo (DSA crônica) nas adaptações do treinamento físico aeróbio em ratos normotensos e hipertensos.

Para tanto, temos como objetivos específicos estudar as seguintes variáveis:

- a) *hemodinâmicas*: pressão arterial e frequência cardíaca;
- b) *autonômicas*: sensibilidade barorreflexa, variabilidade da frequência cardíaca e pressão arterial nos domínios do tempo e da frequência;
- c) *morfométricas cardíacas do ventrículo esquerdo*: diâmetro da cavidade ventricular, espessura do septo interventricular, espessura relativa da parede ventricular, diâmetro dos cardiomiócitos e volume da fração de colágeno (fibrose);

d) *de função cardíaca*: fração de ejeção, fração de encurtamento, velocidade de encurtamento circunferencial, tempo de relaxamento isovolumétrico, relação E/A e índice de desempenho miocárdico;

e) *de capacidade funcional*: consumo máximo de oxigênio e teste de esforço máximo.

3. Métodos

3.1. Animais e grupos

Para este estudo foram utilizados ratos hipertensos da linhagem SHR (*Spontaneously Hypertensive Rat*) e normotensos da linhagem Wistar. Os animais SHR foram provenientes do Biotério do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo aos 2 meses de idade. Os animais Wistar foram provenientes do Biotério da Faculdade de Medicina na Universidade de São Paulo e pareados conforme o peso corporal com os animais SHR para início do acompanhamento. Todos os animais foram mantidos no Biotério do Laboratório de Hipertensão Experimental do Instituto do Coração, alocados em grupos de 4 animais por caixa.

3.2. Seqüência experimental

Os experimentos realizados obedeceram à seguinte seqüência:

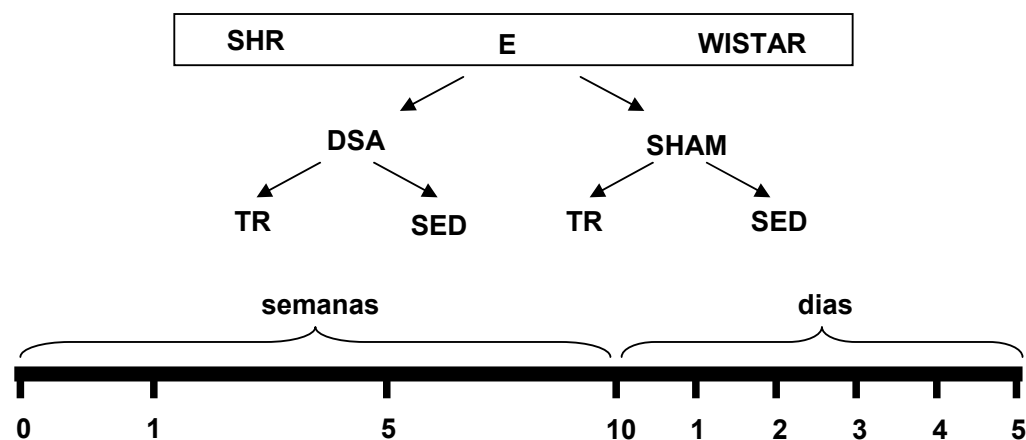


Figura 2. Esquema representativo da seqüência experimental empregada. SHR=rato espontaneamente hipertenso, DSA=desnervação sino-aórtica, TR=treinado, SED=sedentário.

Semana 0

- distribuição randômica dos animais nos respectivos grupos;
- pesagem dos animais;
- cirurgia de DSA ou SHAM;
- adaptação dos animais à esteira após recuperação completa da cirurgia.

Semanas 1 à 10

- período de treinamento físico ou sedentarismo.

Semana 1

- teste de esforço máximo e consumo máximo de oxigênio iniciais.

Semana 5

- teste de esforço máximo intermediário.

Semana 10

- pesagem dos animais;
- teste de esforço máximo e de consumo máximo de oxigênio finais.

Dia 1

- ecocardiografia

Dia 2

- canulação da veia e artéria femorais

Dia 3

- avaliações hemodinâmica e da sensibilidade do barorreflexo

Dia 4

- sacrifício dos animais por perfusão e coleta do tecido cardíaco.

Dia 5

- a partir do 5^o dia, avaliações histológicas, hemodinâmicas e autonômicas.

Os grupos foram denominados da seguinte maneira: NS=normotenso sedentário, NDS=normotenso desnervado e sedentário, NT=normotenso treinado, NDT=normotenso desnervado e treinado, HS=hipertenso sedentário, HDS=hipertenso desnervado e sedentário, HT=hipertenso treinado e HDT=hipertensos desnervado e treinado. Foram utilizados 8 animais em cada grupo para todas as avaliações realizadas.

3.3. Desnervação sino-aórtica

O método de desnervação sino-aórtica (DSA) foi feito conforme descrito por Krieger (1964). Os animais foram anestesiados com pentobarbital sódico (40 mg/kg intra-peritoneal) e, para o procedimento cirúrgico, colocado deitado na posição dorso-ventral e crânio-sacral em mesa cirúrgica aquecida. O procedimento consistiu de uma incisão mediana na região cervical anterior, separação dos músculos pré-traqueais e localização bilateral do feixe vaso nervoso, constituído pela artéria carótida, nervo vago e tronco simpático. As fibras pressorreceptoras aórticas que trafegam junto ao tronco simpático ou como nervo isolado foram seccionadas. A bifurcação da carótida comum foi localizada, exposta e dissecada completamente nos dois lados, seccionando-se as fibras carotídeas e destruindo-se o corpúsculo carotídeo. Finalmente, o outro contingente de fibras pressorreceptoras aórticas que podem situar-se junto

ao nervo laríngeo inferior também foi interrompido ao seccionar-se o laríngeo superior (Krieger e Marseillan, 1963). As figuras 3 e 4 ilustram os procedimentos descritos.

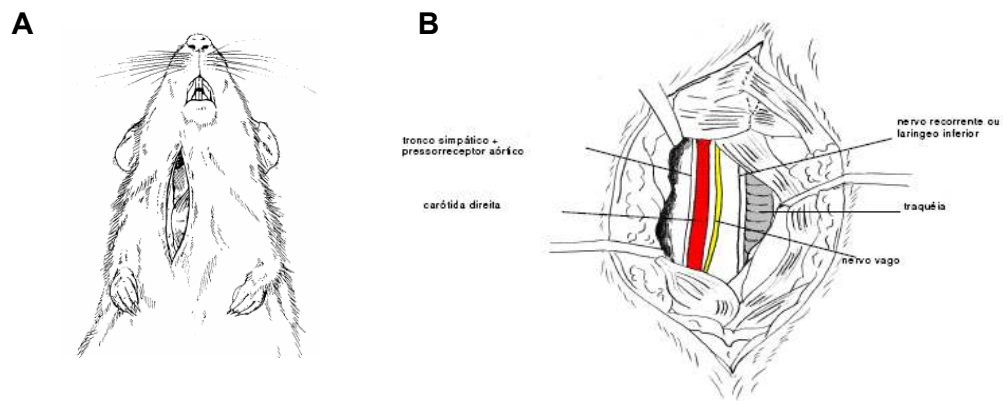


Figura 3. A) Visão ventral do animal com incisão expondo a musculatura do pescoço; B) Visão do feixe vículo-nervoso após afastamento da musculatura do pescoço. (Desenho: S. Lacchini)

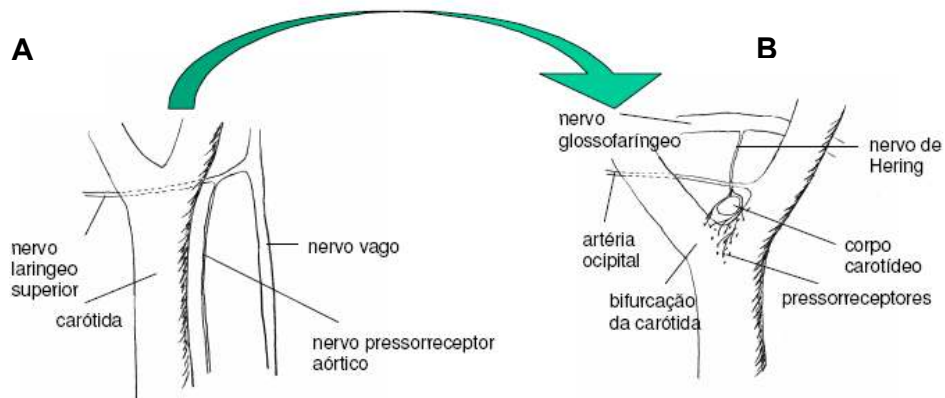


Figura 4. Inervação da região da bifurcação da carótida. A) localização do nervo laríngeo superior; B) detalhe de inervação do corpo carotídeo e dos pressorreceptores carotídeos. (Desenho: S. Lacchini)

3.4. Teste de esforço máximo e consumo máximo de oxigênio

Todos os grupos estudados foram submetidos a um protocolo de teste de esforço máximo e consumo máximo de oxigênio em esteira ergométrica no início, no meio e no final do período de acompanhamento conforme descrito em Brooks e White (1977); De Angelis et al. (1997, 1999) e Rodrigues et al. (2007). Este teste serviu de base para prescrição e adequação do treinamento físico para os grupos treinados bem como para evidenciar melhora na capacidade aeróbia após o período de treinamento físico. O teste consistiu em colocar o animal correndo na esteira a 0,3 km/h por 3 minutos, sendo esta carga incrementada em 0,3 km/h a cada 3 minutos até que o animal atingisse a exaustão. O tempo de teste e a velocidade da última carga foram considerados para fazer a média de capacidade aeróbia de cada grupo. Todos os animais foram previamente adaptados à esteira antes do teste por 5 dias consecutivos, durante 10 minutos, a uma velocidade de 0,3 Km/h.

O consumo máximo de oxigênio (VO_2 máx) é uma importante medida da capacidade física aeróbia (Myers et al., 1998; Armstrong et al., 2005; Rodrigues et al., 2007). Todos os animais foram submetidos à avaliação da capacidade física máxima, por meio de respirometria aberta no início e no final de treinamento físico (Figura 5). O VO_2 foi avaliado por meio de uma caixa metabólica conectada a um sensor de oxigênio (Ametek N-22M-S-3^A/I) que analisa, continuamente, as amostras das frações expiradas de oxigênio (FeO_2), bem como os valores das concentrações ambientais de oxigênio (FiO_2). Posteriormente os valores de VO_2 de cada animal será calculado

pela seguinte fórmula: $VO_2 \text{ (mlO}_2 \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}) = \text{Fluxo (FiO}_2 - \text{FeO}_2)/\text{PC}$, onde: Fluxo = Fluxo da bomba de sucção (ml/min); FiO_2 = Fração inspirada de O_2 ; FeO_2 = Fração expirada de O_2 ; PC = Peso corporal do animal (g) (Rolim et al., 2006).

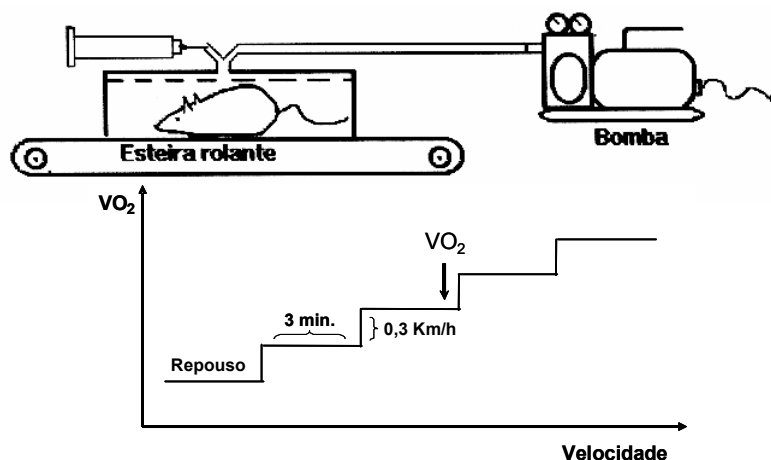


Figura 5. Esquema representativo do método e protocolo escalonado de exercício progressivo até a exaustão utilizado para avaliação do consumo máximo de oxigênio.

3.5. Treinamento físico aeróbio

Após a adaptação à esteira e os primeiros testes máximos de esforço, os grupos de animais treinados foram submetidos a um protocolo de treinamento físico em esteira ergométrica com velocidade e carga progressivas durante 10 semanas, conforme protocolo já utilizado e consolidado por nosso grupo (De Angelis et al., 1997, 1999; Bertagnolli et al., 2008). Foi realizada uma sessão por dia, sempre no mesmo horário, com frequência de 5 dias por semana e duração de até 60 minutos. O treinamento físico foi realizado em intensidade de leve à moderada (50 a 60% da velocidade máxima atingida no teste de esforço máximo).

3.6. Ecocardiografia

As medidas ecocardiográficas seguiram as recomendações do Comitê de Padronização do Modo M da Sociedade Americana de Ecocardiografia (Sahn et al., 1978).

O exame ecocardiográfico foi realizado com os animais anestesiados com uma solução de ketamina (80 mg/Kg) e xylazina (12 mg/Kg), através de injeção intra-peritoneal. Após a sedação, foi realizada tricotomia da região torácica e os animais foram colocados em decúbito dorsal, em uma mesa cirúrgica apropriada para o posicionamento do transdutor no hemitórax esquerdo do animal. Foi utilizado o equipamento SEQUOIA 512 (ACUSON Corporation, Mountain View, CA), com transdutor de 15 MHz. As imagens foram feitas a uma frequência de 13,0 MHz, para otimização da resolução e a penetração do animal. Para registro das imagens foi utilizado gel de transmissão para ultrassom de viscosidade média/alta (General Imaging Gel, ATL, Reedsville, USA). As imagens foram armazenadas em fitas de videocassete (Sony SVO-9500 MD) e em discos ópticos (Sony 128Mb).

A partir da visualização do ventrículo esquerdo (corte transversal) ao nível dos músculos papilares foi realizado o modo M e obtidas as medidas das seguintes variáveis: diâmetro da câmara do ventrículo esquerdo em diástole (DVE) e espessuras do septo interventricular (ESIV) e da parede posterior do ventrículo esquerdo (EPVE) em diástole. Pela fórmula $2 \cdot EPVE / DVE$, obtém-se a espessura relativa da parede (ERP) do ventrículo. Com estas medidas, foi calculada a força de encurtamento (FS) do ventrículo esquerdo ($FS = [(DVE_{diastólico} - DVE_{sistólico}) / DVE_{diastólico}] \times 100$).

As imagens obtidas através do Doppler foram utilizadas para se calcular os parâmetros da função diastólica do ventrículo esquerdo. Foram medidos o pico de velocidade da onda E, o pico de velocidade da onda A, o tempo de relaxamento isovolumétrico (TRIV) e foi calculada a relação onda E/ onda A. Utilizando ainda o tempo de ejeção (TE) do fluxo de via de saída do ventrículo esquerdo foi calculada a velocidade de encurtamento circunferencial da fibra miocárdica ($VEC = [(DVE_{diastólico} - DVE_{sistólico}) / DVE_{diastólico}] / TE$). Embora o VEC seja sensível a mudanças agudas da pressão arterial na sobrecarga hemodinâmica, em condições basais, na ausência de mudanças agudas da pressão arterial, o cálculo do VEC fornece informações quanto à contratilidade miocárdica.

Além das avaliações sistólica e diastólica, foi utilizado outro método de avaliação funcional, o índice de desempenho miocárdico (IDM), derivado de intervalos obtidos do Doppler pulsátil. Entre as vantagens de seu uso está a de não depender da geometria ventricular, podendo assim ser utilizado em modelos que causam alterações na forma e função cardíacas (Salemi et al., 2004). Conceitualmente simples, é descrito como sendo mais preciso para análise da função cardíaca global (Tei, 1995; Tei et al., 1997) e representa do tempo total gasto na atividade isovolumétrica pelo tempo de ejeção. Para este cálculo, mede-se o tempo de fechamento da valva mitral (a), que corresponde a soma do tempo de contração isovolumétrica, tempo de ejeção e TRIV. O tempo de ejeção é obtido pela duração do fluxo de via da saída do ventrículo esquerdo (b). Pela fórmula $a-b/b$ calculamos o IDM.

3.7. Canulação

O procedimento de canulação é necessário para a avaliação hemodinâmica direta. Os animais foram anestesiados com ketamina (80 mg/Kg) e xylazina (12 mg/Kg) por via intraperitoneal e receberam uma cânula na aorta abdominal e veia cava inferior acessados pela artéria e veia femorais esquerdas para registro de PA, FC e administração de drogas, respectivamente (Figura 6). As cânulas inseridas foram confeccionadas com tubos tygon PE-50 com aproximadamente 12cm, conectadas a tubos de polivinil PV-10, com aproximadamente 5cm (Clay Adams, EUA). A cânula foi, em seguida, exteriorizada no dorso do animal, próximo à região cervical. Após o término da cirurgia, os animais receberam uma injeção intramuscular de penicilina G (Benzetacil®, Fontoura-Wyeth, 60.000 U) e os cuidados pós-operatórios foram baseados na descrição de Flecknell (1992). Para a manutenção da cânula, a fim de se evitar obstruções, foi feita uma lavagem predecente ao registro de PA, usando-se 0,02ml de heparina sódica (Liquemine – Roche, 5.000U) em 0,5 ml de solução fisiológica de NaCl 0,9%. Após o procedimento, bem como durante a realização das avaliações hemodinâmicas sistêmicas, cada rato foi mantido individualmente em gaiolas apropriadas.

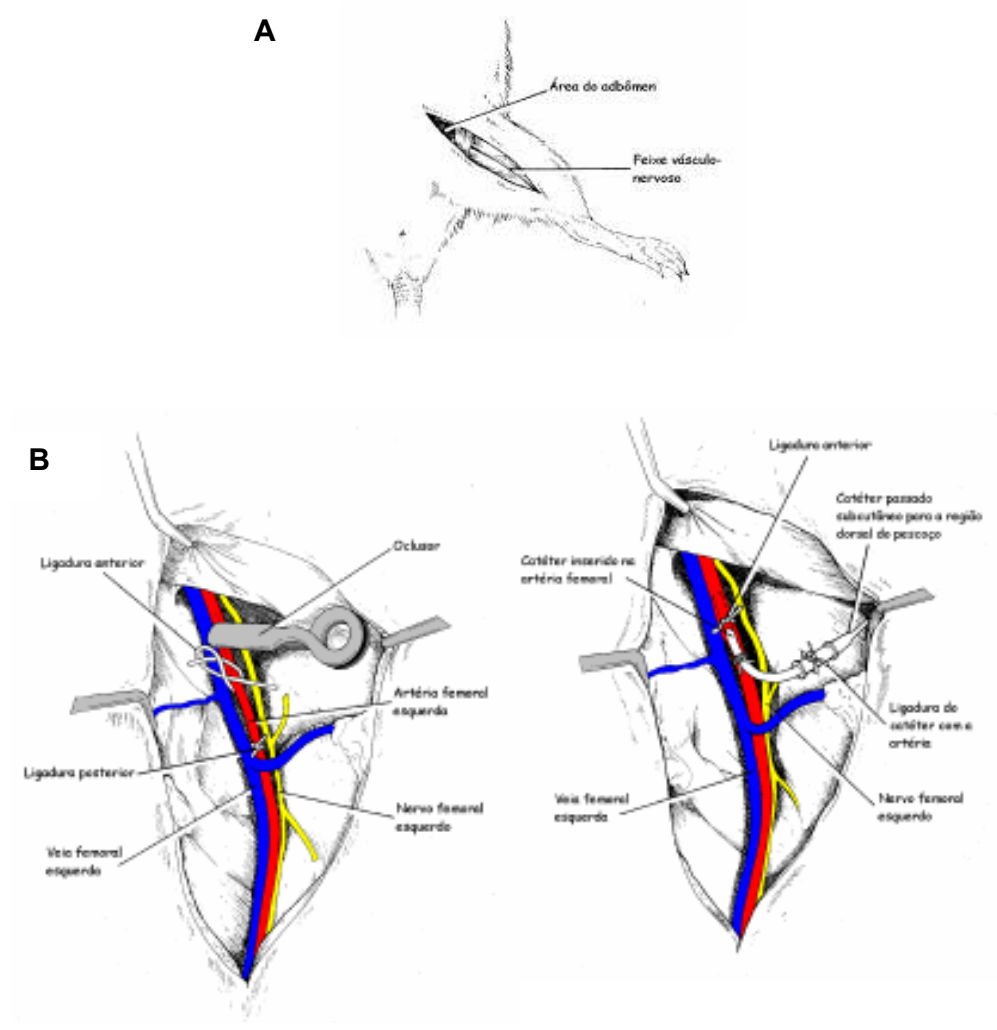


Figura 6. Esquematização do procedimento de canulação. A) Sítio de dissecção para a cateterização da artéria femoral. B) Isolamento da artéria femoral e inserção da cânula. (Desenho: S. Lacchini)

3.8. Registro direto dos sinais de pressão arterial

No dia seguinte à canulação, com o animal acordado, a cânula arterial foi conectada a uma extensão de 20 cm (PE-50), permitindo livre movimentação do animal pela caixa, durante todo o período do experimento. Esta extensão foi então conectada a um transdutor (Kent Instruments, EUA) que, por sua vez, está conectado a um pré-amplificador (Stemtech BPMT-2, Quintron Instrument[®] Inc, EUA). Sinais de PA foram gravados durante um período de 30 minutos em um microcomputador equipado com um sistema de aquisição de dados (Windaq, 2KHz, DATAQ Instruments, EUA), permitindo análise dos pulsos de pressão, batimento-a-batimento, com uma frequência de amostragem de 2000 Hz por canal, para estudo dos valores de pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD), pressão arterial média (PAM) e intervalo de cada pulso de pressão. A partir do período entre um pico e outro, calculam-se os valores da FC para cada batimento, através do inverso período multiplicado por 60 (segundos).

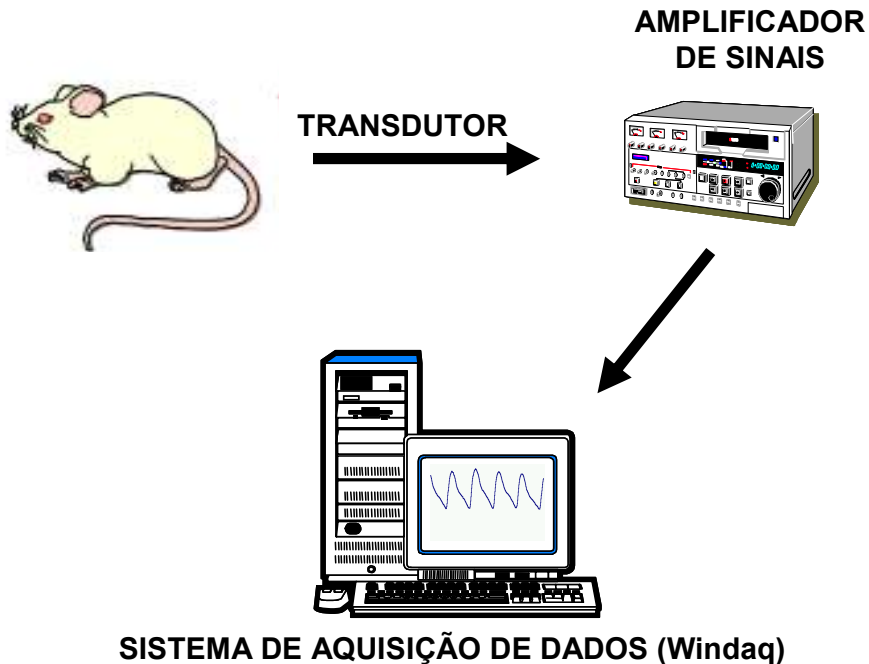


Figura 7: Esquema do sistema de registro direto de pressão arterial. (Desenho: S. Lacchini - modificado).

3.9. Avaliação da sensibilidade do barorreflexo

Após o registro da PA e da FC, uma extensão de aproximadamente 20 cm (PE10) foi conectada à cânula venosa para infusão de drogas vasoativas.

Fenilefrina (Sigma Chemical Company, St. Louis, MO, EUA), um potente estimulador α_1 cuja ação predominante se dá nas arteríolas periféricas causando vasoconstrição, foi usada para provocar aumento da pressão arterial. Esse aumento da pressão arterial é seguido de bradicardia reflexa comandada pelos barorreceptores.

Nitroprussiato de sódio (Sigma Chemical Company, St. Louis, MO, UA), um potente vasodilatador tanto de arteríolas como de veias e cuja ação se dá por meio da ativação da guanilato ciclase e aumento da síntese de $3'$,

5'- guanosina monofosfato (GMP cíclico) na musculatura lisa de vasos e outros tecidos, foi usado para provocar queda da pressão arterial. Essa queda é seguida por uma resposta taquicárdica reflexa comandada pelos barorreceptores.

Fenilefrina (0,25–32,0 µg/kg) e nitroprussiato de sódio (0,05–1,6 µg/kg) foram infundidos randomicamente entre os animais, iniciando-se a sessão com um ou outro fármaco. As doses foram infundidas *in bolus*, de maneira progressiva, sendo que a cada dose era dado um intervalo suficiente para que PAM e FC retornassem a valores próximos do basal. Para avaliação dos índices de bradicardia e taquicardia reflexas, representativos da sensibilidade dos barorreceptores, o pico máximo ou mínimo da PAM foi comparado aos valores basais. De maneira análoga, a resposta da FC às variações de PAM foi comparada com os valores de FC do período imediatamente antes da infusão das drogas, para posterior quantificação das respostas. Os índices de bradicardia e taquicardia reflexas foram obtidos pela razão entre o delta de variação da FC pelo delta de variação da PAM (Farah et al., 1997).

3.10. Avaliação da variabilidade da frequência cardíaca e da pressão arterial

A avaliação do sistema nervoso autônomo foi realizada a partir da análise das variabilidades da FC e PA nos domínios do tempo e da frequência, pela análise espectral dos registros basais utilizando o método da Transformada Rápida de Fourier (FFT). Foram calculadas a variância

total do intervalo de pulso (IP) e da PAS. Também foi calculado, como indicador da modulação vagal no domínio do tempo, a raiz quadrada da soma dos quadrados das diferenças sucessivas entre intervalos R-R adjacentes (RMSSD). A potência foi obtida usando-se o Método do Periodograma de Welch em séries de 16384 pontos das séries temporais decimadas de intervalo de pulso e pressão arterial, com uma janela Hanning de 512 pontos e com 50% de sobreposição (MATLAB 6.0, Mathworks, Inc). As potências para as bandas de muito baixa (VLF, 0,0-0,20 Hz; modulação humoral), baixa (LF, 0,20-0,75 Hz; modulação simpática) e alta (HF, 0,75-3,0 Hz; modulação parassimpática) frequências foram calculadas pela integração da potência nas bandas de interesse (Soares et al., 2006). Para a normalização, as potências das bandas de LF e HF foram divididas pela variância total e subtraída da potência na banda VLF (Pagani et al., 1986). O acoplamento entre intervalo de pulso e pressão arterial sistólica foi estimado pela função de coerência. Um valor de coerência (K) maior que 0,5 foi considerado significativo.

3.11. Índice de hipertrofia cardíaca

Após o término do protocolo de registro hemodinâmico, os animais foram anestesiados (pentobarbital sódico, 40mg/Kg) e perfundidos com soro fisiológico contendo cloreto de potássio (KCl) a 14mM para que o coração parasse pare em diástole. Em seguida o coração foi retirado e pesado. A hipertrofia cardíaca foi avaliada pesando-se os ventrículos (peso úmido) e dividindo-se esse valor pela massa corporal do rato (mg/g).

3.12. Avaliações histológicas

Após o término do protocolo experimental, os animais foram anestesiados (pentobarbital sódico, 40mg/Kg) e perfundidos com soro fisiológico contendo cloreto de potássio (KCl) a 14mM para que o coração parasse pare em diástole. Em seguida, o coração foi fixado em paraformaldeído a 4% em PBS. Logo depois, os corações foram excisados, limpos de tecidos não cardíacos e pesados. Os corações foram mantidos em solução de paraformaldeído a 4% em PBS por 24 horas e depois transferidos para uma solução de álcool 70° para serem posteriormente processados e incluídos em parafina para depois receberem cortes e colorações específicos (Montes, 1996). Utilizando o peso do coração dividido pelo peso corporal de cada rato, foi calculado o índice de hipertrofia cardíaca (mg/g).

3.12.1. Diâmetro dos cardiomiócitos do ventrículo esquerdo

Antes de serem processados e incluídos, os ventrículos receberam cortes longitudinais separando-o em três partes: ápice, terço médio e base. Os ventrículos receberam cortes histológicos de 5 µm de espessura e foram corados com hematoxilina e eosina (HE) para a visualização das estruturas celulares. Dois cortes de ventrículo para cada animal foram selecionados aleatoriamente para visualização dos cardiomiócitos em microscópio óptico utilizando objetiva de imersão com aumento de 40x. A imagem do cardiomiócito foi obtida na tela do computador e o diâmetro transversal de cada miócito cardíaco isolado foi traçado manualmente utilizando-se o

programa Image Pro Plus 6.0. A linha traçada atravessa o centro do núcleo do miócito e foi calculado o diâmetro (Mady et al., 1999).

3.12.2. Volume de colágeno no ventrículo esquerdo

Para a quantificação da distribuição de colágeno, um importante indicador de fibrose, as lâminas contendo os cortes dos ventrículos foram coradas com *picro sirius* para a visualização das fibras de colágeno intersticial no microscópio óptico (Junqueira et al., 1979). Foram avaliados aproximadamente 20 campos para cobrir toda a área referente a cada um dos ventrículos, utilizando para isso o corte referente ao terço médio do coração. Utilizou-se objetiva de imersão com aumento de 20x. A porcentagem de colágeno cardíaco também foi medida utilizando o software Image Pro Plus 6.0. A imagem captada foi analisada utilizando-se uma grade com pontos equidistantes na qual foram marcados os pontos de intersecção entre as linhas os quais incidiram sobre áreas contendo colágeno. Foram analisados ventrículos direito e esquerdo separadamente (Mady et al., 1999).

3.13. Análise estatística

Os resultados são apresentados como média \pm erro padrão da média (EPM). A análise de variância (ANOVA) de dois fatores foi utilizada para comparação dos resultados em cada uma das situações de interesse, seguida do teste complementar de *Student Newman Keuls*. Para comparação das variáveis massa corporal, velocidade obtida no teste de

esforço máximo e consumo máximo de oxigênio, foi utilizada ANOVA para medidas repetidas. A correlação de Pearson foi usada para estudar as associações entre as variáveis. Valores de $p < 0,05$ foram considerados significativos.

4. Resultados

A apresentação dos resultados será feita conforme os três objetivos gerais propostos pelo estudo para facilitar o entendimento das comparações entre os grupos. Vale relembrar aqui, conforme descrito na seção Materiais e Métodos, que todos os grupos foram acompanhados por 10 semanas e estudados ao término deste período quanto à hemodinâmica e modulação autonômica cardiovasculares, perfil morfofuncional cardíaco e capacidade física. Foram utilizados de 6 a 8 animais em cada grupo experimental para todas as avaliações realizadas.

4.1. Efeitos da DSA crônica em ratos normotensos e espontaneamente hipertensos sedentários

4.1.1. Massa corporal

Após as 10 semanas de acompanhamento dos grupos, observamos aumento da massa corporal em todos os animais normotensos e hipertensos, submetidos ou não à DSA, conforme mostra a Tabela 1. Constatamos que a DSA não interferiu nesse ganho, porém, tal aumento foi maior nos animais normotensos do que nos hipertensos.

Tabela 1. Massa corporal inicial e final dos grupos normotensos e hipertensos sedentários.

	NS	NDS	HS	HDS
Inicial (g)	250±4	260±2	213±2*†	215±3*†
Final (g)	454±11 [#]	445±16 [#]	310±6 ^{#*†}	295±6 ^{#*†}

Valores representam média±EPM. NS=normotenso sedentário, NDS=normotenso desnervado sedentário, HS=hipertenso sedentário, HDS=hipertenso desnervado sedentário. ANOVA para medidas repetidas, seguida de pós-teste de Student-Newman-Keuls. [#]p<0,05 vs. inicial, *p<0,05 vs. NS, † p<0,05 vs. NDS.

4.1.2. Capacidade física

Observando as velocidades máximas atingidas no teste de esforço máximo ao longo das 10 semanas (Tabela 2), vemos que não houve alterações significativas nos valores ao longo do período nos grupos sedentários intactos (NS e HS). No entanto, vale salientar que o grupo hipertenso (HS) atingiu maior velocidade máxima que os normotensos (NS). A DSA induziu redução da capacidade física, evidenciada por menor velocidade máxima obtida no teste de esforço final no grupo NDS em relação ao grupo NS e nos testes de esforço inicial e final no grupo HDS quando comparado ao grupo HS.

Tabela 2. Velocidade atingida nos testes de esforço máximos nos grupos sedentários.

	NS	NDS	HS	HDS
1ª. Semana (Km/h)	1,6±0,2	1,2±0,2*	2,1±0,1*†	1,5±0,1‡
5ª. Semana (Km/h)	1,6±0,2	1,2±0,2*	2,0±0,1*†	1,6±0,1†‡
10ª. Semana (Km/h)	1,5±0,1	1,2±0,1*	2,0±0,2*†	1,6±0,1†‡

Valores representam média±EPM. NS=normotenso sedentário, NDS=normotenso desnervado sedentário, HS=hipertenso sedentário, HDS=hipertenso desnervado sedentário. ANOVA para medidas repetidas, seguida de pós-teste de *Student-Newman-Keuls*. *p<0,05 vs. NS, † p<0,05 vs. NDS, ‡ p<0,05 vs. HS.

Diferenças também foram observadas em relação ao VO₂ máximo (Figura 8). Os ratos desnervados, tanto normotensos quanto hipertensos, apresentaram VO₂ máximo inferior aos intactos nas avaliações inicial e final.

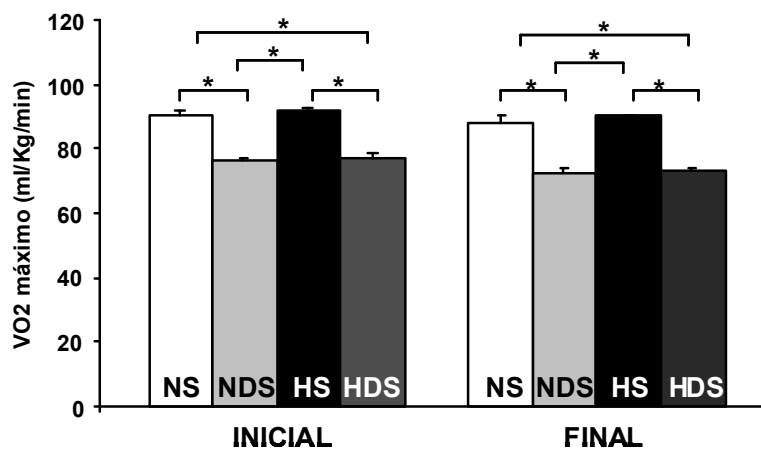


Figura 8. Consumo máximo de oxigênio (VO₂ máximo) inicial (semana 1) e final (semana 10) nos grupos normotensos e hipertensos sedentários. NS=normotenso sedentário, NDS=normotenso desnervado sedentário, HS=hipertenso sedentário, HDS=hipertenso desnervado sedentário. Valores representam média±EPM, *p<0,05.

4.1.3. Pressão arterial e frequência cardíaca

Conforme esperado, a PA dos grupos hipertensos foi marcadamente maior do que dos normotensos (Tabela 3). A DSA não afetou os valores de PA em nenhum dos grupos sedentários. Também não foram observadas mudanças na FC em nenhum dos grupos sedentários estudados após as 10 semanas de acompanhamento.

Tabela 3. Pressão arterial e frequência cardíaca nos grupos normotensos e hipertensos sedentários.

	NS	NDS	HS	HDS
PAS (mmHg)	116±2	120±2	193±2*†	194±4*†
PAD (mmHg)	85±1	87±2	145±2*†	144±4*†
PAM (mmHg)	101±2	108±2	169±2*†	170±4*†
FC (bpm)	351±8	359±5	350±7	349±3

Valores representam média±EPM. NS=normotenso sedentário, NDS=normotenso desnervado sedentário, HS=hipertenso sedentário, HDS=hipertenso desnervado sedentário, PAS=pressão arterial sistólica, PAD=pressão arterial diastólica, FC=frequência cardíaca. ANOVA de dois fatores, seguida de pós-teste de *Student-Newman-Keuls*. *p<0,05 vs. NS, † p<0,05 vs. NDS.

4.1.4. Sensibilidade barorreflexa e modulação autonômica cardiovascular

A Figura 9 ilustra os valores obtidos nos índices de taquicardia e bradicardia reflexas para os grupos sedentários. Conforme esperado, os animais hipertensos (HS) apresentaram sensibilidade barorreflexa diminuída em relação aos normotensos (NS). Confirmando o comprometimento do

mecanismo barorreflexo pela DSA, tanto ratos hipertensos quanto normotensos desnervados sedentários (HDS e NDS) tiveram uma diminuição importante na sensibilidade barorreflexa quando comparados aos intactos (HS e NS). Tal diminuição não foi diferente entre normotensos e hipertensos (Figura 9).

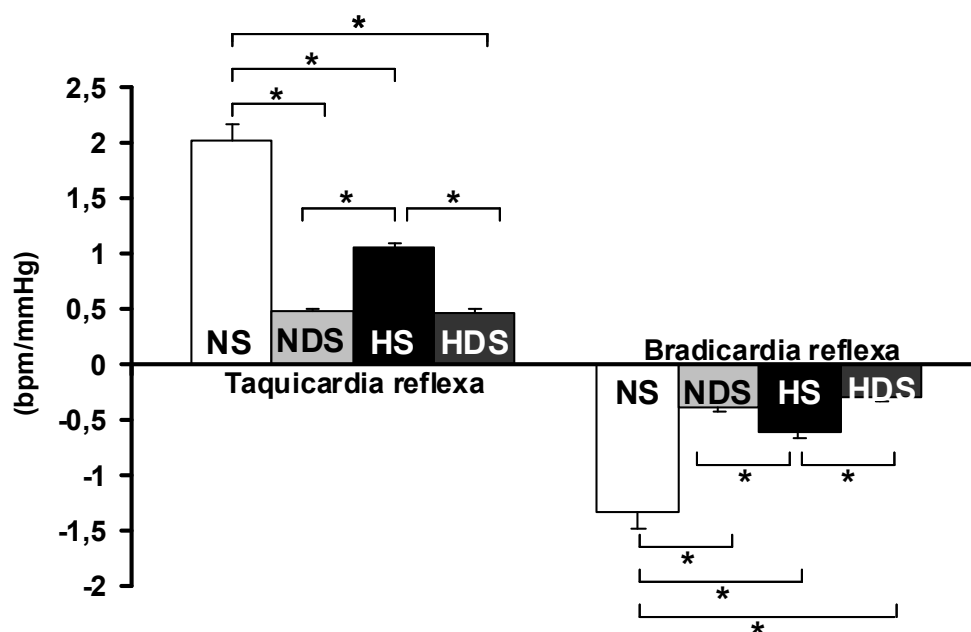


Figura 9. Sensibilidade barorreflexa avaliada pelas respostas bradicárdica e taquicárdica à infusão de drogas vasoativas nos grupos normotensos e hipertensos sedentários. NS=normotenso sedentário, NDS=normotenso desnervado sedentário, HS=hipertenso sedentário, HDS=hipertenso desnervado sedentário. Valores representam média±EPM, *p<0,05.

Os ratos hipertensos também apresentaram variância da PAS aumentada e variância do IP diminuída quando comparados aos normotensos. Essas variáveis sofreram uma alteração ainda maior nos ratos hipertensos submetidos a DSA (Tabela 4). Os ratos normotensos desnervados também tiveram prejuízo nas variâncias da PAS e do IP. O

RMSSD foi menor no grupo HDS em relação aos demais grupos sedentários estudados (Tabela 4).

Nesta mesma tabela, vemos que, mais uma vez, a hipertensão arterial *per se* induziu prejuízo sobre o sistema nervoso autônomo, uma vez que os animais do grupo HS apresentaram maiores valores do componente LF do IP e da PAS quando comparados aos normotensos. A DSA, por sua vez, acentuou tal disfunção autonômica em hipertensos, pois o grupo HDS apresentou aumento do componente LF do IP e da PAS e diminuição do componente HF do IP quando comparados ao grupo HS. Adicionalmente, a DSA induziu redução do componente HF do IP e aumento do componente LF da PAS nos animais normotensos (NDS vs. NS) (Tabela 4). Vale observar que a modulação autonômica dos animais normotensos após a DSA (grupo NDS) foi semelhante a dos hipertensos intactos (grupo HS).

Tabela 4. Variabilidade da pressão arterial e frequência cardíaca nos grupos sedentários.

	NS	NDS	HS	HDS
VAR IP (ms²)	150±8	102±6*	95±9*	73±7*†‡
VAR PAS (mmHg²)	15±1	92±4*	93±4*	169±12*†‡
RMSSD (ms)	8,8±0,4	7,8±0,6	8,7±0,4	6,3±0,4*†‡
LF IP (%)	22±4	26±2	28±2*	30±3*
HF IP (%)	82±2	76±6*	76±2*	68±2*‡
LF PAS (mmHg²)	4±1	7±1*	15±1*†	17±2*†

Valores representam média±EPM. NS=normotenso sedentário, NDS=normotenso desnervado sedentário, HS=hipertenso sedentário,

HDS=hipertenso desnervado sedentário, VAR IP=variância total do intervalo de pulso, VAR PAS=variância total da pressão arterial sistólica, LF IP=banda de baixa frequência da variabilidade do intervalo de pulso, HF IP=banda de alta frequência da variabilidade do intervalo de pulso, LF PAS=banda de baixa frequência da variabilidade da pressão arterial sistólica. ANOVA de dois fatores, seguida de pós-teste de *Student-Newman-Keuls*. * $p < 0,05$ vs. NS, † $p < 0,05$ vs. NDS, ‡ $p < 0,05$ vs. HS.

4.1.5. Funções sistólica e diastólica

A função sistólica, avaliada pelas frações de ejeção e encurtamento e pela velocidade de encurtamento circunferencial, foi semelhante entre os grupos sedentários (Tabela 5). Já para a função diastólica, encontramos diferenças significativas quando comparamos os grupos DSA com os intactos. Houve aumento do tempo de relaxamento isovolumétrico no grupo HS em relação ao grupo NS e a DSA induziu prejuízo nesta variável tanto em normotensos quanto em hipertensos sedentários. Vale observar que tais diferenças foram mais pronunciadas nos animais hipertensos do que nos normotensos. O IDM foi maior nos animais submetidos à DSA em relação aos intactos, normotensos ou hipertensos, havendo aumento adicional dessa variável no grupo HDS quando comparado ao grupo NDS.

Tabela 5. Funções sistólica e diastólica do ventrículo esquerdo nos grupos sedentários.

	NS	NDS	HS	HDS
FE (%)	78±2	74±3	81±2	83±2
FS (%)	38±1	39±2	45±2	47±2
VEC (circ/seg*100)	0,47±0,02	0,49±0,02	0,45±0,02	0,59±0,02*†‡
E/A	1,6±0,06	2,0±0,1	1,9±0,1	1,5±0,5
TRIV (ms)	21±1	35±1*	34±1*†	39±1*†‡
IDM	0,34±0,04	0,63±0,07*	0,55±0,02	0,73±0,04*†‡

Valores representam média±EPM. NS=normotenso sedentário, NDS=normotenso desnervado sedentário, HS=hipertenso sedentário, HDS=hipertenso desnervado sedentário, FE=fração de ejeção, FS=fração de encurtamento, VEC=velocidade de encurtamento circunferencial, E/A= razão entre os picos das ondas E e A, TRIV=tempo de relaxamento isovolumétrico, IDM=índice de desempenho miocárdico. ANOVA de dois fatores, seguida de pós-teste de *Student-Newman-Keuls*. * p<0,05 vs. NS, † p<0,05 vs. NDS, ‡ p<0,05 vs. HS.

4.1.6. Morfometria cardíaca

O índice de hipertrofia cardíaca, calculado pela razão peso do coração/peso corporal, foi maior nos ratos hipertensos em relação aos normotensos (Tabela 6). Além disso, outros parâmetros de remodelamento cardíaco foram encontrados nestes animais. A Tabela 6 apresenta os parâmetros morfométricos do ventrículo esquerdo avaliados pelo ecocardiograma e pela histologia. Pode-se observar que o grupo HS sofreu diminuição no diâmetro da cavidade do ventrículo esquerdo em relação ao controle normotenso, bem como aumento da espessura do septo interventricular e da espessura relativa da parede do ventrículo.

Adicionalmente verificamos aumento do diâmetro dos cardiomiócitos do ventrículo esquerdo e importante aumento da fibrose neste grupo.

O efeito da DSA sobre o remodelamento cardíaco também pode ser claramente observado na Tabela 6, uma vez que tanto o grupo NDS quanto o HDS apresentaram alterações significativas nestas variáveis estudadas. O grupo NDS mostrou aumento do índice de hipertrofia cardíaca, das espessuras do septo interventricular e relativa das paredes do ventrículo esquerdo, do diâmetro dos cardiomiócitos e da porcentagem de colágeno, enquanto que o diâmetro da cavidade ventricular esquerda foi menor nesse grupo em relação ao normotenso intacto.

No grupo HDS, que previamente à DSA já era portador de hipertensão, a deafferentação dos barorreceptores provocou aumento ainda maior em relação ao hipertenso intacto (HS) no índice de hipertrofia cardíaca, na espessura relativa da parede do ventrículo esquerdo, no diâmetro dos cardiomiócitos e, principalmente, na distribuição de colágeno no ventrículo esquerdo, enquanto que o diâmetro da cavidade ventricular esquerda estava bastante diminuído.

Tabela 6. Parâmetros morfométricos do ventrículo esquerdo nos grupos sedentários

	NS	NDS	HS	HDS
Índice de hipertrofia cardíaca (mg/g)	2,5±0,1	3,8±0,1*	3,6±0,2*	4,3±0,3*‡
Ecocardiografia				
DVE (cm)	0,77±0,03	0,72 ±0,02*	0,64±0,01*†	0,59±0,01*†‡
ESIV (cm)	0,137±0,006	0,146±0,004*	0,187±0,006*†	0,174±0,003*†
ERP	0,37±0,03	0,49±0,03*	0,54±0,03*†	0,68±0,02*†‡
Histologia				
Diâmetro cardiomiócitos (µm)	14,9±0,3	17,9±0,3*	18,9±0,3*	20,1±0,3*†‡
Distribuição de colágeno (%)	0,85±0,08	2,97 ±0,20*	3,28±0,20*†	6,39±0,60*†‡

Valores representam média±EPM. NS=normotenso sedentário, NDS=normotenso desnervado sedentário, HS=hipertenso sedentário, HDS=hipertenso desnervado sedentário, DVE= diâmetro do ventrículo esquerdo, ESIV=espessura do septo interventricular, ERP=espessura relativa da parede do ventrículo esquerdo. ANOVA de dois fatores, seguido de pós-teste de *Student-Newman-Keuls*. * p<0,05 vs. NS, † p<0,05 vs. NDS, ‡ p<0,05 vs. HS.

4.1.7. Correlações entre variáveis

Para explicitar a relação entre algumas variáveis determinantes para as conclusões deste estudo, foram realizadas algumas correlações utilizando a variabilidade da pressão arterial, parâmetros de remodelamento cardíaca e função diastólica.

A variabilidade da PAS correlacionou-se positivamente com o diâmetro dos cardiomiócitos do ventrículo esquerdo ($r^2=0,7$), com a porcentagem de colágeno do ventrículo esquerdo ($r^2=0,5$) e com o TRIV ($r^2=0,54$). Também foi encontrada associação negativa da variabilidade da

PAS com o diâmetro da câmara ventricular esquerda ($r^2=0,4$). As correlações podem ser vistas na Figura 10.

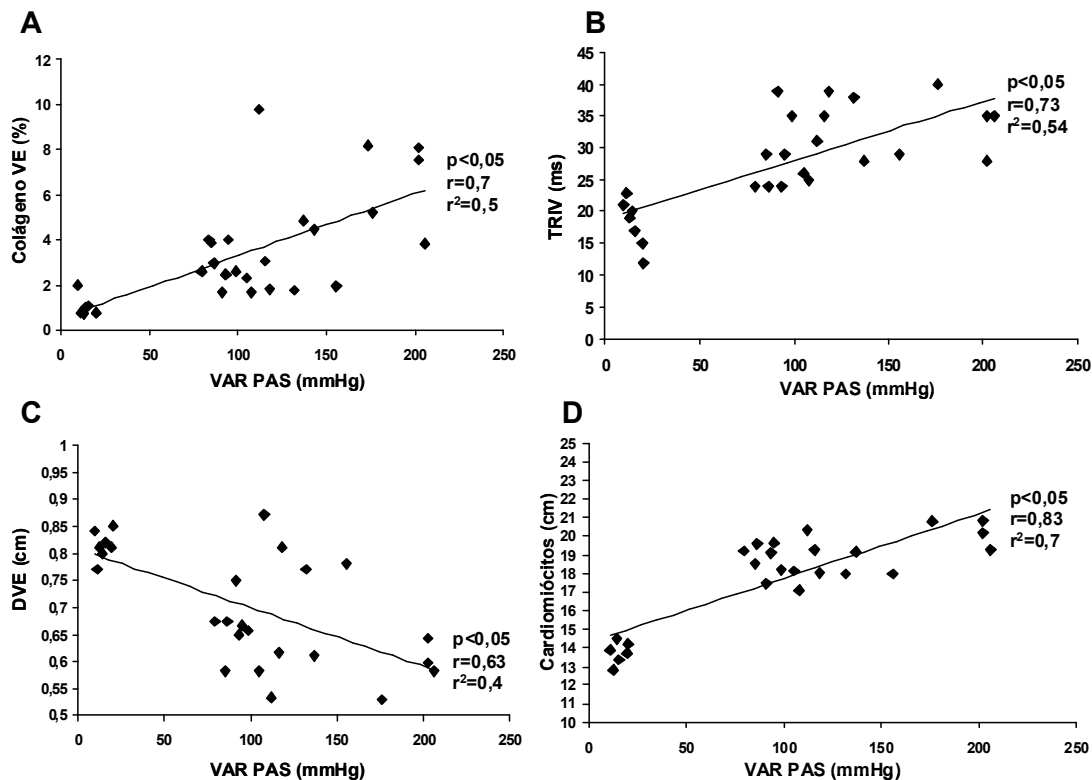


Figura 10. A) Correlação entre variabilidade da pressão arterial sistólica e volume de colágeno; B) Correlação entre variabilidade da pressão arterial sistólica e tempo de relaxamento isovolumétrico; C) Correlação entre variabilidade da pressão arterial sistólica e diâmetro do ventrículo esquerdo; D) Correlação entre variabilidade da pressão arterial sistólica e diâmetro dos cardiomiócitos. VAR PAS=variância da pressão arterial sistólica, VE=ventrículo esquerdo, TRIV=tempo de relaxamento isovolumétrico, DVE=diâmetro do ventrículo esquerdo.

4.2. Efeitos do treinamento físico aeróbio em ratos normotensos e espontaneamente hipertensos

4.2.1. Massa corporal

Após as 10 semanas de treinamento físico ou sedentarismo, observamos aumento da massa corporal em todos os animais normotensos e hipertensos conforme mostra a Tabela 7. Constatamos que a DSA não interferiu nesse ganho, no entanto, o ganho ao longo das 10 semanas foi maior nos animais normotensos do que nos hipertensos.

Tabela 7. Massa corporal inicial e final dos grupos normotensos e hipertensos sedentários e treinados.

	NS	NT	HS	HT
Inicial (g)	250±4	260±2	213±2*§	216±2*§
Final (g)	454±11 [#]	429±14 [#]	310±6 ^{#**} §	300±7 ^{#**} §

Valores representam média±EPM. NS=normotenso sedentário, NT=normotenso treinado, HS=hipertenso sedentário, HT=hipertenso treinado. ANOVA para medidas repetidas, seguida de pós-teste de *Student-Newman-Keuls*. [#]p<0,05 vs. inicial, *p<0,05 vs. NS, §p<0,05 vs. NT.

4.2.2. Capacidade física

Observando as velocidades máximas atingidas no teste de esforço máximo ao longo das 10 semanas (Tabela 8), vemos que alterações significativas nos valores ao longo do período foram encontradas apenas nos grupos treinados. No entanto, vale salientar que o grupo hipertenso

treinado atingiu maior velocidade máxima que os normotensos treinados, como esperado em função de característica da linhagem.

Tabela 8. Velocidade atingida nos testes de esforço máximos nos grupos normotensos e hipertensos sedentários e treinados.

	NS	NT	HS	HT
1ª. Semana (Km/h)	1,6±0,2	1,6±0,2	2,1±0,1*§	2,0,±0,1*§
5ª. Semana (Km/h)	1,6±0,2	1,9±0,1**	2,0±0,1*	2,8±0,1 **‡§
10ª. Semana (Km/h)	1,5±0,1	2,3±0,2 #§*	2,0±0,2 *§	3,6±0,1 #§*‡§

Valores representam média±EPM. NS=normotenso sedentário, NT=normotenso treinado, HS=hipertenso sedentário, HT=hipertenso treinado. ANOVA para medidas repetidas, seguida de pós-teste de *Student-Newman-Keuls*. #p<0,05 vs. 1ª semana, §p<0,05 vs. 5ª semana, *p<0,05 vs. NS, ‡p<0,05 vs. HS, §p<0,05 vs. NT.

Diferenças também foram observadas em relação ao VO₂ máximo (Figura 11). Todos os animais partiram de um mesmo nível de VO₂ máximo, porém somente os treinados aumentaram a capacidade aeróbia após 10 semanas de intervenção.

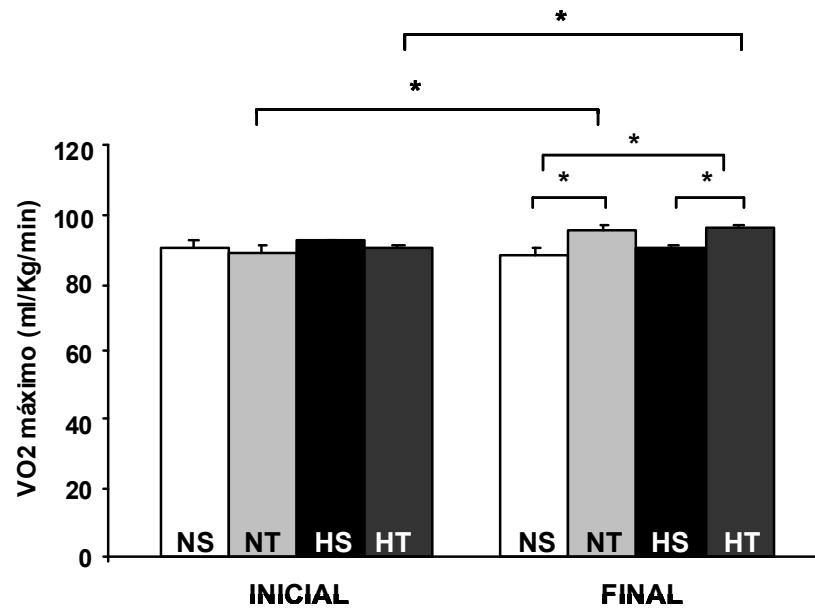


Figura 11. Consumo máximo de oxigênio (VO₂ máximo) inicial (semana 1) e final (semana 10) nos grupos normotensos e hipertensos treinados e sedentários. NS=normotenso sedentário, NT=normotenso treinado, HS=hipertenso sedentário, HT=hipertenso treinado. ANOVA para medidas repetidas, seguida de pós-teste de *Student-Newman-Keuls*. Valores representam média±EPM. *p<0,05.

4.2.3. Pressão Arterial e Frequência Cardíaca

O treinamento físico provocou bradicardia de repouso nos ratos normotensos e hipertensos e diminuiu a pressão arterial sistólica, diastólica e média apenas nos hipertensos (Tabela 9).

Tabela 9. Pressão arterial e frequência cardíaca nos grupos normotensos e hipertensos sedentários e treinados.

	NS	NT	HS	HT
PAS (mmHg)	116±2	115±2	193±2*§	174±4*§‡
PAD (mmHg)	85±1	87±2	145±2*§	126±5*§‡
PAM (mmHg)	101±2	101±2	169±2*§	142±3*§‡
FC (bpm)	351±8	307±2*	350±7	300±6*‡

Valores representam média±EPM. NS=normotenso sedentário, NT=normotenso treinado, HS=hipertenso sedentário, HT=hipertenso treinado. ANOVA de dois fatores, seguida de pós-teste de *Student-Newman-Keuls*. *p<0,05 vs. NS, § p<0,05 vs. NT, ‡ p<0,05 vs. HS.

4.2.4. Sensibilidade barorreflexa e modulação autonômica cardiovascular

Na Figura 12 apresentamos os resultados dos índices de bradicardia e taquicardia reflexas. Enquanto nos animais normotensos o treinamento físico melhorou ambos as respostas reflexas, nos hipertensos houve não só uma melhora, mas também uma normalização da sensibilidade barorreflexa, já que o grupo HT apresentou resultados semelhantes ao grupo NS.

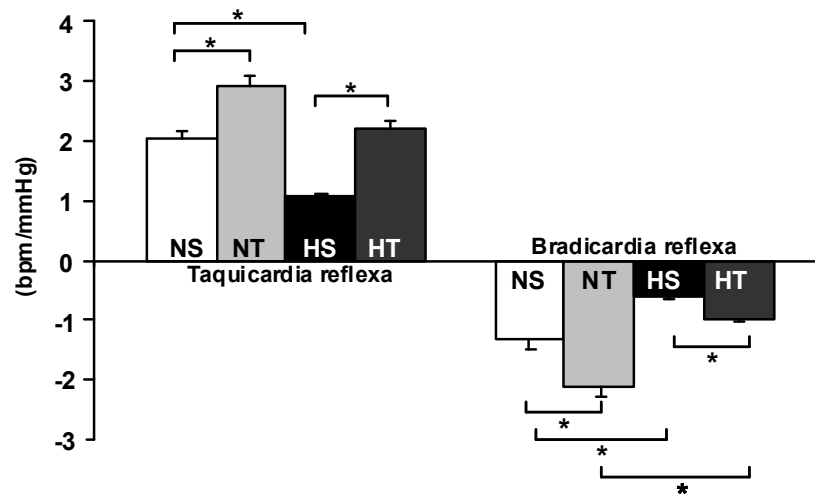


Figura 12. Sensibilidade barorreflexa avaliada pelas respostas bradicárdica e taquicárdica à infusão de drogas vasoativas nos grupos normotensos e hipertensos sedentários. NS=normotenso sedentário, NT=normotenso treinado, HS=hipertenso sedentário, HT=hipertenso treinado. ANOVA de dois fatores, seguida de pós-teste de *Student-Newman-Keuls*. * $p < 0,05$.

Os animais hipertensos treinados também apresentaram normalização da variância da PAS e do IP. Já os ratos normotensos treinados não apresentaram alterações nessas variáveis. O RMSSD não foi diferentes entre os grupos sedentários e treinados (Tabela 10). Observamos adicionalmente que o treinamento físico diminuiu a modulação simpática cardiovascular nos ratos hipertensos apenas, pois houve diminuição do componente LF do IP e da PAS nesses animais. Já nos normotensos, o treinamento físico aumentou a modulação parassimpática cardíaca, evidenciado pelo aumento da banda de alta frequência (HF) do IP (Tabela 10).

Tabela 10. Variabilidade da pressão arterial e frequência cardíaca nos grupos normotensos e hipertensos sedentários e treinados.

	<i>NS</i>	<i>NT</i>	<i>HS</i>	<i>HT</i>
VAR IP(ms²)	150±8	163±6	95±9*§	177±4‡
VAR PAS (mmHg²)	15±1	17±3	93±4*§	44±4‡
RMSSD (ms)	8,8±0,4	8,4±0,6	8,7±0,4	9,8±0,6
LF IP (%)	22±2	19±4	28±2*§	13±3*‡
HF IP (%)	82±2	89±3*	76±2*	88±3‡
LF PAS (mmHg²)	4±1	5±1	15±1*§	8±2*§‡

Valores representam média±EPM. NS=normotenso sedentário, NT=normotenso treinado, HS=hipertenso sedentário, HT=hipertenso treinado, VAR IP=variância total do intervalo de pulso, VAR PAS=variância total da pressão arterial sistólica, LF IP=banda de baixa frequência da variabilidade do intervalo de pulso, HF IP=banda de alta frequência da variabilidade do intervalo de pulso, LF PAS=banda de baixa frequência da variabilidade da pressão arterial sistólica. ANOVA de dois fatores, seguida de pós-teste de *Student-Newman-Keuls*. *p<0,05 vs. NS, § p<0,05 vs. NT, ‡ p<0,05 vs. HS.

4.2.5. Funções sistólica e diastólica

A Tabela 11 apresenta os resultados das avaliações da função cardíaca. Nos animais normotensos, não observamos diferenças significativas nem para a função sistólica e nem diastólica. No entanto, vale destacar que houve uma tendência (NS vs. NT, p=0,06) de melhora da função sistólica nestes animais a partir da fração de encurtamento e da velocidade de encurtamento circunferencial.

Nos hipertensos, observamos aumento significativo após o treinamento físico na VEC e uma diminuição importante do TRIV (HT vs.

HS), indicando atenuação da disfunção diastólica provocado pela hipertensão. O IDM foi maior no grupo HS e HT em relação aos grupos NS e NT, porém o treinamento físico atenuou o prejuízo nesta variável nos animais hipertensos (HS vs. HT).

Tabela 11. Funções sistólica e diastólica do ventrículo esquerdo nos grupos normotensos e hipertensos sedentários e treinados.

	NS	NT	HS	HT
FE (%)	78±2	76±3	81±2	85±2
FS (%)	38±1	42±2	45±2	46±2
VEC (circ/seg*100)	0,47±0,02	0,50±0,02	0,45±0,02	0,56±0,03*§‡
E/A	1,6±0,06	1,6±0,1	1,9±0,1	2,0±0,1
TRIV (ms)	21±1	25±1	34±1*§	28±1*‡
IDM	0,34±0,04	0,36±0,04	0,55±0,02*§	0,41±0,02*§‡

Valores representam média±EPM. NS=normotenso sedentário, NT=normotenso treinado, HS=hipertenso sedentário, HT=hipertenso treinado, FE=fração de ejeção, FS=fração de encurtamento, VEC=velocidade de encurtamento circunferencial, E/A= razão entre os picos das ondas E e A, TRIV=tempo de relaxamento isovolumétrico, IDM=índice de desempenho miocárdico. ANOVA de dois fatores, seguida de pós-teste de *Student-Newman-Keuls*. *p<0,05 vs. NS, § p<0,05 vs. NT, ‡ p<0,05 vs. HS.

4.2.6. Morfometria cardíaca

O índice de hipertrofia cardíaca foi maior nos hipertensos em relação aos normotensos. É interessante observar que o treinamento físico nos normotensos provocou um aumento do índice de hipertrofia cardíaca e nos hipertensos, provocou diminuição (Tabela 12). Adicionalmente, parâmetros

morfométricos do ventrículo esquerdo foram avaliados pelo ecocardiograma e pela histologia conforme mostra a Tabela 12. O diâmetro dos cardiomiócitos mostrou-se maior no grupo HT em relação aos grupos normotensos e ao HS e a porcentagem de colágeno no ventrículo esquerdo foi diminuída significativamente nesse grupo em comparação ao grupo HS. Além disso, outros parâmetros de remodelamento cardíaco foram observados na avaliação ecocardiográfica. Embora nos normotensos não se tenha verificado efeitos do treinamento físico a não ser na hipertrofia cardíaca, no grupo HT em relação ao HS, observou-se um remodelamento do tipo excêntrico, uma vez que houve aumento no diâmetro da câmara ventricular esquerda, diminuição da espessura do septo interventricular e diminuição da espessura relativa da parede do ventrículo esquerdo.

Tabela 12. Parâmetros morfométricos do ventrículo esquerdo nos grupos normotensos e hipertensos sedentários e treinados.

	NS	NT	HS	HT
<i>Índice de hipertrofia cardíaca (mg/g)</i>	2,5±0,1	2,8±0,1	3,6±0,2*	3,2±0,2*‡
<i>Ecocardiografia</i>				
DVE (cm)	0,77±0,03	0,80 ±0,03	0,64±0,01*§	0,72±0,01§‡
ESIV (cm)	0,137±0,006	0,138±0,004	0,187±0,006*§	0,148±0,004§‡
ERP	0,37±0,03	0,39±0,03	0,54±0,03*§	0,38±0,06‡
<i>Histologia</i>				
Diâmetro cardiomiócitos (µm)	14,9±0,3	15,3±0,4	18,9±0,3*	18,1±0,2*§‡
Distribuição de colágeno (%)	0,85±0,08	0,87 ±0,06	3,28±0,20*§	1,41±0,2*§‡

Valores representam média±EPM. NS=normotenso sedentário, NT=normotenso treinado, HS=hipertenso sedentário, HT=hipertenso treinado, DVE= diâmetro do ventrículo esquerdo, ESIV=espessura do septo interventricular, ERP=espessura relativa da parede do ventrículo esquerdo. ANOVA de dois fatores, seguido de pós-teste de *Student-Newman-Keuls*. * p<0,05 vs. NS, § p<0,05 vs. NT, ‡ p<0,05 vs. HS.

4.3. Efeitos da DSA crônica nas adaptações ao treinamento físico aeróbio em ratos normotensos e espontaneamente hipertensos

4.3.1. Massa corporal

O treinamento físico nos animais com DSA, assim como nos intactos, não provocou alterações significativas na massa corporal. Houve diferenças apenas quando comparamos as avaliações inicial com a final, o que representa o ganho de peso relativo ao desenvolvimento dos animais. Os

valores podem ser vistos nas Tabelas 13 e 14, para normotensos e hipertensos, respectivamente.

Tabela 13. Massa corporal inicial e final dos grupos normotensos.

	NS	NT	NDS	NDT
Inicial (g)	250±4	260±2	260±2	256±2
Final (g)	454±11#	429±14#	445±16#	433±22#

Valores representam média±EPM. NS=normotenso sedentário, NT=normotenso treinado, NDS=normotenso desnervado sedentário, NDT=normotenso desnervado treinado. ANOVA para medidas repetidas, seguida de pós-teste de *Student-Newman-Keuls*. # p<0,05 vs. inicial.

Tabela 14. Massa corporal inicial e final dos grupos hipertensos.

	HS	HT	HDS	HDT
Inicial (g)	213±2	216±2	215±3	218±3
Final (g)	310±6#	300±7#	295±6#	296±4#

Valores representam média±EPM. HS=hipertenso sedentário, HT=hipertenso treinado, HDS=hipertenso desnervado sedentário, HDT=hipertenso desnervado treinado. ANOVA para medidas repetidas, seguida de pós-teste de *Student-Newman-Keuls*. # p<0,05 vs. inicial.

4.3.2. Capacidade física

Observando as velocidades máximas atingidas nos testes de esforço máximo ao longo das 10 semanas (Tabelas 15 e 16), vemos que alterações significativas nos valores ao longo do período foram verificadas apenas nos grupos treinados. No entanto, vale salientar que os grupos desnervados treinados, tanto hipertensos (HDT) quanto normotensos (NDT), mantiveram-

se num patamar inferior de desempenho nos 3 momentos estudados quando comparados aos seus respectivos grupos treinados intactos.

Tabela 15. Velocidade atingida nos testes de esforço máximos nos grupos normotensos.

	NS	NT	NDS	NDT
1ª. Semana (Km/h)	1,6±0,2	1,6±0,2	1,2±0,2 *§	1,3±0,1*§
5ª. Semana (Km/h)	1,6±0,2	1,9±0,1 #*	1,4±0,2 §	1,5±0,1 §
10ª. Semana (Km/h)	1,5±0,1	2,3±0,2 #*\$	1,2±0,1*§	1,7±0,2 #†§

Valores representam média±EPM. NS=normotenso sedentário, NT=normotenso treinado, NDS=normotenso desnervado sedentário, NDT=normotenso desnervado treinado. ANOVA para medidas repetidas, seguida de pós-teste de *Student-Newman-Keuls*. # p<0,05 vs. 1ª semana, \$ p<0,05 vs. 5ª semana, *p<0,05 vs. NS, † p<0,05 vs. NDS, § p<0,05 vs. NT.

Tabela 16. Velocidade atingida nos testes de esforço máximos nos grupos hipertensos.

	HS	HT	HDS	HDT
1ª. Semana (Km/h)	2,1±0,1	2,0±0,1	1,5±0,1 ‡&	1,6±0,1 ‡&
5ª. Semana (Km/h)	2,0±0,1	2,8±0,1 #‡	1,6±0,1 ‡&	2,1±0,1 ‡&¥
10ª. Semana (Km/h)	2,0±0,1	3,6±0,1 #§‡	1,6±0,1 ‡&	2,6±0,1 #§‡&¥

Valores representam média±EPM. HS=hipertenso sedentário, HT= hipertenso treinado, HDS= hipertenso desnervado sedentário, HDT= hipertenso desnervado treinado. ANOVA para medidas repetidas, seguido de pós-teste de *Student-Newman-Keuls*. #p<0,05 vs. 1ª. semana, §p<0,05 vs. 5ª. semana, ‡ p<0,05 vs. HS, ¥ p<0,05 vs. HDS, & p<0,05 vs. HT.

De maneira análoga, as avaliações inicial e final do VO₂ máximo também demonstraram que os grupos NDT e HDT obtiveram menor consumo máximo de oxigênio. No entanto, houve diferença significativa entre os valores iniciais e finais nestes grupos (Figuras 13 e 14).

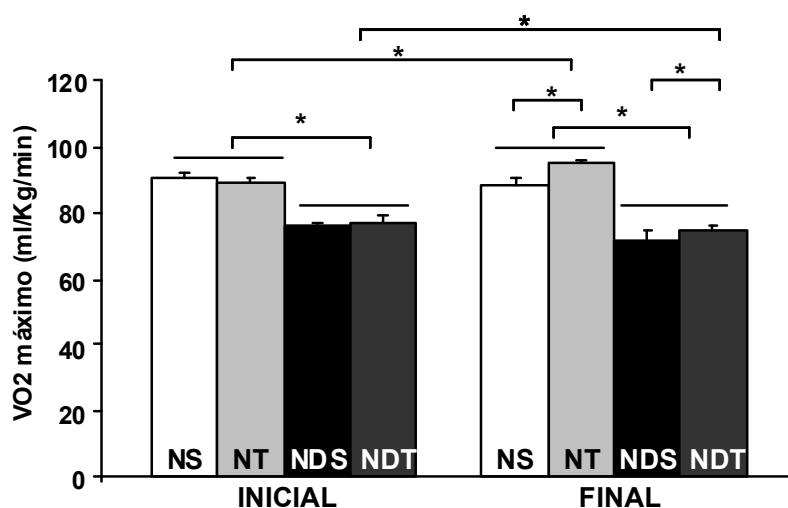


Figura 13. Consumo máximo de oxigênio (VO_2 máximo) inicial (semana 1) e final (semana 10) nos grupos normotensos. NS=normotenso sedentário, NT=normotenso treinado, NDS=normotenso desnervado sedentário, NDT=normotenso desnervado treinado. Valores representam média±EPM, * $p<0,05$.

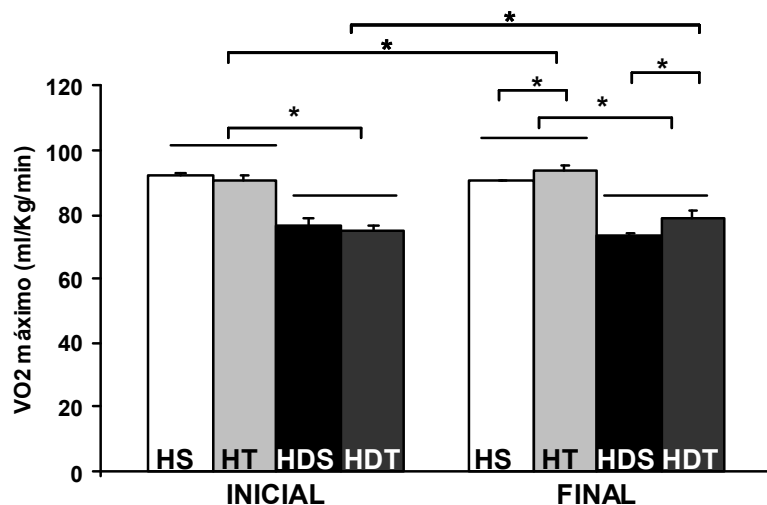


Figura 14. Consumo máximo de oxigênio (VO_2 máximo) inicial (semana 1) e final (semana 10) nos grupos hipertensos. HS=hipertenso sedentário, HT=hipertenso treinado, HDS=hipertenso desnervado sedentário, HDT=hipertenso desnervado treinado. Valores representam média±EPM, * $p<0,05$.

4.3.3. Pressão Arterial e Freqüência Cardíaca

Diferentemente das adaptações observadas com o treinamento físico para a FC e PA nos grupos NT (bradicardia) e HT (bradicardia e redução da PA), os grupos NDT e HDT não apresentaram melhora em nenhum desses parâmetros quando comparados aos desnervados sedentários, apresentando, portanto, valores superiores aos encontrados nos grupos treinados com o barorreflexo preservado (HS e NS) (Tabelas 17 e 18). No

caso do grupo NDT, os valores de PAS, PAD, PAM e FC foram, inclusive, maiores do que os observados no grupo NDS.

Tabela 17. Pressão arterial e frequência cardíaca nos grupos normotensos.

	NS	NT	NDS	NDT
PAS (mmHg)	116±2	115±2	120±2	130±4*§†
PAD (mmHg)	85±1	87±2	87±2	99±3*§†
PAM (mmHg)	101±2	100±2	108±2	113±2*§†
FC (bpm)	351±8	307±2*	359±5§	385±8*§†

Valores representam média±EPM. NS=normotenso sedentário, NT=normotenso treinado, NDS=normotenso desnervado sedentário, NDT=normotenso desnervado treinado, PAS=pressão arterial sistólica, PAD=pressão arterial diastólica, PAM= pressão arterial média, FC=frequência cardíaca. ANOVA de dois fatores, seguida de pós-teste de *Student-Newman-Keuls*. * p<0,05 vs. NS, † p<0,05 vs. NDS, § p<0,05 vs. NT

Tabela 18. Pressão arterial e frequência cardíaca nos grupos hipertensos.

	HS	HT	HDS	HDT
PAS (mmHg)	193±2	174±4‡	194±4 &	191±2 &
PAD (mmHg)	145±2	126±5‡	144±4 &	147±3 &
PAM (mmHg)	169±2	142±3‡	170±4 &	172±5 &
FC (bpm)	350±7	300±6‡	349±3 &	352±5 &

Valores representam média±EPM. HS=hipertenso sedentário, HT=hipertenso treinado, HDS=hipertenso desnervado sedentário, HDT=hipertenso desnervado treinado, PAS=pressão arterial sistólica, PAD=pressão arterial diastólica, PAM=pressão arterial média, FC=frequência cardíaca. ANOVA de dois fatores, seguida de pós-teste de *Student-Newman-Keuls*. ‡ p<0,05 vs. HS, & p<0,05 vs. HT.

4.3.4. Sensibilidade barorreflexa e modulação autonômica cardiovascular

A sensibilidade barorreflexa, exacerbadamente diminuída nos animais desnervados, não apresentou qualquer melhora após 10 semanas de treinamento físico nos animais dos grupos NDT e HDT, ao contrário dos grupos intactos treinados que mostraram aumento nas respostas reflexas comandadas pelos barorreceptores (Figuras 15 e 16).

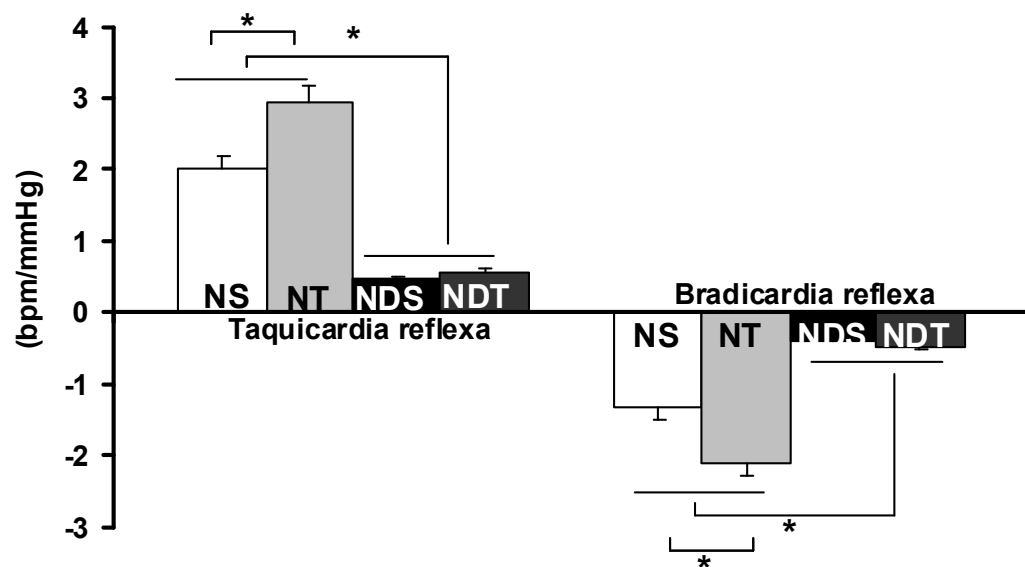


Figura 15. Sensibilidade barorreflexa avaliada pelas respostas bradicárdica e taquicárdica à infusão de drogas vasoativas nos grupos normotensos. NS=normotense sedentário, NT=normotense treinado, NDS=normotense desnervado sedentário, NDT=normotense desnervado treinado. Valores representam média±EPM, * $p < 0,05$.

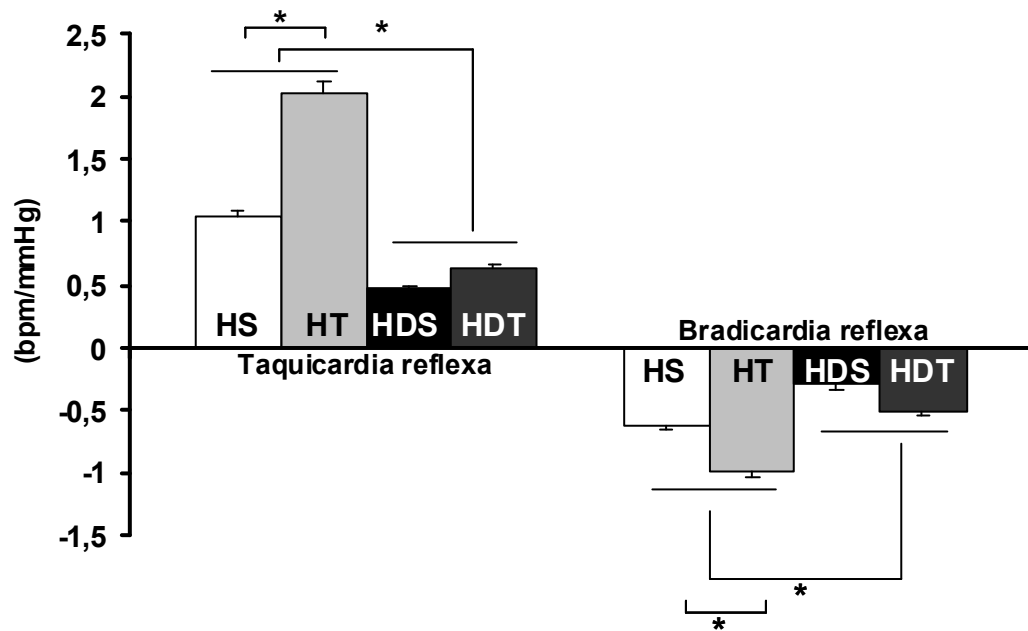


Figura 16. Sensibilidade barorreflexa avaliada pelas respostas bradicárdica e taquicárdica à infusão de drogas vasoativas nos grupos hipertensos. HS=hipertenso sedentário, HT= hipertenso treinado, HDS= hipertenso desnervado sedentário, HDT= hipertenso desnervado treinado. Valores representam média±EPM, * $p < 0,05$.

Associado a este fato, as Tabelas 19 e 20 mostram os resultados e comparações da variabilidade da PAS e IP para os grupos normotensos e hipertensos, respectivamente. A DSA induziu redução da variância do IP e aumento da variância da PAS tanto em normotensos quanto em hipertensos. O grupo NDT e HDT também não obtiveram melhora nas variâncias totais do IP e da PAS em relação ao grupo NDS e HDS, respectivamente. É interessante observar que o RMSSD dos grupos HDS e HDT foram significativamente menores aos obtidos nos grupos HS e HT. Nos ratos NDT, observamos aumento da modulação simpática do IP em relação aos NDS. A modulação simpática do IP (LF IP), já aumentada nos ratos HDS em relação aos intactos, manteve-se inalterada após o período de treinamento

físico, ao contrário do observado no grupo HT que apresentou redução desta variável em relação ao grupo HS. A modulação vagal não se alterou nos grupos desnervados treinados, entretanto foi maior nos grupos intactos treinados em relação aos seus respectivos grupos sedentários, tanto para normotensos quanto para hipertensos. Por fim, o componente LF da PAS não foi diferente após o treinamento físico nos ratos HDT em comparação aos ratos HDS, mas mostrou-se aumentado significativamente no grupo NDT em relação demais grupos normotensos estudados.

Tabela 19. Variabilidades da pressão arterial e frequência cardíaca nos grupos normotensos.

	NS	NT	NDS	NDT
VAR IP (ms²)	150±8	163±6	102±6*	90±7*§
VAR PAS (mmHg²)	15±1	17±3	92±4*	84±6*§
RMSSD (ms)	8,8±0,4	8,4±0,6	7,8±0,6	7,5±0,5
LF IP (%)	22±4	19±4	26±2	36±3*§†
HF IP (%)	82±2	89±3*	76±6*§	78±3*§
LF PAS (mmHg²)	4±1	5±1	7±1*	13±1*§†

Valores representam média±EPM. NS=normotenso sedentário, NT=normotenso treinado, NDS=normotenso desnervado sedentário, NDT=normotenso desnervado treinado, VAR IP=variância total do intervalo de pulso, VAR PAS=variância total da pressão arterial sistólica, LF IP=banda de baixa frequência da variabilidade do intervalo de pulso, HF IP=banda de alta frequência da variabilidade do intervalo de pulso, LF PAS=banda de baixa frequência da variabilidade da pressão arterial sistólica. ANOVA de dois fatores, seguida de pós-teste de *Student-Newman-Keuls*. *p<0,05 vs. NS, † p<0,05 vs. NDS, § p<0,05 vs. NT.

Tabela 20. Variabilidades da pressão arterial e frequência cardíaca nos grupos hipertensos.

	HS	HT	HDS	HDT
VAR IP(ms²)	95±9	177±4 ‡	73±7 ‡&	77±8 &
VAR PAS (mmHg²)	93±4	44±4 ‡	169±12 ‡&	125±5 ‡&
RMSSD (ms)	8,7±0,4	9,8±0,6	6,3±0,4‡&	7,0±0,7‡&
LF IP (%)	28±2	13±3 ‡	30±3‡&	34±3‡&
HF IP (%)	76±2	88±3 ‡	68±2‡	67±2‡&
LF PAS (mmHg²)	15±1	8±2 ‡	17±2‡	18±2 &

Valores representam média±EPM. HS=hipertenso sedentário, HT=hipertenso treinado, HDS=hipertenso desnervado sedentário, HDT=hipertenso desnervado treinado, PAS=pressão arterial sistólica, PAD=pressão arterial diastólica, PAM=pressão arterial média, FC=frequência cardíaca. ANOVA de dois fatores, seguida de pós-teste de *Student-Newman-Keuls*. ‡ p<0,05 vs. HS, & p<0,05 vs. HT.

4.3.5. Funções sistólica e diastólica

A função sistólica nos animais desnervados treinados, tanto hipertensos como normotensos, foi semelhante após o treinamento físico em relação aos seus respectivos grupos sedentários (NDS vs. NDT e HDS vs. HDT). Já a função diastólica apresentou pequena melhora nos grupos NDT e HDT em comparação aos grupos NDS e HDS, conforme observado nas Tabelas 21 e 22, respectivamente, para a variável TRIV. O índice de desempenho miocárdio foi menor no grupo NDT quando comparado ao grupo NDS, no entanto, manteve-se inalterado nos grupos hipertensos (HDS vs. HDT) após o protocolo de treinamento físico.

Tabela 21. Funções sistólica e diastólica do ventrículo esquerdo nos grupos normotensos.

	NS	NT	NDS	NDT
FE (%)	78±2	76±3	74±3	74±2
FS (%)	38±1	42±2	39±2	39±1
VCF (circ/seg*100)	0,47±0,02	0,50±0,02	0,49±0,02	0,50±0,02
E/A	1,6±0,06	1,6±0,1	2,0±0,1	2,0±0,1
TRIV (ms)	21±1	25±1	35±1*§	29±1*†
IDM	0,34±0,04	0,36±0,04	0,63±0,07*§	0,40±0,03†

Valores representam média±EPM. NS=normotenso sedentário, NT=normotenso treinado, NDS=normotenso desnervado sedentário, NDT=normotenso desnervado treinado. ANOVA de dois fatores, seguida de pós-teste de *Student-Newman-Keuls*. * p<0,05 vs. NS, † p<0,05 vs. NDS, § p<0,05 vs. NT.

Tabela 22. Funções sistólica e diastólica do ventrículo esquerdo nos grupos hipertensos.

	HS	HT	HDS	HDT
FE (%)	81±2	85±2	83±2	80±2
FS (%)	45±2	46±2	47±2	44±1
VEC (circ/seg*100)	0,45±0,02	0,56±0,03 ‡	0,59±0,02 ‡	0,54±0,03 ‡
E/A	1,9±0,1	2,0±0,1	1,5±0,5	1,9±0,5
TRIV (ms)	34±1*§	28±1 ‡	39±1 ‡&	33±1 &¥
IDM	0,55±0,02*§	0,41±0,02 ‡	0,73±0,04 ‡&	0,69±0,02 ‡&

Valores representam média±EPM. HS=hipertenso sedentário, HT=hipertenso treinado, HDS=hipertenso desnervado sedentário, HDT=hipertenso desnervado treinado, FE=fração de ejeção, FS=fração de encurtamento, VEC=velocidade de encurtamento circunferencial, E/A= razão entre os picos das ondas E e A, TRIV=tempo de relaxamento isovolumétrico,

IDM=índice de desempenho miocárdico. ANOVA de dois fatores, seguida de pós-teste de *Student-Newman-Keuls*. ‡ p<0,05 vs. HS, ¥ p<0,05 vs. HDS, & p<0,05 vs. HT.

4.3.6. Morfometria cardíaca

A análise morfométrica do ventrículo esquerdo (Tabelas 23 e 24) mostrou que o treinamento físico, mesmo nos animais desnervados (NDT e HDT), provocou discreta melhora do padrão de hipertrofia cardíaca.

Nenhuma diferença foi observada entre os grupos NS e NT, mas o grupo NDT apresentou aumento do diâmetro da câmara ventricular esquerda, redução da espessura relativa da parede ventricular e pequena, mas significativa redução do volume de colágeno em relação ao grupo NDS. No entanto, o diâmetro dos cardiomiócitos e a distribuição de colágeno permaneceram maiores nos animais NDT em comparação aos animais NS e NT.

O treinamento físico induziu melhora nos parâmetros morfométricos cardíacos no grupo hipertenso intacto. Já o grupo HDT apresentou apenas aumento do diâmetro da câmara ventricular e redução da fibrose em relação ao grupo HDS. Esta última, porém, manteve-se ainda bastante superior no grupo HDT quando comparada aos grupos HS e HT.

Tabela 23. Parâmetros morfométricos do ventrículo esquerdo nos grupos normotensos

	NS	NT	NDS	NDT
Índice de hipertrofia cardíaca (mg/g)	2,5±0,1	2,8±0,1	3,8±0,1*§	3,4±0,1*§
Ecocardiografia				
DVE (cm)	0,77±0,03	0,80±0,03	0,72±0,02*§	0,78±0,02†
ESIV (cm)	0,137±0,006	0,138±0,004	0,146±0,004*§	0,139±0,002
ERP	0,37±0,03	0,39±0,03	0,49±0,03*	0,37±0,01†
Histologia				
Diâmetro cardiomiócitos (µm)	14,9±0,3	15,3±0,4	17,9±0,3*§	18,1±0,1*§
Distribuição de colágeno (%)	0,85±0,08	0,87 ±0,06	2,97 ±0,20*§	2,12 ±0,20*§†

Valores representam média±EPM. NS=normotenso sedentário, NT=normotenso treinado, NDS=normotenso desnervado sedentário, NDT=normotenso desnervado treinado, DVE= diâmetro do ventrículo esquerdo, ESIV=espessura do septo interventricular, ERP=espessura relativa da parede do ventrículo esquerdo. ANOVA de dois fatores, seguida de pós-teste de *Student-Newmann-Keuls*. * p<0,05 vs. NS, † p<0,05 vs. NDS, § p<0,05 vs. NT.

Tabela 24. Parâmetros morfométricos do ventrículo esquerdo nos grupos normotensos e hipertensos sedentários e treinados.

	HS	HT	HDS	HDT
Índice de hipertrofia cardíaca (mg/g)	3,6±0,2	3,2±0,2‡	4,3±0,3‡&	4,1±0,3‡&
Ecocardiografia				
DVE (cm)	0,64±0,01	0,72±0,01‡	0,59±0,01‡&	0,66±0,01 &¥
ESIV (cm)	0,187±0,006	0,148±0,004‡	0,174±0,003‡&	0,188±0,007&
ERP	0,54±0,03	0,38±0,06‡	0,68±0,02‡&	0,65±0,02‡&
Histologia				

Diâmetro				
cardiomiócitos	18,9±0,3	18,1±0,2‡	20,1±0,3‡&	19,8±0,3‡&
(µm)				
Distribuição de				
colágeno (%)	3,28±0,20	1,41±0,2‡	6,39±0,6‡&	4,60±0,3‡&¥

Valores representam média±EPM. HS=hipertenso sedentário, HT= hipertenso treinado, HDS= hipertenso desnervado sedentário, HDT= hipertenso desnervado treinado, DVE= diâmetro do ventrículo esquerdo, ESIV=espessura do septo interventricular, ERP=espessura relativa da parede do ventrículo esquerdo. ANOVA de dois fatores, seguida de pós-teste de *Student-Newmann-Keuls*. ‡ p<0,05 vs. HS, ¥ p<0,05 vs. HDS, & p<0,05 vs. HT.

5. Discussão

O presente estudo confirmou algumas evidências e especulações da literatura especializada e trouxe algumas informações inéditas a respeito das hipóteses consideradas no início do estudo. Diante disso, os resultados mais importantes foram:

1) a DSA crônica (10 semanas) em ratos normotensos e hipertensos sedentários:

- aumenta a variabilidade da PA e diminui a da FC sem alterar a PA e FC basais;
- aumenta a modulação simpática vascular em normotensos e reduz a modulação parassimpática cardíaca em hipertensos;
- aumenta a resposta hipertrófica cardíaca;
- induz disfunção diastólica e prejuízo no índice de desempenho miocárdico;
- diminui a capacidade física;

2) o treinamento físico em ratos normotensos e hipertensos:

- diminui a FC de repouso e a PAS e PAD nos hipertensos;
- aumenta a sensibilidade barorreflexa, normalizando-a nos hipertensos;
- diminui a modulação simpática cardíaca e vascular nos hipertensos e aumenta a parassimpática sobre o coração em ambos;

- atenua a disfunção diastólica, melhora o índice de desempenho miocárdico e a hipertrofia concêntrica e diminui a fibrose ventricular esquerda nos hipertensos.

- aumenta a capacidade física.

3) o treinamento físico em ratos normotensos e hipertensos submetidos à DSA crônica:

- não promove as adaptações autonômicas, da PA e da FC esperadas;

- atenua a disfunção diastólica em ambos e melhora o índice de desempenho miocárdico apenas em normotensos;

- diminui levemente a fibrose cardíaca e provoca pequeno aumento do diâmetro do ventrículo esquerdo;

- não impede, mas limita o aumento da capacidade física.

5.1. A influência do barorreflexo em variáveis funcionais e estruturais cardiovasculares de animais normotensos e hipertensos sedentários: o papel do sistema nervoso autônomo

Entre as conseqüências cardiovasculares e autonômicas bem conhecidas da hipertensão arterial, podemos destacar a hipertrofia ventricular esquerda, hipertrofia vascular, disfunção cardíaca e hiperatividade simpática (Adams et al., 1989; Ashizawa et al., 1989). Como sabemos, diversos fatores e sistemas contribuem para estas alterações, no entanto o componente neurogênico merece atenção especial por ser um regulador primário da PA. Neste estudo, verificamos que após 10 semanas de DSA o grande comprometimento da sensibilidade barorreflexa modificou significativamente as variáveis cardiovasculares e autonômicas em ratos normotensos, bem como acentuou os prejuízos já presentes na hipertensão.

Inicialmente, verificamos que o ganho de massa corporal ao longo do período não foi influenciado pela DSA. No entanto, os animais SHR ganharam menos peso, o que é característico desta linhagem (Bell et al., 2004).

A DSA no rato tem sido utilizada desde sua descrição (Krieger, 1964) como uma forma de avaliar o papel do barorreflexo em diferentes situações fisiológicas e patológicas (Osborn e England, 1990; Alexander et al., 1990; Irigoyen et al., 1998; Miao et al., 2006; Ceroni et al., 2009). Descrita originalmente como um modelo de hipertensão neurogênica, é atualmente utilizada como um modelo de variabilidade da PA, após ter sido observado

que a hipertensão seguida de taquicardia vistas agudamente (24h) retornavam a níveis de normalidade na fase crônica (Norman et al., 1981; Vasquez e Krieger, 1982; Franchini e Krieger, 1992). De fato, observou-se também que a hiperatividade simpática detectada na fase aguda também se restabelece e volta ao normal na fase crônica. Entretanto, o aumento da variabilidade da PA na DSA crônica se mantém (Irigoyen et al., 1995). Este achado tem confirmado o uso da DSA como modelo de variabilidade da PA.

Confirmando esses achados, os grupos desnervados não apresentaram quaisquer mudanças na PA e FC basais e mantiveram a variabilidade da PA aumentada ao longo do período de estudo. Além disso, nos animais normotensos, não houve diferença significativa na modulação simpática avaliada pelo componente de baixa frequência (LF) do IP. Por outro lado, os hipertensos mostraram um aumento deste componente. Em ambos os grupos desnervados, entretanto, houve prejuízo da atividade parassimpática, (diminuição do índice RMSSD e do componente de alta frequência, HF, do IP), indicando redução das respostas regulatórias, que em muitas situações pode levar a inadaptação fisiológica.

Estes achados evidenciam o grau de disfunção autonômica observado nesses animais, o que provavelmente contribuiu para o desempenho inferior dos ratos desnervados quando comparados aos intactos no teste de esforço máximo. Além disso, a dificuldade de atuação do sistema nervoso autônomo para promover os ajustes durante o esforço (Collins et al., 2001; Chandler e Di Carlo, 1997) também devem ter contribuído para uma menor eficiência do sistema cardiovascular. Por isso,

os animais desnervados também apresentaram menor consumo máximo de oxigênio. É importante salientar que o controle simpático e sua resposta tônica inadequados são afetados não só pela deafferentação dos barorreceptores, mas também pela deafferentação concomitante dos quimiorreceptores presentes na região aórtica e carotídea, característico da desnervação sino-aórtica (Van Vliet, 1999).

Estas evidências da disfunção autonômica (aumento do simpático, diminuição do parassimpático e variabilidade da PA constantemente aumentada) também podem explicar as alterações estruturais encontradas nos animais hipertensos e nos grupos submetidos à DSA. O aumento da variabilidade da PA pela interrupção das aferências carotídeas e aórticas, liberando o simpático de sua inibição tônica, é responsável por lesões de órgãos-alvo mais do que a própria PA constantemente elevada (Miao et al., 2006).

No presente estudo, observamos alterações como diminuição do diâmetro do ventrículo esquerdo e espessura de suas paredes, devido a um aumento do tamanho da célula cardíaca acompanhado de grande aumento da fibrose miocárdica. Esse padrão de remodelamento é do tipo concêntrico (Carabello, 2002).

A hipertrofia ventricular esquerda é uma adaptação reconhecida do miocárdio para reduzir o estresse pressórico sobre as paredes da câmara ventricular (Bing et al., 1995). A alteração na massa e na geometria da câmara permite que o ventrículo se adapte ao aumento de trabalho cardíaco mantendo a sua fração de ejeção. Se o estímulo for persistente, surgirão

alterações na função miocárdica que levam à insuficiência cardíaca (Cicogna et al., 1997).

O remodelamento cardíaco, assim como o vascular, é uma alteração presente na hipertensão que pode estar relacionada a diferentes mecanismos fisiopatogênicos que se sobrepõem com o avanço da doença. Um deles é o aumento de angiotensina II (Kaplan, 1998; Laragh, 1992; Arnac et al., 1993). A hipertrofia ventricular esquerda observada em animais SHR, evidenciada pela relação peso ventricular esquerdo/peso corporal está aumentada em 20 semanas e associada com o aumento da expressão do gene da ECA (Schunkert et al., 1990) sugerindo a participação do sistema renina-angiotensina no desenvolvimento da hipertrofia cardíaca.

A compensação das sobrecargas hemodinâmicas pela hipertrofia pode ser vista como uma alça de retro-alimentação iniciada pelo aumento da tensão na parede das câmaras cardíacas, provocando aumento da síntese protéica, que, por sua vez, reduz a tensão provocada pela sobrecarga (Franchini, 2003). As sobrecargas de pressão produzem sinais mecânicos que provocam a replicação dos sarcômeros em paralelo, o que leva a um aumento da espessura e à conseqüente redução na tensão da parede da câmara.

Da mesma forma, a persistência do estímulo mecânico causada por resposta funcional ou fenotípica inapropriada dos cardiomiócitos leva à dilatação progressiva do ventrículo esquerdo e a alterações na estrutura do miocárdio, onde coexistem a hipertrofia e a degeneração dos cardiomiócitos (Braunwald e Bristow, 2000).

Considerando ainda a alta variabilidade da PA na hipertensão e na DSA, associadas ou não. A hipertrofia do ventrículo direito também foi relatada (Van Vliet, 1999) embora nem sempre encontrada (Miao et al., 2003). Esses autores inclusive relatam que o aumento do ventrículo direito encontrado por Van Vliet pode ser devido ao tipo de medida, pois o aumento do peso do ventrículo direito está correlacionado à redução do peso corporal. Miao et al. , em 2003 fazem referência a dados não publicados de seu laboratório no qual verificaram aumento de 22% no VD e redução de 6% no peso corporal dos ratos normotensos após a DSA.

Embora não tenhamos mostrado resultados morfométricos e de função do ventrículo direito, é possível que o aumento demasiado da hipertrofia cardíaca, como indicado pelo índice de hipertrofia cardíaca seja devido ao mesmo fato explicitado por Miao et al. (2003), já que, no caso dos grupos hipertensos, o peso corporal dos mesmos é menor do que nos hipertensos. Porém, é plausível considerar também a hipótese de Van Vliet (1999), a qual indica que na DSA a hipertrofia do ventrículo direito está presente devido à desnervação concomitante dos quimiorreceptores, havendo, inclusive repercussões sobre a circulação pulmonar, o que aumentaria o estímulo para a hipertrofia da câmara direita do coração. De qualquer forma, é importante ressaltar que achados de Miao et al. (2006) e de nosso laboratório (não publicados) mostraram que apenas a desnervação, em presença ou não da hipertensão, é capaz de modificar o padrão de expressão gênica de genes fetais como o ANP e a alfa actina.

A fibrose miocárdica é um acúmulo desproporcional de fibras colágenas no tecido cardíaco. Como estrutura protéica, o colágeno pode ser considerado tecido inerte, repositor de necrose, num processo denominado fibrose reparativa. Estudos mostraram que o acúmulo reativo de colágeno ocorre no miocárdio e é expresso como fibrose perivascular das artérias coronárias intramiocárdicas, se estendendo para as regiões vizinhas. Esta fibrose reativa aumenta a rigidez tecidual (Montes, 1996).

As fibras elásticas são também componentes importantes nas estruturas cardíaca e vascular conferindo-lhes maior elasticidade. Há muito se sabe que a elasticidade presente no tecido conjuntivo exerce importante função protetora ao atuar como uma mola tênsil durante o trabalho muscular (Montes, 1996). Na hipertensão arterial pode haver uma maior destruição de fibras elásticas decorrentes do processo fisiopatológico da hipertensão ou mesmo uma alteração na elastogênese (Arribas et al., 2006). Assim, a hipertensão arterial poderia contribuir para uma menor concentração de fibras elásticas, tanto cardíacas quanto vasculares, conferindo ao coração uma estrutura menos elástica, o que dificultaria a contratilidade. Esta morfologia do coração seria, portanto, responsável pela condição da estrutura do coração na insuficiência cardíaca, que não por acaso, pode ser uma conseqüência da hipertensão crônica.

As alterações do sistema elástico ocorrem concomitantemente ao acúmulo de colágeno. Na hipertensão, achados de Deyl et al. (1985; 1987), sugerem haver diferentes tipos de elastina, cuja proporção estaria alterada na hipertensão.

Muitos estudos, embora não conclusivos, sobre vias gênicas regulatórias dos processos de hipertrofia patológica e fisiológica podem ser encontrados na literatura (Wakatsuki et al., 2004; Heineke e Molkenin, 2006; McMullen e Jennings, 2007).

Vale lembrar que a disfunção do ventrículo esquerdo é estruturalmente verificada pelo desequilíbrio entre elementos contráteis e elásticos, os quais podem ter como causa principal a disfunção autonômica. De fato, observamos que tanto a hipertensão (Cingolani et al., 2003) quanto a desnervação (Rosa, 2008) provocaram disfunção diastólica nos animais, já que todas estas mudanças celulares descritas como processo de hipertrofia cardíaca foram vistas nos grupos estudados após a DSA. Além disso, a influência da variabilidade da PA aumentada, observada tanto em normotensos quanto em hipertensos, correlacionou-se com parâmetros morfofuncionais cardíacos como a porcentagem de colágeno no ventrículo esquerdo ($r^2=0,5$), TRIV ($r^2=0,5$), diâmetro da cavidade do ventrículo esquerdo ($r^2=0,4$) e diâmetro do cardiomiócito ($r^2=0,7$), mostrando que a variabilidade da PA aumentada é determinante no remodelamento cardíaco e, conseqüentemente, na capacidade funcional.

As alterações autonômicas e cardiovasculares decorrentes da hipertensão, bem como da DSA, têm sua gênese em mecanismos neurogênicos semelhantes, ou seja, devido à perda de um controle ideal do tamponamento das variações pressóricas.

Em síntese, observamos que a ausência do controle reflexo da circulação exercido predominantemente pelos pressorreceptores, induz

prejuízos funcionais e estruturais tanto em animais normotensos quanto em hipertensos sedentários. Esses prejuízos podem ser associados ao aumento da variabilidade da PA e da atividade simpática periférica que repercutem em mudanças estruturais cardíacas. Esses achados se acentuam na presença da hipertensão.

5.2. A influência do barorreflexo em variáveis funcionais e estruturais cardiovasculares de animais normotensos e hipertensos treinados: o papel do sistema nervoso autônomo

Está bem estabelecido que o treinamento físico pode ser utilizado como terapia para o tratamento, bem como na prevenção da hipertensão arterial (Chobanian et al., 2003). Embora sejam conhecidas diversas associações entre adaptações do treinamento físico e alterações em diferentes vias e sistemas, não está bem estabelecido qual(is) mecanismo(s) seria o responsável por intermediar essas adaptações benéficas. Sabe-se que o controle cardiovascular durante o exercício é comandado por dois mecanismos neurais: um central, responsável por responder ao padrão de esforço, e um periférico, comandado pelos receptores que desencadeiam reflexos de regulação da pressão arterial (Mittchel, 1990). Estudos demonstraram que existe uma estreita relação entre esses dois mecanismos, uma vez que os receptores que acionam esses reflexos permitem uma comunicação direta com o sistema nervoso central (Jackson et al, 2005; Michelini, 2007).

Uma das mais importantes conexões é a estabelecida pelo mecanismo barorreflexo, que tem se mostrado de fundamental importância para as adaptações benéficas cardiovasculares e autonômicas oriundas do treinamento físico (Ceroni et al., 2009). O barorreflexo, portanto, pode explicar a presença dos benefícios observados nos animais intactos e a ausência destas adaptações nos animais submetidos à DSA.

Verificamos, inicialmente, que os valores de velocidade alcançada nos testes de esforço máximos e na avaliação do consumo máximo de oxigênio foram superiores quando comparamos o primeiro com o último teste nos animais treinados, mostrando que o treinamento foi eficiente em melhorar a condição aeróbia nestes grupos, mesmo no grupo desnervado. Essas melhoras podem estar relacionadas às melhoras na modulação autonômica e da estrutura e função cardíacas, que serão melhor discutidas a seguir.

No entanto, vale ressaltar que os animais desnervados sempre se mantiveram num patamar de desempenho inferior aos animais intactos, mostrando que a ausência do barorreflexo, ainda que não tenha impedido o ganho não desempenho após o treinamento físico, limitou o mesmo. Provavelmente, esses animais desnervados, por sofrerem também uma desnervação concomitante do quimiorreflexo (Van Vliet, 1999), tiveram uma fadiga precoce em relação aos animais intactos. Além disso, alterações periféricas (musculares), como perfusão tecidual inadequada, podem ser um limitador do desempenho nesses animais (Huonker, 2001). Esta discreta melhora que os ratos com DSA atingiram com o treinamento também pode indicar o papel independente de mecanismos musculares e cardíacos locais,

como melhor capilarização dos tecidos, que podem ter repercutido neste pequeno aumento da capacidade funcional.

As adaptações hemodinâmicas do treinamento físico observadas no presente estudo podem ser em grande parte atribuídas à melhora do perfil autonômico e do mecanismo barorreflexo, evidências essas verificadas nos grupos normotenso e hipertenso treinados com o barorreflexo preservado.

De fato, descrições prévias de que a sensibilidade da via aferente barorreflexa aumenta significativamente com o treinamento físico, podem ser consideradas como um dos mecanismos responsáveis pelas adaptações neurogênicas induzidas pelo treinamento físico (Brum et al., 2000). Com a melhora da via aferente barorreceptora, maior a frequência de descarga dos aferentes e, portanto, maior o número de informações recebidas pelo sistema nervoso central. Esses achados justificam um melhor controle da PA, com aumento da variabilidade da FC e diminuição da variabilidade da PA, nessa situação. Resultados similares foram encontrados em pacientes hipertensos treinados (Laterza et al., 2007), dando suporte à idéia de que as adaptações barorreflexas do treinamento físico induzem redução da atividade simpática e aumento da modulação vagal para o coração, o que também está relacionado à bradicardia de repouso (Krieger et al., 1999).

A partir dos dados obtidos neste estudo, verificamos que os animais treinados, tanto normotensos quanto hipertensos, apresentaram bradicardia de repouso quando comparados aos sedentários apenas nos grupos sem DSA. Este é um marcador da eficiência do treinamento físico, que é capaz de gerar adaptações cardiovasculares e autonômicas (Krieger et al., 1999).

Ao contrário da bradicardia provocada pelo treinamento físico no normotenso, que ocorre provavelmente por modificações ao nível das células do marcapasso que regulam o ritmo do coração (Gava et al, 1995), a diminuição da FC no hipertenso ocorre por uma normalização da atividade nervosa simpática sobre coração (Silva et al.,1997).

De fato, no presente estudo, observamos significativa redução da modulação simpática para o coração nos animais hipertensos. Confirmando estes achados, um estudo de Bertagnolli et al., (2008) demonstrou diminuição do simpático em animais SHR treinados associada à redução do estresse oxidativo. Além disso, a modulação vagal mostrou-se aumentada nos hipertensos e também nos normotensos treinados, indicando um melhor balanço autonômico. Dessa forma, verificamos que o treinamento físico, diante de uma situação de hiperatividade simpática, que é o caso da hipertensão, tem como prioridade a tentativa de normalização desse parâmetro. Já nos normotensos, como não há uma situação a ser normalizada, a tendência de melhora do balanço autonômico é principalmente pelo aumento do componente vagal do sistema nervoso autônomo, aumentando sua predominância relativa no controle da circulação.

Também observamos, conforme esperado, uma diminuição da PA pós-treinamento físico apenas no grupo hipertenso. Se, por um lado, não existem dúvidas sobre o efeito hipotensor do exercício, por outro, os mecanismos que norteiam essa queda pressórica ainda são controversos. De acordo com alguns investigadores, a redução da PA se deve a uma

diminuição no débito cardíaco, associada a uma menor FC que se instala durante o período de treinamento físico (Véras-Silva et al., 1997). Além disso, melhoras no metabolismo do óxido nítrico (Sherman, 2000) e normalização da relação parede-luz nos vasos dos também são observadas em animais hipertensos treinados (Amaral et al., 2000), o que significa redução da resistência para a circulação sanguínea e, portanto, diminuição da PA.

Quando observamos os efeitos do treinamento físico sobre o grupo com DSA, as adaptações benéficas decorrentes do treinamento físico não ocorrem, já que não foram obtidas diferenças significativas para FC, PAS, PAD e PAM. Desta forma, fica evidenciada a importância do reflexo barorreceptor nas adaptações hemodinâmicas ao treinamento físico. É importante ressaltar que nos animais normotensos desnervados, o TF provocou aumento da FC e da PA associado a aumento da modulação simpática cardíaca e vascular.

Não só alterações autonômicas como também vasculares podem explicar as adaptações hemodinâmicas induzidas pela hipertensão e pelo treinamento físico. A disfunção crônica dos barorreceptores está comumente associada a alterações estruturais em grandes artérias, bem como reduzida capacidade de distensão da parede desses vasos, exatamente onde barorreceptores estão localizados (Chapleau et al., 1995). Essas mudanças estruturais vasculares explicam não só a sensibilidade barorreflexo diminuída como também o aumento da mesma após o um período de treinamento físico, no qual é verificado aumento da complacência vascular

(Amaral et al., 2000). Diante destes fatos, podemos admitir que na ausência do reflexo barorreceptor, não são observadas alterações da PA e FC em animais normotensos e hipertensos treinados.

Como a atenuação da atividade simpática e da variabilidade da PA respondem por grande parte dos benefícios do treinamento físico, sobretudo em indivíduos hipertensos, a ausência dessas atenuações, que foi observada nos animais desnervados treinados pelo aumento do componente LF da IP e PAS, pode responder pela ausência das adaptações hemodinâmicas nesses animais. Além disso, num recente estudo de Ceroni et al. (2009) foi verificado que o remodelamento de arteríolas periféricas também não ocorre em animais desnervados, justificando a ausência de queda da PA pós-exercício sobretudo no grupo hipertenso.

Em relação às alterações morfofuncionais do ventrículo esquerdo, está bem estabelecido que a hipertensão arterial causa uma hipertrofia do tipo concêntrica, com diminuição da câmara do ventrículo esquerdo e aumento da espessura da parede ventricular (Carabello, 2002). Tais alterações estruturais são responsáveis pela disfunção cardíaca encontrada na progressão da hipertensão, aumentando o risco de complicações cardiovasculares (Lorell e Carabello, 2000).

O exercício também está relacionado com alterações estruturais cardíacas. O exercício aeróbio crônico e adequado faz com que o coração desenvolva uma hipertrofia do tipo excêntrica, pois a sobrecarga de volume e o aumento do retorno venoso levam à elevação da pré-carga (Fagard, 1997). Este estímulo constante gera aumento do diâmetro da câmara

ventricular associado à redução da espessura da parede do ventrículo (Carabello, 2000). Com a PA também diminuída como efeito do treinamento físico, reduz-se a pós-carga, diminuindo o estímulo cardíaco local para hipertrofia. Portanto, este mecanismo também pode ter contribuído para as adaptações estruturais e funcionais nos animais hipertensos treinados.

Num recente estudo de Garciarena e colaboradores (2009) foi demonstrado que o treinamento físico aeróbio em ratos com insuficiência cardíaca compensada pode mudar o tipo de hipertrofia cardíaca, passando da patológica para a fisiológica. Corroborando estes achados, no presente trabalho obtivemos importante diminuição da fibrose cardíaca, aumento da cavidade ventricular esquerda e diminuição da espessura relativa da parede do ventrículo pós treinamento físico nos grupos hipertensos intactos. Esses resultados mostram que o exercício físico crônico induziu um remodelamento cardíaco do tipo excêntrico, melhorando o padrão hipertrófico desses animais. Adicionalmente, é possível que o treinamento físico induza aumento na expressão de SERCA2, redução da atividade da calcineurina e da apoptose em ratos treinados, contribuindo também para estas melhoras (Garciarena et al., 2009).

Avaliações morfométricas nos grupos hipertenso e normotenso desnervados e treinados mostraram algumas alterações interessantes. Em ambos ocorreu remodelamento do ventrículo esquerdo atenuando a hipertrofia exacerbada provocada pela DSA; houve aumento do diâmetro da câmara ventricular e redução da espessura relativa da parede e do volume

de colágeno. Estes dados reforçam o fato de que outros mecanismos como sobrecarga de volume sanguíneo, liberação de óxido nítrico e diminuição do estresse oxidativo local devem ser considerados como benefícios do treinamento físico e indutores de adaptações independentes de vias neurais (Huonker e Keul, 2001).

Outros diversos mecanismos fisiológicos induzidos pelo exercício podem colaborar com a alteração da hipertrofia cardíaca em animais SHR. Dentre eles a diminuição da frequência cardíaca, provavelmente induzida pela diminuição da atividade simpática ao coração (Negrão et al., 1992) e da resistência vascular periférica (Grassi et al., 1994). Ambos os fatores promovem a diminuição do trabalho cardíaco e, conseqüentemente, diminuem a hipertrofia cardíaca.

Em relação aos fatores neurohumorais, a diminuição da Ang II sistêmica e cardíaca pelo exercício poderia ser um dos mecanismos envolvidos na alteração do padrão de hipertrofia cardíaca em animais SHR. No entanto, estudos em humanos hipertensos submetidos ao exercício moderado, não mostraram diminuição da Ang II no plasma (Higashi et al., 1999). Esses dados indicam que o exercício não alterou a atividade do sistema renina-angiotensina sistêmico, sendo necessário, então, estudos que esclareçam o efeito do treinamento físico no componente cardíaco desse sistema.

Um provável efeito cardioprotetor do exercício em animais SHR é a diminuição do estresse oxidativo no miocárdio, induzido tanto pela diminuição da produção de ERO, como pelo aumento da atividade das

enzimas antioxidantes nesse tecido (Hong e Johnson, 1995) e da redução da atividade simpática (Bertagnolli et al., 2008).

Assim, acredita-se que o exercício, por diminuir o estresse oxidativo cardíaco, atua nos mecanismos de sinalização das MAP kinases, seja diminuindo a atividade ou expressão da ERK1/2, ou da JNK, ou aumentando a ativação das MKP-1. O possível aumento da relação ERK1/MKP-1 induzido pelo exercício indicará o restabelecimento da homeostase do crescimento e diferenciação do tecido cardíaco, diminuindo a hipertrofia cardíaca nos animais SHR (Heineke e Molckentin, 2003).

Associada à melhora estrutural cardíaca, a melhora funcional também foi evidenciada. Embora a função sistólica tenha permanecido inalterada, detectamos uma disfunção diastólica nos animais hipertensos (Cingolani et al., 2003), a qual foi reduzida após o treinamento físico. Esse fato influenciou a função cardíaca de maneira geral, já que o índice de desempenho miocárdico mostrou-se diminuído nesses animais após o treinamento físico, indicando redução do trabalho cardíaco.

O estudo dos mecanismos que teriam levado às adaptações decorrentes do treinamento mostra que os resultados são mais evidentes nos animais hipertensos, que apresentaram respostas benéficas nos perfis hemodinâmico, autonômico e morfofuncional cardíaco, enquanto as respostas nos normotensos foram mais evidentes quanto ao sistema nervoso autônomo. O barorreflexo mostrou-se fundamental para as adaptações hemodinâmicas e autonômicas do treinamento físico e, embora

não tenha impedido adaptações morfofuncionais cardíacas, essas foram mais discretas do que nos animais com barorreflexo preservado.

Sumarizando os resultados, verificamos que o treinamento físico na hipertensão foi capaz de melhorar os parâmetros hemodinâmicos de repouso, atenuar consideravelmente a hiperatividade simpática e melhorar a estrutura e função cardíacas, promovendo remodelamento do ventrículo esquerdo. Nos normotensos, o treinamento físico aumentou a atividade vagal e induziu bradicardia de repouso, não alterando significativamente as variáveis morfofuncionais cardíacas. O aumento da sensibilidade do barorreflexo foi observada nesses grupos o que pode ter contribuído para a melhora no perfil autonômico e conseqüentemente morfofuncional do ventrículo esquerdo.

Conclusões

A disfunção barorreflexa crônica, independente da presença de hipertensão sustentada, induz aumento da variabilidade da PAS associada a prejuízo na modulação autonômica cardíaca e vascular, a disfunção ventricular e a hipertrofia cardíaca, alterações essas em grande parte acentuadas pela presença de hipertensão. Além disto, a deaferentação dos barorreceptores impede as adaptações hemodinâmicas e autonômicas do treinamento físico aeróbio na normotensão e na hipertensão, demonstrando que o mecanismo barorreflexo é essencial para obtenção de grande parte dos benefícios dessa abordagem.

7. Referências Bibliográficas

- ADAMS MA, BOBIK A, KORNER PI. Differential development of vascular and cardiac hypertrophy in genetic Hypertension: relation to sympathetic function. *Hypertension*. 1989;4:191-202.
- ALEXANDER N, VELASQUEZ MT, DECUIR M, MARONDE RF. Indices of sympathetic activity in the sinoaortic-denervated hypertensive rats. *Am J Physiol*. 1980;238:H521-H526.
- AMARAL SL, ZORN TM, MICHELINI LC. Exercise training normalizes wall-to-lumen ratio of the gracilis muscle arterioles and reduces pressure in spontaneously hypertensive rats. *J. Hypertens*. 2000; 18: 1563–72.
- ARNAC J, AMRANI AE, CHATELLIER G, MÉNARD J, MICHEL J. Cardiac weight in hypertension induced by nitric oxide syntase blockade. *Hypertension*. 1993;22:380-387.
- ARRIBAS SM, HINEK A, GONZÁLEZ MC. Elastic fibres and vascular structure in hypertension. *Pharmacol Ther*. 2006;111(3):771-91.
- ASHIZAWA N, SETO S, KITANO K, TOYAMA K, SASAKI H, KODAMA K, HOSODA Y, SHIMAOKA K, SHIBATA Y, HASHIBA K. Effects of blood pressure changes on development and regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy: a 26 year longitudinal study. *J Am Coll Cardiol*. 1989;13(1):165-72.
- AZEVEDO LF, BRUM PC, MATTOS KC, JUNQUEIRA CM, RONDON MUPB, BARRETTO ACP, NEGRÃO CE. Effects of losartan combined with exercise training in spontaneously hypertensive rats. *Braz J Med Biol Res*. 2003;36(11).
- BARNEY JA, EBERT TJ, GROBAN L, FARREL PA, HUGHES CV, SMITH JJ. Carotid baroreflex responsiveness in high-fit and sedentary young men. *J Appl Physiol*. 1988;65:2190-2194.
- BARRES C, LEWIS SJ, JACOB HJ, BRODY MJ. Arterial pressure lability and renal sympathetic nerve activity are dissociated in SAD rats. *American Journal of Physiology*. 1992; 263:R639-646.
- BATLOUNI M. Hipertrofia cardíaca. *Arq Bras Cardiol*. 1995;6:533-9.
- BEDFORD TG, TIPTON CM. Exercise training and the arterial baroreflex. *J Appl Physiol*. 1987;63:1926-1932.
- BELL, D.; KELSO, E.J.; ARGENT, C.C.H.; LEE, G.R.; et al. Temporal characteristics of cardiomyocyte hypertrophy in the spontaneously hypertensive rat. *Cardiovasc. Pathol.*, 2004;13:71-78.
- BERTAGNOLLI M, SCHENKEL PC, CAMPOS C, DE OLIVEIRA VL, DE ANGELIS K, BELLÓ-KLEIN A, RIGATTO K, IRIGOYEN MC.. Exercise

- training reduces sympathetic modulation on cardiovascular system and cardiac oxidative stress in spontaneously hypertensive rats. *Am. J. Hypertens.* 2008;21: 1188–93.
- BING OHL, BROOKS WW, ROBINSON KG, SLAWSKY MT, HAYES JA, LITWIN SE, SEM S, CONRAD CH. The spontaneously hypertensive rat as a model of the transition from compensated left ventricular hypertrophy to failure. *J Mol Cell Cardiol.* 1995;27:383-396.
- BRAUNWALD E, BRISTOW MR. Congestive heart failure: fifty years of progress. *Circulation.* 2000;102:14-23.
- BRISTOW MR. Why does the myocardium fail? Insights from basic science. *Lancet.* 1998;352(suppl 1):8-14.
- BROOKSBY P, LEVI A J, JONES J V. The electrophysiological characteristics of hypertrophied ventricular myocytes from the spontaneously hypertensive rat. *J Hipertens.* 1993;11:611-622.
- BRUM PC, SILVA GJJ, MOREIRA ED, IDA F, NEGRÃO CE, KRIEGER EM. Exercise training increases baroreceptor gain sensitivity in normal and hypertensive rats. *Hypertension.* 2000;63:1018-1022.
- BUTTRICK PM. Role of hemodynamic load in the genesis of cardiac hypertrophy. In: Fletcher GF. *Cardiovascular Response to Exercise.* 3^aed. Mount Kisco, NY: Futura Publishing Co., 1994;101-10.
- CAI GJ, MIAO CY, XIE HH, LU LH, SU DF. Arterial baroreflex dysfunction promotes atherosclerosis in rats. *Atherosclerosis.* 2005;183(1):41-7.
- CARABELLO BA. Concentric versus eccentric remodeling. *J Card Fail.* 2002;8(Suppl 1):S258-263.
- CERONI A, CHAAR LJ, BOMBEIN RL, MICHELINI LC. Chronic absence of baroreceptor inputs prevents training-induced cardiovascular adjustments in normotensive and spontaneously hypertensive rats. *Exp Physiol.* 2009;94(6):630-40
- CHANDLER MP, DI CARLO SE. Sinoaortic denervation prevents post-exercise reductions in arterial pressure and cardiac sympathetic tonus. *Am J Physiol.* 1997;273(6):H2738-45.
- CHAPLEAU MW, CUNNINGHAM JT, SULLIVAN MJ, WATCHEL RE, ABOUD FM. Structural versus functional modulation of arterial baroreflex. *Hypertension* 1995; 26: 341-7.
- CHOBANIAN AV, BAKRIS GL, BLACK HR, CUSHMANWC, GREEN LA, IZZO JL, JONES DW, MATERSON BJ, OPARIL S, WRIGHT JT JR, ROCCELLA EJ & The 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.* 2003;42:1206–1252.

- CHOCKALINGAM A. World Hypertension Day and global awareness. *Can J Cardiol.* 2008;24(6):441-4.
- CICOGNA, AC; ROBINSON, KG; CONRAD, CH; SQUIRE, R; OKOSHI, MP; BING, OH. Participação do estado contrátil e do relaxamento miocárdico na disfunção ventricular durante a transição hipertrofia-falência cardíaca. *Arq Bras Cardiol.* 1997;69(6):381-384.
- CINGOLANI OH, YANG XP, CAVASIN MA, CARRETERO OA. Increased systolic performance with diastolic dysfunction in adult spontaneously hypertensive rats. *Hypertension.* 2003;41(2):249-54.
- COLLINS HL, KIM JK, DI CARLO SE. Sino-aortic denervation alters the hemodynamic response to exercise in hypertensive rats. *Clin Exp Hypertens.* 2001;23(8):657-66.
- DALL'AGO P, FERNANDES TG, MACHADO UF, BELLÓ AA, IRIGOYEN MC. Baroreflex and chemoreflex dysfunction in streptozotocin-diabetic rats. *Braz J Med Biol Res.* 1997;30:119-24.
- DE ANGELIS K, OLIVEIRA AR, WERNER A, BOCK P, BELLÓ-KLEIN A, IRIGOYEN MC. Exercise training in aging: hemodynamics, metabolic, and oxidative stress evaluations. *Hypertension.* 1997;30(3):767-771.
- DE ANGELIS K, GADONSKI G, FANG J, DALL'AGO P, ALBUQUERQUE VL, PEIXOTO LRA, FERNANDES TG, IRIGOYEN MC. Exercise reverses peripheral insulin resistance in trained L-NAME-hypertensive rats. *Hypertension.* 1999;34(2):768-772.
- DEYL, Z, HORAKOVA, M, & MACEK, K. Changes in elastin composition in aorta of spontaneously hypertensive rats (SHR). *Biochem Biophys Res Commun.* 1985;129:179-186.
- DEYL, Z, JELINEK, J, MACEK, K, CHALDAKOV, G, & VANKOV, VN. Collagen and elastin synthesis in the aorta of spontaneously hypertensive rats. *Blood Vessels.* 1987;24:313-320.
- DEQUATTRO V, FENG M. The sympathetic nervous system: the muse of primary hypertension. *J Hum Hypertens.* 2002;16:S64-69.
- EHSANI AA, OGAWA T, MILLER TR, SPINA RJ, JILKA SM. Exercise training improves left ventricular systolic function in older men. *Circulation.* 1991;83:96-103.
- FAGARD RH. Effect of training on left ventricular structure and functioning of the normotensive and the hypertensive subject. *Blood Press. Monit.* 1997;2:241-245.
- FARAH VM, MOREIRA ED, PIRES MD, IRIGOYEN MC, KRIEGER EM. Comparison of three methods for the determination of baroreflex sensitivity in conscious rats. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 1999;32:361-9.

- FLACK JM, FERDINAND KC, NASSER AS. Epidemiology of hypertension and cardiovascular disease in Americans. *J Clin Hyp*. 2003;5:5-11.
- FLECKNELL PA. The use of non-steroidal anti-inflammatory drugs for the relief of pain in laboratory rodents and rabbits. *Lab Anim*. 1992;26(4):241-55.
- FLORAS JS, HASSAN MO, JONES JV, OSIKOWSKA BA, SEVER PS, SLEIGHT P. Consequences of impaired arterial baroreflexes in essential hypertension: effects on pressor responses, plasma noradrenaline and blood pressure variability. *J Hypertens*. 1988;6:525-35.
- FORTUÑO MA, RAVASSA S, FORTUÑO A, ZALBA G, DIEZ J. Cardiomyocyte apoptotic cell death in arterial hypertension: mechanisms and potential management. *Hypertension*. 2002;38:1406-1412,.
- FRANCHINI KG, KRIEGER EM. Neurogenic hypertension in the rat. In: *Handbook of Hypertension. Genetic and Experimental Models of Hypertension (II)*. Ganten D (Ed.). Elsevier Publisher Co., Amsterdam. 1995.
- FRANCHINI KG, COWLEY AW Jr. Sensitivity of the renal medullary circulation to plasma vasopressin. *Am J Physiol*. 1996;271(3 Pt 2):R647-53.
- FRANCHINI, KG. Ativação da quinase de adesão focal por estímulos mecânicos: função na mecano-transdução e hipertrofia de cardiomiócitos. (Tese de Livre Docência), Universidade Estadual de Campinas, 2003.
- FRICK MH, EELOVAINIO RO, SOMER T. The mechanisms of bradycardia evoked by physical training. *Cardiology*. 1967;51(1):46-54.
- GARCIARENA CD, PINILLA OA, NOLLY MB, LAGUENS RP, ESCUDERO EM, CINGOLANI HE, ENNIS IL. Endurance training in the spontaneously hypertensive rat: Conversion of pathological into physiological cardiac hypertrophy. *Hypertension* 2009; 53: 708–14.
- GAVA NS, PAULO S, VÉRAS-SILVA A, NEGRÃO CE, KRIEGER EM. Low intensity exercise training attenuates sympathetic activity during exercise in SHR. *Hypertension*. 1995;25:70.
- GRASSI, G.; SERAVALLE, G.; CALHOUN, D.A. & MANCIA, G. Physical training and baroreceptor control of sympathetic nerve activity in humans. *Hypertension*. 1994;23:294-301.
- HAGBERG JM, MONTAIN SJ, MARTIN-III WH. Effect of exercise training in 60- to 69-year-old persons with essential hypertension. *Am J Card Res*. 1989;64: 348-353.
- HARDMAN, AE. Exercise in prevention of atherosclerotic, metabolic and hypertensive diseases: a review. *J Sports Sci*. 1996;14(3):201-218.

- HARTHMANN AD, DE ANGELIS K, COSTA LP, SENADOR D, SCHAAN BD, KRIEGER EM, IRIGOYEN MC. Exercise training improves arterial baro- and chemoreflex in control and diabetic rats. *Auton Neurosci*. 2007; 133(2):115-120.
- HEINEKE J, MOLKENTIN JD. Regulation of cardiac hypertrophy by intracellular signalling pathways. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2006;7(8):589-600.
- HIGASHI Y, SASAKI S, KURISU S, YOSHIMIZU A, SASAKI N, MATSUURA H, KAJIYAMA G, OSHIMA T. Regular aerobic exercise augments endothelium-dependent vascular relaxation in normotensive as well as hypertensive subjects: role of endothelium-derived nitric oxide. *Circulation*, 1999;100:1194-1202.
- HONG H, JOHNSON P. Antioxidant enzyme activities and lipid peroxidation levels in exercised and hypertensive rat tissues. *Int. J. Biochem. Cell Biol*. 1995;27:923-931.
- HUONKER M, KEUL J. Value of training-induced effects on arterial vascular system and skeletal muscles in therapy of NYHA II/III heart failure. *Z. Kardiol*. 2001; 90: 813–23.
- IEMITSU M, MIYAUCHI T, MAEDA S, SAKAI S. Physiological and pathological cardiac hypertrophy induce different molecular phenotypes in the rat. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol*. 2001;281:R2029-R2036.
- IEMITSU M, MIYAUCHI T, MAEDA S, SAKAI S. Cardiac hypertrophy by hypertension and exercise training exhibits different gene expression of enzymes in energy metabolism. *Hypertens. Res*. 2003;26:829-837.
- IRIGOYEN MC, CESTARI IA, MOREIRA ED, OSHIRO MS, KRIEGER EM. Measurements of renal sympathetic nerve activity in conscious sinoartical denervated rats. *Braz J Med Biol Res*. 1988;21:869-872.
- IRIGOYEN MC, KRIEGER EM. Baroreflex control of sympathetic activity in experimental hypertension. *Braz. J. Med. Biol. Res*. 1998;31:1213-1220.
- IRIGOYEN MC, MOREIRA ED, IDA F, PIRES M, CESTARI IA, KRIEGER EM. Changes of renal sympathetic activity in acute and chronic conscious sinoartical denervated rats. *Hypertension*. 1995;26(6):1111-1116.
- IRIGOYEN MC, CONSOLIM-COLOMBO FM, KRIEGER EM. Controle cardiovascular: regulação reflexa e papel do sistema nervoso simpático. *Rev Bras Hiper*. 2001;8:55-62.
- IRIGOYEN MC, LACCHINI S, DE ANGELIS K, MICHELINI LC. Fisiopatologia da hipertensão arterial: o que avançamos? *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo*. 2003;1:20-45.
- JACKSON K, SILVA HMV, WENFENG Z, MICHELINI LC, STERN JE. Exercise training differentially affects intrinsic excitability of autonomic and

- neuroendocrine neurons in the hypothalamic paraventricular nucleus. *J Neurophysiol*, 2005; 94:3211–3220.
- JENNINGS G, NELSON L, DEWAR E, KORNER P, ESLER M, LAUFER E. Antihypertensive and hemodynamic effects of one year's regular exercise. *J Hyper*. 1986;4:S659-661.
- JUNQUEIRA LC. Picrosirius staining plus polarization microscopy, a specific method for collagen detection in tissue sections. *Histochem J*. 1979;11(4):447-55.
- KACIMI R, GERDES AM. Alterations in G protein and MAP kinase signaling pathways during cardiac remodeling in hypertension and heart failure. *Hypertension*. 2003;41:968-977.
- KANNEL WB. Hypertension as a risk for cardiac events – epidemiological results of long-term studies. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1993;21:S27-S37.
- KAPLAN NM. Primary Hypertension: Pathogenesis. In: *Clinical Hypertension*, Kaplan NM. Baltimore: Williams e Wilkins, 1998. pp. 41-99.
- KATONA PG. Sympathetic and parasympathetic cardiac control in athletes and non athletes at rest. *J Appl Physiol*. 1982;52(6):1652-7.
- KRIEGER EM, MARSEILLAN RF. Aortic depressor fibers in the rat: and electrophysiological study. *Am J Physiol*. 1963;205:771-774.
- KRIEGER EM. Neurogenic hypertension in the rat. *Circ Res*. 1964;15:511-521.
- KRIEGER EM. Arterial baroreceptor resetting in hypertension (the J. W. McCubbin memorial lecture). *Clin Exp Pharmacol. Physiol*. 1989;15:3-17.
- KRIEGER EM, BRUM PC, NEGRÃO CE. State-of-the-Art Lecture: Influence of exercise training on neurogenic control of blood pressure in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 1999; 34: 720–3.
- LACCHINI S, IRIGOYEN MC. Estrutura e função do sistema cardiovascular. In: *Fisiologia*. Aires, MM, Guanabara Koogan: São Paulo, 2008.
- LARAGH JH. The renin system and four lines of hypertension research. Nephron heterogeneity, the calcium connection, the prorenin vasodilator limb, and plasma renin and heart attack. *Hypertension*. 1992;20:267-79.
- LA ROVERE MT, PINNA GD, HOHNLOSER SH, MARCUS FI, MORTARA A, NOHARA R, BIGGER JT, CAMM AJ, SCHWARTZ PJ. Baroreflex sensitivity and heart rate variability in the identification of patients at risk for life-threatening arrhythmias: implications for clinical trials. *Lancet*. 1998;351:478-84.
- LATERZA MC, DE MATOS LD, TROMBETTA IC, BRAGA AM, ROVEDA F, ALVES MJ, KRIEGER EM, NEGRÃO CE, RONDON MU. Exercise

training restores baroreflex sensitivity in never-treated hypertensive patients. *Hypertension*. 2007;49:1298–306.

LEVY D, SALOMON M, D'AGOSTINO RB, BELANGER AJ, KANNEL WB. Prognostic implications of baseline electrocardiographic features and their serial changes in subjects with left ventricular hypertrophy. *Circulation*. 1994;90(4):1786-1793.

LIU AJ, MA XJ, SHEN FM, LIU JG, CHEN H, SU DF. Arterial baroreflex: a novel target for preventing stroke in rat hypertension. *Stroke*. 2007; 38(6):1916-23.

LORELL BH, CARABELLO BA. Left ventricular hypertrophy. Pathogenesis, detection, and prognosis. *Circulation*. 2000;102: 470–9.

MADY C, IANNI BM, ARTEAGA E, MONTES GS, CALDINI EG, ANDRADE G, GIORGI MC, SALDIVA PH. Relation between interstitial myocardial collagen and the degree of clinical impairment in Chagas' disease. *Am. J. Cardiol*. 1999;84:354–6.

MANCIA G, DI RIENZO M, PARATI G, GRASSI G. Sympathetic activity, blood pressure variability and end organ damage in hypertension. *J Hum Hypertens*. 1997;11(Suppl 1):S3-S8.

MATSUOKA, H.; NAKATA, M.; KOHMO, K.; KOGA, Y.; et al. Chronic L-arginine administration attenuates cardiac hypertrophy in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension*. 1996;27:14-18.

MCDONALD PM, SANFILIPPO AJ, SAVARD GK. Baroreflex function and cardiac structure with moderate endurance training in normotensive men. *J Appl Physiol*. 1993;4: 2469-2477.

MCMULLEN JR, JENNINGS GL. Differences between pathological and physiological cardiac hypertrophy: novel therapeutic strategies to treat heart failure. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2007;34(4):255-62.

MILAN A, CASERTA MA, DEL COLLE S, DEMATTEIS A, MORELLO F, RABBIA F, MULATERO P, PANDIAN NG, VEGLIO F. Baroreflex sensitivity correlates with left ventricular morphology and diastolic function in essential hypertension. *J. Hypertens*. 2007;25:1655–64.

MIAO CY, YUAN WJ, SU DF. Comparative study of sinoaortic denervated rats and spontaneously hypertensive rats; *Am J Hyper*. 2003; 16:585-591.

MIAO CY, XIE HH, ZHAN LS, SU DF. Blood pressure variability is more important than blood pressure level in determination of end-organ damage in rats. *J Hypertens*. 2006;24(6):1125-35.

MICHELINI LC. The NTS and the integration of cardiovascular control during exercise in normotensive and hypertensive individuals. *Curr Hypertens Rep*. 2007;9:214–221.

- MICHELINI LC. Regulação neuro-humoral da pressão arterial. In: *Fisiologia*. Aires, MM, Guanabara Koogan: São Paulo, 2008.
- MITCHELL JH. Neural control of the circulation during exercise. *Med Sci Sports Exerc*. 1990;**22**:141–154.
- MONTES GS. Structural biology of the fibres of the collagenous and elastic systems. *Cell Biol Int*. 1996;**20**:15-27.
- MORTARA A, LA ROVERE MT, PINNA GD, PRPA A, MAESTRI R, FEBO O, POZZOLI M, OPASICH C, TAVAZZI L. Arterial baroreflex modulation of heart rate in chronic heart failure: clinical and hemodynamic correlates and prognostic implications. *Circulation*. 1997;**18**;96(10):3450-8.
- MOSTARDA C, ROGOW A, SILVA IC, DE LA FUENTE RN, JORGE L, RODRIGUES B, HEEREN MV, CALDINI EG, DE ANGELIS K, IRIGOYEN MC. Benefits of exercise training in diabetic rats persist after three weeks of detraining. *Auton Neurosci*. 2009;**28**:145(1-2):11-6.
- MYERS J, GULLESTAD L, VAGELOS R, DO D, BELLIN D, ROSS H, FOWLER MB: Clinical hemodynamic and cardiopulmonary exercise test determinants of survival in patients referred for evaluation of heart failure. *Ann Intern Med*. 1998;**129**:286-293.
- NEGRÃO CE, MOREIRA ED, SANTOS MCLM, FARAH VMA; KRIEGER, EM. Vagal function impairment after exercise training. *J Appl Physiol*. 1992;**72**(5):1749-1753.
- NORMAN RA JR, COLEMAN TG, DENT AC. Continuous monitoring of arterial pressure indicates sinoaortic denervated rats are not hypertensive. *Hypertension*. 1981; **3**(1):119-125.
- OKAMOTO K, AOKI K. Development of a strain of spontaneously hypertensive rats. *Jpn. Circ. J*. 1963;**27**:282-293.
- OSBORN JW, ENGLAND SK. Normalization of arterial pressure after barodenervation: role of pressure natriureses. *Am J Physiol*. 1990; **259**:R1172-1180.
- PAGANI M, LOMBARDI F, GUZZETTI S, RIMOLDI O, FURLAN R, PIZZINELLI P, SANDRONE G, MALFATTO G, DELL'ORTO S, PICCALUGA E. Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog. *Circ Res*. 1986;**59**(2):178-93.
- PANIDIS IP, KOTLER MN, REN J, MINTZ GS. Development and regression of left ventricular hypertrophy. *J. Am. Coll. Cardiol*. 1984;**3**:1309-1320.
- PFEFFER MA. Left ventricular remodeling after acute myocardial infarction, *Annu. Rev. Med*. 1995;**46**:455-466.

- REDDY DS. Cellular and molecular biology of cardiac hypertrophy. *Curr. Sci.* 1997;72:13-30.
- REGO, RA; BERARDO, FA; RODRIGUES, SS; OLIVEIRA, ZM; OLIVEIRA, MB; VASCONCELLOS, C; AVENTURATO, LV; MONCAU, JE; RAMOS, LR. Risk factors for chronic non-communicable diseases: a domiciliary survey in the municipality of Sao Paulo, SP (Brazil). Methodology and preliminary results. *Rev Saude Publica.* 1990;24(4):277-85.
- RICHEY PA, BROWN SP. Pathological versus physiological left ventricular hypertrophy: a review. *J. Sports Sci.* 1998;16:129-141.
- RODRIGUES B, FIGUEROA DM, MOSTARDA CT, HEEREN MV, IRIGOYEN MC, DE ANGELIS K. Maximal exercise test is a useful method for physical capacity and oxygen consumption determination in streptozotocin-diabetic rats. *Cardiovasc Diabetol.* 2007;13;6:38.
- ROLIM NP, MATTOS KC, BRUM PC, BALDO MV, MIDDLEKAUFF HR, NEGRÃO CE. The decreased oxygen uptake during progressive exercise in ischemia-induced heart failure is due to reduced cardiac output rate. *Braz J Med Biol Res.* 2006;39(2):297-304.
- ROSA, KT. Importância do barorreflexo nas alterações estruturais e funcionais cardíacas induzidas pela hipertensão experimental em ratos: avaliações hemodinâmicas e ecocardiográficas. São Paulo (Tese), Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, 2008.
- SAHN DJ, DEMARIA A, KISSLO J, WEYMAN A . Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation.* 1978;58(6):1072-83.
- SALEMI VM, PIRES MD, CESTARI IN, CESTARI IA, PICARD MH, LEIRNER AA, MADY C. Echocardiographic assessment of global ventricular function using the myocardial performance index in rats with hypertrophy. *Artif. Organs* 2004; 28: 332–7.
- SCHUNKERT H, DZAU VJ, TANG SS, HIRSH AT, APSTEIN CS, LORELL BH. Increased rat cardiac angiotensin converting enzyme activity and mRNA expression in pressure overload left ventricular hypertrophy: effects on coronary resistance, contractility, and relaxation. *J Clinl Invest.* 1990;86:1913-1920.
- SHERMAN DL. Exercise and endothelial function. *Coron. Artery Dis.* 2000; 11: 117–22.
- SIGVARDSSON K, SVANFELDT E, KILBOM A. Role of the adrenergic nervous system in development of training-induced bradycardia. *Acta Physiol Scand.* 1977;101:481-488.

- SILVA GJJ, BRUM PC, NEGRÃO CE, KRIEGER EM. Acute and chronic effect of exercise or baroreflexes in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension*. 1997;30:714-719.
- SOARES PP, DA NÓBREGA AC, USHIZIMA MR, IRIGOYEN MC. Cholinergic stimulation with pyridostigmine increases heart rate variability and baroreflex sensitivity in rats. *Auton. Neurosci*. 2004;113: 24–31.
- SWYNGHEDAW B. Molecular mechanisms of myocardial remodeling. *Physiol. Rev*. 1999;79:215-262.
- TEI C. New noninvasive index for combined systolic and diastolic ventricular function. *Journal of Cardiology*. 1995;26:135-136.
- TEI C, NISHIMURA RA, SEWARD JB, TAJIK AJ. Noninvasive Doppler-derived myocardial performance index: Correlation with simultaneous measurements of cardiac catheterization measurements. *J. Am. Soc. Echocardiogr*. 1997; 10: 169–78.
- TIPTON CM. Exercise training and hypertension, an update. *Exerc and Sport Sci Rev*. 1991;4:447-505.
- TIPTON CM, CAREY RA, EASTIN WC, ERICKSON HH. A submaximal test for dogs: evaluation of effects of training, detraining, and cage confinement. *J Appl Physiol*. 1974;37:271-275.
- VAN VLIET BN, CHAFE LL, MONTANI JP. Contribution of baroreceptors and chemoreceptors to ventricular hypertrophy produced by sinoaortic denervation in rats. *Journal of Physiology*. 1999; 516:885-895.
- VASQUEZ EC, KRIEGER EM. Sequence of tachycardia following baroreceptor denervation in the rat. In: Sleight P. Arterial Baroreceptor and Hypertension, Oxford University Press, Oxford, pp. 413-417, 1982.
- VÉRAS-SILVA AS, MATTOS KC, GAVA NS, BRUM PC, NEGRÃO CE, KRIEGER EM. Low-intensity exercise training decreases cardiac output and hypertension in spontaneously hypertensive rats. *Am J Physiol*. 1997;273:H2627-H2631.
- WAKATSUKI T, SCHLESSINGER J, ELSON EL. The biochemical response of the heart to hypertension and exercise. *Trends Biochem Sci*. 2004; 29(11):609-17.
- WERBER HW, BRYAN WJ, FINK GD. Hemodynamic and neural mechanisms of acute neurogenic hypertension. *Am J Physiol*. 1994;247:H991-H998.
- WILLIAMS, JM; BINNIE, LM. Children's concepts of illness: an intervention to improve knowledge. *Br J Health Psychol*. 2002;7(Pt 2):129-47.
- WYSS JM. The role of the sympathetic nervous system in hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 1993;2(2):265-73.

ZANCHETTI A, MANCIA G. Cardiovascular reflexes and hypertension.
Hypertension. 1991;18:III13-III21.