Tatiana Pereira Alves

Efeitos sequenciais do treinamento aeróbio sobre a microcirculação muscular esquelética, cardíaca e renal em ratos hipertensos espontâneos

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, para a obtenção do título de Mestre em Ciências

Programa de: Fisiopatologia Experimental
Orientadora: Profª Drª Silvia Lacchini

São Paulo

2014

Tatiana Pereira Alves

Efeitos sequenciais do treinamento aeróbio sobre a microcirculação muscular esquelética, cardíaca e renal em ratos hipertensos espontâneos

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, para a obtenção do título de Mestre em Ciências

Programa de: Fisiopatologia Experimental
Orientadora: Profª Drª Silvia Lacchini

São Paulo
2014

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Alves, Tatiana Pereira
Efeitos sequenciais do treinamento aeróbio sobre a microcirculação muscular esquelética, cardíaca e renal em ratos hipertensos espontâneos / Tatiana Pereira Alves. -- São Paulo, 2014.
Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Programa de Fisiopatologia Experimental.
Orientadora: Silvia Lacchini.

Descritores: 1.Hipertensão 2.Microcirculação 3.Condicionamento físico animal 4.Arteríolas 5.Capilares 6.Vênulas 7.Pressão arterial 8.Frequência cardíaca 9.Ratos 10.Teste de esforço

USP/FM/DBD-013/14

DEDICATÓRIA

Dedico essa conquista aos meus queridos pais,

por sempre acreditarem em meus sonhos.

AGRADECIMENTOS

Eis o momento de expressar meus sinceros agradecimentos a todos que participaram (direta ou indiretamente) da elaboração deste trabalho, que é fruto de paixão e muita colaboração.

Inicialmente à Profa. Dra. Claudia Moreira dos Santos (*in memoriam*), por plantar a semente da ciência em meu coração e me acompanhar nos meus primeiros passos acadêmico.

À Profa. Dra. Lisete Compagno Michelini, por todo o conhecimento transmitido e por sempre disponibilizar a infraestrutura necessária para o desenvolvimento dos meus projetos, desde a graduação.

À minha queria orientadora, Prof. Dra. Silvia Lacchini, pela confiança depositada em mim, por propiciar um ambiente adequado para a realização das minhas atividades científicas, colaborar com meu desenvolvimento pessoal e acadêmico e por toda dedicação, paciência, compreensão, atenção, carinho e ensinamentos.

A minha mãe, Eliana, por toda a ajuda e incentivo; tenho consciência que sem ela esse trabalho não seria realidade.

Ao meu Pai, Waldir, que sempre me incentivou a correr atrás dos meus objetivos e alcançá-los com paixão e dedicação.

Ao meu irmão, Júnior, por sempre colocar bom humor na minha vida acadêmica.

Aos meus avós e tios, pelo incentivo e por acreditarem no meu sonho; em especial à minha saudosa avó Elita, pelos ensinamentos de vida.

Meu sincero e apaixonado agradecimento ao Mário Corraini, pelo amor, paciência, incentivo e companhia.

Agradeço a colaboração da Laiali Jurdi Chaar, amizade conquistada no laboratório, mas que levarei para a vida.

A todos os integrantes do Laboratório de Fisiologia Cardiovascular do departamento de Fisiologia e Biofísica do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo, em especial à Maria Tereza Jordão e Alexandre Ceroni pelos valiosos ensinamentos.

Aos integrantes do Laboratório de Morfologia Funcional Aplicada à Cardiologia, todos sempre muito prestativos e amigos, possibilitando um ótimo ambiente de trabalho: Álvaro Martins Batista Júnior, André Santana, Cintia Tanigutti Lima, Juliane Cristina, Katia Aparecida Veigas, Leticia Souza, Rafaela Faria Lenzi de Lemos, Ricardo Bandeira, Rodrigo Gomes, Tatiane Oliveira Ferreira, Tatiane Evelyn Barboza, Thais Souza e Thúlio Ramos Andrade.

À Martinha, técnica do Departamento de Anatomia, pelos conhecimentos histológicos transmitidos durante minha iniciação científica.

Aos demais amigos e familiares, uns mais próximos, outros nem tanto, mas que estiveram o tempo todo torcendo por mim e demonstrando interesse sobre o andamento da minha dissertação.

Aos amigos do Núcleo Respire, por todo o incentivo para meu desenvolvimento acadêmico.

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

À coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), pelo auxílio financeiro.

“O sábio deve saber organizar, fazemos ciência com fatos assim como construímos uma casa com pedras, mas uma acumulação de fatos não é ciência assim como não é uma casa um monte de pedras.”

(Poincaré, 1985)

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. Divisão 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. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011. Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo *com List of Journals Indexed in Index Medicus*.

Sumário

Lista de abreviaturas

Lista de figuras

Lista de tabelas

Resumo

Abstract

1. INTRODUÇÃO E REVISÃO DE LITERATURA 17

2. OBJETIVOS 25

3. MATERIAIS E MÉTODOS 26

3.1 Animais 26

3.3 Adaptação à esteira, testes de esforço máximo e treinamento aeróbio. 28

3.4 Confecção e implantação das cânulas arteriais. 31

3.5 Registro da pressão arterial e frequência cardíaca 32

3.6 Técnica Histológica 34

3.7 Análise Morfométrica 37

3.7.1 Geometria das arteríolas 37

3.7.2 Quantificação de capilares e vênulas 38

3.8 Análise Estatística 39

4. RESULTADOS 40

4.1 Efeitos do treinamento aeróbio sobre o desempenho em esteira nos grupos WKY e SHR. 40

4.2 Pressão Arterial 42

4.3 Frequência Cardíaca 45

4.4 Efeitos sequenciais do treinamento aeróbio sobre as arteríolas dos músculos esqueléticos locomotores. 47

4.5 Efeitos sequenciais do treinamento aeróbio sobre as arteríolas de músculos não-locomotores. 53

4.6 Efeitos sequenciais do treinamento aeróbio sobre as arteríolas do rim. 59

4.7 Correlação entre pressão arterial média e razão parede/luz 62

4.8 Efeitos sequenciais do treinamento aeróbio sobre os capilares dos músculos esqueléticos locomotores. 65

4.9 Efeitos sequenciais do treinamento aeróbio sobre os capilares dos músculos não locomotores 67

4.10 Efeitos sequenciais do treinamento aeróbio as vênulas de músculos esqueléticos locomotores. 70

4.11 Efeitos sequenciais do treinamento aeróbio as vênulas de músculos esqueléticos não locomotores 72

5. DISCUSSÃO 79

5.1 Desempenho físico e respostas hemodinâmicas ao treinamento 79

5.2 Resposta arteriolar 81

5.3 Resposta capilar 85

5.4 Resposta Venular 86

6. CONCLUSÕES 89

7. ANEXOS 90

7.1 Anexo A 90

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS 91

Lista de Abreviaturas e Siglas

ANOVA	Análise de variância
APS	Ácido periódico de Schiff
DCV	Doença cardiovascular
DE	Diâmetro externo
DI	Diâmetro interno
EDRFs	Fatores relaxantes derivados do endotélio.
EDCFs	Fatores contráteis derivados do endotélio.
EP	Espessura da parede
EPM	Erro padrão da média
FC	Frequência cardíaca
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
ICBUSP	Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo
OMS	Organização Mundial da Saúde
PA	Pressão arterial
PAD	Pressão arterial diastólica
PAM	Pressão arterial média
PAS	Pressão arterial sistólica
R C/F	Razão capilar/fibra
R P/L	Razão parede/luz
R V/F	Razão vênula/fibra
S	Sedentarismo
SBCAL	Sociedade Brasileira de Ciência de Animais de Laboratório
SHR	Ratos hipertensos espontâneos
T	Treinamento
TA	Treinamento aeróbio
VEGF	Fator de crescimento derivado do endotélio
VO2	Consumo de oxigênio
WKY	Wistar Kyoto

Lista de Figuras

Figura 1. Esteira ergométrica 28
Figura 2. Esquema representativo do protocolo de treinamento 30
Figura 3. Representação dos canais de registro de sinais biológicos. 33
Figura 4. Representação do pulso de pressão através do software LabChart..... 33
Figura 5. Procedimentos Histológicos..... 36
Figura 6. Representação das medidas realizadas nas arteríolas..... 38
Figura 7. Desempenho em esteira..... 41
Figura 8. Pressão arterial média 43
Figura 9. Pressão arterial sistólica e diastólica..... 44
Figura 10. Frequência cardíaca 46
Figura 11. Razão parede/luz dos músculos locomotores 48
Figura 12. Fotomicrografia representativa das arteríolas de músculos locomotores 49
Figura 13. Razão Parede/Luz dos músculos não-locomotores. 54
Figura 14. Fotomicrografia representativa de arteríolas do músculo temporal 55
Figura 15. Fotomicrografia representativa de arteríolas do miocárdio. 57
Figura 16. Razão Parede/Luz do Rim. 59
Figura 17. Fotomicrografia representativa de arteríolas do rim 60
Figura 18. Correlação nos hipertensos (treinados e sedentários)..... 63
Figura 19. Correlação nos normotensos (treinados e sedentários) 64
Figura 20. Razão Capilar/Fibra dos músculos locomotores 66
Figura 21. Razão Capilar/Fibra e Densidade capilar nos tecidos não locomotores 68
Figura 22. Razão Vênula/Fibra dos músculos locomotores 71
Figura 23. Razão Vênula/fibra e Densidade venular dos tecidos não locomotores. 73
Figura 24. Fotomicrografia representativa e capilares e vênulas de músculos exercitados locomotores 75
Figura 25. Fotomicrografia representativa de capilares e vênulas do músculo temporal..... 76
Figura 26. Fotomicrografia representativa de capilares e vênulas do miocárdio 77

Lista de Tabelas

Tabela 1. Grupos experimentais 27
Tabela 2. Desempenho em esteira 41
Tabela 3. Valores de pressão arterial média 42
Tabela 4. Valores de pressão arterial sistólica 44
Tabela 5. Valores de pressão arterial diastólica 45
Tabela 6. Valores de frequência cardíaca 46
Tabela 7. Valores das arteríolas do músculo sóleo 50
Tabela 8. Valores das arteríolas do músculo gastrocnêmio de fibras vermelhas 51
Tabela 9. Valores das arteríolas do músculo gastrocnêmio de fibras brancas 52
Tabela 10. Valores das arteríolas do músculo temporal 56
Tabela 11. Valores das arteríolas do miocárdio 58
Tabela 12. Valores de arteríolas do rim 61
Tabela 13. Quantificação de capilares 69
Tabela 14. Quantificação de vênulas 74
Tabela 15. Sumário de resultados 78

Resumo

Alves, T.P. **Efeitos sequenciais do treinamento aeróbio sobre a microcirculação muscular esquelética, cardíaca e renal em ratos hipertensos espontâneos.** 2014. Dissertação (Mestrado em Fisiopatologia Experimental) – Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2014.

Estudos demonstram que o treinamento aeróbio é capaz de reduzir a razão parede/luz (RP/L) de arteríolas musculares esqueléticas e reduzir a pressão arterial média, PAM (em hipertensos), além de causar bradicardia de repouso e aumentar a densidade de capilares e vênulas (em hipertensos e normotensos) após 13 semanas de treinamento. Investigamos em ratos normotensos (WKY, Wistar Kyoto) e hipertensos espontâneos (SHR) as alterações estruturais da microcirculação muscular esquelética, cardíaca e renal, relacionando-as aos valores de PAM e frequência cardíaca (FC) em diferentes fases de um protocolo de treinamento. Para tal, WKY e SHR (2 meses de idade) foram submetidos ao protocolo de treinamento físico de baixa intensidade por tempos crescentes (semanas 0, 1, 2, 4, 8 e 12) ou mantiveram-se sedentários (semanas 0 e 12). Ao final de cada tempo de estudo foram mensurados de modo direto a PAM e a FC e coletados coração, rim e músculos temporal, sóleo e gastrocnêmio. Realizou-se análise da RP/L e quantificação de capilares e vênulas (através do ácido periódico de Schiff). O treinamento aeróbio aumentou a densidade capilar e venular de WKY e SHR (apenas em territórios exercitados e com maior magnitude nos hipertensos), em seguida causou redução da razão parede/luz das arteríolas musculares esqueléticas (apenas em SHR, precocemente e em maior magnitude em territórios exercitados) e só então reduziu a PAM de SHR e a FC de WKY e SHR. A partir dos resultados obtidos, podemos dizer que alterações estruturais da microcirculação antecedem a melhora dos níveis pressóricos de hipertensos e ainda, são capazes de proporcionar melhoras vasculares aos normotensos.

Descritores: Hipertensão, Microcirculação, Condicionamento físico animal, Arteríolas, Capilares, Vênulas, Pressão arterial, Frequência cardíaca, Ratos, Teste de esforço

Abstract

Alves, T.P. **Sequential effects of aerobic training on microcirculation of skeletal muscle, heart and kidney in hypertensive spontaneously rats.** Master Degree (Experimental Physiopathology) – University of São Paulo Medical School, São Paulo, 2014.

Previous observations have shown that aerobic training reduce the wall/lumen ratio (RW/L) of skeletal muscle arterioles and reduce mean arterial pressure (MAP) in hypertensive rats, cause bradycardia, and increase capillary and venular density also in hypertensive and normotensive rats after 13 weeks of training. We investigated simultaneously the time-course changes of arterioles remodeling, MAP, HR and capillary and venular density during the development of low-intensity exercise protocol. Normotensive rats (WKY, Wistar Kyoto) and spontaneously hypertensive (SHR), two-months old were submitted to aerobic training protocol (weeks 0, 1, 2, 4, 8 and 12) or remained sedentary (weeks 0 and 12). In each study time were measured the MAP and HR and collected heart, kidney, temporalis, soleus and gastrocnemius muscles to analyze the RW/L and quantificate capillaries and venules (by Periodic Acid-Schiff staining). Aerobic training increased capillary and venular density of WKY and SHR (only in exercised territories), caused a reduction of the RW/L of skeletal muscle arterioles (only in SHR, early and in greater magnitude in exercised territories) and only then reduced MAP of SHR and HR of WKY and SHR. The structural changes of microcirculation preceded improvement of blood pressure levels in hypertensive rats and provided vascular improvements to normotensive rats.

Descriptors: Hypertension, Microcirculation, Physical conditioning animal, Arterioles, Capillaries, Venules, Arterial pressure, Heart hate, Rats, Exercise test

1. INTRODUÇÃO E REVISÃO DE LITERATURA

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), 48% das mortes por doenças não transmissíveis são provenientes de doenças cardiovasculares, sendo que estas, por sua vez, possuem como principal fator de risco a hipertensão arterial sistêmica (HAS) (Czernichow et. al., 2011; WHO, 2013). A hipertensão arterial é uma doença de origem complexa e multifatorial, que atinge aproximadamente 20-30% da população adulta e 50% dos indivíduos idosos (Mancia, 1998; Loutzenhiser et al., 2002; Muntner et al., 2002; Whelton et al., 2002; Smidt et al., 2005; Taylor et al., 2007) e caracteriza-se por valores de pressão arterial (PA) acima de 140/90 mmHg (Chobanian et. al., 2003; DIRETRIZES BRASILEIRAS DE HIPERTENSÃO ARTERIAL VI, 2010).

A pressão arterial é a força exercida pelo sangue contra as paredes arteriais, e é determinada pela quantidade de sangue bombeado e pela resistência ao fluxo sanguíneo. Quando mensurada, é utilizada como indicadora de saúde (POWERS et. al., 2000), já que valores elevados relacionam-se frequentemente a doenças cardiovasculares de alta morbidade e mortalidade, como aterosclerose, doença coronariana crônica, infarto agudo do miocárdio, doença arterial periférica, acidente vascular cerebral e insuficiência renal (Mancia et. al., 1998; Loutzenhiser et al., 2002; Muntner et. al., 2002).

Já é conhecido de longa data que em sua fase crônica, a HAS leva ao aumento da resistência vascular periférica total, com débito cardíaco normal ou próximo dos valores controles (Guyton,1970; Folkow,1982). Embora as artérias de maior e menor calibre possam contribuir para a gênese da resistência periférica total, o principal sítio de dissipação da PA e da resistência periférica é

representado pelas artérias terminais e arteríolas. Neste sentido, considera-se que a microcirculação contribui com 40-90% da dissipação da pressão, sendo o sítio mais importante na gênese da resistência vascular (Heagerty et. al., 1993; Greene et. al., 1989; Hanser-Smith et. al., 1990; Hernandez & Greene, 1995; Prasad et. al., 1995).

Na fase crônica da hipertensão há comprometimento da circulação periférica, em especial da microcirculação, e este processo leva ao aumento da resistência ao fluxo sanguíneo, verificando-se uma consequente alteração estrutural vascular que leva à manutenção da HAS (Eftekhari et. al, 2011). Entre os principais fatores que explicam o aumento da resistência vascular, destacam-se:

1) vasoconstrição ativa, determinando diminuição da luz arteriolar e causada primariamente por aumento da atividade simpática (Overton et. al., 1998) ou sensibilidade aumentada a agentes vasoconstritores (Bohlen,1989);
2) aumento da razão parede/luz de arteríolas (Folkow et. al.,1973 e Safar et. al., 1996), causada por hipertrofia, hiperplasia e/ou remodelamento da musculatura lisa vascular (Mulvany, 1992; Gibbons, 1995 e Izzard et. al., 1996; Mulvany M.J, 2002; Buss et. al., 2013), a qual se expandiria em direção à luz, reduzindo o diâmetro interno, com ou sem alteração da área de secção transversa da parede (Baumbach et. al., 1989);
3) rarefação das arteríolas (e capilares), o que implicaria em redução do número de canais paralelos de condutância na microcirculação (Prewitt et al; 1984; Greene et al,1992; Hansen-Smith et al, 1990; Struijker-Boubier et al, 1992; Hernandez et.al., 1995; Gibbons,1995; Antonios et. al., 1999; Lévy et. al., 2001; Feihl et. al.,2006);

4) disfunção endotelial acarretando desbalanço entre fatores relaxantes e contráteis derivados do endotélio (EDRFs/EDCFs), com predomínio destes últimos (Vanhoutte, 1996; Carvalho et. al., 2001).

Uma vez estabelecida, a hipertensão crônica é persistente e nociva à saúde. Este fato tem motivado a busca por tratamentos com a finalidade de melhorar o prognóstico cardiovascular (Czernichow et. al., 2011), entre eles, o desenvolvimento de inúmeros fármacos, cada vez mais eficazes no controle da PA (diuréticos, vasodilatadores, simpatolíticos, beta-bloqueadores, bloqueadores de canais de cálcio, bloqueadores do sistema renina-angiotensina) (Mancia et al, 1998; Chobanian et al, 2003).

Adicionalmente, condutas não farmacológicas têm recebido grande importância no controle da HAS. Inclui-se basicamente uma mudança no estilo de vida, ou seja, redução do peso corporal, diminuição do consumo de sal, restrição ao consumo de álcool, controle do nível de estresse, suplementação de cálcio, magnésio e potássio (Mcmahon, 1987; Kaufmann et. al. 1988; Santello et. al., 1994; Amodeo et. al.; 1996; Gravina et. al., 2007; Souza et. al., 2010; Manfredini et. al., 2009), além da prática regular de exercícios aeróbios leves e moderados (Chobanian et. al., 2003; Pescatello et. al., 2004), podendo até ser associados a exercícios resistidos (Forjaz et. al., 2003; Moraes et. al.; 2012a, Moraes et. al., 20012b).

Já é bem estabelecido na literatura que o treinamento físico possui uma evidente resposta fisiológica na redução de eventos cardiovasculares, além de melhorar a função endotelial não só nas artérias coronárias como também em artérias musculares esqueléticas de grande e pequeno calibre (Sesso et. al., 2000; Jolliffer et. al., 2001; Myers et. al., 2002; Green et. al., 2004). Os

mecanismos responsáveis pelos benefícios do exercício físico na função endotelial relacionam-se aos efeitos hemodinâmicos e à modificação de fatores de risco.

Já foi proposto que os aumentos episódicos no estresse de cisalhamento podem ser o mecanismo responsável pela melhora da função cardiovascular através de exercícios (Green et al., 2003; Dimmeler et al., 2003; Hambrecht et. al.; 2003). O treinamento aeróbio (TA) de intensidade baixa a moderada tem sido amplamente indicado como terapia coadjuvante no tratamento da hipertensão, assim como de outras doenças crônicas, por induzir adaptações vasculares e cardíacas que aumentam a capacidade funcional do sistema cardiovascular e reduzem a PA. Vários estudos populacionais confirmam a potencialidade do TA em reduzir a PA de hipertensos (Chobanian et al., 2003; Pescatello et al., 2004, Cunha et. al.; 2006; Monteiro et. al.; 2007; Goodwin et. al., 2009). No entanto, a magnitude da redução da PA parece ser dependente da intensidade do exercício.

Demonstrou-se que o TA de baixa intensidade apresenta grande eficiência em reduzir os níveis pressóricos, enquanto os exercícios de alta intensidade não foram eficientes em promover redução significativa da PA (Gava et. al., 1995; Veras-Silva et. al., 1997; Forjaz et. al., 2003; Pescatello et. al., 2004). Trabalhos experimentais e clínicos utilizando o TA de baixa intensidade mostram a eficiência desta terapêutica não farmacológica em não só reduzir os níveis pressóricos, mas também reverterem/ diminuírem muitos dos déficits cardiovasculares induzidos pela hipertensão (Veras-Silva et al., 1997; Amaral et. al., 2000; Amaral et. al., 2008; Chobanian et. al., 2003; Melo et. al., 2003; Coimbra et. al., 2008; Cavalleri et. al., 2011). Além disso, nos últimos anos

diversos estudos levam a crer que o TA reverte a hiperatividade simpática e a hiperatividade do sistema renina-angiotensina e melhora lesões cardíacas em diversas condições, tanto clínicas como experimentais (Brum et. al., 2000; Jorge et. al., 2010; Negrão et. al, 2008a; 2008b; Ueno et. al., 2009).

A eficácia do treinamento na redução da PA varia de acordo com os diferentes tipos de hipertensão ou mesmo na insuficiência cardíaca, sendo eficaz na hipertensão limítrofe (Floras et. al., 1991) e essencial no homem (Arakawa, 1993), na insuficiência cardíaca experimental e no homem (Negrão et. al., 2008b; Jorge et al., 2010) e em vários modelos experimentais de hipertensão como a hipertensão glicocorticóide-dependente no rato (Lima et. al., 1993) e a hipertensão espontânea no rato (SHR, que tem sido considerado o modelo que melhor se aproxima da hipertensão primária ou essencial no homem, Folkow et. al., 1973). Não se conhece ainda a explicação para a discrepância do efeito do TA sobre os níveis pressóricos em diferentes modelos de hipertensão.

É possível que a eficácia em reduzir a PA dependa além do tipo, da intensidade e da frequência do treinamento realizado (Arakawa, 1993), também da capacidade do exercício em modificar ou não os mecanismos que desencadearam a hipertensão. Sabe-se que a hipertensão possui diferentes etiologias e é bastante provável que o exercício possa modificar alguns mecanismos sem alterar outros. A identificação do(s) mecanismo(s) através do(s) qual(is) o exercício agiria para atenuar a hipertensão em alguns casos, mas não afetá-las em outros, é um problema ainda em aberto e tem sido bastante investigado.

Várias hipóteses têm sido estudadas para explicar como o TA atua na redução da PA na hipertensão:

1) redução da resistência periférica/redução da razão parede/luz dos vasos de resistência (Cofková et. al., 1987);

2) redução do volume plasmático e/ou débito cardíaco (Véras-Silva et. al., 1997);

3) queda da resistência à insulina (Jennings et. al., 1986; Forjaz et. al., 1996);

4) redução do tônus simpático (Grassi et al, 1994);

5) redução da rarefação capilar associada à indução da angiogênese (Struijker-Boudier et. al., 1992; Adair et. al., 1995; Lash et. al., 1992);

6) alteração do balanço EDRFs/EDCFs (Vanhoutte, 1996).

Nesse sentido, diversos trabalhos utilizando o SHR mostraram que o TA de baixa intensidade (50-60% do VO2 máximo durante 12-13 semanas) determina:

- Redução da PAM basal (redução de 8 a 10% *vs* SHR sedentários), que se correlacionava positivamente com a redução da resistência muscular esquelética e com a redução da razão parede/luz de arteríolas dos músculos exercitados (Amaral et. al., 2000; Melo et. al., 2003).

- Aumento da densidade de capilares e da razão número de capilares/fibra muscular nos músculos exercitados e miocárdio (Amaral et. al., 2000; Melo et. al., 2003; Coimbra et. al., 2008), e que tal efeito estaria relacionado com o aumento de VEGF e angiogênese capilar (Amaral et. al., 2008; Coimbra et. al., 2008).

- Aumento marcante (>100%) da densidade de vênulas de pequeno calibre (<36 μm) em músculos exercitados e miocárdio de SHR treinados (Amaral

et. al., 2001; Melo et. al., 2003; Coimbra et. al., 2008), com aumento significativo da condutância nestes tecidos.

Em conjunto, estes resultados sugerem que o aumento da capilarização observada apenas nos tecidos exercitados e ocorrendo igualmente nos SHR e WKY, tratava-se de um fenômeno local, refletindo preferencialmente o aumento da perfusão tecidual e o maior consumo de O_2 tecidual durante exercício. Por outro lado, a redução da parede/luz observada essencialmente na musculatura esquelética (exercitada ou não) dos SHR treinados, não se tratava de um fenômeno apenas local, e contribuía com a redução da resistência vascular na musculatura esquelética e com a queda da PA observada. Contudo, não se sabe qual a sequência dos acontecimentos temporais e ajustes vasculares desde o início do treinamento até o período final, após 12 semanas, tanto em ratos normotensos como hipertensos.

Neste sentido, os estudos anteriores realizados em ratos apenas analisaram a estrutura da microcirculação de ratos normotensos e hipertensos após 12-13 semanas de treinamento aeróbio. É provável que os ajustes na densidade capilar (observados já a partir do 3º dia de treinamento, Amaral et al, 2008) antecedam as respostas adaptativas em arteríolas e vênulas, mas não há informações sobre a sequência temporal com que ocorrem tais alterações. Uma das propostas deste trabalho é exatamente a de investigar, ao longo do protocolo de treinamento, a ocorrência das alterações em capilares, arteríolas e vênulas, bem como a magnitude destas respostas em diferentes tecidos, relacionando-as.

Desta forma, a hipótese apresentada neste trabalho é a de que existe uma adaptação temporal ao treinamento físico, levando à mudança na composição

estrutural da microcirculação coerente com seus efeitos benéficos sobre a hipertensão.

2. OBJETIVOS

Diante destas considerações, o objetivo geral deste estudo foi testar a hipótese de que existe uma adaptação temporal ao TA, levando à mudança na composição estrutural da microcirculação coerente com seus efeitos benéficos sobre a hipertensão. Desta forma, foram investigados os efeitos sequenciais do TA (em 0, 1, 2, 4, 8 e 12 semanas) sobre o remodelamento de arteríolas e densidade de capilares e vênulas em músculos esqueléticos exercitados, não exercitados, coração e rins.

2.1. Objetivos específicos

1) Avaliar alterações na razão parede/luz (RP/L) da arteríolas e associa-las ao remodelamento vascular;

2) Correlacionar os valores de pressão arterial e RP/L;

3) Quantificar densidade capilar e vênula nos tecidos sóleo, gastrocnêmio (fibras brancas e fibras vermelhas), temporal, miocárdio e rim.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 Animais

Foram utilizados ratos machos normotensos (Wistar-Kyoto,WKY, n=42) e espontaneamente hipertensos (SHR, n=42), com aproximadamente dois meses de idade e peso entre 200-250g no início dos protocolos. Os animais, provenientes do Biotério Central do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo, permaneceram alojados no Biotério de Manutenção do Departamento de Fisiologia e Biofísica. Foram mantidos em caixas Plexiglas (4-5 por caixa), em ambiente com temperatura controlada (22°-25°C), ciclo claro-escuro (12-12 horas) e com livre acesso a água e ração.

Todos os procedimentos cirúrgicos e os protocolos experimentais foram realizados de acordo com os Princípios Éticos de Experimentação Animal adotado pela Sociedade Brasileira de Ciência de Animais de Laboratório (SBCAL) e foram aprovados pela Comissão de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo cujo protocolo foi registrado sob nº 045/11 (Anexo 1)

.

3.2 Grupos Experimentais

Para avaliar as alterações sequenciais induzidas pelo treinamento, foram desenvolvidos dois protocolos experimentais: Sedentarismo (S) e Treinamento (T), onde WKY e SHR sedentários (WKY_S e SHR_S) e treinados (WKY_T e SHR_T) foram avaliados em diferentes tempos experimentais, sendo: no início (semana 0: S0), durante o treinamento (semanas 1, 2, 4, 8: T1, T2, T4 e T8, respectivamente) e ao final dos protocolos (semana 12: S12 e T12). Foram, portanto, utilizados 14 grupos experimentais (n= 6 em cada), tabela 1.

Tabela 1. Grupos experimentais

WKY_S	**WKY_T**	**SHR_S**	**SHR_T**
WKY_{S0}	WKY_{T1}	SHR_{S0}	SHR_{T1}
	WKY_{T2}		SHR_{T2}
	WKY_{T4}		SHR_{T4}
	WKY_{T8}		SHR_{T8}
WKY_{S12}	WKY_{T12}	SHR_{S12}	SHR_{T12}

Tabela composta pelos 14 grupos experimentais, normotensos (WKY) e hipertensos (SHR) dos protocolos de treinamento (T) e sedentarismo (S).

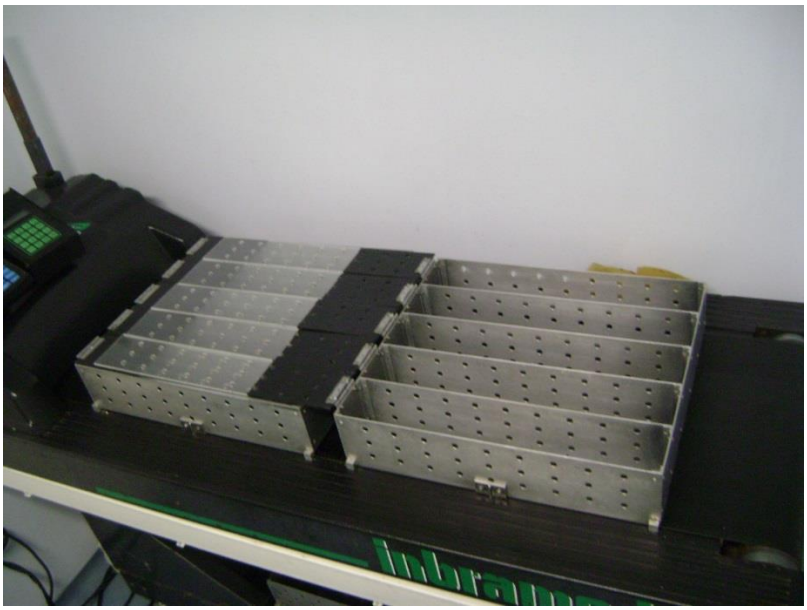
O motivo do protocolo de sedentarismo ocorrer apenas nas semanas 0 e 12 deve-se ao fato de que os animais já serem considerados adultos e possivelmente não sofrerem interferências nos diferentes tempos, já que estudos anteriores mostram que os animais apresentam modificações hemodinâmicas e morfométricas apenas quando submetidos ao treinamento físico (MELO et. al.,

2003). De qualquer forma, a avaliação dos animais no maior tempo experimental garante que qualquer possível modificação seja detectada e posteriormente investigada.

3.3 Adaptação à esteira, testes de esforço máximo e treinamento aeróbio.

Os animais foram previamente selecionados pela habilidade de andar/correr em esteira ergométrica programável, (KT 3000, Inbramed, Porto Alegre, R.S., Brasil) adaptada para ratos com raias de alumínio e tampão de acrílico, pintadas de preto em sua parte anterior (figura 1). A utilização da cor preta visa propiciar um ambiente atrativo e estimulante à corrida, visto que os animais tendem a correr para o “ambiente escuro” e assim, evita-se o uso de choques elétricos durante o treinamento.

Figura 1. Esteira ergométrica



Esteira ergométrica de humanos da marca Inbramed, adaptada para ratos (com raias de alumínio e tampão de acrílico, pintadas de preto em sua parte anterior). A esteira foi durante a adaptação dos animais à habilidade de andar e correr em esteira, para a realização do teste de esforço máximo (TM) e durante os protocolos experimentais de treinamento (T) e sedentarismo (S).

Antes do início dos protocolos, realizou-se uma fase inicial de adaptação à esteira (2 semanas, 5-10 minutos por dia, com velocidades entre 0,3 a 0,6 km/h, sem utilização de inclinação). Em seguida foi realizado o primeiro teste de esforço máximo, na esteira ergométrica, para que os animais WKY e SHR fossem distribuídos nos grupos sedentários (S) e treinados (T), de forma randomizada (média semelhante de velocidade máxima entre os grupos) e para que a intensidade inicial dos protocolos fosse definida (50-60% da velocidade máxima atingida).

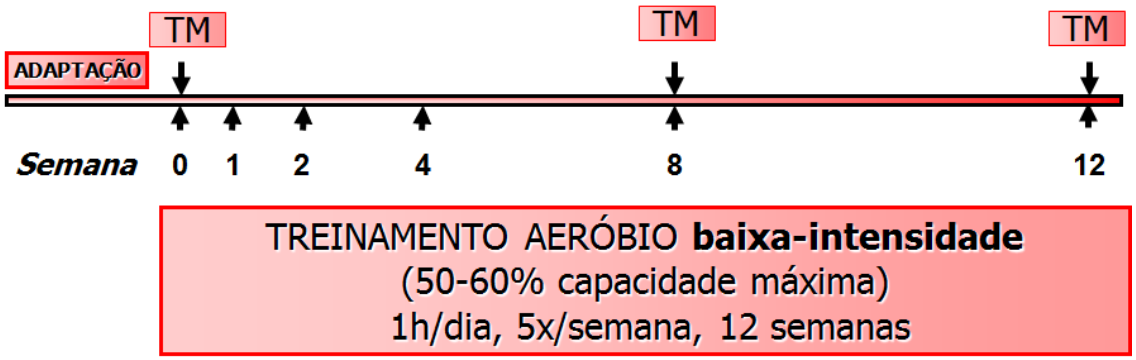
O teste de esforço máximo iniciou-se com velocidade 0,3km/h, ocorrendo aumento de 0,3 km/h a cada 3 minutos até a exaustão do rato (indicada pelo momento em que ele não conseguia mais correr). No total, foram realizados 3 testes de esforço máximo em WKY e SHR, nos seguintes momentos:

- 1º teste máximo (semana 0): possibilitou divisão randômica dos grupos experimentais, determinação da capacidade aeróbia inicial dos animais e definição de intensidade de treinamento.
- 2º teste máximo (semana 6): realizado durante o desenvolvimento dos protocolos S e T, para verificar a capacidade aeróbia e ajustar a intensidade de treinamento.
- 3º teste máximo (semana 12): definir capacidade aeróbia ao término dos protocolos, comparar o ganho de desempenho entre os grupos e quantificar a eficácia do treinamento.

Para o treinamento, foi utilizado um protocolo já padronizado (Dufloth et al., 1997; Braga et al., 2000), realizado na frequência de 5 vezes por semana,

com duração de até 1 hora por dia, sempre com 0% de inclinação (Figura 2). O valor de “endurance” utilizado foi equivalente a 50-60% da velocidade máxima atingida nos testes de esforço. Os grupos sedentários foram mantidos sem treinamento por período equivalente ao T de 12 semanas, sendo, no entanto, manuseados todos os dias e colocados para andar/correr em esteira uma vez por semana (10 minutos com velocidade entre 0,5-0,7 km/h) para adaptação ao manuseio e manutenção da habilidade de andar/correr, mantendo-se os sedentários em condições próximas às dos animais treinados.

Figura 2. Esquema representativo do protocolo de treinamento



A figura demonstra em uma linha temporal a sequência de atividades realizadas durante os protocolo de treinamento de baixa intensidade de normotensos (WKY) e hipertensos (SHR). Realizou-se adaptação dos animais à habilidade de andar/correr em esteira antes do início dos protocolos de treinamento (T) e sedentarismo (S). Os testes máximos foram feitos nas semanas 0, 6 e 12. O registro direto de pressão arterial e frequência cardíaca basais e eutanásia para coleta de tecidos nas semanas 0 e 12 (para WKY e SHR sedentários) e nas semanas 0, 1, 2, 4, 8 e 12 (para WKY e SHR treinados).

A adaptação em esteira, a realização dos testes máximos e todo o desenvolvimento dos protocolos de treinamento e de sedentarismo foram realizados em colaboração com a Professora Dr[a.] Lisete Compagno Michelini, do Laboratório de Fisiologia Cardiovascular, localizado no Instituto de Ciências Biomédicas (Departamento de Fisiologia e Biofísica).

3.4 Confecção e implantação das cânulas arteriais.

As cânulas para implantação na artéria femoral esquerda foram confeccionadas com dois segmentos de tubo flexível, marca Tygon® (Saint-Globain Corporation, França). A parte proximal, introduzida na luz vascular, era mais fina (diâmetro interno = 0,28 mm x diâmetro externo = 0,61 mm com 3 cm de comprimento) e foi inserida em outro segmento mais grosso (diâmetro interno = 0,50mm x diâmetro externo = 1,50 mm com 12 cm de comprimento). Os dois segmentos foram fundidos sob calor, preservando sua luz interna. Em seguida, foram preenchidas com salina heparinizada (1% - 20U/ml) e mantidas ocluídas com pino de metal inoxidável.

Ao completar os períodos previamente definidos para os grupos sedentários, nas semanas 0 e 12, e treinados, nas semanas 1, 2, 4, 8 e 12 (Tabela 1), os ratos tiveram seus pesos aferidos e foram anestesiados com injeção intramuscular 50 mg/kg de cloridrato de ketamina (ketalar, Parke-Davis) e 10 mg/kg de cloridrato de xilazina (rompum, Bayer).

Realizou-se uma incisão na pata esquerda, localização e isolamento da artéria femoral. Em seguida, realizou-se uma pequena incisão na artéria femoral para introduzir a extremidade mais fina da cânula, no sentido cranial. Esta cânula foi amarrada ao vaso com linha de sutura, e a extremidade mais espessa foi exteriorizada através do tecido subcutâneo e fixada com linha sutura na região dorsal do pescoço. As incisões ventral (pata esquerda) e dorsal foram suturadas e higienizadas com água oxigenada e iodo. Em seguida os ratos receberam analgésico (cetoprofeno 2mg/kg) e antibiótico (pentabiótico 0,05ml/kg, Fort Dodge) e foram colocados em caixas individuais, para completa recuperação cirúrgica antes de qualquer procedimento experimental.

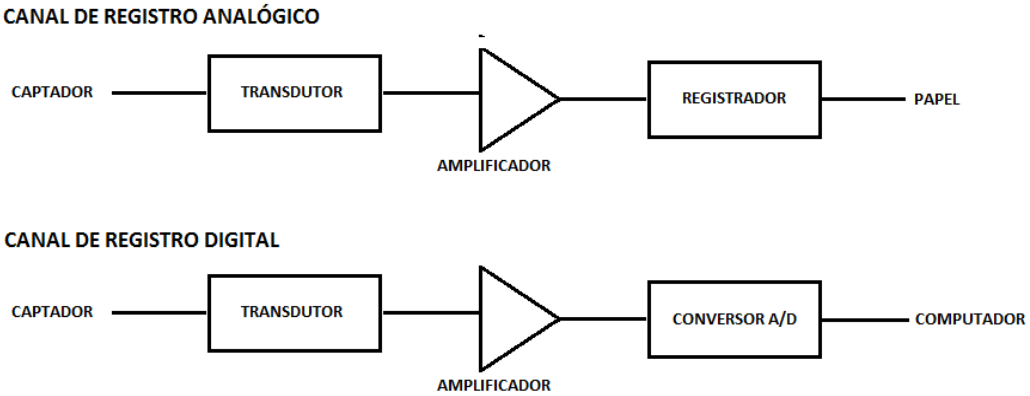
3.5 Registro da pressão arterial e frequência cardíaca

Os registros funcionais foram realizados entre 26-28 horas após a última sessão de treinamento (nos grupos T) e 24 horas após o procedimento cirúrgico.

Para a obtenção dos dados de pressão arterial pulsátil, a cânula arterial foi conectada a um transdutor de pressão acoplado a um sistema de aquisição de dados (transdutor AD instruments acoplado ao amplificador Power Lab-AD instruments). Desta forma, os sinais biológicos puderam ser captados com frequência de amostragem de 2000Hz por canal, conforme o esquema (figuras 3 e 4), e analisados usando-se o software LabChart® 7.3 instalado em computador específico. Após um período de aproximadamente 25 minutos para adaptação do animal ao ambiente, foram registradas a pressão arterial sistólica (PAS), a pressão arterial diastólica (PAD), a pressão arterial média (PAM) e frequência cardíaca (FC) de repouso por um período de 40 minutos.

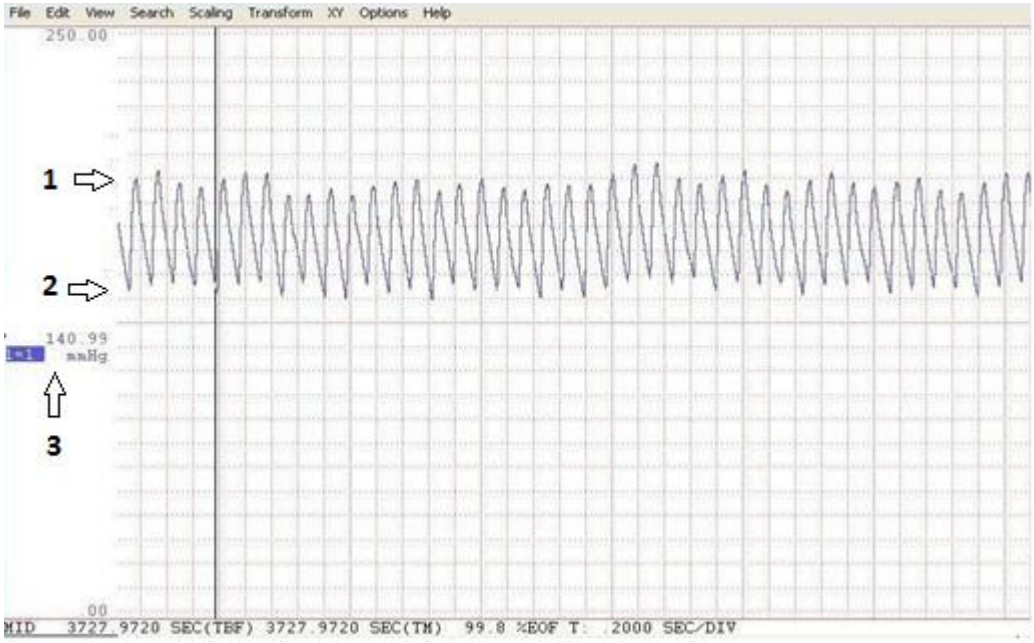
Os grupos sedentários tiveram as variáveis hemodinâmicas registradas no início e no final do protocolo (S0 e S12), enquanto os grupos treinados foram registrados ao longo de treinamento (T1, T2, T4, T8 e T12).

Figura 3. Representação dos canais de registro de sinais biológicos.



Esquema representativo dos canais de registro utilizados na captação dos sinais biológicos. Captador: cânula intra-arterial do rato; transdutor: conversor de sinais não elétricos (como PA e FC) em sinais análogos elétricos, amplificador: dispositivo eletrônico para aumentar o sinal; registrador: galvanômetro ou tubo de raios catódicos, que irá registrar o sinal de forma visível; conversor A/D: dispositivo que converte o sinal analógico em digital. (Fonte: Sabbatini, ME; 1995)

Figura 4. Representação do pulso de pressão através do software LabChart



Representação da onda de pulso de um rato hipertenso captada pelo sistema de aquisição de sinais biológicos, apresentada através do software LabChat® 7.3. 1: indica limite superior do pulso. 2: indica limite inferior do pulso. 3: indica o valor de pressão arterial presente na posição do cursor.

Ressalta-se que a PAM é a pressão que determina a intensidade média do fluxo sanguíneo pelos vasos sistêmicos. Para McArdle (1998), ela é ligeiramente menor que a simples média das pressões sistólica e diastólica, e por isso é capaz de representar a força média exercida pelo sangue contra as paredes das artérias durante todo o ciclo cardíaco, sendo calculada da seguinte forma:

PAM = PA Diastólica + [0,333 (PA Sistólica – Diastólica)]

Os procedimentos cirúrgicos e a análise dos sinais biológicos foram realizados em colaboração com a Professora Drª. Lisete Compagno Michelini, que nos disponibilizou os equipamentos em seu Laboratório.

3.6 Técnica Histológica

Após os registros funcionais, aproximadamente 6 animais por grupo experimental foram anestesiados com overdose de anestésico (300 mg/kg de ketamina e 60 mg/kg de xilazina). Imediatamente após a parada respiratória, foi feita toracotomia com uma incisão na linha mediana do tórax, para expor o coração. Os animais foram submetidos à perfusão transcardíaca com solução salina 0,9% e em seguida com paraformaldeído 4% tamponado via ventrículo esquerdo. Para isso, uma agulha acoplada a catéter flexível foi introduzida no ápice do coração e uma pequena incisão foi realizada no átrio direito, possibilitando o extravasamento de sangue/salina. A perfusão foi realizada com solução salina (aproximadamente 100 ml por 5 min em bomba peristáltica - Manostar Corporation, EUA) e com solução paraformaldeído 4%

(aproximadamente 400ml por 20 minutos) com níveis de pressão semelhantes aos registrados nos animais conscientes.

Após a perfusão, foi feita a remoção dos tecidos esqueléticos locomotores (sóleo, gastrocnêmio de fibras brancas e fibras vermelhas), do temporal e miocárdio (não locomotores) e do rim.

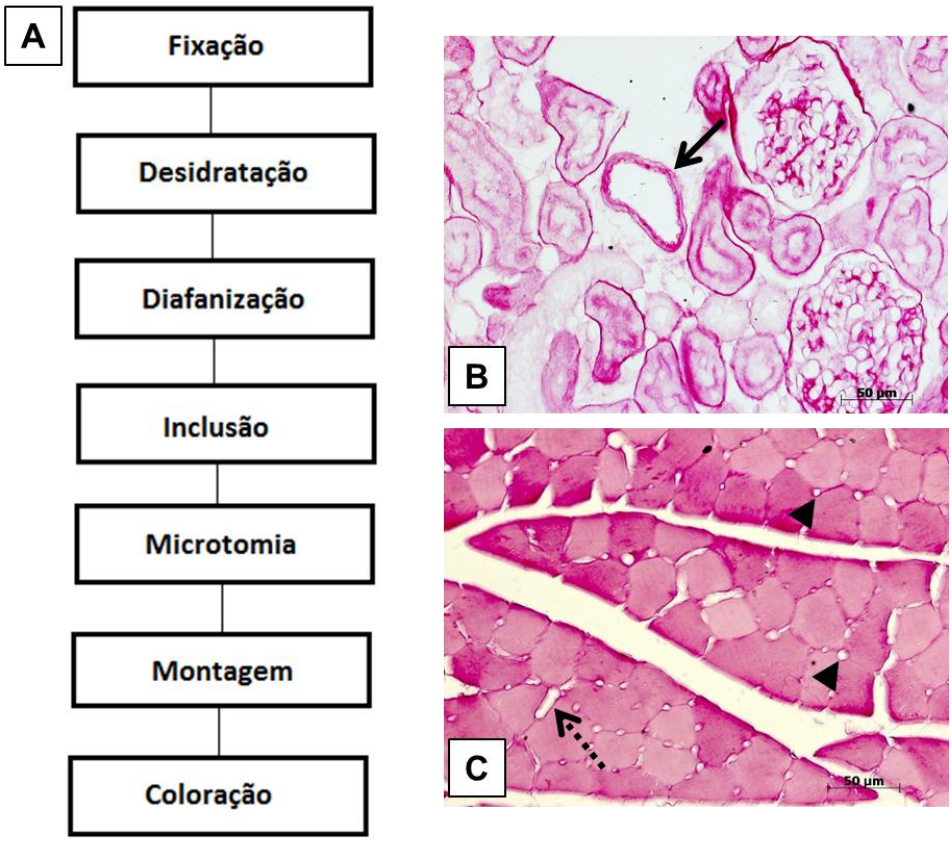
As amostras de tecidos fixadas em paraformaldeido 4%, foram desidratadas com soluções crescentes de álcool (Synth) diafanizadas com xilol (Synth), impregnadas e incluídas em Paraplast® (Fisherbrand™) a 60°C, sendo posteriormente incluídos em blocos. Esses blocos contendo os tecidos foram seccionados transversalmente (5μm de espessura) com o auxílio de um micrótomo manual (American Optical) equipado com navalha (Dura Edge, EasyPAth). Os cortes foram colocados em lâminas de vidro lapidadas e com extremidade fosca, sendo posteriormente dispostos em esfufa (~ 50ºC, por 72 horas) para melhorar a fixação do tecido à lâmina. E seguida, os cortes foram dispostos em banhos de xilol, para remoção total do paraplast presente nos cortes (Figura 5A).

Realizou-se como técnica de coloração histológica a reação do Ácido Periódico de Schiff, APS (ácido periódico – Alfa Aesar; Reagente de Schiff – Carlo Erba). O método de APS consiste na ação oxidante do ácido periódico sobre os grupamentos 1-2 glicol, produzindo grupamentos aldeídos capazes de reagir com a fucsina descorada (reativo de Schiff), produzindo um composto de cor vermelho-púrpura; são consideradas positivas as reações com monossacarídeos, polissacarídeos, mucoproteínas, mucinas e mucopolissacarídeos (Junqueira et. al., 1985). Desta forma, arteríolas, capilares, vênulas e fibras musculares foram visualizadas nitidamente (Figura 5B e 5C).

Por fim, as lâminas foram montadas com a colocação de uma lamínula (Precision®, Glass Line) fixada com meio Permount® (Fisher Scientific) sobre os cortes, de modo que o material estudado ficasse protegido.

De cada tecido de cada animal foram obtidas 3 lâminas com 3 cortes cada, sendo seriados e com 5 μm de espessura.

Figura 5. Procedimentos Histológicos



Sequência das etapas realizadas durante a realização dos procedimentos histológicos dos tecidos de ratos normotensos (WKY) e hipertensos (SHR) dos protocolos de treinamento (T, semanas 0, 1, 2, 4, 8 e 12) e sedentarismo (S, semanas 0 e 12) de normotensos. A: Sequência das etapas, com fixação em paraformaldeido, desidratação em álcool, diafanização em xilol, inclusão em paraplast, para posterior realização de cortes em micrótomo, montagem de lâminas e coloração para análise. B: Fotomicrografia representativa de rim, onde se destaca a visualização de uma arteríola (seta preta). C: Fotomicrografia representativa de músculo sóleo, onde se destaca a visualização de uma vênula (seta pontilhada) e capilares (ponta de seta).

3.7 Análise Morfométrica

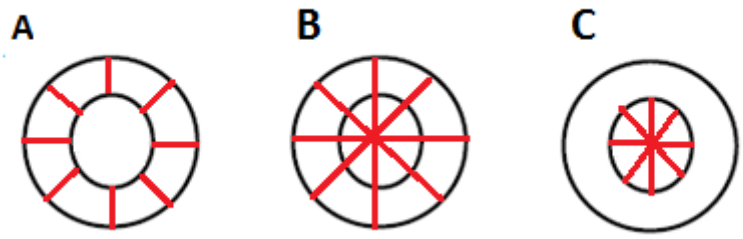
Os cortes foram analisados em aumento de 200x (ocular de 20x com objetiva 10x), o que permitiu a identificação correta de arteríolas, capilares e vênulas. A escolha da área a ser analisada foi aleatória: a lâmina foi observada inicialmente num aumento de 100x, sendo escolhido o local apropriado (cortes transversais sem dobras e/ou bolhas). Todas as análises morfométricas foram realizadas em um sistema computadorizado acoplado ao microscópio (AxioCam MRc, ZEISS), com um programa específico para captura e análise de imagens (Axion Vision 4.8).

3.7.1 Geometria das arteríolas

A análise das arteríolas (com diâmetro entre 9 e 26μm) possibilitou determinar os valores médios da espessura da parede (EP), diâmetro externo (DE) e interno (DI) de cada vaso, conforme representado na figura 6. Com esses dados, foi possível calcular a razão parede/luz das arteríolas, da seguinte forma: RP/L = Espessura da Parede (EP) / Diâmetro Interno (DI). Foram analisadas, em média, 8 arteríolas para cada animal (figura 6).

Foram avaliadas as arteríolas de músculos esqueléticos locomotores (sóleo e gastrocnêmio de fibras brancas e de fibras vermelhas), de músculos não locomotores (temporal e miocárdio) e rim.

Figura 6. Representação das medidas realizadas nas arteríolas.



Representação da análise realizada através do software Axion Visio 4.8, nas arteríolas do sóleo, gastrocnêmio (fibras brancas e vermelhas), temporal, coração e rim de hipertensos (SHR) e normotensos (WKY), submetidos aos protocolos de treinamento (T) e sedentarismo (S) em esteira ergométrica. A: medidas realizadas para obter média da espessura da parede (EP); B: medidas realizadas para obter média do diâmetro externo (DE); C: medidas realizadas para obter média do diâmetro interno (DI) das arteríolas.

3.7.2 Quantificação de capilares e vênulas

Para análise da ocorrência de capilares (com diâmetro menor que 15 μm) e vênulas de pequeno calibre (com diâmetro entre 20 e 36μm), foram utilizadas fotomicrografias dos seguintes tecidos: músculos gastrocnêmio de fibras brancas e de fibras vermelhas, sóleo, temporal e miocárdio.

Foi feita a avaliação usando um dispositivo do programa que permite apontar com o cursor e fazer a contagem manual dos capilares, das fibras musculares esqueléticas cardíacas, bem como das vênulas contidas no campo observado. A partir desses dados, é possível calcular a razão capilar/fibra e a razão vênula/fibra (para os músculos esqueléticos) e a densidade capilar e densidade venular (número/μm^2 para o miocárdio), conforme descrito anteriormente por outros autores (Amaral et. al., 2000; Melo et al, 2003).

Foram analisados um total de 5 campos por animal (escolhidos aleatoriamente), sendo que haviam 6 animais por grupo.

3.8 Análise Estatística

Os resultados foram expressos em média ± EPM.

Realizou-se ANOVA fatorial considerando-se 2 fatores: linhagem (WKY e SHR), condição (sedentário e treinado) e tempo (semanas 0, 1, 2, 4, 8 e 12), com teste *post-hoc de* Fisher.

A correlação foi usada para estudar as associações entre pressão arterial média e razão parede/luz, através de regressão linear e correlação de Pearson.

O software utilizado foi: StatSoft, Inc. (2013), STATISTICA (data analysis software system), version 12.

*V*alores de $p<0,05$ foram considerados estatisticamente significantes.

4. RESULTADOS

4.1 Efeitos do treinamento aeróbio sobre o desempenho em esteira nos grupos WKY e SHR.

Os testes de esforço máximo foram realizados antes do início dos protocolos experimentais (na semana 0), durante (semana 6) e ao término de T ou S (semana 12). Os SHR apresentaram melhor desempenho em esteira já no início do protocolo, e mantiveram desempenho superior durante as 12 semanas quando comparados aos WKY, conforme podemos constatar na Tabela 2 e na figura 7.

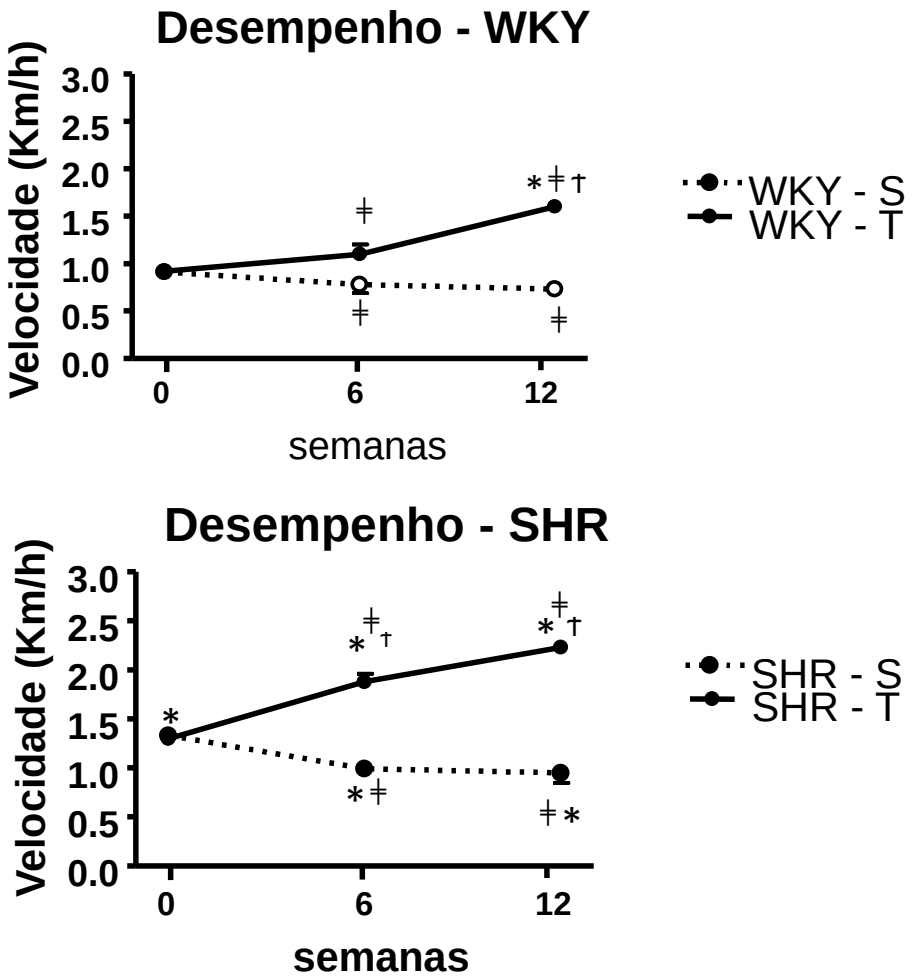
O protocolo T provocou aumento progressivo da velocidade em SHR e WKY: WKY_T (Semana 0 = 0,92±0,04 km/h; Semana 6 = 1,10±0,10 km/h; Semana 12= 1,60±0,45 km/h) e SHR_T (Semana 0 = 1,33±0,02 km/h; Semana 6 = 1,88 ±0,08 km/h; Semana 12 = 2,23±0,07 km/h), demonstrando a eficácia do treinamento. Por outro lado, os animais do protocolo S não mantiveram seu desempenho ao longo das 12 semanas de sedentarismo, apresentando quedas a partir da 6ª semana: WKY_S (Semana 0 = 1,33±0,02 km/h; Semana 6 = 0,99±0,02 km/h; Semana 12= 0,95 ±0,10km/h) e SHR_S (Semana 0 = 1,33±0,02 km/h; Semana 6 = 1,88±0,08 km/h; Semana 12 = 2,23±0,07 km/h), conforme apresentado na Tabela 2 e na figura 7.

Tabela 2. Desempenho em esteira

GRUPO	WKY_S	WKY_T	SHR_S	SHR_T
Semana 0	0,91±0,05	0,92±0,04	1,33±0,02 *	1,30±0,05 *
Semana 6	0,78±0,09 ╪	1,10±0,10 ╪ †	0,99±0,02 ╪*	1,88 ±0,08 ╪†*
Semana 12	0,73±0,06 ╪	1,60±0,04 ╪ †	0,95 ±0,10 ╪*	2,23±0,07╪†*

Desempenho em esteira nas semanas 0, 6 e 12 de ratos normotensos (WKY) e hipertensos (SHR) durante os protocolos de treinamento (T) e sedentarismo (S). * vs WKY; ╪ vs. S0, † vs. S12. P<0.05.

Figura 7. Desempenho em esteira



Desempenho em esteira nas semanas 0, 6 e 12 de ratos normotensos (WKY) e hipertensos (SHR) durante os protocolos de treinamento (T) e sedentarismo (S). * vs WKY; ╪ vs. S0. p<0,05.

4.2 Pressão Arterial

A Figura 8 e a Tabela 3 ilustram os efeitos do T ou S sobre os valores de PAM nos grupos WKY e SHR. Observa-se que SHR_S quando comparados aos WKY_S apresentavam, no início dos protocolos, valores elevados de PAM. Portanto, já se encontravam na fase estabelecida da hipertensão (169,1±2,6 vs 122±2,9 mmHg, SHR vs WKY, p<0,05). Nos SHR, o T provocou queda significativa da PAM a partir da 4ª semana (156,6±2,9mmHg em SHR_T, que correspondeu a uma redução de 7,7%), redução que se manteve na 8ª e 12ª semanas (159±2 e 156,7±1,5 mmHg, respectivamente, p<0,05. Em contrapartida, os animais sedentários mantiveram a elevação da PAM de forma semelhante ao início do protocolo (S0 *vs*. S12).

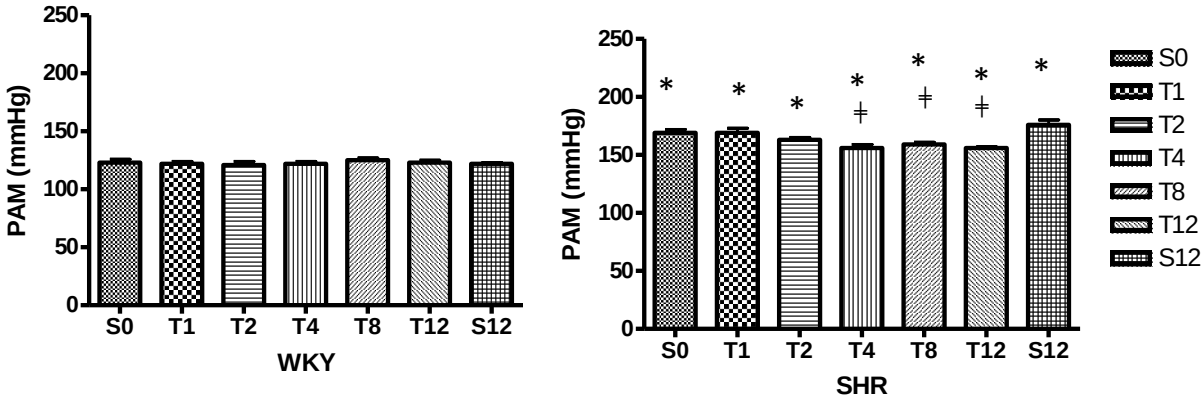
Os WKY_S inicialmente apresentaram valores de PAM de 123±3 mmHg, e nenhuma alteração significativa foi observada nos grupos S e T ao longo das 12 semanas.

Tabela 3. Valores de pressão arterial média

Pressão Arterial Média	WKY	SHR
S0	123±3	169±3 *
T1	122±2	169±4 *
T2	121±3	163±2 *
T4	122±2	156±3 * ǂ
T8	125±2	159±2 * ǂ
T12	123±2	156±1 * ǂ
S12	122±1	176±4 *

Valores de pressão arterial média (PAM) ao longo dos protocolos de treinamento (T) e sedentarismo (S) em normotensos (WKY) e hipertensos (SHR). * vs WKY; ǂ vs. S0. p<0,05 (ANOVA multifatorial seguida de pós-teste de Fisher).

Figura 8. Pressão arterial média



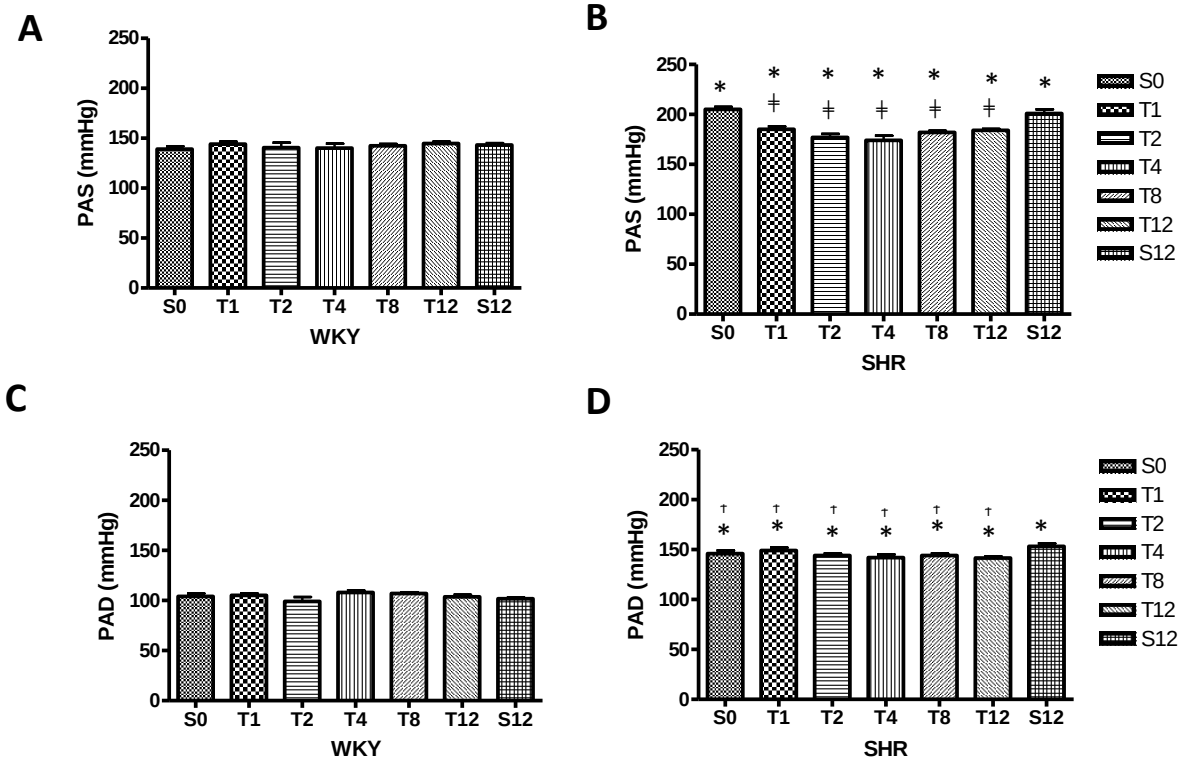
Valores de pressão arterial média (PAM) ao longo dos protocolos de treinamento (T) e sedentarismo (S) em normotensos (WKY, figura A) e hipertensos (SHR, figura B). * vs WKY; ǂ vs. S0. p<0,05 (ANOVA multifatorial seguida de pós-teste de Fisher).

Os valores de pressão arterial sistólica (PAS) e pressão arterial diastólica (PAD) são apresentados na figura 9, tabela 4 e 5.

Os animais SHR apresentaram PAS e PAD maior que os WKY durante todo o protocolo de treinamento e sedentarismo. Observamos que não houve alterações na PS dos WKY, já nos SHR ouve redução significativa da PS na 1ª semana de treinamento, sem redução no grupo de hipertensos sedentários (figura 9A e 9B, tabela 4).

Em relação a PAD, constatou-se que WKY e SHR mantiveram os valores constantes, exceto o grupo de hipertensos sedentários da semana 12 (SHR S12), que tiveram aumento da PAD após 12 semanas de sedentarismo, figuras 9C e 9D e tabela 5.

Figura 9. Pressão arterial sistólica e diastólica



Valores de pressão arterial sistólica (PAS) e pressão arterial diastólica (PAD) ao longo dos protocolos de treinamento (T) e sedentarismo (S) em normotensos (WKY) e hipertensos (SHR). A: PS em WKY, B: PS em SHR, C: PD em WKY e D: PD em SHR. * vs WKY; ╪ vs. S0, † *vs.* S12. p<0,05 (ANOVA multifatorial seguida de pós-teste de Fisher).

Tabela 4. Valores de pressão arterial sistólica

Pressão Sistólica	WKY	SHR
S0	139 ± 3	205 ±4 *
T1	144 ±2,5	185±13 * ╪
T2	140 ± 5	177 ± 3 * ╪
T4	139±4	174 ± 5 * ╪
T8	142±2	182±2 * ╪
T12	145±3	184±2 * ╪
S12	143±2	201±4 *

Valores de pressão sistólica (PAS) de repouso em normotensos (WKY) e hipertensos (SHR) ao longo dos protocolos de treinamento (T) ou sedentarismo (S). * vs WKY; ╪ vs. S0. p<0,05 (ANOVA multifatorial seguida de pós-teste de Fisher).

Tabela 5. Valores de pressão arterial diastólica

Pressão Diastólica	WKY	SHR
S0	104±3	146 ± 3 * †
T1	105 ± 2	149±2 * †
T2	99 ± 5	144 ± 2 * †
T4	106±2	141 ± 3 *†
T8	107±1	144±2 * †
T12	104±2	142±2 * †
S12	102±1	154±3 *

Valores de pressão diastólica (PAD) de repouso em normotensos (WKY) e hipertensos (SHR) ao longo dos protocolos de treinamento (T) ou sedentarismo (S). * vs WKY; ǂ vs. S0, † *vs.* S12 p<0,05 (ANOVA multifatorial seguida de pós-teste de Fisher).

4.3 Frequência Cardíaca

Assim como observado nos valores de PAM, os SHR_S apresentaram no início dos protocolos (S e T), FC basal mais elevada que seus controles normotensos (378±14 *vs.* 310±4 b/min, SHR_S *vs.* WKY_S, p<0,05), condição que se manteve até a semana 12.

Observou-se, no entanto, que o treinamento foi efetivo em reduzir a FC basal em ambos os grupos. A queda da FC ocorreu precocemente no grupo SHR, no qual se observou redução significativa de 10% já a partir da 4ª semana de treinamento (340±6 *vs.* 378±14, semana 4 *vs.* Semana 0). Não houve quedas adicionais da FC basal, que se manteve neste patamar até a 12ª semana de T (Figura 10, Tabela 6).

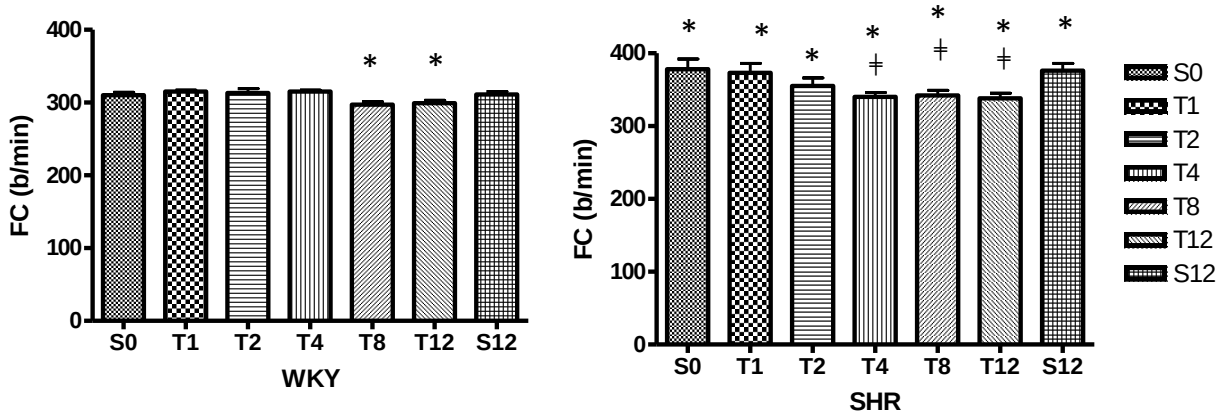
No grupo WKY, a redução da FC apareceu na 8ª semana de T (297±4 *vs.* 310±4 b/min, semana 8 *vs.* Semana 0), correspondendo a uma queda de 4,1%, p<0,05).

Tabela 6. Valores de frequência cardíaca

Frequência Cardíaca	WKY	SHR
S0	310±4	378 ±14 *
T1	315±2	373±13 *
T2	313±6	355±11 *
T4	315±2	340 ±6 * ǂ
T8	297±4 ǂ	342±7 * ǂ
T12	299±4 ǂ	338±7 * ǂ
S12	311±4	376±10 *

Valores de frequência cardíaca (FC) de repouso em batimentos por minuto (bpm) de ratos normotensos (WKY) e hipertensos (SHR) ao longo dos protocolos de treinamento (T) ou sedentarismo (S). * vs WKY; ǂ vs. S0. p<0,05 (ANOVA multifatorial seguida de pós-teste de Fisher).

Figura 10. Frequência cardíaca



Valores de frequência cardíaca (FC) de repouso em batimentos por minuto de ratos normotensos (WKY, figura A) e hipertensos (SHR, figura B) ao longo dos protocolos de treinamento (T) ou sedentarismo (S). * vs WKY; ǂ vs. S0. p<0,05 (ANOVA multifatorial seguida de pós-teste de Fisher).

4.4 Efeitos sequenciais do treinamento aeróbio sobre as arteríolas dos músculos esqueléticos locomotores.

A categoria denominada como músculos esqueléticos locomotores corresponde aos músculos sóleo e gastrocnêmio, sendo este último separado conforme sua composição de fibras musculares (vermelhas e brancas), devido às características diferenciadas dessas fibras.

Em todos os tecidos locomotores, os SHR apresentaram valores superiores de razão parede/luz no início do protocolo (semana 0, S0) quando comparado aos WKY.

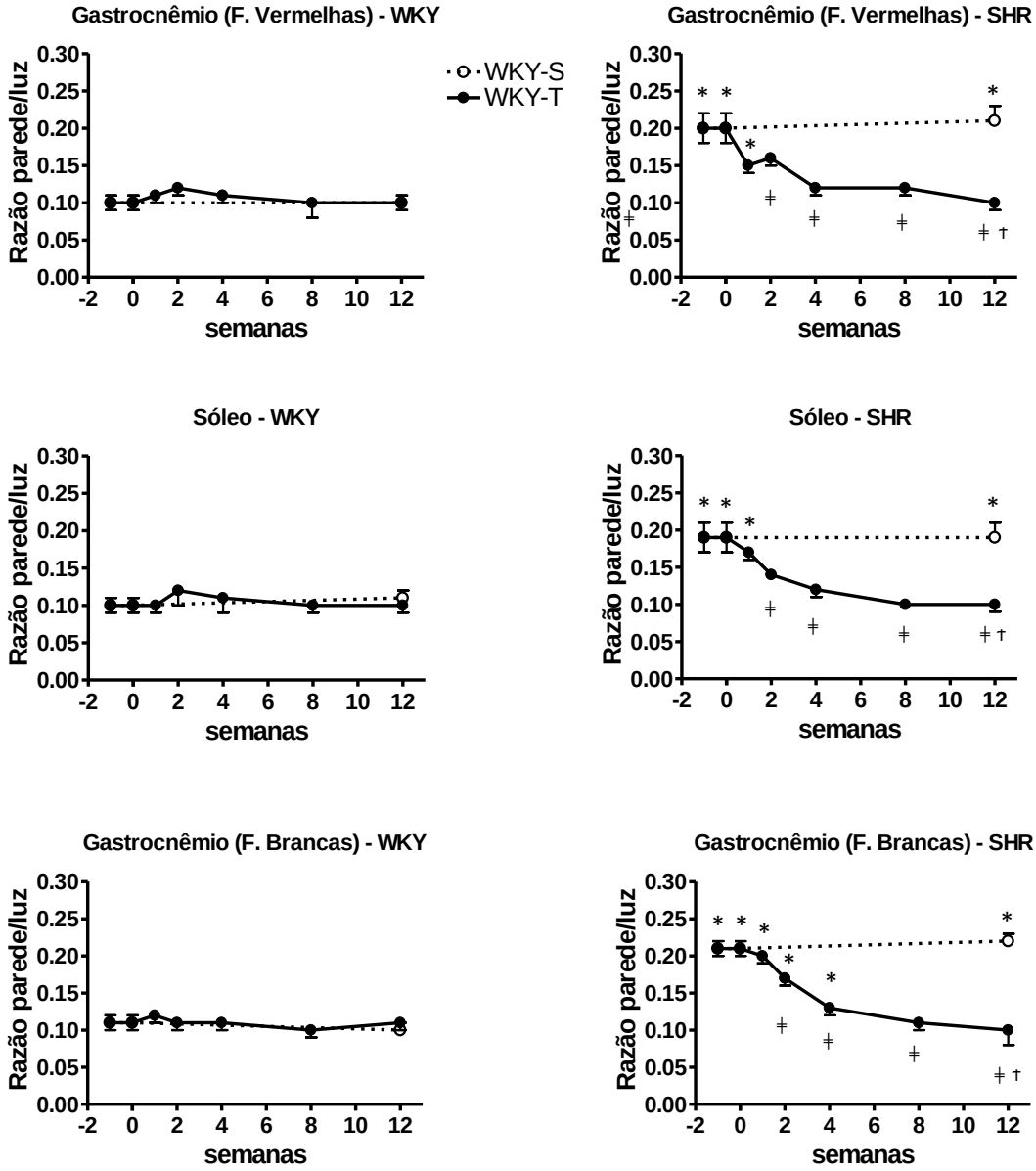
A razão parede/luz teve queda significante na 2ª semana de treinamento apenas nos SHR, apresentando reduções progressivas até 12ª semana para sóleo (T_2: -26,3% eT_{12}: -47,3%); para gastrocnêmio de fibras vermelhas (T_2: -20% eT_{12}: -50%); e para gastrocnêmio de fibras brancas (T_2: -19% eT_{12}: -52,4%). Não houve alterações significativas na razão parede/luz de arteríolas do WKY (figuras 11 e 12).

No músculo sóleo e gastrocnêmio de fibras brancas, a razão parede luz das arteríolas deixou de apresentar diferenças significativas em relação às arteríolas dos WKY já na 2ª semana de treinamento. Essa normalização também ocorreu no músculo gastrocnêmio de fibras brancas, porém mais tardiamente, na 8ª semana.

Houve manutenção do diâmetro externo (DE) de SHR e WKY, treinados e sedentários. No entanto, o diâmetro interno (DI), que corresponde à luz arteriolar, aumentou no gastrocnêmio de fibras vermelhas (4ª semana, apenas

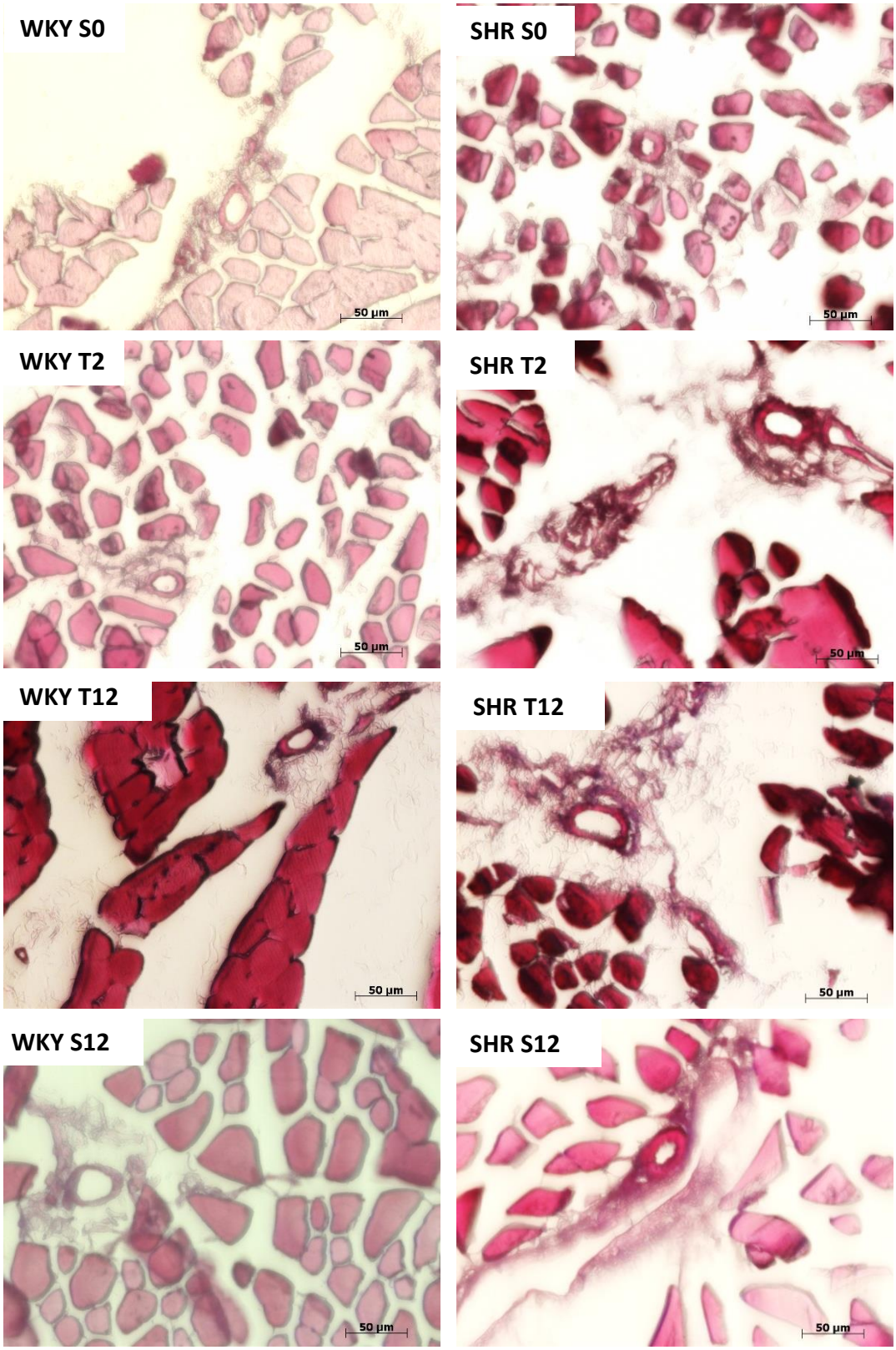
em SHR treinado) e no gastrocnêmio de fibras brancas (4ª semana, em SHR e WKY treinado), conforme consta nas tabelas 7, 8 e 9.

Figura 11. Razão parede/luz dos músculos locomotores



Alteração na razão parede/luz de arteríolas dos músculos sóleo, gastocnêmio (fibras brancas) e gastrocêmio (fibras vermelhas) de normotensos (WKY) e hipertensos (SHR) ao longo dos protocolos de treinamento (T) e sedentarismo (S). † *vs.* S12, * vs. WKY, ǂ vs. T0.

Figura 12. Fotomicrografia representativa das arteríolas de músculos locomotores



Fotomicrografia representativa de arteríolas do músculo sóleo de normotensos (WKY) e hipertensos (SHR), sedentários (nas semanas 0 e 12) e treinados (nas semanas 2 e 12).

Tabela 7. Valores das arteríolas do músculo sóleo

Sóleo	DI	DE	RPL
SHR S0	74,2±4,9	101,3±8,8	0,19±0,02 *
SHR T1	66,8±3,1	100,3±7,3	0,17±0,01 *
SHR T2	65,4±3	102,9±5,2	0,14±0,00 ╪
SHR T4	72,7±2	103,1±5	0,12±0,01 ╪
SHR T8	82,6±1,6 ╪	106,5±7,9	0,10±0,00 ╪
SHR T12	84,7±2,6 ╪ †	104,8±6,5	0,10±0,01 ╪ †
SHR S12	57,5±3,6 ╪	105,9±8,9	0,19±0,02*
WKY S0	70,2±4,6	92,3±2,3	0,10±0,01
WKY T1	74,2±6,4	93,3±4,4	0,12±0,02
WKY T2	75±6,5	95,2±3,6	0,11±0,02
WKY T4	71,9±5,7	92±4	0,11±0,02
WKY T8	77,3±8,7	93,1±6,2	0,09±0,01
WKY T12	76,8±7,9	92,9±4,5	0,10±0,01
WKY S12	81,4±7,8	96,1±4,4	0,11±0,01

Valores (média±EPM) de diâmetro interno (DI), diâmetro externo (DE) e razão parede/luz (RPL) de arteríolas do músculo sóleo, sedentários (S0 e S12, SHR e WKY) e treinados (T1, T2, T4, T8 e T12, para SHR e WKY). $P<0.05$, † *vs.* S12, * vs. WKY, ╪ vs. T0.

Tabela 8. Valores das arteríolas do músculo gastrocnêmio de fibras vermelhas

Gastocnêmio F. Vermelhas	DI	DE	RPL
SHR S0	56,7±1,9 *	93,6±4,2	0,20±0,02 *
SHR T1	57,1±3,6 *	110±5,3	0,20±0,01 *
SHR T2	65,5±4,1	92,3±5,7	0,16±0,01 ╪
SHR T4	70,3±3,5 ╪	93,4±3,7	0,12±0,01 ╪
SHR T8	82,3±3,5 ╪	92,7±3,2	0,12±0,01 ╪
SHR T12	83,64±5,9 ╪ †	95,1±2,5	0,10±0,01 ╪ †
SHR S12	52,6±5,2	91,2±3,7	0,21±0,02*
WKY S0	81,7±4	110,4±1,5	0,10±0,01
WKY T1	71,5±5,6	99,9±8,6	0,11±0,01
WKY T2	68,2±1,7	99±4,8	0,12±0,01
WKY T4	79,2±4,8	99,5±4	0,11±0,01
WKY T8	81,8±7,3	100,8±6	0,10±0,02
WKY T12	81,1±6,2	97,7±5,6	0,10±0,01
WKY S12	96,2±2,6	103,1±2,5	0,10±0,01

Valores (média±EPM) de diâmetro interno (DI), diâmetro externo (DE) e razão parede/luz (RPL) de arteríolas do músculo gastrocnêmio de fibras vermelhas, sedentários (S0 e S12, SHR e WKY) e treinados (T1, T2, T4, T8 e T12, para SHR e WKY). $P<0.05$, † *vs.* S12, * vs. WKY, ╪ vs. T0.

Tabela 9. Valores das arteríolas do músculo gastrocnêmio de fibras brancas

Gastocnêmio F. Brancas	DI	DE	RPL
SHR S0	59,4±5,3	104,4±2,7	0,21±0,01 *
SHR T1	59,1±3,1	102,6±3,9	0,18±0,01 *
SHR T2	68,4±4,9	103±5,2	0,17±0,01 ╪ *
SHR T4	90±3,2 ╪	104,3±4,5	0,13±0,01 ╪ *
SHR T8	90,8±3,3 ╪	106,3±4,6	0,11±0,01 ╪
SHR T12	98±2,5 ╪ * †	104,3±2,5	0,10±0,01 ╪ †
SHR S12	56,6±3,2	107,9±4,9	0,22±0,01 *
WKY S0	64,4±2,5	97,3±9,4	0,11±0,01
WKY T1	74,5±8,1	97,6±7,3	0,12±0,02
WKY T2	75,7±6,2	97,5±4,1	0,11±0,01
WKY T4	87,8±3,2 ╪	98,2±3,1	0,11±0,01
WKY T8	87,3±8,1 ╪ †	99,8±8	0,10±0,02
WKY T12	84,2±3,1 ╪	99,7±1,6	0,11±0,01
WKY S12	86,7±2,1	96,6±5,6	0,10±0,01

Valores (média±EPM) de diâmetro interno (DI), diâmetro externo (DE) e razão parede/luz (RPL) de arteríolas do músculo gastrocnêmio de fibras brancas, sedentários (S0 e S12, SHR e WKY) e treinados (T1, T2, T4, T8 e T12, para SHR e WKY). P<0.05, † *vs.* S12, * vs. WKY, ╪ vs. T0.

4.5 Efeitos sequenciais do treinamento aeróbio sobre as arteríolas de músculos não-locomotores.

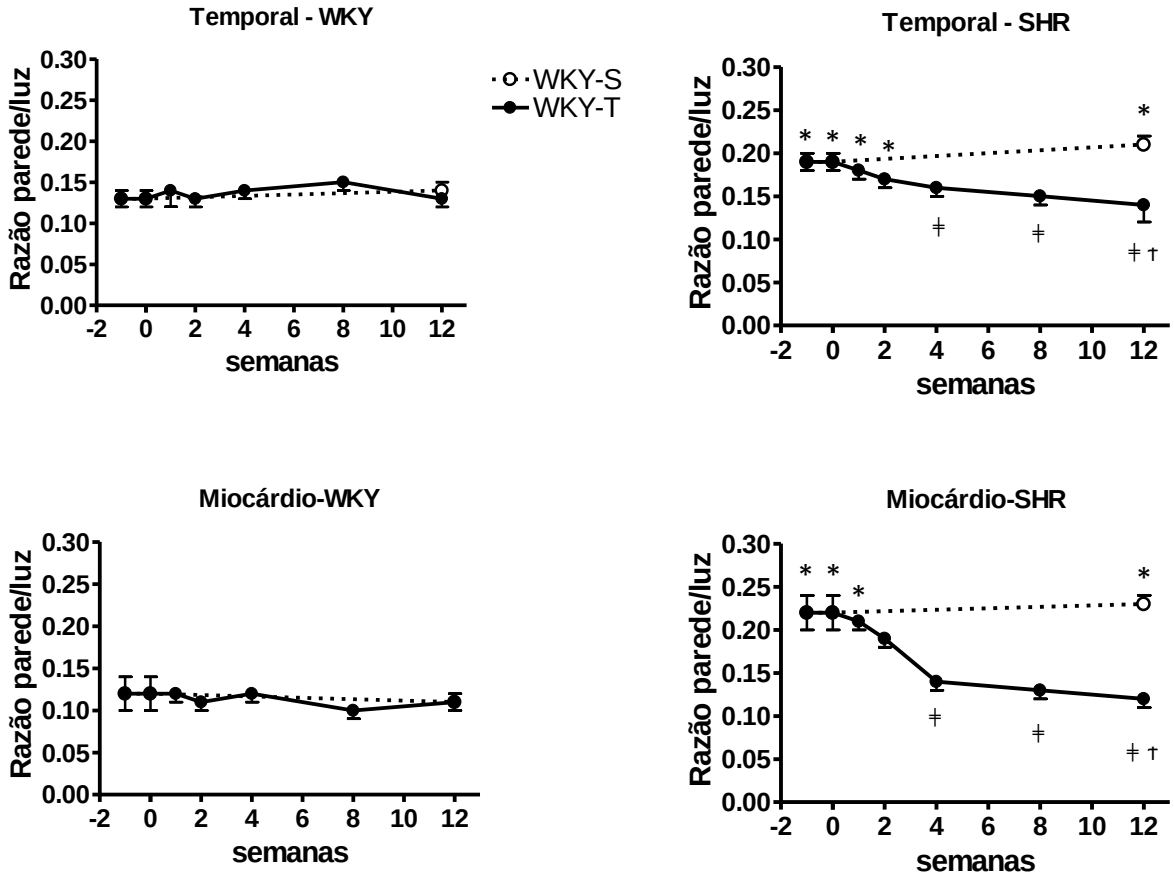
Os músculos não-locomotores analisados foram temporal e miocárdio e, em ambos, os SHR apresentaram razão parede/luz maior que WKY na semana 0.

O protocolo de treinamento reduziu a razão parede/luz dos SHR a partir da 4ª semana, até a 12ª semana: temporal (T4: -26,3% e T12: -31,6%) e miocárdio (T4: -36,3% e T12: -45,2%), conforme observado nas figuras 13, 14 e 15.

Em T4, a razão parede/luz dos SHR (tanto do músculo temporal como do músculo cardíaco), igualou-se aos valores dos WKY. Apesar de não ocorrer alterações significativas do DE nos WKY e SHR, o DI do músculo temporal aumentou na 1ª semana (apenas nos SHR) e na 8ª semana, no músculo cardíaco (tabelas 10 e 11).

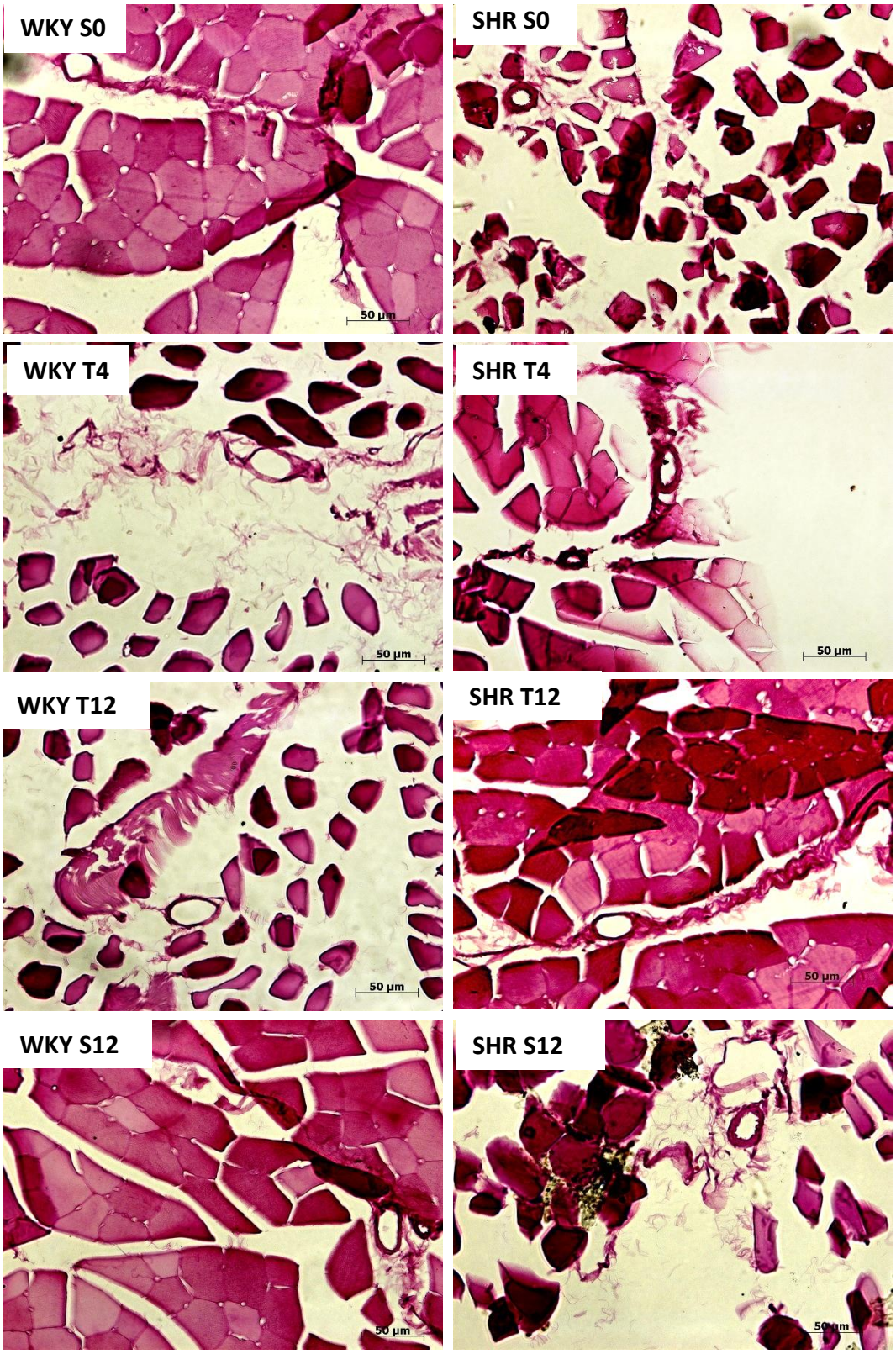
Novamente, verificamos que o treinamento não promoveu alterações nas arteríolas dos WKY, tanto para o músculo temporal como para o miocárdio.

Figura 13. Razão Parede/Luz dos músculos não-locomotores.



Alteração na razão parede/luz de arteríolas do músculo temporal e do miocárdio de normotensos (WKY) e hipertensos (SHR) ao longo dos protocolos de treinamento (T) e sedentarismo (S). P<0.05, † *vs.* S12, * vs. WKY, ╪ vs. T0.

Figura 14. Fotomicrografia representativa de arteríolas do músculo temporal



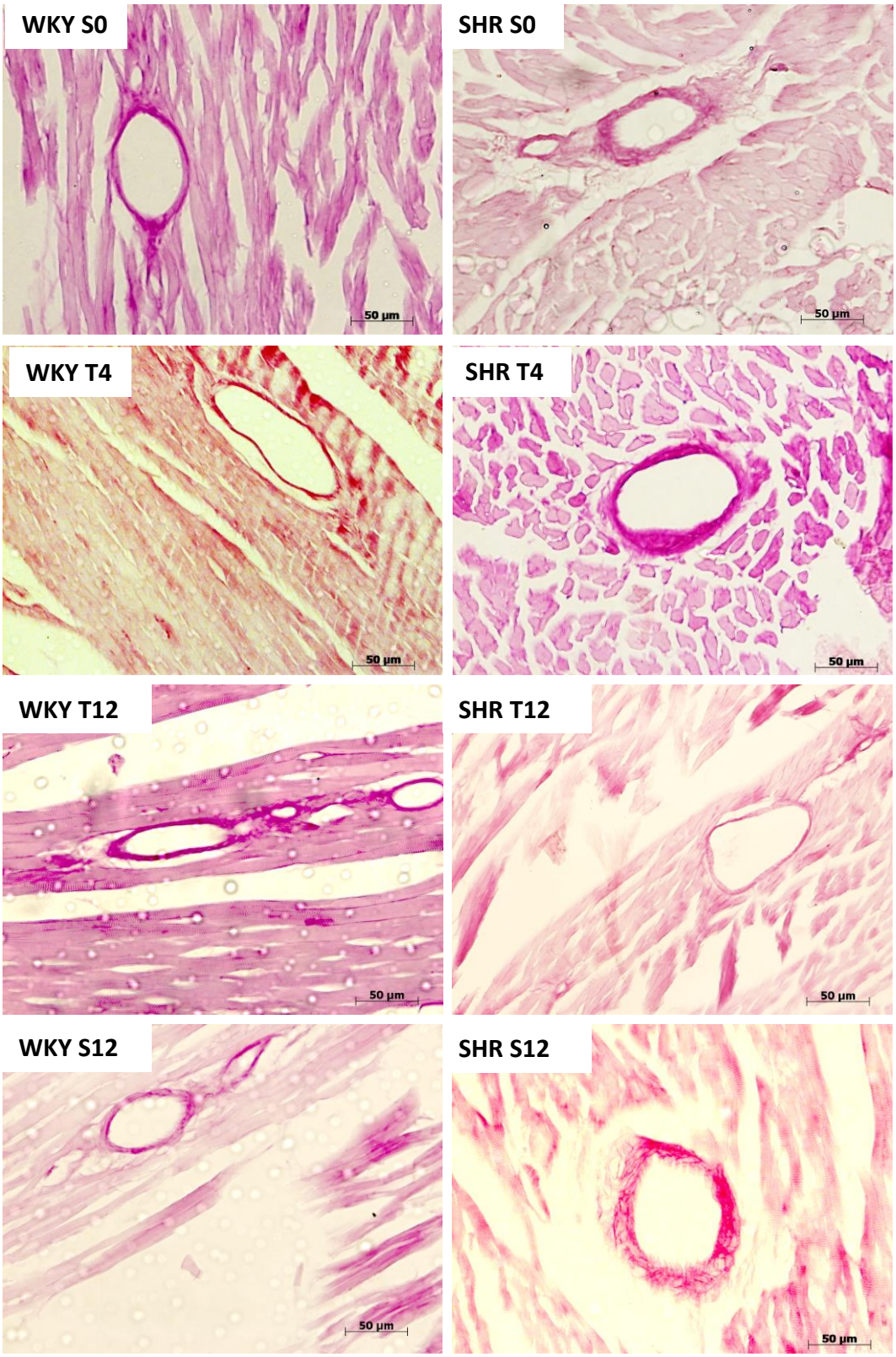
Fotomicrografia representativa de arteríolas do músculo temporal de normotensos (WKY) e hipertensos (SHR), sedentários (nas semanas 0 e 12) e treinados (nas semanas 4 e 12).

Tabela 10. Valores das arteríolas do músculo temporal

Temporal	DI	DE	RPL
SHR S0	54,4±4,5	88,7±4,2	0,19±0,01 *
SHR T1	67,5±4,3 ╪	91,2±2,8	0,18±0,01 *
SHR T2	65,9±3,3 ╪	90±3	0,16±0,01 *
SHR T4	73,5±2,5 ╪	90,8±5,3	0,15±0,01 ╪
SHR T8	7959±7,2 ╪	95,1±8,2	0,14±0,02 ╪
SHR T12	79,9±2 ╪†	92,2±5,7	0,13±0,00 ╪ †
SHR S12	49,2±1,6	88,8±2,7	0,21±0,01
WKY S0	71,3±2,3	95,2±2,4	0,13±0,01
WKY T1	77,1±7,8	95,1±8,2	0,14±0,02
WKY T2	77,9±7,2	94,5±5,7	0,13±0,01
WKY T4	71,8±3,9	96,9±3,3	0,14±0,01
WKY T8	74,9±4,1	94,5±5	0,15±0,01
WKY T12	77,3±4,3	95,1±5,3	0,13±0,01
WKY S12	70,7±0,4	91,9±3,6	0,14±0,01

Valores (média±EPM) de diâmetro interno (DI), diâmetro externo (DE) e razão parede/luz (RPL) de arteríolas do músculo temporal, sedentários (S0 e S12, SHR e WKY) e treinados (T1, T2, T4, T8 e T12, para SHR e WKY). $P<0.05$, † *vs.* S12, * vs. WKY, ╪ vs. T0.

Figura 15. Fotomicrografia representativa de arteríolas do miocárdio.



Fotomicrografia representativa de arteríolas do miocárdio de normotensos (WKY) e hipertensos (SHR) sedentários (S, nas semanas 0 e 12) e treinados (T, nas semanas 4 e 12).

Tabela 11. Valores das arteríolas do miocárdio

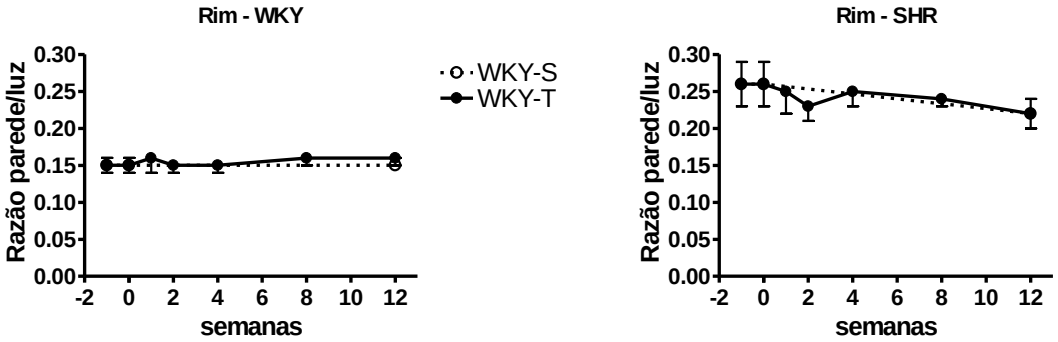
Miocárdio	DI	DE	RPL
SHR S0	63,8±3,9 *	106,8±4,4	0,22±0,02
SHR T1	64,1±4,5 *	104,5±4,7	0,21±0,01
SHR T2	66,4±4,5 *	104,4±7,1	0,18±0,01
SHR T4	72,7±5,42 *	107,2±7,3	0,14±0,01
SHR T8	91±3,7 ╪	104,5±6,3	0,13±0,01
SHR T12	104,3±4,5 ╪ †	111,28±7,8	0,12±0,01
SHR S12	55,10±5,2	106,78±6,3	0,23±0,01
WKY S0	86,4±8,0	111,9±2,9	0,12±0,02
WKY T1	88,4±4,3	110,1±3,9	0,12±0,01
WKY T2	102,2±3,1 ╪	110,9±4	0,11±0,01
WKY T4	107,7±5,2 ╪	113,3±4,6	0,12±0,01
WKY T8	95,5±7,8	109,9±2,9	0,11±0,01
WKY T12	100,1±4,7	109,3±3,7	0,11±0,01
WKY S12	93,3±4,7	110,5±3,8	0,11±0,01

Valores (média±EPM) de diâmetro interno (DI), diâmetro externo (DE) e razão parede/luz (RPL) de arteríolas do miocárdio, sedentários (S0 e S12, SHR e WKY) e treinados (T1, T2, T4, T8 e T12, para SHR e WKY). P<0.05, † *vs.* S12, * vs. WKY, ╪ vs. T0.

4.6 Efeitos sequenciais do treinamento aeróbio sobre as arteríolas do rim.

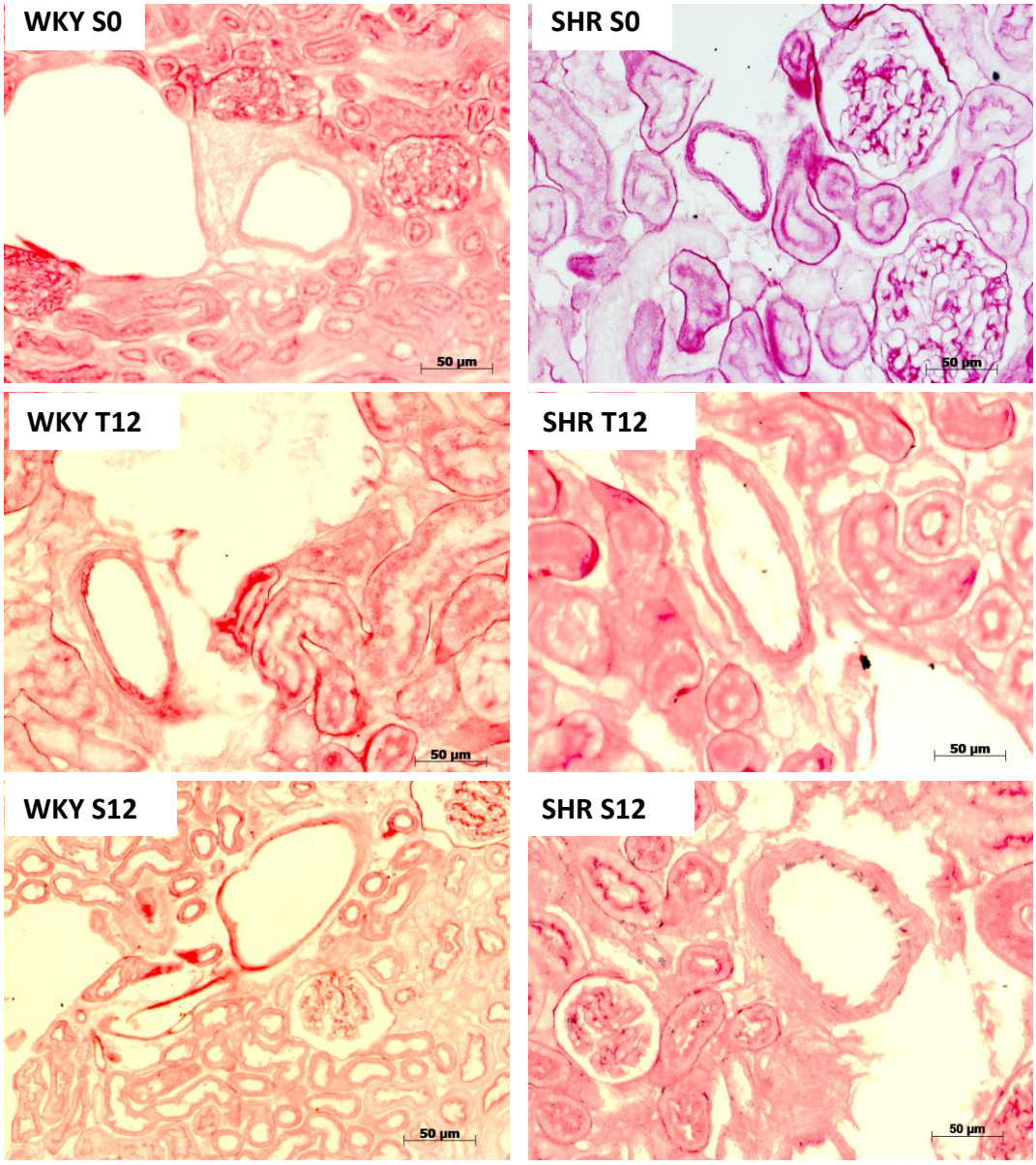
A razão parede/luz das arteríolas renais de SHR encontrou-se maior em S0 ao comparar-se com os WKY. Esta razão manteve-se assim durante todo o protocolo de treinamento físico. Também não houve alterações significativas nos diâmetros das arteríolas (tabela 12, figuras 16 e 17)

Figura 16. Razão Parede/Luz do Rim.



Alteração na razão parede/luz de arteríolas renais de normotensos (WKY) e hipertensos (SHR) ao longo dos protocolos de treinamento (T) e sedentarismo (S). P<0.05, † *vs.* S12, * vs. WKY, ╪ vs. T0.

Figura 17. Fotomicrografia representativa de arteríolas do rim



Fotomicrografia representativa de arteríolas do rim, de normotensos (WKY) e hipertensos (SHR), sedentários (S, mas semanas 0 e 12) e treinado (T, na semana 12).

.

Tabela 12. Valores de arteríolas do rim

Rim	DI	DE	RPL
SHR S0	47,6±2,1	93,3±4,1	0,26±0,03
SHR T1	52,4±3,5	91,5±4,1	0,25±0,02
SHR T2	59,1±3,1	90,4±5,2	0,23±0,02
SHR T4	53,4±2,1	90±5,1	0,25±0,02
SHR T8	54±2,2	85,3±5,2	0,24±0,02
SHR T12	56,8±1,9	91,6±3,7	0,22±0,02
SHR S12	58,3±3,7	91,9±3	0,22±0,02
WKY S0	70,3±4,6	98,3±5,6	0,15±0,01
WKY T1	75,1±4,3	95,3±4,7	0,16±0,02
WKY T2	83±5,6	95,7±4,9	0,15±0,02
WKY T4	79,5±4,5	98,6±3,6	0,15±0,01
WKY T8	73,1±6,4	98±3,8	0,16±0,01
WKY T12	70,8±4,7	97,3±4,9	0,16±0,01
WKY S12	68,4±2,6	97,8±2,5	0,15±0,01

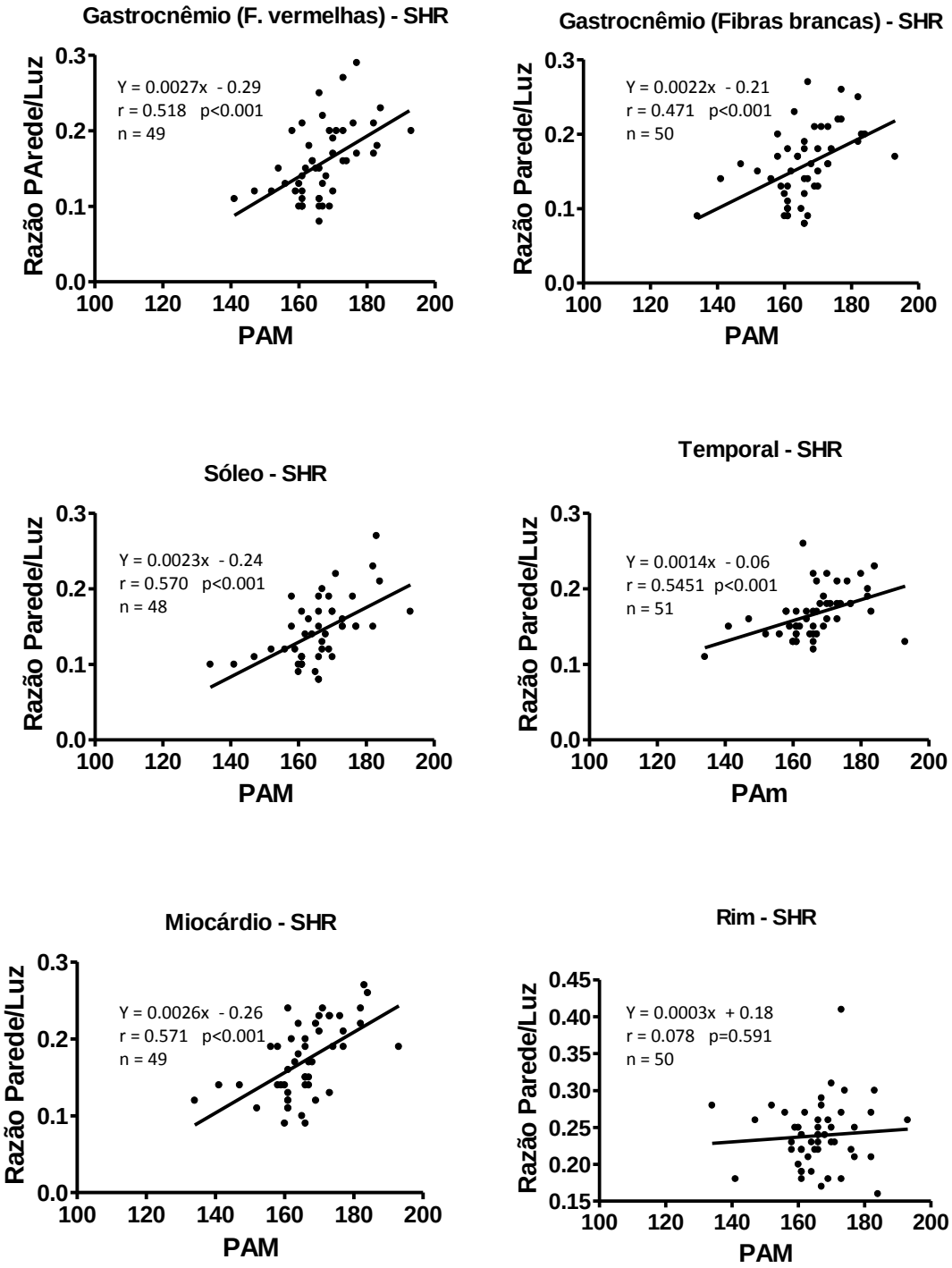
Valores (média±EPM) de diâmetro interno (DI), diâmetro externo (DE) e razão parede/luz (RPL) de arteríolas renais de sedentários (S0 e S12, SHR e WKY) e treinados (T1, T2, T4, T8 e T12, para SHR e WKY). Valores em parênteses expressam o número de arteríolas analisadas por grupo. P<0.05, † *vs.* S12, * vs. WKY, ╪ vs. T0.

4.7 Correlação entre pressão arterial média e razão parede/luz

Ao realizar a correlação entre PAM e RP/L, verificamos que apenas nos SHR os valores correlacionaram-se positivamente tanto nos músculos locomotores: gastrocnêmio de fibras vermelhas ($r= 0,51$, $p<0.001$), gastrocnêmio de fibras brancas ($r=0,47$, $p<0.001$) e sóleo ($r=0,57$, $p<0.001$), como nos músculos não locomotores: temporal ($r=0,54$, $p<0.001$) e miocárdio ($r=0,57$, $p<0.001$), como apresentado na figura 18. Por outro lado, não observamos correlação entre a PAM e a RP/L no rim dos SHR, indo ao encontro com a não observação de efeitos importantes sobre as arteríolas no tecido renal.

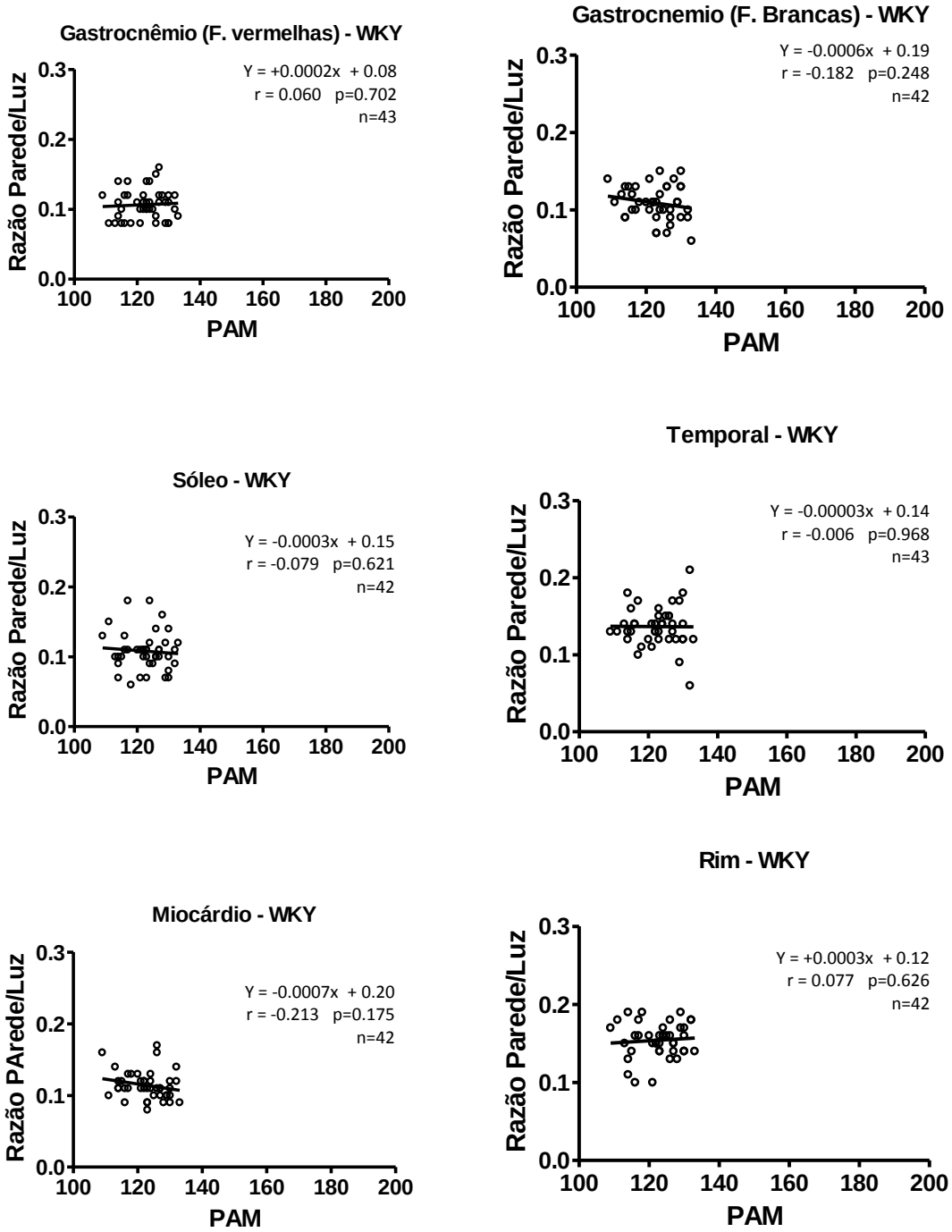
Quando avaliamos a correlação entre os dados de PAM e RP/L dos WKY, novamente não verificamos qualquer correlação, positiva ou negativa (Figura 19), corroborando com a não observação de importantes alterações pressóricas e nas arteríolas desses animais.

Figura 18. Correlação nos hipertensos (treinados e sedentários)



Correlação entre pressão arterial média (PAM) e razão parede/luz (RP/L) de ratos hipertensos (SHR) treinados e sedentários nos músculos gastrocnêmio de fibras vermelhas e gastrocnêmio de fibras brancas, sóleo, temporal; miocárdio e rins. Pode-se observar que o coeficiente de correlação de Pearson foi significante para os músculos gastrocnêmio (fibras vermelhas e fibras brancas), sóleo, temporal e miocárdio; não houve significância para o rim.

Figura 19. Correlação nos normotensos (treinados e sedentários)



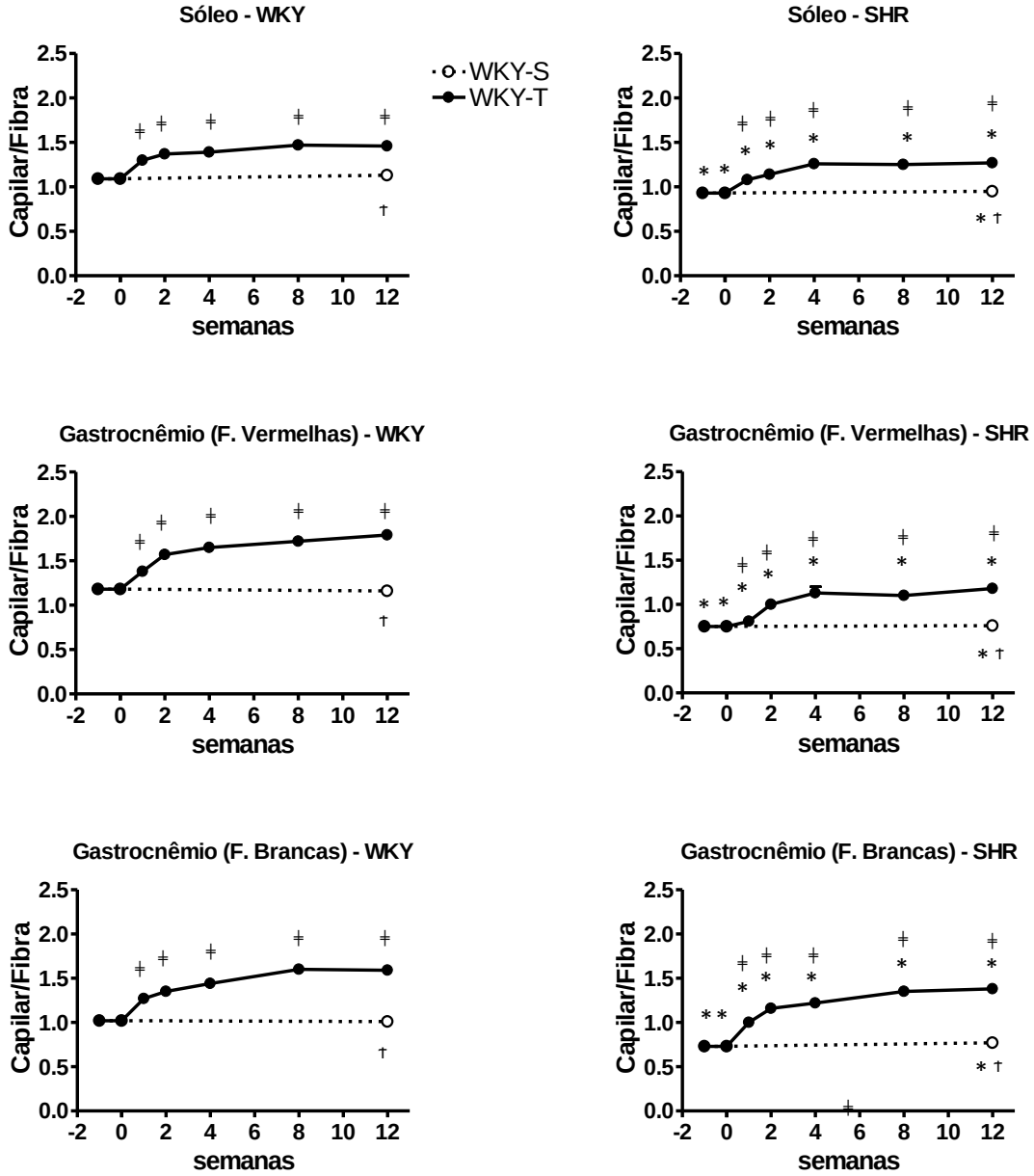
Correlação entre pressão arterial média (PAM) e razão parede/luz (RP/L) de ratos normotensos (WKY) treinados e sedentários no gastrocnêmio de fibras vermelhas e brancas, sóleo, temporal, miocárdio e rins. Pode-se verificar que o coeficiente de correlação de Pearson não foi significante para nenhum dos tecidos avaliados.

4.8 Efeitos sequenciais do treinamento aeróbio sobre os capilares dos músculos esqueléticos locomotores.

Para todos os tecidos locomotores, os SHR apresentaram rarefação de capilares no início do protocolo (semana 0, S0) quando comparado aos WKY.

Interessantemente, o treinamento provocou aumento progressivo da razão capilar/fibra a partir 1ª semana tanto nos normotensos como nos hipertensos, quando avaliamos o músculo sóleo (WKY T_1: 26,3% e WKY T_{12}: 47,3%; SHR T1: 26,3% e SHR T12: 47,3%); o gastrocnêmio de fibras vermelhas (WKY T1: 16,9% e WKY T12: 51,7%; SHR T1: -26,3% e SHR T12: -47,3%); e o gastrocnêmio de fibras brancas (WKY T1: 24,5% e WKY T12: 55,5%; SHR T1: 36,9 e SHR T12: 89%). Figuras 20 e 24, tabela 13.

Figura 20. Razão Capilar/Fibra dos músculos locomotores



Alteração sequenciais de capilares nos músculos locomotores (sóleo, gastrocnêmio de fibras vermelhas e brancas) de ratos normotensos (WKY) e hipertensos (SHR) ao longo dos protocolos de treinamento (T) ou sedentarismo (S). † *vs.* S12, * vs. WKY, ╪ vs. T0.

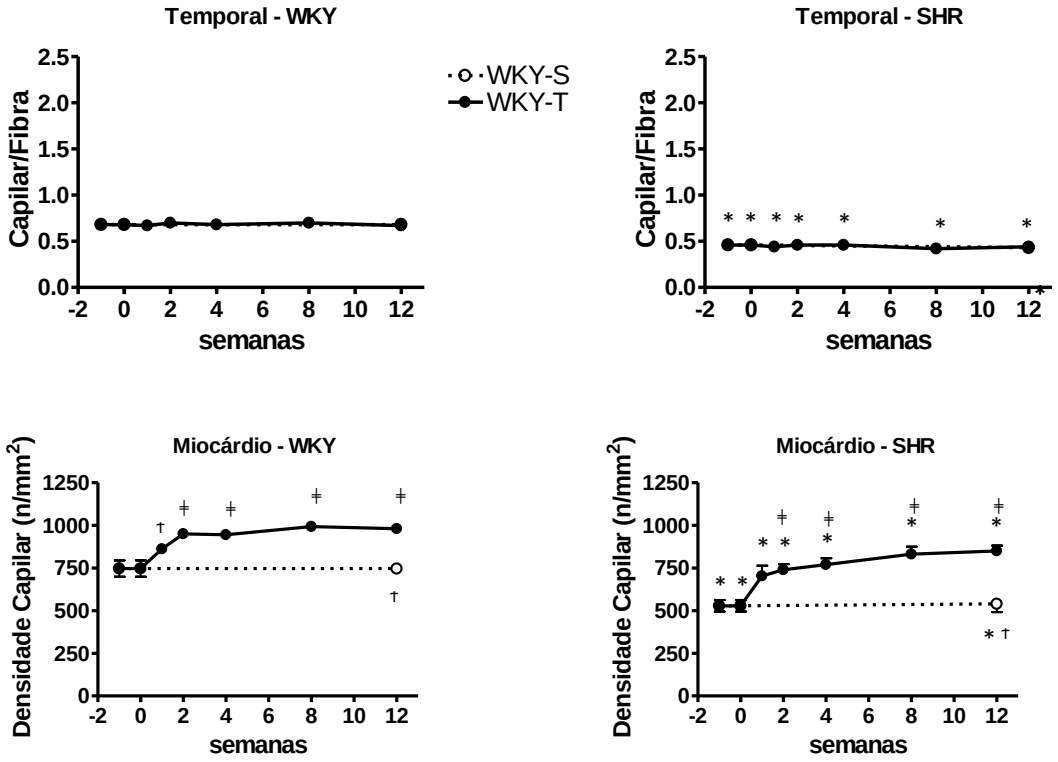
4.9 Efeitos sequenciais do treinamento aeróbio sobre os capilares dos músculos não locomotores

Entre os músculos não locomotores, temporal e miocárdio, a rarefação de capilares também estava presente nos SHR quando comparados aos WKY, na semana inicial, S0.

Quanto ao músculo temporal, também se observou inicialmente que os SHR apresentavam rarefação capilar em relação aos WKY. Por outro lado, o treinamento não promoveu qualquer tipo de alteração significativa tanto em WKY como em SHR (Figuras 21 e 25, tabela 13).

No miocárdio, houve aumento da densidade capilar significante e progressivo a partir da semana 1 de treinamento em WKY (T1: 33,1% e T12: 59,1%) e na semana 2 em SHR (T2: 27,3% e T12: 31,5%); porém, este aumento não igualou os valores entre SHR e WKY (Figuras 21 e 26, tabela 13).

Figura 21. Razão Capilar/Fibra e Densidade capilar nos tecidos não locomotores



Alteração sequenciais de capilares nos músculos não locomotores (Temporal e miocárdio) de ratos normotensos (WKY) e hipertensos (SHR) ao longo dos protocolos de treinamento (T) ou sedentarismo (S). † *vs.* S12, * vs. WKY, ǂ vs. T0.

Tabela 13. Quantificação de capilares

	Miocárdio (n/mm²)	Sóleo	Gastrocnêmio F. Vermelhas	Gastrocnêmio F. Brancas	Temporal
SHR S0	528±34 *	0,93±0,03 *	0,75±0,03 *	0,73±0,05 *	0,46±0,02 *
SHR T1	703±60 ╪ *	1,08±0,05 ╪ *	0,81±0,02 ╪ *	1,00±0,04╪ *	0,44±0,03 *
SHR T2	739±33 ╪ *	1,14±0,03 ╪ *	1,00±0,05 ╪ *	1,16±0,04 ╪ *	0,46±0,04 *
SHR T4	769±37 ╪ *	1,26±0,03 ╪ *	1,13±0,07 ╪ *	1,22±0,04 ╪ *	0,46±0,03 *
SHR T8	831±43 ╪ *	1,25±0,02 ╪ *	1,10±0,06 ╪ *	1,35±0,03 ╪ *	0,42±0,02 *
SHR T12	840±31 ╪ + *	1,27±0,03 ╪ + *	1,18±0,06 ╪ + *	1,38±0,03 ╪ + *	0,44±0,04 *
SHR S12	539±48	0,95±0,04	0,76±0,04	0,97±0,05	0,44±0,02
WKY S0	746±48	1,09±0,04	1,18±0,03+	1,02±0,05	0,68±0,02
WKY T1	861±16	1,30±0,03 ╪	1,38±0,03 ╪	1,27±0,03 ╪	0,67±0,02
WKY T2	950±25 ╪	1,37±0,05 ╪	1,57±0,03 ╪	1,35±0,02 ╪	0,70±0,04
WKY T4	944±25 ╪	1,39±0,04 ╪	1,65±0,03 ╪	1,44±0,03 ╪	0,68±0,05
WKY T8	992±21 ╪	1,47±0,03 ╪	1,72±0,04 ╪	1,62±0,06 ╪	0,70±0,04
WKY T12	981±22 ╪ +	1,47±0,03 ╪ +	1,79±0,03 ╪ +	1,59±0,05 ╪ +	0,67±0,03
WKY S12	745±26	1,13±0,04	1,16±0,04	1,01±0,06	0,68±0,02

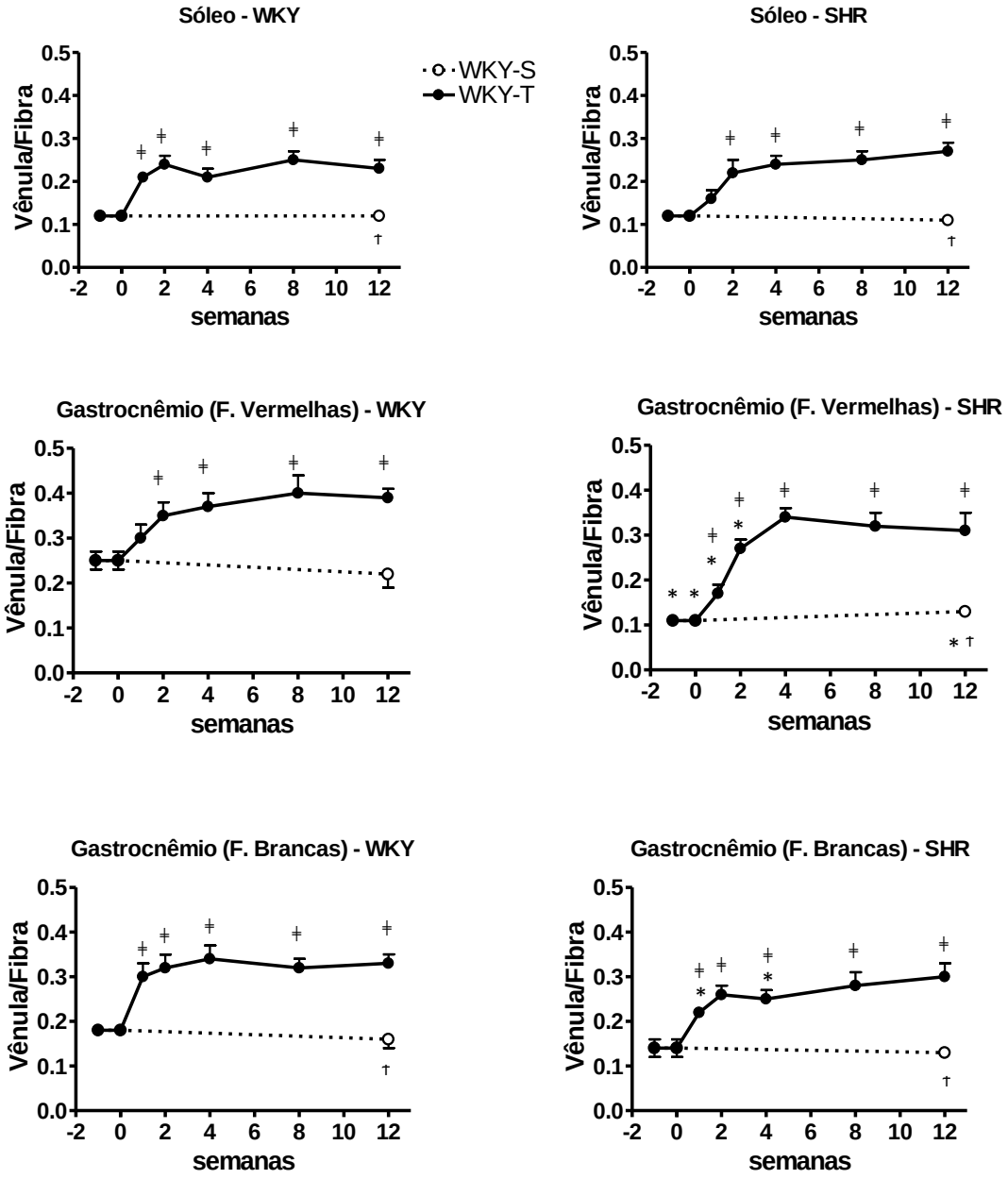
Valores (média±EPM) de densidade capilar (em miocárdio) e razão capilar/fibra nos músculos temporal, sóleo, gastrocnêmio (fibras brancas e fibras vermelhas) de normotensos (WKY) e hipertensos (SHR) ao longo do protocolo de treinamento (T, semanas 1, 2, 4, 8 e 12) ou sedentarismo (S, semanas 0 e 12). P<0,05, † *vs.* S12, * vs. WKY, ╪ vs. T0.

4.10 Efeitos sequenciais do treinamento aeróbio as vênulas de músculos esqueléticos locomotores.

De forma semelhante ao observado nos capilares, verificou-se que os SHR apresentaram rarefação venular no início do protocolo (semana 0, S0) quando comparados aos WKY. O treinamento provocou aumento progressivo da razão vênula/fibra tanto nos normotensos como nos hipertensos nos músculos estudados.

No músculo sóleo, o aumento da razão vênula/fibra ocorreu a partir 1ª semana nos WKY (T_1: 75% e T_{12}: 91,6%) e a partir da 2ª semana nos SHR (T_2: 83,3% e T_{12}: 125%). O mesmo ocorreu no músculo gastocnêmio de fibras vermelhas, que apresentou o aumento venular na 2ª semana nos WKY (T_2: 40% e T_{12}: 56%) e na 1ª semana nos SHR (T_1: 54,5% e T_{12}: 181,8%). No gastrocnêmio de fibras brancas, o aumento da razão vênula/fibra ocorreu na semana 1 e progrediu até a semana 12, tanto para WKY (T_1: 66,6% e T_{12}: 83,3%) quanto para SHR (T_1: 57,1% e T_{12}: 114,3%), figuras 22 e 24 e tabela 14.

Figura 22. Razão Vênula/Fibra dos músculos locomotores



Alteração sequenciais de capilares nos músculos locomotores (sóleo, gastrocnêmio de fibras vermelhas brancas) de ratos normotensos (WKY) e hipertensos (SHR) ao longo dos protocolos de treinamento (T) ou sedentarismo (S). P<0.05, † *vs.* S12, * vs. WKY, ╪ vs. T0.

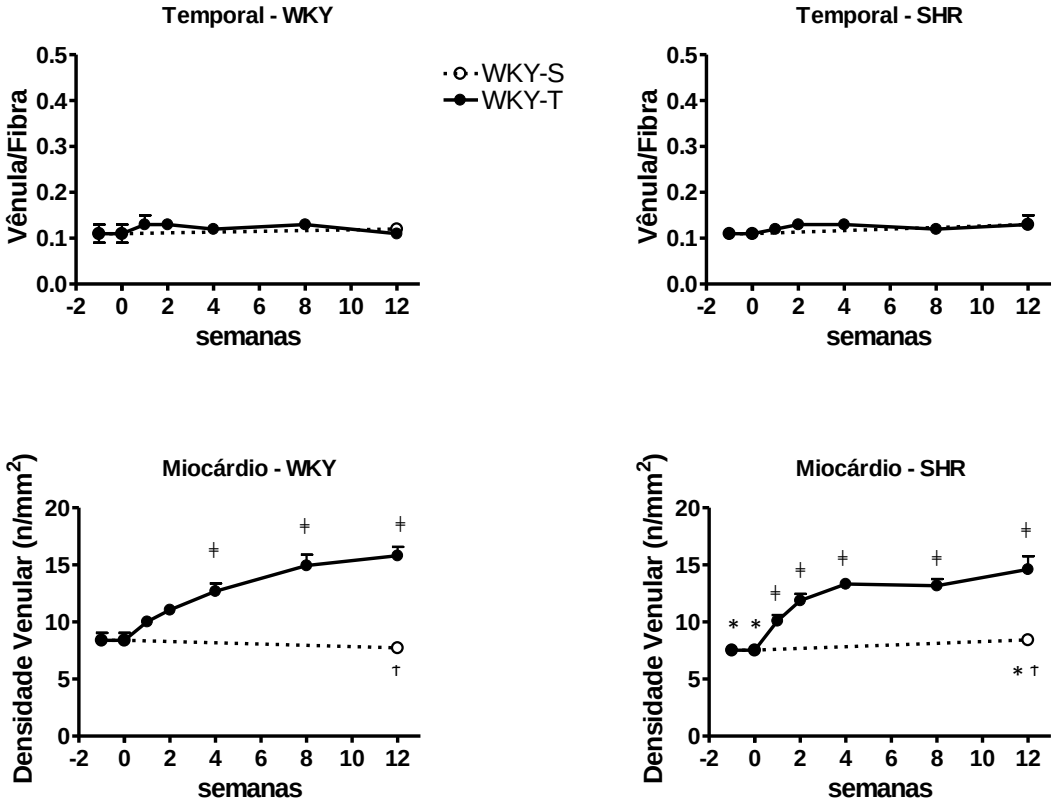
4.11 Efeitos sequenciais do treinamento aeróbio as vênulas de músculos esqueléticos não locomotores

Entre os músculos não locomotores, temporal e miocárdio, a rarefação de vênulas estava presente nos SHR se comparados aos WKY, na semana inicial, S0.

No músculo temporal, não se observou rarefação venular em SHR quando comparados aos WKY, sendo que o treinamento não promoveu qualquer tipo de alteração significativa nos grupos de WKY e SHR (figuras 23 e 25, tabela 14).

Já miocárdio, houve aumento significante e progressivo da densidade venular a partir da semana 4 de treinamento em WKY (T_4: 50,2% e T_{12}: 76,8%) e na semana 1 em SHR (T_1: 34,1% e T_{12}: 94,1%); porém, este aumento não igualou os valores entre SHR e WKY, como pode ser observado nas figuras 23 e 26 e tabela 14.

Figura 23. Razão Vênula/fibra e Densidade venular dos tecidos não locomotores.



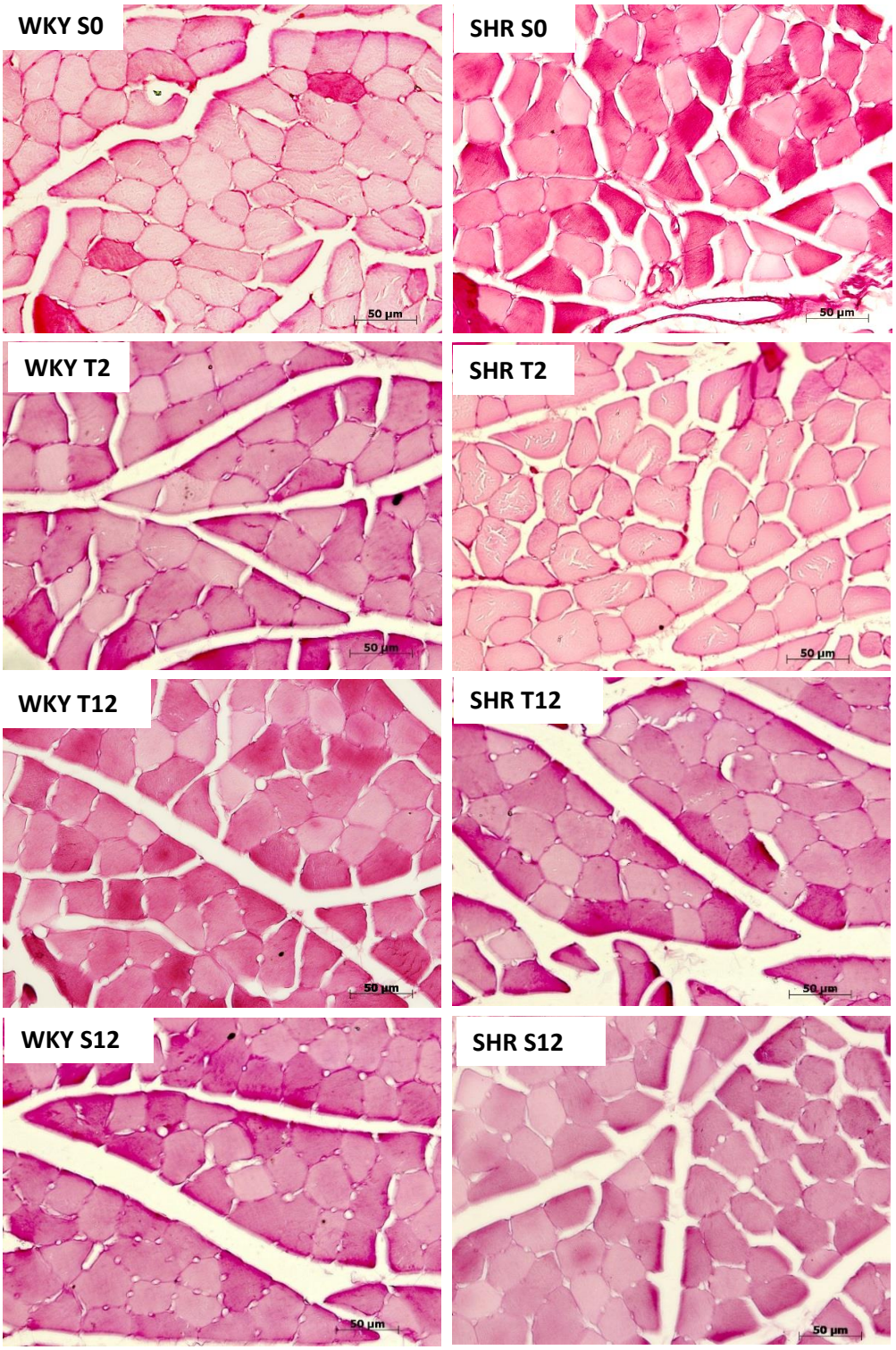
Alteração sequenciais de capilares nos músculos não locomotores (temporal e miocárdio) de ratos normotensos (WKY) e hipertensos (SHR) ao longo dos protocolos de treinamento (T) ou sedentarismo (S). P<0,05, † *vs.* S12, * vs. WKY, ╪ vs. T0.

Tabela 14. Quantificação de vênulas

	Miocárdio	Sóleo	Gastrocnêmio F. Vermelhas	Gastrocnêmio F. Brancas	Temporal
SHR S0	7,52±0,47 *	0,12±0,01	0,11±0,01 *	0,14±0,02	0,11±0,01
SHR T1	10,1±0,52 ╪ *	0,16±0,02	0,17±0,02 ╪ *	0,22±0,01 ╪ *	0,12±0,01
SHR T2	11,8±0,59 ╪	0,22±0,03 ╪	0,27±0,02 ╪ *	0,26±0,02 ╪	0,13±0,00
SHR T4	13,3±0,27 ╪	0.24±0,02 ╪	0,34±0,02 ╪	0,25±0,02 ╪ *	0,13±0,01
SHR T8	13,2±0,59 ╪	0,25±0,02 ╪	0,32±0,03 ╪	0,28±0,03 ╪	0,12±0,00
SHR T12	14,6±1 ╪ +	0,27±0,02 ╪ +	0,31±0,02 ╪ +	0,30±0,03 ╪ +	0,13±0,02
SHR S12	8,23±0,40	0,11±0,01	0,11±0,02	0,13±0,01	0,13±0,01
WKY S0	8,45±0,65	0,12±0,01	0,25±0,02	0,18±0,01	0,11±0,01
WKY T1	10±0,32	0,21±0,01 ╪	0,30±0,03	0,30±0,02 ╪	0,13±0,02
WKY T2	11,1±0,36	0,24±0,02 ╪	0,35±0,03 ╪	0,32±0,03 ╪	0,13±0,01
WKY T4	12,7±0,69 ╪	0.23±0,02 ╪	0,37±0,03 ╪	0,34±0,03 ╪	0,12±0,01
WKY T8	14,9±0,95 ╪	0,25±0,02 ╪	0,40±0,04 ╪	0,32±0,02 ╪	0,13±0,01
WKY T12	15,8±0,78 ╪ +	0,23±0,04 ╪ +	0,39±0,02 ╪ +	0,33±0,02 ╪ +	0,11±0,01
WKY S12	7,73±0,66	0,12±0,01	0,22±0,03	0,16±0,02	0,12±0,01

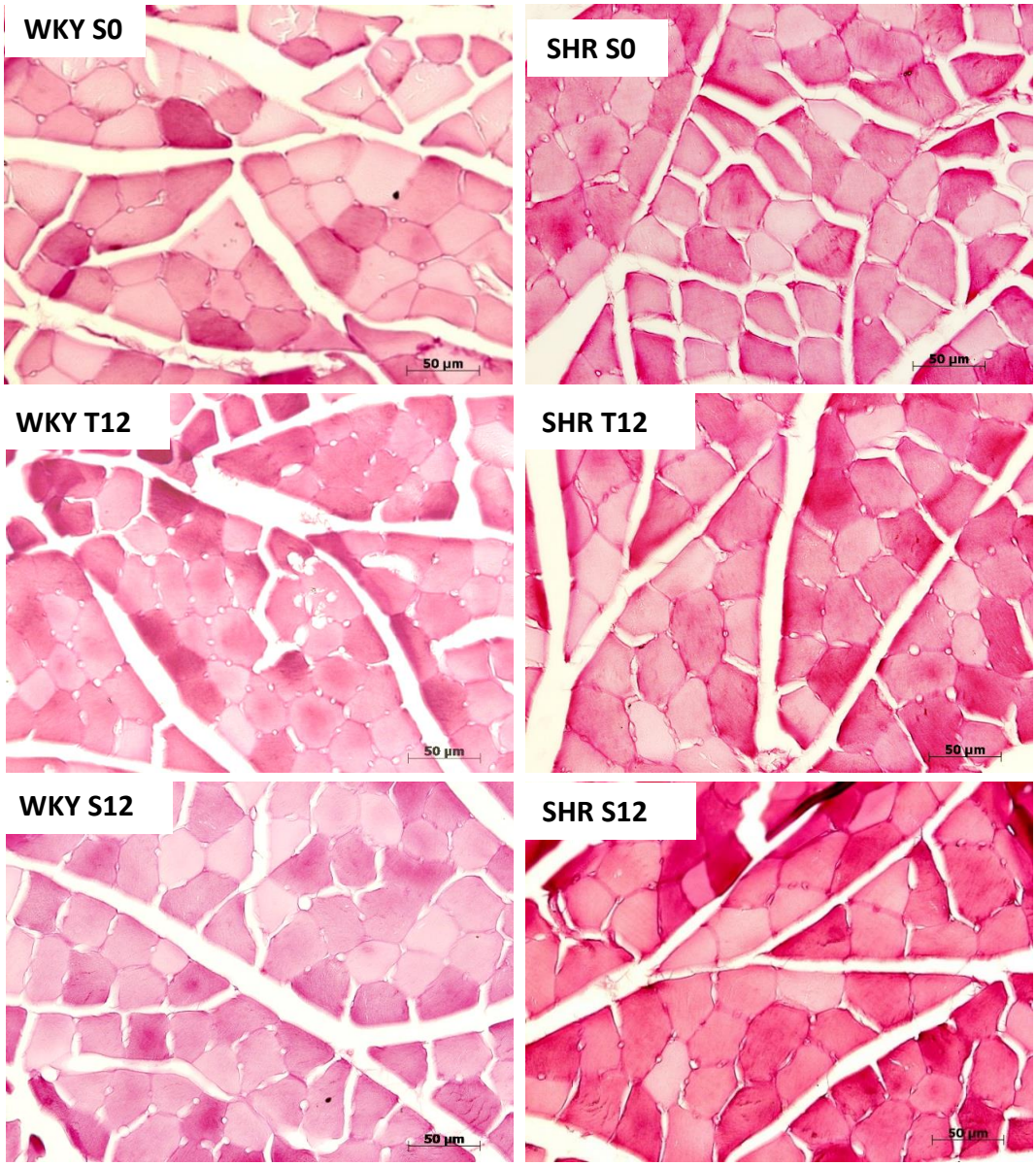
Valores (média±EPM) de densidade venular (em miocárdio) e razão vênula/fibra nos músculos temporal, sóleo, gastrocnêmio (fibras brancas e fibras vermelhas) de normotensos (WKY) e hipertensos (SHR) ao longo do protocolo de treinamento (T, semanas 1, 2, 4, 8 e 12) ou sedentarismo (S, semanas 0 e 12). P<0.05,† *vs.* S12, * vs. WKY, ╪ vs. T0.

Figura 24. Fotomicrografia representativa e capilares e vênulas de músculos exercitados locomotores



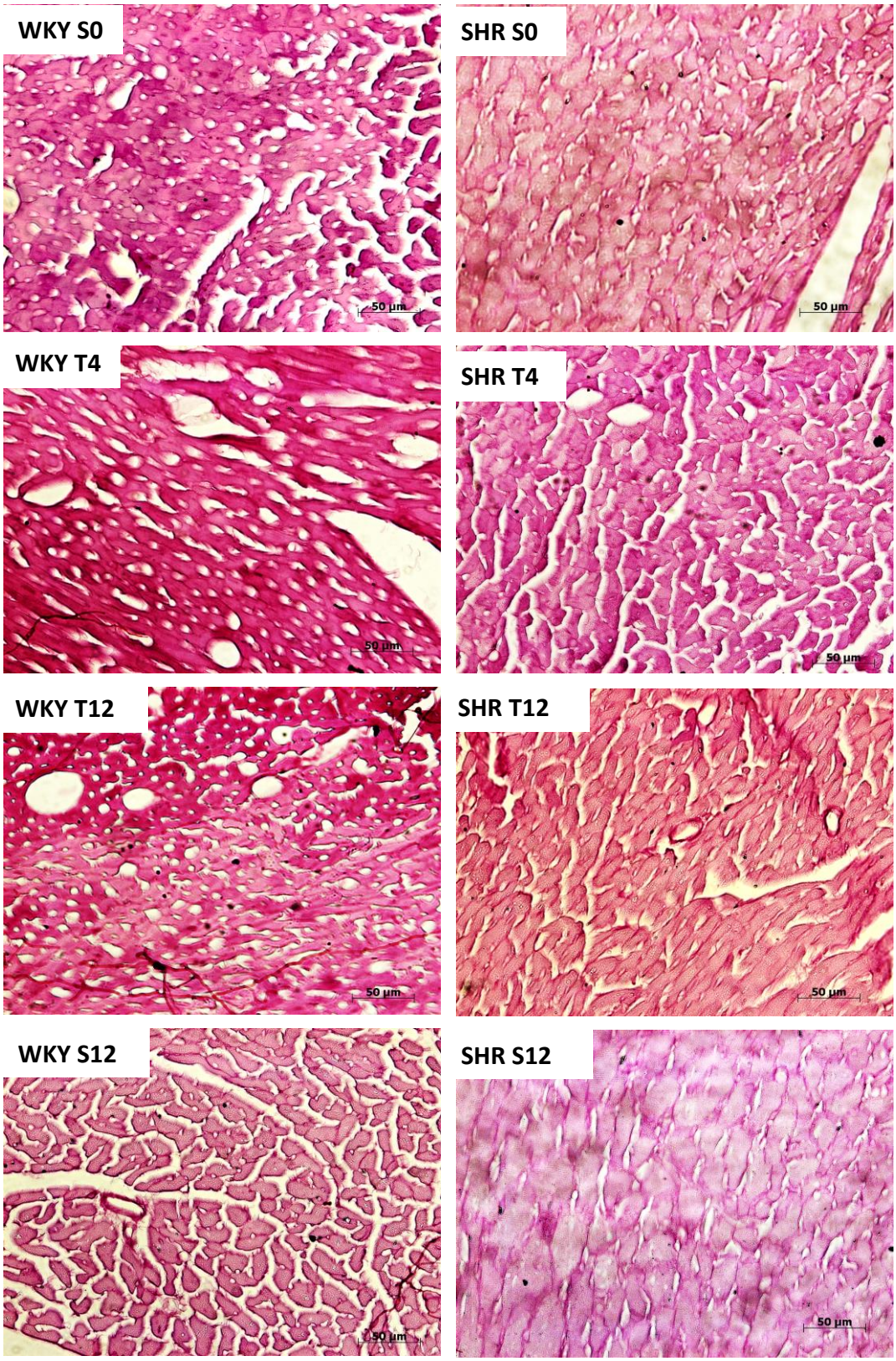
Fotomicrografia representativa da razão capilar/fibra e razão vênula/fibra do músculo sóleo de normotensos (WKY) e hipertensos (SHR), sedentários (S, nas semanas 0 e 12) e treinados (T, nas semanas 1 e 12).

Figura 25. Fotomicrografia representativa de capilares e vênulas do músculo temporal



Fotomicrografia representativa da razão capilar/fibra e razão vênula/fibra do músculo temporal de normotensos (WKY) e hipertensos (SHR), sedentários (S, nas semanas 0 e 12) e treinados (T, na semanas 12).

Figura 26. Fotomicrografia representativa de capilares e vênulas do miocárdio



Fotomicrografia representativa da densidade capilar e venular do miocárdio de normotensos (WKY) e hipertensos (SHR), sedentários (S, nas semanas 0 e 12) e treinados (T, nas semanas 4 e 12).

A tabela 15 procura sumarizar os resultados observados neste estudo, comparando-se as diversas variáveis estudadas e a semana em que se iniciou a alteração (redução ou aumento) decorrente o protocolo de treinamento.

Tabela 15. Sumário de resultados

			WKY	SHR
VARIÁVEIS HEMODINÂMICAS	PAM		—	↓ 4ª sem
	PAS		—	↓ 1ª sem
	PAD		—	—
	FC		↓ 8ª sem	↓ 4ª sem
LOCOMOTORES	Sóleo	Razão P/L	—	↓ 2ª sem
		Capilares	↑ 1ª sem	↑ 1ª sem
		Vênulas	↑ 1ª sem	↑ 2ª sem
	Gastrocnêmio (Fibras Vermelhas)	Razão P/L	—	↓ 2ª sem
		Capilares	↑ 1ª sem	↑ 1ª sem
		Vênulas	↑ 2ª sem	↑ 1ª sem
	Gastrocnêmio (Fibras Brancas)	Razão P/L	—	↓ 2ª sem
		Capilares	↑ 1ª sem	↑ 1ª sem
		Vênulas	↑ 1ª sem	↑ 1ª sem
NÃO LOCOMOTORES	Temporal	Razão P/L	—	↓ 4ª sem
		Capilares	—	—
		Vênulas	—	—
	Miocárdio	Razão P/L	—	↓ 4ª sem
		Capilares	↑ 1ª sem	↑ 2ª sem
		Vênulas	↑ 4ª sem	↑ 1ª sem
	Rim	Razão P/L	—	—

Tabela geral de resultados, sumarizando dados hemodinâmicos (pressão arterial média, PAM; pressão arterial sistólica, PAS; pressão arterial diastólica, PAD e frequência cardíaca, FC), quantificação da razão parede/luz (RP/L), de capilares e vênulas de hipertensos (SHR) e normotensos (WKY), em tecidos locomotores (músculos sóleo e gastrocnêmio) e tecidos não locomotores (músculo temporal, miocárdio e rim)

5. DISCUSSÃO

5.1 Desempenho físico e respostas hemodinâmicas ao treinamento

Os resultados do presente estudo confirmam a eficácia do treinamento aeróbio de baixa intensidade em melhorar a capacidade física dos animais, provocar bradicardia de repouso em ratos em normotensos e hipertensos e reduzir a pressão arterial média e pressão arterial sistólica dos ratos hipertensos.

Observamos ainda que hipertensos sedentários da semana 12 apresentaram aumento da PAD, fato que pode estar relacionado ao efeito do tempo, como o aumento da idade dos animais (Franklin et al, 1999). Interessantemente, isto não foi observado nos grupos hipertensos treinados, fato que pode ser relacionado a prática de exercícios.

Uma das características marcantes do treinamento físico aeróbio é a promoção da bradicardia de repouso (Negrão et. al., 1992; Brum et. al., 2004; (Martins et. al., 2005), considerada importante indicativo da eficácia do treinamento físico tanto em machos (Brum et al., 2000; De Angelis et al., 2004; Moraes-Silva et al., 2010; Cornelissen et al., 2011) como em fêmeas (Irigoyen et al., 2005; Sanches et al., 2009; Cornelissen et al., 2011). Essa redução da FC é atribuída a fatores como alterações na atividade intrínseca do nó sinoatrial, fatores hemodinâmicos e fatores neurais. A relação entre FC e nó sinoatrial, foi sugerida após observações de redução da FC intrínseca após 13 semanas de treinamento aeróbio de baixa intensidade (Negrão et al., 1992). A adaptação hemodinâmica observada após treinamento aeróbio também pode ser atribuída à melhoria da eficiência contrátil do coração caracterizada pelo aumento do

volume sistólico, garantindo assim a manutenção do débito cardíaco com FC menor (Clausen et al., 1977). Também pode estar relacionada a alterações do balanço simpato-vagal decorrentes do aumento do tônus parassimpático ao coração (Félix et. al., 2007; Higa-Taniguchi et al., 2009), e/ou da redução do tônus simpático ao coração (Gava et al., 1995).

Os efeitos do treinamento físico sobre o nível pressórico em repouso é mais pronunciado em indivíduos hipertensos (Bertagnolli et al., 2006; Moraes-Silva et al., 2010) e sua eficácia em reduzir a pressão arterial é dependente da intensidade de exercício realizado nas sessões de treinamento (Véras-Silva et.al., 1997). Neste sentido, o treinamento físico realizado em intensidade leve a moderada, atenua a hipertensão arterial de ratos hipertensos quando comparados a ratos sedentários e/ou treinados em alta intensidade (Véras-Silva et. al.; 1997).

Ao compararmos os dados de capacidade aeróbia do presente estudo, observamos que os SHR apresentam, durante todo o protocolo de treinamento, desempenho superior aos WKY, mas o ganho induzido pelo treinamento foi similar para ambos. Estudos comportamentais demonstraram que os SHR constituem uma linhagem com elevada ansiedade (Kulikov et. al., 1997) e atividade motora e muito responsivos a estímulos aversivos (Ramos et. al., 1997), o que justificaria o melhor desempenho em esteira.

Esses resultados hemodinâmicos, associados aos ganhos de capacidade física, são corroborados por estudos anteriores sobre a eficácia do protocolo de treinamento utilizado (Melo et. al, 2003; Amaral et. al.; 2000 e 2001) e reforçam a ideia dos efeitos benéficos do exercício aeróbio sobre o sistema cardiovascular. Desta forma, considerando os achados do presente estudo e as

informações apresentadas na literatura, podemos destacar como resultado original deste estudo que a redução de PAM e FC instala-se progressivamente, manifestando-se precocemente nos SHR (reduções significativas da PAM e FC após 4 semanas de treinamento) e mais tardiamente nos WKY (apenas bradicardia de repouso, significativa a partir da 8ª semana de treinamento).

5.2 Resposta arteriolar

Ao analisarmos a resposta arteriolar, observamos características importantes de diferenciam o grupo de tecidos locomotores dos não locomotores. Por outro lado, foi possível constatar pequenas respostas específicas, que diferenciam um tecido do outro, destacando-se as seguintes observações:

- Hipertensos apresentavam RP/L maior que normotensos, em todos os territórios analisados
- O T foi eficaz em reduzir a RP/L de arteríolas musculares apenas nos hipertensos, tanto nos tecidos locomotores (músculos sóleo, gastrocnêmio de fibras brancas e vermelhas), como nos tecidos não locomotores (músculo temporal e miocárdio)
- Nenhuma alteração foi observada na RP/L das arteríolas renais, que, durante exercício sofrem vasoconstrição e redução do fluxo sanguíneo, para que o excedente de sangue seja desviado para a musculatura em atividade (Michelini et. al., 2012), conforme já observado em estudos anteriores (Melo et. al., 2003)

- Houve redução precoce da RP/L de arteríolas dos músculos locomotores

- Geometricamente, ocorreu redução do diâmetro interno (DI) e manutenção do diâmetro externo (DE) nos músculos temporal (muito rapidamente, já na 1ª. semana), gastrocnêmios (na 4ª semana), sóleo e miocárdio (na 8ª semana), demostrando que há remodelamento eutrófico com aumento da luz (Mulvany , 1999).

Sabe-se há anos que o treinamento aeróbio de baixa intensidade reduz os níveis pressóricos de hipertensos, acarretando melhora da resistência vascular periférica (Véras-Silva et. al., 1997; Amaral et. al., 2000 e 2001). Sabe-se também que a função primária da microcirculação é otimizar o suprimento de nutrientes e oxigênio para os tecidos em resposta a variações na demanda energética, bem como evitar variações exacerbadas na pressão hidrostática ao nível dos capilares (Levy et. al., 2001). No entanto, durante a hipertensão a estrutura e a função da microcirculação encontram-se afetadas pela alteração do tônus vasomotor, aumentando a resposta vasoconstritora e reduzindo a resposta vasodilatadora, ou ainda por alteração na estrutura anatômica dos vasos com o aumento da razão parede/luz, redução na densidade de arteríolas, vênulas e/ou capilares (Levy et. al., 2001). Desta forma, não é surpreendente que as arteríolas de SHR se apresentem com a razão parede/luz elevada em todos os territórios estudados, bem como não é estranho constatar rarefação de vênulas e capilares nestes animais.

Diversos estudos demonstraram que rarefação vascular nos músculos esqueléticos e no coração de SHR relaciona-se com a menor condutância paralela da microcirculação e o consequente aumento da resistência vascular e da PAM (Hernadez et. al., 1995; Rieder et. al., 1997; Amaral et. al., 2000; França

et. al. 2001). Os dados obtidos no presente estudo confirmam que o efeito do treinamento em normalizar a razão parede/luz das arteríolas de SHR, que se encontram hipertrofiadas, pode se tratar de uma resposta generalizada, presente nos músculos esqueléticos e não esqueléticos (exercitados em esteira ou não), mas que não ocorre em território não muscular, como é o caso do rim.

Apesar da redução da razão parede/luz ocorrer em todos os tecidos musculares que foram analisados, observou-se uma resposta diferenciada de acordo com os territórios. Músculos predominantemente locomotores tiveram sua razão parede/luz reduzida precocemente quando comparado com aqueles não locomotores (coração e músculo temporal), que responderam de modo semelhante. Isto sugere a existência de um efeito local sobre as arteríolas. Um dado interessante que reforça a presença deste efeito foi a normalização desta razão observada no músculo temporal (não locomotor), que inclusive, apresenta redução de fluxo sanguíneo durante a prática de exercícios dinâmicos (MUSCH et al, 1987).

Interessantemente, os músculos sóleo e gastrocnêmio de fibras vermelhas conseguem atingir valores de RP/L iguais aos dos normotensos, já na 2ª. Semana. Já no miocárdio e no músculo temporal, essa normalização ocorre na 4ª. semana e no músculo gastrocnêmio de fibras brancas apenas na 8ª. semana. Essa resposta pode ser relacionada ao tipo de fibras. O músculo gastrocnêmio de fibras brancas pode ter demorado mais para ter sua RP/L igualada aos WKY por possuir fibras com características predominantemente anaeróbicas e, consequentemente, responder mais efetivamente a exercícios de alta intensidade. De acordo com suas diferenciações fisiológicas, as fibras musculares são classificadas em tipo I (contração lenta) e tipo II (contração

rápida). As fibras do tipo I apresentam velocidade de contração bastante reduzida se comparada com o tipo II, além de possuir maior quantidade de mioglobina, relacionada ao metabolismo aeróbio, e, consequentemente, capacidade oxidativa alta e maior resistência à fadiga. Já as fibras do tipo II (que é o caso das fibras com coloração branca) possuem características opostas, o que confere menor resistência à fadiga e maior capacidade para gerar força (Powers, 2000).

Embora dados obtidos no presente estudo ainda não permitam identificar o(s) mecanismo(s) pelo(s) qual(is) o T foi eficaz em remodelar as arteríolas dos hipertensos, ele nos permite excluir a ação única de mecanismos de ajuste de fluxo que ocorre nos vasos (como metabólicos, miogênicos, autócrinos e físicos), uma vez que a alteração arteriolar também encontra-se presente em músculo não locomotor. Por outro lado, os dados também indicam a existência de mecanismo específico a territórios musculares, que sejam mediados por mecanismos neuro-humorais e locais.

Foi possível ainda constatar a alteração na geometria das arteríolas dos hipertensos, onde o T induziu aumento da luz arteriolar por meio da aumento do diâmetro interno, com manutenção do diâmetro externo. Isso demostra o remodelamento das arteríolas por meio de exercícios físicos é um remodelamento eutrófico, com aumento da luz. Curiosamente, em músculo gastrocnêmio e no miocárdio, o DI aumentou significativamente no grupo experimental seguinte à redução da RP/L, enquanto no músculo temporal, essa alteração foi extremamente rápida, e no sóleo, mais tardia. O mecanismo pelo qual o músculo sóleo responde rapidamente quando se avalia a R P/L e mais discretamente quando se avalia DI e DE não está esclarecido, mas um

mecanismo possível seria o menor tamanho do ventre muscular, a posição e até o grau de encurtamento menor em relação ao músculo gastrocnêmio.

Por outro lado, a resposta do músculo temporal, onde o DI aumenta rapidamente mesmo antes de alterar a RP/L, pode ocorrer devido à importante atividade simpática ou até mesmo pela rica inervação deste músculo (Chang et. al., 2013), que no roedor é muito importante para o funcionamento e manutenção muscular. Desta forma, uma redução simpática acarretada pelo T pode ter repercutido de forma muito rápida.

5.3 Resposta capilar

A avaliação da densidade capilar ou da relação capilar/fibra muscular trouxe resultados fortemente compatíveis com alterações induzidas por necessidades metabólicas. Estas modificações foram evidentes já na comparação entre as linhagens, onde observamos que os hipertensos apresentavam rarefação capilar se comparados aos normotensos, independentemente do treinamento físico ou sedentarismo.

Esta observação é descrita na literatura, onde se discute bastante se a densidade estaria reduzida pelo aumento na área de seção transversal das fibras musculares no coração, induzida pela própria hipertensão. Neste sentido, foi mostrado que a redução da pressão arterial com anti-hipertensivos é capaz de reverter essa rarefação capilar (Nascimento et. al., 2010; Kaiser et al., 2013). Por outro lado, tal observação também é descrita nos músculos esqueléticos, o que pode novamente trazer a ideia de uma alteração no metabolismo tecidual dos SHR (Hernandez et al., 2013).

Cabe novamente fazer uma avaliação separada dos músculos com ação locomotora daqueles que não têm ação locomotora. Quando avaliamos os músculos locomotores, verificamos que houve aumento na razão capilar/fibra (RC/F) tanto de hipertensos como de normotensos já na 1ª semana. Neste contexto, os músculos sóleo e gastrocnêmio de fibras vermelhas apresentaram aumentos semelhantes nos WKY e SHR, sendo que os SHR permaneceram com a RC/F menor que os WKY em todo o período de treinamento. De forma semelhante, o músculo gastrocnêmio de fibras brancas também mostrou o mesmo padrão de resposta. Estes resultados corroboram os poucos dados da literatura, reforçando a ideia de que ocorre aumento de capilares com o treinamento (Amaral et al., 2001). Contudo, não havia informação de como este aumento ocorria e foi então possível apresentar, no presente estudo, a resposta precoce ao treinamento físico.

Chama a atenção a resposta observada nos músculos não locomotores, onde o músculo temporal não apresentou nenhuma alteração na RC/F, nem em WKY ou SHR. Por outro lado, o miocárdio apresentou aumento na densidade de capilares na 2ª semana nos WKY e na 1ª semana nos SHR. Novamente, esta resposta precoce no miocárdio sugere uma demanda metabólica aumentada, estimulando o aumento da densidade capilar no coração.

5.4 Resposta Venular

As observações feitas na resposta venular ao treinamento físico foram, semelhantes às encontradas na resposta capilar. Porém, ao se comparar normotensos e hipertensos, verificou-se que os hipertensos apresentavam

rarefação venular quando comparados aos normotensos apenas no músculo gastrocnêmio de fibras vermelhas e no miocárdio. Ao avaliar os músculos gastrocnêmio de fibras brancas, sóleo e temporal, verificamos que a densidade venular foi semelhante entre WKY e SHR.

Quando os animais foram submetidos ao treinamento físico, os músculos locomotores apresentaram um rápido aumento na razão vênula/fibra (RV/F) nos músculos sóleo (WKY: 1ª semana, SHR: 2ª semana), gastrocnêmio de fibras vermelhas (WKY: 2ª semana, SHR: 1ª semana) e gastrocnêmio de fibras brancas (1ª semana ara WKY e SHR).

Quando se avaliou o miocárdio, verificou-se uma grande precocidade na resposta de aumento da densidade venular dos SHR (1ª semana) e uma resposta mais tardia nos WKY (4ª semana). Por outro lado, não foi verificada qualquer alteração na densidade venular no músculo temporal tanto de WKY como de SHR induzida pelo treinamento. Há poucos estudos avaliando a razão vênula/fibra ou a densidade venular, o que dificulta a comparação de resultados. Em estudo desenvolvido por Melo e colaboradores (Melo et al., 2003), foi verificado que o treinamento físico seria capaz de aumentar a densidade venular em músculos locomotores. Contudo, este novamente apresentava a avaliação apenas no final do período de treinamento, sem verificar em qual momento do treinamento as modificações teriam ocorrido.

O aumento na densidade de vênulas e capilares nos músculos esqueléticos locomotores e não locomotores (no caso do coração) tanto de WKY quanto em SHR, confirma resultados verificados em estudos anteriores (Amaral et.al., 2000 e 2001; Melo et. al, 2003). O presente estudo é original ao

demonstrar os momentos em que as adaptações na microcirculação ocorrem durante o treinamento físico, apresentando também uma relação temporal que ajuda a compreender a relação causa/efeito com que as modificações ocorrem.

Embora não seja possível afirmar que a capacitância venosa contribua diretamente para o controle da PA, sua importância funcional tem sido muito destacada (GUYTON, 1995). As veias contêm aproximadamente 70-75% do volume sanguíneo e contribuem ativa e passivamente para a distribuição do sangue entre o leito vascular periférico e o coração. Conforme descrito por GUYTON (1995), a razão entre volume sanguíneo e capacidade física da circulação encontra-se elevada na fase crônica da hipertensão, provavelmente devido à rarefação presente na microcirculação.

6. CONCLUSÕES

A partir dos resultados obtidos durante a avaliação de WKY e SHR submetidos ao treinamento aeróbio podemos concluir que:

1) Num primeiro momento, ocorre um aumento progressivo da densidade capilar e venular de WKY e SHR (apenas em territórios exercitados);
2) Em um segundo momento, observa-se uma redução da razão parede/luz das arteríolas musculares esqueléticas (apenas em SHR, precocemente em músculos locomotores);
3) Após os ajustes estruturais relacionados à densidade capilar e venular, bem como à R P/L, verifica-se redução significativa da PAM de SHR e da FC de WKY e SHR;
4) A redução da PAS em SHR antecede a redução da PAM;
5) Houve correlação positiva entre a redução da razão parede/luz e a diminuição da PAM

7. ANEXOS

7.1 Anexo A

MEDICINA
USP
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

A CEUA do Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de **05/09/2012, APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº **045/11** intitulado**: "EFEITOS SEQUENCIAIS DO TREINAMENTO AERÓBIO SOBRE A MICROCIRCULAÇÃO MUSCULAR ESQUELÉTICA, CARDÍACA E RENAL EM RATOS HIPERTENSOSESPONTÂNEOS.",** apresentado pelo **Programa de FISIOPATOLOGIA EXPERIMENTAL**

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar ao CEP-FMUSP, o relatório final sobre a pesquisa, (Lei Procedimentos para o Uso Científico de Animais - Lei Nº 11.794 -8 de outubro de 2008).

Pesquisador (a) Responsável: Prof. Dra. Silvia Lacchini
Pesquisador (a) Executante: Tatiana Pereira Alves

CEP-FMUSP, 10 de Setembro de 2012.

Dr. Eduardo Pompeu
Coordenador
Comissão de Ética no Uso de Animais

Prof. Dr. Roger Chammas
Coordenador
Comitê de Ética em Pesquisa

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADAIR, T.H.; HANG, J.; WELLS M.L.; MAGEE F.M; MONTANI J.P. Long-term electrical stimulation of rabbit skeletal muscle increases growth of paired arteries and veins. *Am J Physiol,* 269: H 717- H 724, 1995.

AMARAL, S.L.; SANCHEZ, A.J.B.A.; CHANG, L.V.; ROSSONI, L.; MICHELINI, L.C. Time course of training-induced microcirculatory changes and of VEGF expression in skeletal muscles of spontaneously hypertensive female rats. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 41: 424-431, 2008.

AMARAL, S.L.; ZORN, T.M.T.; MICHELINI, L.C. Exercise training normalizes wall-to-lumen ratio of the gracilis Muscle arterioles and reduces pressure in spontaneously hypertensive rats. *J Hypertension*. 18:1563–1572, 2000.

AMARAL, S.L.; SILVEIRA, N.P.; ZORN, T.M.T.; MICHELINI, L.C. Exercise training causes skeletal muscle venular growth and alters hemodynamic responses in spontaneously hypertensive rats. *J Hypertens*. 19:931–940, 2001.

AMADEO, C; LIMA, N.K.C. *Tratamento não medicamentoso da hipertensão arterial.* In: Simpósio: HIPERTENSÃO ARTERIAL Capítulo VII, Medicina, Ribeirão Preto, 29, p. 239-243, 1996.

ANTONIOS, T.F.; Singer, D.R,. MARKANDU, N.D.; MORTIMER P.S.; MacGregor GA. Rarefaction of skin capillaries in borderline essential hypertension suggests an early structural abnormality. *Hypertension:* 34:655-8, 1999..

ARAKAWA, K. Antihypertensive mechanism of exercise. *J Hypertens*, 11:223-229, 1993.

BAUMBACH, G.L.; HEISTAD, D.D. Remodeling of cerebral arterioles in chronic hypertension. *Hypertension*, 13: 968 - 972, 1989.

BERTAGNOLLI, M.; CAMPOS, C.; SCHENKEL, P.C.; OLIVEIRA, V.L.L.; DE ANGELIS, K.; BELLÓ-KLEIN, A.; RIGATTO, K.; IRIGOYEN, M.C. Baroreflex sensitivity improvement is associated with decreased oxidative stress in trained spontaneously hypertensive rat. *Journal of Hypertension*, v. 24, p.2437–2443, 2006

BRAGA, D. C.; MORI, E.; HIGA, K.T.; MORRIS, M.; MICHELINI, L.C. Central oxytocin modulates exercise induced tachycardia. *Ain. J. Physiol.* 278: R1474-R1482, 2000.

BOHLEN, H.G. The microcirculation in hypertension. *J Hypertens*, 7 (suppl 4): S117-124 S, 1989.

BRUM PC, DA SILVA GJ, MOREIRA ED, IDA F, NEGRÃO CE, KRIEGER EM. Exercise training increases baroreceptor gain sensitivity in normal and hypertensive rats. *Hypertension.* 36(6):1018-22, 2000.

BRUM PC, FORJAZ CLM, TINUCCI T, NEGRÃO CE. Adaptações agudas e crônicas do exercício físico no sistema cardiovascular. *Rev. paul. Educ. Fís*., São Paulo, v.18, p.21-31, ago. 2004.

Buus, N.H, Mathiassen, O.N.; Fenger-Grøn, M.; Præstholm, M.N., Sihm, I.; Thybo, N.K.; Schroeder, A.P.; Thygesen, K.; Aalkjær, C.; Pedersen, O.L.; Mulvany, M.J.; Christensen, k.L. Small artery structure during antihypertensive therapy is an independent predictor of cardiovascular events in essential hypertension. *Journal of Hypertension*: 31:791–797, 2013.

CARVALHO, M.H.C.; NIGRO, D.; LEMOS, V.S; TOSTES, R.C.A.; FORTES, Z.B. Hipertensão arterial: o endotélio e suas múltiplas funções. *Rev Bras Hipertens vol 8(1): janeiro/março de 2001.*

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

CHANG, Y; CANTELMI, D; WISCO, JJ; FATTAH, A; HANNAM, AG; AGUR, AM. Evidence for the Functional Compartmentalization of the Temporalis Muscle: A 3-Dimensional Study of Innervation. *J Oral Maxillofac Surg.* 71:1170-1177, 2013

CHOBANIAN, A.V.; BAKRIS, G.S.; BLACK, H;R.; CUSHMAN, W.C., GREEN, L.A.; IZZO, J.L.; JONES, D.W.;MATERSON, B.J.; OPARIS, D.;WHIGHT, J.T. ROCCELLA, E.J. National high blood pressure education program coordination committee. Seventh report of join national committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high bood pressure. Hypertension., 42: 1206-1252, 2003.

CLAUSEN JP. Effect of physical training on cardiovascular adjustments to exercise in man. *Physiol Rev.*, 57(4: 779-815, 1977.

COFKOVÁ, R.; NIEDERLE, P.; ROMANOVSKÁ, L.; SKIBOVÁ, J.; FRÍDL, P.; SKALICKÁ, H.; WIDIMSKÝ, J. Heart and vessel hypertrophy in hypertension: possibilities of regression. *J Hypertens*, 5 (suppl 5): S407-S410, 1987.

COIMBRA R., SANCHES, L.S.; POTENZA, J.M.; ROSSONI, L., AMARAL, S.L.; MICHELINI L.C. Is Gender Crucial for Cardiovascular Adjustments Induced by Exercise Training in Female Spontaneously Hypertensive Rats? *Hypertension.* 52(3):514-521, 2008.

CORNELISSEN, V.A., GOETSCHALCKX, K., VERHEYDEN, B., AUBERT, A.E., ARNOUT, J., PERSU, A., RADEMAKERS, F., FAGARD, R.H. Effect of endurance training on blood pressure regulation, biomarkers and the heart in subjects at a higher age. *Scand J Med Sci Sports*, 21(4): 526–534, 2011.

CZERNICHOW, S.; ZANCHETTI, A.; TUMBULL, F.; BARZI, F.; NINOMIYA, T.; KENGNE, A.P. The effects of blood pressure reduction and of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events according to baseline blood pressure: meta-analysis of randomized trials. J Hypertens. 29(1):4–16, 2011.

CUNHA, G.A.; RIOS, A.C.S.; MORENO, J.R.; BRAGA, P.L.; CAMPBELL, C.S.G.; SIMÕES, H.G.. Post-exercise hypotension in hypertensive individuals submitted to aerobic exercises of alternated intensities and constant intensity-exercise. *Rev Bras Med Esporte.* 12 (6): 313, 2006.

DE ANGELIS, K., WICHI, R.B., JESUS, W.R.A., MOREIRA, E.D., MORRIS, M., KRIEGER, E.M., IRIGOYEN, M.C**.** Exercise training changes autonomic cardiovascular balance in mice**.** *J Appl Physiol*, 96: 2174–2178, 2004.

DIMMELER S, ZEIHER AM. Exercise and cardiovascular health: get active to "AKTivate" your endothelial nitric oxide synthase. *Circulation*. 107:3118 –3120, 2003.

DIRETRIZES BRASILEIRAS DE HIPERTENSAO ARTERIAL VI. *Sociedade Brasileira de Hipertensão*. São Paulo. 2010.

DUFLOTH, D. L.; MORRIS, M.; MICHELINI, L. C. Modulation of exercise tachycardia by vassopressin in the nucleus tractus solitari. *Am. J. Physiol***.**, 43: R1271-R1282, 1997.

EFTEKHARI A, MaATHIASSEN ON, BUUS NH, GOTZSCHE O, MULVANY MJ, CHRISTENSEN KL. Disproportionally impaired microvascular structure in essential hypertension. J Hypertens 29:896–905, 2011.

FEIHL, F.; LIAUDET, L.; WAEBER, B.; LÉVY, B.I. Hypertension: A disease of the microcirculation? *Hypertension.* 48:1012-7, 2006.

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

FLORAS, J.S.; SENN, B.L.Absence of exercise hypotension and sympatoinhibition in normal subjects. Aditional evidence for increased

sympathetic outflow in borderline hypertension. *Can J Cardiovasc*, 7 (6): 253-258, 1991.

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

FOLKOW, B.; HALLBACK, M.; LUNDGREN, Y.; SILVERTSSON, R.; WEISS, L. Importance of adaptative changes in vascular desing for establisment of primary hypertension studied in man and in spontaneously hypertensive rats. *Cir Res,* 32 (suppl.1):2-16, 1973.

FORJAZ, C.L.M.; MION JR, D.; NEGRÃO, C.E.. Effect of aerobic training on casual and ambulatory blood pressure in hypertensives. *Circulation*, 94: 1373-1380, 1996.

FORJAZ, C.L.M.; REZK, C.C.; MELO, C.M.; SANTOS, D.A.; TEIXEIRA, L.; NERY, S.S.; TINUCCI, T. Exercício resistido para o paciente hipertenso: indicação ou contra indicação. *Rev Bras Hipertens* vol 10(2): 119-124, abril/junho, 2003.

FRANKLIN, S.S.; KHAN, S.A.; WONG, N.D.; LARSON, M.G.; LEVY D. Is pulse pressure useful in predicting risk for coronary heart disease? The Framingham Heart Study. Circulation 1999; 100: 354-60.

FRANÇA, T. R.; MICHELINI, L. C. Alterações de reatividade do trem posterior durante e após exercício dinâmico: Efeitos da hipertensão e do treinamento físico. *J. Hipertens.,* v. 3, p. 1009, 2001.

GAVA, N.S., VÉRAS-SILVA, A.S., NEGRÃO, C.E. AND KRIEGER, E.M. Low-intensity Exercise Training Attenuates Cardiac □-Adrenergic Tone During Exercise in Spontaneously Hypertensive Rats. *Hypertension,* 26 (part 2): 1129-1133, 1995.

GIBBONS, G.H. Mechanism of vascular remodeling in hypertension: role of autocrine-paracrine vasoactive factors. Current Opinion in Nephrology and *Hypertension*, 4: 189-196, 1995.

GOODWIN, K. A.; HEADLEY, S. A. E.; PESCATELLO, L. S. Physical Activity: Exercise prescription for the prevention and management of hypertension. Am J Lifestyle Med, Thousand Oaks, 3: 446 – 449, 2009.

GRASSI, G., SERAVALLE, G., CALHOUN, D.A, MANCIA, G. Physical training and baroreceptor control of sympathetic nerve activity in humans. Hypertension, 23: 294-301, 1994.

GRAVINA, C.F.; GRESPAN, S.M.; BORGES, J.L. Tratamento não-medicamentoso da hipertensão no idoso. *Revista Brasileira de Hipertensão*. *Rev Bras Hipertens.* 14(1): 33-36, 2007.

GREEN DJ, WALSH JH, MAIORANA A, BEST MJ, TAYLOR RR, O'DRISCOLL JG. Exercise-induced improvement in endothelial dysfunction is not mediated by changes in CV risk factors: pooled analysis of diverse patient populations. *Am J Physiol*. 285:H2679–H2687, 2003.

GREENE, AS., TONELLATO, P.J, LUI, J, LOMBARD, J.H. COWLEY JR. AW. Microvascular rarefaction and tissue vascular resistance in hypertension. *Am J Physiol*, 256: H 126 - H 131, 1989.

GREENE, AS, TONELLATO, P.J, ZHANG, Z., LOMBARD, J.H ; COWLEY JR, AW. Effect of microvascular rarefaction on tissue delivery in hypertension. *Am J Physiol*, 262: H1486- H1453, 1992.

GUYTON, *AC*, COLEMAN, T.G, BOWER, J.D.; GRANGER, H.J. Circulatory control in hypertension. *Cir Res*, 26 (suppl.II):II.135-II.147, 1970.

GUYTON, A. C.; HALL, J. E.; COLEMAN, T. G.; MANNING, R. D. JR.; NORMAN, R. A. JR. The dominant role of the kidneys in long-term arterial pressure regulation in normal and hypertensive states. In: LARAGH, J. H.; BRENNER, B. M. eds., *Hypertension: pathophysiology, diagnostic and management.* New York: Raven Press. p. 1311-1326, 1995.

HAMBRECHT R, ADAMS V, ERBS S, LINKE A, KRANKEL N, SHU Y, BAITHER Y, GIELEN S, THIELE H, GUMMERT JF, MOHR FW, SCHULER G. Regular physical activity improves endothelial function in patients with coronary artery disease by increasing phosphorylation of endothelial nitric oxide synthase. *Circulation*. 107:3152–3158, 2003.

HANSEN-SMITH, F., GREENE, AS., COWLEY JR, AW; LOMBARD, J.H. Structural changes during microvascular rarefaction in chronic hypertension. *Hypertension*, 15:922-928, 1990.

HEAGERTY, AM, AALKJAER, C., BUND, S.J., KOOSGARD, N. MULVANY, M.J. Small artery structure in hypertension: dual processes of remodeling and growth. *Hypertension* 21 (4): 391-397, 1993.

HERNANDEZ, I.; GREENE, AS. Hemodynamic and microcirculatory changes during development of renal hypertension. *Am J Physiol* 268: H33 - H38,1995.

HERNANDEZ, A.M.; HUBER, J.S.; MURPHY, S.T.; JANABI, M.; ZENG, G.L.; BRENNAN, K.M.; SEO, Y.; GULLBERG, G.T. Longitudinal evaluation of left ventricular substrate metabolism, perfusion, and dysfunction in the spontaneously hypertensive rat model of hypertrophy using small-animal PET/CT imaging. *J Nucl Med.* Nov;54(11):1938-45, 2013.

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

IRIGOYEN, M.C., PAULINI, J., FLORES, L.J.F., FLUES, K., BERTAGNOLLI, M., MOREIRA, E.D., CONSOLIM-COLOMBO, F., BELLÓ-KLEIN, A., DE ANGELIS, K. Exercise Training Improves Baroreflex Sensitivity Associated With Oxidative Stress Reduction in Ovariectomized Rats. *Hypertension,* 46:998-1003, 2005.

IZZARD, AS, BUND, S.J, HEAGERTY, AM. Increased wall-lumen ratio of mesenteric vessels from the spontaneously hypertensive rats is not associated with increased contractility under isobaric conditions. *Hypertension*, 28: 604-608, 1996.

JENNINGS, G.L, MELSON, I., NESTAL, P, ESLER, M.D., KORNER, P.I., BURTON, D. The effects of change in physical activity on major cardiovascular risk factors, hemodynamics, sympathetic function and glucose utilization in man: a controlled study of four levels of activity. *Circulation,* 73: 30-40, 1986.

JOLLIFFER JA, REES K, TAYLOR RS, THOMPSON D, OLDRIDGE N, EBRAHIM S. Exercise-based rehabilitation for coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001.

JORGE L, RODRIGUES B, ROSA KT, MALFITANO C, LOUREIRO TC, MEDEIROS A, CURI R, BRUM PC, LACCHINI S, MONTANO N, DE ANGELIS K, IRIGOYEN MC. Cardiac and peripheral adjustments induced by early exercise training intervention were associated with autonomic improvement in infarcted rats: role in functional capacity and mortality. *Eur Heart J.* Apr;32(7):904-12, 2011.

JUNQUEIRA, L.C.; CARNEIRO, J. Histologia Básica. 6ª. Edição. Rio de Janeiro. *Guanabara Koogan*, 495p, 1986.

KAISER, S.E.; SANJULIANI, A.F.; ESTATO. V.; GOMES, M.B.; TIBIRIÇA, E. Antihypertensive Treatment Improves Microvascular Rarefaction and Reactivity in Low-Risk Hypertensive Individuals. Microcirculation 20: 703–716, 2013.

KAUFMANN PG et al. Hypertension intervention pooling project. Health Psychol 7 (suppl): 209-224, 1988

KULIKOV, A.; AGUERRE, S.; BERTON, O.; RAMOS, A.; MORMEDE, P.; CHAOULOFF, F. Central serotonergic systems in the spontaneously hypertensive and lewis rat strains that differ in the elevated plus-maze test of anxiety. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*, 281: 775-784, 1997

LASH, J.M. & BOHLEN, G. Fuctional adaptations of rat skeletal muscles arterioles to aerobic exercise training. *J Appl Physiol* 72 (6): 2052-2062, 1992.

LEVY, I.B.; AMBROSIO, B.; PRIES, R.A.; BOUDIER, S. Microcirculation in hypertension. *Circulation,* v. 104, p. 735-740, 104:735-40., 2011.

LIMA, M.D.A, GINOZA, M., TAVARES, A, DUFLOTH, D.L, RIBEIRO, AB, MICHELINI, L.C, KOHLMANN JR, O. Methylpredinosolone induced hypertension in rats: a role for diminished insulin sensitivity. *Hypertension*, 21(4):547,1993.

LOUTZENHISER, R.; BIDANI, A.; CHILTON, L. Renal myogenic response kinetic attributes and physiological role. *Circ Res*, 90:1316-24. 2002.

MANCIA, G; GRASSI, G. Antihypertensive treatment: past, present and future. *J Hypertens*. 16:S1–S7, 1998.

MANFREDINI, F. et al. Sport Therapy for Hypertension: Why, How, and How Much? Angiology, 60: 207-216, 2009.

MARTINS, A.S.; CRESCENZI, A.; STERN, J.E.; BORDIN, S.; MICHELINI, L.C. Hypertension and exercise training differentially affect oxytocin and oxytocin receptor expression in the brain. *Hypertension* Oct;46(4):1004-9, 2005.

MCARDLE, W.D.; KATCH, F.I.; KATCH, V.L. Fisiologia do Exercício. Energia, nutrição e desempenho humano. Guanabara Koogan, 5ª edição, 2003.

MCMAHON S. Alcohol consuption and hypertension. *Hypertension,* 9: 111-121, 1987

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

MICHELINI, L.C; ROSSONI, L.V. Vasomotricidade e regulação local de fluxo. In: AIRES, M.M. Fisiologia.4a. edição. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro. pp.491-506. 2012 ,

MONTEIRO, H.; ROLIM, L.M.C; SQUINCA, D.A.; SILVA, F.C.; TICIANELI, C.C.C; AMARAL, S.L. Efetividade de um programa de exercícios no condicionamento físico, perfil metabólico e pressão arterial de pacientes hipertensos. *Rev Bras Med Esporte,* 13, 107-112, 2007.

MORAES, M.R.; BACURAU, R. F.; CASARINI, D. E.; JARA, Z. ; ALMEIDA, S.S.; HIGA, E. M. S.; PUDO, M.; ROSA, T.S.; HARO, A.; BARROS,C.C.; WURTELE, M.; ARAUJO, R. C. Chronic conventional resistance exercise reduces blood pressure in stage 1 hypertensive males. *Journal of Strength and Conditioning Research*, 04: 22-27, 2012.

MORAES, M.R.; BACURAU, R. F.; SIMÕES, H.; CAMPBELLl, C.; Pudo, M.; WASINSHI, F.; PESQUERO, J.B.; WURTELE, M.; ARAUJO, R. C. Effect of 12 weeks of resistance exercise on post-exercise hypotension in stage 1 hypertensive individuals. *Journal of Human Hypertension, J Hum Hypertens.* 2012 Sep;26(9):533-9, 2012.

MORAES-SILVA, I.C., DE LA FUENTE, R.N., MOSTARDA, C., ROSA, K., FLUES, K., DAMACENO-RODRIGUES, N.R., CALDINI, E.G., DE ANGELIS, K., KRIEGER, E.M., IRIGOYEN, M.C. Baroreflex deficit blunts exercise training-

induced cardiovascular and autonomic adaptations in hypertensive rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol.*, 37(3): 114-120, 2010.

MULVANY, M.J. The development and regression of vascular hypertrophy. *J Cardiovasc Pharmacol,* 19(suppl.2):S22-S27, 1992.

MULVANY, M.J. Vascular remodelling of resistance vessels: can we define this? *Cardiovascular Research* 41: 9 –13, 1999.

MULVANY M.J. Small Artery Remodeling and Significance in the Development of Hypertension. *News Physiol Sci* 17: 105-109, 2002.

MUNTNER, P, POCCELLA, H.E.J; WHELTON, P.K. The impact of JNC-VI guidelines on treatment recommendations in the us population. *Hypertension.* 30: 897-902, 2002.

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

MYERS J, PRAKASH M, FROELICHER V, DO D, PARTINGTON S, ATWOOD JE. Exercise capacity and mortality among men referred for exercise testing. *N Engl J Med*. 346:793– 801, 2002.

NASCIMENTO, A.R.; LESSA, A.; SABINO, B. BOUSQUET, P.; TIBIRIÇA, E. Microvascular Effects of Centrally Acting Antihypertensive Drugs in Spontaneously Hypertensive Rats. J Cardiovasc Pharmacol. Volume 55, Number 3, March 2010.

NEGRÃO CE, MOREIRA ED, BRUM PC, DENADA MLDR, KRIEGER EM. Vagal and sympathetic controls of the heart rate during exercise in sedentary and trained rats. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research,* 25: 1045-52, 1992.

NEGRAO CE, MIDDLEKAUFF HR. Adaptations in autonomic function during exercise training in heart failure. Heart Fail Rev. 13(1):51-60. 2008a.

NEGRÃO CE, MIDDLEKAUFF HR. Exercise training in heart failure: reduction in angiotensin II, sympathetic nerve activity, and baroreflex control. *J Appl Physiol.* 104(3):577-8. 2008b.

OVERTON, J.M., VANNESS, J.M., TAKATA, H.J. Effects of chronic exercise on blood pressure in Dahl Salt-Sensitive rats*. Am J Hypertens*, 11: 73-80, 1998.

PESCATELLO, L.S.; FRANKLIN, B.B; FAGRD, R.; FARQIJAR, W.B.; KELLEY, G.A.; RAY, C.A. Exercise and hypertension: American College os Sports Medicine, position stand. *Med. Sci. Sport. Exerc*.,36:533-552, 2004.

POWERS, S.K.; HOWLEY, E.T. *Fisiologia do Exercício - Teoria e Aplicação ao Condicionamento e ao Desempenho*. Manole, 2000.

PRASAD, A, DUNNILL, G.S., MARTIMER, P.S., MARKUSK. Capillary rarefactionin the forearm skin in essential hypertension. *J Hypertens*, 13:265-268, 1995.

PREWITT, RL, CHEN IIH, DOWELL RF. Microvascular alterations in the one kidney, one clip renal hipertensive rat. *Am J Physiol* 246: H 728-H 32, 1984.

RAMOS A, BERTON O, MORMEDE P, CHAOULOFF F. A multiple-test study ofanxiety-related behaviors in six inbred rats strains. *Behav Brain Res*. Apr; 85(1):57-69, 1997.

RIEDER, M.J.; ROMAN, R.J.; GREENE, A.S. Reversal of microvascular rarefaction in reduced renal mass hypertension. *Hypertension*, 30:120-127, 1997.

Sabatti ME. O computador no processamento de sinais biológicos, 2005. Núcleo de Informática Biomédica da Universidade Estadual de Campinas. *Revista Informédica*, 2 (12): 5-9, 1995.

SANCHES, I.C., SARTORI, M., JORGE, L., IRIGOYEN, M.C., DE ANGELIS, K. Tonic and reflex cardiovascular autonomic control in trained-female rats. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research***,** 42: 942-948, 2009.

SANTELLO JL et al. Papel da dieta com restrição salina no tratamento da hipertensão arterial. Hiperativo 1: 5-11, 1994.

SOUZA, M.S. Tratamento da hipertensão arterial. *Revista Banco de Saúde.*2010.

SAFAR, M.E., GIRERD, X., LAURENT, S. Structural changes of large conduit arteries in hypertension. *J Hypertens*, 14:545-55, 1996.

SESSO HD, PAFFENBARGER RS JR, LEE IM. Physical activity and coronary heart disease in men: The Harvard Alumni Health Study. *Circulation*. 2000;102:975–980.

SMIDT, N.; VET, H. C. W.; BOUTER, L. M.; DEKKER, J. Effectiveness of exercise therapy: A bestevidence summary of systematic reviews. *Australian Journal of Physiotherapy*, 51: 71-85. 2005.

STRUIJKER-BOUDIER, H.A.J., LE NOBLE, J.L.M.L., MESSING, M.W.J., HUIJBERTS, M.S.P., LE NOBLE, F.A.C.; ESSEN, H.V. The microcirculation and hypertension. *J Hypertension*, 10 (suppl 7): S 147-S 156, 1992.

TAYLOR, N. F.; DODD, K. J.; SHIELDS, N.; BRUDER, A. Therapeutic exercise in physiotherapy practice is beneficial: a summary of systematic reviews 2002-2005*. Australian Journal of Physiotherapy*, 53:7-16. 2007.

UENO LM, DRAGER LF, RODRIGUES AC, RONDON MU, BRAGA AM, MATHIAS W JR, KRIEGER EM, BARRETTO AC, MIDDLEKAUFF HR, LORENZI-FILHO G, NEGRÃO CE. Effects of exercise training in patients with chronic heart failure and sleep apnea. *Sleep*. 32(5):637-47, 2009.

VANHOUTTE, P.M. Endothelial dysfunction in hypertension. J Hypertens, 14 (sppl 5): S83-S93, 1996.

VÉRAS-SILVA, A .S., MATTOS, K.C., GAVA, N.S., BRUM, P.C., NEGRÃO, C.E., KRIEGER, E.M. Low-intensity exercise training decreases cardiac output and hypertension in hypertensive rats. *Am J Phisiol*, 273 (Heart Circ Phisiol, 42): h2626-32, 1997.

WHELTON, S. P.; CHIN, A.; XIN, X.; HE, J. Effect of aerobic exercise on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Intern Med*, v.136(7), p.493-503. 2002.