

Sebastião Donato Silva Júnior

Efeitos sequenciais do treinamento aeróbio sobre o sistema renina angiotensina plasmático e cardíaco de SHR: Análise do estresse oxidativo, perfil inflamatório e remodelamento cardíaco

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

Área de Concentração: Fisiologia Humana

Orientadora: Prof^a Dr^a Lisete Compagno Michelini

São Paulo
2016

RESUMO

SILVA JÚNIOR SD. Efeitos sequenciais do treinamento aeróbio sobre o sistema renina angiotensina plasmático e cardíaco: Análise do estresse oxidativo, perfil inflamatório e remodelamento cardíaco. [Tese de Doutorado (Fisiologia Humana)] São Paulo: Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, 2016.

A hiperatividade do sistema renina angiotensina (SRA) apresenta íntima associação com o desenvolvimento e manutenção da hipertensão arterial além de potencializar a ativação de mecanismos pró-oxidativos e pró-inflamatórios contribuindo para a ocorrência de lesões em órgãos alvo. Em nosso estudo analisamos em ratos SHR e WKY os efeitos do treinamento aeróbio sobre o SRA plasmático e cardíaco, parâmetros hemodinâmicos, estresse oxidativo, perfil inflamatório e remodelamento cardíaco. Para tanto ratos SHR e WKY foram adaptados à esteira, submetidos a teste de esforço e alocados aos grupos sedentários (S) ou treinados (T=50%-60% do desempenho máximo em teste de esforço, 1hr/dia, 5x/semana). Os efeitos sequenciais do T e S foram analisados nas semanas 0 ($S_0=T_0$), 1 (T_1), 2 (T_2), 4 (T_4) e 8 (S_8 e T_8), dos protocolos experimentais. Nossos dados confirmaram que a fase crônica da hipertensão nos SHR é acompanhada de hiperatividade do SRA, mostrando adicionalmente que a hiperativação do SRA plasmático antecedia a ativação do SRA cardíaco (3 vs. 5 meses de idade, respectivamente). SHR vs. WKY apresentaram ao início dos protocolos elevado estresse oxidativo, redução ou manutenção da expressão de enzimas antioxidantes, aumento de perfil inflamatório, hipertrofia cardíaca e maior deposição de colágeno no ventrículo esquerdo (VE). Nos SHR o treinamento aeróbio promoveu pronta redução da razão Ang II/Ang (1-7) no coração (T_1) e plasma (T_2) com diminuição simultânea do estresse oxidativo e correção mais tardia (T_4 - T_8) do perfil inflamatório no VE, bem como aumento de sua defesa antioxidante (T_4 - T_8). Estas respostas ao treinamento aeróbio foram acompanhadas de inalteração da hipertrofia cardíaca, mas importante aumento no "turnover" do colágeno III, com redução significativa do conteúdo de colágeno no VE (T_8). Nos WKY o treinamento também reduziu a razão Ang II/Ang (1-7) no VE, mas mais tardiamente (T_4), sem alterações marcantes no perfil oxidativo e inflamatório, na estrutura cardíaca e marcadores de hipertrofia. Em conjunto nossos resultados indicam que durante o desenvolvimento da hipertensão o desequilíbrio entre os eixos Ang II-ECA-receptor AT1 e Ang (1-7)-ECA2-receptor Mas cardíaco, com predomínio do eixo vasoconstritor, é posterior ao plasmático, conferindo ao coração certa proteção na fase inicial da hipertensão. Mostram ainda que o treinamento aeróbio ao corrigir esse desequilíbrio, reduzindo o estresse oxidativo e o perfil pró-inflamatório é essencial para evitar a progressão do remodelamento cardíaco deletério do VE e o aumento progressivo da PA observada nos SHR sedentários

Palavras-chave: Sistema renina angiotensina. Treinamento aeróbio. Estresse oxidativo. Inflamação. Remodelamento cardíaco

ABSTRACT

SILVA JÚNIOR SD. Sequential effects of aerobic training on the plasma and cardiac renin angiotensin system in SHR. Analysis of oxidative stress, inflammatory profile and cardiac remodeling. [Ph.D. thesis (Human Physiology)] São Paulo: Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo; 2016.

Hyperactivity of the renin angiotensin system (RAS) is closely associated with the development and maintenance of hypertension. In hypertensive individuals RAS enhances pro-oxidative and pro-inflammatory profile leading to the appearance of organ damage. In our study, we evaluated in male SHR and WKY rats the effects of aerobic training on the expression/activity of plasma and cardiac RAS, hemodynamic parameters, oxidative stress, inflammatory profile and cardiac remodeling. To this end, SHR and WKY were adapted to a treadmill, submitted to exercise tests and allocated to sedentary (S) or trained (T=50%-60% of maximal performance, 1hr/day, 5x/week) groups. Sequential effects of T and S protocols were evaluated at weeks 0 ($S_0=T_0$), 1 (T_1), 2 (T_2), 4 (T_4) and 8 (T_8). Our data confirmed that the chronic phase of hypertension in the SHR is accompanied by RAS hyperactivity showing in addition that plasma RAS hyperactivity appeared before activation of cardiac RAS (3 vs. 5 month, respectively). SHR vs. WKY showed at the beginning of protocols high oxidative stress, reduction or maintenance of antioxidant enzymes expression, increased inflammatory profile, cardiac hypertrophy and higher collagen deposition in the left ventricle (LV). Aerobic training in SHR promoted a prompt reduction of Ang II/Ang (1-7) ratio in heart (T_1) and plasma (T_2), with concomitant reduction of oxidative stress and posterior correction of inflammatory profile (T_4 - T_8) and augmentation of antioxidant defense (T_4 - T_8) in the LV. These training-induced responses were accompanied by unchanged cardiac hypertrophy, but increased collagen III turnover, with significant reduction of collagen content within the LV (T_8). In the WKY, training also reduced Ang II/ Ang (1-7) ratio, but later on (T_4) without important changes in the oxidative and inflammatory profile, in cardiac structure and hypertrophy markers. Together our results indicate that during the establishment of hypertension the unbalance between Ang II-ECA-AT1 receptor and Ang (1-7)-ECA2-Mas receptor axes with the predominance of the vasoconstrictor axis in the LV is posterior to changes in plasma RAS, determining some protection to the heart in the initial hypertensive phase. In addition, our data showed that aerobic training, by correcting RAS unbalance, reduces oxidative stress and pro-inflammatory profile, being essential to avoid the deleterious cardiac remodeling and the progression of arterial pressure increase observed in the sedentary SHR.

Keywords: Renin angiotensin system. Aerobic training. Oxidative stress. Inflammation. Cardiac remodeling.

1 INTRODUÇÃO

1.1 Epidemiologia da hipertensão arterial

A hipertensão arterial sistêmica (HA) é uma síndrome crônica e multifatorial caracterizada por níveis de pressão arterial elevados e sustentados. Para o diagnóstico da HA considera-se a pressão arterial sistólica (PAS) superior a 140 mm/Hg e/ou pressão arterial diastólica (PAD) superior a 90 mm/Hg, os quais devem ser mensurados por medidas repetidas, em condições ideais e em pelo menos três diferentes momentos (1,2). Devido a maior probabilidade de ocorrência de eventos cardiovasculares em valores elevados de pressão arterial, o 7^o JNC em sua nova classificação de hipertensão arterial introduziu também o termo pré-hipertensão, e reestratificou os valores de pressão arterial em outras categorias, conforme a tabela 1 (1). Na publicação mais recente do 8^o JNC, os valores diagnósticos para hipertensão arterial permaneceram inalterados (3).

Tabela 1 - Classificação da hipertensão arterial de acordo com o 7^o JNC

Estágio	PA Sistólica	PA Diastólica
Normal	< 120	< 80
Pré-hipertensão	120-139	80-89
Hipertensão estágio 1	140-159	90-99
Hipertensão estágio 2	>160	>100

Estima-se que a incidência de hipertensão arterial no Brasil ultrapassa 30% da população brasileira, podendo chegar a 50% entre os indivíduos idosos na faixa etária acima de 60 a 69 anos (2,4). Estima-se ainda que 95% dos casos de hipertensão compreendem a hipertensão primária ou essencial, ou seja, os fatores desencadeantes do desenvolvimento da hipertensão não são conhecidos (2).

Além da alta prevalência, a hipertensão arterial é um significativo fator de risco associado ao desenvolvimento de inúmeras patologias cardiovasculares, cerebrovasculares, infarto do miocárdio e insuficiência cardíaca entre outras (1–3).

1.2 Fisiopatologia da hipertensão arterial sistêmica

Devido a sua característica multifatorial, a hipertensão arterial é uma doença que apresenta alterações em diversos sistemas e mecanismos centrais e periféricos envolvidos no controle da pressão arterial (5,6). Apesar da alta complexidade na compreensão da fisiopatologia da hipertensão arterial diversos conceitos, fundamentados em evidências científicas, estão amplamente consolidados na literatura. Sabe-se que alterações do sistema nervoso central ou disfunção autonômica contribuem para aumento da atividade nervosa simpática, redução da atividade nervosa parassimpática, disfunção dos mecanismos de controle representado pelos barorreceptores, quimiorreceptores e receptores cardiopulmonares (5,7,8).

Outra característica da hipertensão arterial é o aumento da resistência periférica, desencadeada pelo próprio aumento da atividade simpática e também por alterações estruturais que levam ao aumento da razão parede luz e rarefação capilar (9,10). Além disso, observa-se também importante desequilíbrio entre fatores contráteis e vasodilatadores dependentes ou não do endotélio. O aumento da resistência periférica observada na hipertensão arterial tem grande repercussão sobre o coração devido à necessidade de maior desenvolvimento de força contrátil para atender à demanda de fluxo sanguíneo aos os diferentes tecidos do organismo (11). A manutenção crônica da sobrecarga cardíaca, associada a fatores humorais e à ativação do sistema nervoso central sobre o coração contribuem para o desenvolvimento da hipertrofia cardíaca, que pode a longo prazo evoluir para a insuficiência cardíaca (11,12).

Grande parte das alterações mencionadas acima apresentam íntima associação com o sistema renina angiotensina (SRA). Inúmeros estudos demonstram que a hipertensão arterial encontra-se associada à hiperatividade do SRA, o qual por aumento da disponibilidade da Ang II, via receptores AT₁, promove vasoconstrição, maior atividade nervosa simpática, remodelamento vascular e cardíaco, inflamação além de ser um potente estímulo para o aumento da produção de espécies reativas de oxigênio (13–15).

1.3 Sistema renina angiotensina e hipertensão arterial

O SRA é um sistema de grande complexidade envolvido no equilíbrio hidroeletrólítico, reabsorção de sódio e controle da pressão arterial, sendo a hipertensão arterial fortemente relacionada à hiperativação do SRA. Inicialmente o SRA foi descrito como um sistema humoral circulante cuja principal função relacionava-se aos efeitos vasoconstritores na vasculatura em resposta à ativação dos receptores AT₁ pela Ang II. Porém, como pode ser observado na figura 1, ao longo de anos inúmeros outros componentes do SRA foram descritos contribuindo significativamente para o aumento da complexidade no entendimento deste sistema. Sabe-se hoje que o SRA apresenta ações distintas, além de estar presente em diferentes órgãos como o encéfalo, coração, rins, vasos, etc., onde exerce ações independentes do SRA circulante. Nas seções seguintes, nossa introdução irá abordar os aspectos do SRA circulante bem como o SRA local com atenção especial ao coração. Na sequência buscaremos evidências acerca da contribuição do SRA no desenvolvimento do remodelamento cardíaco, desequilíbrio oxidativo e inflamatório de hipertensos. Por fim abordaremos o papel do exercício físico repetitivo (treinamento aeróbio) na terapêutica da hipertensão arterial.

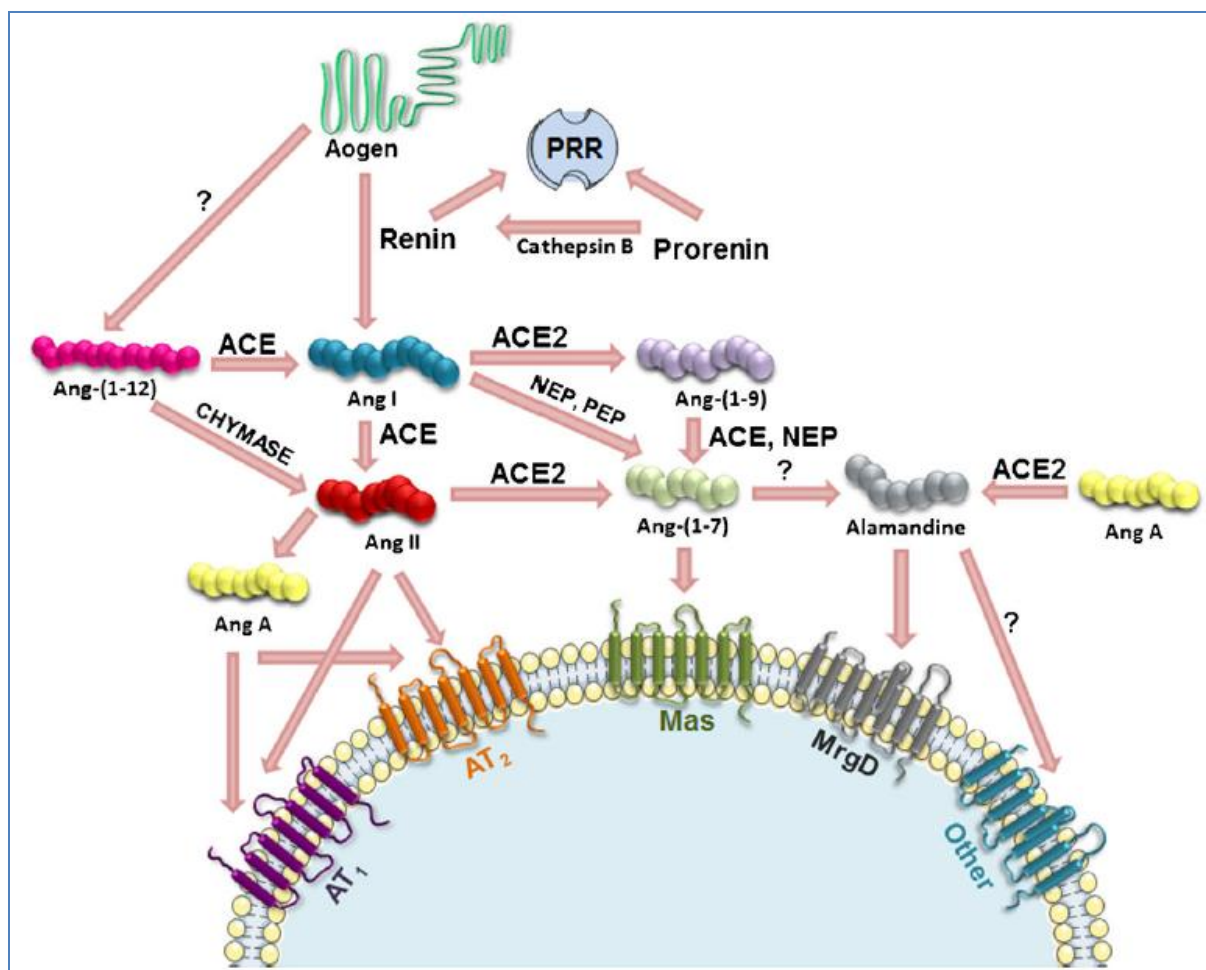


Figura 1 - Figura ilustrativa dos componentes do sistema renina angiotensina. Retirada de Etelvino et al, 2014.

1.3.1 Principais componentes do sistema renina angiotensina

No final do século XIX, dois eminentes cientistas deram o passo inicial para a compreensão de um importante sistema envolvido no controle da pressão arterial (PA) (16). Foi através dos experimentos realizados pelo fisiologista finlandês Tigerstedt juntamente com seu aluno Bergman em 1898, que se iniciou a história do SRA. Em uma série de elegantes experimentos observaram que extratos obtidos a partir do córtex de rins de coelhos, quando injetado em coelhos receptores através da veia jugular, desencadeava aumento na PA. Devido a origem renal destes extratos, eles então o denominaram de renina (16,17).

Por volta de 1940, dois grupos trabalhando de maneira independente descreveram que a renina não possuía efeito pressor direto, mas funcionava como uma enzima para um substrato até então desconhecido, mais tarde denominado de angiotensinogênio (Aogen), o componente inicial da cascata do SRA, o qual após uma série de reações enzimáticas tinha como produto uma substância vasoconstritora posteriormente denominada angiotensina II (Ang II) (18,19).

A partir destas descobertas renovou-se o interesse pelo estudo do SRA, o que contribuiu significativamente para ampliar o conhecimento deste sistema. Assim o SRA foi descrito originalmente como um sistema hormonal circulante de grande importância para a manutenção do equilíbrio hidroeletrolítico e da PA dentro dos limites da normalidade, sendo a Ang II o principal componente biologicamente ativo, através de suas ações mediadas por receptores AT_1 (18,19). De acordo com a visão clássica, o SRA tem como precursor inicial o Aogen, uma alfa 2 globulina sem atividade biológica conhecida, que no entanto é imprescindível para a geração dos peptídeos biologicamente ativos do SRA. O Aogen é sintetizado principalmente no fígado, sob a ação de diferentes hormônios, como os glicocorticóides, o hormônio tireoidiano e a própria Ang II, sendo liberado para a circulação onde é encontrado em altas concentrações (20).

Na circulação, o Aogen é então clivado pela renina, uma enzima proteolítica, produzida pelas células justaglomerulares através de uma série de reações enzimáticas. O produto translacional formado a partir do RNAm é a pré-pró-renina, um composto com uma sequência de 406 aminoácidos. No interior do retículo endoplasmático rugoso a sequência pré de 23 aminoácidos é clivada, dando origem à pró-renina. Em seguida nos grânulos secretórios do complexo de Golgi a pró-renina resultante é convertida em

renina através da clivagem do pró-segmento N-terminal de 43 aminoácidos (21). A renina é armazenada em grânulos secretórios do aparelho justaglomerular de onde é liberada para a circulação. Três são os estímulos responsáveis pela liberação de renina: hipoperfusão da arteríola aferente renal, estimulação simpática e redução da carga filtrada de sódio que alcança as células da mácula densa. Uma vez liberada na circulação a renina promove a clivagem do segmento N-terminal do Aogen. Essa interação entre renina e Aogen resulta na formação da Angiotensina I (Ang I), um decapeptídeo formado pela seguinte sequência de aminoácidos: Asp¹-Arg²-Val³-Tyr⁴-Ile⁵-His⁶-Pro⁷-Phe⁸-His⁹-Leu¹⁰ (22). A próxima etapa enzimática desta cascata é catalisada pela enzima conversora de angiotensina (ECA). A ECA promove a remoção do dipeptídeo (His⁹-Leu¹⁰), dando origem a Ang II, o octapeptídeo Asp¹-Arg²-Val³-Tyr⁴-Ile⁵-His⁶-Pro⁷-Phe⁸ (23,24).

Nos últimos anos grande importância também tem sido dada à Angiotensina (1-7) (Ang (1-7)), outro peptídeo do SRA com atividade biológica, e que antagoniza as ações desencadeadas pela Ang II por meio das ações mediadas pelo receptor Mas (25). A Ang (1-7) é um heptapeptídeo (Asp¹-Arg²-Val³-Tyr⁴-Ile⁵-His⁶-Pro⁷), que pode ser formado por pelo menos três diferentes vias enzimáticas: 1. diretamente a partir da Ang II, por ação da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA 2) um homólogo da ECA recentemente descrito (26), ou, por ação das prolilendopeptidases (PEP) e prolilcarboxipeptidase (PCP) (27); 2. A ECA 2, é também capaz de converter a Ang I em Ang (1-9), a qual é posteriormente convertida em Ang (1-7) por ação da ECA ou da endopeptidase neutra (NEP); 3. uma terceira via envolve a ação das endopeptidases teciduais PEP e NEP as quais transformam a Ang I diretamente em Ang (1-7). A Ang (1-

7) tem suas ações biológicas mediadas pelo receptor Mas, recentemente identificados (25).

1.3.2 Receptores do sistema renina angiotensina

As angiotensinas exercem suas ações biológicas através da ativação de seus respectivos receptores. As ações da Ang II são mediadas pelos receptores AT₁ e AT₂ (28) ao passo que os receptores Mas medeiam as ações da Ang (1-7) (25).

Os receptores AT₁ e AT₂ para Ang II foram clonados e farmacologicamente caracterizados no início dos anos 90, sendo ambos pertencentes ao grupo de receptores acoplados a proteína G (GPCRs) (29–32). Os receptores AT₁ apresentam 7 domínios transmembrana acoplados a proteínas G, são os principais responsáveis pelos efeitos cardiovasculares da Ang II e altamente expressos em diversos órgãos durante toda a vida. Por outro lado, os receptores AT₂ são abundantemente expressos em tecidos fetal, sendo sua expressão muito baixa em tecidos dos indivíduos adultos. Ligando-se ao receptor AT₁, a Ang II promove a ativação da proteína G, a qual irá ativar a fosfolipase-C, que por sua vez, cliva o fosfolípido de membrana, fosfatidilinositol, dando origem ao IP₃ e ao DAG. O IP₃ atua sobre receptores de IP₃ localizados no retículo endoplasmático promovendo a ativação de canais de Ca²⁺ de modo a permitir um aumento na concentração intracelular de Ca²⁺, essencial para a contração do músculo liso vascular. Por sua vez o DAG ativa a PKC, a qual promove ativação da bomba de Na⁺-H⁺, também contribuindo para o aumento do Ca²⁺ livre intracelular (15,33,34)

Originalmente, o receptor Mas foi descrito como um receptor órfão, acoplado à proteína G, com 7 domínios transmembrana e ação de proto-oncogenes (35). No entanto, estudos subsequentes indicavam o receptor Mas como um possível receptor

angiotensinérgico (36). Apesar destes indícios, o ligante para o receptor Mas permaneceu desconhecido por vários anos e somente em 2003 identificou-se a Ang (1-7) como o ligante específico dos receptores Mas, confirmando seu envolvimento com o SRA (Santos et al, 2003).

1.3.3 Ações do SRA circulante

Seguindo as evidências dos estudos pioneiros de TIGERSTEDT e BERGMAN (1898) (16), propôs-se inicialmente que o SRA era um sistema circulante hormonal fundamental ao controle da PA. De acordo com esta visão e devido ao desconhecimento de outros componentes do SRA a Ang II era considerada o único peptídeo biologicamente ativo do SRA, o qual agindo sobre receptores AT₁ localizados na musculatura lisa vascular promovia aumento na concentração de Ca²⁺ intracelular desencadeando a contração da musculatura lisa vascular com consequente aumento da resistência vascular periférica e da PA (15,34).

As ações vasoconstritoras da Ang II são notadamente percebidas quando há alteração da volemia, um potente estímulo para ativação do SRA. Em resposta à redução na pressão de perfusão renal, ao reduzido conteúdo de NaCl que alcança as células da mácula densa bem como ao aumento da atividade nervosa simpática renal há a síntese e liberação de renina pelas células do aparelho justaglomerular, passo inicial na cascata de formação da Ang II (37–39).

As ações vasoativas da Ang II têm sido também investigadas através do bloqueio farmacológico de seu receptor. Utilizando-se antagonistas do receptor AT₁ observou-se redução significativa da PA (40). Embora a Ang II seja conhecida principalmente em razão de sua ação vasoconstritora por meio do receptor AT₁, sabe-se

também que ao ligar-se aos receptores AT₂ a Ang II apresenta ações contrárias ao receptor AT₁ sendo capaz de promover vasodilatação (15,34,40).

Nos últimos anos vários outros peptídeos angiotensinérgicos com atividade biológica têm sido descritos. Nesta linha, destaca-se a Ang (1-7), peptídeo biologicamente ativo do SRA que tem sido alvo de grande interesse por inúmeros grupos de pesquisa, em razão principalmente de suas ações antagonizarem as ações da Ang II (41). Demonstrou-se, por exemplo, que a Ang (1-7) promove o relaxamento em vários leitos vasculares, incluindo as artérias coronárias e cerebrais médias de cães, a vasculatura sistêmica de felinos, a arteríola aferente renal de coelhos, os anéis aórticos de ratos e os microvasos mesentéricos de ratos normotensos e hipertensos (42–44). Muitas das ações mediadas pela Ang (1-7) são atribuídas ao aumento da produção de óxido nítrico (NO), ao ‘crosstalk’ entre Ang (1-7) e receptores B2 de bradicinina e receptores AT₂, e à ativação de prostanóides vasodilatadores. Demonstrou-se, por exemplo, que a Ang (1-7) promove o aumento do NO ao estimular a NO sintase, enzima-chave para o processo de geração de NO. A importância da bradicinina na vasodilatação à Ang (1-7) foi comprovada pelo bloqueio de seu efeito pelo HOE, um antagonista do receptor B2 (45). Outra via de ação da Ang (1-7) é através da estimulação da síntese de PGI₂, um prostanóide vasodilatador, o qual também participa das ações anti-proliferativas da Ang (1-7) nas células musculares lisas (46). Vale também destacar que o processo direto de formação de Ang (1-7) a partir da Ang II pela ação da ECA 2, tem como importante consequência a degradação da Ang II, de forma que além dos efeitos diretos da Ang (1-7) em potencializar a vasodilatação, também promove indiretamente redução da concentração e dos efeitos de Ang II (47)

1.3.4 Sistema renina angiotensina tecidual

Observações acumuladas ao longo das últimas duas décadas e possibilitadas pelo desenvolvimento de métodos bioquímicos aliados a técnicas modernas de biologia celular e molecular, evidenciaram a existência de SRA completo e operacional em diferentes tecidos como o coração, os rins, o leito vascular e o encéfalo, o que veio renovar o interesse pelo estudo do SRA (13,47,48). A proposição da existência do SRA tecidual baseia-se principalmente na presença de RNAm bem como na expressão proteica dos componentes do SRA nos diferentes órgãos. Desta maneira, a visão contemporânea descreve o SRA como um complexo sistema hormonal e tecidual, que desempenha papel fundamental na manutenção de eventos locais relacionados ao controle estrutural e funcional nos diferentes órgãos, além da manutenção da PA e do equilíbrio hidroeletrolítico (39,49).

Uma vez que Aogen é o único precursor conhecido do SRA, a confirmação da presença tecidual do SRA independente do circulante tem como requerimento obrigatório a síntese local de Aogen, condição esta que foi confirmada pela presença de RNAm em 17 diferentes tecidos provenientes de ratos (50). Contemplado essa obrigatoriedade da presença do Aogen, evidências da presença de outros componentes do SRA corroboram a existência do SRA tecidual (13,51).

No coração, a produção local de Aogen foi identificada em todos os seus constituintes, sendo também confirmada em cultura de cardiomiócitos e fibroblastos (52). Embora a presença de renina no coração tenha sido observada em alguns estudos, sua origem tem sido questionada por alguns pesquisadores (53,54). Especula-se que a renina encontrada no coração tenha origem circulatória, a qual seria captada através de receptores pró-renina ou outras proteínas de ligação para a renina (55).

Apesar desta controvérsia em relação à origem da renina cardíaca, há condições para a produção local de Ang I, que é clivada pela ECA, presente em fibroblastos cardíacos e em células endoteliais das coronárias, dando origem à Ang II (56). Além desta via clássica de formação da Ang II, o coração também expressa uma segunda enzima, a quimase, que é capaz de clivar Ang I em Ang II em substituição às ações da ECA (57). Por sua vez os receptores AT₁ e AT₂ que medeiam as ações da Ang II também estão presentes no coração (58,59). A presença do homólogo da ECA, a ECA2 é outro componente do SRA também encontrado no coração, indicando a possibilidade de produção local de Ang (1-7) (26).

Embora o foco de nosso trabalho seja o SRA cardíaco e o circulante, a compreensão da dinâmica e peculiaridades do SRA em outros órgãos é importante para o entendimento integrado das diversas ações do organismo que contribuem para a manutenção da PA bem como da homeostase do organismo. Assim em sequência apresentaremos algumas evidências que confirmam a presença do SRA em outros órgãos bem como algumas particularidades de cada tecido. Componentes do SRA também são encontrados no território vascular. Recentemente demonstramos em hipertensos e normotensos a presença de Ang II e Ang (1-7) em diferentes artérias (aorta torácica, renal, femoral e carótida), sendo concentração de ambas proporcionalmente maior nos hipertensos e cerca de 30 vezes mais elevada na artéria renal em relação às demais artérias (60). Observamos também elevada expressão proteica de Aogen nas artéria renal quando comparada à femoral (60). Tanto a expressão do RNAm do Aogen como sua expressão proteica já haviam sido previamente relatadas no endotélio e músculo liso vascular (61,62). Também a ECA encontra-se presente em altas concentrações na adventícia e em cultura de células

musculares lisas e endoteliais (62–64). Em relação à produção local de renina os estudos são ainda controversos; fato conhecido é a presença de receptores pró-renina nas células musculares lisas, as quais intermedeiam a captação de renina a partir da circulação. A presença destes componentes permite a produção local de Ang II, a qual atua preferencialmente em receptores AT₁ (61,65). A presença de Ang (1-7) bem como do receptor Mas também já foram demonstrados no leito vascular, onde facilita a função endotelial e reduz a PA por aumentar os níveis de NO e diminuir a produção de espécies reativas de oxigênio (66–69).

Embora o rim seja essencial na produção da renina circulante que é secretada a partir das células justaglomerulares para o interstício renal e para a circulação, evidências sugerem a expressão renal de outros componentes do SRA (51). RNAm de renina foi também encontrado em células do túbulo proximal MOE et al., (1993), local em que foi identificada a produção de Aogen (70–72). A ECA está presente não só nas células endoteliais da vasculatura, mas também na membrana basolateral do túbulo proximal (73). Receptores AT₁ e AT₂ encontram-se amplamente distribuídos por todo o rim (membrana luminal e basolateral dos túbulos renais, células mesangiais, fibroblastos, células musculares lisas dos vasos renais (58,74). Nos rins também se observou a presença e a funcionalidade do eixo ECA 2 - Ang (1-7) - receptor Mas, uma vez que camundongos knockout para receptor Mas exibiam hiperfiltração e microalbuminúria (75) e camundongos knockout para ECA 2 desenvolviam glomerulosclerose, albuminúria e acelerada nefropatia diabética (76–78). Observou-se ainda que a redução local de Ang II e o paralelo aumento da Ang (1-7) (efeito atribuído à ECA 2) favorecia a hemodinâmica renal (43).

No sistema nervoso central trabalhos de nosso laboratório têm indicado a expressão e funcionalidade do SRA local não só em animais normotensos, mas principalmente em indivíduos hipertensos. Observou-se em 2 modelos de hipertensão (SHR e ratos submetidos à coarctação da aorta abdominal) aumento significativo da expressão de RNAm de Aogen e AT_1 nos núcleos do trato solitário (NTS), dorso-motor da vago, bulbo rostroventrolateral e paraventricular do hipotálamo, áreas sabidamente envolvidas com o controle autonômico da circulação (79,80). Expressão aumentada de Aogen e AT_1 encontravam-se associadas ao aumento da PA, sendo acompanhados de disfunções do sistema cardiovascular como redução do ganho do nervo depressor aórtico, déficit da integração a nível do NTS, desequilíbrio simpato-vagal ao coração, prejuízo do reflexo barorreceptor e hipertonia simpática periférica (81–83). Interessante foi a observação de que a hiperatividade do SRA cerebral foi significativamente reduzida (79,80), assim como os déficits do controle cardiovascular foram corrigidos (parcial ou totalmente) pelo bloqueio crônico dos receptores AT_1 com losartan (81,83) ou treinamento aeróbio de baixa intensidade (79).

Atualmente não há dúvidas da existência do SRA nos diferentes tecidos e de sua importante contribuição na manutenção da homeostase do organismo. Deste modo, a visão contemporânea do SRA o descreve como um sistema hormonal e tecidual, que atua principalmente por meio da ação conjugada de dois eixos (47,84). O primeiro eixo é formado pela clássica via envolvendo *ECA–Ang II–receptor AT_1* , o segundo eixo compreendendo a *ECA 2–Ang (1-7)–receptor Mas*. Muitas das ações mediadas pelo eixo *ECA–Ang II–receptor AT_1* , estão amplamente consolidadas na literatura e sabe-se que elas se relacionam com efeitos vasoconstritores, proliferativos, migração celular; por outro lado o eixo *ECA 2–Ang (1-7)–receptor Mas* promove efeitos vasodilatadores e

antiproliferativos, resultando em uma contra-regulação do SRA (47,84). O equilíbrio entre as ações destes dois eixos é de extrema importância para a manutenção das diversas ações fisiológicas do SRA que contribuem para a manutenção da homeostase de organismo. No entanto, a hiperatividade do SRA, associado ao desequilíbrio entre os eixos com predomínio do eixo ECA–Ang II–receptor AT₁, contribui significativamente para o desenvolvimento e manutenção de doenças cardiovasculares, como por exemplo, a hipertensão arterial (27,49,84).

1.3.5 Envolvimento do SRA no desenvolvimento e manutenção da HA

A hiperatividade do SRA, em especial do eixo ECA–Ang II–receptor AT₁, encontra-se intimamente relacionada à hipertensão por ações desencadeadas em diversos órgãos e sistemas, levando a complicações cardiovasculares tanto em humanos como em diferentes modelos de hipertensão experimental (85). Nos vasos o aumento da expressão de Ang II encontra-se relacionado à hipertrofia/hiperplasia da musculatura lisa e ao remodelamento vascular, determinando maior razão parede/luz, o que aumenta a resistência local ao fluxo sanguíneo, contribuindo para a gênese/manutenção da hipertensão (86). No coração, a hiperatividade da Ang II está intimamente relacionada ao remodelamento cardíaco, acompanhado de respostas hipertróficas e fibróticas, o que pode conduzir à disfunção cardíaca (87,88). Nos rins, o aumento nos níveis de Ang II promove aumento da retenção de sódio (e conseqüentemente da PA), além de prejuízos funcionais e estruturais (89). Além disto, a importância do SRA renal na hipertensão é ressaltada pelo fato de que uma das isoformas da ECA - a de 90 kD, presente apenas em indivíduos hipertensos, foi identificada como um dos marcadores genéticos de hipertensão (90–93). Também no tecido cerebral a maior disponibilidade de Ang II (observada em indivíduos hipertensos e

portadores de insuficiência cardíaca) encontra-se correlacionada à hipertonia simpática e aos efeitos deletérios dela advindos (94,95).

A comprovação de que parte dos efeitos deletérios da hipertensão sobre os vasos, coração, rins e cérebro são devidos à hiperatividade do SRA veio através de observações em que o bloqueio dos efeitos da Ang II (inibidores da ECA, bloqueadores receptores AT₁) era efetivo em corrigir parcialmente a hipertrofia vascular, em reduzir o remodelamento cardíaco (96) e a disfunção renal (97–99) e em diminuir a expressão de Aogen e AT₁ em áreas cerebrais de controle autonômico simultaneamente à redução do tônus simpático ao coração e vasos (80,81). Interessante foi a observação de que no modelo de hipertensão por coarctação da aorta abdominal (em que a elevação da PA é mantida por um fator mecânico) a correção das disfunções cardiovasculares, após o bloqueio crônico dos receptores AT₁, era independente da alteração da PA, uma vez que ela era mantida elevada nos ratos coarctados tratados com losartan (80,83).

Em conjunto estas observações comprovam a hiperatividade do SRA na hipertensão e sugerem a importância da redução de sua atividade no controle da PA e na redução dos déficits funcionais. Neste contexto, a busca por medidas capazes de reduzir a atividade do SRA é de fundamental importância para reverter/minorar muito dos efeitos deletérios da hipertensão, contribuindo assim para a melhora da qualidade de vida e para a redução da morbi-mortalidade.

1.3.6 Remodelamento cardíaco: Relação entre SRA, estresse oxidativo e inflamação

O remodelamento cardíaco é um processo complexo que pode ser tanto fisiológico como patológico. Geralmente a hipertrofia fisiológica é observada em resposta a prática regular de exercício físico ou gravidez. Caracteriza-se pelo

crescimento uniforme do septo e ventrículo esquerdo, e a nível celular observa-se a adição de sarcomeros em série o que resulta no aumento da câmara do VE, ou seja a hipertrofia excêntrica. Por outro lado, a hipertrofia patológica ou concêntrica, geralmente decorrente de sobrecarga pressórica, apresenta a adição de sarcomeros em paralelo culminando na redução do tamanho da câmara cardíaca (12,100).

Existe uma tênue linha que distingue o remodelamento cardíaco compensado do patológico a qual é influenciada por uma série de mecanismos celulares e moleculares que resultam em apoptose, necrose e hipertrofia dos cardiomiócitos bem como alteração da matriz extracelular e desequilíbrio entre a síntese e degradação de colágeno, as quais podem ao final ter consequências fatais (12,101).

Embora a hiperatividade do SRA tenha grande influência no desenvolvimento do remodelamento cardíaco, cabe aqui ressaltar que em condições fisiológicas o SRA auxilia na manutenção da função cardíaca. Ao se ligar aos receptores AT₁, a Ang II tem potente efeito inotrópico positivo, mediado por seu papel no controle do transiente de Ca²⁺ durante o processo de contração cardíaca bem como na condutância elétrica nos cardiomiócitos (102,103). Este efeito é ainda potencializado pela facilitação da liberação de noradrenalina pelos terminais nervosos simpáticos que também apresentam expressão de receptores AT₁ (104)(105).

Apesar de o aumento da sobrecarga cardíaca decorrente do aumento da resistência vascular periférica ser um dos mecanismos envolvidos no desenvolvimento da hipertrofia cardíaca hipertensão arterial, o SRA influencia significativamente este processo (105). Além disso, muitas das ações do SRA no remodelamento cardíaco são devidas ao aumento do estresse oxidativo e inflamação desencadeadas pela Ang II (106).

Vários estudos suportam a constatação de que a elevação crônica de Ang II tem grande repercussão sobre as células miocárdicas, estimulando o crescimento dos cardiomiócitos, o acúmulo de matriz extracelular e a hipertrofia. A Ang II ao ligar-se aos receptores AT₁ promove seu acoplamento ao complexo de proteínas G, resultando na ativação de vias intracelulares, no aumento de processos proliferativos e inflamatórios, na síntese de colágeno e no aumento do estresse oxidativo (107). Apesar da complexidade no estudo das vias de transdução de sinais, experimentos em modelos animais já demonstram que algumas das ações da Ang II via receptor AT₁ são decorrentes da ativação das vias das proteínas quinase ativadas por mitógenos (MAPK), tirosina quinases, PI3k/AKT, PKC, PKD e alguns receptores tirosina quinases (12,100,108). A ativação destas vias de sinalização intracelular tem como resultado a fosforilação de múltiplos alvos intracelulares, como os fatores de transcrição (NFkB, NFAT, STAT, GATA 4, CREB) que são capazes de alterar a expressão de inúmeros genes regulatórios dos constituintes cardíacos (12,100,108).

Análises histológicas confirmam que a infusão de Ang II cronicamente por 14 dias é capaz de aumentar significativamente a expressão gênica e proteica de colágeno I, colágeno III, CTGF e TGF- β em camundongos *wild-type* (109). Aumento na deposição de colágeno é também observado no modelo de hipertensão espontânea (SHR) quando comparados aos WKY, seus controles normotensos (110). Além disso, a produção de metaloproteinases, enzimas envolvidas na degradação de colágeno é modulada pela Ang II (111). Outros marcadores do remodelamento cardíaco são as alterações significativas na expressão dos genes α -MHC, β -MHC, α -actina, BNP e ANP, observadas tanto no modelo SHR como em resposta à infusão de Ang II (12,110,112,113). A hipertrofia cardíaca nestes modelos experimentais é confirmada

pelo aumento da razão ventrículo esquerdo pelo comprimento da tíbia e/ou peso corporal e pelo aumento do diâmetro dos cardiomiócitos (12,110).

Apesar da Ang II ativar diretamente as vias envolvidas na hipertrofia cardíaca muito dos seus efeitos são mediados pelas espécies reativas de oxigênio (EROs). O efeito pró oxidativo da Ang II se dá principalmente através da ativação do sistema NADH/NADPH, que tem como consequência aumento da produção de espécies reativas de oxigênio como o anión superóxido (O_2^-), o peróxido de hidrogênio (H_2O_2) e o radical hidroxila (OH^\cdot) (114). De fato, a atividade da NADPH e a produção de EROs encontram-se elevadas em ratos SHR bem como em modelos de hipertensão por infusão de Ang II (115–117). Assim como Ang II, as EROs são importantes moléculas sinalizadoras capazes também de ativar as vias das MAPK, de fatores de transcrição como o NF- κ B, NFAT e assim alterar o padrão de expressão de genes relacionados a estrutura cardíaca entre outros (118).

Outra condição observada na hipertensão arterial é o elevado perfil inflamatório, associado ao aumento tanto circulante como tecidual de citocinas pró-inflamatórias (119,120). Inflamação de baixo grau de fato caracteriza a hipertensão espontânea, uma vez que SHR apresentam aumento das citocinas pró-inflamatórias (IL1- β , IL6 e TNF α) circulantes e teciduais (121). Aumento da inflamação é também observado no coração dos SHR, como confirmado pela elevada expressão de citocinas pró-inflamatórias IL1 β e TNF α , as quais são acompanhadas por aumento da fosforilação do NF- κ B (122). O aumento de citocinas pró-inflamatórias é também atribuído às ações da Ang II; além disso, a presença de hipertrofia cardíaca associada a estes fatores sugere o envolvimento da inflamação no remodelamento deletério do coração induzido pela Ang II (123,124)

Por outro lado, o eixo ECA2-Ang (1-7)-receptor Mas confere proteção ao coração prevenindo o estresse oxidativo, inflamação e o remodelamento cardíaco descompensado (125). Parte dos efeitos cardioprotetores deste eixo tem sido atribuído à formação de Ang (1-7) por ação da ECA 2, que tem como consequência a degradação e a redução da biodisponibilidade da Ang II (126,127). Além disso, a ausência de hipertrofia de cardiomiócitos e de fibrose em ratos tratados com Ang (1-7) durante infusão crônica de Ang II suportam o efeito direto da Ang (1-7) na proteção cardíaca (128). Adicionalmente, a função cardíaca de ratos, submetidos ao infarto do miocárdio associado à infusão de Ang (1-7) durante 8 semanas iniciada 2 semanas após o infarto, encontra-se preservada (129). Os efeitos da Ang (1-7) são também observados em experimentos *in vitro* onde a hipertrofia de cardiomiócitos em resposta à endotelina foi bloqueada pela presença de Ang (1-7) (130). A presença dos receptores Mas demonstra ser crucial na prevenção da deposição de colágeno e fibronectina uma vez que estes componentes encontram-se aumentados em camundongos deficientes para o receptor Mas (131). Embora os mecanismos de ação da Ang (1-7) não estejam completamente elucidados, atribui-se à Ang (1-7) ações anti-inflamatórias uma vez que a hiperexpressão de Ang (1-7) no coração de ratos submetidos a infarto do miocárdio foi acompanhado de baixos níveis das citocinas pró-inflamatórias IL-6, TNF α e aumento da citocina anti-inflamatória IL-10 (132). O efeito protetor da Ang (1-7) é também atribuído à sua ação inibitória das vias de sinalização das MAPK (ERK 1/2, P38 MAPK, JNK), JAK/STAT e PKC (133–135). Além disso, a Ang (1-7) confere ao coração proteção antioxidante por reduz a produção de EROs (133,136,137). Assim, a Ang (1-7), atuando de maneira contra-regulatória à Ang II, previne o remodelamento cardíaco

descompensando reduzindo a hipertrofia dos cardiomiócitos, a deposição de colágeno e a fibrose (125,136,138).

1.3.7 Utilização do treinamento aeróbio no tratamento da hipertensão arterial: envolvimento do SRA.

A hipertensão é uma doença que exige tratamento contínuo, incluindo abordagens farmacológicas e não farmacológicas, que não são exclusivas. O tratamento medicamentoso envolve a utilização de diuréticos, vasodilatadores, atenuadores do sistema simpático, bloqueadores de canais de cálcio e os inibidores do SRA, como os inibidores da própria renina e da ECA, além de bloqueadores dos receptores de Ang II (1,13). Por outro lado abordagens não farmacológicas envolvem mudanças no estilo de vida dentre as quais destaca-se a prática regular de exercício físico aeróbio de baixa a moderada intensidade (139).

Análises de correlação entre atividade física diária e risco de comprometimento cardiovascular na hipertensão arterial demonstraram que, independente de gênero, quanto mais treinado o indivíduo menor é o risco de apresentar hipertensão arterial e suas complicações (140). De fato, o treinamento aeróbio de baixa a moderada intensidade tem sido amplamente indicado como importante terapia coadjuvante no tratamento da hipertensão arterial e outras doenças cardiovasculares (139). Embora não se conheçam precisamente os mecanismos que modulam os efeitos benéficos do treinamento em hipertensos, diversos trabalhos têm demonstrado sua potencialidade na redução dos níveis de PA no homem (1,139) e em diferentes modelos de hipertensão, como os ratos SHR (considerados o melhor modelo de hipertensão primária do homem), além de reverter/minorar muitos dos déficits cardiovasculares induzidos pela hipertensão (9,10,60,141–145).

Trabalhos de nosso laboratório têm demonstrado que o treinamento aeróbio é uma conduta eficaz para reduzir a expressão/atividade do eixo ECA–Ang II–receptor AT_1 . Submetendo ratos SHR e WKY a um protocolo de treinamento aeróbio de baixa intensidade durante um período de 12 semanas, Felix e Michelini (2007) (79) e Chaar et al (2015) (94) observaram bradicardia de repouso, redução da PA e de sua variabilidade e aumento da variabilidade da FC (vs. respectivos controles sedentários) que foram nos SHR treinados acompanhados de completa normalização da expressão gênica/proteica do Aogen em áreas autonômicas de controle cardiovascular. Importante foi a observação de que a redução do conteúdo de Aogen nas áreas pré-autonômicas dos SHR treinados correlacionava-se com a redução do simpático vasomotor, com a redução do balanço simpato-vagal ao coração e com a queda parcial da PA observadas após treinamento (79,94).

Em trabalho recente analisamos os efeitos sequenciais do treinamento aeróbio de baixa intensidade sobre o conteúdo de angiotensinas [Ang I, Ang II e Ang (1-7)] em artérias renais, carótidas, femorais e torácicas de ratos SHR e WKY (60). No início dos protocolos (semana 0) o conteúdo de Ang II dos SHR vs WKY era mais elevado nas artérias renais, femorais e carótidas, mas semelhante na aorta torácica; já o conteúdo de Ang (1-7) era inferior nas renais e femorais dos SHR vs WKY e semelhante nas carótidas e aorta torácica. Desta forma, a razão Ang II/Ang (1-7) mostrava-se mais elevada nas artérias renais, femorais e carótidas indicando o predomínio do eixo ECA-AngII-receptor AT_1 nas artérias musculares de hipertensos em detrimento ao eixo ECA2-Ang (1-7)-receptor Mas (60). Estes dados mostrando grande variação no conteúdo endógeno de Ang II e Ang (1-7) entre os diferentes segmentos arteriais confirmam observações anteriores da grande importância do eixo vasoconstritor no tecido renal

(146,147). De grande interesse foi a observação de que o treinamento aeróbio promoveu, já ao término da 1ª semana, redução significativa do SRA vascular de hipertensos: o conteúdo de Ang II mostrava-se reduzido nas renais, carótidas, femorais (e mesmo na aorta torácica), com quedas adicionais nas semanas subsequentes em alguns segmentos. Também o conteúdo de Ang (1-7) dos SHR treinados foi reduzido a partir da 1ª semana, confirmando nossas observações anteriores sobre o efeito primordial do treinamento em reduzir a disponibilidade do Aogen, o precursor da síntese de todas as angiotensinas(79,94). A análise da razão AngII/Ang(1-7) indicou que o treinamento reduziu similarmente o conteúdo de Ang II e Ang (1-7) nas femorais, carótidas e aorta dos SHR, sem alterar o balanço, mas nas artérias renais houve queda mais acentuada do conteúdo de Ang II, com redução significativa da razão AngII/Ang(1-7), indicando que neste tecido o treinamento alterou o balanço entre os eixos, favorecendo proporcionalmente mais a atividade do eixo ECA 2-Ang (1-7)-receptor Mas. Este efeito diferencial do treinamento antecedia a queda parcial da PA, indicando que a redução da vasoconstrição renal nos SHR treinados favorecia a perfusão renal e a queda da PA (60). O treinamento também foi eficaz em reduzir o conteúdo de Ang II e Ang (1-7) nos WKY, mas mais tardiamente e sem alterar em nenhum dos segmentos vasculares o balanço entre Ang II/Ang (1-7) e os níveis pressóricos. A redução da razão Ang II/Ang (1-7) nas renais de SHR e a subsequente queda da PA apenas neste grupo sugeria uma possível relação causa-efeito, ou seja, que a redução da atividade do SRA vascular contribuía (ao lado de outros efeitos) para a redução da PA subsequente ao treinamento.

Pelo exposto depreende-se que o treinamento aeróbio de baixa intensidade é um importante modulador da expressão/atividade do SRA vascular. É bastante provável que

o treinamento também module a expressão/atividade do SRA em outros territórios, como por exemplo, o coração, os rins e o próprio SRA plasmático (49). Apesar de alguns estudos na literatura já terem demonstrado efeitos benéficos do treinamento sobre o SRA circulante e cardíaco (148,149), lacunas no conhecimento existem e muitos pontos precisam ser melhor esclarecidos. Gomes Filho et al (2008) e Zamo et al (2011) (148,149) demonstraram que SHR submetidos a treinamento de natação por 8 semanas apresentavam aumento nos níveis de Ang (1-7) e de receptores Mas no ventrículo esquerdo, redução nos níveis de Ang II circulante e queda da PA sem alteração da hipertrofia cardíaca. No entanto, desconhecem-se os mecanismos intracelulares que condicionam estas respostas. É nossa hipótese de trabalho que o treinamento possa alterar o balanço entre os eixos vasoconstritor e vasodilatador do SRA no plasma e coração dos SHR e desta forma alterar a sinalização intracelular no miócito cardíaco modificando a atividade da NADPH oxidase, a produção de EROS, a ativação de fatores de transcrição e a expressão gênica e a síntese proteica de diversos genes envolvidos na geração do perfil inflamatório e oxidativo assim como no remodelamento cardíaco. A proposta do presente trabalho é justificada pela grande potencialidade do treinamento aeróbio em modular positivamente as ações do SRA, promovendo relevantes ajustes que determinam a queda parcial da PA e a prevenção de lesão em órgãos alvos nos hipertensos assim como a melhora da função cardíaca contribuindo para a reversão dos efeitos deletérios da hipertensão.

6 CONCLUSÕES

Nossos dados confirmam que a hipertensão arterial em SHR é acompanhada de hiperativação do SRA plasmático e tecidual. No entanto demonstramos pela primeira vez que a hiperatividade do eixo Ang II – ECA – AT₁ plasmático antecede sua hiperatividade no coração de ratos SHR. Atribuímos às ações da Ang II plasmática (via receptores AT₁) o elevado estresse oxidativo e perfil pró-inflamatório assim como a deposição de colágeno no VE de SHR ao início dos protocolos (3 meses de idade). Acreditamos que o conteúdo similar de Ang II no VE de SHR-S e WKY-S aliado a ações cardioprotetoras da Ang (1-7) conferem certa proteção ao coração nesta fase da hipertensão. Já aos 5 meses de idade a manutenção do desequilíbrio Ang II / Ang (1-7) tanto plasmática quanto cardíaca que foi acompanhada nos SHR-S de agravamento do estresse oxidativo, perfil pró-inflamatório e remodelamento deletério do VE e aumento progressivo da PA.

O treinamento aeróbio nos SHR promoveu pronta redução da hiperatividade do SRA cardíaco (T₁) e plasmático (T₂) com redução simultânea do estresse oxidativo e correção mais tardia (T₄-T₈) do perfil inflamatório no VE. Estas respostas ao treinamento aeróbio foram essenciais para evitar o aumento progressivo da PA observada nos SHR-S. Contribuíram também para evitar a progressão do remodelamento deletério do VE observado nos SHR-S, preservando a funcionalidade do ventrículo esquerdo nos SHR-T.

REFERÊNCIAS*

1. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension*. 2003;42(6):1206–52.
2. Sociedade Brasileira de Cardiologia, Sociedade Brasileira de Hipertensão, Sociedade Brasileira de Nefrologia. [VI Brazilian Guidelines on Hypertension]. *Arq Bras Cardiol*. 2010;95(1 Suppl):1–51.
3. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA*. 2014;311(5):507–20.
4. Ribeiro ALP, Duncan BB, Brant LCC, Lotufo PA, Mill JG, Barreto SM. Cardiovascular Health in Brazil: Trends and Perspectives. *Circulation*. 2016;133(4):422–33.
5. Seravalle G, Mancia G, Grassi G. Role of the sympathetic nervous system in hypertension and hypertension-related cardiovascular disease. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2014;21(2):89–105.
6. Smolensky MH, Hermida RC, Portaluppi F. Circadian mechanisms of 24-hour blood pressure regulation and patterning. *Sleep Med Rev*. 2016 Mar 2;
7. Burgi K, Cavalleri MT, Alves AS, Britto LRG, Antunes VR, Michelini LC. Tyrosine hydroxylase immunoreactivity as indicator of sympathetic activity: simultaneous evaluation in different tissues of hypertensive rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2011;300(2):R264-71.
8. Cruz JC, Cavalleri MT, Ceroni A, Michelini LC. Peripheral chemoreceptors mediate training-induced plasticity in paraventricular nucleus pre-autonomic oxytocinergic neurons. *Exp Physiol*. 2013;98(2):386–96.
9. Amaral SL, Michelini LC. Effect of gender on training-induced vascular remodeling in SHR. *Braz J Med Biol Res*. 2011;44(9):814–26.
10. Amaral SL, Zorn TM, Michelini LC. Exercise training normalizes wall-to-lumen ratio of the gracilis muscle arterioles and reduces pressure in spontaneously hypertensive rats. *J Hypertens*. 2000;18(11):1563–72.
11. Chen HI. Hemodynamic mechanism of ventricular hypertrophy in hypertension. *Chin J Physiol*. 2012;55(6):369–79.
12. Bernardo BC, Weeks KL, Pretorius L, McMullen JR. Molecular distinction between physiological and pathological cardiac hypertrophy: experimental findings and therapeutic strategies. *Pharmacol Ther*. 2010;128(1):191–227.
13. Bader M. Tissue renin-angiotensin-aldosterone systems: Targets for pharmacological therapy. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2010;50:439–65.

* De acordo com:

International Committee of Medical Journal Editors. [Internet]. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. [2011 Jul 15]. Available from: http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html.

14. Paul M, Poyan Mehr A, Kreutz R. Physiology of local renin-angiotensin systems. *Physiol Rev.* 2006;86(3):747–803.
15. Touyz RM, Schiffrin EL. Signal transduction mechanisms mediating the physiological and pathophysiological actions of angiotensin II in vascular smooth muscle cells. *Pharmacol Rev.* 2000;52(4):639–72.
16. Tigersted R, Bergman P. Niere und kreilauf. *Skand Arch Physiol.* 1898;8:223–71.
17. Basso N, Terragno NA. History about the discovery of the renin-angiotensin system. *Hypertension.* 2001;38(6):1246–9.
18. Hall JE. Historical perspective of the renin-angiotensin system. *Mol Biotechnol.* 2003;24(1):27–39.
19. Skrbic R, Igic R. Seven decades of angiotensin (1939-2009). *Peptides.* 2009;30(10):1945–50.
20. Ben-Ari ET, Garrison JC. Regulation of angiotensinogen mRNA accumulation in rat hepatocytes. *Am J Physiol.* 1988;255(1 Pt 1):E70-9.
21. Peart WS. Evolution of renin. *Hypertension.* 1991;18(5 Suppl):III100-108.
22. James MN, Sielecki AR. Stereochemical analysis of peptide bond hydrolysis catalyzed by the aspartic proteinase penicillopepsin. *Biochemistry.* 1985;24(14):3701–13.
23. Skeggs LT, Lentz KE, Kahn JR, Shumway NP, Woods KR. The amino acid sequence of hypertensin. II. *J Exp Med.* 1956;104(2):193–7.
24. Turner AJ, Hooper NM. The angiotensin-converting enzyme gene family: genomics and pharmacology. *Trends Pharmacol Sci.* 2002;23(4):177–83.
25. Santos RAS, Simoes e Silva AC, Maric C, Silva DMR, Machado RP, de Buhr I, et al. Angiotensin-(1-7) is an endogenous ligand for the G protein-coupled receptor Mas. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2003;100(14):8258–63.
26. Donoghue M, Hsieh F, Baronas E, Godbout K, Gosselin M, Stagliano N, et al. A novel angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase (ACE2) converts angiotensin I to angiotensin 1-9. *Circ Res.* 2000;87(5):E1-E9.
27. Ferrario CM, Chappell MC, Dean RH, Iyer SN. Novel angiotensin peptides regulate blood pressure, endothelial function, and natriuresis. *J Am Soc Nephrol.* 1998;9(9):1716–22.
28. Turner AJ. Exploring the structure and function of zinc metallopeptidases: old enzymes and new discoveries. *Biochem Soc Trans.* 2003;31(Pt 3):723–7.
29. Kambayashi Y, Bardhan S, Takahashi K, Tsuzuki S, Inui H, Hamakubo T, et al. Molecular cloning of a novel angiotensin II receptor isoform involved in phosphotyrosine phosphatase inhibition. *J Biol Chem.* 1993;268(33):24543–6.
30. Mukoyama M, Nakajima M, Horiuchi M, Sasamura H, Pratt RE, Dzau VJ. Expression cloning of type 2 angiotensin II receptor reveals a unique class of seven-transmembrane receptors. *J Biol Chem.* 1993;268(33):24539–42.
31. Murphy TJ, Alexander RW, Griendling KK, Runge MS, Bernstein KE. Isolation of a cDNA encoding the vascular type-1 angiotensin II receptor. *Nature.* 1991;351(6323):233–6.

32. Sasaki K, Yamano Y, Bardhan S, Iwai N, Murray JJ, Hasegawa M, et al. Cloning and expression of a complementary DNA encoding a bovine adrenal angiotensin II type-1 receptor. *Nature*. 1991;351(6323):230–3.
33. de Gasparo M, Catt KJ, Inagami T, Wright JW, Unger T. International union of pharmacology. XXIII. The angiotensin II receptors. *Pharmacol Rev*. 2000;52(3):415–72.
34. Touyz RM, Berry C. Recent advances in angiotensin II signaling. *Braz J Med Biol Res*. 2002;35(9):1001–15.
35. Young D, Waitches G, Birchmeier C, Fasano O, Wigler M. Isolation and characterization of a new cellular oncogene encoding a protein with multiple potential transmembrane domains. *Cell*. 1986;45(5):711–9.
36. Jackson TR, Blair LA, Marshall J, Goedert M, Hanley MR. The mas oncogene encodes an angiotensin receptor. *Nature*. 1988;335(6189):437–40.
37. Cheng Q, Leung PS. An update on the islet renin-angiotensin system. *Peptides*. 2011;32(5):1087–95.
38. Griendling KK, Murphy TJ, Alexander RW. Molecular biology of the renin-angiotensin system. *Circulation*. 1993;87(6):1816–28.
39. Nguyen Dinh Cat A, Touyz RM. A new look at the renin-angiotensin system--focusing on the vascular system. *Peptides*. 2011;32(10):2141–50.
40. Unger T, Paulis L, Sica DA. Therapeutic perspectives in hypertension: novel means for renin-angiotensin-aldosterone system modulation and emerging device-based approaches. *Eur Heart J*. 2011;32(22):2739–47.
41. Ferreira AJ, Santos RA. Cardiovascular actions of angiotensin-(1-7). *Braz J Med Biol Res*. 2005;38(4):499–507.
42. Fernandes L, Fortes ZB, Nigro D, Tostes RC, Santos RA, Catelli De Carvalho MH. Potentiation of bradykinin by angiotensin-(1-7) on arterioles of spontaneously hypertensive rats studied in vivo. *Hypertension*. 2001;37(2 Pt 2):703–9.
43. Ren Y, Garvin JL, Carretero OA. Vasodilator action of angiotensin-(1-7) on isolated rabbit afferent arterioles. *Hypertension*. 2002;39(3):799–802.
44. Santos RA, Campagnole-Santos MJ, Andrade SP. Angiotensin-(1-7): an update. *Regul Pept*. 2000;91(1–3):45–62.
45. Brosnihan KB, Li P, Ferrario CM. Angiotensin-(1-7) dilates canine coronary arteries through kinins and nitric oxide. *Hypertension*. 1996;27(3 Pt 2):523–8.
46. Muthalif MM, Benter IF, Uddin MR, Harper JL, Malik KU. Signal transduction mechanisms involved in angiotensin-(1-7)-stimulated arachidonic acid release and prostanoid synthesis in rabbit aortic smooth muscle cells. *J Pharmacol Exp Ther*. 1998;284(1):388–98.
47. Ferrario CM, Chappell MC, Tallant EA, Brosnihan KB, Diz DI. Counterregulatory actions of angiotensin-(1-7). *Hypertension*. 1997;30(3 Pt 2):535–41.
48. Ferrario CM. Angiotensin-converting enzyme 2 and angiotensin-(1-7): an evolving story in cardiovascular regulation. *Hypertension*. 2006;47(3):515–21.

49. Bader M, Ganten D. Update on tissue renin-angiotensin systems. *J Mol Med.* 2008;86(6):615–21.
50. Campbell DJ, Habener JF. Angiotensinogen gene is expressed and differentially regulated in multiple tissues of the rat. *J Clin Invest.* 1986;78(1):31–9.
51. Bader M, Ganten D. Regulation of renin: new evidence from cultured cells and genetically modified mice. *J Mol Med.* 2000;78(3):130–9.
52. Campbell DJ, Habener JF. Angiotensinogen gene is expressed and differentially regulated in multiple tissues of the rat. *J Clin Invest.* 1986;78(1):31–9.
53. Endo-Mochizuki Y, Mochizuki N, Sawa H, Takada A, Okamoto H, Kawaguchi H, et al. Expression of renin and angiotensin-converting enzyme in human hearts. *Heart Vessels.* 1995;10(6):285–93.
54. Paul M, Wagner D, Metzger R, Ganten D, Lang RE, Suzuki F, et al. Quantification of renin mRNA in various mouse tissues by a novel solution hybridization assay. *J Hypertens.* 1988;6(3):247–52.
55. Peters J, Farrenkopf R, Clausmeyer S, Zimmer J, Kantachavesiri S, Sharp MGF, et al. Functional significance of prorenin internalization in the rat heart. *Circ Res.* 2002;90(10):1135–41.
56. Katwa LC, Ratajska A, Cleutjens JP, Sun Y, Zhou G, Lee SJ, et al. Angiotensin converting enzyme and kininase-II-like activities in cultured valvular interstitial cells of the rat heart. *Cardiovasc Res.* 1995;29(1):57–64.
57. Urata H, Strobel F, Ganten D. Widespread tissue distribution of human chymase. *J Hypertens Suppl.* 1994;12(9):S17-22.
58. Allen AM, Zhuo J, Mendelsohn FA. Localization and function of angiotensin AT1 receptors. *Am J Hypertens.* 2000;13(1 Pt 2):31S–8S.
59. Saito K, Gutkind JS, Saavedra JM. Angiotensin II binding sites in the conduction system of rat hearts. *Am J Physiol.* 1987;253(6 Pt 2):H1618-22.
60. Silva SD, Zampieri TT, Ruggeri A, Ceroni A, Aragão DS, Fernandes FB, et al. Downregulation of the vascular renin-angiotensin system by aerobic training - focus on the balance between vasoconstrictor and vasodilator axes -. *Circ J.* 2015;79(6):1372–80.
61. Müller DN, Hilgers KF, Bohlender J, Lippoldt A, Wagner J, Fischli W, et al. Effects of human renin in the vasculature of rats transgenic for human angiotensinogen. *Hypertension.* 1995;26(2):272–8.
62. Naftilan AJ. Role of the tissue renin-angiotensin system in vascular remodeling and smooth muscle cell growth. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 1994;3(2):218–27.
63. Dzau VJ. Multiple pathways of angiotensin production in the blood vessel wall: evidence, possibilities and hypotheses. *J Hypertens.* 1989;7(12):933–6.
64. Ekker M, Tronik D, Rougeon F. Extra-renal transcription of the renin genes in multiple tissues of mice and rats. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1989;86(13):5155–8.
65. Hilgers KF, Kuczera M, Wilhelm MJ, Wiecek A, Ritz E, Ganten D, et al. Angiotensin formation in the isolated rat hindlimb. *J Hypertens.* 1989;7(10):789–98.

66. Alenina N, Xu P, Rentzsch B, Patkin EL, Bader M. Genetically altered animal models for Mas and angiotensin-(1-7). *Exp Physiol*. 2008;93(5):528–37.
67. Rabelo LA, Xu P, Todiras M, Sampaio WO, Buttgerit J, Bader M, et al. Ablation of angiotensin (1-7) receptor Mas in C57Bl/6 mice causes endothelial dysfunction. *J Am Soc Hypertens*. 2000;2(6):418–24.
68. Sampaio WO, Henrique de Castro C, Santos RAS, Schiffrin EL, Touyz RM. Angiotensin-(1-7) counterregulates angiotensin II signaling in human endothelial cells. *Hypertension*. 2007;50(6):1093–8.
69. Xu P, Costa-Goncalves AC, Todiras M, Rabelo LA, Sampaio WO, Moura MM, et al. Endothelial dysfunction and elevated blood pressure in MAS gene-deleted mice. *Hypertension*. 2008;51(2):574–80.
70. Darby IA, Sernia C. In situ hybridization and immunohistochemistry of renal angiotensinogen in neonatal and adult rat kidneys. *Cell Tissue Res*. 1995;281(2):197–206.
71. Gomez RA, Lynch KR, Chevalier RL, Everett AD, Johns DW, Wilfong N, et al. Renin and angiotensinogen gene expression and intrarenal renin distribution during ACE inhibition. *Am J Physiol*. 1988;254(6 Pt 2):F900-906.
72. Ingelfinger JR, Zuo WM, Fon EA, Ellison KE, Dzau VJ. In situ hybridization evidence for angiotensinogen messenger RNA in the rat proximal tubule. An hypothesis for the intrarenal renin angiotensin system. *J Clin Invest*. 1990;85(2):417–23.
73. Schulz WW, Hagler HK, Buja LM, Erdös EG. Ultrastructural localization of angiotensin I-converting enzyme (EC 3.4.15.1) and neutral metalloendopeptidase (EC 3.4.24.11) in the proximal tubule of the human kidney. *Lab Invest*. 1988;59(6):789–97.
74. Miyata N, Park F, Li XF, Cowley AW. Distribution of angiotensin AT1 and AT2 receptor subtypes in the rat kidney. *Am J Physiol*. 1999;277(3 Pt 2):F437-446.
75. Pinheiro SVB, Ferreira AJ, Kitten GT, da Silveira KD, da Silva DA, Santos SHS, et al. Genetic deletion of the angiotensin-(1-7) receptor Mas leads to glomerular hyperfiltration and microalbuminuria. *Kidney Int*. 2009;75(11):1184–93.
76. Oudit GY, Herzenberg AM, Kassiri Z, Wong D, Reich H, Khokha R, et al. Loss of angiotensin-converting enzyme-2 leads to the late development of angiotensin II-dependent glomerulosclerosis. *Am J Pathol*. 2006;168(6):1808–20.
77. Tikellis C, Bialkowski K, Pete J, Sheehy K, Su Q, Johnston C, et al. ACE2 deficiency modifies renoprotection afforded by ACE inhibition in experimental diabetes. *Diabetes*. 2008;57(4):1018–25.
78. Wong DW, Oudit GY, Reich H, Kassiri Z, Zhou J, Liu QC, et al. Loss of angiotensin-converting enzyme-2 (Ace2) accelerates diabetic kidney injury. *Am J Pathol*. 2007;171(2):438–51.
79. Felix JVC, Michelini LC. Training-induced pressure fall in spontaneously hypertensive rats is associated with reduced angiotensinogen mRNA expression within the nucleus tractus solitarii. *Hypertension*. 2007;50(4):780–5.
80. Sangaleti CT, Crescenzi A, Michelini LC. Endogenous angiotensin and pressure modulate brain angiotensinogen and AT1A mRNA expression. *Hypertension*. 2004;43(2):317–23.

81. Bezerra SM, dos Santos CM, Moreira ED, Krieger EM, Michelini LC. Chronic AT(1) receptor blockade alters autonomic balance and sympathetic responses in hypertension. *Hypertension*. 2001;38(3 Pt 2):569–75.
82. Michelini LC, Bonagamba LG. Angiotensin II as a modulator of baroreceptor reflexes in the brainstem of conscious rats. *Hypertension*. 1990;15(2 Suppl):I45-50.
83. dos Santos CM, Moreira ED, Krieger EM, Michelini LC. Chronic AT1 receptor blockade alters aortic nerve activity in hypertension. *Hypertension*. 1998;31(4):973–7.
84. Iwai M, Horiuchi M. Devil and angel in the renin-angiotensin system: ACE-angiotensin II-AT1 receptor axis vs. ACE2-angiotensin-(1-7)-Mas receptor axis. *Hypertens Res*. 2009;32(7):533–6.
85. Ribeiro FA, Florencio L. Bloqueio farmacológico do sistema renina angiotensina-aldosterona: inibição da enzima de conversão e antagonismo do receptor AT1. *Revista Brasileira de Hipertensão*. 2000;3:293–302.
86. Mulvany MJ. Small artery remodeling and significance in the development of hypertension. *News Physiol Sci*. 2002;17:105–9.
87. Crowley SD, Gurley SB, Herrera MJ, Ruiz P, Griffiths R, Kumar AP, et al. Angiotensin II causes hypertension and cardiac hypertrophy through its receptors in the kidney. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2006;103(47):17985–90.
88. Kawano H, Do YS, Kawano Y, Starnes V, Barr M, Law RE, et al. Angiotensin II has multiple profibrotic effects in human cardiac fibroblasts. *Circulation*. 2000;101(10):1130–7.
89. Kobori H, Nangaku M, Navar LG, Nishiyama A. The intrarenal renin-angiotensin system: from physiology to the pathobiology of hypertension and kidney disease. *Pharmacol Rev*. 2007;59(3):251–87.
90. Casarini DE, Carmona AK, Plavnik FL, Zanella MT, Juliano L, Ribeiro AB. Calcium channel blockers as inhibitors of angiotensin I-converting enzyme. *Hypertension*. 1995;26(6 Pt 2):1145–8.
91. Casarini DE, Plavnik FL, Zanella MT, Marson O, Krieger JE, Hirata IY, et al. Angiotensin converting enzymes from human urine of mild hypertensive untreated patients resemble the N-terminal fragment of human angiotensin I-converting enzyme. *Int J Biochem Cell Biol*. 2001;33(1):75–85.
92. Marques GDM, Quinto BMR, Plavnik FL, Krieger JE, Marson O, Casarini DE. N-domain angiotensin I-converting enzyme with 80 kDa as a possible genetic marker of hypertension. *Hypertension*. 2003;42(4):693–701.
93. Teixeira AMS, Plavnik FL, Fernandes FB, Marson O, Christofalo DMJ, Ajzen SA, et al. Association of urinary 90 kDa angiotensin- converting enzyme with family history of hypertension and endothelial function in normotensive individuals. *Braz J Med Biol Res*. 2008;41(5):351–6.
94. Chaar LJ, Alves TP, Batista Junior AM, Michelini LC. Early Training-Induced Reduction of Angiotensinogen in Autonomic Areas-The Main Effect of Exercise on Brain Renin-Angiotensin System in Hypertensive Rats. *PLoS ONE*. 2015;10(9):e0137395.

95. Zucker IH, Schultz HD, Patel KP, Wang W, Gao L. Regulation of central angiotensin type 1 receptors and sympathetic outflow in heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2009;297(5):H1557-H66.
96. Shimizu M, Tanaka R, Uchida M, Orito K, Shimamura S, Yamane Y. Effect of Angiotensin II Type 1 receptor blocker on cardiac angiotensin-converting enzyme and chymase-like activities, and cardiac fibrosis in cardiomyopathic hamsters. *J Vet Med Sci*. 2006;68(3):227–33.
97. Nakamura Y, Ono H, Zhou X, Frohlich ED. Angiotensin type 1 receptor antagonism and ACE inhibition produce similar renoprotection in N(omega)-nitro-L>-arginine methyl ester/spontaneously hypertensive rats. *Hypertension*. 2001;37(5):1262–7.
98. Pu Q, Larouche I, Schiffrin EL. Effect of dual angiotensin converting enzyme/neutral endopeptidase inhibition, angiotensin converting enzyme inhibition, or AT1 antagonism on coronary microvasculature in spontaneously hypertensive rats. *Am J Hypertens*. 2003;16(11 Pt 1):931–7.
99. Teng J, Fukuda N, Suzuki R, Takagi H, Ikeda Y, Tahira Y, et al. Inhibitory effect of a novel angiotensin II type 1 receptor antagonist RNH-6270 on growth of vascular smooth muscle cells from spontaneously hypertensive rats: different anti-proliferative effect to angiotensin-converting enzyme inhibitor. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2002;39(2):161–71.
100. Heineke J, Molkentin JD. Regulation of cardiac hypertrophy by intracellular signalling pathways. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2006;7(8):589–600.
101. Dasgupta C, Zhang L. Angiotensin II receptors and drug discovery in cardiovascular disease. *Drug Discov Today*. 2011;16(1–2):22–34.
102. Dempsey PJ, McCallum ZT, Kent KM, Cooper T. Direct myocardial effects of angiotensin II. *Am J Physiol*. 1971;220(2):477–81.
103. Koch-Weser J. MYOCARDIAL ACTIONS OF ANGIOTENSIN. *Circ Res*. 1964;14:337–44.
104. Moura D, Pinheiro H, Paiva MQ, Guimarães S. Prejunctional effects of angiotensin II and bradykinin in the heart and blood vessels. *J Auton Pharmacol*. 1999;19(6):321–5.
105. Devereux RB, Pickering TG, Harshfield GA, Kleinert HD, Denby L, Clark L, et al. Left ventricular hypertrophy in patients with hypertension: importance of blood pressure response to regularly recurring stress. *Circulation*. 1983;68(3):470–6.
106. Briones AM, Touyz RM. Oxidative stress and hypertension: current concepts. *Curr Hypertens Rep*. 2010;12(2):135–42.
107. Mehta PK, Griendling KK. Angiotensin II cell signaling: physiological and pathological effects in the cardiovascular system. *Am J Physiol, Cell Physiol*. 2007;292(1):C82-97.
108. Yin G, Yan C, Berk BC. Angiotensin II signaling pathways mediated by tyrosine kinases. *Int J Biochem Cell Biol*. 2003;35(6):780–3.
109. Sriramula S, Francis J. Tumor Necrosis Factor - Alpha Is Essential for Angiotensin II-Induced Ventricular Remodeling: Role for Oxidative Stress. *PLoS ONE*. 2015;10(9):e0138372.

110. Rossoni LV, Oliveira RAF, Caffaro RR, Miana M, Sanz-Rosa D, Koike MK, et al. Cardiac benefits of exercise training in aging spontaneously hypertensive rats. *J Hypertens.* 2011;29(12):2349–58.
111. Libby P, Lee RT. Matrix matters. *Circulation.* 2000;102(16):1874–6.
112. Kim S, Ohta K, Hamaguchi A, Yukimura T, Miura K, Iwao H. Angiotensin II induces cardiac phenotypic modulation and remodeling in vivo in rats. *Hypertension.* 1995;25(6):1252–9.
113. Suo M, Hautala N, Földes G, Szokodi I, Tóth M, Leskinen H, et al. Posttranscriptional control of BNP gene expression in angiotensin II-induced hypertension. *Hypertension.* 2002;39(3):803–8.
114. Farag E, Maheshwari K, Morgan J, Sakr Esa WA, Doyle DJ. An update of the role of renin angiotensin in cardiovascular homeostasis. *Anesth Analg.* 2015;120(2):275–92.
115. Cifuentes ME, Rey FE, Carretero OA, Pagano PJ. Upregulation of p67(phox) and gp91(phox) in aortas from angiotensin II-infused mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2000;279(5):H2234-H40.
116. Heymes C, Bendall JK, Ratajczak P, Cave AC, Samuel J-L, Hasenfuss G, et al. Increased myocardial NADPH oxidase activity in human heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41(12):2164–71.
117. Kakishita M, Nakamura K, Asanuma M, Morita H, Saito H, Kusano K, et al. Direct evidence for increased hydroxyl radicals in angiotensin II-induced cardiac hypertrophy through angiotensin II type 1a receptor. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2003;42 Suppl 1:S67-70.
118. Garrido AM, Griendling KK. NADPH oxidases and angiotensin II receptor signaling. *Mol Cell Endocrinol.* 2009;302(2):148–58.
119. Agarwal D, Haque M, Sriramula S, Mariappan N, Pariaut R, Francis J. Role of proinflammatory cytokines and redox homeostasis in exercise-induced delayed progression of hypertension in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension.* 2009;54(6):1393–400.
120. Briones AM, Touyz RM. Moderate exercise decreases inflammation and oxidative stress in hypertension: but what are the mechanisms? *Hypertension.* 2009;54(6):1206–8.
121. Sanz-Rosa D, Oubiña MP, Cediel E, de Las Heras N, Vegazo O, Jiménez J, et al. Effect of AT1 receptor antagonism on vascular and circulating inflammatory mediators in SHR: role of NF-kappaB/IkappaB system. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2005;288(1):H111-H5.
122. Echem C, Bomfim GF, Ceravolo GS, Oliveira MA, Santos-Eichler RA, Bechara LR, et al. Anti-toll like receptor 4 (TLR4) therapy diminishes cardiac remodeling regardless of changes in blood pressure in spontaneously hypertensive rats (SHR). *Int J Cardiol.* 2015;187:243–5.
123. Jia L, Li Y, Xiao C, Du J. Angiotensin II induces inflammation leading to cardiac remodeling. *Front Biosci (Landmark Ed).* 2012;17:221–31.
124. Wang Y, Li Y, Wu Y, Jia L, Wang J, Xie B, et al. 5TNF- α and IL-1 β neutralization ameliorates angiotensin II-induced cardiac damage in male mice. *Endocrinology.* 2014;155(7):2677–87.
125. Simões e Silva AC, Silveira KD, Ferreira AJ, Teixeira MM. ACE2, angiotensin-(1-7) and Mas receptor axis in inflammation and fibrosis. *Br J Pharmacol.* 2013;169(3):477–92.

126. Rice GI, Thomas DA, Grant PJ, Turner AJ, Hooper NM. Evaluation of angiotensin-converting enzyme (ACE), its homologue ACE2 and neprilysin in angiotensin peptide metabolism. *Biochem J.* 2004;383(Pt 1):45–51.
127. Vickers C, Hales P, Kaushik V, Dick L, Gavin J, Tang J, et al. Hydrolysis of biological peptides by human angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase. *J Biol Chem.* 2002;277(17):14838–43.
128. Grobe JL, Mecca AP, Lingis M, Shenoy V, Bolton TA, Machado JM, et al. Prevention of angiotensin II-induced cardiac remodeling by angiotensin-(1-7). *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2007;292(2):H736-742.
129. Loot AE, Roks AJM, Henning RH, Tio RA, Suurmeijer AJH, Boomsma F, et al. Angiotensin-(1-7) attenuates the development of heart failure after myocardial infarction in rats. *Circulation.* 2002;105(13):1548–50.
130. Tallant EA, Ferrario CM, Gallagher PE. Angiotensin-(1-7) inhibits growth of cardiac myocytes through activation of the mas receptor. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2005;289(4):H1560-H6.
131. Gava E, de Castro CH, Ferreira AJ, Colleta H, Melo MB, Alenina N, et al. Angiotensin-(1-7) receptor Mas is an essential modulator of extracellular matrix protein expression in the heart. *Regul Pept.* 2012;175(1–3):30–42.
132. Qi Y, Shenoy V, Wong F, Li H, Afzal A, Mocco J, et al. Lentivirus-mediated overexpression of angiotensin-(1-7) attenuated ischaemia-induced cardiac pathophysiology. *Exp Physiol.* 2011;96(9):863–74.
133. Zhong J, Basu R, Guo D, Chow FL, Byrns S, Schuster M, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 suppresses pathological hypertrophy, myocardial fibrosis, and cardiac dysfunction. *Circulation.* 2010;122(7):717–28, 18 p following 728.
134. Ferreira AJ, Shenoy V, Qi Y, Fraga-Silva RA, Santos RAS, Katovich MJ, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 activation protects against hypertension-induced cardiac fibrosis involving extracellular signal-regulated kinases. *Exp Physiol.* 2011;96(3):287–94.
135. McCollum LT, Gallagher PE, Tallant EA. Angiotensin-(1-7) abrogates mitogen-stimulated proliferation of cardiac fibroblasts. *Peptides.* 2012;34(2):380–8.
136. McKinney CA, Fattah C, Loughrey CM, Milligan G, Nicklin SA. Angiotensin-(1-7) and angiotensin-(1-9): function in cardiac and vascular remodelling. *Clin Sci.* 2014;126(12):815–27.
137. Lin L, Liu X, Xu J, Weng L, Ren J, Ge J, et al. Mas receptor mediates cardioprotection of angiotensin-(1-7) against Angiotensin II-induced cardiomyocyte autophagy and cardiac remodelling through inhibition of oxidative stress. *J Cell Mol Med.* 2016;20(1):48–57.
138. Mercure C, Yogi A, Callera GE, Aranha AB, Bader M, Ferreira AJ, et al. Angiotensin(1-7) blunts hypertensive cardiac remodeling by a direct effect on the heart. *Circ Res.* 2008;103(11):1319–26.
139. Pescatello LS, Franklin BA, Fagard R, Farquhar WB, Kelley GA, Ray CA, et al. American College of Sports Medicine position stand. Exercise and hypertension. *Med Sci Sports Exerc.* 2004;36:533–53.

140. Barengo NC, Hu G, Kastarinen M, Lakka TA, Pekkarinen H, Nissinen A, et al. Low physical activity as a predictor for antihypertensive drug treatment in 25-64-year-old populations in eastern and south-western Finland. *J Hypertens*. 2005;23(2):293–9.
141. Adams RH, Alitalo K. Molecular regulation of angiogenesis and lymphangiogenesis. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2007;8(6):464–78.
142. Amaral SL, Silveira NP, Zorn TM, Michelini LC. Exercise training causes skeletal muscle venular growth and alters hemodynamic responses in spontaneously hypertensive rats. *J Hypertens*. 2001;19(5):931–40.
143. Ceroni A, Chaar LJ, Bombein RL, Michelini LC. Chronic absence of baroreceptor inputs prevents training-induced cardiovascular adjustments in normotensive and spontaneously hypertensive rats. *Exp Physiol*. 2009;94(6):630–40.
144. Masson GS, Costa TSR, Yshii L, Fernandes DC, Soares PPS, Laurindo FR, et al. Time-Dependent Effects of Training on Cardiovascular Control in Spontaneously Hypertensive Rats: Role for Brain Oxidative Stress and Inflammation and Baroreflex Sensitivity. *PLoS One* [Internet]. 2014 May 1 [cited 2014 Oct 21];9(5). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4006803/>
145. Melo RM, Martinho E, Michelini LC. Training-induced, pressure-lowering effect in SHR: wide effects on circulatory profile of exercised and nonexercised muscles. *Hypertension*. 2003;42(4):851–7.
146. Campbell DJ, Duncan AM, Kladis A, Harrap SB. Angiotensin peptides in spontaneously hypertensive and normotensive Donryu rats. *Hypertension*. 1995;25(5):928–34.
147. Ronchi FA, Andrade MCC, Carmona AK, Krieger JE, Casarini DE. N-domain angiotensin-converting enzyme isoform expression in tissues of Wistar and spontaneously hypertensive rats. *J Hypertens*. 2005;23(10):1869–78.
148. Gomes-Filho A, Ferreira AJ, Santos SHS, Neves SRS, Silva Camargos ER, Becker LK, et al. Selective increase of angiotensin(1-7) and its receptor in hearts of spontaneously hypertensive rats subjected to physical training. *Exp Physiol*. 2008;93(5):589–98.
149. Zamo FS, Barauna VG, Chiavegatto S, Irigoyen MC, Oliveira EM. The renin-angiotensin system is modulated by swimming training depending on the age of spontaneously hypertensive rats. *Life Sci*. 2011;89(3–4):93–9.
150. Higa-Taniguchi KT, Felix JVC, Michelini LC. Brainstem oxytocinergic modulation of heart rate control in rats: effects of hypertension and exercise training. *Exp Physiol*. 2009;94(11):1103–13.
151. Coimbra R, Sanchez LS, Potenza JM, Rossoni LV, Amaral SL, Michelini LC. Is gender crucial for cardiovascular adjustments induced by exercise training in female spontaneously hypertensive rats? *Hypertension*. 2008;52(3):514–21.
152. Melo RM, Martinho E, Michelini LC. Training-induced, pressure-lowering effect in SHR: wide effects on circulatory profile of exercised and nonexercised muscles. *Hypertension*. 2003;42(4):851–7.
153. Richardson RS, Wagner H, Mudaliar SR, Saucedo E, Henry R, Wagner PD. Exercise adaptation attenuates VEGF gene expression in human skeletal muscle. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2000;279(2):H772-H8.

154. 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. *J Pharmacol Exp Ther.* 1997;281(2):775–84.
155. Ramos A, Berton O, Mormède P, Chaouloff F. A multiple-test study of anxiety-related behaviours in six inbred rat strains. *Behav Brain Res.* 1997;85(1):57–69.
156. Cornelissen VA, Goetschalckx K, Verheyden B, Aubert AE, Arnout J, Persu A, et al. Effect of endurance training on blood pressure regulation, biomarkers and the heart in subjects at a higher age. *Scand J Med Sci Sports.* 2011;21(4):526–34.
157. Vêras-Silva AS, Mattos KC, Gava NS, Brum PC, Negrão CE, Krieger EM. Low-intensity exercise training decreases cardiac output and hypertension in spontaneously hypertensive rats. *Am J Physiol.* 1997;273(6 Pt 2):H2627-H31.
158. Negrão CE, Moreira ED, Brum PC, Denadai ML, Krieger EM. Vagal and sympathetic control of heart rate during exercise by sedentary and exercise-trained rats. *Braz J Med Biol Res.* 1992;25(10):1045–52.
159. Boyett MR. “And the beat goes on.” The cardiac conduction system: the wiring system of the heart. *Exp Physiol.* 2009;94(10):1035–49.
160. D’Souza A, Bucchi A, Johnsen AB, Logantha SJRJ, Monfredi O, Gianni J, et al. Exercise training reduces resting heart rate via downregulation of the funny channel HCN4. *Nat Commun.* 2014;5:3775.
161. Gava NS, Vêras-Silva AS, Negrão CE, Krieger EM. Low-intensity exercise training attenuates cardiac beta-adrenergic tone during exercise in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension.* 1995;26(6 Pt 2):1129–33.
162. Higa KT, Mori E, Viana FF, Morris M, Michelini LC. Baroreflex control of heart rate by oxytocin in the solitary-vagal complex. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2002;282(2):R537-R45.
163. Michelini LC. Differential effects of vasopressinergic and oxytocinergic pre-autonomic neurons on circulatory control: reflex mechanisms and changes during exercise. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2007;34(4):369–76.
164. Clausen JP. Effect of physical training on cardiovascular adjustments to exercise in man. *Physiol Rev.* 1977;57(4):779–815.
165. Folkow B. Comments on “endpoints in hypertension”: peripheral resistance vessels--though mainly on their involvement as “starting-points.” *Blood Press Suppl.* 1997;2:34–8.
166. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2013;34(28):2159–219.
167. Smith TL, Hutchins PM. Central hemodynamics in the developmental stage of spontaneous hypertension in the unanesthetized rat. *Hypertension.* 1979;1(5):508–17.
168. Gao L, Wang W, Liu D, Zucker IH. Exercise training normalizes sympathetic outflow by central antioxidant mechanisms in rabbits with pacing-induced chronic heart failure. *Circulation.* 2007;115(24):3095–102.

169. Gu Q, Wang B, Zhang X-F, Ma Y-P, Liu J-D, Wang X-Z. Contribution of renin-angiotensin system to exercise-induced attenuation of aortic remodeling and improvement of endothelial function in spontaneously hypertensive rats. *Cardiovasc Pathol*. 2014;23(5):298–305.
170. Kar S, Gao L, Zucker IH. Exercise training normalizes ACE and ACE2 in the brain of rabbits with pacing-induced heart failure. *J Appl Physiol*. 2010;108(4):923–32.
171. Rush JWE, Aultman CD. Vascular biology of angiotensin and the impact of physical activity. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2008;33(1):162–72.
172. Castrop H. A role for AT1 receptor-associated proteins in blood pressure regulation. *Curr Opin Pharmacol*. 2015;21:43–7.
173. De Mello WC. Intracellular angiotensin II as a regulator of muscle tone in vascular resistance vessels. Pathophysiological implications. *Peptides*. 2016;78:87-90
174. Ferrario CM. ACE2: more of Ang-(1-7) or less Ang II? *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2011;20(1):1–6.
175. Sheng-Long C, Yan-Xin W, Yi-Yi H, Ming F, Jian-Gui H, Yi-Li C, et al. AVE0991, a Nonpeptide Compound, Attenuates Angiotensin II-Induced Vascular Smooth Muscle Cell Proliferation via Induction of Heme Oxygenase-1 and Downregulation of p-38 MAPK Phosphorylation. *Int J Hypertens*. 2012;2012:958298.
176. González A, López B, Querejeta R, Díez J. Regulation of myocardial fibrillar collagen by angiotensin II. A role in hypertensive heart disease? *J Mol Cell Cardiol*. 2002;34(12):1585–93.
177. Williams B. Drug discovery in renin-angiotensin system intervention: past and future. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2016 Apr 27;
178. Lo J, Patel VB, Wang Z, Levasseur J, Kaufman S, Penninger JM, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 antagonizes angiotensin II-induced pressor response and NADPH oxidase activation in Wistar-Kyoto rats and spontaneously hypertensive rats. *Exp Physiol*. 2013;98(1):109–22.
179. Sen S, Sabırlı S, Ozyiğit T, Uresin Y. Aliskiren: review of efficacy and safety data with focus on past and recent clinical trials. *Ther Adv Chronic Dis*. 2013;4(5):232–41.
180. Filho AG, Ferreira AJ, Santos SHS, Neves SRS, Silva Camargos ER, Becker LK, et al. Selective increase of angiotensin(1-7) and its receptor in hearts of spontaneously hypertensive rats subjected to physical training. *Exp Physiol*. 2008;93(5):589–98.
181. Chen Y, Zhang H, Zhang Y, Lu N, Zhang L, Shi L. Exercise intensity-dependent reverse and adverse remodeling of voltage-gated Ca(2+) channels in mesenteric arteries from spontaneously hypertensive rats. *Hypertens Res*. 2015;38(10):656–65.
182. Gu Q, Zhao L, Ma Y-P, Liu J-D. Contribution of mitochondrial function to exercise-induced attenuation of renal dysfunction in spontaneously hypertensive rats. *Mol Cell Biochem*. 2015;406(1–2):217–25.
183. Tallant EA, Clark MA. Molecular mechanisms of inhibition of vascular growth by angiotensin-(1-7). *Hypertension*. 2003;42(4):574–9.
184. Bedard K, Krause K-H. The NOX family of ROS-generating NADPH oxidases: physiology and pathophysiology. *Physiol Rev*. 2007;87(1):245–313.

185. Santos CM, Pontieri V, Leomil Neto M, Michelini LC. Losartan improves baroreflex control of heart rate of coarcted hypertensive rats. *Am J Physiol*. 1995;269(3 Pt 2):H812-H8.
186. Campos JC, Gomes KMS, Ferreira JCB. Impact of exercise training on redox signaling in cardiovascular diseases. *Food Chem Toxicol*. 2013;62:107–19.
187. Palaniyandi SS, Qi X, Yogalingam G, Ferreira JCB, Mochly-Rosen D. Regulation of mitochondrial processes: a target for heart failure. *Drug Discov Today Dis Mech*. 2010;7(2):e95–102.
188. Avner BS, Hinken AC, Yuan C, Solaro RJ. H₂O₂ alters rat cardiac sarcomere function and protein phosphorylation through redox signaling. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2010;299(3):H723-H30.
189. Gray SP, Di Marco E, Kennedy K, Chew P, Okabe J, El-Osta A, et al. Reactive Oxygen Species Can Provide Atheroprotection via NOX4-Dependent Inhibition of Inflammation and Vascular Remodeling. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2016;36(2):295–307.
190. Redón J, Oliva MR, Tormos C, Giner V, Chaves J, Iradi A, et al. Antioxidant activities and oxidative stress byproducts in human hypertension. *Hypertension*. 2003;41(5):1096–101.
191. Papinska AM, Soto M, Meeks CJ, Rodgers KE. Long-term administration of angiotensin (1-7) prevents heart and lung dysfunction in a mouse model of type 2 diabetes (db/db) by reducing oxidative stress, inflammation and pathological remodeling. *Pharmacol Res*. 2016;107:372–80.
192. Nguyen Dinh Cat A, Montezano AC, Burger D, Touyz RM. Angiotensin II, NADPH oxidase, and redox signaling in the vasculature. *Antioxid Redox Signal*. 2013;19(10):1110–20.
193. Bomfim GF, Dos Santos RA, Oliveira MA, Giachini FR, Akamine EH, Tostes RC, et al. Toll-like receptor 4 contributes to blood pressure regulation and vascular contraction in spontaneously hypertensive rats. *Clin Sci*. 2012;122(11):535–43.
194. Harrison DG, Vinh A, Lob H, Madhur MS. Role of the adaptive immune system in hypertension. *Curr Opin Pharmacol*. 2010;10(2):203–7.
195. Li W-J, Liu Y, Wang J-J, Zhang Y-L, Lai S, Xia Y-L, et al. “Angiotensin II memory” contributes to the development of hypertension and vascular injury via activation of NADPH oxidase. *Life Sci*. 2016;149:18–24.
196. Ulven SM, Foss SS, Skjølsvik AM, Stadheim HK, Myhrstad MC, Raael E, et al. An acute bout of exercise modulate the inflammatory response in peripheral blood mononuclear cells in healthy young men. *Arch Physiol Biochem*. 2015;121(2):41–9.
197. Mill JG, Vassalo DV. Hipertrofia cardíaca. *Revista Brasileira de Hipertensão*. 2001;8(1):63–75.
198. Oliveira EM, Sasaki MS, Cerêncio M, Baraúna VG, Krieger JE. Local renin-angiotensin system regulates left ventricular hypertrophy induced by swimming training independent of circulating renin: a pharmacological study. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2009;10(1):15–23.

199. Zheng Q, Chen P, Xu Z, Li F, Yi XP. Expression and redistribution of β -catenin in the cardiac myocytes of left ventricle of spontaneously hypertensive rat. *J Mol Histol*. 2013;44(5):565–73.
200. Barauna VG, Magalhaes FC, Krieger JE, Oliveira EM. AT1 receptor participates in the cardiac hypertrophy induced by resistance training in rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2008;295(2):R381-387.
201. Fernandes T, Hashimoto NY, Magalhães FC, Fernandes FB, Casarini DE, Carmona AK, et al. Aerobic exercise training-induced left ventricular hypertrophy involves regulatory MicroRNAs, decreased angiotensin-converting enzyme-angiotensin ii, and synergistic regulation of angiotensin-converting enzyme 2-angiotensin (1-7). *Hypertension*. 2011;58(2):182–9.
202. Oliver PM, Fox JE, Kim R, Rockman HA, Kim HS, Reddick RL, et al. Hypertension, cardiac hypertrophy, and sudden death in mice lacking natriuretic peptide receptor A. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1997;94(26):14730–5.
203. Silver MA. The natriuretic peptide system: kidney and cardiovascular effects. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2006;15(1):14–21.
204. Kapoun AM, Liang F, O'Young G, Damm DL, Quon D, White RT, et al. B-type natriuretic peptide exerts broad functional opposition to transforming growth factor-beta in primary human cardiac fibroblasts: fibrosis, myofibroblast conversion, proliferation, and inflammation. *Circ Res*. 2004;94(4):453–61.
205. Kuhn M. Cardiac and intestinal natriuretic peptides: insights from genetically modified mice. *Peptides*. 2005;26(6):1078–85.
206. Silva ACS, Pinheiro SVB, dos Santos RAS. Peptides and interaction heart-kidney. *Revista Brasileira de Hipertensão*. 2008;15(3):134–43.
207. Carnes CA, Geisbuhler TP, Reiser PJ. Age-dependent changes in contraction and regional myocardial myosin heavy chain isoform expression in rats. *J Appl Physiol*. 2004;97(1):446–53.
208. Efron MB, Bhatnagar GM, Spurgeon HA, Rúaño-Arroyo G, Lakatta EG. Changes in myosin isoenzymes, ATPase activity, and contraction duration in rat cardiac muscle with aging can be modulated by thyroxine. *Circ Res*. 1987;60(2):238–45.
209. Buttrick P, Malhotra A, Factor S, Greenen D, Leinwand L, Scheuer J. Effect of aging and hypertension on myosin biochemistry and gene expression in the rat heart. *Circ Res*. 1991;68(3):645–52.
210. Raizada V, Pathak D, Blomquist TM, Minser R, Woodfin B. Alterations in cardiac myosin isozymes associated with aging and chronic hypertension: their modulation with nifedipine. *Cardiovasc Res*. 1993;27(10):1869–72.
211. Jugdutt BI, Joljart MJ, Khan MI. Rate of collagen deposition during healing and ventricular remodeling after myocardial infarction in rat and dog models. *Circulation*. 1996;94(1):94–101.
212. Horn MA, Trafford AW. Aging and the cardiac collagen matrix: Novel mediators of fibrotic remodelling. *J Mol Cell Cardiol*. 2016;93:175–85.

213. Horn MA, Graham HK, Richards MA, Clarke JD, Greensmith DJ, Briston SJ, et al. Age-related divergent remodeling of the cardiac extracellular matrix in heart failure: collagen accumulation in the young and loss in the aged. *J Mol Cell Cardiol.* 2012;53(1):82–90.
214. Thomas DP, Zimmerman SD, Hansen TR, Martin DT, McCormick RJ. Collagen gene expression in rat left ventricle: interactive effect of age and exercise training. *J Appl Physiol.* 2000 Oct;89(4):1462–8.
215. Besse S, Robert V, Assayag P, Delcayre C, Swynghedauw B. Nonsynchronous changes in myocardial collagen mRNA and protein during aging: effect of DOCA-salt hypertension. *Am J Physiol.* 1994;267(6 Pt 2):H2237-2244.
216. Mays PK, McAnulty RJ, Campa JS, Laurent GJ. Age-related changes in collagen synthesis and degradation in rat tissues. Importance of degradation of newly synthesized collagen in regulating collagen production. *Biochem J.* 1991;276 (Pt 2):307–13.
217. Sun L, Jin H, Sun L, Chen S, Huang Y, Liu J, et al. Hydrogen sulfide alleviates myocardial collagen remodeling in association with inhibition of TGF- β /Smad signaling pathway in spontaneously hypertensive rats. *Mol Med.* 2014;20:503–15.
218. Lindsey ML, Goshorn DK, Squires CE, Escobar GP, Hendrick JW, Mingoia JT, et al. Age-dependent changes in myocardial matrix metalloproteinase/tissue inhibitor of metalloproteinase profiles and fibroblast function. *Cardiovasc Res.* 2005;66(2):410–9.
219. Spinale FG. Myocardial matrix remodeling and the matrix metalloproteinases: influence on cardiac form and function. *Physiol Rev.* 2007;87(4):1285–342.
220. Kwak H-B, Kim J, Joshi K, Yeh A, Martinez DA, Lawler JM. Exercise training reduces fibrosis and matrix metalloproteinase dysregulation in the aging rat heart. *FASEB J.* 2011;25(3):1106–17.