

**GUSTAVO GASTÃO DAVANZO**

**INFLAMASSOMA NLRP3 COMO UM POSSÍVEL  
MECANISMO NA MEDIAÇÃO DE DÉFICITS  
FUNCIONAIS NA HIPERTENSÃO: EFEITOS DO  
TREINAMENTO AERÓBIO**

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

Área de concentração: Fisiologia Humana

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Lisete Compagno Michelini

Versão Original

São Paulo  
2016

## RESUMO

Davanzo, GG. Inflamassoma NLRP3 como um possível mecanismo na mediação de déficits funcionais na hipertensão: efeitos do treinamento aeróbio. [Dissertação (Mestrado em Fisiologia Humana)]. São Paulo: Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo; 2016.

O processo inflamatório pode ser iniciado pela presença de patógenos (PAMPs) ou de moléculas associadas ao dano tecidual (DAMPs), estes sinais são reconhecidos por células do sistema imune via receptores de reconhecimento de padrão localizados na membrana ou no citoplasma destas células. A ativação da família de receptores intracitoplasmáticos do tipo NOD (NLR) pode levar à formação de complexos proteicos denominados inflamassomas, entre eles, o inflamassoma NLRP3, formado por três estruturas básicas: receptores do tipo NOD, proteína adaptadora (ASC) e pró-caspase 1. Essas caspases ativas são capazes de induzir a maturação proteolítica de interleucina-1 beta (IL-1b) e IL-18, que então são liberadas para o meio extracelular. É sabido que a hipertensão é uma doença inflamatória associada à presença de DAMPs em regiões de controle da pressão arterial, como o núcleo paraventricular do hipotálamo (PVN) bem como, que o treinamento aeróbio é uma conduta eficaz em reverter muitos dos efeitos deletérios da hipertensão. Desta forma, é nossa hipótese de trabalho que inflamassomas NLRP3 possam estar ativadas na hipertensão e que o treinamento aeróbio corrija muitos déficits do controle cardiovascular por modular a resposta imune inata. Em ratos machos adultos Wistar Kyoto e ratos espontaneamente hipertensos (SHR), foram feitas análises de parâmetros cardiovasculares, além da expressão gênica dos constituintes do inflamassoma e citocinas, e proteica de citocinas no PVN de animais sedentários ou treinados por quatro semanas de ambas as linhagens. Nossos resultados mostram que animais hipertensos se caracterizam por valores aumentados de pressão arterial e frequência cardíaca de repouso, associados à disfunção autonômica ao coração e vasos. SHR apresentam inflamação no PVN, o que foi evidenciado pelo elevado perfil de expressão dos constituintes da via do inflamassoma NLRP3, TLR-4 e citocinas pró-inflamatórias. O treinamento aeróbio de baixa a moderada intensidade reduziu a expressão gênica desses parâmetros e proteica de citocinas pró-inflamatórias, bem como a disfunção autonômica, além de determinar a instalação da bradicardia de repouso. Nossos dados sugerem que a elevada expressão de citocinas pró-inflamatórias no PVN de SHR seja devido à ativação do inflamassoma NLRP3, numa via dependente de TLR-4. Nosso trabalho é o primeiro a investigar o papel de inflamassomas em regiões autonômicas em hipertensos, bem como o efeito do treinamento físico sobre este perfil inflamatório.

**Palavras-chave:** Inflamassomas. Hipertensão. Treinamento aeróbio. Ratos.

## ABSTRACT

Davanzo, GG. NLRP3 inflammasome as a possible mechanism in the mediation of functional deficits in hypertension: effects of aerobic training. [Masters thesis (Human Physiology)]. São Paulo: Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo; 2016

The inflammatory process can be triggered by the presence of pathogens (PAMPs) or damaged-associated molecules pattern (DAMPs), this danger signals are recognized by immune system via pattern recognition receptors (PRR) in membrane or in the cytoplasm cells. The activation of NOD like receptors in the cytoplasm can trigger the formation of protein complex called inflammasomes, such as the NLRP3 inflammasome, which is comprised of three basics structures: NOD like receptor, adaptor protein and pro-caspase-1. This complex can induce the proteolytic maturation of pro-inflammatory cytokines (PICs), like interleukin 1 beta (IL-1b) and IL-18, which are then released into the extracellular medium. It is known that hypertension is an inflammatory disease associated with DAMPs in blood pressure controlling areas in hypothalamus, like paraventricular nucleus (PVN) and that aerobic training can reverse the deleterious effects of hypertension. So, is our hypothesis that NLRP3 inflammasomes can be active in hypertension and that the exercise training restored the cardiovascular deficits by modulate the innate response. In adult male rats Wistar Kyoto and spontaneously hypertensive rats (SHR), cardiovascular parameters, gene expression of inflammasomes members or cytokines and cytokines protein contents were measured in the PVN of sedentary or four weeks trained groups from both lineages. Our results show that hypertensive animals are characterized by enhanced blood pressure and resting heart rate values, associated with autonomic dysfunction to heart e vessels. SHR had PVN inflammation, what is evidenced by the enhanced inflammasome NLRP3, TLR-4 and PICs expression in this area. The aerobic training with low or moderate intensity reduce the gene expression of these parameters and the protein expression of PICs, as well as, the autonomic dysfunction, in addition to determining the installation of resting bradycardia. Our data suggest that the elevated expression of PICs in SHR PVN is due to the activation of NLRP3 inflammasomes, in a TLR-4 dependent pathway. Our work is the first to investigate the role of inflammasomes in autonomic brain areas in hypertensive rats, as well as, the effect of exercise training on this inflammatory profile.

**Keywords:** Inflammasomes. Hypertension. Exercise training. Rats.

# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 Controle da Pressão Arterial

Para que todos os tecidos sejam supridos por aporte sanguíneo adequado, uma série de mecanismos locais, hormonais e neurais atuam na regulação da pressão arterial (PA) em valores adequados durante toda a vida do indivíduo. Esse ajuste fino da PA é feito por regiões do sistema nervoso central (SNC) que recebem aferências de receptores periféricos, localizados em diferentes pontos do sistema cardiovascular, integram estas informações e por meio de respostas neuro-hormonais modulam as atividades cardíacas e vasculares. Dentre esses receptores, destacam-se os mecanorreceptores arteriais, chamados de barorreceptores, os quimiorreceptores arteriais e os receptores cardiopulmonares. Dentre esses, os barorreceptores são essenciais para a regulação momento a momento da PA, formando assim, o braço aferente do barorreflexo (1,2). Os barorreceptores estão localizados na aorta e na bifurcação das carótidas, assim, a passagem de sangue nesses vasos causa deformação das terminações nervosas, havendo então influxo de íons sódio e cálcio por canais iônicos, que irão gerar potenciais de ação com maior ou menor frequência, de acordo com a deformação do vaso (3). Esses potenciais de ação serão transmitidos por neurônios bipolares pelo nervo depressor aórtico (provenientes dos receptores da aorta) e nervo sinusal (provenientes dos receptores carotídeos) e conduzidos ao núcleo do trato solitário (NTS) no bulbo, onde integram-se às demais áreas de modulação autonômica. O arco reflexo básico do controle cardiovascular responde a variações de PA, para que os valores normais sejam retomados rapidamente.

Frente a elevações de PA, ocorre aumento na frequência de disparos das aferências dos barorreceptores, estimulando neurônios secundários do NTS, onde neurônios glutamatérgicos se projetam ao bulbo ventrolateral caudal (BVLc), onde fazem sinapse com neurônios inibitórios liberadores de ácido gama aminobutírico (GABA) que se direcionam ao bulbo ventrolateral rostral (BVLr) (4)(5). Neste núcleo estão localizados os neurônios pré-motores simpáticos responsáveis pela geração do tônus simpático ao coração e vasos (2,6). Portanto, a inibição dos neurônios do BVLr causa redução do tônus simpático, causando redução do débito cardíaco, do

retorno venoso e da resistência periférica, com conseqüente queda da PA. A atividade simpática também é alterada por mudanças na PA, visto que neurônios de segunda ordem do NTS se projetam para o núcleo dorsal motor do vago (DMV) e núcleo ambíguo (NA), promovendo aumento da atividade parassimpática ao coração, contribuindo para a queda do débito cardíaco e da PA (7).

Por outro lado, redução da PA causa redução na frequência de disparos dos barorreceptores, ocorrendo menor ativação dos núcleos ambíguo e dorsal motor do vago, conseqüentemente, do sistema nervoso parassimpático, além de redução da atividade inibitório do BVLc sobre o BVLr, levando ao aumento da atividade simpática. Em conjunto, essas alterações produzirão reflexamente taquicardia, vasoconstrição periférica e aumento da contratilidade cardíaca.

O controle cardiovascular conta também com circuitos suprabulbares de integração e modulação para ajustes da PA frente a variações que podem ser causadas, por exemplo: pelo exercício físico, situações de estresse, sono, entre outros. Nessas situações, além da resposta reflexa, mostra-se essencial que as informações que chegam ao NTS também sejam transmitidas para áreas suprabulbares, por meio de neurônios noradrenérgicos, para regiões do hipotálamo, amígdala e córtex (7,8). No hipotálamo, os neurônios ascendentes projetam-se para neurônios magnocelulares dos núcleos supraóptico e núcleo paraventricular do hipotálamo (PVN), que sintetizam vasopressina (VP) e ocitocina (OT), que serão liberadas na circulação pela neurohipófise (9,10) e também para neurônios parvocelulares do PVN, vasopressinérgicos e ocitocinérgicos, que se projetam ao NTS, DMV, NA e BVL (11–13), que constituem a alça suprabulbar de controle autonômico do sistema cardiovascular. Essas projeções ao bulbo se mostraram importantes na regulação do funcionamento do barorreflexo (14–17).

## **1.2 Caracterização da hipertensão arterial**

O avanço tecnológico e científico possibilitou o desenvolvimento de diversas condutas terapêuticas para diminuir o número de mortes causadas por infecções, além de aumentar a qualidade e a expectativa de vida das pessoas. Por outro lado, a urbanização e globalização, trouxeram consigo o aumento relativo no número de óbitos causados por doenças relacionadas aos hábitos de vida urbanos, como: doença cardíaca isquêmica, acidente vascular cerebral, doença pulmonar obstrutiva

crônica, infecções no trato respiratório inferior, cânceres de pulmão, brônquios e tranqueia, diabetes mellitus e hipertensão (18). Dentre essas, destacam-se as doenças cardiovasculares que, segundo a Organização Mundial da Saúde, são responsáveis globalmente por aproximadamente 17 milhões de mortes ao ano, representando um terço do total, sendo a hipertensão, aumento mantido da pressão arterial em valores iguais ou superiores a 140 mmHg de PA sistólica e/ou PA diastólica igual ou superior a 90 mmHg, responsável por 9,4 milhões de mortes no mundo a cada ano (19). Apesar da elevação da pressão arterial (PA) por si só não levar ao óbito, os mecanismos fisiopatológicos desencadeados pela hipertensão favorecem o desenvolvimento de lesões de órgãos-alvo, como o infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral e a insuficiência renal, entre outros, sendo responsável por 40% das mortes por acidente vascular cerebral e 25% daquelas por doença coronariana (20). Diversos agravantes, além de histórico familiar, podem contribuir para a instalação de um quadro hipertensivo, como: inatividade, excesso de sal na dieta, ingestão de álcool, stress, obesidade, entre outros (21).

A hipertensão arterial é uma doença multifatorial onde se evidencia e alteração de mecanismos simpato-humorais, como: disfunção autonômica, atividade aumentada de fatores neuro-hormonais e um perfil inflamatório de baixo grau (22,23). A disfunção autonômica é a principal característica da hipertensão neurogênica, caracterizada por um aumento do sistema nervoso simpático cardíaco e vasomotor, em detrimento da redução do sistema nervoso parassimpático, levando entre outras coisas, ao remodelamento vascular, hipertrofia cardíaca, hiperatividade do sistema renina-angiotensina (SRA) plasmático e tecidual e produção de citocinas pró-inflamatórias (PICs) (24).

Angiotensina II (Ang II) é o principal mediador do SRA e o mais importante mediador da hipertensão (25). Em situações normais, Ang II não atravessa a barreira hematoencefálica (BBB), ainda que sua ação em órgãos circunventriculares, como o órgão subfornicial (SFO), leve a ativação de vias centrais que se projetam principalmente para regiões hipotalâmicas, a produção de espécies reativas de oxigênio (ROS) com consequente busca por água, sede, o efeito pressórico e a secreção de vasopressina (26,27). Por outro lado, Ang II também tem papel importante em regiões intra-BBB, como mostrado pela infusão de Ang II intracerebroventricular aumentando a PA e a expressão de PICs no baço, através da ativação central de nervos simpáticos (28), a administração de Ang II no

PVN e BVLR promove resposta pressórica e simpato-excitação (29,30). O bloqueio do receptor do tipo 1 de angiotensina II (AT1r) no PVN e BVLR atenua simpato-excitação (31,32) e no NTS aumenta a sensibilidade barorreflexa (33). Recentemente foi mostrado que Ang II circulante é encontrada em no PVN, NTS e BVLR de hipertensos, por conta do aumento da permeabilidade da BBB dessas regiões (34).

### **1.3 Hipertensão como processo inflamatório**

Além de mecanismos neuro-humorais, a hipertensão também é tida como uma doença inflamatória, onde os níveis de moléculas inflamatórias, como proteína C-reativa, fator de necrose tumoral- $\alpha$  (TNF $\alpha$ ), interleucina-6, interleucina-1 $\beta$ , proteína quimiotática de monócitos-1 e moléculas de adesão estão aumentadas em hipertensos (21–23). Assim como em outros tecidos, no SNC, citocinas tem sido encontradas em diversos núcleos de relevância cardiovascular, como PVN e NTS (35–38). Além disso, a infusão intracerebroventricular de PICs, como IL-1 $\beta$ , causa aumento de PA e da atividade simpática (39). A inflamação em animais espontaneamente hipertensos (SHR) não se restringe à periferia, sendo encontrada também nos vasos cerebrais (40). Waki *et al* em elegante trabalho, mostrou que no NTS de SHR ocorre maior expressão de moléculas de adesão e acúmulo de leucócitos (41). Trabalho recente de Dange e colaboradores mostrou que animais SHR apresentam maior expressão gênica e proteica IL-1  $\beta$ , TNF- $\alpha$  e maior atividade da subunidade p65 do NF-kB, além disso, neste mesmo trabalho o pesquisador mostra que os receptores do tipo Toll 4 (TLR-4) estão co-localizados com neurônios e micróglia, mas não astrócitos desta região, quando foi administrada cronicamente por meio de injeção bilateral no PVN dos animais uma droga que inibe TLR-4 viu-se redução do processo inflamatório, bem como queda nos valores de pressão arterial (42). Nesse mesmo ano, a pesquisadora Vinicia Biancardi e colaboradores publicaram um trabalho mostrando que na ausência de TLR-4 a angiotensina induz menor ativação de micróglia e produção de espécies reativas de oxigênio (ROS) em preparados de PVN (43). Essa inflamação em hipertensos tem sido relacionada à maior atividade da micróglia, macrófagos residentes do SNC, que respondem a lesões no cérebro, produzindo mediadores inflamatórios, como IL-1 $\beta$  e TNF $\alpha$  (38). Assim, acredita-se que a combinação de citocinas periféricas que atravessam a BBB

e a geração de citocinas pelas células do SNC contribuem para o processo neuroinflamatório característico da hipertensão.

Acredita-se que o aumento de citocinas pró-inflamatórias no PVN seja devido à ação da angiotensina II em órgãos circunventriculares e principalmente, devido à lesão de barreira hematoencefálica, causaria a ativação de micróglia e leucócitos infiltrantes, principalmente via TLR-4, levaria à maior produção de citocinas inflamatórias, pela ativação da via do NF-KB (34,37).

#### **1.4 Reconhecimento de danos pelo sistema imune**

O sistema imune inato a primeira linha de defesa do organismo, frente a estímulos aversivos, como lesões, inflamações, danos celulares ou microorganismos invasores (44,45). Para que essa resposta seja eficaz, o sistema imune possui uma série de barreiras, células fagocíticas e proteínas sanguíneas, que farão o reconhecimento, liberação de citocinas, quimioquinas, assim como finalização ou início de uma resposta imunológica mais especializada, denominada resposta imune adaptativa.

Para o reconhecimento de microorganismos ou lesões o sistema imune dispõe de uma série de receptores específicos, coletivamente chamados “receptores de reconhecimento de padrões” (*pattern recognition receptors* - PRR) (46), que ao reconhecerem porções estruturais conservadas de microorganismos, chamados padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs) ou moléculas endógenas liberadas durante lesões celulares, as “danger-associated molecular patterns” (DAMPs), ativam vias de sinalização que resultam na produção de PICs e quimioquinas (47). Sendo assim, o processo inflamatório é desencadeado por alterações na homeostasia tecidual, de tal forma que, mesmo na ausência de patógenos a resposta inflamatória pode haver resposta inflamatória, o que levou a se conceituar a chamada “inflamação estéril” (47).

Dentre os PRRs, parte deles estão localizados na membrana plasmática das células, como: receptores do tipo Toll (TLRs), receptores de lectina tipo C; e também no citosol, como: receptores do tipo NOD (NLRs), receptores do tipo RIG, sensores de DNA citosólico (48).

Os TLR são glicoproteínas de membrana que possuem dois domínios: o domínio externo N-terminal rico em repetições de leucinas (LRR – “leucine-rich repeat”) e o domínio intracelular C terminal, chamado TIR, que possui homologia com o domínio



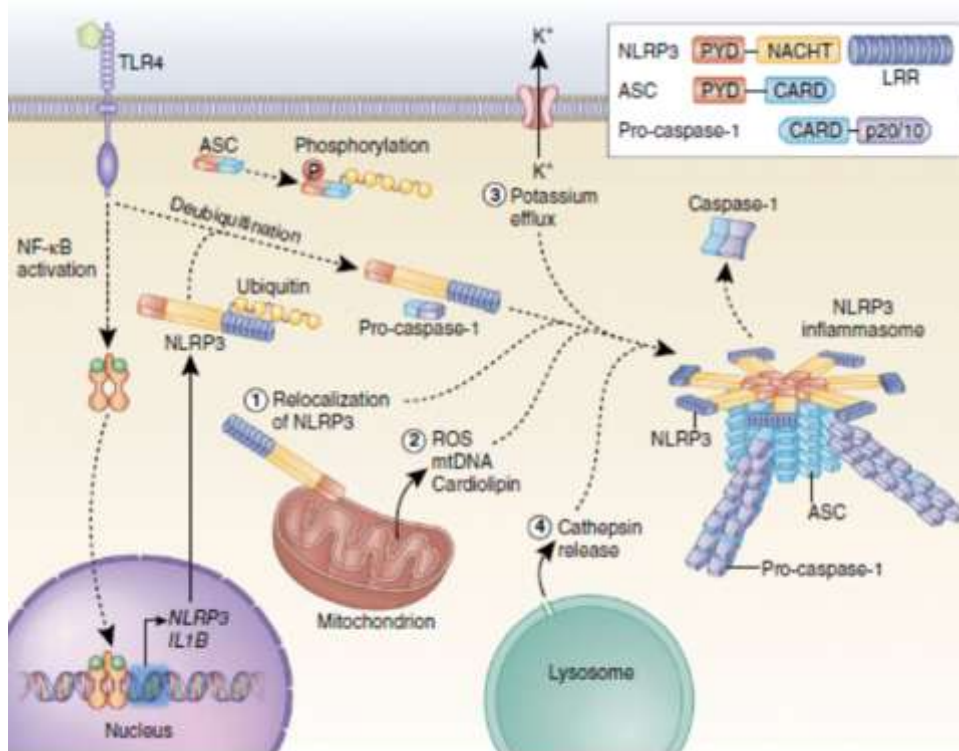
intracelular do receptor para IL-1 (IL-1R), chamado de domínio TIR (49). Os TLR podem estar ligados à membrana plasmática ou associados a vesículas endossomais e retículo endoplasmático, podendo reconhecer PAMPs provenientes de bactérias, vírus, protozoários e fungos. Dentro destes ligantes os mais bem caracterizados são: os peptídeos glicanos e lipoproteínas bacterianas, zimozan presente em fungos (ligantes de TLR-2), RNA dupla-fita, comuns em vírus (ligante de TLR-3), lipopolissacarídeos (LPS) presentes na parede de bactérias gram-negativas (ligante TLR-4), flagelina presente em bactérias móveis (ligante de TLR-5) e sequências de DNA ricas em CpG não metilados, presentes em bactérias e vírus (ligante de TLR-9) (46). A ativação de TLRs por seus ligantes leva à dimerização do receptor e recrutamento de proteínas adaptadoras específicas, que irão transduzir o sinal, levando à ativação de quinases e fatores de transcrição, como o NF- $\kappa$ B (“Nuclear factor kappa enhancer binding protein”) e IRFs (“IFN-responsive factors”), além de sinergizarem com outros receptores da resposta imune inata, sendo esta interação importante para a condução da resposta imune adaptativa (44,46).

A família dos NLRs é caracterizada pela presença de 3 domínios funcionais: um domínio central de oligomerização (NACHT), um domínio C-terminal LRR, que confere o reconhecimento do ligante e um domínio N-terminal de transdução do sinal, podendo conter domínios CARD (“Caspase activation and recruitment domain”), ou PYD (pyrin domain) ou BIR (“Baculovirus inhibitor of apoptosis protein repeat”) (50). De acordo com os domínios N-terminais variáveis, os NLRs podem ser classificados como NLRA contendo um domínio transativador ácido; NLRB ou proteínas neuronais inibidores de apoptose (NAIPs) com domínio BIR; NLRCs que possuem um domínio CARD; NLRPs contendo domínio PYD.(51). Esses domínios são fundamentais para a indução de respostas imunes específicas. Parte dos NLRs (NOD 1 e NOD 2) são conhecidos por induzirem respostas imunes dependente da ativação de NF- $\kappa$ B (50) Os NLRs que possuem domínio CARD conseguem recrutar e ativar caspase-1, no entanto os NLRs que possuem outros domínios necessitam de outras moléculas para induzir a ativação da caspase-1(50). Os membros dos NLRs capazes de ativar caspases foram denominados inflamassomas (52)

## 1.5 Ativação do Inflamassoma

Inflamassomas são complexos proteicos intracitoplasmáticos que medeiam a maturação de caspases pró-inflamatórias, as quais levam à ativação de citocinas pró-inflamatórias (53). Podemos citar dentre os inflamassomas: NLRP1, NLRP3 (também chamados de Nalp1 e Nalp3), NAIP, NLRC 4 (também chamado de Ipaf) e AIM2, que apesar de não pertencer à família dos NLRs também é capaz de formar o complexo inflamassoma e ativar caspase-1 (54). Como os inflamassomas NLRP3 e AIM 2 possuem o domínio N-terminal PYD, estes não conseguem ativar diretamente caspase-1, sendo necessário recrutar a molécula adaptadora ASC, via seu domínio PYD. ASC contém um domínio CARD que se liga e recruta pró-caspase-1, via interações CARD-CARD (55). Por outro lado, os inflamassomas NLRP1 e NLRC4 possuem domínio N-terminal do tipo CARD, podendo recrutar ASC ou interagir diretamente com a pró-caspase-1, via interações CARD-CARD (56)

A ativação canônica de ativação do inflamassoma requer um passo inicial (*senal 1*, usualmente mediado por TLRs ou receptores de citocinas pró-inflamatórias) que desencadeia a formação/disponibilidade dos NLR, em especial a isoforma NLRP3 (receptor do tipo NOD com domínio pirina 3), seguida da sensibilização pelos DAMPs (*senal 2*), os quais induzem a oligomerização e formação dos inflamassomas, formados pelos NLRP3, pro-caspase 1 e uma proteína adaptadora, a ASC (“proteína associada a apoptose contendo um domínio CARD”), a qual contém um domínio de recrutamento e ativação da caspase (50,52,53,57). Uma vez formados, os inflamassomas promovem a ativação de várias citocinas pró-inflamatórias (como por exemplo, a Interleucina-1 $\beta$  [IL-1 $\beta$ ] e a IL-18) a partir de seus precursores inativos (pró-IL-1 $\beta$  e pró-IL-18), desencadeando o processo inflamatório (58) (Figura 1).



**Figura 1 – ativação do NLRP3 inflamassoma. Fonte: Haitao Guo, 2015.**

Além disso, trabalhos recentes mostram que caspase-8 e caspase-11 também podem levar à formação de inflamassoma. Caspase-8 pode interagir com o inflamassoma NLRP3 modulando suas funções efetoras (60). Além disso, uma via de ativação não-canônica do inflamassoma envolvendo caspase-11, mostra que esta é importante em infecções com patógenos provenientes de bactérias Gram-negativas, como o lipopolissacarídeo de membrana dessas bactérias, que ganha acesso ao citosol da célula infectada e ativa caspase-11 independentemente de TLR-4, levando à ativação da capacidade proteolítica destas, e então ao processamento de IL-1 $\beta$  numa via dependente de caspase-1 ou independente de caspase-1 (54,61). Com isso podemos ver que existem diversas formas de ativação do inflamassoma. Além do processamento e maturação de citocinas, a ativação de caspase-1 e caspase-11 como resultado da ativação dos inflamassomas mostrou-se importante para um tipo de morte celular induzida por infecção, denominado piroptose (54).

Entre as DAMPs capazes de desencadear a formação dos inflamassomas citam-se o aumento da concentração de ROS, de ATP extracelular, do ácido úrico, colesterol, sílica, de proteínas malformadas (62) e mesmo da HMGB1 (“high mobility group box-1”), uma proteína nuclear que normalmente interage com o DNA

regulando a transcrição gênica, mas quando presente no citoplasma ou no meio extracelular desencadeia o processo inflamatório (62,63). Várias destes DAMPs encontram-se presentes na hipertensão como demonstrado por trabalhos de nosso e outros grupos (21,63,64). É, portanto, bastante provável que a inflamação crônica na hipertensão (assim como em outras doenças crônicas) seja desencadeada pela formação/ativação de inflamassomas. De fato, níveis elevados de IL-1 $\beta$ , IL-18 assim como TNF $\alpha$  e IL-6 tem sido descritos na doença renal crônica, e na hipertensão espontânea (SHR, o melhor modelo experimental da hipertensão primária) (63,65). Além disso, recentemente nosso grupo demonstrou que no PVN de SHR na fase crônica da hipertensão ativação da micróglia, aumento do estresse oxidativo, aumento da expressão da ERK1/2, a ativação do NF- $\kappa$ B e o aumento da síntese de IL-6 e TNF $\alpha$  (63) .

Em conjunto estas observações sugerem que a hipertensão possa estar associada à ativação de inflamassomas. No entanto, nenhum estudo investigou diretamente se a hipertensão se encontra ou não associada à ativação de inflamassomas no SNC. Esta é uma das hipóteses deste projeto e um dos objetivos de nosso estudo.

### **1.6 Treinamento aeróbio na hipertensão arterial**

Sabe-se a alguns anos que prática de atividade física regular vem sendo aconselhado como uma maneira não farmacológica de melhora na qualidade de vida. Em indivíduos hipertensos, um programa de treinamento aeróbio regular mostra-se eficaz na redução da PA sistólica (PAS) em 8 mmHg e na PA diastólica (PAD) em 5 mmHg (66). Dentre os diversos mecanismos envolvidos nessa redução dos valores de pressão arterial, vem sendo mostrado que o remodelamento arteriolar eutrófico, a redução do componente simpático para vasos, rins e coração, acompanhada pelo aumento da atividade parassimpática e da sensibilidade barorreflexa e quimiorreflexa são de grande importância (63,67–72). Diversos trabalhos do grupo da Dra. Lisete C. Michelini vem demonstrando o importante papel do treinamento aeróbio na redução da excitabilidade de neurônios pré-motores simpáticos no PVN (73) e aumento da densidade das projeções ocitocinérgicas do PVN ao complexo NTS-DMV (14,71,74–78), contribuindo assim para o aumento da atividade vagal, e conseqüentemente, para a redução da FC de repouso e aumento da sensibilidade do controle barorreflexo cardíaco. Trabalhos recentes de nosso

grupo mostra que o treinamento foi capaz de reduzir simultaneamente no PVN a ativação da micróglia, a expressão da NADPH oxidase e a formação de ROS, a fosforilação da ERK1/2 e a translocação de NF- $\kappa$ B ao núcleo e a formação de citocinas pró-inflamatórias (63,64), o que corrobora com estudos onde mostra-se redução do SRA cerebral e PICs no PVN (63,79,80), BVLr (79,81) e NTS (82) em animais treinados.

Baseado nessas observações é também nossa hipótese de trabalho que o treinamento possa corrigir os déficits do controle cardiovascular por modular a ativação de inflamassomas.

## **2 CONCLUSÃO**

A comparação de animais hipertensos e normotensos confirmamos dados anteriores do nosso grupo (63,67,69), ou seja, evidenciamos que os hipertensos se caracterizam por valores aumentados de PA e FC de repouso, associados à disfunção autonômica ao coração e vasos. O estímulo com LPS foi eficaz em ativar as vias de sinalização e evidenciar que o perfil inflamatório de SHR é de menor intensidade em relação a este estímulo, o que foi evidenciado pelo elevado perfil de expressão dos constituintes da via do inflamassoma NLRP3 e citocinas pró-inflamatórias.

O treinamento aeróbio de baixa a moderada intensidade reduz a expressão gênica dos constituintes do inflamassoma e a expressão gênica e proteica de citocinas pró-inflamatórias, bem como a disfunção autonômica, além de determinar a instalação da bradicardia de repouso

A ativação do inflamassoma NLRP3 pode ser devido à ativação dos TLR-4, que se encontra aumentada nos SHR sedentários, mas é bastante reduzida nos SHR submetidos a 4 semanas de treinamento.

## REFERÊNCIAS \*

1. Sved AF, Gordon FJ. Amino acids as central neurotransmitters in the baroreceptor reflex pathway. *News Physiol Sci*. 1994;9:243–6.
2. Guyenet PG. The sympathetic control of blood pressure. *Nat Rev Neurosci* [Internet]. 2006;7(5):335–46. Available from: <http://www.nature.com/doi/10.1038/nrn1902>
3. Chapleau MW, Li Z, Meyrelles SS, Ma X, Abboud FM. Mechanisms determining sensitivity of baroreceptor afferents in health and disease. *Ann N Y Acad Sci* [Internet]. 2001;940(1):1–19. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1749-6632.2001.tb03662.x>  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11458669>
4. Sved AF, Ito S, Madden CJ. Baroreflex dependent and independent roles of the caudal ventrolateral medulla in cardiovascular regulation. *Brain Res Bull*. 2000;51(2):129–33.
5. Schreihofer AM, Guyenet PG. The baroreflex and beyond: Control of sympathetic vasomotor tone by gabaergic neurons in the ventrolateral medulla. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2002;29(5–6):514–21.
6. Chan RK, Sawchenko PE. Organization and transmitter specificity of medullary neurons activated by sustained hypertension: implications for understanding baroreceptor reflex circuitry. *J Neurosci* [Internet]. 1998;18(1):371–87. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9412514>
7. Michelini LC, O’Leary DS, Raven PB, Nobrega ACL. Neural control of circulation and exercise: translational approach disclosing interactions between central command, arterial baroreflex and muscle metaboreflex. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2015;(108):ajpheart.00077.2015.
8. Dampney RAL, Coleman MJ, Fontes MAP, Hirooka Y, Horiuchi J, Li YW, et al. Central mechanisms underlying short- and long-term regulation of the cardiovascular system. In: *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*. 2002. p. 261–8.
9. MICHELINI LC, MORRIS M. Endogenous Vasopressin Modulates the Cardiovascular Responses to Exercise. *Ann N Y Acad Sci* [Internet]. 1999;897(1 NEUROPEPTIDES):198–211. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1749-6632.1999.tb07892.x>
10. Bisset GW, Chowdrey HS. Control of release of vasopressin by neuroendocrine reflexes. *Q J Exp Physiol*. 1988;73(6):811–72.

---

\*De acordo com:

International Committee of Medical Journal Editors. [Internet]. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. sample references. [updated 2016 Nov 16]. Available from: [https://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform\\_requirements.html](https://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html)

11. Buijs RM, Swaab DF, Dogterom J, van Leeuwen FW. Intra- and extrahypothalamic vasopressin and oxytocin pathways in the rat. *Cell Tissue Res.* 1978;186(3):423–33.
12. Nilaver G, Zimmerman E a, Wilkins J, Michaels J, Hoffman D, Silverman a J. Magnocellular hypothalamic projections to the lower brain stem and spinal cord of the rat. Immunocytochemical evidence for predominance of the oxytocin-neurophysin system compared to the vasopressin-neurophysin system. *Neuroendocrinology.* 1980. p. 150–8.
13. Sawchenko PE, Swanson LW. Immunohistochemical identification of neurons in the paraventricular nucleus of the hypothalamus that project to the medulla or to the spinal cord in the rat. *J Comp Neurol.* 1982;205(3):260–72.
14. Martins AS, Crescenzi A, Stern JE, Bordin S, Michelini LC. Hypertension and exercise training differentially affect oxytocin and oxytocin receptor expression in the brain. *Hypertension.* 2005;46(4):1004–9.
15. Dufloth DL, Morris M, Michelini LC. Modulation of exercise tachycardia by vasopressin in the nucleus tractus solitarii. *Am J Physiol [Internet].* 1997;273(4 Pt 2):R1271-82. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9362290>
16. Michelini LC, Bonagamba LG. Baroreceptor reflex modulation by vasopressin microinjected into the nucleus tractus solitarii of conscious rats. *Hypertension.* 1988;11:175–9.
17. Higa-Taniguchi KT, Felix JVC, Michelini LC. Brainstem oxytocinergic modulation of heart rate control in rats: effects of hypertension and exercise training. *Exp Physiol [Internet].* 2009;94(11):1103–13. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19638362>
18. WHO | The top 10 causes of death. World Health Organization; [cited 2016 Jan 12]; Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/#.VpUDZGRVgl4.mendele>  
y
19. Day WH. World Health Day 2013. *A Glob Br Hypertens.* 2013;9.
20. Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jones DW, et al. CLINICIAN ' S CORNER The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention , Detection , Evaluation , and Treatment. 2015;289(19).
21. Li JJ, Fang CH, Hui RT. Is hypertension an inflammatory disease? *Med Hypotheses.* 2005;64(2):236–40.
22. Danesh J, Whincup P, Walker M, Lennon L, Thomson A, Appleby P, et al. Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and updated meta-analyses. *BMJ [Internet].* 2000;321(7255):199–204. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=27435&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
23. Zubcevic J, Waki H, Raizada MK, Paton JFR. Autonomic-Immune-Vascular Interaction: An Emerging Concept for Neurogenic Hypertension. *Hypertension [Internet].* 2011;57(6):1026–33. Available from:



- <http://hyper.ahajournals.org/cgi/doi/10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.169748>
24. Singh M V., Abboud FM. Toll-like receptors and hypertension. *AJP Regul Integr Comp Physiol* [Internet]. 2014;307(5):R501–4. Available from: <http://ajpregu.physiology.org/cgi/doi/10.1152/ajpregu.00194.2014>
  25. Kvakana H, Luft FC, Muller DN. Role of the Immune System in Hypertensive Target Organ Damage. *Trends in Cardiovascular Medicine*. 2009. p. 242–6.
  26. Simpson JB. The circumventricular organs and the central actions of angiotensin. *Neuroendocrinology* [Internet]. 1981;32(4):248–56. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7012657>
  27. Zimmerman MC, Lazartigues E, Sharma R V., Davisson RL. Hypertension caused by angiotensin II infusion involves increased superoxide production in the central nervous system. *Circ Res*. 2004;95(2):210–6.
  28. Ganta CK, Lu N, Helwig BG, Blecha F, Ganta RR, Zheng L, et al. Central angiotensin II-enhanced splenic cytokine gene expression is mediated by the sympathetic nervous system. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2005;289(4):H1683–91.
  29. Zhu G-Q, Patel KP, Zucker IH, Wang W. Microinjection of ANG II into paraventricular nucleus enhances cardiac sympathetic afferent reflex in rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* [Internet]. 2002;282(6):H2039-45. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12003809>
  30. Tagawa T, Dampney R a. AT(1) receptors mediate excitatory inputs to rostral ventrolateral medulla pressor neurons from hypothalamus. *Hypertension* [Internet]. 1999;34(6):1301–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10601134>
  31. Chen A-D, Zhang S-J, Yuan N, Xu Y, De W, Gao X-Y, et al. Angiotensin AT1 receptors in paraventricular nucleus contribute to sympathetic activation and enhanced cardiac sympathetic afferent reflex in renovascular hypertensive rats. *Exp Physiol* [Internet]. 2011;96(2):94–103. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21097645>
  32. Ito S, Komatsu K, Tsukamoto K, Kanmatsuse K, Sved AF. Ventrolateral medulla AT1 receptors support blood pressure in hypertensive rats. *Hypertension*. 2002;40(4):552–9.
  33. Matsumura K, Averill DB, Ferrario CM. Angiotensin II acts at AT1 receptors in the nucleus of the solitary tract to attenuate the baroreceptor reflex. *Am J Physiol*. 1998;275(5 Pt 2):R1611–9.
  34. Biancardi VC, Son SJ, Ahmadi S, Filosa JA, Stern JE. Circulating angiotensin II gains access to the hypothalamus and brain stem during hypertension via breakdown of the blood-brain barrier. *Hypertension* [Internet]. 2014;63(3):572–9. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4080808&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
  35. Colombari E, Colombari DS a, Li H, Shi P, Dong Y, Jiang N, et al. Macrophage

- migration inhibitory factor in the paraventricular nucleus plays a major role in the sympathoexcitatory response to salt. *Hypertension* [Internet]. 2010;56(5):956–63. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3130992&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
36. Waki H, Gouraud SS, Maeda M, Paton JFR. Evidence of specific inflammatory condition in nucleus tractus solitarii of spontaneously hypertensive rats. *Exp Physiol*. 2010;95:595–600.
  37. Kang Y-M, Ma Y, Zheng J-P, Elks C, Sriramula S, Yang Z-M, et al. Brain nuclear factor-kappa B activation contributes to neurohumoral excitation in angiotensin II-induced hypertension. *Cardiovasc Res* [Internet]. 2009;82(3):503–12. Available from: <http://cardiovascres.oxfordjournals.org/cgi/doi/10.1093/cvr/cvp073>
  38. Shi P, Diez-Freire C, Jun JY, Qi Y, Katovich MJ, Li Q, et al. Brain microglial cytokines in neurogenic hypertension. *Hypertension* [Internet]. 2010;56(2):297–303. Available from: <papers2://publication/doi/10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.150409>
  39. Kannan H, Tanaka Y, Kunitake T, Ueta Y, Hayashida Y, Yamashita H. Activation of sympathetic outflow by recombinant human interleukin-1 beta in conscious rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* [Internet]. 1996;270(2):R479-485. Available from: <http://ajpregu.physiology.org/content/270/2/R479>
  40. Ando H, Zhou J, Macova M, Imboden H, Saavedra JM. Angiotensin II AT1 receptor blockade reverses pathological hypertrophy and inflammation in brain microvessels of spontaneously hypertensive rats. *Stroke*. 2004;35(7):1726–31.
  41. Waki H, Liu B, Miyake M, Katahira K, Murphy D, Kasparov S, et al. Junctional adhesion molecule-1 is upregulated in spontaneously hypertensive rats: Evidence for a prohypertensive role within the brain stem. *Hypertension*. 2007;49(6):1321–7.
  42. Dange RB, Agarwal D, Teruyama R, Francis J. Toll-like receptor 4 inhibition within the paraventricular nucleus attenuates blood pressure and inflammatory response in a genetic model of hypertension Toll-like receptor 4 inhibition within the paraventricular nucleus attenuates blood pressure and infl. 2015;
  43. Biancardi VC, Stranahan AM, Krause EG, de Kloet AD, Stern JE. Cross talk between AT1 receptors and Toll-like receptor 4 in microglia contributes to angiotensin II-derived ROS production in the hypothalamic paraventricular nucleus. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2016;310(3):H404-15.
  44. Akira S, Akira S, Uematsu S, Uematsu S, Takeuchi O, Takeuchi O. Pathogen recognition and innate immunity. *Cell* [Internet]. 2006;124:783–801. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16497588>
  45. Beutler B, Jiang Z, Georgel P, Crozat K, Croker B, Rutschmann S, et al. Genetic analysis of host resistance: Toll-like receptor signaling and immunity at large. *Annu Rev Immunol*. 2006;24:353–89.

46. Takeuchi O, Akira S. Pattern Recognition Receptors and Inflammation. *Cell*. 2010;140(6):805–20.
47. Chen GY, Nuñez G. Sterile inflammation: sensing and reacting to damage. *Nat Rev Immunol* [Internet]. Nature Publishing Group; 2010;10(12):826–37. Available from: <http://www.nature.com/doi/10.1038/nri2873>
48. Brubaker SW, Bonham KS, Zanoni I, Kagan JC. Innate Immune Pattern Recognition: A Cell Biological Perspective [Internet]. *Annual Review of Immunology*. 2015. 257-290 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1146/annurev-immunol-032414-112240>
49. Kawai T, Akira S. TLR signaling. *Seminars in Immunology*. 2007. p. 24–32.
50. Barbé F, Douglas T, Saleh M. Advances in Nod-like receptors (NLR) biology. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2014;
51. Ting JPY, Lovering RC, Alnemri ESPD, Bertin J, Boss JM, Davis B, et al. The NLR gene family: An official nomenclature. *Immunity*. 2008;28(3):285–7.
52. Martinon F, Burns K, Tschopp J. The Inflammasome: A molecular platform triggering activation of inflammatory caspases and processing of proIL- $\beta$ . *Mol Cell*. 2002;10(2):417–26.
53. Singhal G, Jaehne EJ, Corrigan F, Toben C, Baune BT. Inflammasomes in neuroinflammation and changes in brain function: a focused review. *Front Neurosci* [Internet]. 2014;8(October):1–13. Available from: <http://journal.frontiersin.org/journal/10.3389/fnins.2014.00315/full>
54. Rathinam VAK, Fitzgerald KA. Inflammasome Complexes: Emerging Mechanisms and Effector Functions. *Cell*. 2016;165(4):792–800.
55. Martinon F, Tschopp J. Inflammatory caspases and inflammasomes: master switches of inflammation. *Cell Death Differ* [Internet]. 2007;14(1):10–22. Available from: [10.1038/sj.cdd.4402038\nhttp://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=a9h&AN=23421179&site=ehost-live](http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=a9h&AN=23421179&site=ehost-live)
56. Martinon F, Mayor A, Tschopp J. The inflammasomes: guardians of the body. *Annu Rev Immunol*. 2009;27:229–65.
57. Lechtenberg BC, Mace PD, Riedl SJ. Structural mechanisms in NLR inflammasome signaling. *Curr Opin Struct Biol* [Internet]. Elsevier Ltd; 2014;29:17–25. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0959440X14001043>
58. Harijith A, Ebenezer DL, Natarajan V. Reactive oxygen species at the crossroads of inflammasome and inflammation. *Front Physiol* [Internet]. 2014;5(September):1–11. Available from: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fphys.2014.00352/abstract>
59. Guo H, Callaway JB, Ting JP-Y. Inflammasomes: mechanism of action, role in disease, and therapeutics. *Nat Med* [Internet]. 2015;21(7):677–87. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nm.3893>

60. Man SM, Tourlomousis P, Hopkins L, Monie TP, Fitzgerald K a, Bryant CE. Salmonella infection induces recruitment of Caspase-8 to the inflammasome to modulate IL-1 $\beta$  production. *J Immunol* [Internet]. 2013;191(10):5239–46. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24123685>
61. Kayagaki N, Warming S, Lamkanfi M, Walle L Vande, Louie S, Dong J, et al. Non-canonical inflammasome activation targets caspase-11. *Nature* [Internet]. Nature Publishing Group; 2011;479(7371):117–21. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nature10558>
62. Lamkanfi M, Dixit VM. Mechanisms and functions of inflammasomes. *Cell* [Internet]. Elsevier Inc.; 2014;157(5):1013–22. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2014.04.007>
63. 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*. 2014;9(5):1–9.
64. Masson GS, Nair AR, Silva Soares PP, Michelini LC, Francis J. Aerobic training normalizes autonomic dysfunction, HMGB1 content, microglia activation and inflammation in hypothalamic paraventricular nucleus of SHR. *Am J Physiol - Hear Circ Physiol* [Internet]. 2015;309(7):H1115–22. Available from: <http://ajpheart.physiology.org/lookup/doi/10.1152/ajpheart.00349.2015>
65. Krishnan SM, Sobey CG, Latz E, Mansell a, Drummond GR. IL-1 $\beta$  and IL-18: inflammatory markers or mediators of hypertension? *Br J Pharmacol* [Internet]. 2014;171(24):5589–602. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/bph.12876>
66. Cornelissen VA, Smart NA. Exercise training for blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Heart Association*. 2013.
67. Amaral SL, Michelini LC. Effect of gender on training-induced vascular remodeling in SHR. *Brazilian J Med Biol Res* [Internet]. 2011;44(9):814–26. Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0100-879X2011000900001&lng=en&nrm=iso&tlng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-879X2011000900001&lng=en&nrm=iso&tlng=en)
68. 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*. 2000;36(6):1018–22.
69. 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* [Internet]. 2009;94(6):630–40. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1113/expphysiol.2008.046128>
70. 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 II):851–7.
71. Cruz JC, Cavalleri MT, Ceroni A, Michelini LC. Peripheral chemoreceptors mediate training-induced plasticity in paraventricular nucleus pre-autonomic

- oxytocinergic neurons. *Exp Physiol* [Internet]. 2013;98(2):386–96. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22872656>
72. 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.
  73. Stern JE, Sonner PM, Son SJ, Silva FCP, Jackson K, Michelini LC. Exercise training normalizes an increased neuronal excitability of NTS-projecting neurons of the hypothalamic paraventricular nucleus in hypertensive rats. *J Neurophysiol* [Internet]. 2012;107(10):2912–21. Available from: <http://jn.physiology.org/cgi/doi/10.1152/jn.00884.2011>
  74. Braga DC, Mori E, Higa KT, Morris M, Michelini LC. Central oxytocin modulates exercise-induced tachycardia. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* [Internet]. 2000;278(6):R1474-82. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10848513>
  75. Cavalleri MT, Burgi K, Cruz JC, Jordao MT, Ceroni a., Michelini LC. Afferent signaling drives oxytocinergic preautonomic neurons and mediates training-induced plasticity. *AJP Regul Integr Comp Physiol*. 2011;301(4):R958–66.
  76. 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):R537–45.
  77. Michelini LC. The NTS and integration of cardiovascular control during exercise in normotensive and hypertensive individuals. *Current Hypertension Reports*. 2007. p. 214–21.
  78. Michelini LC, Stern JE. Exercise-induced neuronal plasticity in central autonomic networks: role in cardiovascular control. *Exp Physiol*. 2009;94(9):947–60.
  79. Agarwal D, Welsch MA, Keller JN, Francis J. Chronic exercise modulates RAS components and improves balance between pro-and anti-inflammatory cytokines in the brain of SHR. *Basic Res Cardiol*. 2011;106(6):1069–85.
  80. Jia LL, Kang YM, Wang FX, Li HB, Zhang Y, Yu XJ, et al. Exercise training attenuates hypertension and cardiac hypertrophy by modulating neurotransmitters and cytokines in hypothalamic paraventricular nucleus. *PLoS One*. 2014;9(1):2–9.
  81. Kishi T, Hirooka Y, Katsuki M, Ogawa K, Shinohara K, Isegawa K, et al. Exercise training causes sympathoinhibition through antioxidant effect in the rostral ventrolateral medulla of hypertensive rats. *Clin Exp Hypertens* [Internet]. 2012;34(4):278–83. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22578069>
  82. Felix JVC, Michelini LC. Training-induced pressure fall in spontaneously hypertensive rats is associated with reduced angiotensinogen mRNA expression within the nucleus tractus solitarii. In: *Hypertension*. 2007. p. 780–5.

83. Masson GS, Nair AR, Dange RB, Silva-soares PP. Toll-Like Receptor 4 Promotes Autonomic Dysfunction , Inflammation and Microglia Activation in the Hypothalamic Paraventricular Nucleus : Role of Endoplasmic Reticulum Stress. 2015;1–15.
84. Reule S, PE D. Heart rate and blood pressure: any possible implications for management of hypertension? *Curr Hypertens Rep* [Internet]. 2012;14(6):478–84. Available from: <http://doi.org/10.1007/s11906-012-0306-3>
85. Palatini P. Role of elevated heart rate in the development of cardiovascular disease in hypertension. *Hypertension*. 2011;58(5):745–50.
86. Tatasciore A, Renda G, Zimarino M, Soccio M, Bilo G, Parati G, et al. Awake systolic blood pressure variability correlates with target-organ damage in hypertensive subjects. *Hypertension*. 2007;50(2):325–32.
87. La Rovere MT, Bigger JT, Marcus FI, Mortara A, Schwartz PJ. Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators. *Lancet* [Internet]. 1998;351(9101):478–84. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9482439>
88. Villareal RP, Liu BC, Massumi A. Heart rate variability and cardiovascular mortality. *Curr Atheroscler Rep* [Internet]. 2002;4(2):120–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19167108>
89. Waki H, Gouraud SS, Maeda M, Paton JFR. Specific inflammatory condition in nucleus tractus solitarii of the SHR: Novel insight for neurogenic hypertension? *Auton Neurosci Basic Clin*. 2008;142(1–2):25–31.
90. Hagar JA, Powell DA, Aachoui Y, Ernst RK, Miao EA. Cytoplasmic LPS Activates Caspase-11: Implications in TLR4-Independent Endotoxic Shock. *Science* (80- ) [Internet]. 2013;341(6151):1250–3. Available from: <http://www.sciencemag.org/content/341/6151/1250.abstract>
91. Kayagaki N, Wong MT, Stowe IB, Ramani SR, Gonzalez LC, Akashi-Takamura S, et al. Noncanonical Inflammasome Activation by Intracellular LPS Independent of TLR4. *Science* (80- ) [Internet]. 2013;341(6151):1246–9. Available from: <http://www.sciencemag.org/content/341/6151/1246.abstract>
92. Shi J, Zhao Y, Wang Y, Gao W, Ding J, Li P, et al. Inflammatory caspases are innate immune receptors for intracellular LPS. *Nature* [Internet]. Nature Publishing Group; 2014;514(7521):187–92. Available from: <http://www.nature.com/doi/10.1038/nature13683>
93. Higa-Taniguchi KT, Silva FCP, Silva HM V, Michelini LC, Stern JE. Exercise training-induced remodeling of paraventricular nucleus (nor)adrenergic innervation in normotensive and hypertensive rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2007;292(4):R1717–27.
94. Rabkin SW. The role of interleukin 18 in the pathogenesis of hypertension-induced vascular disease. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* [Internet]. 2009;6(3):192–9. Available from:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19234499>

95. Vandanmagsar B, Youm Y-H, Ravussin A, Galgani JE, Stadler K, Mynatt RL, et al. The NLRP3 inflammasome instigates obesity-induced inflammation and insulin resistance. *Nat Med* [Internet]. Nature Publishing Group; 2011;17(2):179–88. Available from: <http://www.nature.com/doifinder/10.1038/nm.2279>
96. Schroder K, Tschopp J. The Inflammasomes. *Cell*. 2010;140(6):821–32.
97. Krishnan SM, Dowling JK, Ling YH, Diep H, Chan CT, Ferens D, et al. Inflammasome activity is essential for one kidney/deoxycorticosterone acetate/salt-induced hypertension in mice. *Br J Pharmacol*. 2016;173(4):752–65.
98. Wang A, So A, Nussberger J, Ives A, Bagnoud N, Shaefer S, et al. Renin-Dependent Hypertension in Mice Requires the NLRP3- Inflammasome. *J Hypertens* [Internet]. 2013;3(6):6–11. Available from: <http://omicsgroup.org/journals/renindependent-hypertension-in-mice-requires-the-nlrp-inflammasome-2167-1095-3-187.php?aid=35739>
99. Campos JC, Queliconi BB, Dourado PMM, Cunha TF, Zambelli VO, Bechara LRG, et al. Exercise Training Restores Cardiac Protein Quality Control in Heart Failure. *PLoS One*. 2012;7(12).
100. 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.
101. Chaar LJ, Alves TP, Junior AMB, 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):1–16.
102. Mardare C, Krüger K, Liebisch G, Seimetz M, Couturier A, Ringseis R, et al. Endurance and resistance training affect high fat diet-induced increase of ceramides, inflammasome expression, and systemic inflammation in mice. *J Diabetes Res*. 2016;2016.
103. Ringseis R, Eder K, Mooren FC, Krüger K. Metabolic signals and innate immune activation in obesity and exercise. *Exercise Immunology Review*. 2015. p. 58–68.