

GUSTAVO SANTOS MASSON

**TREINAMENTO AERÓBIO x DISFUNÇÃO
AUTÔNOMICA NA HIPERTENSÃO ESPONTÂNEA:
UMA ABORDAGEM MOLECULAR EM NÚCLEOS
CENTRAIS DE REGULAÇÃO**

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: Profa. Dra. Lisete Compagno Michelini

Versão corrigida. A versão original eletrônica encontra-se disponível tanto na Biblioteca do ICB quanto na Biblioteca Digital de Teses e Dissertações da USP (BDTD)

São Paulo
2014

RESUMO

MASSON, G. S. **Treinamento aeróbio x disfunção autonômica na hipertensão espontânea**: uma abordagem molecular em núcleos centrais de regulação. 2014. 140 f. Tese (Doutorado em Fisiologia Humana) – Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2014.

Disfunção autonômica, inflamação e estresse oxidativo no sistema nervoso central são características importantes na hipertensão arterial. Na presente tese de doutoramento, no estudo I, investigamos a cronologia das adaptações fisiológicas e celulares, nas áreas autonômicas de regulação cardiovascular, induzidas pelo treinamento aeróbio em ratos espontaneamente hipertensos (SHR). Segue-se o estudo II, realizado em duas etapas. Na primeira etapa, avaliamos o efeito agudo da infusão intracerebroventricular de HMGB1 nas variáveis cardiovasculares, autonômicas, celulares e moleculares em ratos normotensos. Na segunda etapa do estudo II, analisamos o efeito do treinamento aeróbio, em SHR e Wistar-Kyoto (WKY) normotensos, nestas variáveis e no conteúdo de *High Mobility Group Box 1* (HMGB1) no núcleo Paraventricular do hipotálamo (PVN), no líquido cérebro-espinhal e no plasma. No início dos protocolos experimentais, SHR, quando comparados a WKY, apresentavam elevada PA média, FC, resistência vascular periférica, atividade simpática vascular e variabilidade da PA e do fluxo sanguíneo. SHR também exibiram valores reduzidos da BrS cardíaca e vascular, da atividade vagal cardíaca e da variabilidade da FC. No PVN, identificamos elevada produção de espécies reativas de oxigênio, atividade do NF- κ B e expressão gênica do TNF- α , da Interleucina-6 (IL6) e da subunidade p47^{phox} da NADPH oxidase. A expressão gênica destas citocinas pró-inflamatórias também estava aumentada na região dorsal (DBS) e ventral do tronco encefálico (VBS). Duas semanas de treinamento aeróbio promoveram, além da redução da FC, normalização da função barorreflexa cardíaca, da atividade vagal cardíaca, do estresse oxidativo, da expressão gênica da p47^{phox}, TNF- α e da IL6 e da atividade do NF- κ B. Ao longo das 8 semanas de sedentarismo, SHR demonstraram elevação da concentração dos indicadores de espécies reativas de oxigênio e da atividade do NF- κ B, no DBS e no VBS, que foram prevenidas pelo treinamento aeróbio. Após 8 semanas dos protocolos experimentais, SHR treinados apresentaram menor PA média e resistência vascular periférica. A redução do conteúdo de HMGB1 pode ser um mecanismo para explicar estas adaptações benéficas induzidas pelo treinamento aeróbio, uma vez que a infusão aguda intracerebroventricular de HMGB1 produziu elevação da PA, da FC, da variabilidade da PA sistólica e da atividade simpática cardíaca e vascular, bem como diminuição da BrS cardíaca, da atividade vagal cardíaca e da variabilidade da FC. Além das variáveis cardiovasculares, o tratamento agudo com HMGB1 promoveu ativação da microglia e estimulou a via de sinalização CxCr4, MAPK p42/p44, NF- κ B e expressão de TNF- α e da IL6 no PVN. Adicionalmente, duas semanas de treinamento aeróbio reduziram, além do conteúdo de HMGB1 no PVN, no líquido cérebro-espinhal e no plasma, a FC, a atividade simpática vascular, a atividade do NF- κ B e a expressão de citocinas pró-inflamatórias, e, aumentaram a BrS cardíaca, a atividade vagal cardíaca e a variabilidade da FC. A partir destes resultados podemos concluir que a redução do estresse oxidativo e da inflamação no PVN induzidas pelo treinamento aeróbio contribui para a reversão da disfunção autonômica na hipertensão espontânea, e que a redução da liberação local de HMGB1 se constitui em um dos mecanismos para explicar este benefício.

Palavras-chave: Sistema nervoso central. Barorreflexo. Estresse oxidativo. Inflamação. Núcleo paraventricular do hipotálamo. Treinamento aeróbio. Hipertensão Arterial. Microglia ativada. HMGB1.

ABSTRACT

MASSON, G. S. **Aerobic training vs autonomic dysfunction in spontaneous hypertension**: a molecular approach in the autonomic control areas. 2014. 140 p. Ph. D. thesis (Human Physiology) – Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2014.

Autonomic dysfunction, oxidative stress and inflammation, in the central nervous system, are hallmarks of essential hypertension. In the present study, we analyzed the time-course of physiologic and cellular adaptations induced by exercise training in spontaneous hypertensive rats (SHR). We also evaluated in SHR and Wistar-Kyoto rats (WKY) the acute effects of intracerebroventricular infusion of High Mobility Group Box 1 (HMGB1) on cardiovascular, cellular and molecular parameters, the effects of aerobic training in these parameters as well as HMGB1 concentration in the hypothalamic paraventricular nucleus (PVN), cerebrospinal fluid and plasma. In the beginning of experimental protocols, SHR showed higher arterial pressure, heart rate, peripheral vascular resistance, vascular sympathetic activity and systolic arterial pressure and blood flow variability. SHR exhibited decreased gain of cardiac and vascular baroreflex, reduced vagal cardiac activity and decreased heart rate variability. In the PVN, we identified higher content of reactive oxygen species, NF- κ B activity, TNF- α and Interleukine-6 (IL6) and increased p47^{phox} NADPH oxidase subunit gene expression. These pro-inflammatory cytokines were also increased in the dorsal (DBS) and ventral brain stem (VBS). Two weeks of training decreased heart rate, normalized cardiac baroreflex function and cardiac vagal activity, reduced reactive oxygen species and NF- κ B activity and decreased TNF- α , IL6 and p47^{phox} gene expression. During the 8-weeks experimental protocols, sedentary SHR exhibited increased reactive oxygen species concentration and NF- κ B activity into the DBS and VBS, which were prevented by aerobic training. After 8-weeks of training SHR exhibited lower arterial pressure and peripheral vascular resistance. HMGB1 reduction could be a mechanism to explain autonomic and cardiovascular benefits induced by exercise training, since intracerebroventricular infusion of HMGB1 increased arterial pressure, heart rate, decreased cardiac baroreflex control, cardiac vagal activity as well as heart rate variability. Acute treatment with HMGB1 also caused microglia activation, stimulated Cxcr4, MAPK p42/p44 and NF- κ B and increased TNF- α and IL6 expression in the PVN. Additionally, 2-weeks of aerobic training decreased HMGB1 concentration into the PVN, cerebrospinal fluid and plasma, reduced heart rate, vascular sympathetic activity, NF- κ B activity and TNF- α and IL6 gene expression into the PVN. Trained SHR also showed elevated cardiac baroreflex sensitivity, vagal cardiac activity and heart rate variability. From all these data, we conclude that aerobic training decreases oxidative stress and inflammation into the PVN and contributes to autonomic and cardiovascular benefits observed in the trained SHR. HMGB1 reduction could be an important mechanism to mediate all these benefits.

Keywords: Central Nervous System. Baroreflex. Oxidative stress. Inflammation. Hypothalamic Paraventricular Nucleus. Aerobic training. Hypertension. Activated microglia.

1 INTRODUÇÃO

1.1 Epidemiologia da Hipertensão Arterial

A hipertensão arterial essencial ou primária consiste numa síndrome complexa, multifatorial e sem etiologia definida. Em 2003, o Comitê Nacional Americano de Prevenção, Detecção, Avaliação e Tratamento da Pressão Arterial (PA) Alta emitiu o sétimo guia de tratamento da hipertensão arterial (CHOBANIAN et al., 2003). Neste documento, foi revisada a classificação para diagnóstico da hipertensão arterial, conforme exibido na Tabela 01. Além desta classificação tradicional de diagnóstico da hipertensão arterial, estratificações adicionais são largamente encorajadas, uma vez que identificou-se o aumento progressivo da incidência de acidente vascular cerebral, doença arterial coronariana e doença renal crônica nos indivíduos diagnosticados com pré-hipertensão alta (PA sistólica entre 139 e 130 mmHg/ PA diastólica entre 89 e 85 mmHg) e pré-hipertensão baixa (PA sistólica entre 129 e 120 mmHg/ PA diastólica entre 84 e 80 mmHg), quando comparado aos indivíduos com controle ótimo da PA (PA sistólica < 120 mmHg/ PA diastólica < 80 mmHg) (HUANG et al., 2013; HUANG et al., 2014).

Tabela 01 – Classificação da Hipertensão arterial de acordo com o 7th JNC (2003).

Estágio	PA Sistólica (mmHg)	PA Diastólica (mmHg)
Normal	<120	<80
Pré-hipertensão	120-139	80-89
Hipertensão Estágio I	140-159	90-99
Hipertensão Estágio II	>160	>100

A hipertensão arterial é considerada uma das doenças crônicas mais prevalentes na população brasileira. De acordo com estudo conduzido pelo ministério da saúde, em 2010, através de entrevista telefônica, estima-se que em torno de 25% da população das capitais brasileiras apresente diagnóstico para hipertensão arterial. A hipertensão arterial está diretamente associada com o aumento da mortalidade cardiovascular, pois, entre os fatores de risco para mortalidade cardiovascular, a hipertensão é responsável por 40% das mortes por acidente vascular cerebral e 25% daquelas por doença coronariana, sendo que a mortalidade

por doença cardiovascular aumenta progressivamente com a elevação da PA, a partir de 115/75 mmHg (CHOBANIAN et al., 2003). Além de sua relevância indireta através do aumento da ocorrência de eventos cardiovasculares, a hipertensão arterial apresenta um impacto direto no sistema público de saúde brasileiro, pois, de acordo com dados fornecidos pelo Sistema Único de Saúde (DATASUS), apenas no segundo semestre de 2013, foram registradas 40.170 internações devido à hipertensão arterial primária, as quais geraram um gasto público superior a 13 bilhões de reais. Desta forma, se torna crucial o desenvolvimento de estratégias preventivas e terapêuticas para a hipertensão arterial.

1.2 Fisiologia do Controle Cardiovascular pelo Sistema Nervoso Central

O sistema nervoso central interage de maneira constante com o sistema cardiovascular, permitindo ajustes hemodinâmicos rápidos ou crônicos às diferentes demandas do ambiente. Para tanto, o sistema nervoso central possui sistemas de codificação das variáveis cardiovasculares e metabólicas em frequências de despolarização, o que permite o monitoramento constante da função cardiovascular e sua correção reflexa. São três mecanismos principais de monitoramento da função cardiovascular: barorreceptores, quimiorreceptores e receptores cardiopulmonares. Estes sistemas diferenciam-se pelas propriedades dos seus receptores que estimulam ou inibem o controle neural da circulação.

O reflexo do barorreceptor é tradicionalmente identificado com o principal mecanismo de regulação momento-a-momento da PA. Os barorreceptores consistem em terminações nervosas livres localizadas entre as camadas média e adventícia do arco aórtico e do seio carotídeo. Caracterizam-se pela presença dos canais epiteliais para sódio do tipo degerina (DEG/ENAC), os quais são estimulados pela deformação mecânica, uma vez que a elevação da PA distende os barorreceptores e favorece o influxo de cátions pelos canais DEG/ENAC, aumentando a frequência de despolarização destas terminações nervosas (DRUMMOND et al., 2004). Esta informação segue pelos nervos aórtico, vago e glossofaríngeo até o núcleo do trato solitário (NTS), onde ocorre a integração com as demais áreas de regulação autonômica.

A elevação da PA aumenta a ativação de neurônios secundários do NTS que estimulam a região caudal da medula ventrolateral (CVLM), a qual, através de suas projeções gabaérgicas, reduz a frequência de despolarização da região rostral da medula ventrolateral (RVLM). Na RVLM, estão localizados os neurônios pré-motores simpáticos que emitem projeções glutamatérgicas para os neurônios pós-ganglionares na coluna intermédio-lateral da medula espinal e estes se conectam, através de projeções noradrenérgicas, ao coração e à

rede vascular. Adicionalmente, o aumento da frequência de despolarização no NTS estimula o núcleo ambíguo e o núcleo dorsal motor do vago, promovendo o aumento da atividade parassimpática ao coração. Esta rede de integração neuronal possibilita respostas reflexas à elevação da PA, como bradicardia, vasodilatação periférica e redução da contratilidade cardíaca, as quais favorecem a normalização dos valores pressóricos.

Por outro lado, a redução da PA implica na menor entrada de cátions pelo ENAC e, conseqüentemente, na redução da frequência de despolarização dos barorreceptores, possibilitando o aumento da atividade simpática, através da menor ativação da CVLM e menor inibição da RVLM. Há também menor ativação do sistema nervoso parassimpático, núcleo ambíguo e o núcleo dorsal motor do vago, pelo NTS. Assim a redução aguda da PA produz, reflexamente, taquicardia, vasoconstrição periféricas e aumento da contratilidade cardíaca.

Além da participação das áreas bulbares no controle do funcionamento do barorreflexo, diversos trabalhos do grupo liderado pela Dra. Lisete Michelini do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo identificaram o papel modulatório do núcleo paraventricular do hipotálamo (PVN) na regulação do funcionamento do barorreflexo através de suas projeções vasopressinérgicas (DUFLOTH et al., 1997; MICHELINI; BONAGAMBA, 1988) e ocitocinérgicas (HIGA-TANIGUCHI et al., 2009; MARTINS et al., 2005) ao bulbo dorsal. Desta forma, as respostas reflexas que corrigem as variações instantâneas da PA podem ser moduladas e adaptadas a diferentes situações comportamentais, bem como alterações patológicas, como é o caso da hipertensão arterial. (MICHELINI, 2009).

1.3 Disfunção Autonômica na Hipertensão Arterial

Apesar de a elevação dos valores pressóricos *per se* não levar ao óbito, os mecanismos fisiopatológicos relacionados com a gênese da hipertensão arterial primária ou essencial favorecem o desenvolvimento de lesões de órgãos-alvo, como o infarto agudo do miocárdio, o acidente vascular cerebral, entre outros. Na medida em que a hipertensão arterial é uma síndrome complexa e multifatorial, diversos mecanismos se sobrepõem e constituem alças de retroalimentação positiva, contribuindo para a progressão da disfunção cardiovascular. Entre esses mecanismos, a disfunção do sistema nervoso central ou desequilíbrio autonômico ocupa um lugar de destaque na fisiopatologia da hipertensão arterial, contribuindo para a mortalidade cardiovascular (DE SOUZA et al., 2013; KIKUYA et al., 2000;

VIVEKANANTHAN et al., 2003) e sendo considerada um dos principais alvos terapêuticos nesta patologia (CHOBANIAN et al., 2003).

A disfunção autonômica é caracterizada pelo aumento da atividade do sistema nervoso simpático, pela redução da atividade do sistema nervoso parassimpático e pelo funcionamento anormal dos mecanismos de controle autonômico da função cardiovascular controlados pelos barorreceptores, quimiorreceptores e receptores cardiopulmonares. A redução da sensibilidade barorreflexa (BrS), que é um marcador independente de prognóstico na coronariopatia (LA ROVERE et al., 1998) e na hipertensão arterial (ORMEZZANO et al., 2008), implica no aumento das oscilações da PA sistólica e gerando, conseqüentemente, maiores oscilações da pressão hidrostática no capilar, as quais expõem os diferentes tecidos a breves períodos de redução da pressão de perfusão acompanhados pela queda da pressão parcial de oxigênio. Por outro lado, o aumento da variabilidade da PA sistólica também expõe os diferentes tecidos a breves períodos de elevada pressão hidrostática no capilar, produzindo lesões na célula endotelial e rarefação capilar. Desta forma, o aumento da variabilidade da PA sistólica, induzido pela disfunção barorreflexa, favorece o desenvolvimento das lesões de órgão-alvo em função da hipóxia tecidual, lesão endotelial e/ou rarefação capilar (SHAN et al., 2001; SU; MIAO, 2002; XIE et al., 2003).

Em adição ao desenvolvimento de lesões de órgão-alvo induzido pela disfunção autonômica, o aumento da atividade simpática propicia ainda a hiperativação do sistema renina-angiotensina (SRA) plasmático, uma vez que a estimulação simpática renal induz a liberação de renina, pelas células justaglomerulares, a qual é responsável pela clivagem do Angiotensinogênio em angiotensina I. A enzima conversora da angiotensina, presente majoritariamente nas células endoteliais, catalisa a conversão da angiotensina I em angiotensina II (ANG II), a qual, através do receptor AT_1 , induz respostas tróficas relacionadas à geração de espécies reativas de oxigênio e citocinas pró-inflamatórias, favorecendo o remodelamento tecidual e o desenvolvimento de lesões de órgão-alvo, como a hipertrofia cardíaca, a glomerulosclerose e a retinopatia. Além dos efeitos mediados pela ANG II, a interação da renina com receptores pró-renina presentes nos diferentes tecidos tem sido associada à ativação adicional de vias de sinalização oxidantes e inflamatórias e, conseqüentemente, ao agravamento de lesões em órgãos-alvo (HIGASHIKUNI et al., 2012; KAVVADAS et al., 2013; WHALEY-CONNELL et al., 2013; YAMAMOTO et al., 2009).

Adicionalmente aos efeitos do SRA plasmático, a produção local de ANG II no tecido encefálico (CAO et al., 2012; CHAN et al., 2007; CHEN et al., 2011; CHEN et al., 2010; GAO et al., 2004; KANG et al., 2014; KANG et al., 2009; LOB et al., 2013; NORTHCOTT

et al., 2010; OLIVEIRA-SALES et al., 2010; POLSON et al., 2007; QI et al., 2013; SAKAI et al., 2007; SINNAYAH et al., 2006; SRIRAMULA et al., 2011; TAN et al., 2007; WANG et al., 2013; WANG et al., 2007; YAMAZATO et al., 2007; YOUNG et al., 2012; ZIMMERMAN et al., 2002), cardíaco (NAITO et al., 2002; SANO et al., 1998; VARAGIC, FROHLICH, 2002; XU et al., 2010; WHALEY-CONNELL et al., 2007; ZHUO, LI., 2011) e renal (HARTONO et al., 2014; LI; ZHUO, 2013; NI et al., 2013; ZHUO et al., 2013) contribui para agravar os efeitos deletérios da hipertensão arterial. Desta forma, a produção tecidual da ANG II intensifica a disfunção em diferentes órgãos, possibilitando a hiperatividade simpática, a hipertrofia cardíaca e a glomérulo esclerose.

A relação temporal entre a elevação da PA e a disfunção autonômica pode caracterizar uma relação de causa-efeito entre estes fenômenos. Ainda na década de 80, Minami et al. (1989) descreveram redução da bradicardia reflexa à infusão de fenilefrina em ratos espontaneamente hipertensos (SHR) jovens. Nestes animais, descreveram-se ainda alterações plásticas no sistema nervoso simpático, indicadas pelo maior número de vesículas em terminações nervosas (ALBERT; CAMPBELL, 1990) e maior concentração de noradrenalina no tecido muscular liso e no tecido adiposo (CABASSI et al., 1998). Embora os SHR jovens apresentassem níveis pressóricos similares aos dos ratos normotensos. Outras anormalidades na atividade simpática, como a hiperatividade do quimiorreflexo periférico (SIMMS et al., 2009; TAN et al., 2010), alterações na liberação e recaptção de noradrenalina, maior liberação do co-neurotransmissor neuropeptídeo Y no músculo cardíaco (SHANKS et al., 2013) e modificações no transiente de cálcio em neurônios simpáticos das células gânglio cervical superior (LI et al., 2012), também foram descritas na fase pré-hipertensiva dos SHR. Coletivamente, esses estudos indicam que alterações na plasticidade do sistema nervoso central e periférico precedem a elevação da PA e podem desempenhar um papel causativo na hipertensão arterial.

Na medida em que a disfunção autonômica vem sendo identificada como uma das principais causas da hipertensão arterial, diferentes teorias (disfunção barorreflexa, ativação dos quimiorreceptores centrais induzida pelo remodelamento arteriolar, ativação das células globulares quimiossensíveis periféricas, aumento da atividade do SRA encefálico e alterações na barreira hematoencefálica) têm sido propostas para explicar o funcionamento anormal do sistema nervoso na hipertensão.

1.3.1 Remodelamento das arteríolas cerebrais

Uma explicação para a hiperatividade simpática na hipertensão arterial foi fornecida por estudos do grupo do Dr. Julian Paton na Universidade de Bristol (UK). Neste elegante trabalho, os autores evidenciaram que os SHR neonatos (10 a 96 dias de idade) apresentam aumento da espessura da parede e da razão parede/luz da artéria vertebral quando comparado com ratos normotensos. Através da perfusão encefálica *ex-vivo*, os autores verificaram que os SHR pré-hipertensos apresentaram maior pressão hidrostática do que os animais normotensos, quando ambos eram submetidos ao mesmo fluxo. Esses resultados caracterizaram a maior resistência vascular na artéria vertebro-basilar. A fim de se comprovar o efeito da redução da pressão hidrostática capilar na ativação simpática, esses autores demonstraram ainda, na preparação coração-cérebro, que a oclusão da artéria vertebral promovia aumento da modulação simpática dos nervos frênico e torácico (CATES et al., 2011) e que a oclusão de 60% do fluxo sanguíneo para o troncoencefálico determinava aumento da expressão do Hypoxyprobe-1, um marcador de hipóxia celular, no NTS, e, conseqüentemente, a elevação da PA em ratos Wistar (WAKI et al., 2011). Coletivamente, esses resultados indicam que o remodelamento arteriolar cerebral, nos SHR jovens, contribui para a elevação da atividade simpática e para o desenvolvimento da hipertensão arterial.

1.3.2 Ativação das fibras quimiossensíveis periféricas do corpúsculo carotídeo

Como o aumento da concentração plasmática de citocinas pró-inflamatórias encontra-se diretamente associado à elevação da PA (CHAE et al., 2001; CHAMARTHI et al., 2011; ELGHANNAM et al., 2000) e à disfunção autonômica (HAENSEL et al., 2008; KON et al., 2006), a ativação das células glomais do corpúsculo carotídeo, e subsequente estimulação do sistema nervoso simpático pelas citocinas pró-inflamatórias, foi recentemente identificada como um possível mecanismo para explicar a relação entre inflamação sistêmica crônica e disfunção autonômica. Este mecanismo para a gênese da atividade simpática foi sugerido a partir da identificação dos receptores para citocinas pró-inflamatórias: fator de necrose tumoral- α (TNF- α), Interleucina-1 β (IL-1 β) e Interleucina-6 (IL-6) nestas células (LAM et al., 2008). Reyes et al. (2012) já haviam observado que a administração aguda de lipopolissacarídeo (LPS) aumentava a expressão do c-fos, um marcador de atividade neuronal, no NTS, e que esta resposta era abolida pela neurotomia carotídea bilateral. Na medida em que a administração aguda de LPS induz a rápida liberação de citocinas pró-inflamatórias no plasma, o grupo liderado pelo Dr. Bai-Ren Wang do Instituto de Neurociências da 4^a. Universidade Medica Militar (China) conduziu dois estudos que

demonstraram que a administração intraperitoneal de IL-1 β ou IL-6 ativa o quimiorreflexo periférico, uma vez que observaram aumento da frequência de despolarização dependente de cálcio da célula do tipo I, bem como maior liberação de catecolaminas plasmáticas (FAN et al., 2009; SHU et al., 2007). Além do efeito da administração sistêmica destas citocinas, diversos estudos (DVORAKOVA et al., 2000; LIU et al., 2012; LIU et al., 2009) identificaram a presença de macrófagos no corpúsculo carotídeo em ratos saudáveis submetidos à hipóxia crônica, os quais são importantes fontes de citocinas pró-inflamatórias neste tecido (LIU et al., 2009). Outros estudos observaram ainda a participação da endotelina-1 (PENG et al., 2013), das espécies reativas de oxigênio (PENG et al., 2003) e do SRA tecidual (LAM et al., 2014) na ativação das células glomais do corpúsculo carotídeo durante a hipóxia crônica. Reforçando o papel fisiopatológico da ativação do quimiorreflexo periférico induzida pela inflamação e estresse oxidativo, Mkrtchian et al. (2012) identificaram, em humanos, a presença de mediadores inflamatórios (toll-like receptor 1 e 4, HMGB1, receptores do TNF- α e IL-1 β e o fator de transcrição NF- κ B) no corpúsculo carotídeo, os quais atuam em sinergismo com o SRA tecidual e o estresse oxidativo para promover a ativação das células glomais.

A disfunção quimiorreflexa na hipertensão arterial é classicamente descrita, desde a década de 80 do século XX, em modelos experimentais de hipertensão arterial essencial (PRZYBYLSKI et al., 1980). Corroborando a importância da ativação do quimiorreflexo periférico na gênese da hiperatividade simpática durante o desenvolvimento da hipertensão arterial, alguns estudos identificaram a hiperatividade das células glomais do corpúsculo carotídeo em SHR jovens (ABDALA et al., 2012; SIMMS et al., 2009; TAN et al., 2010). De maneira interessante, a desnervação seletiva do corpúsculo carotídeo promoveu redução da PA (ABDALA et al., 2012; MCBRYDE et al., 2013), da atividade simpática e da infiltração de macrófagos no tecido muscular liso (MCBRYDE et al., 2013) em SHR. Em conjunto estas observações sugerem que a ativação das células glomais do corpúsculo carotídeo pelas citocinas pró-inflamatórias, em sinergismo com a ativação do SRA e o estresse oxidativo, contribuem para o estabelecimento da disfunção autonômica e da hipertensão arterial.

1.3.3 Atividade do SRA Encefálico

Como descrito anteriormente, a expressão dos vários componentes do SRA nos diferentes tecidos contribui de maneira decisiva para o desenvolvimento das lesões de órgão-alvo na hipertensão arterial. No sistema nervoso central, a participação do SRA pode ser dividida em duas categorias, as quais possivelmente ocorrem simultaneamente, de acordo com a localização anatômica da área autonômica ativada: extra-barreira hematoencefálica e intra-barreira hematoencefálica.

Os efeitos cardiovasculares do SRA encefálico extra-barreira hematoencefálica ocorrem majoritariamente no órgão sub-fornicial (SFO), (HOFFMAN; PHILLIPS, 1976; MITRIUS; ROUTTENBERG, 1977; PHILLIPS; FELIX, 1976). Com o desenvolvimento dos animais transgênicos, das ferramentas de biologia molecular e da técnica para infusão crônica intracerebroventricular de ANG II, uma série de estudos conduzidos pelo grupo liderado pela Dra. Robin Davisson da Universidade de Cornell e pelo Dr. Curt Sigmund da Universidade de Iowa, ambos dos Estados Unidos, demonstraram que o silenciamento do SRA tecidual no SFO, através da ablação gênica do angiotensinogênio (SAKAI et al., 2007; SINNAYAH et al., 2006) ou da administração do bloqueador de receptores AT₁ (SAKAI et al., 2007), abolia a resposta pressora (SINNAYAH et al., 2006) e dipsogênica (SAKAI et al., 2007) em camundongos transgênicos que superexpressavam o angiotensinogênio e a renina no encéfalo. Foi ainda caracterizado que o estresse oxidativo (LOB et al., 2013; ZIMMERMAN et al., 2002), a ativação dos receptores de prostraglandinas (CAO et al., 2012; WANG et al., 2013) e o estresse do retículo endoplasmático (YOUNG et al., 2012) constituem mecanismos importantes para a desencadear a elevação da PA induzida pela administração subcutânea de ANG II. Estes mecanismos moleculares serão discutidos detalhadamente.

Já os efeitos cardiovasculares do SRA encefálico intra-barreira hematoencefálica, ou seja, em áreas autonômicas protegidas pela barreira hematoencefálica, como PVN, RVLM e NTS, também foram sugeridos (AVERILL et al., 1994; BARNES et al., 1991; MATSUMURA et al., 1998; MURATANI et al., 1991; TONEY; PORTER, 1993, 1993). Também o advento das técnicas de biologia molecular e da infusão crônica no sistema nervoso central permitiram que o grupo do Dr. Joseph Francis na Louisiana State University (Estados Unidos) demonstrasse que a administração crônica intracerebroventricular (KANG et al., 2009) ou no PVN (KANG et al., 2014; QI et al., 2013) do bloqueador do receptor AT₁ inibe efeitos fisiológicos (elevação da PA e da atividade simpática renal e, no PVN, além da redução do ácido gama aminobutírico, aumento da liberação de noradrenalina e glutamato) e

celulares (expressão de citocinas pró-inflamatórias, da subunidade gp91^{phox} da NADPH oxidase e do receptor AT₁) induzidos pela administração subcutânea crônica de ANG II. Ainda, Sriramula et al. (2011) demonstraram que a superexpressão da enzima conversora da ANG II (ECA2), no PVN, a qual cliva a ANG II em ANG (1-7), atenua a elevação da PA, do receptor AT₁, da enzima conversora da angiotensina e das citocinas pró-inflamatórias em modelo de hipertensão arterial dependente de ANG II. Em estudo adicional, utilizando a transfecção viral no PVN, demonstrou-se que o silenciamento do receptor AT₁ inibe o efeito pressórico agudo produzido pela administração sistêmica de ANG II (NORTHCOTT et al., 2010). Além do PVN, diferentes estudos demonstraram que o antagonismo de receptores AT₁ na RVLM (CHAN et al., 2007; DE OLIVEIRA-SALES et al., 2010) e a superexpressão da ECA2 (YAMAZATO et al., 2007) inibe a elevação da PA e da atividade simpática renal induzidas pelo tratamento intracerebroventricular com ANG II (CHAN et al., 2007) ou pela hipertensão renovascular (OLIVEIRA-SALES et al., 2010) e/ou essencial (YAMAZATO et al., 2007). Chen et al. (2010) também observaram que a infusão de adenovírus que expressa o receptor AT_{1A} na RVLM restabelece a resposta pressora e simpática induzida pela administração central de ANG II em camundongos *knockout* para o receptor AT₁. Cabe ainda ressaltar que Gao et al. (2004) já haviam identificado que o antagonismo de receptores AT₁, na RVLM, de SHR atenua a disfunção barorreflexa.

Além do PVN e da RVLM, que contem os neurônios pré-motores simpáticos, a atividade do SRA também tem sido extensamente investigada no NTS, devido a sua importância para a função barorreflexa e a ativação dos núcleos parassimpáticos. Nesse sentido, alguns estudos revelaram que a administração de ANG II no NTS promove redução da BrS cardíaca e da atividade simpática renal, sendo que o pré-tratamento com antagonista do receptor AT₁ inibe este efeito (POLSON et al., 2007; TAN et al., 2007; WANG et al., 2007). Na hipertensão arterial essencial, a redução da concentração de ANG II promovida pela superexpressão da ECA2, no NTS, normaliza a BrS (YAMAZATO et al., 2011). Portanto, podemos afirmar que o aumento da sinalização do receptor AT₁, no NTS, assim como em outras áreas autonômicas contribui para a instalação da disfunção autonômica e, conseqüentemente, da hipertensão arterial.

1.3.4 Alterações patológicas na barreira hematoencefálica

A disfunção na barreira hematoencefálica (alterações na permeabilidade e/ou diapedese de células mononucleares hematopoiéticas) também induz disfunção autonômica. O aumento da permeabilidade da barreira hematoencefálica, na hipertensão renovascular, foi

originalmente descrito por Sonkodi et al. (1970) que observaram, através da técnica de marcação com dióxido de tório associada à microscopia eletrônica, a incorporação das partículas de ferritina livre de cádmio nas células gliais. O papel causativo de disfunções na barreira hematoencefálica, na hipertensão arterial, foi ainda evidenciado pelos estudos de Bailey et al. (2011) e Hom et al. (2007), o quais descrevem que o aumento da permeabilidade precede a elevação da PA.

A sinalização da ANG II tem sido considerada um dos principais mecanismos que induzem o desenvolvimento de alterações na barreira hematoencefálica, pois ratos tratados com o antagonista de receptores AT₁ (AWAD, 2006; KAYA et al., 2003; KUCUK et al., 2002; PELISCH et al., 2011), assim como animais *knockout* para o receptor AT₁ (VITAL et al., 2010), não exibiam esta alteração patológica em diferentes modelos de hipertensão arterial. O aumento da permeabilidade da barreira hematoencefálica induzida pela ANG II também está associado ao aumento da expressão de espécies reativas de oxigênio (KALAYCI et al., 2005) e de citocinas pró-inflamatórias (ZHANG et al., 2010) na microcirculação cerebral. De fato, a ativação do SRA encefálico e a maior permeabilidade da barreira hematoencefálica, parecem constituir um mecanismo de retroalimentação positiva de disfunção autonômica, uma vez que Capone et al. (2012) demonstraram, em modelo de hipertensão ANG II-dependente, que o bloqueio da sinalização oxidativa no SFO inibe alterações endoteliais na rede vascular cerebral, mediadas pela endotelina-1 e vasopressina. Além da disfunção na microcirculação cerebral promovida pelo SRA encefálico, Biancardi et al. (2014) e Ueno et al. (2004) identificaram, no PVN, alterações da barreira hematoencefálica, permitindo o extravasamento da ANG II plasmática com consequente aumento da atividade simpática e da PA (BIANCARDI et al., 2014). Em conjunto, estes resultados sugerem que o aumento da permeabilidade da barreira hematoencefálica favorece o estabelecimento da disfunção autonômica e, conseqüentemente, da hipertensão arterial, através da sinalização via receptor AT₁ nas áreas autonômicas de regulação, sobretudo no PVN.

A diapedese nestas áreas autonômicas é outro processo fisiopatológico que altera a integridade da barreira hematoencefálica e possibilita o desenvolvimento da disfunção autonômica na hipertensão arterial. Assim como no estabelecimento da lesão aterosclerótica, o aumento da expressão de moléculas de adesão permite a migração de células mononucleares, como linfócitos T e monócitos, presentes na circulação para o tecido encefálico protegido pela barreira hematoencefálica. Uma vez no tecido nervoso central, essas células apresentam comportamento semelhante a macrófagos residentes (microglia ativada)

que constituem, majoritariamente, uma importante fonte de citocinas pró-inflamatórias. Estudos conduzidos pelo grupo liderado pelo Dr. Julian Paton demonstraram que os SHR, na fase pré-hipertensiva, apresentam elevada expressão gênica da molécula de adesão juncional-1 (JAM-1) no NTS, RVLM e PVN quando comparados aos animais normotensos (XU et al., 2012; WAKI et al., 2007). Estes autores identificaram ainda que a superexpressão da JAM-1, no NTS, através de transfecção viral, elevou a PA média em torno de 15 mmHg em ratos Wistar, 7 dias após a administração do adenovírus. Curiosamente, não foi observada alteração significativa na BrS (WAKI et al., 2007). Adicionalmente, Xu et al. (2012) identificaram aumento da expressão da JAM-1, no NTS, na hipertensão-dependente de ANG II ou renovascular, bem como em células endoteliais da veia safena de pacientes hipertensos. Pode-se, portanto, sugerir que o aumento da expressão da JAM-1 em áreas autonômicas de controle cardiovascular, sobretudo no NTS, contribui para a diapedese leucocitária, ativação da microglia e inflamação, desencadeando o estabelecimento da hipertensão arterial.

1.4 Mecanismos de retroalimentação positiva desencadeados pela hiperatividade simpática

O estabelecimento da disfunção autonômica estimula diferentes mecanismos que favorecem a progressão e a perpetuação da hiperatividade simpática. Classicamente, a ativação do SRA plasmático é identificada como um dos principais mecanismos de manutenção da disfunção autonômica. O aumento da concentração de ANG II na circulação induz a elevação da atividade simpática através da estimulação de neurônios pré-motores simpáticos, facilitando a transmissão ganglionar, e a liberação de catecolaminas nas terminações nervosas de neurônios pós-ganglionares simpáticos. A disfunção autonômica também contribui para a elevação da concentração plasmática das citocinas pró-inflamatórias, as quais estimulam as fibras quimiossensíveis periféricas, contribuindo para manutenção da hiperatividade simpática e da hipertensão arterial. Nesse sentido, os estudos desenvolvidos pelo grupo liderado pelo Dr. Kevin Tracey no Instituto Feinstein para Pesquisa Médica (Estados Unidos) demonstraram que o aumento da atividade dos núcleos vagais (ambíguo e dorsal motor do vago) facilita liberação de catecolaminas pelo nervo esplênico no baço. As catecolaminas interagem com os receptores β_3 -adrenérgicos das células T, aumentando a atividade da enzima colina acetiltransferase e, conseqüentemente, a liberação de acetilcolina pelas células T no baço. A acetilcolina se liga aos receptores $\alpha 7$ -nicotínicos dos macrófagos residentes no baço, o que reduz a secreção de citocinas pró-inflamatórias, como o TNF- α ,

frente à administração intraperitoneal de LPS e em diferentes modelos de doenças inflamatórias crônicas (BRUCHFELD et al., 2010; HUSTON et al., 2009; OLOFSSON et al., 2012; REARDON et al., 2013; ROSAS-BALLINA et al., 2011). Adicionalmente, Wang et al. (2014) demonstraram que o aumento da atividade do núcleo dorsal motor do vago modifica o perfil dos macrófagos esplênicos de M1 (perfil pró-inflamatório) para M2 (perfil anti-inflamatório e reparador), o que contribuiu para o aumento da sensibilidade insulínica e redução da obesidade visceral em ratos submetidos à dieta hiperlipídica. Estes resultados sugerem que a redução da descarga vagal para o baço induz o aumento do perfil pró-inflamatório dos macrófagos residentes no baço, contribuindo para o aumento da concentração plasmática de citocinas pró-inflamatórias e a maior ativação das terminações nervosas quimiossensíveis periféricas.

1.5 Treinamento aeróbio na hipertensão arterial

Dentre as mudanças de estilo de vida, o treinamento aeróbio é considerado uma das principais estratégias não farmacológicas para a redução da PA em hipertensos. Meta-análises recentes descreveram que um programa regular de exercícios aeróbios, em pacientes hipertensos, reduz a PA sistólica e diastólica em torno de 8 e 5 mmHg, respectivamente (CORNELISSEN; SMART, 2013; FAGARD, 2006). Entre os diversos mecanismos responsáveis pelo efeito hipotensor crônico do treinamento aeróbio, a reversão da disfunção autonômica, a redução da atividade simpática e o remodelamento arteriolar eutrófico são apontados como os benefícios principais desta estratégia não farmacológica em estudos clínicos (COLLIER et al., 2009; LATERZA et al., 2007; MADDEN et al., 2010) e em diferentes modelos experimentais de hipertensão arterial (AMARAL et al., 2000; BERTAGNOLLI et al., 2006; BRUM et al., 2000; CERONI et al., 2009; MASSON et al., 2014; MELO et al., 2003; MORAES-SILVA et al., 2010; PAN et al., 2007). A reversão da disfunção autonômica é caracterizada pela redução da atividade simpática para vasos, rins e coração (BURGI et al., 2011) e pelo aumento da atividade parassimpática e da sensibilidade do barorreflexo e quimiorreflexo periférico (CRUZ et al., 2013). Demonstrando estes benefícios em pacientes hipertensos que nunca receberam tratamento farmacológico, Laterza et al. (2007) identificaram que o treinamento aeróbio, 4 meses de treinamento com frequência semanal de 3 sessões de 60 minutos a 70% do consumo máximo de oxigênio, normaliza a descarga simpática para o músculo esquelético e o controle barorreflexo da frequência

cardíaca (FC) e da atividade simpática muscular. Em SHR, uma série de estudos conduzidos pelo grupo da Dra. Lisete Michelini demonstraram que o treinamento aeróbio reduz a excitabilidade dos neurônios pré-motores simpáticos no PVN (STERN et al., 2012) e aumenta a densidade das projeções ocitocinérgicas do PVN ao complexo NTS-DMV (BRAGA et al., 2000; CAVALLERI et al., 2011; CRUZ et al., 2013; HIGA et al., 2002; MARTINS et al., 2005; MICHELINI, 2007; MICHELINI; STERN, 2009), o que contribui para o aumento da atividade vagal e, conseqüentemente, para a redução da FC de repouso e da taquicardia do exercício em intensidades submáximas, bem como para o aumento da sensibilidade do controle barorreflexo cardíaco. No que diz respeito às adaptações celulares, estudos recentes em SHR, associaram a redução da PA com a diminuição do SRA encefálico, a diminuição da expressão das citocinas pró-inflamatórias e das subunidades gp91^{phox}, p22^{phox} e p47^{phox} da nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato oxidase (NADPH oxidase) no PVN (AGARWAL et al., 2011; JIA et al., 2014), na RVLM (AGARWAL et al., 2011; KISHI et al., 2012) e no NTS (FELIX, MICHELINI, 2007). Contudo, estes autores não correlacionaram estas alterações com a função autonômica e nem determinaram a sequência temporal das adaptações cardiovasculares induzidas pelo treinamento aeróbio, sugerindo uma relação causal entre as alterações plásticas/funcionais nos núcleos autonômicos e os benefícios cardiovasculares. Outra lacuna sobre as adaptações autonômicas induzidas pelo treinamento aeróbio é o efeito desta estratégia não farmacológica de tratamento da hipertensão arterial no controle barorreflexo da resistência vascular periférica e, conseqüentemente, na variabilidade do fluxo sanguíneo periférico, o qual encontra-se intimamente relacionado com o desenvolvimento de lesão de órgãos-alvo na hipertensão arterial.

Além das respostas autonômicas, as adaptações vasculares induzidas pelo treinamento aeróbio também contribuem para a queda da PA. Neste sentido, alguns estudos demonstraram que o treinamento aeróbio reduz a razão parede/luz arteriolar e aumenta o número de capilares/fibra da musculatura esquelética ativada durante o exercício, colaborando para a menor resistência vascular periférica e PA média observada nos animais hipertensos treinados (AMARAL et al., 2000; JORDAO et al., 2011; MELO et al., 2003). Além da rede vascular utilizada durante a sessão de exercício, outros estudos demonstraram que o treinamento aeróbio também reverte o remodelamento arteriolar em territórios não-locomotores, como o da circulação inativada durante o exercício, como as arteríolas do músculo temporal (MELO et al., 2003) e as arteríolas da circulação mesentérica (ROQUE et al., 2013). O aumento da biodisponibilidade de óxido nítrico (NO) e a redução do desacoplamento da NOS, decorrentes do aumento da biodisponibilidade de tetrahydrobiopterina (BH4), da redução da liberação de

ânion superóxido e da expressão da isoforma induzível da NOS, foram descritos como os mecanismos moleculares relacionados com estas adaptações vasculares ao treinamento aeróbio em SHR (ROQUE et al., 2013) e em ratos idosos (SINDLER et al., 2009; SPIER et al., 2007; SPIER et al., 2004). Entretanto, a análise da relação temporal entre as adaptações autonômicas e a redução da resistência vascular periférica e da PA ainda não foi descrita.

1.6 Mecanismos celulares ativados em áreas autonômicas de controle cardiovascular

1.6.1 Vias de sinalização em áreas autonômicas: a relação entre estresse oxidativo, inflamação e SRA

Os mecanismos desencadeantes da disfunção autonômica, discutidos anteriormente, apresentam uma característica comum: o aumento da síntese de espécies reativas de oxigênio e das citocinas pró-inflamatórias nas regiões autonômicas de controle cardiovascular. A relação entre o estresse oxidativo e a inflamação constituem um mecanismo de retroalimentação positiva através da ativação de diferentes vias de sinalização nos vários tipos celulares presentes no sistema nervoso central. As principais vias de sinalização descritas em áreas autonômicas iniciam-se pela interação da ANG II com seu receptor AT₁, embora as citocinas pró-inflamatórias (TNF- α e IL-1 β) também possam desencadear efeitos similares aos da ANG II (CHI et al., 2014; XIA et al., 2014). Assim, a ativação do receptor AT₁ promove o aumento da concentração citosólica de cálcio pela ativação da fosfolipase A₂, a qual produz o segundo mensageiro, o inositol 3-fosfato, que interage com receptores específicos presentes na membrana do retículo endoplasmático, favorecendo a extrusão de cálcio de seu interior para o citosol. O aumento da concentração citosólica de cálcio induz a fosforilação dos domínios autoinibitórios da subunidade regulatória p47^{phox} da NADPH oxidase através da ativação da isoforma β da proteína quinase dependente de cálcio (PKC). A fosforilação dos resíduos serina 303, 304 e 328 dos domínios autorregulatórios da subunidade regulatória p47^{phox} da NADPH oxidase possibilita a migração desta proteína do citosol para a membrana plasmática, onde esta subunidade se reúne com as demais subunidades da NADPH oxidase, desencadeando a redução da molécula de oxigênio e a liberação do ânion superóxido (CHAN et al., 2007; WANG et al., 2013; WANG et al., 2006). Especificamente no PVN e no NTS, alguns estudos (COLEMAN et al., 2013; GLASS et al., 2006; GLASS et al., 2007) demonstraram que a administração subcutânea crônica de ANG II promove a migração da subunidade p47^{phox} para a membrana plasmática em dendritos de neurônios não vasopressinérgicos (COLEMAN et al., 2013), co-localizando-se com as subunidades p22^{phox} e

gp91^{phox} (GLASS et al., 2006). Consistente em dados, Coleman et al. (2013) identificaram que a ANG II promove estresse oxidativo preferencialmente em neurônios não vasopressinérgicos e a ativação aguda de receptor NMDA, estimulando a síntese de espécies reativas de oxigênio tanto em neurônios vasopressinérgicos quanto em neurônios não vasopressinérgicos. Interessante notar-se que, em condições basais, a p47^{phox} parece estar preferencialmente localizada em associação com membranas de estruturas celulares relacionadas à homeostase do cálcio intracelular, como o retículo endoplasmático liso e a membrana externa mitocondrial, sugerindo um controle redox da homeostase do cálcio (COLEMAN et al., 2013; GLASS et al., 2006, 2007).

O aumento da produção de espécies reativas de oxigênio possibilita a inativação de tirosina-fosfatases através da oxidação das cisteínas presentes nos domínios catalíticos das fosfatases, como a SHP-2 que possui papel importante no remodelamento vascular induzido pela ANG II (TABET et al., 2008). Desta forma, a liberação de superóxido pela NADPH oxidase possibilita a ativação de vias redox-sensíveis, como as quinases ativadas por mitógeno (MAPK). Neste sentido, estudos do grupo da Dr. Julie Chan demonstraram que a ANG II induz a fosforilação da MAPK p38 e da MAPK p42/p44 na RVLM, onde a ativação da MAPK p38 estaria relacionada com a resposta aguda e associada com a maior liberação, para a fenda sináptica, de vesículas contendo neurotransmissores e a facilitação da ativação dos canais de cálcio voltagem-dependentes. Já a estimulação da MAPK p42/p44 está associada com a ativação do fator de transcrição CREB e a maior expressão do receptor AT₁ (CHAN et al., 2007; CHAN et al., 2005; ENDOH, 2005; KISHI et al., 2010). No PVN, o grupo liderado pelo Dr. Robert Felder na Universidade de Iowa (Estados Unidos) demonstrou que a administração crônica e intracerebroventricular de ANG II promove a fosforilação das MAPKs (WEI et al., 2009) e o silenciamento da MAPK p42/p44, mas não o da MAPK p38, inibe a resposta pressora e o aumento da expressão gênica do receptor AT₁, no PVN e no SFO, induzido pela administração crônica de ANG II (YU et al., 2013). Além da p42/p44 e da p38, o papel fisiopatológico da MAPK ativada por estresse (SAPK) ou Janus quinase (JNK) foi determinado por Burmeister et al. (2011), os quais observaram que o silenciamento gênico desta MAPK inibe a elevação da PA na hipertensão renovascular.

A ativação de vias de sinalização redox-sensíveis modifica o fenótipo celular através da ativação de determinados fatores de transcrição. A fosforilação da MAPK p42/p44 induz a fosforilação da proteína inibitória do fator de transcrição NF- κ B, a I κ b- α , e, conseqüentemente a migração do NF- κ B do citosol para o núcleo celular. A I κ b- α fosforilada é ubiquitinada e degradada pela via do proteossoma. A fosforilação do I κ b- α também é

desencadeada pela interação do TNF- α com seu receptor TNFR1, pois a via de sinalização deste receptor culmina na ativação da proteína IKK a qual também fosforila a I κ B- α , permitindo a ativação do NF- κ B. O NF- κ B tem sido considerado o principal fator de transcrição no controle da expressão de citocinas pró-inflamatórias e moléculas de adesão. Sua relevância terapêutica na hipertensão arterial foi demonstrada pelo grupo coordenado pelo Dr. Joseph Francis na Louisiana State University (Estados Unidos) que demonstrou que a inibição do NF- κ B, no PVN, atenua efeitos fisiológicos (elevação da PA e da atividade simpática renal) e celulares (aumento da expressão de citocinas pró-inflamatórias, da subunidade gp91phox da NADPH oxidase e do SRA tecidual, além de reduzir a expressão da nNOS) induzidos pela administração crônica de ANG II (CARDINALE et al., 2012; KANG et al., 2009). Em adição a sinalização MAPK p42/p44 - NF- κ B, a ativação da SAPK estimula a fosforilação da proteína c-Jun que, após esta modificação pós-traducional, associa-se a proteína c-Fos, formando o fator de transcrição AP-1. Na insuficiência cardíaca, estudos desenvolvidos no grupo liderado pelo Dr. Irving Zucker demonstraram a importância da ativação do fator de transcrição AP-1 para a elevação da atividade simpática, disfunção barorreflexa e aumento da atividade do SRAencefálico (LIU et al., 2008; LIU et al., 2006). Na hipertensão renovascular, Burmeister et al. (2011) demonstraram que o silenciamento gênico do AP-1, no PVN, inibe a elevação da PA. Portanto, a sinalização celular ativada pelo receptor AT₁ e TNF- α induz a hiperativação dos fatores de transcrição NF- κ B e AP-1 que colaboram para o estabelecimento e a perpetuação do ambiente pró-oxidativo e pró-inflamatório nas áreas de controle autonômico, favorecendo a disfunção autonômica e a hipertensão arterial. Apesar desta série de estudos que caracterizaram as vias de sinalização nas áreas autonômicas na hipertensão, os efeitos do treinamento aeróbio nestas vias não foram claramente evidenciados em SHR.

1.6.2 A relevância fisiopatológica das espécies reativas de oxigênio em áreas autonômicas de controle cardiovascular

O grupo liderado pela Dra. Robin Davisson publicou uma série de estudos, na hipertensão induzida por ANG II, que evidenciaram o aumento da produção de espécies reativas de oxigênio no SFO, local em que o bloqueio da síntese destas moléculas inibiu adaptações funcionais (elevação da PA, da FC e do componente de baixa frequência da variabilidade da FC, maior influxo de cálcio em neurônios do SFO, infiltração de células T na aorta, ativação da resposta dipsogênica e disfunção na circulação cerebral) e celulares

(produção de prostaglandina E_2 , expressão do SRA tecidual) neste modelo de hipertensão (CAO et al., 2012; CAPONE et al., 2012; LOB et al., 2013; WANG et al., 2013; ZIMMERMAN et al., 2004).

Além das áreas desprovidas de barreira hematoencefálica, vários estudos identificaram também aumento da produção de espécies reativas de oxigênio no PVN em modelos de hipertensão, como o SHR (AGARWAL et al., 2011; MASSON et al., 2014; YUAN et al., 2013), dependente de ANG II (CARDINALE et al., 2012; COLEMAN et al., 2013; KANG et al., 2009; WANG et al., 2013; XIA et al., 2011), a hipertensão renovascular (BURMEISTER et al., 2011; YE et al., 2005) e a induzida por alto consumo de sal (XUE et al., 2012). A redução do estresse oxidativo no PVN, induzida pela administração de agentes farmacológicos que mimetizam a atividade da enzima superóxido dismutase ou pela superexpressão desta através de transfecção viral, inibiu respostas funcionais (elevação da PA, da FC, da concentração plasmática de noradrenalina e da atividade simpática renal) e moleculares (maior expressão das citocinas pró-inflamatórias, das subunidades da NADPH oxidase e do SRA tecidual e ativação dos fatores de transcrição NF- κ B e AP-1, bem como a redução da expressão da isoforma neuronal da enzima óxido nítrico sintetase) da administração intracerebroventricular aguda de angiotensina II (HAN et al., 2005; XU et al., 2011; YU et al., 2007), da hipertensão renovascular (BURMEISTER et al., 2011; HAN et al., 2011; YE et al., 2005), da hipertensão essencial (NISHIHARA et al., 2012; YUAN et al., 2013) e da hipertensão induzida por infusão crônica e subcutânea de ANG II (KANG et al., 2009).

No tronco encefálico, a maior produção de espécies reativas de oxigênio também induz a instalação da disfunção autonômica. Tsai et al. (2013) demonstraram que a administração intracerebroventricular crônica de ANG II reduz a BrS e a estimulação do núcleo ambíguo pelo NTS, além de promover elevação da PA, da FC e da produção de superóxido no NTS. Estes efeitos foram atenuados pela administração do antagonista de receptor AT_1 , pelo agente antioxidante Tempol e pelo inibidor da NADPH oxidase, mas não pelo antagonista do receptor AT_2 , indicando que a interação da ANG II com seu receptor AT_1 reduz a ativação do núcleo ambíguo pelo NTS, devido à geração de espécies reativas de oxigênio pela NADPH oxidase no NTS. Embora estes autores não tenham determinado a participação do óxido nítrico com este mecanismo, Wang et al. (2007), utilizando a técnica de *whole-cell patch clamp* em cortes do tronco encefálico de ratos jovens e saudáveis, observaram que o óxido nítrico potencializava correntes pós-sinápticas excitatórias, aumentando a excitabilidade neuronal. Dessa forma, é plausível sugerir que neurônios

estimulados pelo óxido nítrico projetam-se para o núcleo ambíguo e a liberação de superóxido induzida pela via AT_1 /NADPH oxidase atenua a ativação do núcleo ambíguo, reduzindo a atividade parassimpática e determinando a disfunção barorreflexa. Corroborando esta hipótese, Nozoe et al. (2007) identificaram, em SHR *stroke-prone*, que o silenciamento da subunidade da Rac-1 da NADPH oxidase, no NTS, reduz o estresse oxidativo, a PA, a FC e a excreção de noradrenalina urinária. Sugeriu-se ainda que a hiperativação do SRA tecidual, no NTS, e a redução da biodisponibilidade do óxido nítrico configuram um mecanismo de retroalimentação positiva, uma vez que o bloqueio sistêmico e crônico da NOS aumenta a expressão do SRA tecidual, no NTS, e induz disfunção barorreflexa (ESHIMA et al., 2000).

Outra área bulbar relacionada com o desenvolvimento da disfunção autonômica mediado pelo estresse oxidativo é a RVLM. Diversos estudos demonstraram a maior produção de espécies reativas de oxigênio, geradas pela NADPH oxidase, na hipertensão espontânea (AGARWAL et al., 2011), renovascular (NISHI et al., 2013; OLIVEIRA-SALES et al., 2009; OLIVEIRA-SALES et al., 2008), na hipertensão induzida pela obesidade (KONNO et al., 2012), na administração central de ANG II (CHAN et al., 2010) e em SHR-*stroke prone* (KISHI et al., 2004; KONNO et al., 2008). O papel do estresse oxidativo, na RVLM, foi confirmado pela redução da PA e da atividade simpática renal, bem como aumento da BrS, subsequente a administração de agentes antioxidantes na hipertensão renovascular (OLIVEIRA-SALES et al., 2009; OLIVEIRA-SALES et al., 2008) e na hipertensão essencial (CHAN et al., 2006; KISHI et al., 2004; NISHIHARA et al., 2012; OGAWA et al., 2012; TAI et al., 2005; ZHONG et al., 2009).

Com a caracterização da importância fisiopatológica da geração de espécies reativas de oxigênio em áreas de controle autonômico, diversos estudos buscaram demonstrar as possíveis vias produtoras destas moléculas, indicando a NADPH oxidase como a principal fonte de espécies reativas no sistema nervoso autônomo. Este complexo enzimático é composto por sete subunidades catalíticas (Nox1-5 e Duox1-2), diversas subunidades regulatórias (p47^{phox}, p22^{phox}, Noxo1, p67^{phox}, Noxa1, p40^{phox}) e a subunidade agregadora Rac-1. As diferentes combinações entre subunidades catalíticas e regulatórias permite a constituição de diferentes isoformas. As subunidades catalíticas Nox1, Nox2 (gp91^{phox}), Nox4 e Nox5 participam de processos fisiológicos e patológicos no tecido vascular (células endoteliais, células musculares lisas, fibroblastos presentes na camada adventícia e macrófagos residentes no tecido adiposo perivascular), cardíaco (cardiomiócitos e fibroblastos), renal (túbulos T e glomérulos) e neural (neurônios e microglia). Enquanto a Nox4 consiste numa subunidade constitutiva e está relacionada com a produção de peróxido

de hidrogênio, a Nox2 é considerada a principal subunidade induzível. A estrutura terciária da subunidade catalítica Nox2 (gp91^{phox}) é caracterizada pela presença de 6 hélices transmembranares que estão conectadas por 5 loops, sendo 3 extracelulares e 2 intracelulares. Os loops citosólicos interagem com a NADPH e com o cofator FAD. Uma vez ativada, esta proteína transfere 2 elétrons do NADPH para o FAD, permitindo a redução de 2 moléculas de oxigênio em 2 moléculas de superóxido, as quais são liberadas no meio extracelular. Além da sua tradicional localização, na membrana plasmática, a gp91^{phox} já foi identificada na membrana do retículo endoplasmático e na membrana nuclear, em condições fisiopatológicas, sugerindo sua participação na alteração da expressão gênica e no estabelecimento do estresse do retículo endoplasmático durante o estabelecimento diversos processos patológicos.

A subunidade p47^{phox} é considerada a principal proteína regulatória da NADPH oxidase, pois a ativação deste complexo enzimático se inicia a partir da fosforilação desta subunidade. A p47^{phox} é composta por um domínio rico em prolina, que permite a interação com outras subunidades regulatórias, um domínio PX N-terminal e 2 domínios autoinibitórios SH3 centrais. Em condições de repouso, os domínios SH3 encobrem o domínio PX, mas a fosforilação dos resíduos serina 303, 304 e 328 dos domínios autoinibitórios permite a exposição do domínio PX. Uma vez exposto, o domínio PX favorece a migração da p47^{phox} do citosol para a membrana plasmática, pois este domínio se liga aos componentes lipídicos das membranas celulares. Além desta alteração conformacional, a fosforilação dos resíduos inibitórios também possibilita que o domínio SH3 se ligue a região rica em prolina da porção C-terminal citosólica da subunidade regulatória p22^{phox}. Ao lado da p47^{phox}, as subunidades p67^{phox} e p22^{phox} também favorecem a liberação do superóxido através da estabilização das interações entre as subunidades p47^{phox} e gp91^{phox} ou Nox4.

O papel da NADPH oxidase no estabelecimento da disfunção autonômica na hipertensão arterial, foi demonstrado por estudos, empregando agentes farmacológicos ou silenciamento gênico das subunidades Rac1, p22^{phox}, Nox2 ou Nox4, indicando que a inativação da NADPH oxidase, no SFO, PVN ou NTS, inibe a elevação da PA, da FC, da atividade simpática renal, do componente de baixa frequência da variabilidade da PA, da noradrenalina urinária e da infiltração de macrófagos na aorta, bem como bloqueava a resposta dipsinogênica, induzida pela administração intracerebroventricular de ANG II (PETERSON et al., 2009; ZHANG et al., 2006; ZIMMERMAN et al., 2004), na hipertensão essencial severa (NOZOE et al., 2007), dependente de ANG II (LOB et al., 2013) e dependente da ingestão de sal (XUE et al., 2012).

Uma vez demonstrado que a NADPH oxidase consiste numa importante fonte de espécies reativas de oxigênio em áreas autonômicas e que a redução do estresse oxidativo nestas regiões atenua a disfunção autonômica e o desenvolvimento da hipertensão arterial, estudos desenvolvidos pelos grupos liderados pelos Drs. Robin Davisson e Constatine Iadecola, na hipertensão dependente de ANG II, evidenciaram os possíveis mecanismos que associam o estresse oxidativo com o aumento da atividade dos neurônios pré-motores simpáticos. Zimmerman et al. (2005) identificaram, em estudo *in vitro*, que a ANG II aumentava a produção de espécies reativas de oxigênio e promovia, em neurônios, o influxo de cálcio do meio extracelular. Este efeito foi inibido pela transfecção viral da isoforma cobre-zinco da SOD, reduzindo a disponibilidade de superóxido. Já Wang et al. (2013) demonstraram, em cortes de PVN, que a ativação do receptor NMDA induzia uma maior corrente de entrada que foi abolida pela administração de agente antioxidante ou de doadores de óxido nítrico. Observaram também, no PVN, a co-localização da subunidade NR1 do receptor NMDA com a subunidade catalítica Nox2 em dendritos, bem como menor biodisponibilidade de óxido nítrico basal e após a ativação do receptor NMDA (Wang et al., 2013). Confirmando esta hipótese, demonstraram, no NTS, que o silenciamento da subunidade catalítica gp91phox ou a ativação do receptor AT₂ aumentava a disponibilidade de óxido nítrico e reduzia a geração de superóxido e o influxo de cálcio neuronal induzidos pela ANG II (WANG et al., 2012; WANG et al., 2006). Frente a estes resultados, pode-se sugerir que a hiperativação da NADPH oxidase, induzida pela administração crônica e subcutânea de ANG II, implica em maior geração de superóxido e, conseqüentemente, numa menor biodisponibilidade de óxido nítrico, reduzindo a nitrosilação do receptor NMDA. Sabe-se que a maior biodisponibilidade de óxido nítrico favorece a nitrosilação da subunidade NR1 do receptor NMDA, a qual é identificada como um mecanismo de inativação deste receptor, uma vez que esta modificação pós-translacional aumenta a interação entre o glutamato e o zinco, gerando o fechamento do canal iônico (NAKAMURA; LIPTON, 2011). No SFO, foi também identificada a participação da prostraglandina E₂ nos efeitos neuroexcitatórios da ANG II, uma vez que Wang et al. (2013) observaram que a enzima ciclooxigenase-1 e o receptor AT₁ estão co-localizados no SFO e que a ANG II induzia a produção da prostraglandina E₂ (via ativação da ciclooxigenase-1), a qual liga-se ao receptor EP₁, promovendo a formação de espécies reativas de oxigênio pela NADPH, resultando em aumento do influxo de cálcio neuronal. Em conjunto, estes estudos confirmam que o aumento da produção de espécies reativas de oxigênio, a menor biodisponibilidade de NO e a conseqüente redução da nitrosilação da subunidade NR1 do receptor NMDA em neurônios

pré-motores simpáticos são os principais mecanismos desencadeantes da disfunção autonômica na hipertensão arterial.

1.6.3 A relevância fisiopatológica das citocinas pró-inflamatórias em áreas autonômicas de controle cardiovascular

Intrinsecamente relacionada com o estresse oxidativo, a inflamação tecidual consiste em outro mecanismo celular fundamental para o estabelecimento da disfunção autonômica na hipertensão arterial. O efeito estimulante das citocinas sobre o sistema nervoso central foi recentemente proposto a partir dos achados do grupo liderado pelo Dr. Robert Felder da Universidade de Iowa (Estados Unidos), os quais identificaram que uma maior expressão de TNF- α e IL1 β , no PVN, na cardiopatia dilatada isquêmica. Observou-se que a administração intracerebroventricular e crônica do bloqueador da síntese de TNF- α atenuava o aumento da atividade neuronal no PVN e a elevação da concentração plasmática de noradrenalina e de ANG II induzidos pela cardiopatia. Além disto, esse tratamento também reduziu o aumento da atividade do SRAencefálico, a expressão e atividade da ciclooxigenase-2, a concentração de prostaglandina E₂ e de citocinas pró-inflamatórias no PVN (KANG et al., 2008). Não identificaram, no entanto, efeito benéfico do bloqueador da síntese de TNF sobre o remodelamento cardíaco (KANG et al., 2008). Estudos recentes demonstraram que a administração aguda de TNF- α ou IL1 β no PVN promove elevação da PA e da atividade simpática renal em ratos saudáveis (SHI et al., 2010).

Vários estudos já haviam demonstrado aumento da expressão de citocinas pró-inflamatórias em áreas autonômicas de controle cardiovascular de hipertensos crônicos (AGARWAL et al., 2011; MASSON et al., 2014) e hipertensos por infusão de ANG II (CARDINALE et al., 2012; KANG et al., 2009; SRIRAMULA et al., 2013; SRIRAMULA et al., 2011). A relevância fisiopatológica da inflamação em áreas de controle cardiovascular no desenvolvimento da disfunção autonômica e da hipertensão arterial foi demonstrada por uma série de estudos do grupo do Dr. Joseph Francis, em modelo experimental de hipertensão arterial dependente de ANG II. Estes estudos evidenciaram que o bloqueio crônico do TNF- α , do fator de transcrição NF- κ B ou do *Toll-like receptor 4* atenuava a hipertrofia cardíaca, a elevação da PA e da atividade simpática renal através do bloqueio da hiperatividade do SRA encefálico, da geração de espécies reativas de oxigênio pela NADPH oxidase, da expressão da isoforma induzível da enzima óxido nítrico sintase, da ativação do NF- κ B e da produção da TNF- α , IL1 β e IL6, além de inibir a redução da citocina anti-inflamatória IL10 no PVN (CARDINALE et al., 2012; DANGE et al., 2014; KANG et al., 2009; SRIRAMULA et al., 2013). Além da inflamação hipotalâmica, Takagishi et al. (2010) demonstraram que a

administração aguda de IL6 no NTS reduz a BrS em ratos saudáveis anestesiados. Além da produção local de citocinas pró-inflamatórias, Zhang et al. (2003) demonstraram ainda que a administração intra-carotídea de TNF- α ou prostaglandina E₂ aumentava a PA, a FC, a atividade simpática renal e a atividade neuronal no PVN e na RVLM. Recentemente, este mesmo grupo identificou que estes efeitos são mediados pelo SFO, pois sua lesão aboliu a elevação da PA, da FC e da atividade simpática renal induzida pela administração intra-carotídea de TNF- α ou IL1 β . Dados da imunofluorescência revelaram ainda a presença de receptor da IL1 β e do TNF- α no SFO (WEI et al., 2013). Estes estudos indicam que as citocinas pró-inflamatórias atuam em áreas encefálicas envolvidas no controle cardiovascular, favorecendo o desenvolvimento da disfunção autonômica e a instalação da hipertensão arterial.

Além da produção de citocinas pró-inflamatórias, a hiperatividade do fator de transcrição NF- κ B, induzida pelo estresse oxidativo, também favorece o aumento da expressão gênica da isoforma induzível da enzima NOS (iNOS). A iNOS produz óxido nítrico independentemente da concentração de cálcio citosólico, possibilitando uma maior atividade enzimática do que as demais isoformas da NOS (isoforma neuronal, nNOS, e isoforma endotelial, eNOS). Assim o aumento da expressão gênica da iNOS reduz a disponibilidade da BH₄ (BH₄) para as demais isoformas, pois a iNOS está constantemente associada a este cofator para a liberação do óxido nítrico. Já o estresse oxidativo colabora para redução da biodisponibilidade do BH₄ através de sua oxidação em 7,8-dihidropterina (BH₂), que é considerado o principal mecanismo de degradação do BH₄. Com a reduzida disponibilidade de BH₄, há o desacoplamento da eNOS e nNOS, as quais, além de produzirem óxido nítrico também liberam uma molécula de superóxido. Em condições basais, durante a produção de óxido nítrico, o BH₄ doa um elétron, permitindo a oxidação da L-arginina em L-citrulina, e recebe um elétron do complexo ferro-NO, permitindo a síntese da molécula de óxido nítrico. Com a ausência do BH₄, o elétron doado pelo complexo ferro-NO reduz a molécula de oxigênio gerando uma molécula de superóxido, a qual rapidamente reage com o óxido nítrico formando peroxinitrito (ALKAITIS; CRABTREE; 2012; HIROOKA et al., 2011). O papel fisiopatológico da expressão da iNOS na disfunção autonômica e na hipertensão arterial foi demonstrado por Kimura et al. (2005), que observaram que a superexpressão de iNOS na RVLM promoveu estresse oxidativo e elevação da PA e da concentração urinária de noradrenalina. Estes autores ainda observaram que a administração intracerebroventricular de Tempol aboliu os efeitos da superexpressão da iNOS. Na hipertensão renovascular, Oliveira-Sales et al. (2010) demonstraram ainda que a inibição da iNOS reduz a PA e a atividade

simpática renal. Frente a estes resultados, podemos sugerir que a superexpressão da iNOS, em sinergismo com o estresse oxidativo, citocinas pró-inflamatórias e SRA tecidual., contribui para a disfunção autonômica e para a instalação da hipertensão arterial.

1.6.4 Microglia: uma importante fonte de citocinas pró-inflamatórias

No contexto de inflamação em áreas autonômicas de controle cardiovascular, a ativação da microglia é considerada uma importante fonte de citocinas pró-inflamatórias e espécies reativas de oxigênio na hipertensão arterial. As células da microglia são macrófagos especializados e residentes no sistema nervoso central, as quais diferem das demais células da glia (astrócitos e oligodendrócitos), devido a sua origem hematopoiética e sua função de combate a possíveis patógenos. Em condições basais, as células da microglia se caracterizam morfológicamente por processos celulares largamente ramificados, os quais realizam um contínuo monitoramento do sistema nervoso central (NIMMERJAHN et al., 2005). O principal mecanismo que mantém a microglia em repouso está relacionado com a secreção da quimiocina ligante-CX₃C (CX₃CL1) pelos neurônios, a qual interage com seus receptores específicos presentes na microglia. A secreção constitutiva da CX₃CL1 pelos neurônios é mediada pela interação dos receptores neuronais de superfície CD47, CD22 e CD 200 com receptores correspondentes na microglia (BLOCK et al., 2007; SAIJO; GLASS, 2011).

De maneira similar à ativação da resposta imune inata nos demais tecidos, a ativação da microglia é classicamente desencadeada pela ativação dos receptores de reconhecimento padrão, os quais identificam a presença de moléculas associadas ao patógeno, encontradas em bactérias e vírus. Receptores Toll-like e NOD-like e CXCR4 são considerados os principais receptores relacionados com a ativação da microglia. As vias de sinalização celular ativadas por estes receptores contribuem para o aumento da atividade do NF-κB e do complexo protéico NLRP3, da proteína adaptadora ASC e da pró-caspase 1 (inflamossomo), possibilitando várias adaptações plásticas e funcionais, como o aumento da expressão de citocinas pró-inflamatórias e da atividade da NADPH oxidase, a redução do número de processos celulares, a indução do formato amebóide e o aumento da densidade nuclear. A interação com as demais células presentes no sistema nervoso central contribuem para a perpetuação da ativação da microglia, já que o TNF-α e a IL1β interagem com seus receptores específicos nos astrócitos e favorecem a liberação do próprio TNF-α e fator de estimulação de

colônia-1, que por sua vez interagem com seus receptores na microglia mantendo seu estado ativado (BLOCK et al., 2007; SAIJO; GLASS, 2011).

A interação do SRA encefálico com a ativação da microglia sugere a participação deste tipo celular na gênese da inflamação neural observada na hipertensão arterial. Inicialmente, estudos *in vitro* identificaram que o bloqueio do receptor AT₁ previne a ativação da microglia induzida pelo LPS (BENICKY et al., 2009; MIYOSHI et al., 2008), pela 6-hidroxi-dopamina (RODRIGUEZ-PALLARES et al., 2008) e pela toxicina MPTP (JOGLAR et al., 2009). Já experimentos *in vivo* demonstraram que o antagonista do receptor AT₁, candesartan, atenua o aumento da atividade neuronal, a ativação de microglia e a expressão gênica do TNF- α , IL6 e IL1 β no SFO e no PVN (BENICKY et al., 2011). Reforçando a importância da microglia na ativação de mecanismos que induzem a disfunção autonômica, Coleman et al. (2013) e Glass et al. (2006) identificaram que uma das principais localizações celulares das subunidades p47phox, p22phox e gp91phox da NADPH oxidase são as células da glia. A relevância fisiopatológica da microglia ativada na hipertensão arterial foi demonstrada em dois estudos recentes. Shi et al. (2010) demonstraram, na hipertensão induzida por ANG II, que a administração intracerebroventricular de bloqueador de ativação da microglia preveniu a elevação da PA, da noradrenalina plasmática, da razão peso do coração/peso corporal e da expressão gênica das citocinas pró-inflamatórias TNF- α , IL6 e IL1 β . Já Wu et al. (2012) identificaram que a ativação crônica da microglia na RVLM, induzida pela administração crônica de LPS (1,2 mg/kg/dia, *ip*), produziu aumento da PA e da concentração plasmática de proteína C-reativa, TNF- α e IL-1 β , bem como, na RVLM, aumento da expressão de pró-inflamatórias e das subunidades p47phox e gp91phox da NADPH oxidase. Esses efeitos foram atenuados com o bloqueio da ativação da microglia (WU et al., 2012), sugerindo que a ativação da microglia também contribui para o desenvolvimento da disfunção autonômica e da hipertensão arterial através da liberação de citocinas no tecido neuronal. Entretanto, nenhum estudo até o presente momento analisou o efeito do treinamento aeróbio na ativação de microglia nas áreas autonômicas em SHR.

1.6.5 HMGB1: um novo agente ativador da microglia e da inflamação neural

Além da sinalização das moléculas associadas aos patógenos, as moléculas associadas ao dano tecidual (DAMPs) também ativam a microglia e promovem a inflamação tecidual. Entre as DAMPs descreveu-se recentemente a presença de uma proteína nuclear, a HMGB1 (*high mobility group box-1*), em diferentes processos celulares como a resposta imune inata, a

autofagia, a esferocitose, a necrose e a metástase (BANERJEE et al., 2011; FANG et al., 2012; KANG et al., 2011; LEE et al., 2012; LUO et al., 2013; MAGNA; PISETSKY, 2014; TANG et al., 2010; YANAI et al., 2012). No núcleo celular, a HMGB1 interage com o DNA e com as histonas, regulando intrinsecamente a transcrição gênica, mas os diferentes efeitos celulares da HMGB1 são desencadeados quando esta proteína está no meio extracelular. A translocação do núcleo para o citosol e a subsequente secreção da HMGB1 são processos celulares complexos amplamente regulados por várias modificações pós-traducionais (MAGNA; PISETSKY, 2014). O deslocamento para o citosol é mediado pela acetilação de resíduos lisinas 2 e 81, os quais, quando não acetilados, interagem com o DNA (ELENKOV et al., 2011). Embora ainda não tenha sido descrita no sistema nervoso central, Funayama et al. (2013) desenvolveram um elegante estudo, em que identificaram menor co-localização da HMGB1 com o marcador nuclear DAPI no tecido cardíaco de pacientes com insuficiência cardíaca. Além disso, esses autores ainda identificaram, em experimentos *in vitro*, que o tratamento com endotelina-1 promove a acetilação dos resíduos de lisina e, subsequentemente, o deslocamento para o citosol. Resultados similares foram observados *in vivo* na hipertensão arterial induzida por coarctação da aorta, além do aumento da sobrevivência e da redução da hipertrofia cardíaca, após a inativação da HMGB1, neste modelo experimental. Desta forma, é possível inferir que, de maneira semelhante à identificada no tecido cardíaco, os mecanismos relacionados com o estabelecimento da disfunção autonômica influenciem o deslocamento da HMGB1 para o citosol em células do sistema nervoso central.

Uma vez no citosol, o deslocamento do HMGB1 para o meio extracelular é mediado pela fosforilação dos resíduos serina 39, serina 53 e serina 181 das regiões de sinal de localização nuclear presentes no HMGB1 (LEE et al., 2012). A PKC e a proteína cálcio-camoldulina quinase II (CAMKII) realizam a fosforilação destes resíduos do HMGB1, permitindo seu deslocamento do citosol para o meio extracelular (LEE et al., 2012; OH et al., 2009; ZHOU et al., 2013). Vale ressaltar que diversos estudos identificaram a hiperatividade da PKC no NTS, RVLM e SFO em modelo experimental de hipertensão arterial induzida por ANG II. Além da PKC, o aumento da atividade da CAMKII também pode contribuir para a maior secreção do HMGB1 em áreas de autonômicas, pois, na hipertensão neurogênica, o papel causativo do estresse do retículo endoplasmático no SFO (YOUNG et al., 2012) e na RVLM (CHAO et al., 2013) foi identificado e esta condição de estresse celular se caracteriza pelo aumento da concentração plasmática de cálcio citosólico e, portanto, ativação da CAMKII (TIMMINS et al., 2009). Dessa forma, é possível que, na hipertensão arterial, a

fosforilação do HMGB1 pela PKC e pela CAMKII possa estar aumentada em áreas de controle autonômico.

Além da acetilação e da fosforilação, a HMGB1 também é regulada por seu estado-redox (YANG et al., 2013; YANG et al., 2012). A oxidação dos resíduos cisteínas 23, 45 e 106 possibilita a interação com o receptor *Toll-like 4* e a produção de citocinas pró-inflamatórias através dos fatores de transcrição NF- κ B e AP-1, enquanto a completa redução destes resíduos permite a interação com o *stromal derived factor-1* (SDF-1) e a ativação do receptor CXCR4, favorecendo a migração celular (YANG et al., 2013).

No tecido neuronal, a HMGB1 parece promover ativação de microglia e inflamação neural. Nesse sentido, Gao et al. (2011) demonstraram que a HMGB1 induz a ativação da microglia Mac1, a produção de superóxido pela Nox2, a ativação de NF- κ B e a expressão de iNOS e IL1 β . Adicionalmente, o bloqueio do HMGB1 reduz a ativação da microglia, a expressão de citocinas pró-inflamatórias e a geração de espécies reativas de oxigênio em modelo experimental de isquemia cerebral (GONG et al., 2014; KIM et al., 2012; LIU et al., 2007). Como o estresse oxidativo/nitrosativo está diretamente relacionado com a inflamação tecidual, Loukili et al. (2011) sugeriram a participação da HMGB1 na associação entre estresse oxidativo e inflamação, características moleculares das doenças inflamatórias crônicas, pois estes autores demonstraram que o peróxido nítrico, produto da reação entre superóxido e óxido nítrico, induz a liberação de HMGB1 no tecido cardíaco. Embora os efeitos cardiovasculares da administração intracerebroventricular ainda não tenham sido identificados, a correlação negativa entre a concentração plasmática de HMGB1 e a atividade parassimpática (GIALLAURIA et al., 2010) ou a função cardíaca (CIRILLO et al., 2009) foi observada em pacientes diagnosticados com infarto agudo do miocárdio. Além disso, a concentração plasmática do HMGB1 também se correlacionava indiretamente com a recuperação da função cardíaca e diretamente com a mortalidade após o infarto agudo do miocárdio (ANDRASSY et al., 2011; HASHIMOTO et al., 2012; SØRENSEN et al., 2011). A partir desses dados, podemos sugerir que a HMGB1 parece ter um papel relevante no desenvolvimento da disfunção autonômica, o qual ainda deve ser determinado na hipertensão arterial. Além da relevância fisiopatológica da hipertensão arterial, o efeito do treinamento físico ainda não foi determinado na concentração de HMGB1 ou nos seus efeitos sobre a ativação de microglia e inflamação neural.

6 CONCLUSÕES

Nossos resultados indicam que o estresse oxidativo e a inflamação, no PVN, possibilitam o desenvolvimento da disfunção autonômica, caracterizada pelo deprimido controle barorreflexo cardíaco e vascular associados à hiperatividade simpática periférica e à reduzida atividade vagal cardíaca nos SHR. Estas anormalidades autonômicas propiciam o aumento da variabilidade da pressão arterial e do fluxo sanguíneo que permitem o desenvolvimento de lesões de órgãos-alvo, além do aumento da resistência vascular periférica que determina o aumento da pressão arterial. Ainda no PVN, o HMGB1 também estimula, ao menos agudamente, a disfunção autonômica e a elevação da pressão arterial associada à ativação da microglia e à expressão de citocinas pró-inflamatórias, através da ativação do receptor CXCR4. Já, nas áreas regulatórias do tronco encefálico, o estresse oxidativo e a inflamação contribuem para o agravamento da disfunção autonômica, a qual foi identificada pelo aumento adicional da variabilidade da pressão arterial e da atividade simpática periférica.

O treinamento aeróbio corrige o controle barorreflexo cardíaco e a atividade vagal cardíaca nos SHR através da normalização do estresse oxidativo e da inflamação no PVN, uma vez que, além dos estudos que evidenciaram o papel causativo das espécies reativas de oxigênio e das citocinas pró-inflamatórias na disfunção autonômica, foi identificado, no presente estudo, que estes benefícios moleculares coincidem com as adaptações autonômicas ao treinamento aeróbio. A redução da concentração de HMGB1 também colabora para a redução da inflamação e da ativação de microglia, no PVN, e, conseqüentemente, para os benefícios autonômicos observados nos SHR treinados por 2 semanas. O treinamento aeróbio foi igualmente capaz de prevenir a instalação do estresse oxidativo e da inflamação nos núcleos bulbares, o que parece colaborar para a redução da variabilidade da pressão arterial e para a hiperatividade simpática periférica. Os benefícios autonômicos induzidos pelo treinamento aeróbio precedem as adaptações cardiovasculares, como a redução da pressão arterial e da resistência vascular periférica, o que, além dos estudos que identificaram estes benefícios cardiovasculares em pacientes hipertensos resistentes submetidos à estimulação crônica da aferência do barorreflexo, indica que a melhoria do controle cardiovascular pelo sistema nervoso central colabora para a redução da pressão arterial na hipertensão arterial primária.

REFERÊNCIAS

- ABDALA, A. P.; MCBRYDE, F. D.; MARINA, N.; HENDY, E. B.; ENGELMAN, Z. J.; FUDIM, M.; SOBOTKA, P. A.; GOURINE, A. V.; PATON, J. F. Hypertension is critically dependent on the carotid body input in the spontaneously hypertensive rat. **J. Physiol.**, v. 590, p. 4269-4277, 2012.
- 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**, v. 54, n. 6, p. 1393-1400, 2009.
- AGARWAL, D.; ELKS, C. M.; REED, S. D.; MARIAPPAN, N.; MAJID, D. S.; FRANCIS, J. Chronic exercise preserves renal structure and hemodynamics in spontaneously hypertensive rats. **Antioxid. Redox Signal.**, v. 16, n. 2, p. 139-152, 2012.
- AGARWAL, D.; WELSCH, M. A.; KELLER, J. N.; FRANCIS, J. Chronic exercise modulates RAS components and improves balance between pro- and anti-inflammatory cytokines in the brain of SHR. **Basic Res. Cardiol.**, v. 106, n. 5, p. 1069-1085, 2011.
- ALBERT, V.; CAMPBELL, G. R. Relationship between the sympathetic nervous system and vascular smooth muscle: a morphometric study of adult and juvenile spontaneously hypertensive rat/Wistar-Kyoto rat caudal artery. **Heart Vessels**, v. 5, n. 3, p. 129-139, 1990.
- ALKAITIS, M. S.; CRABTREE, M. J. Recoupling the cardiac nitric oxide synthases: tetrahydrobiopterin synthesis and recycling. **Curr. Heart Fail. Rep.**, v. 9, n. 3, p. 200-210, 2012.
- AMARAL, S. L.; ZORN, T. M.; MICHELINI, L. C. Exercise training normalizes wall-to-lumen ratio of the gracilis muscle arterioles and reduces pressure in spontaneously hypertensive rats. **J. Hypertens.**, v. 18, n. 11, p. 1563-1572, 2000.
- ANDRASSY, M.; VOLZ, H. C.; RIEDLE, N.; GITSIODIS, G.; SEIDEL, C.; LAOHACHEWIN, D.; ZANKL, A. R.; KAYA, Z.; BIERHAUS, A.; GIANNITSIS, E.; KATUS, H. A.; KOROSOGLOU, G. HMGB1 as a predictor of infarct transmural and functional recovery in patients with myocardial infarction. **J. Intern. Med.**, v. 270, n. 3, p. 245-253, 2011.
- AVERILL, D. B.; TSUCHIHASHI, T.; KHOSLA, M. C.; FERRARIO, C. M. Losartan, nonpeptide angiotensin II-type 1 (AT1) receptor antagonist, attenuates pressor and sympathoexcitatory responses evoked by angiotensin II and L-glutamate in rostral ventrolateral medulla. **Brain Res.**, v. 665, n. 2, p. 245-252, 1994.
- AWAD, A. S. Role of AT1 receptors in permeability of the blood-brain barrier in diabetic hypertensive rats. **Vascul. Pharmacol.**, v. 45, n. 3, p. 141-147, 2006.
- BAILEY, E. L.; WARDLAW, J. M.; GRAHAM, D.; DOMINICZAK, A. F.; SUDLOW, C. L.; SMITH, C. Cerebral small vessel endothelial structural changes predate hypertension in stroke-prone spontaneously hypertensive rats: a blinded, controlled immunohistochemical study of 5- to 21-week-old rats. **Neuropathol. Appl. Neurobiol.**, v. 37, n. 7, p. 711-726, 2011.

BANERJEE, S.; DE FREITAS, A.; FRIGGERI, A.; ZMIJEWSKI, J. W.; LIU, G.; ABRAHAM, E. Intracellular HMGB1 negatively regulates efferocytosis. **J. Immunol.**, v. 187, n. 9, p. 4686-4694, 2011.

BARNES, K. L.; DIZ, D. I.; FERRARIO, C. M. Functional interactions between angiotensin II and substance P in the dorsal medulla. **Hypertension**, v. 17, n. 6, p. 1121-1126, 1991.

BENICKY, J.; SÁNCHEZ-LEMUS, E.; HONDA, M.; PANG, T.; ORECNA, M.; WANG, J.; LENG, Y.; CHUANG, D. M.; SAAVEDRA, J. M. Angiotensin II AT1 receptor blockade ameliorates brain inflammation. **Neuropsychopharmacology**, v. 36, n. 4, p. 857-870, 2011.

BENICKY, J.; SÁNCHEZ-LEMUS, E.; PAVEL, J.; SAAVEDRA, J. M. Anti-inflammatory effects of angiotensin receptor blockers in the brain and the periphery. **Cell Mol. Neurobiol.**, v. 29, n. 6-7, p. 781-792, 2009.

BERTAGNOLLI, M.; CAMPOS, C.; SCHENKEL, P. C.; DE OLIVEIRA, V. L.; DE ANGELIS, K.; BELLÓ-KLEIN, A.; RIGATTO, K.; IRIGOYEN, M. C. Baroreflex sensitivity improvement is associated with decreased oxidative stress in trained spontaneously hypertensive rat. **J. Hypertens.**, v. 24, n. 12, p. 2437-2443, 2006.

BIANCARDI, V. C.; SON, S. J.; AHMADI, S.; FILOSA, J. A.; STERN, J. E. Circulating angiotensin II gains access to the hypothalamus and brain stem during hypertension via breakdown of the blood-brain barrier. **Hypertension**, v. 63, n. 3, p. 572-579, 2014.

BISOGNANO, J. D.; BAKRIS, G.; NADIM, M. K.; SANCHEZ, L.; KROON, A. A.; SCHAFER, J.; DE LEEUW, P. W.; SICA, D. A. Baroreflex activation therapy lowers blood pressure in patients with resistant hypertension: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled rheos pivotal trial. **J. Am. Coll. Cardiol.**, v. 58, n. 7, p. 765-773, 2011.

BLOCK, M. L.; ZECCA, L.; HONG, J. S. Microglia-mediated neurotoxicity: uncovering the molecular mechanisms. **Nat. Rev. Neurosci.**, v. 8, n. 1, p. 57-69, 2007.

BRADFORD, M. M. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. **Anal Biochem.**, v. 72, p. 248-254, 1976.

BRAGA, D. C.; MORI, E.; HIGA, K. T.; MORRIS, M.; MICHELINI, L. C. Central oxytocin modulates exercise-induced tachycardia. **Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.**, v. 278, n. 6, p. R1474-1482, 2000.

BRUCHFELD, A.; GOLDSTEIN, R. S.; CHAVAN, S.; PATEL, N. B.; ROSAS-BALLINA, M.; KOHN, N.; QURESHI, A. R.; TRACEY, K. J. Whole blood cytokine attenuation by cholinergic agonists ex vivo and relationship to vagus nerve activity in rheumatoid arthritis. **J. Intern. Med.**, v. 268, n. 1, p. 94-101, 2010.

BRUM, P. C.; DA SILVA, G. J.; MOREIRA, E. D.; IDA, F.; NEGRÃO, C. E.; KRIEGER, E. M. Exercise training increases baroreceptor gain sensitivity in normal and hypertensive rats. **Hypertension**, v. 36, n. 6, p. 1018-1022, 2000.

BURGI, K.; CAVALLERI, M. T.; ALVES, A. S.; BRITTO, L. R.; ANTUNES, V. R.; MICHELINI, L. C. Tyrosine hydroxylase immunoreactivity as indicator of sympathetic

activity: simultaneous evaluation in different tissues of hypertensive rats. **Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.**, v. 300, n. 2, p. R264-271, 2011.

BURMEISTER, M. A.; YOUNG, C. N.; BRAGA, V. A.; BUTLER, S. D.; SHARMA, R. V.; DAVISSON R. L. In vivo bioluminescence imaging reveals redox-regulated activator protein-1 activation in paraventricular nucleus of mice with renovascular hypertension. **Hypertension**, v. 57, n. 2, p. 289-297, 2011.

CABASSI, A.; VINCI, S.; CALZOLARI, M.; BRUSCHI, G.; BORGHETTI, A. Regional sympathetic activity in pre-hypertensive phase of spontaneously hypertensive rats. **Life Sci.** n. 62, v. 12, p. 1111-1118, 1998.

CALLEWAERE, C.; BANISADR, G.; DESARMÉNIEN, M. G.; MECHIGHEL, P.; KITABGI, P.; ROSTÈNE, W. H.; MÉLIK-PARSADANIANTZ S. The chemokine SDF-1/CXCL12 modulates the firing pattern of vasopressin neurons and counteracts induced vasopressin release through CXCR4. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, v. 103, n. 21, p. 8221-8226, 2006.

CAO, X.; PETERSON, J. R.; WANG, G.; ANRATHER, J.; YOUNG, C. N.; GURUJU, M. R.; BURMEISTER, M. A.; IADECOLA, C.; DAVISSON, R. L. Angiotensin II-dependent hypertension requires cyclooxygenase 1-derived prostaglandin E2 and EP1 receptor signaling in the subfornical organ of the brain. **Hypertension**, v. 59, n. 4, p. 869-876, 2012.

CAPONE, C.; FARACO, G.; PETERSON, J. R.; COLEMAN, C.; ANRATHER, J.; MILNER, T. A.; PICKEL, V.M.; DAVISSON, R.L.; IADECOLA, C. Central cardiovascular circuits contribute to the neurovascular dysfunction in angiotensin II hypertension. **J. Neurosci.**, v. 32, n. 14, p. 4878-4886, 2012.

CARDINALE, J. P.; SRIRAMULA, S.; MARIAPPAN, N.; AGARWAL, D.; FRANCIS, J. Angiotensin II-induced hypertension is modulated by nuclear factor- κ B in the paraventricular nucleus. **Hypertension**, v. 59, n. 1, p. 113-121, 2012.

CATES, M. J.; STEED, P. W.; ABDALA, A. P.; LANGTON, P. D.; PATON, J. F. Elevated vertebral artery resistance in neonatal spontaneously hypertensive rats. **J. Appl. Physiol.**, v. 111, n. 1, p. 149-156, 2011.

CAVALLERI, M. T.; BURGI, K.; CRUZ, J. C.; JORDÃO, M. T.; CERONI, A.; MICHELINI, L. C. Afferent signaling drives oxytocinergic preautonomic neurons and mediates training-induced plasticity. **Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.**, v. 301, n. 4, p. R958-966, 2011.

CERONI, A.; CHAAR, L. J.; BOMBEIN, R. L.; MICHELINI, L. C. Chronic absence of baroreceptor inputs prevents training-induced cardiovascular adjustments in normotensive and spontaneously hypertensive rats. **Exp. Physiol.**, v. 94, n. 6, p. 630-640, 2009.

CHAE, C. U.; LEE, R. T.; RIFAI, N.; RIDKER, P. M. Blood pressure and inflammation in apparently healthy men. **Hypertension**, v. 38, n. 3, p. 399-403, 2001.

CHAMARTHI, B.; WILLIAMS, G. H.; RICCHIUTI, V.; SRIKUMAR, N.; HOPKINS, P. N.; LUTHER, J. M.; JEUNEMAITRE, X.; THOMAS, A. Inflammation and hypertension: the interplay of interleukin-6, dietary sodium, and the renin-angiotensin system in humans. **Am. J. Hypertens.**, v. 24, n. 10, p. 1143-1148, 2011.

CHAN, S. H.; HSU, K. S.; HUANG, C. C.; WANG, L. L.; OU, C. C.; CHAN, J. Y. NADPH oxidase-derived superoxide anion mediates angiotensin II-induced pressor effect via activation of p38 mitogen-activated protein kinase in the rostral ventrolateral medulla. **Circ. Res.**, v. 97, n. 8, p. 772-780, 2005.

CHAN, S. H.; TAI, M. H.; LI, C. Y.; CHAN, J. Y. Reduction in molecular synthesis or enzyme activity of superoxide dismutases and catalase contributes to oxidative stress and neurogenic hypertension in spontaneously hypertensive rats. **Free Radic. Biol. Med.**, v. 40, n. 11, p. 2028-2039, 2006.

CHAN, S. H.; WANG, L. L.; TSENG, H. L.; CHAN, J. Y. Upregulation of AT1 receptor gene on activation of protein kinase Cbeta/nicotinamide adenine dinucleotide diphosphate oxidase/ERK1/2/c-fos signaling cascade mediates long-term pressor effect of angiotensin II in rostral ventrolateral medulla. **J. Hypertens.**, v. 25, n. 9, p. 1845-1861, 2007.

CHAN, S. H.; WU, C. A.; WU, K. L.; HO, Y. H.; CHANG, A. Y.; CHAN, J. Y. Transcriptional upregulation of mitochondrial uncoupling protein 2 protects against oxidative stress-associated neurogenic hypertension. **Circ. Res.**, v. 105, n. 9, p. 886-896, 2009.

CHAN, S. H.; WU, K. L.; CHANG, A. Y.; TAI, M. H.; CHAN, J. Y. Oxidative impairment of mitochondrial electron transport chain complexes in rostral ventrolateral medulla contributes to neurogenic hypertension. **Hypertension**, v. 53, n. 2, p. 217-227, 2009.

CHAN, S. H.; WU, K. L.; KUNG, P. S.; CHAN, J. Y. Oral intake of rosiglitazone promotes a central antihypertensive effect via upregulation of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma and alleviation of oxidative stress in rostral ventrolateral medulla of spontaneously hypertensive rats. **Hypertension**, v. 55, n. 6, p. 1444-1453, 2010.

CHAN S.H.; WU C.W.; CHANG A.Y.; HSU K.S.; CHAN J.Y. Transcriptional upregulation of brain-derived neurotrophic factor in rostral ventrolateral medulla by angiotensin II: significance in superoxide homeostasis and neural regulation of arterial pressure. **Circ Res**, v. 107, n. 9, p. 1127-1139, 2010.

CHAO, Y. M.; LAI, M. D.; CHAN, J. Y. Redox-sensitive endoplasmic reticulum stress and autophagy at rostral ventrolateral medulla contribute to hypertension in spontaneously hypertensive rats. **Hypertension**, v. 61, n. 6, p. 1270-1280, 2013.

CHEN, A. D.; ZHANG, S. J.; YUAN, N.; XU, Y.; DE, W.; GAO, X. Y.; ZHU, G. Q. Angiotensin AT1 receptors in paraventricular nucleus contribute to sympathetic activation and enhanced cardiac sympathetic afferent reflex in renovascular hypertensive rats. **Exp. Physiol.**, v. 96, n.2, p. 94-103, 2011.

CHEN, Q. H.; ANDRADE, M. A.; CALDERON, A. S.; TONEY, G. M. Hypertension induced by angiotensin II and a high salt diet involves reduced SK current and increased excitability of RVLM projecting PVN neurons. **J. Neurophysiol.**, v. 104, n. 5, p. 2329-2337, 2010.

CHI, P. L.; LIU, C. J.; LEE, I. T.; CHEN, Y. W.; HSIAO, L. D.; YANG, C. M. HO-1 induction by CO-RM2 attenuates TNF- α -induced cytosolic phospholipase A2 expression via inhibition of PKC α -dependent NADPH oxidase/ROS and NF- κ B. **Mémediators Inflamm.**, In press, 2014.

CHOBANIAN, A. V.; BAKRIS, G. L.; BLACK, H. R.; CUSHMAN, W. C.; GREEN, L. A.; IZZO, J. L.; JONES, D. W.; MATERSON, B. J.; OPARIL, S.; WRIGHT, J. T.; ROCCELLA, E. J. NATIONAL HEART, LUNG, AND BLOOD INSTITUTE JOINT NATIONAL COMMITTEE ON PREVENTION, DETECTION, EVALUATION, AND TREATMENT OF HIGH BLOOD PRESSURE; NATIONAL HIGH BLOOD PRESSURE EDUCATION PROGRAM COORDINATING COMMITTEE. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. **JAMA.**, v. 289, n. 19, p. 2560-2572, 2003.

CIRILLO, P.; GIALLAURIA, F.; PACILEO, M.; PETRILLO, G.; D'AGOSTINO, M.; VIGORITO, C.; CHIARIELLO, M. Increased high mobility group box-1 protein levels are associated with impaired cardiopulmonary and echocardiographic findings after acute myocardial infarction. **J. Card. Fail.**, v. 15, n. 4, p. 362-367, 2009.

COLEMAN, C. G.; WANG, G.; FARACO, G.; MARQUES LOPES, J.; WATERS, E. M.; MILNER, T. A.; IADECOLA, C.; PICKEL, V. M. Membrane trafficking of NADPH oxidase p47(phox) in paraventricular hypothalamic neurons parallels local free radical production in angiotensin II slow-pressor hypertension. **J. Neurosci.**, v. 33, n. 10, p. 4308-4316, 2013.

COLLIER, S. R.; KANALEY, J. A.; CARHART, R. JR.; FRECHETTE, V.; TOBIN, M. M.; BENNETT, N.; LUCKENBAUGH, A. N.; FERNHALL, B. Cardiac autonomic function and baroreflex changes following 4 weeks of resistance versus aerobic training in individuals with pre-hypertension. **Acta Physiol. (Oxf)**, v. 195, n.3 , p. 339-348, 2009.

CORNELISSEN, V. A.; SMART, N. A. Exercise training for blood pressure: a systematic review and meta-analysis. **J. Am. Heart Assoc.**, v. 2, n.1, p. e004473, 2013.

CRUZ, J. C.; CAVALLERI, M. T.; CERONI, A.; MICHELINI, L. C. Peripheral chemoreceptors mediate training-induced plasticity in paraventricular nucleus pre-autonomic oxytocinergic neurons. **Exp. Physiol.**, v. 98, n. 2, p. 386-396, 2013.

DANGE, R. B.; AGARWAL, D.; MASSON, G. S.; VILA, J.; WILSON, B.; NAIR, A.; FRANCIS, J. Central blockade of TLR4 improves cardiac function and attenuates myocardial inflammation in angiotensin II-induced hypertension. **Cardiovasc. Res., In press**, 2014.

DE OLIVEIRA-SALES, E. B.; NISHI, E. E.; BOIM, M. A.; DOLNIKOFF, M. S.; BERGAMASCHI, C. T.; CAMPOS, R. R. Upregulation of AT1R and iNOS in the rostral ventrolateral medulla (RVLM) is essential for the sympathetic hyperactivity and hypertension in the 2K-1C Wistar rat model. **Am. J. Hypertens.**, v. 23, n. 7, p. 708-715, 2010.

DE SOUZA, S. B.; ROCHA, J. A.; CUOCO, M. A.; GUERRA, G. M.; FERREIRA-FILHO, J. C.; BORILE, S.; KRIEGER, E. M.; BORTOLOTTI, L. A.; CONSOLIM-COLOMBO, F. M. High muscle sympathetic nerve activity is associated with left ventricular dysfunction in treated hypertensive patients. **Am. J. Hypertens.**, v. 26, n. 7, p. 912-917, 2013.

DU, C. Q.; YANG, L.; YANG, J.; HAN, J.; HU, X. S.; WU, T.; HU, S. J. Inhibition of farnesyl pyrophosphate synthase prevents norepinephrine-induced fibrotic responses in vascular smooth muscle cells from spontaneously hypertensive rats. **Hypertens. Res.**, v. 37, n. 1, p. 26-34, 2014.

DUFLOTH, D. L.; MORRIS, M.; MICHELINI, L. C. Modulation of exercise tachycardia by vasopressin in the nucleus tractus solitarii. **Am. J. Physiol.**, v. 273, n. 4, p. R1271-1282, 1997.

DVORAKOVA, M.; HÖHLER, B.; VOLLERTHUN, R.; FISCHBACH, T.; KUMMER, W. Macrophages: a major source of cytochrome b558 in the rat carotid body. **Brain. Res.**, v. 852, n. 2, p. 349-354, 2000.

EISELE, P. S.; SALATINO, S.; SOBEK, J.; HOTTIGER, M. O.; HANDSCHIN, C. The peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator 1 α/β (PGC-1) coactivators repress the transcriptional activity of NF- κ B in skeletal muscle cells. **J. Biol. Chem.**, v. 288, n.4, p. 2246-2260, 2013.

ELENKOV, I.; PELOVSKY, P.; UGRINOVA, I.; TAKAHASHI, M.; PASHEVA, E. The DNA binding and bending activities of truncated tail-less HMGB1 protein are differentially affected by Lys-2 and Lys-81 residues and their acetylation. **Int. J. Biol. Sci.**, v. 7, n. 6, p. 691-699, 2011.

ELGHANNAM, H.; TAVACKOLI, S.; FERLIC, L.; GOTTO, A. M. JR.; BALLANTYNE, C.M.; MARIAN, A. J. A prospective study of genetic markers of susceptibility to infection and inflammation, and the severity, progression, and regression of coronary atherosclerosis and its response to therapy. **J. Mol. Med. (Berl)**, v. 78, n. 10, p. 562-568, 2000.

ENDO, T. Involvement of Src tyrosine kinase and mitogen-activated protein kinase in the facilitation of calcium channels in rat nucleus of the tractus solitarius by angiotensin II. **J. Physiol.**, v. 568, n. 3, p. 851-865, 2005.

ESHIMA, K.; HIROOKA, Y.; SHIGEMATSU, H.; MATSUO, I.; KOIKE, G.; SAKAI, K.; TAKESHITA, A. Angiotensin in the nucleus tractus solitarii contributes to neurogenic hypertension caused by chronic nitric oxide synthase inhibition. **Hypertension**, v. 36, n. 2, p. 259-263, 2000.

FAGARD, R. H. Exercise is good for your blood pressure: effects of endurance training and resistance training. **Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.**, v. 33, n. 6, p. 853-856, 2006.

FAN, J.; ZHANG, B.; SHU, H. F.; ZHANG, X. Y.; WANG, X.; KUANG, F.; LIU, L.; PENG, Z. W.; WU, R.; ZHOU, Z.; WANG, B. R. Interleukin-6 increases intracellular Ca²⁺ concentration and induces catecholamine secretion in rat carotid body glomus cells. **J. Neurosci. Res.**, v. 87, n. 12, p. 2757-2762, 2009.

FANG, P.; SCHACHNER, M.; SHEN, Y. Q. HMGB1 in development and diseases of the central nervous system. **Mol. Neurobiol.**, v. 45, n. 3, p. 499-506, 2012.

FELIX, J. V.; MICHELINI, L. C. Training-induced pressure fall in spontaneously hypertensive rats is associated with reduced angiotensinogen mRNA expression within the nucleus tractus solitarii. **Hypertension**, v. 50, n. 4, p. 780-785, 2007.

FERNANDES, D. C.; WOSNIAK, J.; PESCATORE, L. A.; BERTOLINE, M. A.; LIBERMAN, M.; LAURINDO, F. R. M.; SANTOS, C. X. C. Analysis of DHE-derived oxidation products by HPLC in the assessment of superoxide production and NADPH oxidase activity in vascular systems. **Am. J. Physiol. Cell. Physiol.**, V. 292, p. C413-422, 2007.

FUNAYAMA, A.; SHISHIDO, T.; NETSU, S.; NARUMI, T.; KADOWAKI, S.; TAKAHASHI, H.; MIYAMOTO, T.; WATANABE, T.; WOO, C .H.; ABE, J.; KUWAHARA, K.; NAKAO, K.; TAKEISHI, Y.; KUBOTA, I. Cardiac nuclear high mobility group box 1 prevents the development of cardiac hypertrophy and heart failure. **Cardiovasc. Res.**, v. 99, n. 4, p. 657-664, 2013.

GAO, H. M.; ZHOU, H.; ZHANG, F.; WILSON, B. C.; KAM, W.; HONG, J. S. HMGB1 acts on microglia Mac1 to mediate chronic neuroinflammation that drives progressive neurodegeneration. **J. Neurosci.**, v. 31, n. 3, p. 1081-1092, 2011.

GAO, X. Y.; ZHANG, F.; HAN, Y.; WANG, H. J.; ZHANG, Y.; GUO, R.; ZHU, G. Q. AT1 receptor in rostral ventrolateral medulla mediating blunted baroreceptor reflex in spontaneously hypertensive rats. **Acta Pharmacol Sin**, v. 25, n. 11, p. 1433-1438, 2004.

GIALLAURIA, F.; CIRILLO, P.; D'AGOSTINO, M.; PETRILLO, G.; VITELLI, A.; PACILEO, M.; ANGRI, V.; CHIARIELLO, M.; VIGORITO, C. Effects of exercise training on high-mobility group box-1 levels after acute myocardial infarction. **J. Card. Fail**, v. 17, n. 3, p. 108-114, 2011.

GIALLAURIA, F.; CIRILLO, P.; LUCCI, R.; PACILEO, M.; D'AGOSTINO, M.; MAIETTA, P.; VITELLI, A.; CHIARIELLO, M.; VIGORITO, C. Autonomic dysfunction is associated with high mobility group box-1 levels in patients after acute myocardial infarction. **Atherosclerosis**, v. 208, n. 1, p. 280-284, 2010.

GLASS, M. J.; CHAN, J.; FRYSS, K. A.; OSELKIN, M.; TARSITANO, M. J.; IADECOLA, C.; PICKEL, V. M. Changes in the subcellular distribution of NADPH oxidase subunit p47phox in dendrites of rat dorsomedial nucleus tractus solitarius neurons in response to chronic administration of hypertensive agents. **Exp. Neurol.**, v. 205, n. 2, p. 383-395, 2007.

GLASS, M. J.; HUANG, J.; OSELKIN, M.; TARSITANO, M. J.; WANG, G.; IADECOLA, C.; PICKEL, V.M. Subcellular localization of nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase subunits in neurons and astroglia of the rat medial nucleus tractus solitarius: relationship with tyrosine hydroxylase immunoreactive neurons. **Neuroscience**, v. 143, n. 2, p. 547-564, 2006.

GONG, G.; XIANG, L.; YUAN, L.; HU, L.; WU, W.; CAI, L.; YIN, L.; DONG, H. Protective effect of glycyrrhizin, a direct HMGB1 inhibitor, on focal cerebral ischemia/reperfusion-induced inflammation, oxidative stress, and apoptosis in rats. **PLoS One**, v. 9, n.3, p. e89450, 2014.

GOUNDER, S. S.; KANNAN, S.; DEVADOSS, D.; MILLER, C. J.; WHITEHEAD, K. S.; ODELBERG, S. J.; FIRPO, M .A.; PAINE, R. 3RD.; HOIDAL, J. R.; ABEL, E. D.; RAJASEKARAN, N. S. Impaired transcriptional activity of Nrf2 in age-related myocardial oxidative stress is reversible by moderate exercise training. **PLoS One**, v. 7, n. 9, p. e45697, 2012.

HAENSEL, A.; MILLS, P. J.; NELESEN, R. A.; ZIEGLER, M. G.; DIMSDALE, J. E. The relationship between heart rate variability and inflammatory markers in cardiovascular diseases. **Psychoneuroendocrinology**, v. 33, n. 10, p. 1305-1312, 2008.

HAN, Y.; FAN, Z. D.; YUAN, N.; XIE, G. Q.; GAO, J.; DE, W.; GAO, X. Y.; ZHU, G. Q. Superoxide anions in the paraventricular nucleus mediate the enhanced cardiac sympathetic afferent reflex and sympathetic activity in renovascular hypertensive rats. **J. Appl. Physiol.**, v. 110, n. 3, p. 646-652, 2011.

HAN, Y.; ZHANG, Y.; WANG, H. J.; GAO, X. Y.; WANG, W.; ZHU, G. Q. Reactive oxygen species in paraventricular nucleus modulates cardiac sympathetic afferent reflex in rats. **Brain Res.**, v. 1058, n. 1-2, p. 82-90, 2005.

HARTONO, S. P.; KNUDSEN, B. E.; LERMAN, L. O.; TEXTOR, S. C.; GRANDE, J. P. Combined effect of hyperfiltration and renin angiotensin system activation on development of chronic kidney disease in diabetic db/db mice. **BMC Nephrol.**, v. 15, n. 1, p. 58, 2014.

HASHIMOTO, T.; ISHII, J.; KITAGAWA, F.; YAMADA, S.; HATTORI, K.; OKUMURA, M.; NARUSE, H.; MOTOYAMA, S.; MATSUI, S.; TANAKA, I.; IZAWA, H.; MARUYAMA, I.; NOMURA, M.; OZAKI, Y. Circulating high-mobility group box 1 and cardiovascular mortality in unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction. **Atherosclerosis**, v. 221, n. 2, p. 490-495, 2012.

HEUSSER, K.; TANK, J.; ENGELI, S.; DIEDRICH, A.; MENNE, J.; ECKERT, S.; PETERS, T.; SWEEP, F.C.; HALLER, H.; PICHLMAIER, A. M.; LUFT, F.C.; JORDAN, J. Carotid baroreceptor stimulation, sympathetic activity, baroreflex function, and blood pressure in hypertensive patients. **Hypertension**, v. 55, n. 3, p. 619-626, 2010.

HIGA, K.T.; MORI, E.; VIANA, F.F.; MORRIS, M.; MICHELINI, L.C. Baroreflex control of heart rate by oxytocin in the solitary-vagal complex. **Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol**, v. 282, n. 2, p. R537-545, 2002.

HIGASHIKUNI, Y.; TAKAOKA, M.; IWATA, H.; TANAKA, K.; HIRATA, Y.; NAGAI, R.; SATA, M. Aliskiren in combination with valsartan exerts synergistic protective effects against ventricular remodeling after myocardial infarction in mice. **Hypertens Res**, v. 35, n. 1, p. 62-69, 2012.

HIGA-TANIGUCHI, K. T.; FELIX, J. V.; MICHELINI, L. C. Brainstem oxytocinergic modulation of heart rate control in rats: effects of hypertension and exercise training. **Exp. Physiol.**, v. 94, n. 11, p. 1103-1113, 2009.

HIROOKA, Y.; KISHI, T.; SAKAI, K.; TAKESHITA, A.; SUNAGAWA, K. Imbalance of central nitric oxide and reactive oxygen species in the regulation of sympathetic activity and neural mechanisms of hypertension. **Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.**, v. 300, n. 4, p. R818-826, 2011.

HOFFMAN, W. E.; PHILLIPS, M. I. The effect of subfornical organ lesions and ventricular blockade on drinking induced by angiotensin II. **Brain Res.**, v. 108, n. 1, p. 59-73, 1976.

HOM, S.; FLEEGAL, M. A.; EGGLETON, R. D.; CAMPOS, C. R.; HAWKINS, B. T.; DAVIS, T. P. Comparative changes in the blood-brain barrier and cerebral infarction of SHR and WKY rats. **Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.**, v. 292, n. 5, p. R1881-1892, 2007.

HUANG, Y.; CAI, X.; ZHANG, J.; MAI, W.; WANG, S.; HU, Y.; REN, H.; XU, D. Prehypertension and Incidence of ESRD: a systematic review and meta-analysis. **Am J Kidney Dis**, v. 63, n. 1, p. 76-83, 2014.

HUANG, Y.; WANG, S.; CAI, X.; MAI, W.; HU, Y.; TANG, H.; XU, D. Prehypertension and incidence of cardiovascular disease: a meta-analysis. **BMC Med.**, v. 11, n. 2, p. 177, 2013.

HUSTON, J. M.; ROSAS-BALLINA, M.; XUE, X.; DOWLING, O.; OCHANI, K.; OCHANI, M.; YEBOAH, M.M.; CHATTERJEE, P. K.; TRACEY, K. J.; METZ, C.N. Cholinergic neural signals to the spleen down-regulate leukocyte trafficking via CD11b. **J Immunol.**, v. 183, n. 1, p. 552-559, 2009.

JIA, L.L.; KANG, Y.M.; WANG, F.X.; LI, H.B.; ZHANG, Y.; YU, X.J.; QI, J.; SUO, Y.P.; TIAN, Z.J.; ZHU, Z.; ZHU, G.Q.; QIN, D.N. Exercise training attenuates hypertension and cardiac hypertrophy by modulating neurotransmitters and cytokines in hypothalamic paraventricular nucleus. **PLoS One**, v.9, n.1, p. e85481, 2014.

JOGLAR, B.; RODRIGUEZ-PALLARES, J.; RODRIGUEZ-PEREZ, A.I.; REY, P.; GUERRA, M.J.; LABANDEIRA-GARCIA, J.L. The inflammatory response in the MPTP model of Parkinson's disease is mediated by brain angiotensin: relevance to progression of the disease. **J Neurochem**, v. 109, n. 2, p. 656-669, 2009.

JORDÃO, M.T.; LADD, F.V.; COPPI, A.A.; CHOPARD, R.P.; MICHELINI, L.C. Exercise training restores hypertension-induced changes in the elastic tissue of the thoracic aorta. **J Vasc Res**, v. 48, n. 6, p. 513-524, 2011.

KALAYCI, R.; KAYA, M.; ELMAS, I.; ARICAN, N.; AHISHALI, B.; UZUN, H.; BILGIC, B.; KUCUK, M.; KUDAT, H. Effects of atorvastatin on blood-brain barrier permeability during L-NAME hypertension followed by angiotensin-II in rats. **Brain Res**, v. 1042, n. 2, p. 184-193, 2005.

KANG, C.; O'MOORE, K.M.; DICKMAN, J.R.; JI, L.L. Exercise activation of muscle peroxisome proliferator-activated receptor-gamma coactivator-1alpha signaling is redox sensitive. **Free Radic Biol Med**, v. 47, n. 10, p. 1394-1400, 2009.

KANG, R.; LIVESEY, K.M.; ZEH, H.J.; LOTZE, M.T.; TANG, D. HMGB1 as an autophagy sensor in oxidative stress. **Autophagy**, v.7, n.8, p. 904-906, 2011.

KANG, Y.M.; MA, Y.; ZHENG, J.P.; ELKS, C.; SRIRAMULA, S.; YANG, Z.M.; FRANCIS, J. Brain nuclear factor-kappa B activation contributes to neurohumoral excitation in angiotensin II-induced hypertension. **Cardiovasc Res**, v. 82, n.3, p. 503-512, 2009.

KANG, Y.M.; ZHANG, D.M.; YU, X.J.; YANG, Q.; QI, J.; SU, Q.; SUO, Y.P.; YUE, L.Y.; ZHU, G.Q.; QIN, D.N. Chronic infusion of enalaprilat into hypothalamic paraventricular nucleus attenuates angiotensin II-induced hypertension and cardiac hypertrophy by restoring neurotransmitters and cytokines. **Toxicol Appl Pharmacol**, v. 274, n. 3, p. 436-444, 2014.

KANG, Y.M.; ZHANG, Z.H.; XUE, B.; WEISS, R.M.; FELDER, R.B. Inhibition of brain proinflammatory cytokine synthesis reduces hypothalamic excitation in rats with ischemia-induced heart failure. **Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.**, v. 295, n. 1, p. H227-236, 2008.

KAVVADAS, P.; WEIS, L.; ABED, A. B.; FELDMAN, D.L.; DUSSAULE, J.C.; CHATZIANTONIOU, C. Renin inhibition reverses renal disease in transgenic mice by shifting the balance between profibrotic and antifibrotic agents. **Hypertension**, v. 61, n. 4, p. 901-907, 2013.

KAYA M.; KALAYCI, R.; KÜÇÜK, M.; ARICAN, N.; ELMAS, I.; KUDAT, H.; KORKUT, F. Effect of losartan on the blood-brain barrier permeability in diabetic hypertensive rats. **Life Sci.**, v. 73, n. 25, p. 3235-3244, 2003.

KELLEHER, Z. T.; MATSUMOTO, A.; STAMLER, J. S.; MARSHALL, H. E. NOS2 regulation of NF-kappaB by S-nitrosylation of p65. **J. Biol. Chem.**, v. 282, n. 42, p. 30667-30672, 2007.

KIKUYA, M.; HOZAWA, A.; OHOKUBO, T.; TSUJI, I.; MICHIMATA, M.; MATSUBARA, M.; OTA, M.; NAGAI, K.; ARAKI, T.; SATOH, H.; ITO, S.; HISAMICHI, S.; IMAI, Y. Prognostic significance of blood pressure and heart rate variabilities: the Ohasama study. **Hypertension**, v. 36, n. 5, p. 901-906, 2000.

KIM, S.W.; JIN, Y.; SHIN, J.H.; KIM, I.D.; LEE, H. K.; PARK, S.; HAN, P. L.; LEE, J. K. Glycyrrhizic acid affords robust neuroprotection in the postischemic brain via anti-inflammatory effect by inhibiting HMGB1 phosphorylation and secretion. **Neurobiol.Dis.**, v.46, n.1, p. 147-156, 2012.

KIM, S. Y.; JUN, T. W.; LEE, Y. S.; NA, H. K.; SURH, Y. J.; SONG, W. Effects of exercise on cyclooxygenase-2 expression and nuclear factor-kappaB DNA binding in human peripheral blood mononuclear cells. **Ann. N. Y. Acad. Sci.**, v. 1171, p. 464-471, 2009.

KIMURA, Y.; HIROOKA, Y.; SAGARA, Y.; ITO, K.; KISHI, T.; SHIMOKAWA, H.; TAKESHITA, A.; SUNAGAWA, K. Overexpression of inducible nitric oxide synthase in rostral ventrolateral medulla causes hypertension and sympathoexcitation via an increase in oxidative stress. **Circ. Res.**, v. 96, n. 2, p. 252-260, 2005.

KISHI, T.; HIROOKA, Y.; KATSUKI, M.; OGAWA, K.; SHINOHARA, K.; ISEGAWA, K.; SUNAGAWA, K. Exercise training causes sympathoinhibition through antioxidant effect in the rostral ventrolateral medulla of hypertensive rats. **Clin. Exp. Hypertens.**, v. 34, n. 4, p. 278-283, 2012.

KISHI, T.; HIROOKA, Y.; KIMURA, Y.; ITO, K.; SHIMOKAWA, H.; TAKESHITA, A. Increased reactive oxygen species in rostral ventrolateral medulla contribute to neural mechanisms of hypertension in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. **Circulation**, v. 109, n. 19, p. 2357-2362, 2004.

KISHI, T.; HIROOKA, Y.; KONNO, S.; OGAWA, K.; SUNAGAWA, K. Angiotensin II type 1 receptor-activated caspase-3 through ras/mitogen-activated protein kinase/extracellular signal-regulated kinase in the rostral ventrolateral medulla is involved in sympathoexcitation in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. **Hypertension**, v. 55, n. 2, p. 291-297, 2010.

KISHI, T.; HIROOKA, Y.; SUNAGAWA, K. Sympathoinhibition caused by orally administered telmisartan through inhibition of the AT₁ receptor in the rostral ventrolateral medulla of hypertensive rats. **Hypertens. Res.**, v. 35, n. 9, p. 940-946, 2012.

KOHMAN, R. A.; BHATTACHARYA, T. K.; WOJCIK, E.; RHODES J. S. Exercise reduces activation of microglia isolated from hippocampus and brain of aged mice. **J. Neuroinflammation**, v. 10, p. 114, 2013.

KON, H.; NAGANO, M.; TANAKA, F.; SATOH, K.; SEGAWA, T.; NAKAMURA, M. Association of decreased variation of R-R interval and elevated serum C-reactive protein level in a general population in Japan. **Int. Heart. J.**, V, 47, n. 6, p. 867-876, 2006.

KONNO, S.; HIROOKA, Y.; ARAKI, S.; KOGA, Y.; KISHI, T.; SUNAGAWA, K. Azelnidipine decreases sympathetic nerve activity via antioxidant effect in the rostral ventrolateral medulla of stroke-prone spontaneously hypertensive rats. **J. Cardiovasc. Pharmacol.**, v. 52, n. 6, p. 555-560, 2008.

KONNO, S.; HIROOKA, Y.; KISHI, T.; SUNAGAWA, K. Sympathoinhibitory effects of telmisartan through the reduction of oxidative stress in the rostral ventrolateral medulla of obesity-induced hypertensive rats. **J. Hypertens.**, v. 30, n. 10, p. 1992-1999, 2012.

KRAMER, H. F.; GOODYEAR, L. J. Exercise, MAPK, and NF-kappaB signaling in skeletal muscle. **J. Appl. Physiol.**, v. 103, n. 1, p. 388-395, 2007.

KUCUK, M.; KAYA, M.; KALAYCI, R.; CIMEN, V.; KUDAT, H.; ARICAN, N.; ELMAS, I.; KORKUT, F. Effects of losartan on the blood-brain barrier permeability in long-term nitric oxide blockade-induced hypertensive rats. **Life Sci.**, v. 71, n. 8, p. 937-946, 2002.

KUNG, L. C.; CHAN, S. H.; WU, K. L.; OU, C. C.; TAI, M. H.; CHAN, J. Y. Mitochondrial respiratory enzyme complexes in rostral ventrolateral medulla as cellular targets of nitric oxide and superoxide interaction in the antagonism of antihypertensive action of eNOS transgene. **Mol. Pharmacol.**, v. 74, n. 5, p. 1319-1332, 2008.

LA ROVERE, M. T.; BIGGER, J. T. JR.; MARCUS, F. I.; MORTARA, A.; SCHWARTZ, P. J. 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**, v. 351, n. 9101, p.478-484, 1998.

LAM, S. Y.; LIU, Y.; NG, K. M.; LIONG, E. C.; TIPOE, G. L.; LEUNG, P. S.; FUNG, M. L. Upregulation of a local renin-angiotensin system in the rat carotid body during chronic intermittent hypoxia. **Exp Physiol**, v. 99, n.1, p. 220-231, 2014.

LAM, S. Y.; TIPOE, G. L.; LIONG, E. C.; FUNG, M. L. Chronic hypoxia upregulates the expression and function of proinflammatory cytokines in the rat carotid body. **Histochem. Cell. Biol.**, v. 130, n. 3, p. 549-559, 2008.

LATERZA, M. C.; DE MATOS, L. D.; TROMBETTA, I. C.; BRAGA, A. M.; ROVEDA, F.; ALVES, M. J.; KRIEGER, E. M.; NEGRÃO, C. E.; RONDON, M. U. Exercise training restores baroreflex sensitivity in never-treated hypertensive patients. **Hypertension**, v. 49, n. 6, p. 1298-1306, 2007.

LEE, H.; PARK, M.; SHIN, N.; KIM, G.; KIM, Y.G.; SHIN, J. S.; KIM, H. High mobility group box-1 is phosphorylated by protein kinase C zeta and secreted in colon cancer cells. **Biochem. Biophys. Res. Commun.**, v. 424, n. 2, p. 321-326, 2012.

LEE, S. K.; RYU, P. D.; LEE, S.Y. Differential distributions of neuropeptides in hypothalamic paraventricular nucleus neurons projecting to the rostral ventrolateral medulla in the rat. **Neurosci. Lett.**, v. 556, p. 160-165, 2013.

LI, D.; LEE, C. W.; BUCKLER, K.; PAREKH, A.; HERRING, N.; PATERSON, D. J. Abnormal intracellular calcium homeostasis in sympathetic neurons from young prehypertensive rats. **Hypertension**, v. 59, n. 3, p. 642-649, 2012.

LI, X. C.; ZHUO, J. L. Proximal tubule-dominant transfer of AT(1a) receptors induces blood pressure responses to intracellular angiotensin II in AT(1a) receptor-deficient mice. **Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.**, v. 304, n. 8, p. R588-598, 2013.

LIU, D.; GAO, L.; ROY, S. K.; CORNISH, K. G.; ZUCKER, I. H. Neuronal angiotensin II type 1 receptor upregulation in heart failure: activation of activator protein 1 and Jun N-terminal kinase. **Circ. Res.**, v. 99, n. 9, p. 1004-1011, 2006.

LIU, D.; GAO, L.; ROY, S. K.; CORNISH, K. G.; ZUCKER, I. H. Role of oxidant stress on AT1 receptor expression in neurons of rabbits with heart failure and in cultured neurons. **Circ. Res.**, v. 103, n. 2, p. 186-193, 2008.

LIU, K.; MORI, S.; TAKAHASHI, H. K.; TOMONO, Y.; WAKE, H.; KANKE, T.; SATO, Y.; HIRAGA, N.; ADACHI, N.; YOSHINO, T.; NISHIBORI, M. Anti-high mobility group box 1 monoclonal antibody ameliorates brain infarction induced by transient ischemia in rats. **FASEB J.**, v. 21, n. 14, p. 3904-3916, 2007.

LIU, X.; HE, L.; DINGER, B.; STENSAAS, L.; FIDONE, S. Effect of endothelin receptor antagonist bosentan on chronic hypoxia-induced inflammation and chemoafferent neuron adaptation in rat carotid body. **High. Alt. Med. Biol.**, v. 13, n. 3, p. 209-216, 2012.

LIU, X.; HE, L.; STENSAAS, L.; DINGER, B.; FIDONE, S. Adaptation to chronic hypoxia involves immune cell invasion and increased expression of inflammatory cytokines in rat carotid body. **Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.**, v. 296, n.2, p. L158-166, 2009.

LOB, H. E.; SCHULTZ, D.; MARVAR, P. J.; DAVISSON, R. L.; HARRISON, D. G. Role of the NADPH oxidases in the subfornical organ in angiotensin II-induced hypertension. **Hypertension**, v. 61, n. 2, p 382-387, 2013.

LOUKILI, N.; ROSENBLATT-VELIN, N.; LI, J.; CLERC, S.; PACHER, P.; FEIHL, F.; WAEBER, B.; LIAUDET, L. Peroxynitrite induces HMGB1 release by cardiac cells in vitro and HMGB1 upregulation in the infarcted myocardium in vivo. **Cardiovasc. Res.**, v. 89, n. 3, p. 586-594, 2011.

LUO, Y.; CHIHARA, Y.; FUJIMOTO, K.; SASAHIRA, T.; KUWADA, M.; FUJIWARA, R.; FUJII, K.; OHMORI, H.; KUNIYASU, H. High mobility group box 1 released from necrotic cells enhances regrowth and metastasis of cancer cells that have survived chemotherapy. **Eur. J. Cancer**, v.49, n. 3, p. 741-751, 2013.

MADDEN, K. M.; LOCKHART, C.; POTTER, T. F.; CUFF, D. Aerobic training restores arterial baroreflex sensitivity in older adults with type 2 diabetes, hypertension, and hypercholesterolemia. **Clin. J. Sport. Med.**, v. 20, n. 4, p. 312-317, 2010.

- MAGNA, M.; PISETSKY, D. S. The Role of HMGB1 in the Pathogenesis of Inflammatory and Autoimmune Diseases. **Mol. Med.**, v. 20, n. 1, p. 138-146, 2014.
- MARTINS, A. S.; CRESCENZI, A.; STERN, J. E.; BORDIN, S.; MICHELINI, L. C. Hypertension and exercise training differentially affect oxytocin and oxytocin receptor expression in the brain. **Hypertension**, v. 46, n. 4, p. 1004-1009, 2005.
- MASSON, G. S.; COSTA, T. S.; YSHII, L.; FERNANDES, D. C.; SOARES, P. P.; LAURINDO, F. R.; SCAVONE, C.; MICHELINI, L. C. Time-dependent effects of training on cardiovascular control in spontaneously hypertensive rats: role for brain oxidative stress and inflammation and baroreflex sensitivity. **PLoS One**, v. 9, n. 5, p. e94927, 2014.
- MATSUMURA, K.; AVERILL, D. B.; FERRARIO, C. M. Angiotensin II acts at AT1 receptors in the nucleus of the solitary tract to attenuate the baroreceptor reflex. **Am. J. Physiol.**, v. 275, n. 5, p. R1611-1619, 1998.
- MCBRYDE, F. D.; ABDALA, A. P.; HENDY, E. B.; PIJACKA, W.; MARVAR, P.; MORAES, D. J.; SOBOTKA, P. A.; PATON, J. F. The carotid body as a putative therapeutic target for the treatment of neurogenic hypertension. **Nat. Commun.**, v. 4: p. 2395, 2013.
- MELO, R. M.; MARTINHO, E. JR.; MICHELINI, L. C. Training-induced, pressure-lowering effect in SHR: wide effects on circulatory profile of exercised and nonexercised muscles. **Hypertension**, v. 42, n. 4, p. 851-857, 2003.
- MICHELINI, L. C.; BONAGAMBA L. G. Baroreceptor reflex modulation by vasopressin microinjected into the nucleus tractus solitarii of conscious rats. **Hypertension**, v. 11, n. 2, p. 175-79, 1988.
- MICHELINI, L. C.; STERN, J. E. Exercise-induced neuronal plasticity in central autonomic networks: role in cardiovascular control. **Exp. Physiol.**, v. 94, n. 9, p. 947-960, 2009.
- MICHELINI, L. C. The NTS and integration of cardiovascular control during exercise in normotensive and hypertensive individuals. **Curr. Hypertens. Rep.**, v. 9, n.3, p. 214-221, 2007.
- MINAMI, N.; IMAI, Y.; MUNAKATA, M.; SASAKI, S.; SEKINO, H.; ABE, K.; YOSHINAGA, K. Age-related changes in blood pressure, heart rate and baroreflex sensitivity in SHR. **Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. Suppl.**, v. 15, p. 85-87, 1989.
- MITRIUS, J.; ROUTTENBERG, A. Subfornical organ: Duration of dipsogenic action of angiotensin-II. **Neurosci. Lett.**, v. 5, n. 3-4, p. 183-187, 1977.
- MIYOSHI, M.; MIYANO, K.; MORIYAMA, N.; TANIGUCHI, M.; WATANABE, T. Angiotensin type 1 receptor antagonist inhibits lipopolysaccharide-induced stimulation of rat microglial cells by suppressing nuclear factor kappaB and activator protein-1 activation. **Eur. J. Neurosci.**, v. 27, n. 2, p. 343-351, 2008.
- MKRTCHIAN, S.; KÄHLIN, J.; EBBERYD, A.; GONZALEZ, C.; SANCHEZ, D.; BALBIR, A.; KOSTUK, E. W.; SHIRAHATA, M.; FAGERLUND, M. J.; ERIKSSON, L. I. The human carotid body transcriptome with focus on oxygen sensing and inflammation-a comparative analysis. **J. Physiol.**, v. 590, p. 3807-3819, 2012.

MORAES-SILVA, I. C.; DE LA FUENTE, R. N.; MOSTARDA, C.; ROSA, K.; FLUES, K.; DAMACENO-RODRIGUES, N. R.; CALDINI, E. G.; DE ANGELIS, K.; KRIEGER, E. M.; IRIGOYEN, M.C. Baroreflex deficit blunts exercise training-induced cardiovascular and autonomic adaptations in hypertensive rats. **Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.**, v. 37, n. 3, p. e114-120, 2010.

MURATANI, H.; AVERILL, D. B.; FERRARIO, C. M. Effect of angiotensin II in ventrolateral medulla of spontaneously hypertensive rats. **Am. J. Physiol.**, v. 260, n. 5, p. R977-984, 1991.

MUTHUSAMY, V. R.; KANNAN, S.; SADHAASIVAM, K.; GOUNDER, S. S.; DAVIDSON, C. J.; BOEHEME, C.; HOIDAL, J. R.; WANG L.; RAJASEKARAN N. S. Acute exercise stress activates Nrf2/ARE signaling and promotes antioxidant mechanisms in the myocardium. **Free Radic. Biol. Med.**, v. 52, n. 2, p. 366-376, 2012.

NAITO, Y.; TSUJINO, T.; FUJIOKA, Y.; OHYANAGI, M.; IWASAKI, T. Augmented diurnal variations of the cardiac renin-angiotensin system in hypertensive rats. **Hypertension**, v. 40, n. 6, p. 827-833, 2002.

NAKAMURA, T.; LIPTON, S. A. Redox modulation by S-nitrosylation contributes to protein misfolding, mitochondrial dynamics, and neuronal synaptic damage in neurodegenerative diseases. **Cell. Death Differ.**, v. 18, n. 9, p. 1478-1486, 2011.

NI, J.; MA, K. L.; WANG, C. X.; LIU, J.; ZHANG, Y.; LV, L. L.; NI, H. F.; CHEN, Y. X.; RUAN, X. Z.; LIU, B. C. Activation of renin-angiotensin system is involved in dyslipidemia-mediated renal injuries in apolipoprotein E knockout mice and HK-2 cells. **Lipids Health Dis.**, v. 12, n. 1, p. 49, 2013.

NIMMERJAHN, A.; KIRCHHOFF, F.; HELMCHEN, F. Resting microglial cells are highly dynamic surveillants of brain parenchyma in vivo. **Science**, n. 308, p. 1314-1318, 2005.

NISHI, E. E.; BERGAMASCHI, C. T.; OLIVEIRA-SALES, E. B.; SIMON, K. A.; CAMPOS, R. R. Losartan reduces oxidative stress within the rostral ventrolateral medulla of rats with renovascular hypertension. **Am. J. Hypertens.**, v. 26, n. 7, p. 858-865, 2013.

NISHIHARA, M.; HIROOKA, Y.; KISHI, T.; SUNAGAWA, K. Different role of oxidative stress in paraventricular nucleus and rostral ventrolateral medulla in cardiovascular regulation in awake spontaneously hypertensive rats. **J. Hypertens.**, v. 30, n. 9, p. 1758-1765, 2012.

NISHIHARA, M.; HIROOKA, Y.; MATSUKAWA, R.; KISHI, T.; SUNAGAWA, K. Oxidative stress in the rostral ventrolateral medulla modulates excitatory and inhibitory inputs in spontaneously hypertensive rats. **J. Hypertens.**, v. 30, v.1, p. 97-106, 2012.

NORTHCOTT, C. A.; WATTS, S.; CHEN, Y.; MORRIS, M.; CHEN, A.; HAYWOOD, J. R. Adenoviral inhibition of AT1a receptors in the paraventricular nucleus inhibits acute increases in mean arterial blood pressure in the rat. **Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.**, v. 299, n. 5, p. R1202-1211, 2010.

NOSAKA, S.; MURATA, K.; KOBAYASHI, M.; CHENG, Z. B.; MARUYAMA, J. Inhibition of baroreflex vagal bradycardia by activation of the rostral ventrolateral medulla in rats. **Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.**, v. 279, n. 3, p. H1239-1247, 2000.

NOZOE, M.; HIROOKA, Y.; KOGA, Y.; SAGARA, Y.; KISHI, T.; ENGELHARDT, J. F.; SUNAGAWA, K. Inhibition of Rac1-derived reactive oxygen species in nucleus tractus solitarius decreases blood pressure and heart rate in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. **Hypertension**, v. 50, n. 1, p. 62-68, 2007.

O'CONNOR, K. A.; HANSEN, M. K.; RACHAL PUGH, C.; DEAK, M. M.; BIEDENKAPP, J. C.; MILLIGAN, E. D.; JOHNSON, J. D.; WANG, H.; MAIER, S. F.; TRACEY, K. J.; WATKINS, L. R. Further characterization of high mobility group box 1 (HMGB1) as a proinflammatory cytokine: central nervous system effects. **Cytokine**, v. 24, n. 6, p. 254-265, 2003.

OGAWA, K.; HIROOKA, Y.; SHINOHARA, K.; KISHI, T.; SUNAGAWA, K. Inhibition of oxidative stress in rostral ventrolateral medulla improves impaired baroreflex sensitivity in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. **Int Heart J**, v. 53, n. 3, p. 193-198, 2012.

OH, Y. J.; YOUN, J. H.; JI, Y.; LEE, S. E.; LIM, K. J.; CHOI, J. E.; SHIN, J. S. HMGB1 is phosphorylated by classical protein kinase C and is secreted by a calcium-dependent mechanism. **J. Immunol.**, v. 182, n. 9, p. 5800-5809, 2009.

OLIVEIRA-SALES, E. B.; COLOMBARI, D. S.; DAVISSON, R. L.; KASPAROV, S.; HIRATA, A. E.; CAMPOS, R. R.; PATON, J. F. Kidney-induced hypertension depends on superoxide signaling in the rostral ventrolateral medulla. **Hypertension**, v. 56, n. 2, p. 290-296, 2010.

OLIVEIRA-SALES, E. B.; DUGAICH, A. P.; CARILLO, B. A.; ABREU, N. P.; BOIM, M. A.; MARTINS, P. J.; D'ALMEIDA, V.; DOLNIKOFF, M. S.; BERGAMASCHI, C. T.; CAMPOS, R. R. Oxidative stress contributes to renovascular hypertension. **Am. J. Hypertens.**, v. 21, n. 1, p. 98-104, 2008.

OLIVEIRA-SALES, E. B.; NISHI, E. E.; CARILLO, B. A.; BOIM, M. A.; DOLNIKOFF, M. S.; BERGAMASCHI, C. T.; CAMPOS, R. R. Oxidative stress in the sympathetic premotor neurons contributes to sympathetic activation in renovascular hypertension. **Am. J. Hypertens.**, v. 22, n.5, p. 484-492, 2009.

OLOFSSON, P. S.; ROSAS-BALLINA, M.; LEVINE, Y. A.; TRACEY, K. J. Rethinking inflammation: neural circuits in the regulation of immunity. **Immunol. Rev.**, v. 248, n. 1, p. 188-204, 2012.

ORMEZZANO, O.; CRACOWSKI, J. L.; QUESADA, J. L.; PIERRE, H.; MALLION, J. M.; BAGUET J. P. Evaluation of the prognostic value of BARoreflex sensitivity in hypertensive patients: the EVABAR study. **J. Hypertens.**, v. 26, n. 7, p. 1373-1378, 2008.

PAN, Y. X.; GAO, L.; WANG, W. Z.; ZHENG, H.; LIU, D.; PATEL, K. P.; ZUCKER, I. H.; WANG, W. Exercise training prevents arterial baroreflex dysfunction in rats treated with central angiotensin II. **Hypertension**, v.49, n.3, p. 519-527, 2007.

PAXINOS, G.; WATSON, C. **The rat brain in stereotaxic coordinates**. 2nd ed. San Diego: Academic Press, 1986.

PELISCH, N.; HOSOMI, N.; UENO, M.; NAKANO, D.; HITOMI, H.; MOGI, M.; SHIMADA, K.; KOBORI, H.; HORIUCHI, M.; SAKAMOTO, H.; MATSUMOTO, M.; KOHNO, M.; NISHIYAMA, A. Blockade of AT1 receptors protects the blood-brain barrier

and improves cognition in Dahl salt-sensitive hypertensive rats. **Am. J. Hypertens.**, v. 24, n.3, p. 362-368, 2011.

PENG, Y. J.; NANDURI, J.; RAGHURAMAN, G.; WANG, N.; KUMAR, G. K.; PRABHAKAR, N. R. Role of oxidative stress-induced endothelin-converting enzyme activity in the alteration of carotid body function by chronic intermittent hypoxia. **Exp. Physiol.**, v. 98, n. 11, p. 1620-1630, 2013.

PENG, Y. J.; OVERHOLT, J. L.; KLINE, D.; KUMAR, G. K.; PRABHAKAR, N. R. Induction of sensory long-term facilitation in the carotid body by intermittent hypoxia: implications for recurrent apneas. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, v. 100, n. 17, p. 10073-10078, 2003.

PETERSON, J. R.; BURMEISTER, M. A.; TIAN, X.; ZHOU, Y.; GURUJU, M. R.; STUPINSKI, J. A.; SHARMA, R. V.; DAVISSON, R. L. Genetic silencing of Nox2 and Nox4 reveals differential roles of these NADPH oxidase homologues in the vasopressor and dipsogenic effects of brain angiotensin II. **Hypertension**, v. 54, n.5, p. 1106-1114, 2009.

PHILLIPS, M. I.; FELIX, D. Specific angiotensin II receptive neurons in the cat subfornical organ. **Brain Res.**, v. 109, n. 3, p. 531-540, 1976.

POLSON, J. W.; DAMPNEY, R. A.; BOSCAN, P.; PICKERING, A. E.; PATON, J. F. Differential baroreflex control of sympathetic drive by angiotensin II in the nucleus tractus solitarii. **Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.**, v. 293, n. 5, p. R1954-1960, 2007.

PRZYBYLSKI, J.; TRZEBSKI, A.; PRZYBYSZEWSKI, A. Circulatory responses to acute hypoxia in spontaneously hypertensive and normotensive rats. **Acta Physiol. Pol.**, v. 31, n. 5, p. 463-468, 1980.

QI, J.; ZHANG, D. M.; SUO, Y. P.; SONG, X. A.; YU, X. J.; ELKS, C.; LIN, Y. X.; XU, Y. Y.; ZANG, W. J.; ZHU, Z.; KANG, Y. M. Renin-angiotensin system modulates neurotransmitters in the paraventricular nucleus and contributes to angiotensin II-induced hypertensive response. **Cardiovasc. Toxicol.**, v. 13, n. 1, p. 48-54, 2013.

RADÁK, Z.; CHUNG, H. Y.; NAITO, H.; TAKAHASHI, R.; JUNG, K. J.; KIM, H. J.; GOTO, S. Age-associated increase in oxidative stress and nuclear factor kappaB activation are attenuated in rat liver by regular exercise. **FASEB J.**, v. 18, n. 6, p. 749-750, 2004.

REARDON, C.; DUNCAN, G. S.; BRÜSTLE, A.; BRENNER, D.; TUSCHE, M. W.; OLOFSSON, P. S.; ROSAS-BALLINA, M.; TRACEY, K. J.; MAK, T. W. Lymphocyte-derived ACh regulates local innate but not adaptive immunity. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, v. 110, n. 4, p. 1410-1415, 2013.

REYES, E. P.; ABARZÚA, S.; MARTIN, A.; RODRÍGUEZ, J.; CORTÉS, P. P.; FERNÁNDEZ, R. LPS-induced c-Fos activation in NTS neurons and plasmatic cortisol increases in septic rats are suppressed by bilateral carotid chemodenervation. **Adv. Exp. Med. Biol.**, v. 758, p. 185-190, 2012.

RODRIGUEZ-PALLARES, J.; REY, P.; PARGA, J. A.; MUÑOZ, A.; GUERRA, M. J.; LABANDEIRA-GARCIA, J. L. Brain angiotensin enhances doPA médiainergic cell death via microglial activation and NADPH-derived ROS. **Neurobiol. Dis.**, v. 31, n. 1, p. 58-73, 2008.

RONG, Y.; BAUDRY, M. Seizure activity results in a rapid induction of nuclear factor-kappa B in adult but not juvenile rat limbic structures. **J. Neurochem.**, v. 67, n. 2, p. 662-668, 1996.

ROQUE, F. R.; BRIONES, A. M.; GARCÍA-REDONDO, A. B.; GALÁN, M.; MARTÍNEZ-REVELLES, S.; AVENDAÑO, M. S.; CACHOFEIRO, V.; FERNANDES, T.; VASSALLO, D. V.; OLIVEIRA, E. M.; SALAICES, M. Aerobic exercise reduces oxidative stress and improves vascular changes of small mesenteric and coronary arteries in hypertension. **Br. J. Pharmacol.**, v. 168, n.3, p. 686-703, 2013.

ROSAS-BALLINA, M.; OLOFSSON, P. S.; OCHANI, M.; VALDÉS-FERRER, S. I.; LEVINE, Y. A.; REARDON, C.; TUSCHE, M. W.; PAVLOV, V. A.; ANDERSSON, U.; CHAVAN, S.; MAK, T W.; TRACEY, K. J. Acetylcholine-synthesizing T cells relay neural signals in a vagus nerve circuit. **Science**, v. 334, n. 6052, p. 98-101, 2011.

SAIJO, K.; GLASS, C. K. Microglial cell origin and phenotypes in health and disease. **Nat. Rev. Immunol.**, v. 11, n. 11, p. 775-787, 2011.

SAKAI, K.; AGASSANDIAN, K.; MORIMOTO, S.; SINNAYAH, P.; CASSELL, M. D.; DAVISSON, R. L.; SIGMUND, C. D. Local production of angiotensin II in the subfornical organ causes elevated drinking. **J. Clin. Invest.**, v. 117, n. 4, p. 1088-1095, 2007.

SANO, H.; OKAMOTO, H.; KITABATAKE, A.; IIZUKA, K.; MURAKAMI, T.; KAWAGUCHI, H. Increased mRNA expression of cardiac renin-angiotensin system and collagen synthesis in spontaneously hypertensive rats. **Mol. Cell. Biochem.**, v. 178, n. 1-2, p. 51-58, 1998.

SERRA, A. J.; SANTOS, M. H.; BOCALINI, D. S.; ANTÔNIO, E. L.; LEVY, R. F.; SANTOS, A. A.; HIGUCHI, M. L.; SILVA, J. A.; MAGALHÃES, F. C.; BARAÚNA, V. G.; KRIEGER, J. E.; TUCCI, P. J. Exercise training inhibits inflammatory cytokines and more than prevents myocardial dysfunction in rats with sustained beta-adrenergic hyperactivity. **J. Physiol.**, v. 588, p. 2431-2442, 2010.

SHAN, Z. Z.; DAI, S. M.; SU, D. F. Arterial baroreflex deficit induced organ damage in sinoaortic denervated rats. **J. Cardiovasc. Pharmacol.**, v. 38, n. 3, p. 427-437, 2001.

SHANKS, J.; MANOU-STATHOPOULOU, S.; LU, C. J.; LI, D.; PATERSON, D. J.; HERRING, N. Cardiac sympathetic dysfunction in the prehypertensive spontaneously hypertensive rat. **Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.**, v. 305, n. 7, p. H980-986, 2013.

SHI, P.; DIEZ-FREIRE, C.; JUN, J. Y.; QI, Y.; KATOVICH, M. J.; LI, Q.; SRIRAMULA, S.; FRANCIS, J.; SUMNERS, C.; RAIZADA, M. K. Brain microglial cytokines in neurogenic hypertension. **Hypertension**, v. 56, n.2, p. 297-303, 2010.

SHI, Z.; GAN, X. B.; FAN, Z. D.; ZHANG, F.; ZHOU, Y. B.; GAO, X. Y.; DE, W.; ZHU, G. Q. Inflammatory cytokines in paraventricular nucleus modulate sympathetic activity and cardiac sympathetic afferent reflex in rats. **Acta Physiol. (Oxf)**, v. 203, n. 2, p. 289-297, 2011.

SHU, H. F.; WANG, B. R.; WANG, S. R.; YAO, W.; HUANG, H. P.; ZHOU, Z.; WANG, X.; FAN, J.; WANG, T.; JU, G. IL-1beta inhibits IK and increases [Ca²⁺]_i in the carotid body glomus cells and increases carotid sinus nerve firings in the rat. **Eur. J. Neurosci.**, v. 25, n.12, p. 3638-3647, 2007.

SIMMS, A. E.; PATON, J. F.; PICKERING, A. E.; ALLEN, A. M. Amplified respiratory-sympathetic coupling in the spontaneously hypertensive rat: does it contribute to hypertension? **J. Physiol.**, v. 587, p. 597-610, 2009.

SINDLER, A. L.; DELP, M. D.; REYES, R.; WU, G.; MULLER-DELP, J. M. Effects of ageing and exercise training on eNOS uncoupling in skeletal muscle resistance arterioles. **J. Physiol.**, v. 587, p. 3885-3897, 2009.

SINNAYAH, P.; LAZARTIGUES, E.; SAKAI, K.; SHARMA, R. V.; SIGMUND, C. D.; DAVISSON, R. L. Genetic ablation of angiotensinogen in the subfornical organ of the brain prevents the central angiotensinergic pressor response. **Circ. Res.**, v. 99, n. 10, p. 1125-1131, 2006.

SONKODI, S.; JOÓ, F.; MAURER, M. The permeability state of the blood-brain barrier in relation with the plasma renin activity in early stage of experimental renal hypertension. **Br. J. Exp. Pathol.**, v. 51, n. 5, p. 448-452, 1970.

SØRENSEN, M. V.; PEDERSEN, S.; MØGELVANG, R.; SKOV-JENSEN, J.; FLYVBJERG, A. Plasma high-mobility group box 1 levels predict mortality after ST-segment elevation myocardial infarction. **JACC Cardiovasc. Interv.**, v. 4, n. 3, p. 281-286, 2011.

SPIER, S. A.; DELP, M. D.; MEININGER, C. J.; DONATO, A. J.; RAMSEY, M. W.; MULLER-DELP, J. M. Effects of ageing and exercise training on endothelium-dependent vasodilatation and structure of rat skeletal muscle arterioles. **J. Physiol.**, v. 556, p. 947-958, 2004.

SPIER, S. A.; DELP, M. D.; STALLONE, J. N.; DOMINGUEZ, J. M.; MULLER-DELP, J. M. Exercise training enhances flow-induced vasodilation in skeletal muscle resistance arteries of aged rats: role of PGI₂ and nitric oxide. **Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.**, v. 292, n. 6, p. H3119-3127, 2007.

SRIRAMULA, S.; CARDINALE, J. P.; FRANCIS, J. Inhibition of TNF in the brain reverses alterations in RAS components and attenuates angiotensin II-induced hypertension. **PLoS One**, v. 8, n. 5, p. e63847, 2013.

SRIRAMULA, S.; CARDINALE, J. P.; LAZARTIGUES, E.; FRANCIS, J. ACE2 overexpression in the paraventricular nucleus attenuates angiotensin II-induced hypertension. **Cardiovasc. Res.**, v. 92, n. 3, p. 401-408, 2011.

STERN, J. E.; SONNER, P. M.; SON, S. J.; SILVA, F. C.; 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.**, v. 107, n. 10, p. 912-921, 2012.

SU, D. F.; MIAO, C. Y. Arterial baroreflex function in conscious rats. **Acta Pharmacol. Sin.**, v. 23, n. 8, p. 673-679, 2002.

SUNG, Y. H.; KIM, S. C.; HONG, H. P.; PARK, C. Y.; SHIN, M. S.; KIM, C. J.; SEO, J. H.; KIM, D. Y.; KIM, D. J.; CHO, H. J. Treadmill exercise ameliorates doPA-mediated neuronal loss through suppressing microglial activation in Parkinson's disease mice. **Life Sci.**, v. 91, n. 25-16, p. 1309-1316, 2012.

TABET, F.; SCHIFFRIN, E. L.; CALLERA, G. E.; HE, Y.; YAO, G.; OSTMAN, A.; KAPPERT, K.; TONKS, N. K.; TOUYZ, R. M. Redox-sensitive signaling by angiotensin II involves oxidative inactivation and blunted phosphorylation of protein tyrosine phosphatase SHP-2 in vascular smooth muscle cells from SHR. **Circ. Res.**, v. 103, n. 2, p. 149-158, 2008.

TAI, M. H.; WANG, L. L.; WU, K. L.; CHAN, J. Y. Increased superoxide anion in rostral ventrolateral medulla contributes to hypertension in spontaneously hypertensive rats via interactions with nitric oxide. **Free Radic. Biol. Med.**, v. 38, n. 4, p. 450-462, 2005.

TAKAGISHI, M.; WAKI, H.; BHUIYAN, M. E.; GOURAUD, S. S.; KOHSAKA, A.; CUI, H.; YAMAZAKI, T.; PATON, J. F.; MAEDA, M. IL-6 microinjected in the nucleus tractus solitarius attenuates cardiac baroreceptor reflex function in rats. **Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.**, v. 298, n.1, p. R183-190, 2010.

TAN, P. S.; KILLINGER, S.; HORIUCHI, J.; DAMPNEY, R. A. Baroreceptor reflex modulation by circulating angiotensin II is mediated by AT1 receptors in the nucleus tractus solitarius. **Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.**, v. 293, n. 6, p. R2267-2278, 2007.

TAN, Z. Y.; LU, Y.; WHITEIS, C. A.; SIMMS, A. E.; PATON, J. F.; CHAPLEAU M. W.; ABOUD, F. M. Chemoreceptor hypersensitivity, sympathetic excitation, and overexpression of ASIC and TASK channels before the onset of hypertension in SHR. **Circ. Res.**, v. 106, n. 3, p. 536-545, 2010.

TANG, D.; KANG, R.; CHEH, C. W.; LIVESEY, K. M.; LIANG, X.; SCHAPIRO, N. E.; BENSCHOP, R.; SPARVERO, L. J.; AMOSCATO, A. A.; TRACEY, K. J.; ZEH, H. J.; LOTZE, M. T. HMGB1 release and redox regulates autophagy and apoptosis in cancer cells. **Oncogene**, v. 29, n. 38, p. 5299-5310, 2010.

TIMMINS, J.M.; OZCAN, L.; SEIMON, T.A.; LI, G.; MALAGELADA, C.; BACKS, J.; BACKS, T.; BASSEL-DUBY, R.; OLSON, E.N.; ANDERSON, M.E.; TABAS, I. Calcium/calmodulin-dependent protein kinase II links ER stress with Fas and mitochondrial apoptosis pathways. **J. Clin. Invest.**, v. 119, n. 10, p. 2925-2941, 2009.

TONEY, G. M.; PORTER, J. P. Effects of blockade of AT1 and AT2 receptors in brain on the central angiotensin II pressor response in conscious spontaneously hypertensive rats. **Neuropharmacology**, v. 32, n. 6, p. 581-589, 1993.

TONEY, G. M.; PORTER, J. P. Functional roles of brain AT1 and AT2 receptors in the central angiotensin II pressor response in conscious young spontaneously hypertensive rats. **Dev. Brain Res.**, v. 71, n. 2, p. 193-199, 1993.

TSAI, C. Y.; SU, C. H.; BAUDRIE, V.; LAUDE, D.; WENG, J. C.; CHANG, A. Y.; CHAN, J. Y.; ELGHOZI, J. L.; CHAN, S. H. Visualizing oxidative stress-induced depression of cardiac vagal baroreflex by MRI/DTI in a mouse neurogenic hypertension model. **NeuroImage**, v. 82, p. 190-199, 2013.

UENO, M.; SAKAMOTO, H.; LIAO, Y. J.; ONODERA, M.; HUANG, C. L.; MIYANAKA, H.; NAKAGAWA, T. Blood-brain barrier disruption in the hypothalamus of young adult spontaneously hypertensive rats. **Histochem. Cell. Biol.**, v. 122, n. 2, p. 131-137, 2004.

VARAGIC, J.; FROHLICH, E. D. Local cardiac renin-angiotensin system: hypertension and cardiac failure. **J. Mol. Cell. Cardiol.**, v. 34, v. 11, p. 1435-1442, 2002.

VITAL, S. A.; TERAOKA, S.; NAGAI, M.; GRANGER, D. N. Mechanisms underlying the cerebral microvascular responses to angiotensin II-induced hypertension. **Microcirculation**, v. 17, n. 8, p. 641-649, 2010.

VIVEKANANTHAN, D. P.; BLACKSTONE, E. H.; POTHIER, C. E.; LAUER, M. S. Heart rate recovery after exercise is a predictor of mortality, independent of the angiographic severity of coronary disease. **J. Am. Coll. Cardiol.**, v. 42, n. 5, p. 831-838, 2003.

WAKI, H.; BHUIYAN, M. E.; GOURAUD, S. S.; TAKAGISHI, M.; HATADA, A.; KOHSAKA, A.; PATON, J. F.; MAEDA, M. Acute reductions in blood flow restricted to the dorsomedial medulla induce a pressor response in rats. **J. Hypertens.**, v. 29, n. 8, p. 1536-1545, 2011.

WAKI, H.; LIU, B.; MIYAKE, M.; KATAHIRA, K.; MURPHY, D.; KASPAROV, S.; PATON, J. F. Junctional adhesion molecule-1 is upregulated in spontaneously hypertensive rats: evidence for a prohypertensive role within the brain stem. **Hypertension**, v. 49, n. 6, p. 1321-1327, 2007.

WANG, G.; ANRATHER, J.; GLASS, M. J.; TARSITANO, M. J.; ZHOU, P.; FRYE, K. A.; PICKEL, V. M.; IADECOLA, C. Nox2, Ca²⁺, and protein kinase C play a role in angiotensin II-induced free radical production in nucleus tractus solitarius. **Hypertension**, v. 48, n. 3, p. 482-489, 2006.

WANG, G.; COLEMAN, C. G.; GLASS, M. J.; ZHOU, P.; YU, Q.; PARK, L.; ANRATHER, J.; PICKEL, V. M.; IADECOLA, C. Angiotensin II type 2 receptor-coupled nitric oxide production modulates free radical availability and voltage-gated Ca²⁺ currents in NTS neurons. **Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.**, v. 302, n. 9, p. R1076-1083, 2012.

WANG, G.; SARKAR, P.; PETERSON, J. R.; ANRATHER, J.; PIERCE, J. P.; MOORE, J. M.; FENG, J.; ZHOU, P.; MILNER, T. A.; PICKEL, V. M.; IADECOLA, C.; DAVISSON, R. L. COX-1-derived PGE₂ and PGE₂ type 1 receptors are vital for angiotensin II-induced formation of reactive oxygen species and Ca²⁺ influx in the subfornical organ. **Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.**, v. 305, n. 10, p. H1451-1461, 2013.

WANG, L.; OPLAND, D.; TSAI, S.; LUK, C. T.; SCHROER, S. A.; ALLISON, M. B.; ELIA, A. J.; FURLONGER, C.; SUZUKI, A.; PAIGE, C. J.; MAK, T. W.; WINER, D. A.; MYERS, M. G. JR.; WOO, M. Pten deletion in RIP-Cre neurons protects against type 2 diabetes by activating the anti-inflammatory reflex. **Nat. Med.**, v. 20, n. 5, p. 484-492, p. 2014.

WANG, S.; PATON, J. F.; KASPAROV, S. Differential sensitivity of excitatory and inhibitory synaptic transmission to modulation by nitric oxide in rat nucleus tractus solitarius. **Exp. Physiol.**, v. 92, n.2, p. 371-382, 2007.

WANG, W. Z.; GAO, L.; PAN, Y. X.; ZUCKER, I. H.; WANG, W. AT₁ receptors in the nucleus tractus solitarius mediate the interaction between the baroreflex and the cardiac sympathetic afferent reflex in anesthetized rats. **Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.**, v. 292, n.3, p. R1137-1145, 2007.

WEI, S. G.; YU, Y.; ZHANG, Z. H.; FELDER, R. B. Angiotensin II upregulates hypothalamic AT1 receptor expression in rats via the mitogen-activated protein kinase pathway. **Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.**, v. 296, n. 5, p. H1425-1433, 2009.

WEI, S. G.; ZHANG, Z. H.; BELTZ, T. G.; YU, Y.; JOHNSON, A. K.; FELDER, R. B. Subfornical organ mediates sympathetic and hemodynamic responses to blood-borne proinflammatory cytokines. **Hypertension**, v. 62, n. 1, p. 118-125, 2013.

WEI, S. G.; ZHANG, Z. H.; YU, Y.; WEISS, R. M.; FELDER, R. B. Central actions of the chemokine stromal cell-derived factor 1 contribute to neurohumoral excitation in heart failure rats. **Hypertension**, v. 59, n. 5, p. 991-998, 2012.

WHALEY-CONNELL, A.; GOVINDARAJAN, G.; HABIBI, J.; HAYDEN, M. R.; COOPER, S. A.; WEI, Y.; MA, L.; QAZI, M.; LINK, D.; KARUPARTHI, P. R.; STUMP, C.; FERRARIO, C.; SOWERS, J. R. Angiotensin II-mediated oxidative stress promotes myocardial tissue remodeling in the transgenic (mRen2) 27 Ren2 rat. **Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.**, v. 293, n. 1, p. E355-363, 2007.

WHALEY-CONNELL, A.; HABIBI, J.; REHMER, N.; ARDHANARI, S.; HAYDEN, M. R.; PULAKAT, L.; KRUEGER, C.; FERRARIO, C. M.; DEMARCO, V. G.; SOWERS, J. R. Renin inhibition and AT(1)R blockade improve metabolic signaling, oxidant stress and myocardial tissue remodeling. **Metabolism**, v. 62, n. 6, p. 861-872, 2013.

WU, K. L.; CHAN, S. H.; CHAN, J. Y. Neuroinflammation and oxidative stress in rostral ventrolateral medulla contribute to neurogenic hypertension induced by systemic inflammation. **J. Neuroinflammation**, v. 9, n.1, p. 212, 2012.

WUSTMANN, K.; KUCERA, J. P.; SCHEFFERS, I.; MOHAUPT, M.; KROON, A. A.; DE LEEUW, P. W.; SCHMIDLI, J.; ALLEMANN, Y.; DELACRÉTAZ, E. Effects of chronic baroreceptor stimulation on the autonomic cardiovascular regulation in patients with drug-resistant arterial hypertension. **Hypertension**, v. 54, n. 3, p. 530-536, 2009.

XIA, F.; WANG, C.; JIN, Y.; LIU, Q.; MENG, Q.; LIU, K.; SUN, H. Luteolin Protects HUVECs from TNF- α -induced Oxidative Stress and Inflammation via its Effects on the Nox4/ROS-NF- κ B and MAPK Pathways. **J. Atheroscler. Thromb.** In press, 2014.

XIA, H.; SUDA, S.; BINDOM, S.; FENG, Y.; GURLEY, S. B.; SETH, D.; NAVAR, L. G.; LAZARTIGUES, E. ACE2-mediated reduction of oxidative stress in the central nervous system is associated with improvement of autonomic function. **PLoS One**, v. 6, n.7, p. 22682, 2011.

XIE, H. H.; MIAO, C. Y.; LIU, J. G.; SU, D. F. Effects of long-term treatment with candesartan on organ damages in sinoaortic denervated rats. **J. Cardiovasc. Pharmacol.**, v. 41, n. 2, p. 325-331, 2003.

XU, B.; ZHENG, H.; PATEL, K. P. Enhanced activation of RVLM-projecting PVN neurons in rats with chronic heart failure. **Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.**, v. 302, n. 8, p. H1700-1711, 2012.

XU, H.; OLIVEIRA-SALES, E. B.; MCBRIDE, F.; LIU, B.; HEWINSON, J.; TOWARD, M.; HENDY, E. B.; GRAHAM, D.; DOMINICZAK, A. F.; GIANNOTTA, M.; WAKI, H.; ASCIONE, R.; PATON, J. F.; Kasparov S. Upregulation of junctional adhesion molecule-A

is a putative prognostic marker of hypertension. **Cardiovasc. Res.**, v. 96, n. 3, p. 552-560, 2012.

XU, J.; CARRETERO, O. A.; LIAO, T. D.; PENG, H.; SHESELY, E. G.; XU, J.; LIU, T. S.; YANG, J. J.; REUDELHUBER, T. L.; YANG, X. P. Local angiotensin II aggravates cardiac remodeling in hypertension. **Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.**, v. 299, n. 5, p. H1328-1338, 2010.

XU, Y.; GAO, Q.; GAN, X. B.; CHEN, L.; ZHANG, L.; ZHU, G. Q.; GAO, X. Y. Endogenous hydrogen peroxide in paraventricular nucleus mediates sympathetic activation and enhanced cardiac sympathetic afferent reflex in renovascular hypertensive rats. **Exp. Physiol.**, v. 96, n.12, p. 1282-1292, 2011.

XUE, B.; BELTZ, T. G.; JOHNSON, R. F.; GUO, F.; HAY, M.; JOHNSON, A. K. PVN adenovirus-siRNA injections silencing either NOX2 or NOX4 attenuate aldosterone/NaCl-induced hypertension in mice. **Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.**, v. 302, n. 3, H733-741, 2012.

YAMAMOTO, E.; KATAOKA, K.; DONG, Y. F.; NAKAMURA, T.; FUKUDA, M.; TOKUTOMI, Y.; MATSUBA, S.; NAKO, H.; NAKAGATA, N.; KANEKO, T.; OGAWA, H.; KIM-MITSUYAMA, S. Aliskiren enhances the protective effects of valsartan against cardiovascular and renal injury in endothelial nitric oxide synthase-deficient mice. **Hypertension**, v. 54, n. 3, p. 633-638, 2009.

YAMAZATO, M.; FERREIRA, A. J.; YAMAZATO, Y.; DIEZ-FREIRE, C.; YUAN, L.; GILLIES, R.; RAIZADA, M. K. Gene transfer of angiotensin-converting enzyme 2 in the nucleus tractus solitarius improves baroreceptor heart rate reflex in spontaneously hypertensive rats. **J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst.**, v. 12, n. 4, p. 456-461, 2011.

YAMAZATO, M.; YAMAZATO, Y.; SUN, C.; DIEZ-FREIRE, C.; RAIZADA, M. K. Overexpression of angiotensin-converting enzyme 2 in the rostral ventrolateral medulla causes long-term decrease in blood pressure in the spontaneously hypertensive rats. **Hypertension**, v. 49, n. 4, p. 926-931, 2007.

YANAI, H.; BAN, T.; TANIGUCHI, T. High-mobility group box family of proteins: ligand and sensor for innate immunity. **Trends. Immunol.**, v. 33, n.12, p. 633-640, 2012.

YANG, H.; ANTOINE, D. J.; ANDERSSON, U.; TRACEY, K. J. The many faces of HMGB1: molecular structure-functional activity in inflammation, apoptosis, and chemotaxis. **J. Leukoc. Biol.**, v. 93 n. 6, p. 865-873, 2013.

YANG, H.; LUNDBÄCK, P.; OTTOSSON, L.; ERLANDSSON-HARRIS, H.; VENEREAU, E.; BIANCHI, M. E.; AL-ABED, Y.; ANDERSSON, U.; TRACEY, K. J.; ANTOINE, D. J. Redox modification of cysteine residues regulates the cytokine activity of high mobility group box-1 (HMGB1). **Mol. Med.**, v. 18, p. 250-259, 2012.

YI, C. X.; AL-MASSADI, O.; DONELAN, E.; LEHTI, M.; WEBER, J.; RESS, C.; TRIVEDI, C.; MÜLLER, T. D.; WOODS, S. C.; HOFMANN, S. M. Exercise protects against high-fat diet-induced hypothalamic inflammation. **Physiol. Behav.**, v. 106, n. 4, p. 485-490, 2012.

YOUNG, C. N.; CAO, X.; GURUJU, M. R.; PIERCE, J. P.; MORGAN, D. A.; WANG, G.; IADECOLA, C.; MARK, A. L.; DAVISSON, R. L. ER stress in the brain subfornical organ mediates angiotensin-dependent hypertension. **J. Clin. Invest.**, v. 122, n. 11, p. 3960-3964, 2012.

YU, Y.; XUE, B. J.; ZHANG, Z. H.; WEI, S. G.; BELTZ, T. G.; GUO, F.; JOHNSON, A. K.; FELDER, R. B. Early interference with p44/42 mitogen-activated protein kinase signaling in hypothalamic paraventricular nucleus attenuates angiotensin II-induced hypertension. **Hypertension**, v. 61, n. 4, p. 842-849, 2013.

YU, Y.; ZHONG, M. K.; LI, J. SUN, X. L.; XIE, G. Q.; WANG, W.; ZHU, G. Q. Endogenous hydrogen peroxide in paraventricular nucleus mediating cardiac sympathetic afferent reflex and regulating sympathetic activity. **Pflugers Arch.**, v. 454, n. 4, p. 551-557, 2007.

YUAN, N.; ZHANG, F.; ZHANG, L. L.; GAO, J.; ZHOU, Y. B.; HAN, Y.; ZHU, G. Q. SOD1 gene transfer into paraventricular nucleus attenuates hypertension and sympathetic activity in spontaneously hypertensive rats. **Pflugers Arch**, v. 465, n. 2, p. 261-270, 2013.

ZAMPIERI, T.F. **Efeitos sequenciais do treinamento físico sobre a plasticidade de vias ocitocinérgicas centrais em ratos normotensos e hipertensos**. 2011. 91f. Dissertação (Mestrado em Fisiologia Humana) – Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2011.

ZHANG, M.; MAO, Y.; RAMIREZ, S. H.; TUMA, R. F.; CHABRASHVILI, T. Angiotensin II induced cerebral microvascular inflammation and increased blood-brain barrier permeability via oxidative stress. **Neuroscience**, v. 171, n. 3, p. 852-858, 2010.

ZHANG, Y.; YU, Y.; ZHANG, F.; ZHONG, M.K.; SHI, Z.; GAO, X.Y.; WANG, W.; ZHU, G.Q. NAD(P)H oxidase in paraventricular nucleus contributes to the effect of angiotensin II on cardiac sympathetic afferent reflex. **Brain Res**, v. 1082, n.1, p.132-141, 2006.

ZHANG, Z. H.; WEI, S. G.; FRANCIS, J.; FELDER, R. B. Cardiovascular and renal sympathetic activation by blood-borne TNF-alpha in rat: the role of central prostaglandins. **Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.**, v. 284, n. 4, p. R916-927, 2003.

ZHONG, M. K.; GAO, J.; ZHANG, F.; XU, B.; FAN, Z. D.; WANG, W.; ZHU, G. Q. Reactive oxygen species in rostral ventrolateral medulla modulate cardiac sympathetic afferent reflex in rats. **Acta Physiol. (Oxf)**, v. 197, n.4, p. 297-304, 2009.

ZHOU, J. R.; ZHANG, L. D.; WEI, H. F.; WANG, X.; NI, H. L.; YANG, F.; ZHANG, T.; JIANG, C. L. Neuropeptide Y induces secretion of high-mobility group box 1 protein in mouse macrophage via PKC/ERK dependent pathway. **J. Neuroimmunol.**, v. 260, n. 1-2, p. 55-59, 2013.

ZHUO, J. L.; FERRAO, F. M.; ZHENG, Y.; LI, X. C. New frontiers in the intrarenal Renin-Angiotensin system: a critical review of classical and new paradigms. **Front. Endocrinol. (Lausanne)**, v. 4, p. 166, 2013.

ZHUO, J. L.; LI, X. C. New insights and perspectives on intrarenal renin-angiotensin system: focus on intracrine/intracellular angiotensin II. **Peptides**, v. 32, n. 7, p. 1551-1565, 2011.

ZIMMERMAN, M. C.; DUNLAY, R. P.; LAZARTIGUES, E.; ZHANG, Y.; SHARMA, R. V.; ENGELHARDT, J. F.; DAVISSON, R. L. Requirement for Rac1-dependent NADPH oxidase in the cardiovascular and dipsogenic actions of angiotensin II in the brain. **Circ. Res.**, v. 95, n. 5, p. 532-539, 2004.

ZIMMERMAN, M. C.; LAZARTIGUES, E.; LANG, J. A.; SINNAYAH, P.; AHMAD, I. M.; SPITZ, D. R.; DAVISSON, R. L. Superoxide mediates the actions of angiotensin II in the central nervous system. **Circ. Res.**, v. 91, n. 11, p. 1038-1045, 2002.

ZIMMERMAN, M. C.; LAZARTIGUES, E.; SHARMA, R. V.; DAVISSON, R. L. Hypertension caused by angiotensin II infusion involves increased superoxide production in the central nervous system. **Circ. Res.**, v. 95, n. 2, p. 201-216, 2004.

ZIMMERMAN, M. C.; SHARMA, R. V.; DAVISSON, R. L. Superoxide médiate angiotensin II-induced influx of extracellular calcium in neural cells. **Hypertension**, v. 45, n. 4, p. 717-723, 2005.