

THAIS TESSARI ZAMPIERI

**EFEITOS SEQUENCIAIS DO TREINAMENTO FÍSICO
SOBRE A PLASTICIDADE DE VIAS
OCITOCINÉRGICAS CENTRAIS EM RATOS
NORMOTENSOS E HIPERTENSOS**

**Dissertação apresentada ao Departamento de
Fisiologia e Biofísica do Instituto de Ciências
Biomédicas da Universidade de São Paulo,
para obtenção do Título de Mestre em
Ciências.**

Área de Concentração: Fisiologia Humana

**Orientadora: Prof^a Dr^a Lisete Compagno
Michelini**

Versão Original

São Paulo
2011

RESUMO

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

Nós investigamos o efeito sequencial do treinamento aeróbio (T) nas vias ocitocinérgicas (OTérgicas) em áreas centrais autonômicas, utilizando o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) como um indicador de plasticidade neuronal. WKY e SHR foram submetidos a T de baixa intensidade em esteira (55% VO₂ máximo) ou sedentarismo (S) por 8 semanas. Pressão arterial (PA) e frequência cardíaca (FC) foram aferidas semanalmente. De fatias do hipotálamo e tronco encefálico (~800 µm) foram coletados o núcleo paraventricular do hipotálamo (PVN), partes dorsal e ventral do tronco encefálico (DBS e VBS). A expressão de RNAm de BDNF, OT e receptor de OT (OTR) foi estimada mediante PCR em tempo real. Outros cérebros foram fixados e foram realizados cortes (30 µm) do PVN, NTS e RVLM, para análises de imunofluorescência (microscopia confocal). T promoveu bradicardia de repouso (~12% de redução em ambos os grupos: SHR, T₂-T₈; WKY em T₈) e redução da PA (~6% nos SHR em T₈). Nos WKY T, a expressão de BDNF no PVN apresentou precoce e transiente aumento (2,5 vezes em T₁) e no DBS pico posterior com menor magnitude (1,5 vezes em T₁-T₂). Nos SHR T a expressão de BDNF foi menor e apareceu tardiamente (PVN = +1,4 vezes em T₄-T₈; DBS = +1,5 vezes em T₂-T₈); mas no VBS a expressão de BDNF também estava aumentada (1,8 vezes em T₁-T₈). Nestas áreas o conteúdo de BDNF foi similarmente aumentado em WKY e SHR de T₁-T₂ até T₈. As alterações do BDNF foram acompanhadas por aumento no conteúdo de OT induzidos pelo T no PVN (RNAm, 3 a 4 vezes maior; proteína 2,4 a 2,8 vezes maior, começando em T₂) e expressão de RNAm de OTR no DBS e VBS (1,5 a 2,2 vezes maior em T₂-T₈ e 1,3 a 1,6 vezes maior em T₁-T₄, respectivamente). Os resultados indicam que a plasticidade induzida pelo T no sistema OTérgico central ocorre precocemente no PVN comparado com outras áreas autonômicas, é mais rápido em WKY e precede as mudanças da FC. Os dados também mostram maior "turnover" do RNAm de BDNF no grupo SHR.

Palavras-chave: Treinamento físico. Hipertensão. BDNF. OT. PVN. NTS. RVLM.

ABSTRACT

ZAMPIERI, T. T. **Sequential effect of aerobic training on the plasticity of central oxytocinergic system in normotensive and hypertensive rats.** 2011. 91 p. Master's thesis (Human Physiology) – Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2011.

We investigate time-course training (T) effects on oxytocinergic (OTergic) pathways within autonomic areas, using brain-derived neurotrophic factor (BDNF) as a index of neuronal plasticity. WKY and SHR were submitted to low-intensity T on treadmill (55% VO₂max) or kept sedentary (S) for 8 weeks. Mean arterial pressure (AP) and resting heart rate (HR) was measured at weeks zero, 1, 2, 4 and 8. Fresh brains slices interesting hypothalamus and brain stem (~800 µm on dry ice) were obtained for punching the paraventricular nucleus (PVN), the dorsal and ventral brain stem (DBS and VBS). BDNF, OT, OT receptor (OTR) mRNA expression were estimated by real time PCR. Other brains were fixed and cryoprotected; PVN, NTS and RVLM were sliced (30 µm) and incubated with anti-BDNF, anti-OT and 2^{ary} antibodies for immunofluorescence analysis (confocal microscopy). T equally improved treadmill performance and caused resting bradycardia (~12% reduction in both groups: SHR, from T₂ up to T₈; WKY at T₈). T were also efficient to reduce AP (~6% only in SHR at T₈). In trained WKY, PVN exhibited a precocious and transient BDNF expression increase (2.5-fold at T₁) with a late and smaller peak in DBS (1.5-fold at T₁-T₂). In trained SHR BDNF expression was smaller and/or appeared later (PVN=+1.4-fold, T₄-T₈; DBS=+1.5-fold, T₂-T₈); BDNF expression was also increased in the VBS (1.8-fold, T₁-T₈). In these areas BDNF protein content was similarly increased in WKY and SHR from T₁-T₂ up to T₈. BDNF changes were accompanied by increased T-induced OT content in the PVN (mRNA, 3 to 4-fold increase; protein 2.4 to 2.8-fold increase, starting at T₂) and OT receptor mRNA expression in the DBS and VBS (1.5 to 2.2-fold increase at T₂-T₈ and 1.3 to 1.6-fold increase at T₁-T₄, respectively). Results indicate that T-induced plasticity of central OTergic system occurs precociously in the PVN compared to other autonomic areas, is faster in WKY and precedes HR changes. Data also showed higher BDNF mRNA turnover in the SHR group.

Key words: Exercise training. Hypertension. BDNF. OT. PVN. NTS. RVLM.

1 Introdução e Revisão de Literatura

A hipertensão arterial é uma doença multifatorial, caracterizada por níveis elevados e mantidos da pressão arterial (PA), sendo o principal fator de risco para doenças arteriais como infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral, arteriosclerose, doença coronariana crônica, doença arterial periférica e insuficiência renal (CHOBANIAN et al., 2003). No Brasil a hipertensão é um dos problemas de saúde pública de maior prevalência na população, que atinge aproximadamente 20% dos adultos e 50% dos idosos, acarretando inúmeras mortes por doenças cardiovasculares (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2006). Em 2007 as doenças cardiovasculares representaram 29,4% dos óbitos totais, sendo que deste valor 31,4% foi devido ao acidente vascular encefálico, 30% à doença isquêmica do coração, 12,8% à hipertensão arterial sistêmica e 25,1% à outras causas (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2010).

Uma vez estabelecida, a hipertensão requer tratamento constante uma vez que a redução da pressão arterial (PA) de indivíduos hipertensos incide na diminuição da morbidade e mortalidade e uma melhora na qualidade de vida. Mediante tal situação inúmeros tratamentos, para controle dos níveis pressóricos, têm sido estudados. Atualmente são utilizados para o controle da hipertensão, diuréticos, vasodilatadores, simpatolíticos, beta-bloqueadores, bloqueadores de canais de cálcio e de receptores de angiotensina, inibidores da enzima conversora da angiotensina e de renina (CHOBANIAN et al., 2003). Além destes tratamentos farmacológicos, mudanças no estilo de vida tem sido cada vez mais incluídas entre as terapias anti-hipertensivas. Tais mudanças incluem restrição na ingestão de sal, controle do peso corporal, restrição no consumo de álcool e, principalmente, prática regular de exercício aeróbio (PESCATELLO et al., 2004).

Recentemente análises de correlação entre atividade física diária e risco de comprometimento em hipertensos, demonstraram que, independente de gênero, quanto mais treinado o indivíduo menor é o risco de apresentar complicações advindas da hipertensão arterial (BARENGO et al., 2005). Sendo assim, o treinamento físico aeróbio de intensidade baixa a moderada (T) tem sido indicado como uma das primeiras

condutas terapêuticas, podendo ser indicado isoladamente no caso de hipertensão limitrofe ou em associação com os tratamentos farmacológicos, auxiliando na redução dos níveis pressóricos de indivíduos hipertensos com diferentes graus de severidade (CHOBANIAN et al., 2003; PESCATELLO et al., 2004). Deste modo, o TF está sendo considerado um importante coadjuvante na prevenção e tratamento da hipertensão arterial.

Embora não sejam conhecidos com precisão os mecanismos que modulam os efeitos benéficos do TF em hipertensos, é sabido que o TF promove redução da pressão arterial (PA) do homem e em diferentes modelos experimentais de hipertensão, como por exemplo os ratos espontaneamente hipertensos (SHR – *spontaneously hypertensive rats*) considerados o melhor modelo da hipertensão essencial do homem (AMARAL et al., 2001; MELO; MARTINHO; MICHELINI, 2003). No entanto, a redução da PA não é observada em normotensos treinados, que à semelhanças dos hipertensos também apresentam redução da frequência cardíaca (FC) de repouso e menor resposta taquicárdica ao exercício dinâmico (TIPTON, 1999; AMARAL et al., 2001; MELO; MARTINHO; MICHELINI, 2003). Deste modo a eficácia do TF em reduzir a PA de indivíduos hipertensos parece ser devida a sua capacidade de reverter os diferentes mecanismos que condicionam o desenvolvimento e a manutenção do quadro hipertensivo.

Dentre os mecanismos propostos para se justificar a queda da PA e a melhora da perfusão tecidual induzidas pelo TF em indivíduos hipertensos citam-se a redução da FC e do débito cardíaco (VERAS-SILVA et al., 1997), a diminuição da resistência muscular esquelética, que determina a redução da resistência periférica total (AMARAL et al., 2000; MELO; MARTINHO; MICHELINI, 2003; AMARAL e MICHELINI, 2011), o aumento da sensibilidade à insulina (GAUTIER e MAUVAIS-JARVOIS, 2001), alterações do balanço entre fatores relaxantes e constritores derivados do endotélio, com conseqüente alteração da reatividade muscular (VANHOUTTE, 1996), a indução da angiogênese capilar na musculatura esquelética, reduzindo a rarefação vascular característica da hipertensão (AMARAL et al., 2000; MELO; MARTINHO; MICHELINI, 2003), o remodelamento de arteríolas musculares esqueléticas determinando a

normalização da razão parede/luz (AMARAL et al., 2000; MELO; MARTINHO; MICHELINI, 2003; AMARAL e MICHELINI, 2011).

Além destes mecanismos periféricos o T de baixa intensidade também modifica o controle neural da circulação, favorecendo o tônus parassimpático ao coração (HIGA et al., 2002; BRAGA et al., 2002; HIGA-TANIGUCHI et al., 2009) e reduzindo o tônus simpático ao coração e vasos (KRIEGER; DA SILVA; NEGRÃO, 2001; CERONI et al., 2009; MICHELINI e STERN, 2009). Este mecanismo é de particular interesse porque também pode contribuir para a instalação da bradicardia de repouso que caracteriza o TF tanto em indivíduos hipertensos quanto normotensos. O tônus parassimpático e simpático ao coração e vasos fazem parte do controle autonômico da circulação, e são gerados no sistema nervoso central e controlados momento a momento por mecanismos reflexos neurais.

1.1 Controle neural da PA e FC

A regulação neural dos parâmetros cardiovasculares funciona como um arco-reflexo envolvendo receptores, aferências, centros de integração, eferências e efetores, além de alças hormonais. As respostas cardiovasculares podem ser integradas em diferentes níveis do sistema nervoso central. Em particular, o hipotálamo e o bulbo estão muito envolvidos com o controle autonômico da circulação como esquematizado na Figura 1, e melhor detalhado a seguir.

No bulbo situam-se várias áreas importantes para o controle cardiovascular como o núcleo do trato solitário (NTS), as áreas rostroventrolateral (RVLM) e caudoventrolateral (CVLM) e os núcleos ambíguo (NA) e núcleo motor dorsal do vago (DMV). O arco reflexo básico, ou alça primária do controle cardiovascular, consiste num circuito envolvendo essas áreas bulbares que são ativados por informações aferentes provenientes de receptores localizados periféricamente (barorreceptores arteriais, os principais responsáveis pelo controle tônico do sistema cardiovascular) integram continuamente essas informações e via vago e simpático, ajustam continuamente as respostas do coração e dos vasos de resistência e de capacitância. Os barorreceptores detectam e sinalizam ao SNC informações sobre flutuações instantâneas da PA que

são direcionadas ao NTS no bulbo dorsal, o qual consiste na primeira área do sistema nervoso central a integrar informações cardiovasculares. Do NTS são projetados neurônios glutamatérgicos que excitam o DMV e NA (onde se localizam os corpos celulares dos neurônios pré-ganglionares do parassimpático que se projetam ao coração) e o CVLM no bulbo ventrolateral que contém neurônios gabaérgicos que se projetam ao RVLM. Este constitui o principal agrupamento de neurônios pré-motores simpáticos que se projetam para a coluna intermédio-lateral onde se localizam os neurônios pré-ganglionares simpáticos que se projetam aos pós-ganglionares simpáticos, responsáveis pela inervação simpática para o coração e vasos.

Desta forma elevações momentâneas da PA determinam ativação do NA e DMV (aumentando o tônus vagal ao coração) e do CVLM (que inibe o RVLM e o tônus simpático ao coração e vasos) determinando bradicardia, redução do inotropismo, aumento da capacitância venosa e vasodilatação reflexas as quais condicionam a redução da PA, levando-a novamente a níveis controle. De forma oposta quedas momentâneas da PA por não ativarem o NA, DMV e o CVLM, resultam em aumento do tônus simpático e redução simultânea do vagal, determinando taquicardia, aumento do inotropismo, redução da capacitância venosa e vasoconstrição reflexa com elevação da PA que novamente retorna aos valores basais. Esta circuitaria neuronal constitui a alça bulbar ou primária de regulação reflexa da PA (Figura 1) (MICHELINI, 2008; MICHELINI e STERN, 2009).

Além das projeções bulbares, o NTS e o CVLM também se projetam para estruturas diencefálicas (núcleo pré-ótico mediano, núcleo paraventricular do hipotálamo - PVN - e núcleo supraótico - SON) levando informações periféricas a áreas centrais de integração envolvidas na modulação do controle cardiovascular e nos ajustes circulatórios a diferentes situações comportamentais (MICHELINI, 2008). O PVN integrando informações vegetativas, neuroendócrinas e comportamentais, é de grande importância para o controle cardiovascular, particularmente durante o exercício físico. O NTS, que se constitui na primeira estação sináptica dos aferentes periféricos, envia projeções ascendentes ao PVN, e também recebe vias descendentes provenientes de núcleos hipotalâmicos como o PVN. O circuito neural NTS → PVN → NTS (Figura 1) constitui a alça suprabulbar de modulação do controle autonômico do

sistema cardiovascular, ou alça secundária de controle cujos mecanismos supra-bulbares de integração modulam o funcionamento da alça bulbar, ajustando eficientemente a circulação sanguínea em diferentes situações como, por exemplo, o exercício físico.

Informações aferentes que chegam ao NTS e ao CVLM ascendem à áreas supra-bulbares por neurônios catecolaminérgicos (CATérgicos) os quais se projetam direta ou indiretamente aos neurônios magnocelulares do PVN e SON (SAWCHENKO e SWANSON, 1981; KALIA et al., 1985) que sintetizam e liberam vasopressina (VP) e ocitocina (OT) no plasma via neurohipófise. Um grande contingente das fibras CATérgicas do NTS projetam-se a neurônios parvocelulares do PVN que também são VPérgicos e OTérgicos, mas se projetam diretamente ao NTS e outras áreas bulbares fechando um circuito de modulação autonômica (DAMPNEY, 1994; MICHELINI e MORRIS, 1999; MICHELINI, 2001). Projeções monossinápticas recíprocas entre NTS e PVN (SAWCHENKO e SWANSON, 1981, 1982; KALIA et al., 1985) fornecem substrato anatômico para um importante e pronto sistema de controle através do qual o PVN pode ajustar as respostas autonômicas do sistema cardiovascular. Fornecem ainda substrato anatômico para a interação entre os dois mecanismos básicos de controle cardiovascular durante o exercício (o “comando central” e o “comando reflexo da circulação”) (MITCHELL, 1990).

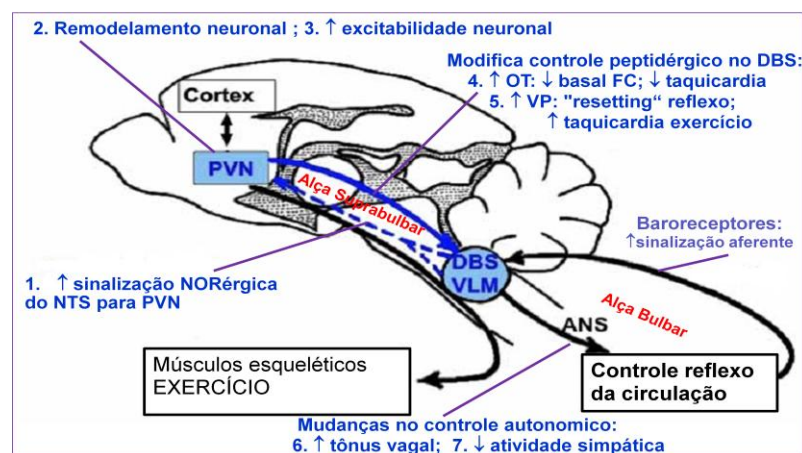


Figura 1. Representação esquemática de como o treinamento aeróbio induz ajustes plásticos & funcionais em áreas bulbares e supra-bulbares, as quais facilitam controle autonômico da circulação durante o exercício.

Fonte: adaptado de MICHELINI e STERN, 2009.

1.2 Modulação exercida pelas projeções suprabulbares sobre alterações do tônus autonômico durante ajustes da resposta cardiovascular ao exercício dinâmico e/ou treinamento aeróbio

Vários estudos têm contribuído para o entendimento de como as alças de modulação bulbar e suprabulbar medeia os ajustes funcionais e adaptativos do controle cardiovascular frente a alterações transitórias de PA durante o exercício. Trabalho pioneiro de Brum et al. (2000) demonstrou que o T facilita a sinalização aferente pelos barorreceptores, aumentando em normotensos e hipertensos a sensibilidade do nervo depressor aórtico durante alterações da PA. Outros trabalhos demonstraram a eficácia do T em alterar a atividade de neurônios pré-autonômicos vasopressinérgicos (VPérgicos) e ocitocinérgicos (OTérgicos) que se projetam do PVN ao NTS.

Em relação as projeções VPérgicas, observou-se que:

- têm efeito tônico sobre o funcionamento do reflexo barorreceptor cardíaco porque o bloqueio de receptores V_1 no NTS aboliu a bradicardia reflexa, mas nenhuma alteração do reflexo foi observada após administração do bloqueador V_1 no líquido céfalo-raquidiano do 4° ventrículo (VP atuante como neurotransmissor), evidenciando a especificidade do efeito da VP neuronal (MICHELINI e BONAGAMBA, 1988; MICHELINI, 1994, 1998);
- a administração de VP no NTS não alterou a sensibilidade do reflexo, mas deslocou o “set point” do reflexo para níveis mais elevados de pressão e frequência cardíaca, diminuindo a resposta bradicárdica. Observou-se que este efeito da VP era devido à redução da inibição simpática durante elevações transitórias da PA, (MICHELINI e BONAGAMBA, 1988; MICHELINI, 1994, 1998);
- em ratos normotensos sedentários e treinados observou-se durante exercício dinâmico aumento do conteúdo endógeno de VP especificamente na região dorsal do bulbo (DBS que abrange o NTS), sugerindo ativação das projeções VPérgicas a esta área (DUFLOTH; MORRIS; MICHELINI, 1997; MICHELINI e MORRIS, 1999); observou-se também não haver após TF alteração da densidade de receptores V_1 no NTS, mas

aumento da sensibilidade destes receptores ao agonista exógeno (SOUZA; MICHELINI; FIOR-CHADI, 2001);

- pré-tratamento do NTS com antagonista V1 não alterou a resposta pressora mas determinou redução da taquicardia do exercício em ratos sedentários e treinados, com resposta de maior magnitude nos indivíduos treinados (DUFLOTH; MORRIS; MICHELINI, 1997; MICHELINI e MORRIS, 1999).

Com relação as projeções OTérgicas do PVN ao complexo NTS/DMV, observou-se em ratos normotensos que:

- o exercício dinâmico, aumentou o conteúdo endógeno de OT no DBS (que abrange o NTS e DMV), de ratos treinados sem nenhuma alteração significativa nos ratos sedentários, sugerindo ativação das projeções Otérgicas apenas nos indivíduos treinados (BRAGA et al., 2000; MICHELINI, 2001);
- o pré-tratamento do NTS com antagonista de receptores de OT (OT_R) não alterou a resposta pressora, mas potencializou a taquicardia do exercício apenas nos ratos treinados, determinando redução da taquicardia do exercício, sem nenhuma alteração de PA ou FC após bloqueio dos OT_R ratos sedentários submetidos ao exercício dinâmico (BRAGA et al., 2000; MICHELINI, 2001). Estas observações confirmam que o T ativava mecanismos Otérgicos suprabulbares do controle da FC apenas nos indivíduos treinados;
- a administração exógena de OT no NTS determinou, nos grupos treinados e sedentários, redução significativa e similar da taquicardia do exercício, sugerindo que o treinamento não alterava receptores, mas apenas a disponibilidade do neurotransmissor (aumentada após treinamento) (BRAGA et al., 2000; MICHELINI, 2001);
- coerentemente, demonstrou-se haver após TF marcante aumento da imunorreatividade para a OT no DBS (NTS/DMV), indicando importante efeito do TF em alterar a plasticidade de vias OTérgicas descendentes do hipotálamo ao tronco cerebral (MARTINS et al., 2005);
- o efeito 'bradicardizante' da OT foi confirmado pela presença de bradicardia de repouso nos indivíduos treinados (MARTINS et al., 2005) e pela alteração da bradicardia reflexa subsequente à administração de OT ou de antagonista de OT no

NTS: houve, respectivamente, aumento ou redução da resposta bradicárdica durante hipertensões transitórias, sem alteração da taquicardia reflexa a hipotensões transitórias (HIGA et al., 2002);

- a especificidade das sinapses OTérgicas ao NTS em mediar o controle reflexo da FC, uma vez que nenhuma alteração foi observada após administração de OT ou de seu antagonista no líquido céfalo-raquidiano do 4^o ventrículo, excluindo seu efeito como neurohormônio, e, que a facilitação da resposta bradicárdica era determinada pelo aumento da atividade vagal ao coração, sem alteração do tônus simpático (HIGA et al., 2002).

1.3 Plasticidade Neuronal e T

Os dados anteriormente mencionados demonstraram que o TF, além dos efeitos periféricos, também é capaz de alterar em indivíduos normotensos a plasticidade e a funcionalidade de vias peptidérgicas descendentes do hipotálamo ao NTS (MICHELINI, 2007). Além disso, têm-se demonstrado que a hipertensão é acompanhada por alterações no controle central do sistema cardiovascular como a depressão da modulação OTérgica resultando em redução do tônus vagal ao coração (HIGA et al., 2002; MARTINS et al., 2005). Observações feitas originalmente em ratos normotensos treinados e sedentários, foram recentemente estendidas aos hipertensos. Demonstrou-se em SHR que o T também facilitava a ativação de projeções OTérgicas do PVN ao NTS durante o exercício dinâmico, propiciando redução da taquicardia do exercício. Estas respostas, no entanto foram de menor magnitude que as observadas nos grupos normotensos (HIGA-TANIGUCHI et al., 2009) mas, confirmavam em ambos os grupos a potencialidade do T em alterar a plasticidade das vias peptidérgicas centrais.

Vários estudos têm portanto, demonstrado a potencialidade do T em modificar as vias OTérgicas do PVN ao tronco cerebral, facilitando o controle autonômico da circulação (BRAGA et al., 2000; MICHELINI, 2001; MARTINS et al., 2005; MICHELINI, 2007; HIGA-TANIGUCHI et al., 2009).

Observou-se também que o T era eficaz em alterar funcionalmente não só as projeções descendentes do PVN, mas também as vias ascendentes do NTS ao PVN. O

T acompanhado de aumento do número e da densidade de botões sinápticos noradrenérgicos (NORérgicos) em neurônios OTérgicos do PVN que se projetavam ao NTS, indicando aumento da sinalização aferente ao hipotálamo após T (HIGATANIGUCHI et al., 2007) e confirmando sua potencialidade em alterar a plasticidade neuronal de toda a alça de modulação suprabulbar do controle autonômico do sistema cardiovascular.

Contudo as alterações plásticas/funcionais das vias OTérgicas foram observadas somente ao final do protocolo de treinamento aeróbio de baixa intensidade que geralmente se estende por 2 semanas. Faz-se necessária uma investigação mais detalhada destas alterações no decorrer de todo o protocolo experimental para a caracterização do perfil temporal das alterações plásticas do sistema OTérgico central induzidos pelo TF em indivíduos normotensos e hipertensos. É também importante investigar se as alterações plásticas são específicas de alguma área de controle cardiovascular, se ocorrem em toda a alça de modulação, e se são ou não temporalmente coincidentes. Além disso, torna-se também importante determinar se há ou não simultaneidade entre a plasticidade neuronal e respostas funcionais induzidas pelo TF como bradicardia de repouso observada em normotensos e hipertensos possibilitando a correlação entre respostas funcionais e a ocorrência de alterações plásticas na alça de controle cardiovascular.

1.4 Neurotrofina BDNF

O fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF - *brain derived neurotrophic factor*) surgiu no âmbito da pesquisa como sendo um “instrumento chave” mediador da eficiência sináptica, conectividade e a plasticidade neuronal dependente de atividade (COTMAN e BERCHTOLD, 2002). O BDNF está envolvido em mecanismos de sobrevivência e crescimento de vários subtipos de neurônios e em sinalizações rápidas, como mudanças na excitabilidade neuronal, na transmissão sináptica e na plasticidade neural (VAYNMAN et al., 2003), regulando os níveis de RNAm de dois produtos finais importantes no funcionamento de neurônios: cAMP-response-element binding protein (CREB, que têm a habilidade de modificar a função neural regulando a transcrição de

genes) e a synapsin-I, relacionado à transmissão sináptica (VAYNMAN; YING; GOMEZ-PINILLA, 2003, 2004).

Neurotrofinas regulam o crescimento, a sobrevivência e a diferenciação de neurônios. Além destes efeitos clássicos, que são relativamente lentos, as neurotrofinas também medeiam respostas rápidas que modulam uma variedade de funções celulares tais como excitabilidade da membrana, transmissão sináptica e atividade dependente de plasticidade sináptica. Essas ações rápidas são mediadas principalmente por receptores tirosina-cinase (Trk) com canais iônicos e ionotrópicos na membrana plasmática.

Além de ter função neurotrófica, alguns estudos sugerem que o BDNF atua também como um neurotransmissor devido as seguintes evidências (WANG e ZHOU, 2002): 1) o BDNF é sintetizado em qualquer corpo neuronal (neurônio central ou periférico), e sua expressão é atividade dependente; 2) o BDNF é transportado anterogradamente do corpo celular para os terminais nervosos, onde são estocados em vesículas; 3) o BDNF pode ser liberado em resposta à despolarização induzida por potássio ou estímulo nervoso; 4) o BDNF pode despolarizar neurônios e desencadear potenciais de ação rápidos (em milissegundos) com ligação em receptores específicos; 5) apesar do BDNF não ser rapidamente inativado por enzimas, os receptores Trk-B das células da glia provavelmente sejam responsáveis pelo seu controle negativo, um mecanismo requerido para neurotransmissão clássica mediada por neurotransmissores.

Já foi descrito na literatura que o BDNF localiza-se em neurônios hipotalâmicos e do tronco cerebral envolvidos no controle cardiovascular uma vez que RNAm e proteína BDNF foram localizadas em neurônios do PVN e também em neurônios CATérgicos do tronco cerebral (KAWAMOTO et al., 1996; CHO et al., 1999; YAN et al., 1997). Sabe-se também que o pró-BDNF, o precursor de BDNF, é liberado no espaço extracelular para dar origem ao BDNF maduro, que então se liga ao receptor específico (TrkB, tirosina-cinase), localizado nos elementos pré e pós-sinápticos (KUIPERS e BRAMHMA, 2006). O BDNF atua nos neurônios que apresentam os receptores TrkB, para desencadear potenciais de ação (WANG e ZHOU, 2002). Sugere-se também que o BDNF atua nos receptores TrkB de alta afinidade, expressos na maioria dos neurônios

simpatoexcitatórios para modular, via mecanismos autonômicos centrais, o tônus simpático regulando a função cardiovascular (WANG e ZHOU, 2002).

O BDNF pode ser sintetizado e armazenado por neurônios pré-sinápticos e pós-sinápticos (KOHARA et al., 2001) e liberado de maneira atividade-dependente de dendritos e axônios terminais, sugerindo que esse atue como mensageiro sináptico de plasticidade atividade-dependente (HARTMANN; HEAMANN; LESSMANN, 2001). O modo de ação das neurotrofinas parece ser dependente de sua própria atividade, como em um *feed back* positivo com a própria proteína (BLUM e KONNERTH, 2004).

A interação da atividade neuronal e de neurotransmissores controla a expressão do gene para o BDNF; muitos interneurônios modulatórios (GABAérgicos) que fazem sinapse com os neurônios glutamatérgicos podem afetar a expressão do BDNF. No entanto, o BDNF também pode modular funções de outros neurotransmissores, é sugerido que o BDNF atue como um neuromodulador fisiológico que funciona como coadjuvante dos neurotransmissores (WANG e ZHOU, 2002). Estudos recentes têm demonstrando a participação do BDNF em neurônios tanto glutamatérgicos quanto GABAérgicos (TANAKA; SAITO; MATSUKI, 1997; BEM-ARI et al., 2007; FIORENTINO et al., 2009; BETLEY et al., 2009).

Outros estudos demonstraram que o BDNF promove efeitos distintos nos potenciais inibitórios pós-sinápticos dependendo do tipo celular no pós-sináptico. Em sinapses entre neurônio inibitório → excitatório, o BDNF diminui a amplitude destes potenciais, aparentemente pela redução da liberação de GABA pelo terminal pré-sináptico. Por sua vez, em sinapses entre neurônio inibitório → inibitório o BDNF altera a amplitude dos potenciais para valores mais positivos pela regulação da atividade do co-transportador K^+/Cl^- , o que sugere a ação do BDNF em diminuir a eficiência da transmissão inibitória (WARDLE e POO, 2003). Parece, portanto, que o BDNF atua potencializando tanto respostas glutamatérgicas (excitatórias) quanto GABAérgicas (inibitórias), porém por diferentes mecanismos demonstrado por Bolton et al. (2000).

Apesar dos mecanismos atividade-dependente no SNC terem um papel central na determinação dos níveis de RNAm de BDNF durante a atividade física fatores periférico iniciam uma cascata de fatores de crescimento no cérebro que pode alterar os

mecanismos de plasticidade, a exemplo do IGF-1, um possível mediador da regulação gênica do BDNF (COTMAN e BERCHTOLD, 2002).

Estudos com experimentação animal e exercício voluntário repetitivo demonstraram que o aumento de RNAm e da proteína de BDNF no hipocampo, é modulado pela intensidade do exercício (ADLARD et al., 2004). Também foi observado após T aumento da expressão do BDNF e dos níveis de TrkB, sugerindo que o T pode promover um sistema de *feed back* positivo facilitando os efeitos do BDNF na plasticidade sináptica. Demonstrou-se ainda que o T aumentava os níveis de RNAm BDNF, bem como de outros marcadores de plasticidade neuronal como a proteína CREB e synapsin I, que têm a habilidade de modificar a função neuronal regulando a transcrição de genes e afetando a transmissão sináptica, respectivamente (VAYNMAN; YING; GOMEZ-PINILLA, 2003).

Em conjunto estas observações sugerem que o BDNF, uma importante neurotrofina na regulação da estrutura e função sináptica, pode ser utilizado como um indicador específico de plasticidade em vias centrais de controle cardiovascular durante o T.

Desta forma é nossa hipótese de trabalho que ao analisarmos nas mesmas áreas, nos mesmos tempos experimentais, a expressão simultânea de BDNF e de OT ou OTR, possamos caracterizar as alterações seqüenciais de plasticidade em vias OTérgicas centrais induzidas pelo T.

2 Conclusão

Os dados do presente trabalho indicam que o treinamento aeróbio de baixa intensidade induz plasticidade neuronal em vias OTérgicas que se projetam do PVN ao NTS e RVLM. Há nos corpos celulares de neurônios OTérgicos de normotensos e hipertensos aumento intenso e precoce, mas mantido na síntese de OT no PVN, indicativo da maior atividade destes neurônios. Há ao mesmo tempo aumento da expressão de receptores de OT no NTS e RVLM (mais intenso no NTS) sugestivo de maior atividade destas vias autonômicas centradas nestas áreas. A correlação temporal entre a plasticidade de neurônios OTérgicos, precedendo e/ou aparecendo simultaneamente à instalação da bradicardia de repouso durante o treinamento, indica uma possível correlação causa efeito.

Além disto, o elevado “turnover” de BDNF e a intensa síntese de RNAm de receptor de OT nos SHR sugerem a importância de plasticidade induzida por treinamento em facilitar neste grupo a modulação OTérgica de hipertensos.

REFERÊNCIAS*

ADLARD, P. P.; PERREAU, V. M.; ENGESESSER-CESAR, C.; COTMAN, C. W. The time course of induction of brain-derived neurotrophic factor mRNA and protein in the rat hippocampus following voluntary exercise. **Neuroscience Letters**, v. 363, p. 43-48, 2004.

ALLEN, A. M. Inhibition of the hypothalamic paraventricular nucleus in spontaneously hypertensive rats dramatically reduces sympathetic vasomotor tone. **Hypertension**, v. 39, p. 275-280, 2002.

AMARAL, S. L.; SILVEIRA, P. N.; ZORN, T. M. T.; MICHELINI, L. C. Exercise training causes skeletal muscle venular growth and alters hemodynamic responses in spontaneously hypertensive rats. **Journal of Hypertension**, v. 19, p. 931-940, 2001.

AMARAL, S. L.; ZORN, T. M. T.; MICHELINI, L. C. Exercise training normalizes wall-to-lumen ratio of gracilis muscle arterioles and reduces pressure in spontaneously hypertensive rats. **Journal of Hypertension**, v. 18, p. 1563-1572, 2000.

BADOER E. Hypothalamic paraventricular nucleus and cardio vascular regulation. **Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.**, v. 28, p. 95–99, 2001.

BARENGO, N. C. H. U. G.; KASTARINE, N. M.; LAKKA, T. A.; PEKKARINEN, H.; NISSINEN, A.; TUOMILEHTO, J. Low physical activity as a predictor for antihypertensive drug treatment in 25-64-years-old populations in Eastern and south-western Finland. **Journal of Hypertension**, v. 23, p. 293-299, 2005.

BEN-ARI, Y.; GAIARSA, G. L.; TYZIO, R.; KHAZIPOV, R. GABA: a Pioneer transmitter that excites immature neurons and generates primitive oscillations. **Physiology Review**, v. 87, p. 1215-1284, 2007.

* De acordo com:

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. **NBR 6023**: informação e documentação: referências: elaboração. Rio de Janeiro, 2002.

BETLEY, J. N.; WRIGHT, C.; KAWAGUCHI, Y.; ERDELYI, F.; SZABO, G.; JESSELL, T. M.; KALTSCHMIDT, J. A. Stringent specificity in the construction of a GABAergic pre-synaptic inhibitory circuit. **National Institutes of Health Public Access**, v. 139, p. 161-174, 2009.

BIANCARDI, V. C.; CAMPOS, R. R.; STERN, J. E. Altered balance of δ -aminobutyric acidergic and glutamatergic afferent inputs in rostral ventrolateral medulla-projecting neurons in the paraventricular nucleus of the hypothalamus of renovascular hypertensive rats. **Journal of Comparative Neurology**, v. 518, p. 567-585, 2010.

BLUM, R.; KONNERTH, A. Neurotrophin-Mediated Rapid Signaling in the Central Nervous System: Mechanisms and Functions. **Physiology**, v. 20, p. 70-78, 2004.

BOLTON, M. M.; PITTMAN, A. J.; LO, D. C. Brain-Derived Neurotrophic Factor Differentially regulates excitatory and inhibitory synaptic transmission in hippocampal cultures. **The Journal of Neuroscience**, v. 20, p. 3221-3232, 2000.

BRAGA, D. C.; MORI, E.; LIGA, K. T.; MORRIS, M.; MICHELINI, L. C. Central Oxytocin Modulates exercise induced tachycardia. **Am. Jour. Physiol. Regul. Integr. Corp. Physiol.**, 278, p. 1474-1482, 2000.

BRODY, M. J.; O'NEILL, T. P. Role of central catecholaminergic Systems in pathogenesis and treatment of hypertension. **Journal Cardiovascular Pharmacology**, v. 6, p. 727-741, 1984.

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.

CALLAHAN, M. F.; KIRBY, R. F.; CUNNINGHAM, J. T.; ESKRIDGE-SLOOP, S. L.; JOHNSON, A. K.; MCCARTY, R.; GRUBER, K. A. Central oxytocin systems may mediate a cardiovascular response to acute stress in rats. **American Journal of Physiology**, v. 256, n. 5, pt. 2, p. H1369-H1377, 1989.

CALLAHAN, M. F.; THORE, C. R.; SUNDBERG, D. K.; GRUBER, K. A.; O'STEEN, K.; MORRIS, M. Excitotoxin paraventricular nucleus lesions: stress and endocrine reactivity and oxytocin mRNA levels. **Brain Research**, v. 597, n. 1, p. 8-15, 1992.

CAVALLERI, M. T.; BURGI, K.; CRUZ, J. C.; JORDÃO, M. T.; CERONI, A.; MICHELINI, L. C. Afferent signaling drives oxytocinergic pre-autonomic neurons and mediates training-induced plasticity. **American Journal of Physiology**, 2011. In Press.

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. **Experimental Biology**, v. 94, p. 630-640, 2009.

CHAN, S. H.; WU, C. W. J.; CHANG, A. Y. W.; HSU, K. S.; CHAN, J. Y. H. Transcriptional Upregulation of Brain-Derived Neurotrophic Factor in Rostral Ventrolateral Medulla by Angiotensin II: Significance in Superoxide Homeostasis and Neural Regulation of Arterial Pressure. **Circulation Research**, v. 107, p. 1127-1139, 2010.

CHO, H. J.; YOON, K. T.; KIM, H. S.; LEE, S. J.; KIM, J. K.; KIM, D. S.; LEE, W. J. Expression of brain-derived neurotrophic factor in catecholaminergic neurons of the rat lower brainstem after colchicine treatment or hemorrhage. **Neuroscience**, v. 92, p. 901-909, 1999.

CHOBANIAN, A. V.; BAKRIS, G. L.; BLACK, H. R.; CUSHMAN, W. C. Seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure. **Hypertension**, v. 42, p. 1206-1252, 2003.

COOTE, J.H. A role for the paraventricular nucleus of the hypothalamus in the autonomic control of heart and kidney. **Experimental Physiologi**, v. 90, n. 2, p. 169-173, 2005.

COTMAN, C. W.; BERCHTOLD, N. C. Exercise: a behavioral intervention to enhance brain health and plasticity. **Trends in Neuroscience**, v. 25, p. 295-301, 2002.

DAMPNEY, R. A. L. Functional organization of central pathways regulating the cardiovascular system. **Physiological Review**, v. 74, p. 323-364, 1994.

DUFLOTH, D. L.; MORRIS, M.; MICHELINI, L. C. Modulation of exercise tachycardia by vasopressin in the nucleus tractus solitaries. **American Journal of Physiology - Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**, v. 27, p. R1271-R1282, 1997.

DUSSALT, A. A.; POULIOT, M. Rapid and simple comparison of Messenger RNA levels using real-time PCR. **Biological Procedures Online**, v. 8, p. 1-10, 2006.

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.

FIORENTINO, H.; KUCZEWSKI, N.; DIABIRA, D.; FERRAND, N.; PANGALOS, M. N.; PORCHER, C.; GAIARSA, J. L. GABA_B receptor activation triggers BDNF release and promotes the maturation of GABAergic synapses. **The Journal of Neuroscience**, v. 29, p. 11650-11661, 2009.

GAUTIER, J. F.; MAUVAIS-JARVOIS, F. Physical exercise and insulin sensitivity. **Diabetes & Metabolism**, v. 27, p. 255-260, 2001.

GILSBACH, R.; KOUTA, M.; BÖNISCH, H.; BRÜSS, M. Comparison of in vitro and in vivo reference genes for internal standardization of real-time PCR data. **Biotechniques**, v. 40, p. 173-177, 2006.

GIMPL, G.; FAHRENHOLZ, F. The oxytocin receptor system: structure, function, and regulation. **Physiology Review**, v. 81, p. 629–683, 2001.

GIVALOIS, L.; NAERT, G.; RAGE, F.; IXART, G.; ARANCIBIA, S.; TAPIA-ARANCIBIA, L. A single brain-derived neurotrophic factor injection modifies hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis activity in adult male rats. **Mol. Cell. Neurosci.**, v. 27, n. 3, p. 280-295, 2004.

HARTMANN, M.; HEAMANN, R.; LESSMANN, V. Synaptic secretion of BDNF after high-frequency stimulation of glutamatergic synapses. **EMBO Journal**, v. 20, p. 5887-5897, 2001.

HIGA, K. T.; MORI, E.; VIANA, F. F.; MORRIS, M.; MICHELINI, L. C. Baroreflex control de heart rate by oxytocin in the solitarii vagal complex. **American Journal of Physiology - Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**, v. 282, p. R537-R545, 2002.

HIGA-TANIGUCHI, K. T.; SILVA, F. C.; SILVA, H. H.; MICHELINI, L. C.; STERN, J. E. Exercise training-induced remodeling of paraventricular nucleus (nor)adrenergic innervation in normotensive and hypertensive rats. **American Journal of Physiology - Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**, v. 292, p. 1717-1727, 2007.

JACKSON, K.; SILVA, H. M.; ZHANG, W.; MICHELINI, L. C.; STERN, J. E. Exercise training differentially affects intrinsic excitability of autonomic and neuroendocrine neurons in the hypothalamic paraventricular nucleus. **Journal of Neurophysiology**, v. 4, p. 3211-3220, 2005.

JOSHI, S.; KAPUR, J. Slow intracellular accumulation of GABA_A receptor δ subunit is modulated by brain-derived neurotrophic factor. **Neuroscience**, v. 164, p. 507-519, 2009.

KALIA, M.; WOODWARD, D. J.; SMITH, W. K.; FUXE, K. Rat medulla oblongata. IV. Topographical distribution of catecholaminergic neurons with quantitative three-dimensional computer reconstruction. **Journal of Comparative Neurology**, v. 233, p. 350-364, 1985.

KAWAMOTO, Y.; NAKAMURA, S.; NAKANO, S.; OKA, N.; AKIGUCHI, I.; KIMURA, J. Immunohistochemical localization of brain-derived neurotrophic factor in adult rat brain. **Neuroscience**, v. 74, p. 1209-1226, 1996.

KECK, M. E.; HATZINGER, M.; WOTJAK, C. T.; LANDGRAF, R.; HOLSBOER, F.; NEUMANN, I. D. Ageing alters intrahypothalamic release patterns of vasopressin and oxytocin in rats. **European Journal of Neuroscience**, v. 12, n. 4, p. 1487-1494, 2000.

KIM, H.; LI, Q.; HEMPSTEAD, B. L.; MADRI, J. A. Paracrine and autocrine functions of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and nerve growth factor (NGF) in brain-derived endothelial cells. **J. Biol. Chem.**, v. 279, p. 33538–33546, 2004.

KOHARA, K.; KITAMURA, A.; MORISHIMA, M.; TSUMOTO, T. Activity-dependent transfer of brain-derived neurotrophic factor to postsynaptic neurons. **Science**, v. 291, p. 2919-2923, 2001.

KRIEGER, E. M.; DA SILVA, G. J.; NEGRÃO, C. E. Effects of exercise training on baroreflex control of the cardiovascular system. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 940, p. 338-347, 2001.

KUIPERS, S. D.; BRAMHMA, C. R. Brain-derived neurotrophic factor mechanisms and function in adult synaptic plasticity: New insights and implications for therapy . **Current Opinion in Drug Discovery & Development**, v. 9, p. 580-586, 2006.

LI, J.; HAND, G. A.; POTTS, J. T.; MITCHELL, J. H. Identification of hypothalamic vasopressin and oxytocin neurons activated during the exercise pressor reflex in cats. **Brain Research**, v. 752, n. 1-2, p. 45-51, 1997.

MACK, S.O.; KC, P.; WU, M.; COLEMAN, B. R.; TOLENTINO-SILVA, F. P.; HAXHIU, M. A. Paraventricular oxytocin neurons are involved in neural modulation of breathing. **Journal of Applied Physiology**, v. 92, p. 826-834, 2002.

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, p. 1004-1009, 2005.

MELDGAARD, M.; FENGER, C.; LAMBERTSEN, K. L.; PEDERSEN M. D.; LABEDY, R.; FINSEN, B. Validation of two reference genes for mRNA levels studies of murine disease models in neurobiology. **Journal of Neuroscience**, v. 156, p. 101-110, 2006.

MELO, R. M.; MARTINHO, E.; MICHELINI, L. C. Training-induced, Pressure-lowering effects in SHR. **Hypertension**, v. 42, p. 851-857, 2003.

MICHELINI, L. C. A New Modulator of Cardiovascular Control during Exercise. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 940, p. 206-220, 2001.

MICHELINI, L. C. Differential effects of vasopressinergic and oxytocinergic pre-autonomic neurons on circulatory controls: reflex mechanisms and changes during exercise. **Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology**, v. 34, p. 396-376, 2007.

MICHELINI, L. C. Endogenous vasopressin and the central control of heart rate during dynamic exercise. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 31, p. 1185-1195, 1998.

MICHELINI, L. C. Fisiologia Cardiovascular. In: AIRES, M. M. **Fisiologia**. 3. ed. São Paulo: Guanabara Koogan, 2008. p.375-604.

MICHELINI, L. C. Vasopressin in the nucleus tractus solitarius: a modulator of baroreflex control of heart rate. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 27, p. 1017-1032, 1994.

MICHELINI, L. C.; STERN, J. E. Exercise-induced neuronal plasticity in central autonomic networks: role in cardiovascular control. **Experimental Physiology**, v. 94, n 9, p. 947-960, 2009.

MICHELINI, L. C.; BONAGAMBA, L. G. H. Baroreceptor reflex modulation by vasopressin microinjected into the nucleus tractus solitarii of conscious rats. **Hypertension**, v. 11, p. 1.75-1.79, 1988. Suppl I.

MICHELINI, L. C.; MORRIS, M. Endogenous vasopressin modulates the cardiovascular responses to exercise. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 897, p. 198-211, 1999.

MITCHELL, J. H. Neural control of the circulation during exercise. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, v. 22, p. 141-154, 1990.

PAXINOS, G.; WATSON, C. **The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates**. 2nd ed. Orlando, Flórida: Academic Press, 1986.

PAXINOS, G.; WATSON, C. **The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates**. 3rd ed. Orlando, Flórida: Academic Press, 1997.

PESCATELLO, L. S.; FRANKLIN, B. A.; FAGARD, R.; FARQUAHR, W. B.; KELLEY, G. A.; RAY, C. A. Exercise and Hypertension. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, v. 35, p. 533-553, 2004.

PETERSON, J. R.; SHARMA, R. V.; DAVISSON, R. L. Reactive oxygen species in the neuropathogenesis of hypertension. **Curr. Hypertens. Rep.**, v. 8, p. 232-241, 2006.

PETERSSON, M. Cardiovascular effects of oxytocin. **Progress in Brain Research**, v. 139, p. 281-288, 2002.

RAMAKERS, C.; RUIJTER, J. M.; DEPREZ, R. H.; MOORMAN, A. F. Assumption-free analysis of quantitative real-time polymerase chain reaction (PCR) data. **Neuroscience Letters**, v. 13, p. 62-66, 2003.

REAL, C. C.; FERREIRA, A. F.; HERNANDES, M. S.; BRITTO, L. R.; PIRES, R. S. Exercise-induced plasticity of AMPA-type glutamate receptor subunits in the rat brain. **Brain Research**, v. 1363, p. 63-71, 2010.

ROGERS, R. C., HERMANN, G. E. Dorsal medullary oxytocin, vasopressin, oxytocin antagonist, and TRH effects on gastric acid secretion and heart rate. **Peptides**, v. 6, p. 1143-1148, 1985.

SAWCHENKO, P.; SWANSON, L. W. Central noradrenergic pathways for the integration of hypothalamic neuroendocrine and autonomic responses. **Science**, v. 214, p. 685-687, 1981.

SAWCHENKO, P.; SWANSON, L. W. Immunohistochemical identification of neurons in the Paraventricular nucleus of the hypothalamus that project to the medulla or to the spinal cord in the rat. **Journal of Comparative Neurology**, v. 205, p. 260-272, 1982.

SCHEFE, J. H.; LEHMANN, K. E.; BUSCHMANN, I. R.; UNGER, T.; FUNKE-KAISER, H. Quantitative real-time RT-PCR data analysis: current concepts and the novel "gene expression's CT difference" formula. **Journal of Molecular Medicine**, v. 84, p. 901-910, 2006.

SMITH, M. A.; MAKINO, S.; KIM, S. Y.; KVETNANSKY, R. Stress increases brain-derived neurotropic factor messenger ribonucleic acid in the hypothalamus and pituitary. **Endocrinology**, v. 136, n. 9, p. 3743-3750, 1995.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA/ SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO/ SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA. V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. **Revista Brasileira de Hipertensão**, v. 13, p. 256-312, 2006.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA/ SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO/ SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. **Arq. Bras. Cardiol.**, v. 95, p. 1-51, 2010. Supl.1.

SOUZA, C. G.; MICHELINI, L. C.; FIOR-CHADI, D. R. Receptor changes in the nucleus tractus solitarii of the rat after exercise training. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, v. 33, p. 1471-1476, 2001.

SZCZEPANSKA-SADOWSKA, E. Role of neuropeptides in central control of cardiovascular responses to stress. **Journal of Physiology and Pharmacology**, v. 59, p. 61-89, 2008.

TANAKA, T.; SAITO, H.; MATSUKI, N. Inhibition of GABAA synaptic responses by brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in rat hippocampus. **Journal of Neuroscience**, v. 17, p. 2959-2966, 1997.

TIPTON, C. M. Exercise training for treatment of hypertension: a review. **Clinical Journal of Sport Medicine**, v. 9, p. 104, 1999.

TOKUYAMA, W.; HASHIMOTO, T.; LI, Y. X.; O KUNO, H.; MIYADHITA, Y. Quantification of neurotrophin-3 mRNA in the rat hippocampal subregions using the RT-PCR-based coamplification method. **Brain Research Protocols**, v. 4, p. 407-414, 1999.

UVNÄS-MOBERG, K. Oxytocin linked antistress effects--the relaxation and growth response. **Acta Physiol. Scand. Suppl.**, v. 640, p. 38-42, 1997.

VANDESOMPELE, J.; DE PRETER, K.; PATTYN, F.; POPPE, B.; VAN ROY, N.; DE PAEPE, A.; SPELEMAN, F. Accurate normalization of real-time quantitative PCR data by geometric averaging of multiple internal control genes. **Genome Biology**, v. 3, n. 7, p. 0034.1-0034.12, 2002.

VANHOUTTE, P. M. Endothelial dysfunction in hypertension. **Journal of Hypertension Suppl.**, v. 14, p. s83-93, 1996.

VAYNMAN, S.; YING, Z.; GOMEZ-PINILLA, F. Hippocampal BDNF mediates the efficacy of exercise on synaptic plasticity and cognition. **Neuroscience**, v. 20, p. 2580-2590, 2004.

VAYNMAN, S.; YING, Z.; GOMEZ-PINILLA, F. Interplay between brain-derived neurotrophic factor and signal transduction modulators in the regulation of the effects of exercise on synaptic-plasticity. **Neuroscience**, v. 122, p. 647-657, 2003.

VERAS-SILVA, A. S.; MATTOS, K. C.; GAVA, N. S.; BRUM, P. C.; NEGRÃO, C. E.; KRIEGER, E. M. Low-intensity exercise training decreases cardiac output and hypertension in spontaneously hypertensive rats. **American Journal of Physiology**, v. 273, p. H2627-2631, 1997.

WANG, H.; WARD, N.; BOSWELL, M.; KATZ, D. M. Secretion of brain-derived neurotrophic factor from brain microvascular endothelial cells. **European Journal of Neuroscience**, v. 23, p. 1665-1670, 2006.

WANG, H.; ZHOU, X. F. Injection of brain-derived neurotrophic factor in the rostral ventrolateral medulla increases arterial blood pressure in anaesthetized rats. **Neuroscience**, v. 112, p. 967-975, 2002.

WARDLE, R. A.; POO, M. Brain-derived neurotrophic factor modulation of GABAergic synapses by postsynaptic regulation of chloride transport. **Journal of Neuroscience**, v. 23, p. 8722-8732, 2003.

WSOL, A.; CUDNOCH-JEDRZEJEWSKA, A.; SZCZEPANSKA-SADOWSKA, E.; KOWALEWSKI, S.; PUCHALSKA, L. Oxytocin in the cardiovascular responses to stress. **Jour. Physiol. and Pharmacol.**, v. 59, p. 123-127, 2008.

YAN, Q.; ROSENFELD, R. D.; MATHESON, C. R.; HAWKINS, N.; LOPEZ, O. T.; BENNET, L.; WELCHER, A. A. Expression of brain-derived neurotrophic factor protein in adult rat. **Journal of Comparative Neurology**, v. 378, p. 135-157, 1997.

YANAGITA, S.; AMEMIYA, S.; SUZUKI, S.; KITA, I. Effects of spontaneous and forced running on activation of hypothalamic corticotropin-releasing hormone neurons in rats. **Life Science**, v. 80, n. 4, p. 356-363, 2007.

ZIMMERMAN, M. C.; DAVISSON, R. L. Redox signaling in central neural regulation of cardiovascular function. **Prog. Biophys. Mol. Biol.**, v. 84, p. 125-149, 2004.