
ATIVIDADE NERVOSA SIMPÁTICA E DESENVOLVIMENTO DE LESÕES DE ÓRGÃOS-ALVO NA HIPERTENSÃO ARTERIAL: BENEFÍCIOS AUTONÔMICOS INDUZIDOS PELO TREINAMENTO AERÓBIO

GUSTAVO SANTOS MASSON¹, LISETE COMPAGNO MICHELINI¹

Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo. 2014;24(2):16-24
RSCESP (72594)-2119

A disfunção autonômica encontra-se estreitamente associada ao estabelecimento da hipertensão arterial, sendo caracterizada por aumento da atividade simpática, redução do tônus vagal e disfunção barorreflexa, contribuindo para a instalação da insuficiência cardíaca, do infarto do miocárdio, do acidente vascular cerebral, entre outras comorbidades. Remodelamento hipertrófico de arteríolas cerebrais, ativação de quimiorreceptores, anormalidades na barreira hematoencefálica e aumento da atividade neuronal determinam a geração de espécies reativas de oxigênio e citocinas pró-inflamatórias em áreas de controle cardiovascular, as quais, em associação com a hiperativação do sistema renina-angiotensina, perpetuam a disfunção autonômica e favorecem a manutenção da hipertensão arterial crônica. Além disto, a disfunção barorreflexa aumenta a variabilidade da pressão arterial, predispondo à rarefação capilar e determinando a progressão de lesões de órgãos-alvo. Por sua vez, a maior disponibilidade de angiotensina II nos diferentes tecidos é um importante estímulo para a inflamação tecidual e hipertrofia de artérias/arteríolas periféricas, potencializando os efeitos deletérios desencadeados pela hiperatividade simpática e disfunção barorreflexa. A hipertensão, uma vez estabelecida, é uma doença crônica que exige tratamento continuado, o qual pode reduzir os níveis pressóricos, mas não curá-la. Um importante avanço no controle da hipertensão foi a constatação de que o treinamento aeróbio, mesmo não normalizando a pressão arterial, reduz acentuadamente o estresse oxidativo e a inflamação em áreas autonômicas, corrigindo prontamente a disfunção barorreflexa, aumentando o tônus vagal e reduzindo a atividade simpática. Estas adaptações autonômicas, em associação com a reversão do remodelamento hipertrófico arteriolar em tecidos exercitados, reduzem a resistência vascular periférica e a pressão arterial.

Descritores: barorreflexo, estresse oxidativo, exercício aeróbico, hipertensão, pressão arterial, sistema nervoso autônomo, sistema nervoso central.

SYMPATHETIC NERVE ACTIVITY AND DEVELOPMENT OF END-ORGAN INJURY IN HYPERTENSION: AUTONOMIC BENEFITS INDUCED BY AEROBIC TRAINING

Autonomic dysfunction is closely related to the development of hypertension, being characterized by increased sympathetic activity, decreased vagal tonus and baroreflex dysfunction. These autonomic adaptations contribute to heart failure, myocardial infarction and stroke as well. Hypertrophic remodeling of brain arterioles, chemoreceptors activation, blood-brain barrier abnormalities determine reactive oxygen species and pro-inflammatory cytokines production and increased neuronal activity within autonomic brain areas controlling the cardiovascular system. These responses associated with hyperactivation of the renin-angiotensin system allow the maintenance of chronic hypertension. Furthermore, baroreflex dysfunction increases arterial pressure variability that causes capillary rarefaction and end-organs injuries. On several tissues, increased Angiotensin II production is an important stimulus for tissue inflammation and arteries/arterioles hypertrophy, thus potentiating the deleterious effects of sympathetic hyperactivity and baroreflex dysfunction. Once established, hypertension is a chronic disease that needs continuous treatment. Chronic pharmacological interventions are able to decrease arterial pressure, but not cure it. An important advance on hypertension control was our recent finding that aerobic training, even not normalizing arterial pressure, sharply decreases oxidative stress and inflammation into autonomic control areas and promptly corrects baroreflex dysfunction and cardiac vagal activity. These training-induced autonomic adaptations associated with reversion of hypertrophic arteriole remodeling contribute to decrease peripheral vascular resistance and arterial pressure in hypertensive subjects.

Descriptors: aerobic exercise, arterial pressure, autonomic nervous system, baroreflex, central nervous system, hypertension, oxidative stress.

¹ Departamento de Fisiologia e Biofísica, Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo. São Paulo, SP, Brasil.

Endereço para correspondência:

Lisete Compagno Michelinini. Departamento de Fisiologia e Biofísica. Instituto de Ciências Biomédicas - Universidade de São Paulo. Av.

Professor Lineu Prestes, nº 1524. São Paulo - SP, Brasil. CEP: 05508-000.

Telefone: (011) 3091-7213. Fax: (011) 3091.7285.

E-mail: michelin@usp.br

A função cardiovascular é continuamente monitorada pelo sistema nervoso central, através de diferentes tipos de receptores intrínsecos ao sistema cardiovascular, possibilitando ajustes hemodinâmicos imediatos e crônicos aos vários estímulos ambientais. Estes ajustes são gerados a partir da ativação ou inibição controlada de áreas autonômicas localizadas no bulbo e no hipotálamo. Barorreceptores, quimiorreceptores e receptores cardiopulmonares monitoram constantemente a função cardiovascular, codificando alterações da pressão arterial, da pressão parcial de gases sanguíneos e do enchimento cardíaco, respectivamente, em frequência de despolarização. Estas informações são integradas no sistema nervoso central, que, modificando o tônus vagal e simpático ao coração e vasos, corrige reflexamente as alterações iniciais e mantém a pressão arterial em níveis relativamente constantes. O desequilíbrio entre ativação/inibição de áreas autonômicas de regulação cardiovascular promove adaptações crônicas em diferentes efetores do sistema cardiovascular, contribuindo para o estabelecimento da hipertensão arterial, a qual, se mantida cronicamente, condiciona o desenvolvimento de lesões de órgãos-alvo¹. Nesta revisão, são discutidos os mecanismos que condicionam o estabelecimento da disfunção autonômica e a hiperatividade simpática, as quais contribuem sobremaneira para o aparecimento de diversas complicações decorrentes da hipertensão arterial. Ao final, serão também abordados diversos benefícios do treinamento aeróbio em modelo experimental de hipertensão arterial primária ou essencial, o rato espontaneamente hipertenso (SHR).

A DISFUNÇÃO AUTONÔMICA NA HIPERTENSÃO ARTERIAL

Embora a elevação da pressão arterial isoladamente não leve ao óbito, os mecanismos fisiopatológicos associados à manutenção da hipertensão arterial crônica colaboram sobremaneira para o surgimento de lesões de órgãos-alvo, como o remodelamento hipertrófico do miocárdio, o acidente vascular cerebral, a esclerose glomerular, entre outros, que são os principais determinantes da morbimortalidade. Sendo a hipertensão arterial primária ou essencial uma síndrome multifatorial, vários mecanismos se sobrepõem, constituindo sistemas de retroalimentação positiva que facilitam a progressão da disfunção cardiovascular. Entre esses mecanismos, a disfunção autonômica ocupa um lugar de destaque na fisiopatologia da hipertensão arterial primária, contribuindo para a morbimortalidade cardiovascular² e sendo considerada um dos principais alvos terapêuticos nesta patologia³.

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 regulação reflexa da função cardiovascular controlados pelos barorreceptores, quimiorreceptores e receptores cardiopulmonares. Uma relação causal entre disfunção autonômica e elevação da pressão arterial foi sugerida ainda na década de 80 por Minami et al.⁴, que identificaram em SHR jovens, pre-

viamente à instalação da hipertensão arterial, redução da bradicardia reflexa, sugerindo que as alterações funcionais do sistema nervoso autonômico precediam a elevação da pressão arterial, constituindo-se em fator determinante no estabelecimento da hipertensão arterial.

Sendo a disfunção autonômica identificada como uma das principais causas da hipertensão arterial, diferentes hipóteses foram propostas para explicar o funcionamento anormal do sistema nervoso na hipertensão: a própria disfunção barorreflexa, a ativação de quimiorreceptores induzida pela redução do fluxo sanguíneo cerebral subsequente à hipertrofia arteriolar, a ativação de células quimiossensíveis periféricas, o aumento da atividade do sistema renina-angiotensina (SRA) encefálico, assim como alterações na barreira hematoencefálica. Dentre estas hipóteses, uma série de estudos do Dr. Julian Paton e colegas, da Universidade de Bristol, Reino Unido, caracterizaram a contribuição do remodelamento hipertrófico de artérias/arteríolas cerebrais à gênese da hiperatividade simpática. Descreveram que SHR neonatos apresentam maior espessura da parede e elevada razão parede/luz da artéria vertebral e maior resistência vascular na artéria vértebro-basilar, determinando a redução do fluxo sanguíneo e, conseqüentemente, o aumento da atividade simpática e da vasoconstrição periférica, contribuindo para o estabelecimento da hipertensão arterial^{5,6}.

Embora não tão bem caracterizada como o papel do remodelamento hipertrófico da circulação encefálica, sugeriu-se recentemente que a ativação de fibras quimiossensíveis periféricas por citocinas pró-inflamatórias plasmáticas contribuía para a gênese da hiperatividade simpática^{7,8}. Confirmando sua relevância fisiopatológica, diversos estudos demonstraram correlação direta entre concentração plasmática de citocinas pró-inflamatórias, pressão arterial⁹ e função autonômica¹⁰. Mkrchian et al.¹¹ 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, região na qual estão localizadas as células quimiossensíveis. Hiperativação de fibras quimiossensíveis periféricas também foi observada em SHR jovens, uma vez que a desnervação do corpúsculo carotídeo promovia redução da pressão arterial, da atividade simpática e da infiltração de macrófagos no tecido muscular liso¹². Em conjunto, estas observações sugerem que a ativação das fibras quimiossensíveis do corpúsculo carotídeo pelas citocinas pró-inflamatórias contribui para o estabelecimento da disfunção autonômica e, conseqüentemente, da hipertensão arterial.

Outro fator a contribuir para a gênese da hiperatividade simpática na hipertensão arterial é a ativação dos receptores AT₁ pela ANG II em áreas desprovidas de barreira hematoencefálica, como o órgão sub-fornicial (SFO), o qual modula o funcionamento de outras áreas autonômicas regulatórias, como o núcleo paraventricular do hipotálamo (PVN) e a região rostral da medula ventrolateral (RVLM). A inibição do SRA nestas três áreas aboliu a elevação da pressão arterial e da atividade simpática renal, reduziu a disfunção barorreflexa e a resposta

dipisogênica, além de corrigir várias anormalidades celulares como a expressão de citocinas pró-inflamatórias, de espécies reativas de oxigênio e do próprio receptor AT_1 em modelos experimentais de hipertensão dependente de ANG II¹³⁻¹⁵, na hipertensão renovascular¹⁶ e na hipertensão essencial¹⁷. Estes dados mostram que a maior ativação de receptores AT_1 favorece a síntese de espécies reativas de oxigênio e de citocinas pró-inflamatórias, as quais contribuem para a instalação da disfunção autonômica, da hiperatividade simpática e, portanto, da hipertensão arterial.

Adicionalmente ao aumento da atividade simpática, a ativação do receptor AT_1 também promove anormalidades no funcionamento da barreira hematoencefálica, contribuindo para o extravasamento da ANG II plasmática no PVN, o que determina o aumento da atividade simpática e da pressão arterial¹⁸. Também a migração de células mononucleares hematopoiéticas, como os linfócitos T e monócitos, para o tecido cerebral prejudica o funcionamento da barreira hematoencefálica. Demonstrou-se que linfócitos T e monócitos interagem com moléculas de adesão juncional-1, permeando a barreira hematoencefálica e promovendo seu deslocamento do vaso ao tecido neural, onde apresentam comportamento semelhante a macrófagos residentes (microglia ativada), constituindo-se em importante fonte de citocinas pró-inflamatórias¹⁹.

MECANISMOS DETERMINANTES DA HIPERATIVIDADE SIMPÁTICA: A IMPORTÂNCIA DE ESPÉCIES REATIVAS DE OXIGÊNIO E CITOCINAS PRÓ-INFLAMATÓRIAS

Vários mecanismos desencadeantes da disfunção autonômica apresentam uma característica comum: o aumento da síntese de espécies reativas de oxigênio e das citocinas pró-inflamatórias em regiões autonômicas de controle cardiovascular, como SFO, PVN, RLM e núcleo do trato solitário (NTS). As principais vias de sinalização intracelular, descritas em neurônios e células da glia, iniciam-se pela interação da ANG II com o receptor AT_1 , promovendo a ativação da NADPH oxidase, através da proteína quinase dependente de cálcio (PKC) e a subsequente liberação do ânion superóxido²⁰⁻²³. A produção aumentada de superóxido ativa vias redox-sensíveis, como as quinases ativadas por mitógeno (MAPK), que ativam fatores de transcrição (NF- κ B e AP-1), favorecendo a expressão gênica de citocinas pró-inflamatórias, de subunidades da NADPH oxidase e de componentes do próprio SRA^{22,24,25}. Desta forma, a ativação dos receptores AT_1 , o estresse oxidativo (determinado pelo desequilíbrio entre a produção de espécies reativas de oxigênio e a atividade de sistemas antioxidantes celulares) e a inflamação constituem mecanismos de retroalimentação positiva na disfunção autonômica e na hiperatividade simpática.

Além de regular a atividade de fatores de transcrição, as espécies reativas de oxigênio apresentam efeito direto sobre a atividade dos neurônios pré-motores simpáticos. Na hipertensão dependente de ANG II, os grupos liderados pelos Drs. Robin

Davisson e Constatine Iadecola, da *Cornell University*, EUA, identificaram, em neurônios pré-motores simpáticos do PVN, que a liberação do ânion superóxido pela NADPH oxidase a partir da ativação de receptores AT_1 promovia a maior ativação de receptores glutamatérgicos NMDA e, conseqüentemente, maior influxo de cálcio e ativação neuronal^{21,23,26}. Como o influxo de cálcio era abolido pela administração de agente antioxidante ou de doadores de óxido nítrico²⁶, propuseram que o aumento da produção de espécies reativas de oxigênio reduzia a biodisponibilidade de NO, diminuindo a nitrosilação da subunidade NR1 do receptor NMDA (um importante mecanismo de inativação deste receptor²⁷) e determinando o aumento da atividade neuronal e da hiperatividade simpática. Na hipertensão induzida por ANG II²⁸⁻³⁰, na hipertensão renovascular³¹⁻³³ e na hipertensão essencial³⁴⁻³⁶ diversos estudos identificaram que a redução do estresse oxidativo inibia a elevação da pressão arterial, da frequência cardíaca e da atividade simpática renal e vascular, bem como reduzia a expressão do SRA tecidual e das subunidades da NADPH oxidase, determinando menor ativação dos fatores de transcrição e reduzindo a síntese de citocinas pró-inflamatórias. Estes estudos confirmaram a relevância fisiopatológica das espécies reativas de oxigênio em determinar disfunção autonômica, hiperatividade simpática, condicionando a instalação/manutenção da hipertensão arterial. Além destes efeitos, as espécies reativas de oxigênio também medeiam a menor ativação de neurônios parassimpáticos e a conseqüente redução da sensibilidade do barorreflexo subsequente à administração de ANG II no NTS³⁷.

A inflamação tecidual, intrinsecamente relacionada à maior disponibilidade de espécies reativas de oxigênio, consiste em outro mecanismo celular fundamental para o estabelecimento da disfunção autonômica na hipertensão arterial. Observou-se em ratos saudáveis que citocinas pró-inflamatórias como o TNF- α e a IL1 β administradas no PVN ou via intracarotídea^{38,39} e a IL-6 injetada no NTS⁴⁰ promoviam disfunção autonômica, aumento da atividade simpática renal e elevação da pressão arterial. Além destes efeitos agudos das citocinas, o grupo do Dr. Joseph Francis, da *Louisiana State University*, EUA, demonstrou em modelo de hipertensão arterial dependente de ANG II que o bloqueio crônico da expressão de citocinas pró-inflamatórias em áreas de regulação autonômica atenuava a hipertrofia cardíaca, a atividade simpática renal e a elevação da pressão arterial¹³.

HIPERATIVIDADE SIMPÁTICA E LESÕES DE ÓRGÃOS-ALVO NA HIPERTENSÃO ARTERIAL

A hiperativação adrenérgica na hipertensão arterial foi inicialmente caracterizada por Amann et al.⁴¹, que identificaram em pacientes hipertensos aumento significativo do fluxo sanguíneo do antebraço após bloqueio farmacológico dos receptores α -adrenérgicos. A interação da noradrenalina, liberada pelas terminações nervosas pós-ganglionares vasculares, com os receptores α -adrenérgicos das células musculares lisas

presentes nas arteríolas determina vasoconstrição por aumento do influxo de cálcio e pela redução da disponibilidade de óxido nítrico, elevando a resistência vascular periférica e a pressão arterial⁴². Por sua vez, a hiperatividade simpática vascular favorece o remodelamento hipertrófico arterial e arteriolar⁴³, uma vez que a estimulação de receptores α -adrenérgicos em células endoteliais induz a expressão de moléculas de adesão, as quais favorecem a migração leucocitária e estimulam o remodelamento vascular. Além disso, a ativação de receptores α -adrenérgicos favorece a ativação da NADPH oxidase, a formação de espécies reativas de oxigênio e a estimulação das MAPKs, desencadeando os efeitos tróficos da hiperatividade nervosa simpática na hipertensão arterial⁴⁴.

Empregando técnicas de registro da atividade nervosa simpática, a dosagem do conteúdo de noradrenalina em terminações nervosas vasculares (HPLC) e a imunorreatividade para a tirosina hidroxilase (a enzima responsável pela conversão do aminoácido L-tirosina em L-3,4-dihidrofenilalanina, a etapa inicial e limitante para a síntese de catecolaminas) em diferentes territórios de SHR, nosso grupo de pesquisa identificou que o aumento do tônus e da atividade simpática na hipertensão não se faz de maneira homogênea, uma vez que evidenciamos hiperatividade simpática em arteríolas cardíacas e renais, mas níveis de noradrenalina similares aos dos normotensos em arteríolas de músculos esqueléticos locomotores⁴⁵. Ainda, a comparação da atividade simpática pós-ganglionar (registro eletroneuronográfico) renal e lombar (responsável pela inervação da musculatura esquelética) em ratos normotensos e hipertensos demonstrou que a hipertensão era acompanhada de aumento marcante da atividade simpática renal, mas não da atividade simpática muscular, a qual era similar à observada nos ratos normotensos⁴⁵. Padrões diferenciais de ativação simpática em diferentes tecidos (aumento ou redução da atividade simpática renal, aumento da atividade simpática esplâncnica e cardíaca, inalteração da atividade lombar⁴⁶) foram também descritos em outros modelos de hipertensão, caracterizando o que se convencionou chamar de “assinatura simpática”. Interessante observar que a assinatura simpática dos SHR demonstrando elevada atividade simpática renal e cardíaca, coincide com padrões de ativação simpática observados em pacientes hipertensos.

Além de promover a hipertrofia vascular, o aumento da resistência vascular periférica e o aumento da pressão arterial, a hiperatividade nervosa simpática colabora diretamente para o aparecimento de lesões de órgãos-alvo. No miocárdio, o aumento da demanda metabólica gerado pela maior resistência vascular periférica e frequência cardíaca induzidas pela hiperatividade simpática, é um fator determinante para a hipertrofia ventricular. Efeitos neuro-humorais diretos da hiperatividade simpática foram descritos no miocárdio. Identificou-se que a ativação α e β -adrenérgica cardíaca, embora não altere a pressão arterial, promove hipertrofia cardíaca por aumentar a síntese de colágeno I e III, a expressão gênica e proteica do TGF- β , a atividade da metaloproteinase-2, além de ativar espécies reativas de oxigênio e a infiltração de células mononucleares

hematopoiéticas⁴⁷⁻⁴⁹. Corroborando a relevância da atividade simpática cardíaca neste quadro, Schlaich et al.⁵⁰ identificaram em pacientes hipertensos correlação direta entre o *spillover* de noradrenalina no coração com a hipertrofia cardíaca.

Assim como nos tecidos vascular e cardíaco, a hiperativação adrenérgica promove alterações na função renal, modificando a reabsorção tubular de sódio e água⁵¹ e a secreção de renina⁵². Já em 1982, Graham et al.⁵³ descreveram aumento da concentração de receptores α -adrenérgicos renais em SHR. Foi ainda demonstrado que doses subpressoras de bloqueadores α e β -adrenérgicos reduzem a glomerulosclerose e a excreção urinária de albumina induzida por nefrectomia parcial em ratos⁵⁴. Além destes efeitos diretos, o aumento da atividade simpática renal determina hiperativação do SRA tecidual e plasmático (por meio da liberação da renina pelas células justaglomerulares, a qual se constitui em passo limitante da produção sistêmica de ANG II). Atuando nos receptores AT₁, a ANG II induz a geração de espécies reativas de oxigênio e citocinas pró-inflamatórias, favorecendo respostas tróficas e o remodelamento tecidual que induzem o desenvolvimento de lesões de órgão-alvo, como a glomerulosclerose, a retinopatia e a própria hipertrofia cardíaca e vascular como citado acima. Também 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, consequentemente, ao agravamento de lesões em órgãos-alvo^{55,56}. Os efeitos plasmáticos e locais da ANG II nos tecidos cardíaco⁵⁷ e renal⁵⁸ somam-se aos efeitos do SRA cerebral^{13-17,21,28,29}, contribuindo sobremaneira para a instalação e manutenção da hiperatividade simpática e para a intensificação dos efeitos deletérios da hipertensão arterial.

Outro mecanismo intimamente relacionado ao desenvolvimento de lesões de órgão-alvo induzidas pela hiperatividade simpática é a redução da sensibilidade barorreflexa. Neste sentido, Nosaka et al.⁵⁹ demonstraram que a ativação da RVLM (onde se localizam os neurônios pré-motores simpáticos) inibe a bradicardia reflexa induzida pela ativação dos barorreceptores, agravando a disfunção barorreflexa, que tem sido considerada um marcador independente de prognóstico na hipertensão arterial⁶⁰. A disfunção barorreflexa reduz a capacidade dos barorreceptores arteriais em alterar adequadamente o retorno venoso, a frequência cardíaca, a contratilidade ventricular e a resistência vascular periférica, promovendo a pronta correção das oscilações, para mais e para menos, da pressão arterial. A redução da sensibilidade barorreflexa determina, portanto, o aumento da variabilidade da pressão arterial, implicando em maiores oscilações da pressão hidrostática no capilar, as quais expõem os diferentes tecidos a períodos de hiperperfusão ou hipoperfusão, prejudicando a constância da oxigenação tecidual. A hipoperfusão, com consequente queda da pressão parcial de oxigênio, é um importante estímulo para indução de apoptose e lesões da célula endotelial, as quais culminam na rarefação capilar. Assim, a disfunção barorreflexa, induzindo o aumento da variabilidade da pressão arterial e favorecendo

a lesão endotelial e/ou rarefação capilar em função da hipóxia tecidual, potencializa o desenvolvimento de lesões nos diferentes órgãos-alvo^{61,62}.

Em síntese, como ilustrado na Figura 1, o aumento da expressão de espécies reativas de oxigênio e de citocinas pró-inflamatórias em áreas autonômicas de regulação cardiovascular, associadas à hiperativação do SRA cerebral, determinam a disfunção barorreflexa, a redução da atividade vagal e a hiperatividade simpática, sobretudo para os leitos vascular, cardíaco e renal, determinando remodelamento hipertrófico (deletério) nos diferentes tecidos. Estas respostas teciduais são potencializadas pelos efeitos plasmáticos/locais do SRA e pela redução da sensibilidade barorreflexa que, implicando em maior variabilidade da pressão arterial, favorecem a manutenção da disfunção autonômica, o desenvolvimento e a perpetuação de lesões de órgãos-alvo, as quais contribuem para a manutenção da hipertensão arterial.

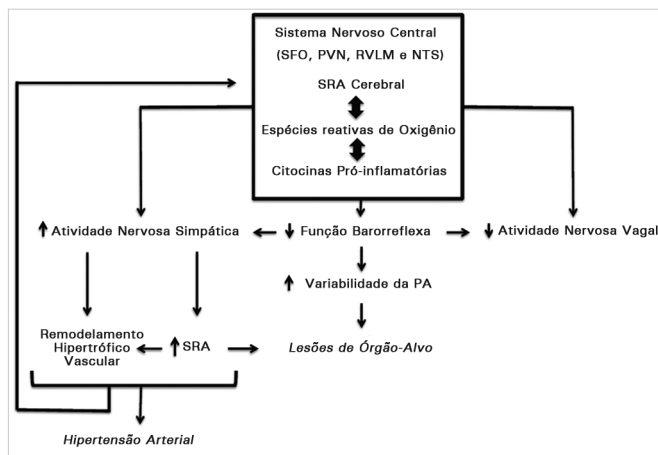


Figura 1. Disfunção autonômica e desenvolvimento de lesões de órgãos-alvo. O aumento da expressão de espécies reativas de oxigênio e de citocinas pró-inflamatórias, associado à maior ativação do sistema renina-angiotensina (SRA) em áreas autonômicas de regulação cardiovascular, favorece o aumento da atividade dos neurônios pré-motores simpáticos e redução da atividade vagal, determinando disfunção barorreflexa e aumento da variabilidade da pressão arterial (PA). O aumento da descarga simpática para as arteríolas cardíacas e renais, assim como hiperativação do SRA no miocárdio e rins, favorece o remodelamento hipertrófico vascular e tecidual, os quais contribuem para o agravamento de lesões de órgãos-alvo.

TREINAMENTO AERÓBIO: BENEFÍCIOS AUTONÔMICOS MESMO EM PRESENÇA DA HIPERTENSÃO ARTERIAL

O treinamento aeróbio de baixa a moderada intensidade é, dentre as mudanças de estilo de vida, considerado uma das principais estratégias não farmacológicas para a redução, ainda que parcial, da pressão arterial em hipertensos. Meta-análises recentes mostram que um programa regular de exercícios aeróbios em pacientes hipertensos reduz a pressão arterial sistólica e diastólica em cerca de 8 e 5 mmHg, respectivamente⁶³.

Estudos recentes têm identificado que, além da redução parcial da pressão arterial, o treinamento aeróbio corrige muitas das disfunções autonômicas desencadeadas pela hipertensão, contribuindo sobremaneira para reduzir o aparecimento de lesões de órgãos-alvo e para a redução da morbimortalidade.

Estudos clínicos⁶⁴ e experimentais⁶⁵⁻⁶⁹ têm indicado que o treinamento aeróbio é extremamente benéfico em reverter a disfunção autonômica e em reduzir a hiperatividade simpática, além de normalizar a razão parede/luz de arteríolas nos territórios exercitados, contribuindo para a redução da resistência periférica e da pressão arterial. Em pacientes hipertensos que ainda não haviam recebido tratamento farmacológico, Laterza et al.⁶⁴ identificaram que o treinamento aeróbio normalizava o controle reflexo da frequência cardíaca e reduzia a atividade simpática vasomotora. Em SHR, vários estudos do nosso grupo demonstraram que o treinamento aeróbio reduz a excitabilidade dos neurônios pré-motores simpáticos no PVN⁷⁰ e aumenta a densidade das projeções ocitocinérgicas do PVN ao complexo NTS-DMV⁷¹, cuja ativação aumenta a sensibilidade barorreflexa, facilitando a ativação vagal para o coração e reduzindo a atividade simpática vasomotora periférica. Demonstraram, ainda, que estes ajustes centrais em hipertensos treinados encontravam-se significativamente associados à redução da frequência cardíaca de repouso e da taquicardia do exercício.

Em estudo recente⁶⁵, identificamos ainda a sequência temporal das adaptações autonômicas e cardiovasculares induzidas pelo treinamento aeróbio em SHR (Figura 2). Após duas semanas de treinamento, SHR treinados apresentaram normalização da atividade vagal cardíaca e da sensibilidade barorreflexa. Neste mesmo tempo experimental, observamos normalização do estresse oxidativo e da inflamação no PVN, os quais se constituem nos principais mecanismos desencadeantes da disfunção barorreflexa e da hiperatividade simpática. Cabe ressaltar que estas alterações ocorreram mesmo na persistência da hipertensão arterial, uma vez que redução significativa da pressão arterial foi observada apenas na oitava semana de treinamento aeróbio (Figura 2⁶⁵). A coincidência temporal entre a reversão do perfil inflamatório e oxidativo no PVN e a normalização dos parâmetros autonômicos⁶⁵, fundamentada em estudos anteriores que comprovaram a associação entre estresse oxidativo^{13,31,34}, inflamação^{13,25}, disfunção barorreflexa e hiperatividade simpática, sugerem uma relação de causa-efeito, ou seja, o treinamento aeróbio normaliza a função barorreflexa e contribui para a redução da hiperatividade simpática por meio da correção do perfil pró-inflamatório e oxidativo no PVN, uma importante área autonômica na modulação de parâmetros cardiovasculares. Essa afirmação é corroborada por outro estudo do nosso grupo em que se observou que o treinamento aeróbio em SHR reduz a excitabilidade de neurônios pré-autonômicos do PVN⁷⁰.

É importante ressaltar a dissociação temporal entre a normalização da função barorreflexa, a ativação vagal cardíaca e redução do tônus simpático periférico (importantes determinantes da redução da morbimortalidade cardiovascular

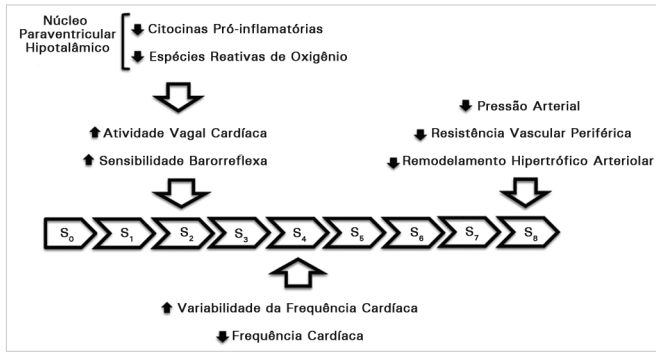


Figura 2. Sequência temporal de adaptações autonômicas e cardiovasculares induzidas pelo treinamento aeróbio em SHR. A função barorreflexa e a atividade vagal cardíaca foram normalizadas já a partir da segunda semana de treinamento nos SHR treinados, coincidindo temporalmente com a normalização da expressão de espécies reativas de oxigênio e de citocinas pró-inflamatórias no núcleo paraventricular do hipotálamo, o que sugere uma relação de causa-efeito. Na quarta semana, identificamos aumento da variabilidade da frequência cardíaca e a instalação da bradicardia de repouso nos SHR treinados e somente na oitava semana de treinamento aeróbio observamos correção do remodelamento hipertrófico de artérias/artériolas cardíacas e musculares esqueléticas, acompanhadas de redução da resistência vascular periférica e queda parcial da pressão arterial. Modificado de Masson et al.⁶⁵

que ocorrem segunda semana de treinamento) e a moderada queda da pressão arterial, observada apenas após oito semanas experimentais⁶⁵. Esta dissociação sugere que a normalização da função barorreflexa induzida pelo treinamento independe da redução dos níveis pressóricos, podendo inclusive contribuir (via redução da atividade simpática periférica e do remodelamento hipertrófico vascular) para a queda subsequente da pressão arterial. De fato, a contribuição do aumento da sensibilidade barorreflexa na redução da pressão arterial tem sido identificada em estudos clínicos^{72,73} que utilizam a ativação crônica do barorreflexo para controle da hipertensão arterial refratária. A contribuição da função barorreflexa aos benefícios cardiovasculares induzidos pelo treinamento aeróbio foi comprovada em estudos de nosso⁶⁶ e outro grupo⁶⁷, que demonstraram que a desnervação sinoaórtica bloqueia os benefícios autonômicos e cardiovasculares do treinamento aeróbio em SHR.

Além das adaptações autonômicas, a queda da pressão arterial induzida pelo treinamento em hipertensos depende também de fatores estruturais da vasculatura periférica. Dados prévios do nosso grupo já haviam demonstrado que 8-12 semanas de treinamento aeróbio atenuavam a resistência vascular periférica nos SHR por normalizar a elevada razão parede/luz de artériolas musculares esqueléticas, cardíacas e diafragmáticas, contribuindo para a redução da resistência periférica total e para a queda parcial da pressão arterial^{68,69,74}. O aumento da biodisponibilidade de óxido nítrico e a redução do desacoplamento da NOS, decorrentes do aumento da biodisponibilidade de

tetrahydrobiopterina (BH4), subsequentes à redução do ânion superóxido e à menor expressão da isoforma induzível da NOS, foram descritos como os mecanismos celulares relacionados a estas adaptações vasculares ao treinamento aeróbio em SHR⁷⁵.

CONCLUSÃO

A disfunção autonômica, caracterizada pelo desbalanço simpato-vagal associado à disfunção barorreflexa, contribui determinadamente para o estabelecimento e para a manutenção da hipertensão arterial. O aumento da atividade nervosa simpática favorece a hipertrofia e o remodelamento de artériolas renais e cardíacas, bem como contribui para a hipertrofia cardíaca. A redução da sensibilidade barorreflexa implica em maior variabilidade da pressão arterial, hipertonia simpática e ativação do SRA, as quais se somam no estabelecimento da hipertensão e no aparecimento das demais lesões de órgãos-alvo, determinando a morbimortalidade.

No tratamento da hipertensão arterial, é de fundamental importância a reversão precoce da disfunção autonômica, reduzindo a extensão da lesão tecidual. É importante ressaltar que o treinamento aeróbio bloqueia o estresse oxidativo e a inflamação em áreas de controle autonômico, normalizando a função barorreflexa e atenuando as demais alterações autonômicas e cardiovasculares geradas pela hipertensão, mesmo na persistência de valores pressóricos elevados. Desta forma, o treinamento aeróbio constitui-se, portanto, em eficiente medida terapêutica para reduzir a morbimortalidade em hipertensos crônicos.

REFERÊNCIAS

1. Micheline LC. The NTS and integration of cardiovascular control during exercise in normotensive and hypertensive individuals. *Curr Hypertens Rep.* 2007;9(3):214-21. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s11906-007-0039-x>
2. Kikuya M, Hozawa A, Ohokubo T, Tsuji I, Michimata M, Matsubara M, et al. Prognostic significance of blood pressure and heart rate variabilities: the Ohasama study. *Hypertension.* 2000;36(5):901-6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.HYP.36.5.901>
3. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al.; 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.* 2003;289(19):2560-72. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.HYP.0000107251.49515.c2>
4. Minami N, Imai Y, Munakata M, Sasaki S, Sekino H, Abe K, et al. Age-related changes in blood pressure, heart rate and baroreflex sensitivity in SHR. *Clin Exp Pharmacol Physiol Suppl.* 1989; Suppl. 15:85-7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1440-1681.1989.tb02999.x>
5. Cates MJ, Steed PW, Abdala AP, Langton PD, Paton JF. Elevated vertebral artery resistance in neonatal spontaneously hypertensive rats. *J Appl Physiol* (1985). 2011;111(1):149-56. DOI: <http://dx.doi.org/10.1152/japplphysiol.00220.2011>
6. Waki H, Bhuiyan ME, Gouraud SS, Takagishi M, Hatada A, Kohsaka A, et al. Acute reductions in blood flow restricted to the dorsomedial medulla induce a pressor response in rats. *J Hypertens.* 2011; 29(8):1536-45. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/HJH.0b013e3283484106>

7. Fan J, Zhang B, Shu HF, Zhang XY, Wang X, Kuang F, et al. Interleukin-6 increases intracellular Ca₂ concentration and induces catecholamine secretion in rat carotid body glomus cells. *J Neurosci Res.* 2009;87(12):2757-62. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/jnr.22107>
8. Shu HF, Wang BR, Wang SR, Yao W, Huang HP, Zhou Z, et al. IL-1β inhibits IK and increases [Ca²⁺]_i in the carotid body glomus cells and increases carotid sinus nerve firings in the rat. *Eur J Neurosci.* 2007;25(12):3638-47. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1460-9568.2007.05586.x>
9. Chae CU, Lee RT, Rifai N, Ridker PM. Blood pressure and inflammation in apparently healthy men. *Hypertension.* 2001;38(3):399-403. PMID: 11566912 DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.HYP.38.3.399>
10. Haensel A, Mills PJ, Nelesen RA, Ziegler MG, Dimsdale JE. The relationship between heart rate variability and inflammatory markers in cardiovascular diseases. *Psychoneuroendocrinology.* 2008;33(10):1305-12. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.psyneuen.2008.08.007>
11. Mkrtchian S, Kählin J, Ebberyd A, Gonzalez C, Sanchez D, Balbir A, et al. The human carotid body transcriptome with focus on oxygen sensing and inflammation—a comparative analysis. *J Physiol.* 2012;590(Pt 16):3807-19. DOI: <http://dx.doi.org/10.1113/jphysiol.2012.231084>
12. McBryde FD, Abdala AP, Hendy EB, Pijacka W, Marvar P, Moraes DJ, et al. The carotid body as a putative therapeutic target for the treatment of neurogenic hypertension. *Nat Commun.* 2013;4:2395. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/ncomms3395>
13. Kang YM, Ma Y, Zheng JP, Elks C, Sriramula S, Yang ZM, et al. Brain nuclear factor-κB activation contributes to neurohumoral excitation in angiotensin II-induced hypertension. *Cardiovasc Res.* 2009;82(3):503-12. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/cvr/cvp073>
14. Sakai K, Agassandian K, Morimoto S, Sinnayah P, Cassell MD, Davisson RL, et al. Local production of angiotensin II in the subfornical organ causes elevated drinking. *J Clin Invest.* 2007;117(4):1088-95. PMID: 17404622 DOI: <http://dx.doi.org/10.1172/JCI31242>
15. Sinnayah P, Lazartigues E, Sakai K, Sharma RV, Sigmund CD, Davisson RL. Genetic ablation of angiotensinogen in the subfornical organ of the brain prevents the central angiotensinergic pressor response. *Circ Res.* 2006;99(10):1125-31. PMID: 17053195 DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.RES.0000250259.66683.f5>
16. Oliveira-Sales EB, Colombari DS, Davisson RL, Kasparov S, Hirata AE, Campos RR, et al. Kidney-induced hypertension depends on superoxide signaling in the rostral ventrolateral medulla. *Hypertension.* 2010;56(2):290-6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.150425>
17. Yamazato M, Yamazato Y, Sun C, Diez-Freire C, Raizada MK. Overexpression of angiotensin-converting enzyme 2 in the rostral ventrolateral medulla causes long-term decrease in blood pressure in the spontaneously hypertensive rats. *Hypertension.* 2007;49(4):926-31. PMID: 17325232 DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.HYP.0000259942.38108.20>
18. Biancardi VC, Son SJ, Ahmadi S, Filosa JA, Stern JE. Circulating angiotensin II gains access to the hypothalamus and brain stem during hypertension via breakdown of the blood-brain barrier. *Hypertension.* 2014;63(3):572-9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01743>
19. Xu H, Oliveira-Sales EB, McBride F, Liu B, Hewinson J, Toward M, et al. Upregulation of junctional adhesion molecule-A is a putative prognostic marker of hypertension. *Cardiovasc Res.* 2012;96(3):552-60. PMID: 22918977 DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/cvr/cvs273>
20. Coleman CG, Wang G, Faraco G, Marques Lopes J, Waters EM, Milner TA, et al. Membrane trafficking of NADPH oxidase p47(phox) in paraventricular hypothalamic neurons parallels local free radical production in angiotensin II slow-pressor hypertension. *J Neurosci.* 2013;33(10):4308-16. DOI: <http://dx.doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3061-12.2013>
21. Wang G, Sarkar P, Peterson JR, Anrather J, Pierce JP, Moore JM, et al. 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.* 2013;305(10):H1451-61. DOI: <http://dx.doi.org/10.1152/ajpheart.00238.2013>
22. Chan SH, Wang LL, Tseng HL, Chan JY. Upregulation of AT1 receptor gene on activation of protein kinase Cβ/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.* 2007;25(9):1845-61. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/HJH.0b013e328217b286>
23. Wang G, Anrather J, Glass MJ, Tarsitano MJ, Zhou P, Frys KA, et al. Nox2, Ca_v2, and protein kinase C play a role in angiotensin II-induced free radical production in nucleus tractus solitarius. *Hypertension.* 2006;48(3):482-9. PMID: 16894058 DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.HYP.0000236647.55200.07>
24. Yu Y, Xue BJ, Zhang ZH, Wei SG, Beltz TG, Guo F, et al. Early interference with p44/42 mitogen-activated protein kinase signaling in hypothalamic paraventricular nucleus attenuates angiotensin II-induced hypertension. *Hypertension.* 2013;61(4):842-9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.00080>
25. Cardinale JP, Sriramula S, Mariappan N, Agarwal D, Francis J. Angiotensin II-induced hypertension is modulated by nuclear factor-κB in the paraventricular nucleus. *Hypertension.* 2012;59(1):113-21. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.182154>
26. Wang G, Coleman CG, Glass MJ, Zhou P, Yu Q, Park L, et al. Angiotensin II type 2 receptor-coupled nitric oxide production modulates free radical availability and voltage-gated Ca_v2+ currents in NTS neurons. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2012;302(9):R1076-83. PMID: 22378773 DOI: <http://dx.doi.org/10.1152/ajpregu.00571.2011>
27. Nakamura T, Lipton SA. Redox modulation by S-nitrosylation contributes to protein misfolding, mitochondrial dynamics, and neuronal synaptic damage in neurodegenerative diseases. *Cell Death Differ.* 2011;18(9):1478-86. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/cdd.2011.65>
28. Lob HE, Schultz D, Marvar PJ, Davisson RL, Harrison DG. Role of the NADPH oxidases in the subfornical organ in angiotensin II-induced hypertension. *Hypertension.* 2013;61(2):382-7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.00546>
29. Cao X, Peterson JR, Wang G, Anrather J, Young CN, Guruju MR, et al. Angiotensin II-dependent hypertension requires cyclooxygenase 1-derived prostaglandin E₂ and EP1 receptor signaling in the subfornical organ of the brain. *Hypertension.* 2012;59(4):869-76. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.182071>
30. Zimmerman MC, Dunlay RP, Lazartigues E, Zhang Y, Sharma RV, Engelhardt JF, et al. Requirement for Rac1-dependent NADPH oxidase in the cardiovascular and dipsogenic actions of angiotensin II in the brain. *Circ Res.* 2004;95(5):532-9. PMID: 15271858 DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.RES.0000139957.22530.b9>
31. Burmeister MA, Young CN, Braga VA, Butler SD, Sharma RV, Davisson RL. In vivo bioluminescence imaging reveals redox-regulated activator protein-1 activation in paraventricular nucleus of mice with renovascular hypertension. *Hypertension.* 2011;57(2):289-97. PMID: 21173341 DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.160564>
32. Oliveira-Sales EB, Nishi EE, Carillo BA, Boim MA, Dolnikoff MS Bergamaschi CT, et al. Oxidative stress in the sympathetic premotor neurons contributes to sympathetic activation in renovascular hypertension. *Am J Hypertens.* 2009;22(5):484-92. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/ajh.2009.17>
33. Oliveira-Sales EB, Dugaich AP, Carillo BA, Abreu NP, Boim MA, Martins PJ, et al. Oxidative stress contributes to renovascular hypertension. *Am J Hypertens.* 2008;21(1):98-104. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/ajh.2007.12>
34. 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.* 2012;30(1):97-106. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/HJH.0b013e32834e1df4>
35. Tai MH, Wang LL, Wu KL, Chan JY. Increased superoxide anion in rostral ventrolateral medulla contributes to hypertension in spontaneously hypertensive rats via interactions with nitric oxide. *Free Radic Biol Med.* 2005;38(4):450-62. PMID: 15649647 DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2004.11.015>

36. 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*. 2004;109(19):2357-62. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.0000128695.49900.12>
37. Tsai CY, Su CH, Baudrie V, Laude D, Weng JC, Chang AY, et al. Visualizing oxidative stress-induced depression of cardiac vagal baroreflex by MRI/DTI in a mouse neurogenic hypertension model. *Neuroimage*. 2013;82:190-9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.05.124>
38. Wei SG, Zhang ZH, Beltz TG, Yu Y, Johnson AK, Felder RB. Subfornical organ mediates sympathetic and hemodynamic responses to blood-borne proinflammatory cytokines. *Hypertension*. 2013;62(1):118-25. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01404>
39. Shi P, Diez-Freire C, Jun JY, Qi Y, Katovich MJ, Li Q, et al. Brain microglial cytokines in neurogenic hypertension. *Hypertension*. 2010;56(2):297-303. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.150409>
40. Takagishi M, Waki H, Bhuiyan ME, Gouraud SS, Kohsaka A, Cui H, et al. IL-6 microinjected in the nucleus tractus solitarius attenuates cardiac baroreceptor reflex function in rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2010;298(1):R183-90. PMID: 19907006 DOI: <http://dx.doi.org/10.1152/ajpregu.00176.2009>
41. Amann FW, Bolli P, Kiowski W, Bühler FR. Enhanced alpha-adrenoreceptor-mediated vasoconstriction in essential hypertension. *Hypertension*. 1981;3(3 Pt 2):I119-23. DOI: http://dx.doi.org/10.1161/01.HYP.3.3_Pt_2.I119
42. Rokosh DG, Simpson PC. Knockout of the alpha 1A/C-adrenergic receptor subtype: the alpha 1A/C is expressed in resistance arteries and is required to maintain arterial blood pressure. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002;99(14):9474-9. PMID: 12093905 DOI: <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.132552699>
43. Erami C, Zhang H, Tanoue A, Tsujimoto G, Thomas SA, Faber JE. Adrenergic catecholamine trophic activity contributes to flow-mediated arterial remodeling. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2005;289(2):H744-53. PMID: 15849236 DOI: <http://dx.doi.org/10.1152/ajpheart.00129.2005>
44. Gayen JR, Zhang K, RamachandraRao SP, Mahata M, Chen Y, Kim HS, et al. Role of reactive oxygen species in hyperadrenergic hypertension: biochemical, physiological, and pharmacological evidence from targeted ablation of the chromogranin a (Chga) gene. *Circ Cardiovasc Genet*. 2010;3(5):414-25. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCGENETICS.109.924050>
45. Burgi K, Cavalleri MT, Alves AS, Britto LR, Antunes VR, Michelini LC. Tyrosine hydroxylase immunoreactivity as indicator of sympathetic activity: simultaneous evaluation in different tissues of hypertensive rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2011;300(2):R264-71. PMID: 21148479 DOI: <http://dx.doi.org/10.1152/ajpregu.00687.2009>
46. Osborn JW, Fink GD. Region-specific changes in sympathetic nerve activity in angiotensin II-salt hypertension in the rat. *Exp Physiol*. 2010;95(1):61-8. PMID: 19717492 DOI: <http://dx.doi.org/10.1113/expphysiol.2008.046326>
47. Masson S, Arosio B, Luvarà G, Gagliano N, Fiordaliso F, Santambrogio D, et al. Remodelling of cardiac extracellular matrix during beta-adrenergic stimulation: upregulation of SPARC in the myocardium of adult rats. *J Mol Cell Cardiol*. 1998;30(8):1505-14. DOI: <http://dx.doi.org/10.1006/jmcc.1998.0714>
48. Briest W, Homagk L, Rassler B, Ziegelhoffer-Mihalovicová B, Meier H, Tannapfel A, et al. Norepinephrine-induced changes in cardiac transforming growth factor-beta isoform expression pattern of female and male rats. *Hypertension*. 2004;44(4):410-8. PMID: 15326086 DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.HYP.0000141414.87026.4d>
49. Levick SP, Murray DB, Janicki JS, Brower GL. Sympathetic nervous system modulation of inflammation and remodeling in the hypertensive heart. *Hypertension*. 2010;55(2):270-6. PMID: 20048196 DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.142042>
50. Schlaich MP, Kaye DM, Lambert E, Sommerville M, Socratous F, Esler MD. Relation between cardiac sympathetic activity and hypertensive left ventricular hypertrophy. *Circulation*. 2003;108(5):560-5. PMID: 12847071 DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.0000081775.72651.B6>
51. Elhawary AM, Pang CC. Alpha 1b-adrenoceptors mediate renal tubular sodium and water reabsorption in the rat. *Br J Pharmacol*. 1994;111(3):819-24. PMID: 7912628 DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.1994.tb14811.x>
52. Hesse IF, Johns EJ. The role of alpha-adrenoceptors in the regulation of renal tubular sodium reabsorption and renin secretion in the rabbit. *Br J Pharmacol*. 1985;84(3):715-24. PMID: 2859065 DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.1985.tb16154.x>
53. Graham RM, Pettinger WA, Sagalowsky A, Brabson J, Gandler T. Renal alpha-adrenergic receptor abnormality in the spontaneously hypertensive rat. *Hypertension*. 1982;4(6):881-7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.HYP.4.6.881>
54. Amann K, Koch A, Hofstetter J, Gross ML, Haas C, Orth SR, et al. Glomerulosclerosis and progression: effect of subantihypertensive doses of alpha and beta blockers. *Kidney Int*. 2001;60(4):1309-23. PMID: 11576345 DOI: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1523-1755.2001.00936.x>
55. Higashikuni Y, Takaoka M, Iwata H, Tanaka K, Hirata Y, Nagai R, et al. Aliskiren in combination with valsartan exerts synergistic protective effects against ventricular remodeling after myocardial infarction in mice. *Hypertens Res*. 2012;35(1):62-9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/hr.2011.136>
56. Yamamoto E, Kataoka K, Dong YF, Nakamura T, Fukuda M, Tokutomi Y, et al. Aliskiren enhances the protective effects of valsartan against cardiovascular and renal injury in endothelial nitric oxide synthase-deficient mice. *Hypertension*. 2009;54(3):633-8. PMID: 19597038 DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.133884>
57. Zhuo JL, Li XC. New insights and perspectives on intrarenal renin-angiotensin system: focus on intracrine/intracellular angiotensin II. *Peptides*. 2011;32(7):1551-65. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.peptides.2011.05.012>
58. Li XC, Zhuo JL. 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*. 2013;304(8):R588-98. DOI: <http://dx.doi.org/10.1152/ajpregu.00338.2012>
59. Nosaka S, Murata K, Kobayashi M, Cheng ZB, Maruyama J. Inhibition of baroreflex vagal bradycardia by activation of the rostral ventrolateral medulla in rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2000;279(3):H1239-47. PMID: 10993790
60. Ormezzano O, Cracowski JL, Quesada JL, Pierre H, Mallion JM, Baguet JP. Evaluation of the prognostic value of BARoreflex sensitivity in hypertensive patients: the EVABAR study. *J Hypertens*. 2008;26(7):1373-8. PMID: 18551013 DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/HJH.0b013e3283015e5a>
61. Yasuoka S, Kai H, Kajimoto H, Kudo H, Takayama N, Ane-gawa T, et al. Blood pressure variability activates cardiac mineralocorticoid receptor and induces cardiac remodeling in hypertensive rats. *Circ J*. 2013;77(6):1474-81. PMID: 23470864 DOI: <http://dx.doi.org/10.1253/circj.CJ-12-1253>
62. Kudo H, Kai H, Kajimoto H, Koga M, Takayama N, Mori T, et al. Exaggerated blood pressure variability superimposed on hypertension aggravates cardiac remodeling in rats via angiotensin II system-mediated chronic inflammation. *Hypertension*. 2009;54(4):832-8. PMID: 19704105 DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.135905>
63. Cornelissen VA, Smart NA. Exercise training for blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc*. 2013;2(1):e004473. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/JAHA.112.004473>
64. Laterza MC, de Matos LD, Trombetta IC, Braga AM, Roveda F, Alves MJ, et al. Exercise training restores baroreflex sensitivity in never-treated hypertensive patients. *Hypertension*. 2007;49(6):1298-306. PMID: 17438307 DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.106.085548>
65. Masson GS, Costa TS, Yshii L, Fernandes DC, Soares PP, Laurindo FR, et al. Time-dependent effects of training on cardiovascular control in spontaneously hypertensive rats: role for brain oxidative stress and inflammation and baroreflex sensitivity. *PLoS One*. 2014;9(5):e94927. DOI: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0094927>
66. Ceroni A, Char LJ, Bombein RL, Michelini LC. Chronic absence of baroreceptor inputs prevents training-induced cardiovascular adjustments in normotensive and spontaneously hypertensive rats. *Exp Physiol*. 2009;94(6):630-40. PMID: 19251981 DOI: <http://dx.doi.org/10.1113/expphysiol.2008.046128>

67. Moraes-Silva IC, De La Fuente RN, Mostarda C, Rosa K, Flues K, Damaceno-Rodrigues NR, et al. Baroreflex deficit blunts exercise training-induced cardiovascular and autonomic adaptations in hypertensive rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2010;37(3):e114-20. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1440-1681.2009.05333.x>
68. Melo RM, Martinho E Jr, Michelini LC. Training-induced, pressure-lowering effect in SHR: wide effects on circulatory profile of exercised and nonexercised muscles. *Hypertension*. 2003;42(4):851-7. PMID: 12913057 DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.HYP.0000086201.27420.33>
69. Brum PC, Da Silva GJ, Moreira ED, Ida F, Negrão CE, Krieger EM. Exercise training increases baroreceptor gain sensitivity in normal and hypertensive rats. *Hypertension*. 2000;36(6):1018-22. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.HYP.36.6.1018>
70. Stern JE, Sonner PM, Son SJ, Silva FC, 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*. 2012;107(10):2912-21. PMID: 22357793 DOI: <http://dx.doi.org/10.1152/jn.00884.2011>
71. Michelini LC, Stern JE. Exercise-induced neuronal plasticity in central autonomic networks: role in cardiovascular control. *Exp Physiol*. 2009;94(9):947-60. PMID: 19617267 DOI: <http://dx.doi.org/10.1113/expphysiol.2009.047449>
72. Heusser K, Tank J, Engeli S, Diedrich A, Menne J, Eckert S, et al. Carotid baroreceptor stimulation, sympathetic activity, baroreflex function, and blood pressure in hypertensive patients. *Hypertension*. 2010;55(3):619-26. PMID: 20101001 DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.140665>
73. Wustmann K, Kucera JP, Scheffers I, Mohaupt M, Kroon AA, De Leeuw PW, et al. Effects of chronic baroreceptor stimulation on the autonomic cardiovascular regulation in patients with drug-resistant arterial hypertension. *Hypertension*. 2009;54(3):530-6. PMID: 19620513 DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.134023>
74. Amaral SL, Silveira NP, Zorn TM, Michelini LC. Exercise training causes skeletal muscle venular growth and alters hemodynamic responses in spontaneously hypertensive rats. *J Hypertens*. 2001;19(5):931-40. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/00004872-200105000-00014>
75. Roque FR, Briones AM, García-Redondo AB, Galán M, Martínez-Revelles S, Avendaño MS, et al. Aerobic exercise reduces oxidative stress and improves vascular changes of small mesenteric and coronary arteries in hypertension. *Br J Pharmacol*. 2013;168(3):686-703. PMID: 22994554 DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02224.x>