

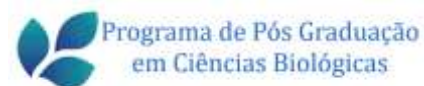


UNIVERSIDADE FEDERAL DE OURO PRETO
NÚCLEO DE PESQUISA EM CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

**INFLUÊNCIA DO TREINAMENTO FÍSICO DE NATAÇÃO SOBRE O
CONTROLE DA PRESSÃO ARTERIAL E FUNÇÃO RENAL DE RATOS
WISTAR SUBMETIDOS A SOBRECARGA DE SÓDIO POR 22 SEMANAS**

Jaqueline Aparecida de Souza

Ouro Preto – MG
2020



UNIVERSIDADE FEDERAL DE OURO PRETO
NÚCLEO DE PESQUISA EM CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

**INFLUÊNCIA DO TREINAMENTO FÍSICO DE NATAÇÃO SOBRE O
CONTROLE DA PRESSÃO ARTERIAL E FUNÇÃO RENAL DE RATOS
WISTAR SUBMETIDOS A SOBRECARGA DE SÓDIO POR 22 SEMANAS**

Autora: Jaqueline Aparecida de Souza

Orientador: Prof. Dr. Leonardo Máximo Cardoso

Co-orientadora: Prof.^a Dr.^a Lenice Kappes Becker

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas do Núcleo de Pesquisa em Ciências Biológicas da Universidade Federal de Ouro Preto, como parte integrante dos requisitos para obtenção do título de Mestra em Ciências Biológicas, área de concentração Bioquímica Metabólica e Fisiológica.

Ouro Preto - MG
2020

SISBIN - SISTEMA DE BIBLIOTECAS E INFORMAÇÃO

S729i Souza, Jaqueline Aparecida de .
Influência do treinamento físico de natação sobre o controle da pressão arterial e função renal de ratos Wistar submetidos a sobrecarga de sódio por 22 semana. [manuscrito] / Jaqueline Aparecida de Souza. - 2020.
103 f.: il.: color., gráf., tab..

Orientador: Prof. Dr. Leonardo Máximo Cardoso.
Coorientadora: Profa. Dra. Lenice Kappes Becker Oliveira.
Dissertação (Mestrado Acadêmico). Universidade Federal de Ouro Preto. Núcleo de Pesquisas em Ciências Biológicas. Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas.

Área de Concentração: Bioquímica Metabólica e Fisiológica.

1. Hipertensão. 2. Natação. 3. Equilíbrio hidro-eletrolítico (Fisiologia).
I. Cardoso, Leonardo Máximo. II. Oliveira, Lenice Kappes Becker. III. Universidade Federal de Ouro Preto. IV. Título.

CDU 616.12

Bibliotecário(a) Responsável: Celina Brasil Luiz - CRB6-1589



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DE OURO PRETO
REITORIA
INSTITUTO DE CIÊNCIAS EXATAS E BIOLÓGICAS
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

**FOLHA DE APROVAÇÃO**

Jaqueline Aparecida de Souza
Influência do Treinamento Físico de Natação Sobre o Controle da Pressão Arterial e Função Renal
de Ratos Wistar Submetidos a Sobrecarga de Sódio por 22 Semanas

Membros da banca

Leonardo Máximo Cardoso - Doutor - UFOP (presidente)
Andrea Grabe Guimarães - Doutora - UFOP (membro interno)
Roberto Lopes de Almeida - Doutor - Faculdade de Medicina do ABC (membro externo)

Versão final

Aprovado em 29 de maio de 2020

De acordo

Professor (a) Orientador (a)



Documento assinado eletronicamente por **Leonardo Máximo Cardoso, PROFESSOR DE MAGISTERIO SUPERIOR**, em 03/08/2020, às 16:33, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sei.ufop.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **0072014** e o código CRC **FC6BAFFF**.

Referência: Caso responda este documento, indicar expressamente o Processo nº 23109.005487/2020-66

SEI nº 0072014

R. Diogo de Vasconcelos, 122, - Bairro Pilar Ouro Preto/MG, CEP 35400-000
Telefone: 3135591672 - www.ufop.br

Trabalho desenvolvido no **Laboratório de Fisiologia Endócrina e Cardiovascular** da
Universidade Federal de Ouro Preto, com auxílio financeiro da Fapemig.

Ninguém baterá tão forte quanto a vida. Porém, não se trata de quão forte pode bater, se trata de quão forte pode ser atingido e continuar seguindo em frente. É assim que a vitória é conquistada."
(Rocky Balboa)

Dedico este trabalho primeiramente a Deus, aos meus pais, a minha irmã, a minha família e aos meus amigos.

Agradeço Especialmente...

A **Deus**, por me conceder saúde em todos os momentos e possibilitar todas as conquistas alcançadas ao longo de todos esses anos em minha vida acadêmica.

Aos **meus pais e minha irmã** (Maria Nélia Ferreira de Souza e Sérgio Grigório de Souza/Janaína Maria de Souza respectivamente) pelo apoio nos momentos difíceis, pelo companheirismo desde sempre e por sempre acreditarem no meu potencial e a toda a minha família.

Ao meu orientador **Leonardo Máximo Cardoso**, pela oportunidade de ingressar em seu laboratório pelos vários ensinamentos (teóricos e práticos) ao longo desta jornada. À **minha coorientadora Lenice Kappes Becker**, pelos ensinamentos ao longo destes anos.

À professora **Lizandra Brandino de Oliveira** pelo conhecimento compartilhado, à professora **Andreia Alzamora** por disponibilizar seu laboratório para a realização de diversos experimentos, ao professor **Wanderson Geraldo de Lima** pela grande contribuição no trabalho e boa vontade em ajudar e à professora **Maria Aparecida Ribeiro Vieira** da UFMG pela disponibilidade e boa vontade em me ajudar com algumas dosagens importantes realizadas em seu laboratório.

À todos os professores pertencentes ao Núcleo de Pesquisa em Ciências Biológicas pelo conhecimento compartilhado.

Ao meu querido ex-orientador **Jairo Antônio da Paixão**, que foi um dos primeiros a acreditar em meu potencial acadêmico.

A todos os **integrantes do laboratório LFEC**, pelo apoio nos momentos difíceis, pela ajuda e companheirismo desde que entrei no laboratório.

À **Nadia Lucia Totou** pela enorme força que me deu ao longo de todo o mestrado e pela amizade verdadeira, obrigada por tudo.

Aos **meus amigos mais íntimos** pelo apoio de sempre e pela amizade.

A todos os **funcionários do CCA** pelo apoio e pelo auxílio em tudo o que era necessário, em especial a Lilian dos Reis Fernandes Praça, Antônio de Paula Rodrigues, Márcio Luiz da Silva e Maria Stela Bernardo.

Ao técnico **Marco Antônio Alves De Brito** do Laboratório de Análises Clínicas da Escola de Farmácia, que teve sempre boa vontade em ajudar nas análises bioquímicas.

Ao técnico André do Laboratório de Morfopatologia pela grande ajuda nos procedimentos histológicos.

Aos **laboratórios**: Laboratório de Hipertensão, Laboratório de Morfopatologia, Laboratório de Fisiologia do Exercício e Biomecânica, Laboratório de Enzimologia e Proteômica, Laboratório de Imunobiologia da Inflamação, Laboratório de Sinalização Celular, Laboratório de Bioquímica Metabólica, Laboratório de Biologia e Tecnologia de Micro-organismos, Laboratório de Fisiopatologia Experimental (DECEBI - UFOP), Laboratório de Análises Clínicas (EFAR – UFOP) e Laboratório de Fisiologia Renal (ICB - UFMG).

À **Universidade Federal de Ouro Preto**, por possibilitar meu crescimento intelectual e acadêmico ao longo de todos estes 8 anos desde a primeira graduação.

À **FAPEMIG** pelo financiamento das bolsas de mestrado durante os dois anos do mesmo.

Finalmente agradeço aos membros da banca pela disponibilidade e por terem aceito meu convite. Muito Obrigada!

Membros Internos (UFOP):

Prof. Dr. Andrea Grabe Guimarães - Escola de Farmácia da UFOP, Ouro Preto, MG - Brasil.

Prof. Dr. Kelerson Mauro de Castro Pinto - Escola de Educação Física; Universidade Federal de Ouro Preto, Ouro Preto, MG - Brasil.

Prof. Dr. Emerson Cruz de Oliveira - Escola de Educação Física; Universidade Federal de Ouro Preto, Ouro Preto, MG - Brasil.

Membros Externos:

Prof. Dr. Roberto Lopes de Almeida - Departamento de Fisiologia na Faculdade de Medicina do ABC – FMABC, São Paulo

Prof. Dr. Monica Akemi Sato - Faculdade de Medicina do ABC/Centro Universitário Saúde ABC, São Paulo.

Prof. Dr. Graziela Torres Blanch - Pontifícia Universidade Católica de Goiás – PUC, Goiás.

.

Resumo

O exercício físico tem se configurado como uma proposta da terapêutica não-farmacológica bem sucedida para atenuação dos efeitos deletérios da hipertensão arterial e uma boa estratégia para promoção de qualidade de vida de indivíduos com hipertensão resistente podendo reduzir a quantidade de medicamentos utilizadas por estes. Portanto, neste estudo, investigou-se o efeito do treinamento de natação na pressão arterial (PA), sódio (Na^+) no líquido cefalorraquidiano (LCR) e volume circulante de ratos Wistar sob dieta com sobrecarga de Na^+ por 22 semanas a partir do desmame. Animais divididos em 4 grupos: sedentário dieta padrão (SDP), sedentário dieta com sobrecarga de Na^+ (SHS), treinado dieta padrão (TDP), treinado dieta com sobrecarga de Na^+ (THS), foram submetidos ao período de adaptação aquática, ao teste de carga máxima, ao protocolo de treinamento físico (natação) por 9 semanas, à dosagem de lactato sanguíneo, à gaiola metabólica por 24h e na 12ª e 22ª semanas foram submetidos a dosagens e análises bioquímicas e histológicas renais. Por meio de procedimento cirúrgico, foram implantados cateteres na veia e artéria femorais para registro dos valores da PA e administração de hexametônio para avaliação do ‘drive’ simpático. O treinamento de natação alterou o padrão de ingestão alimentar em ratos HS, além de promover maior ingestão e balanço de água dos mesmos, modificando parâmetros hídricos e eletrolíticos sem modificar o volume circulante. O treinamento de natação não alterou a osmolalidade plasmática e urinária, nem o clearance osmolar e de água livre dos grupos, tendo apenas o efeito da dieta HS sobre a osmolaridade urinária, o clearance osmolar e de água livre dos grupos HS em relação aos grupos DP. Além disso, o treinamento de natação foi capaz de diminuir a PAM (SDP: $109,0 \pm 1,3$; TDP: $110,5 \pm 2,7$; SHS: $124,1 \pm 1,3$; THS: $111,8 \pm 2,0$ mmHg), PAS e PAD, diminuir a queda da PA após injeção de hexametônio (SDP: $-38,74 \pm 2,14$; TDP: $-40,08 \pm 2,53$; SHS: $-53,76 \pm 3,23$; THS: $-40,20 \pm 4,37$ mmHg), além de ter diminuído a relação de LF/HF (SDP 0.34 ± 0.03 ; TDP 0.20 ± 0.03 ; SHS 0.49 ± 0.04 ; THS 0.21 ± 0.02) por apresentar maior contribuição parassimpática e ter restabelecido o ganho total do barorreflexo do grupo HS (SDP 2.49 ± 0.29 ; TDP 2.24 ± 0.14 ; SHS 0.67 ± 0.14 ; THS 2.72 ± 0.24). Nem a dieta HS nem o treinamento de natação alteraram a função renal dos animais. Porém, o treinamento de natação parece ser eficaz na prevenção de alguns danos estruturais renais causados pela dieta HS além de ter diminuído a concentração de sódio no LCR em animais HS (SDP: $139,9 \pm 0,5$; TDP: $140,2 \pm 0,6$; SHS: $145,6 \pm 0,5$; THS:

141,9±0,4 mmol/L). Portanto, o trabalho corrobora dados já fundamentados na literatura sobre a eficácia do treinamento periódico em natação na modulação autonômica e proteção ao tecido renal e sugere possíveis novos mecanismos para redução da pressão arterial como a redução na concentração de sódio no LCR.

Palavras-chave: hipertensão neurogênica, natação, equilíbrio hidroeletrolítico, volume circulante, concentração de Na⁺ no LCR, função renal.

Abstract

Physical exercise has been configured as a proposal for successful non-pharmacological therapy to mitigate the deleterious effects of arterial hypertension and a good strategy for promoting quality of life in individuals with resistant hypertension, which may reduce the amount of drugs used by them. Therefore, in this study, we investigated the effect of swimming training on blood pressure (BP), sodium (Na^+) in cerebrospinal fluid (CSF) and circulating volume of Wistar rats on a diet with Na^+ overload for 22 weeks after weaning. Animals divided into 4 groups: sedentary standard diet (SSD), sedentary diet with Na^+ overload (SHS), trained standard diet (TSD), trained diet with Na^+ overload (THS), were submitted to the aquatic adaptation period, to the test of maximum load, to the physical training protocol (swimming) for 9 weeks, to the blood lactate dosage, to the metabolic cage for 24h and in the 12th and 22nd weeks they were submitted to dosages and renal biochemical and histological analyzes. Through a surgical procedure, catheters were implanted in the femoral vein and artery to record BP values and administer hexamethonium to assess sympathetic 'drive'. Swimming training altered the pattern of food intake in HS rats, in addition to promoting greater intake and water balance of the same, modifying water and electrolytic parameters without changing the circulating volume. The swimming training did not alter the plasma and urinary osmolality, nor the osmolar and free water clearance of the groups, having only the effect of the HS diet on the urinary osmolality, the osmolar and free water clearance of the HS groups in relation to the SD groups. In addition, swimming training was able to decrease mean arterial pressure (SSD: 109.0 ± 1.3 ; TSD: 110.5 ± 2.7 ; SHS: 124.1 ± 1.3 ; THS: 111.8 ± 2.0 mmHg), systolic and diastolic, decrease BP drop after injection of hexamethonium (SSD: -38.74 ± 2.14 ; TSD: -40.08 ± 2.53 ; SHS: -53.76 ± 3.23 ; THS: -40.20 ± 4.37 mmHg), in addition to decreasing the LF/HF ratio (SSD 0.34 ± 0.03 ; TSD 0.20 ± 0.03 ; SHS 0.49 ± 0.04 ; THS 0.21 ± 0.02) for presenting greater parasympathetic contribution and having attenuated the loss in the total gain of the baroreflex of the HS group (SSD 2.49 ± 0.29 ; TSD 2.24 ± 0.14 ; SHS 0.67 ± 0.14 ; THS 2.72 ± 0.24). Neither the HS diet nor the swimming training altered renal function. However, swimming training seems to be effective in preventing some renal structural damage caused by the HS diet, in addition to decreasing the CSF sodium concentration in HS animals (SSD: 139.9 ± 0.5 ; TSD: 140.2 ± 0.6 ; SHS: 145.6 ± 0.5 ; THS: 141.9 ± 0.4 mmol/L). Therefore, the study corroborates data already grounded in the literature on the effectiveness of periodic swimming training in autonomic modulation and protection of renal tissue and suggests possible new

mechanisms for reducing blood pressure such as the reduction in the concentration of sodium in the CSF.

Keywords: neurogenic hypertension, swimming, hydroelectrolytic balance, circulating volume, CSF Na⁺ concentration, renal function.

Lista de Figuras

1	Stephen Halles na primeira medida experimental da PA.....	03
2	Mecanismo de regulação da PA a curto e longo prazo.....	04 e 05
3	Regiões cerebrais, destacando-se OVLT, PVN, RVLM e NTS.....	11
4	Esquema mostrando o delineamento do estudo.....	31
5	Esquema das gaiolas metabólicas utilizadas ao longo dos experimentos.....	38
6	Ilustração de procedimento cirúrgico para implante de cateter.....	39
7	Esquema de aquisição de dados fisiológicos pelo PowerLab.....	41
8	Tempos de Exaustão de 12 e 22 semanas.....	50
9	Peso corporal, ingestão de alimento de 12 e 22 semanas.....	52
10	Balanço hídrico de 12 e 22 semanas.....	54
11	Balanço eletrolítico de 12 e 22 semanas.....	56
12	Clarence osmolar e de água livre.....	58
13	Volume circulante de 12 e 22 semanas.....	60
14	Análise Morfométrica (glomeruloesclerose e fibrose renal).....	62
15	Dados cardiovasculares basais.....	64
16	Avaliação do ‘drive’ simpático.....	66
17	Concentração de sódio e potássio no plasma e LCR.....	72

Lista de Tabelas

1	Composição da ração da marca Nuvilab CR1 (Quimtia®)	34
2	Análise da variabilidade no domínio do tempo e da frequência do intervalo cardíaco (IC) e da pressão sistólica e ganho espontâneo de barorreflexo no final.....	68
3	Triagem da função renal e avaliação da osmolalidade urinária, osmolaridade plasmática, fluxo urinário, concentração e excreção de proteínas na urina, concentração plasmática e urinária de creatinina e clearance de creatinina.....	70

Lista de Abreviaturas

PA – Pressão arterial

LCR – Líquido cefalorraquidiano

PAM – Pressão arterial média

PAS – Pressão arterial sistólica

PAD – Pressão arterial diastólica

Δ PAM – Variação da pressão arterial média

FC – Frequência cardíaca

LF/HF – Relação entre as bandas de contribuição de baixa e alta frequência

CFS – Cerebrospinal fluid

BP – Blood pressure

MAP – Mean blood pressure

SBP – Systolic blood pressure

DBP – Diastolic blood pressure

Δ MAP – Variation of mean arterial pressure

HR – Heart rate

OVLT – Órgão vascular da lâmina terminal

TNF- α – Tumor necrosis factor

IL-1 β – Interleucina – 1 Beta

IL-10 – Interleucina – 10

PVN – Núcleo paraventricular do hipotálamo

RVLM – Área rostro ventrolateral do bulbo

SHR – Hipertensão Espontânea no Rato

NTS – Núcleo do trato solitário

ON – Óxido nítrico

NOSn – Óxido nítrico sintase

ECA – Enzima conversora de angiotensina

OMS – Organização Mundial da Saúde

BDNF – Fator neurotrófico derivado do cérebro

IGF-1 – Fator de crescimento semelhante à insulina-1

VEGF – Fator de crescimento endotelial vascular

NGF – Fatores de Crescimento Nervoso

TrKA – Receptor de tropomiosina quinase A
EROs – Espécies reativas de oxigênio
HSP20 – Proteína de choque térmico 20
NF- κ B – Fator kappa nuclear B
GABA – Ácido gama-amino-butírico
GAD67 – Descarboxilase do ácido glutâmico
eNOS – Enzima óxido nítrico sintase endotelial
AVP – Arginina vasopressina
TFG – Taxa de filtração glomerular
Hb – Hemoglobina
IP – Intervalo pulsátil
TRF – Algoritmo de transformada rápida de Fourier
VLF – Banda de frequência muito baixa
HF – Banda de alta frequência
LF – Banda de baixa frequência
RMSSD – Média da raiz quadrada das diferenças sucessivas
Bpm – Batimento por minuto
PBS – Solução isotônica de NaCl e fosfatos
IC – Intervalo cardíaco
PS – Pressão sistólica
 Δ TE – Variação do tempo de exaustão
HS22S – High sodium 22 semanas
SD – Dieta padrão
HS – High sodium
SDP ou SSD – Sedentário dieta padrão
TDP ou TSD – Treinado dieta padrão
SHS – Sedentário dieta high sodium
THS – Treinado dieta high sodium
CD34 – Grupo de diferenciação 34
SBM - Sensibilidade barorreflexa média
RPT – Resistência periférica total
EUA – Estados Unidos da América

VIGITEL - Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico

MG – Minas Gerais

DC – Débito Cardíaco

Ang I – Angiotensina I

Ang II – Angiotensina II

NaCl – Cloreto de sódio

SFO – Órgão subfornical

LFEC – Laboratório de Fisiologia Endócrina e Cardiovascular

UFOP – Universidade Federal de Ouro Preto

HIIT - High Intensity Interval Training

AV3V - Parede anterioventral do terceiro ventrículo cerebral

ATP - Adenosina Trifosfato

PC – Peso corporal

PAP – Pressão Arterial Pulsátil

PP – Pressão Pulsátil

PAR – Pressão Arterial de Repouso

Sumário

Resumo.....	ix e x
Abstract	xi e xii
Lista de figuras	xiii
Lista de Tabelas.....	xiv
Lista de Abreviaturas	xv, xvi e xvii
1. INTRODUÇÃO.....	01
2. REFERENCIAL TEÓRICO.....	02
1.1 Hipertensão Arterial.....	02
1.2 Sal e Hipertensão.....	08
1.3 Exercício Físico.....	15
3. OBJETIVOS.....	27
3.1 Objetivo Geral.....	27
3.2 Estratégias Metodológicas.....	27
4. MATERIAS MÉTODOS.....	29
4.1 Animais do estudo.....	29
4.2 Cuidados éticos.....	33
4.3 Dieta.....	33
4.4 Período de adaptação ao meio aquático.....	35
4.5 Protocolo do tempo de exaustão.....	35
4.6 Protocolo de treinamento físico (natação).....	36
4.7 Determinação dos níveis de lactato sanguíneo.....	36
4.8 Mensurações de ingestão de água, consumo alimentar e volume urinário de 24h.....	37
4.9 Procedimento cirúrgico para implante de cânulas arterial e venosa.....	38
4.10 Registro de PA.....	40
4.11 Avaliação do tônus simpático.....	41
4.12 Análise espectral e avaliação do barorreflexo espontâneo.....	42
4.13 Coleta de líquido cefalorraquidiano, sangue e extração de rins.....	42
4.14 Histologia renal.....	43
4.15 Determinação de osmolalidade urinária e plasmática, clearance osmolar e de água livre.....	45
4.16 Determinação de volume circulante.....	46

4.17	Dosagens bioquímicas de creatinina e proteinúria.....	47
4.18	Dosagem de sódio e potássio na urina, plasma e LCR.....	47
4.19	Análises estatística.....	46
5.	RESULTADOS.....	48
5.1	Confirmação do treinamento.....	49
5.2	Efeitos do treinamento de natação no peso corporal e na ingestão de alimentos.....	51
5.3	Efeitos do treinamento de natação na ingestão de água em 24 horas, volume de urina e balanço de água.....	53
5.4	Efeitos do treinamento de natação na ingestão, excreção e balanço de sódio...	55
5.5	Efeitos do treinamento de natação na osmolalidade urinária e plasmática, clearance osmolar e de água livre.....	57
5.6	Efeitos do treinamento de natação no volume circulante.....	59
5.7	Efeitos da dieta rica em sódio e do treinamento de natação na estrutura renal...	61
5.8	Efeitos do treinamento de natação nos parâmetros cardiovasculares.....	63
5.9	Efeitos do treinamento de natação na resposta pressórica à injeção de hexametônio.....	65
5.10	Efeitos do treinamento de natação no equilíbrio autonômico.....	67
5.11	Efeitos da dieta rica em sódio e do treinamento de natação nos parâmetros bioquímicos da função renal.....	69
5.12	Efeitos da dieta rica em sódio e do treinamento de natação na concentração de Na ⁺ e K ⁺ no plasma e no LCR.....	71
6.	DISCUSSÃO.....	73
7.	CONCLUSÃO.....	86
8.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	87
	ANEXOS.....	102

1. INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial é uma das condições crônicas mais comuns nos Estados Unidos (EUA). Estima-se que se for estabelecido um limiar de 130/80 mmHg, cerca de 45% dos adultos americanos poderiam ser enquadrados na categoria de hipertensos. Contudo, o principal problema dessa condição ainda se configura na hipertensão mal controlada que continua sendo um grande problema de saúde, aumentando o risco de dano a órgãos vitais, particularmente o coração, o cérebro e os rins (Benenson, Waldron, Jadotte, & Holly, 2019; Muntner et al., 2018).

Como demonstrado pela 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial de 2016, a hipertensão arterial (HA) é condição clínica multifatorial caracterizada por elevação sustentada dos níveis pressóricos ≥ 140 e/ou 90 mmHg (Cardiologia, 2016). Sem mudanças no estilo de vida, é provável que a pré-hipertensão evolua para hipertensão, podendo esta aumentar o risco de doenças cardíacas, cerebrais, renais dentre outras, sendo uma das principais causas de morte prematura em todo o mundo, afetando mais de um bilhão de pessoas. Além disso, percebe-se que a hipertensão é sentida de forma desproporcional principalmente em países de baixa e média renda, onde são encontrados por volta de dois terços dos casos, principalmente, devido ao aumento de um principal fator de risco que vem afetando essa população nas últimas décadas (WHO, 2019) (o excesso de peso) (Feijão et al., 2005). Uma das metas globais é reduzir a prevalência de hipertensão em 25% até 2025 (WHO, 2019).

Dentre os fatores de risco para o desenvolvimento da hipertensão encontram-se o fator idade; (Vasan, Larson, Leip, Kannel, & Levy, 2001); o fator sexo (Kearney et al., 2005) e a etnia (Lessa, 2001). Em adição a estes fatores encontram-se outros, como: os fatores socioeconômicos; a ingestão de álcool; o índice de massa corpórea aumentado (WHO, 2000); estresse psicossocial; o menor acesso aos cuidados de saúde e nível educacional; o sedentarismo e o consumo de sal (que chega a ser aproximadamente 3 vezes a mais que o recomendado) sendo talvez o mais importante para o desenvolvimento da hipertensão arterial (Cardiologia, 2007; Fagard, 1999; Ralph S. Paffenbarger Jr., Dexter L. Jung, Leung, & Hyde, 1991).

Outra estratégia bastante elucidada no tratamento da hipertensão diz respeito à medicação. Dentre eles os betabloqueadores, inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA), bloqueadores do receptor AT1, bloqueadores dos canais de cálcio, diuréticos e alfabloqueadores, muitas vezes estes anti-hipertensivos são utilizados em

associação para a terapêutica, todos estes já bem fundamentos na literatura sobre os seus efeitos no controle da PA (Cardiologia, 2007).

Algo promissor que vem sendo muito estudado nos últimos anos como ajuda no tratamento, controle e tratamento da hipertensão arterial como estratégia não-medicamentosa é o exercício físico. O treinamento físico tem muitos benefícios documentados sobre o sistema cardiovascular, causando adaptações no controle neural da circulação que levam à redução da atividade simpática e, conseqüentemente, da PA (Kramer, Beatty, Plowey, & Waldrop, 2002) e resistência vascular (Gando et al., 2010).

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Hipertensão Arterial

O primeiro registro que se tem a respeito da primeira medida experimental da PA, demonstra que a mesma foi realizada, em 1711, por Stephen Halles, na Inglaterra. A medida da PA foi realizada em um cavalo, imobilizado por um grande número de estudantes através de uma cânula na artéria femoral do animal, conectada a um tubo de vidro de três metros de altura, em que a coluna de sangue se elevou a dois e meio metros de altura acima deste como demonstrado na figura 1 (Cardiologia, 1999).



Figura 1: Stephen Halles na primeira medida experimental da PA. Disponível em: <https://i.pinimg.com/originals/10/ea/70/10ea708e7c3943311c44f509cf0c8a8f.jpg>.

A pressão sanguínea tem funções importantes na manutenção da homeostase fisiológica do corpo. Além de manter a perfusão tecidual, ela também é responsável por controlar o balanço de sódio, o qual determina o volume de fluido extracelular. Quando há aumento de PA, o corpo responde com a capacidade de se livrar do excesso de sódio e água pelo mecanismo conhecido como pressão-natriurese. Quando a pressão sanguínea abaixa, o corpo responde impedindo completamente a excreção de sódio e líquidos pelos rins. Quando há um aumento da ingestão de sal, o corpo responde impedindo de forma efetiva o acúmulo de sal e líquidos, isso por sua vez, eleva a pressão sanguínea sendo que este aumento pela pressão nas excreções de sal e água correspondem às entradas (Guyton, Coleman, & Cowley, 1991; Karppanen & Mervaala, 2006).

Em relação aos mecanismos de regulação da PA, sabe-se que tem-se os mecanismos a curto e longo prazo, a curto prazo tem-se a ação dos barorreceptores, localizados no seio carotídeo no arco da aorta, que normalmente detectam alterações na PA, a partir da estimulação do nervo vago ou glossofaríngeo para aumento ou diminuição da PA respectivamente, promovendo integrações no núcleo trato solitário (NTS) para estimulação das fibras simpáticas ou parassimpáticas (como mostrado no primeiro painel da figura 2). A longo prazo, tem-se a regulação hormonal, mais lenta, em que mecanorreceptores, presentes nas arteríolas aferentes renais, estimulam as células justaglomerulares a secretarem renina que na corrente sanguínea cliva o angiotensinogênio em angiotensina 1 (Ang I) e ao chegar no pulmão a ECA cliva a Ang I em angiotensina II (Ang II) que poderá ter vários efeitos, promovendo vasoconstrição nas arteríolas; atuando no córtex da suprarrenal para promover a secreção de aldosterona aumentando a reabsorção de sódio e água e conseqüentemente o volume sistêmico e a PA; atuando no hipotálamo acionando o mecanismo da sede para ingestão de líquidos para aumentar ainda mais o volume sistêmico e conseqüentemente a PA e agindo também sobre o trocador de sódio e hidrogênio no rim aumentando a reabsorção de água e bicarbonato, aumentando o volume de água, volume sistêmico acarretando em aumento da PA (como demonstrado no segundo painel da figura 2) (Koeppen & Stanton, 2009).

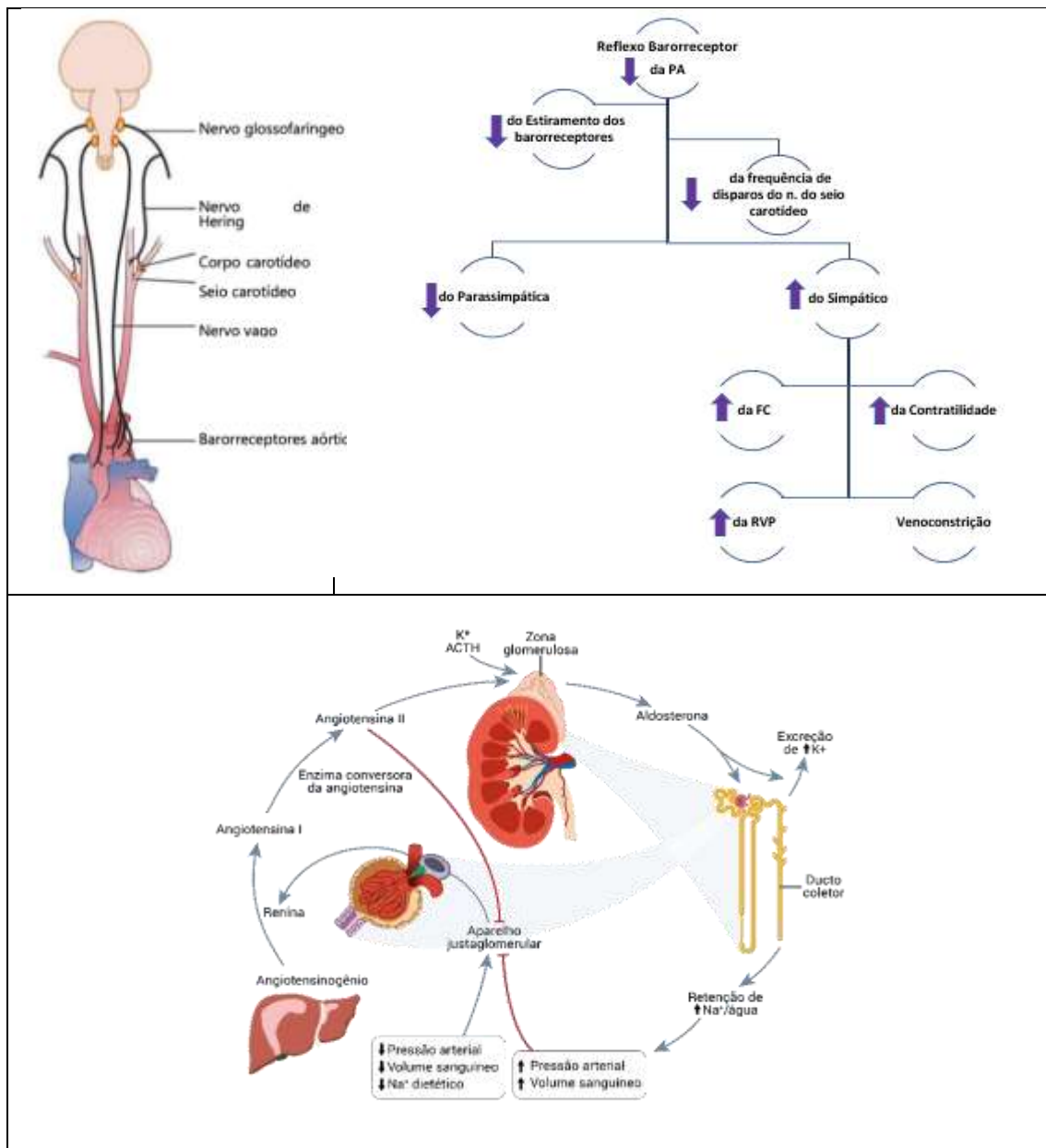


Figura 2: Mecanismo de regulação da PA a curto e longo prazo respectivamente. Disponível em: <https://www.medicinanet.com.br/imagens/20120826182926.jpg>.

Em situações normais, a elevação da PA é acompanhada de redução da frequência cardíaca (FC). Entretanto, muitos pacientes com hipertensão arterial essencial apresentam FC de repouso mais elevada que o normal. Isso pode sugerir alterações na sensibilidade dos barorreceptores destes pacientes (Sanjuliani, 2002). Além disso, o aumento da resistência periférica total (RPT) nos pacientes com hipertensão arterial pode levar a contração do volume intravascular tendo como consequência maior produção de renina. A contração do volume intravascular induziria aumento da viscosidade sanguínea e plasmática com aumento da concentração de proteínas como o fibrinogênio tendo maior

propensão ao desenvolvimento de trombose na microcirculação, nas coronárias e artérias cerebrais (Alderman et al., 1991).

Em relação a influência do sódio sobre a resposta pressora frente às substâncias vasoativas, esta poderia ser responsável pela elevação da PA durante a sobrecarga de sódio na dieta de pacientes com níveis elevados de catecolaminas e renina. Coloca-se também que além do sistema renal dopaminérgico poder ter um envolvimento importante na modulação da excreção renal de sódio e da resposta da PA à sobrecarga do sal (Rankin, Luft, Henry, Gibbs, & Weinberger, 1981), haveria diferentes graus de correlação entre a sensibilidade ao sal à base genética (Weinberger, 1996).

Diante do contexto histórico da hipertensão algumas hipóteses foram traçadas a fim de se tentar explicar os principais fatores fisiológicos responsáveis pelo seu desenvolvimento. Duas das hipóteses propostas por Gull e Sutton (1872) e Folkow (1987) foram a de que a hipertensão arterial era uma condição na qual haveria uma lesão arteriolar de forma primária (alterações vasculares sistêmicas resultariam em uma redução do diâmetro luminal de pequenos vasos) e que este fator elevaria a resistência vascular no coração e nos rins acarretando numa tensão no coração gerando hipertrofia cardíaca, o que caracterizaria a maioria dos casos de hipertensão essencial (Folkow, 1987; Gull & Sutton, 1872). Uma terceira hipótese foi promovida por Mahomed (1879), sugerindo que a hipertensão era causada por uma espécie de 'veneno no sangue', como chumbo ou ácido úrico, levando a um aumento da PA que então teria efeitos secundários no rim, vasos sanguíneos e coração (Johnson, Feig, Nakagawa, Sanchez-Lozada, & Rodriguez-Iturbe, 2008; Mahomed, 1879).

A hipertensão é vastamente reconhecida como o principal fator para o desenvolvimento de eventos cardiovasculares (Samuelsson, 2014). No Brasil, as doenças cardiovasculares são as principais responsáveis por cerca de 33% dos óbitos com causas conhecidas (Lima e Costa, Guerra, Barreto, & Guimarães, 2000). A hipertensão não tratada pode acarretar morbidade e mortalidade relacionadas a doenças como: acidente vascular cerebral, insuficiência cardíaca, infarto do miocárdio e lesão de órgãos-alvo, incluindo insuficiência renal (Samuelsson, 2014).

De acordo com o Sistema de Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico (VIGITEL) de 2017 no Brasil, a prevalência de hipertensão autorreferida passou de 22,6% em 2006 para 24,3% em 2017. A hipertensão, em 2017, passou para 60,9% entre os adultos com 65 anos ou mais. As mulheres apresentam maior prevalência de diagnóstico de hipertensão arterial em

comparação com os homens, tendo registrado 26,4% contra 21,7% para eles. Ainda sobre esta pesquisa, retratando um recorte de dados de Minas Gerais, cerca de 25,5% da população de Belo Horizonte (MG) tem diagnóstico de hipertensão arterial sendo atingidas cerca de 27,9% das mulheres e 22,6% dos homens (Saúde, 2017).

Sendo assim, a PA é determinada pelo produto do débito cardíaco (DC) e da RPT, sendo que tanto em indivíduos normais quanto em indivíduos com hipertensão arterial essencial há um espectro de variação do DC com respostas concomitantes da RPT para um determinado nível de PA em condições de repouso e mesmo em situações de estímulo. A contratilidade e o relaxamento do miocárdio, o volume sanguíneo circulante, o retorno venoso e a FC podem influenciar o DC, sendo que a RPT é determinada por vários mecanismos vasoconstrictores e vasodilatadores como o sistema nervoso simpático, o sistema renina angiotensina e a modulação endotelial (Frohlich, 1988). A RPT depende também da espessura da parede das artérias, existindo uma potencialização ao estímulo vasoconstrictor nos vasos nos quais há espessamento de suas paredes. Em muitos pacientes portadores de hipertensão arterial a elevação da PA é decorrente do aumento da RPT enquanto em alguns, a elevação do DC é o responsável pela hipertensão arterial (Frohlich et al., 1992; Sanjuliani, 2002).

Como já mencionado ao longo do texto, a hipertensão é uma preocupação a saúde humana, uma vez que acomete uma boa parte da população mundial e é um dos principais fatores responsáveis pelo desenvolvimento de doenças cardiovasculares, principal causa de várias mortes no mundo todo. Uma vez que a hipertensão assumiu um cenário que expôs a população a mortalidade e morbidade, houve então uma preocupação por parte dos pesquisadores em tentar esclarecer os possíveis mecanismos que poderiam estar envolvidos no estabelecimento desta síndrome (Cardiologia, 2016). Sendo assim, vários modelos experimentais referentes à hipertensão foram sendo desenvolvidos e caracterizados, sendo que estes modelos podem ser divididos em algumas categorias como: Hipertensão Genética (Modelo SHR e Dahl-Sal Sensível e Resistente), Hipertensão de Origem Renal (Hipertensão Renovascular), Hipertensão por Inibição Crônica do Óxido Nítrico, Hipertensão Dependente de Mineralocorticoides e Hipertensão Neurogênica (Fazan, Silva, & Salgado, 2001).

Entre estes modelos se destacam alguns como o de hipertensão genética como o Modelo de Hipertensão Espontânea no Rato (SHR): que se destaca por ser considerado um excelente modelo de hipertensão experimental e por poder contribuir como modelo para estudos clínicos direcionados a hipertensão essencial humana, modelo proposto em

1963 por Okamoto e Aoki (Fazan et al., 2001) e o Modelo de Hipertensão Genética Sal-sensível (ratos da cepa Dahl-rapp): em que Lewis K. Dahl produziu a partir da linhagem Sprague-Dawley duas linhagens de ratos sensíveis (S) ou resistentes (R) aos efeitos hipertensivos provocados por uma dieta rica em sal (8,0% NaCl) (Rapp, 1982; Rapp & Dene, 1985). Quando submetidos a uma dieta contendo 8,0% de NaCl, os ratos sensíveis desenvolveram hipertensão rapidamente e de maneira uniforme morrendo às 12 semanas de idade (Rapp & Dene, 1985). Assim sendo, as cepas de Dahl/Rapp proveem excelentes modelos para a investigação da hipertensão sensível ao sal e a resistência ao sal (P. Y. Chen & Sanders, 1991; Souza, Ballejo, Salgado, Da Silva, & Salgado, 2001).

Dentre os modelos existentes na literatura o foco deste estudo foi no Modelo de Hipertensão Neurogênica que pode se definir como um aumento permanente da PA que resulta de uma alteração essencialmente neural (central ou periférica). Há modelos de hipertensão neurogênica que são decorrentes de lesões do sistema nervoso central e os decorrentes da deafferentação dos barorreceptores arteriais, associada, ou não, à deafferentação dos receptores cardiopulmonares (Doyle & Smirk, 1955). A hipertensão caracterizada neste modelo diz respeito a uma hiperatividade simpática, sem menosprezar mecanismos humorais (vasopressina, catecolaminas adrenais e sistema renina-angiotensina) (Sved, Cano, & Card, 2001). Krieger em 1964 induziu hipertensão neurogênica no rato pela deafferentação dos barorreceptores arteriais, sendo que a hiperatividade simpática foi considerada como a principal causa da elevação aguda (primeiras 24 horas) da PA (Krieger Eduardo M. , 1964).

Sabe-se que há uma forte relação entre a ingestão de sal e o desenvolvimento de hipertensão arterial, em que os indivíduos respondem de maneira diferenciada à ingestão de sal na dieta, com alguns exibindo um aumento na PA com aumento do sal na dieta, enquanto outros não apresentam alterações significativas na PA, sendo este primeiro chamado de sensível ao sal (Weinberger, 1996). Levando-se em consideração que o sal de cozinha tem sido visto como o principal “vilão” no desenvolvimento desta síndrome e que o aumento do consumo do mesmo e sua relação com o desenvolvimento da hipertensão tem sido amplamente pesquisado, fez-se de extrema importância abordá-lo e relatar um pouco mais sobre sua relação direta com a hipertensão.

2.2 Sal e Hipertensão

O Sal de cozinha também denominado, algumas vezes, por sal-gema, sal marinho ou cloreto de sódio (NaCl), já teve muita influência na vida dos homens. Presente desde a antiguidade, o mesmo já foi considerado símbolo religioso, moeda, fonte de poder, além de ter sido o motivo de muitos conflitos que estiveram muito relacionados com o destino das nações. O sal começou a ser explorado e utilizado no início do Período Neolítico, cerca de 10 mil anos atrás, momento em que surgiram a agricultura, a pecuária e as primeiras comunidades rurais (Chemello, 2005).

Há muitos anos atrás, o consumo de sal pelos seres humanos correspondia a uma quantidade ínfima em torno de 0,1-0,5 g/dia, sendo que a carne era o alimento com maior teor de sal (0,6 g de sal por libra). Portanto, nos tempos paleolíticos a ingestão de sal era inferior a 1 g/dia. Com a introdução da agricultura, o consumo de carne diminuiu e o de vegetais aumentou em até 90%, porém os seres humanos consumiram quase a mesma quantidade de sal que seus ancestrais devido ao aumento do consumo de alimentos (De Wardener & MacGregor, 2002).

Uma dieta diária compreendendo alimentos vegetais e animais fornecem aproximadamente 0,6 g de sódio sem levar em consideração o sal adicionado. Tendo como base uma variação do teor de sódio em dietas compostas por alimentos naturais sem demais adições artificiais, espera-se que os mecanismos genéticos sejam capazes de se programar para níveis de ingestão de sódio inferiores a 50 mmol (1,2 g) por dia, o que corresponde a menos de 20 mmol (0,5 g de sódio) por 4184 kJ (1000 kcal) (Meneton, Jeunemaitre, de Wardener, & MacGregor, 2005).

Há alguns estudos realizados na população brasileira que acabaram percebendo o consumo de sal elevado, compreendendo um consumo em torno de 12 g/dia (Molina Maria del Carmen Bisi, Cunha Roberto de Sá, Herkenhoff Luis Fernando, & Millb, 2003). O ideal é que esse consumo diminua e a ingestão de sódio caia para, no máximo 6 g/dia de sal (Krauss et al., 2000). Em dietas naturais, o nível de sódio é de aproximadamente 600 mg (Eaton, Eaton, & Konner, 1997). Porém, a média de ingestão nos Estados Unidos e em tantas outras populações chegou a ser aproximadamente de 5 a 6 vezes a mais em comparação com uma dieta natural sem adição de sal (Karppanen & Mervaala, 2006).

A quantidade diária de sódio necessária para manter a homeostase em adultos é notavelmente baixa (<500 mg) (Apple et al. 1997; Cohen et al. 2006). Estima-se que nós estejamos ingerindo há algum tempo mais de 4.000 mg/dia, o que faz do sódio um dos responsáveis por gerar problemas de saúde mundial levando a muitas comorbidades, principalmente nos sistemas cardiovascular e renal (Eaton et al., 1997).

O sódio é o principal cátion no fluido extracelular que ajuda a preservar o equilíbrio osmótico através da membrana plasmática e participa de muitos fenômenos eletrofisiológicos das células de mamíferos. Ao longo da evolução, muitos mecanismos foram desenvolvidos para regular rigorosamente a concentração de sódio no organismo e evitar perdas desnecessárias, principalmente em animais terrestres (O. M. V. Neto & Neto, 2003). Um dos mecanismos acionados pelo corpo ao se ingerir uma grande quantidade de sódio é a sede, que acarreta como consequência e algo comportamental, a ingestão de água ou algum tipo de bebida, um tipo de resposta fisiológica inevitável quando estes alimentos com alto teor de sal são ingeridos

Como proposto por Ambard e Beaujard em 1904, a correlação entre alta ingestão de sódio e hipertensão foi extensivamente estudada. Muitos aspectos dos mecanismos envolvidos na hipertensão sódio dependente foram descobertos e muitos outros ainda precisam ser elucidados. Ao longo dessa trajetória, várias observações clínicas e experimentais colocaram o problema em perspectiva e revelaram suas dimensões (Ambard & Beaujard, 1904). Com o aumento do consumo de sal houve também um consequente aumento na prevalência de doenças cardiovasculares advindas da sensibilidade ao sal tendo como exemplo a hipertensão (Weinberger, 1996) e a insuficiência cardíaca (K. F. Adams, Jr. et al., 2005; DiBona & Sawin, 1991).

Adentrando aos aspectos neurogênicos da hipertensão arterial em resposta a ingestão de sódio, percebe-se que há áreas cerebrais envolvidas nesses mecanismos, e faz-se de extrema necessidade abordá-las. A RVLM (medula rostro ventrolateral, localizada na porção ventrolateral rostral do bulbo), também conhecida como área pressora da medula é responsável pelo controle basal e reflexo da atividade simpática associada à função cardiovascular. A atividade simpática anormalmente elevada da RVLM está associada a várias doenças cardiovasculares, como insuficiência cardíaca e hipertensão (Mischel, Subramanian, Dombrowski, Llewellyn-Smith, & Mueller, 2015). O órgão vasculoso da lâmina terminal (OVLT) é um dos quatro órgãos circumventriculares sensoriais que fornece informações a outras regiões do cérebro (como eminência mediana, órgão subfornical e área postrema). Os neurônios no OVLT são osmorreceptores sensíveis ao conteúdo de sódio e à pressão osmótica do sangue. Os neurônios da lâmina terminal projetam-se no núcleo supraóptico e no núcleo hipotalâmico paraventricular (PVN) para regular a atividade dos neurônios secretores de vasopressina. Em uma situação de volume sanguíneo reduzido, a secreção de renina pelos rins resulta na produção de Ang II, que estimula os receptores no OVLT e no órgão subfornical (SFO)

para completar um ciclo de feedback positivo. Esses neurônios também se projetam no núcleo pré-óptico mediano, envolvido no controle da sede (McKinley et al., 2001).

O PVN contém uma grande população de neurônios que enviam seus axônios para o tronco cerebral e medula espinhal (Saper, Loewy, Swanson, & Cowan, 1976). Os neurônios do PVN em geral são ativados em resposta a uma variedade de estressores, tanto físicos quanto psicológicos (Herman & Cullinan, 1997; Sawchenko et al., 1996), e aqueles que se projetam no tronco cerebral e na medula espinhal forma um elo crítico entre o cérebro anterior límbico e várias respostas homeostáticas e autonômicas ao estresse (Blair, Piekut, Want, & Olschowka, 1996; Coote, 2005; Felder et al., 2003; Y. F. Li & Patel, 2003; Sawchenko et al., 1996; Thompson & Swanson, 2003). O NTS é constituído por grupos diferenciados de neurônios, situados na porção dorsomedial do bulbo. As regiões intermediária e comissural do NTS constituem os subnúcleos envolvidos com o controle cardiovascular, por receberem as aferências dos barorreceptores e quimiorreceptores respectivamente (Akemi Sato, Vanderlei Menani, Ubriaco Lopes, & Colombari, 2001; Colombari, Menani, & Talman, 1996). O neurotransmissor liberado por essas aferências é o L-glutamato (Coote & Sato, 1977; M. A. Sato, Menani, Lopes, & Colombari, 1999).

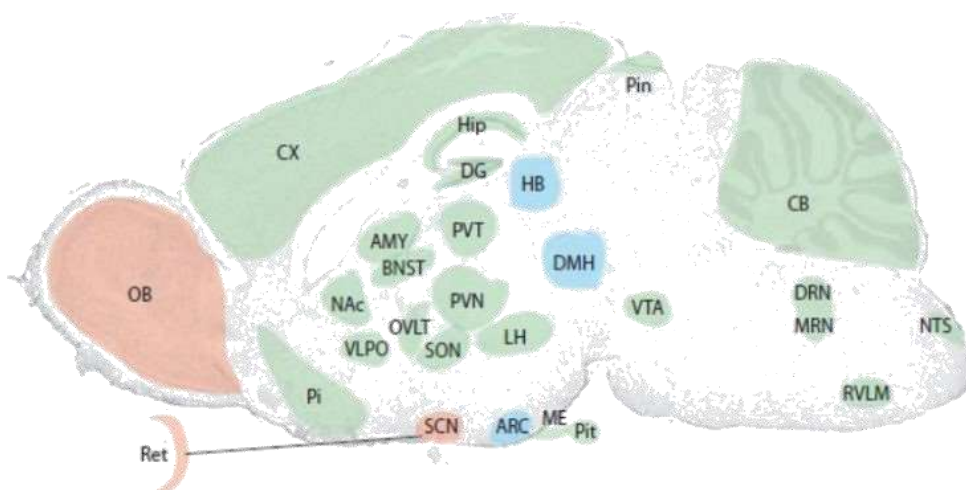


Figura 3: Regiões cerebrais, destacando-se OVLT, PVN, RVLM e NTS (Dibner, Schibler, & Albrecht, 2010).

Da perspectiva neurogênica, a hipertensão induzida por sal parece envolver um aumento do impulso simpático ao coração e à vasculatura (Chor et al., 2015; Foss, Fink, & Osborn, 2013; Gomes et al., 2017; Hamlyn & Blaustein, 2013; Huang et al., 2006; Kawano et al., 1992; D. P. Osborn et al., 2007; Wehrwein et al., 2014). No entanto, como

a ingestão alta de sal leva a alterações nas vias neurais que controlam o impulso simpático ainda está sob investigação. Algumas evidências mostram que a alta ingestão de sal pode aumentar a sensibilidade dos neurônios simpáticos pré-motores na RVLN ao neurotransmissor excitatório L-glutamato (J. M. Adams, Madden, Sved, & Stocker, 2007) e, portanto, contribuir para uma maior descarga simpática.

Além disso, a alta ingestão de sal tem sido associada ao aumento dos níveis de concentração de sódio no LCR (Gomes et al., 2017; Guo et al., 2015; Huang & Leenen, 1998; Huang, Van Vliet, & Leenen, 2004; Huysse, Amin, Yang, & Leenen, 2012; Leenen, Hou, Wang, & Ahmad, 2015; Stocker, Lang, Simmonds, Wenner, & Farquhar, 2015), que parece desencadear uma ativação complexa de uma via descendente que envolve canais de sódio não dependentes de voltagem (Nax) nas células gliais do OVLT e órgão subfornical (SFO) que levam à ativação de vias simpáticas do hipotálamo (Noda & Hiyama, 2015; Nomura et al., 2019), contribuindo assim para o aumento do ‘drive’ simpático ao sistema cardiovascular.

Com base nessas evidências, fica claro que reduzir a ingestão de sal é uma estratégia primária para evitar problemas de saúde relacionados a hipertensão, seja diretamente a ela ou indiretamente pelas comorbidades. No entanto, essa estratégia nem sempre é bem-sucedida, conforme relatado pelo estudo clássico de Walter Kempner. Em seu estudo, a dieta de arroz e frutas foi eficaz na redução da PA, mas o sabor da dieta fez com que a adesão fosse baixa. Portanto, estratégias terapêuticas visando o controle simpático da PA associado a níveis toleráveis de redução de sal nos alimentos parecem uma abordagem adequada para prevenir ou melhorar a hipertensão sensível ao sal (Kempner, 1948).

São muitos os autores que propuseram e utilizaram modelos experimentais pautados na hipertensão sódio-dependente com a finalidade de esclarecer suas origens. Como o consumo excessivo de sal na dieta tem sido altamente relacionado com o desenvolvimento da hipertensão, alguns modelos de hipertensão sódio-dependente foram importantes para tentar esclarecer essa relação estrita entre sal e hipertensão, como: modelo AngII-sal (Collister, Olson, Nahey, Vieira, & Osborn, 2013; J. W. Osborn, Hendel, Collister, Ariza-Guzman, & Fink, 2012), modelo de hipertensão sódio-dependente com 0,9% de NaCl (J. M. Adams, Bardgett, & Stocker, 2009; Guild, McBryde, Malpas, & Barrett, 2012), modelo de hipertensão sódio-dependente com 8% de NaCl (Gu, Bailey, Tan, Shparago, & Young, 2008), modelo de hipertensão com administração de mineralocorticóides (Wehrwein et al., 2014) e 2% de NaCl na dieta e

modelo de hipertensão com predisposição genética (ratos Dahl sal-sensíveis) combinado com 2% de NaCl na dieta (Annoni et al., 2015; Foss et al., 2013).

Em seu artigo de revisão abordando hiperosmolaridade, atividade exarcebada do nervo simpático e suas implicações sobre doenças cardiovasculares advindas da sensibilidade ao sal, Toney e Stocker (2010) trouxeram indagações importantes a respeito do assunto, relatando a partir de outros estudos que a elevação da atividade do nervo simpático pode ocorrer de forma aguda ou crônica em resposta a aumentos na osmolaridade do fluido corporal levando-se a pensar que as doenças acarretadas pela sensibilidade ao sal poderiam ocorrer a partir de ativação osmossensorial do 'drive' simpático do sistema nervoso central. Assim também como mencionaram os possíveis caminhos que poderiam estar sendo acionados para essa ativação simpática, com o envolvimento do OVLT e osmólitos orgânicos como a taurina como possivelmente fazendo parte dessa transdução osmossensorial (Toney & Stocker, 2010). A taurina é um aminoácido presente em alta concentração no cérebro, tem sido atribuída um papel importante na regulação da osmolaridade intracelular (Wade, Olson, Samson, Nelson, & Pazdernik, 1988).

Outro estudo importante realizado por Osborn, Collister e Guzman (2008), testou a hipótese que a partir da perda da função do nervo simpático periférico haveria desenvolvimento da hipertensão sódio-dependente. Para isso utilizou três intervenções farmacológicas a longo prazo: bloqueio da transmissão gangliônica com hexametônio, destruição dos terminais do nervo simpático com guanetidina e bloqueio α -adrenoceptor com dois antagonistas específicos - prazosin e terazosina, concluindo que a perda dos caminhos neurais simpáticos periféricos sozinhos não desenvolvem hipertensão sódio-dependente em ratos (J. W. Osborn, Collister, & Guzman, 2008).

O modelo desenvolvido pelo Laboratório de Fisiologia Endócrina e Cardiovascular (LFEC) da Universidade Federal de Ouro Preto (UFOP) também consiste num modelo de hipertensão sódio - dependente que tem como hipótese que o fator primário do desenvolvimento da hipertensão é neurogênico. Neste modelo há acréscimo até se completar 0,9% de sódio na dieta totalizando em 2% de NaCl (o equivalente a quantidade consumida por humanos, correspondendo a 3,3 vezes a mais que o recomendado para roedores). Todos os resultados em conjunto demonstraram que ratos Wistar submetidos há 2% de NaCl, é capaz de desenvolver hipertensão nestes animais parecendo ser de fato desenvolvida por questões neurais, uma vez que os animais conseguiam fazer balanço hidroeletrólítico adequado, sem modificação da concentração de sódio no plasma obtendo

apenas um aumento na concentração sódio no LCR, além dos ratos HS terem obtido um maior '*drive*' simpático após a administração do hexametônio, e não terem adquirido lesões renais (Gomes et al., 2017). Após a padronização deste protocolo, este modelo continua sendo utilizado pelos componentes do laboratório com diferentes linhas de investigação dentro do contexto da hipertensão arterial e seu desenvolvimento de origem neurogênica.

Todos estes exemplos de modelos experimentais sódio-dependente, e outros resultados de pesquisas que foram abordados, conseguiram demonstrar uma relação estrita entre o aumento do consumo de sódio com o aumento sustentado da PA e alguns demonstrando uma relação direta com a ativação do sistema nervoso simpático, assim também como a importância de se testar hipóteses a fim de esclarecer cada vez mais as possíveis vias que possam estar por trás do desenvolvimento de determinada síndrome, contribuindo para caracterizar bem este modelo e ajudar a elucidar os mecanismos que poderiam estar por trás do desenvolvimento da hipertensão.

Diante dos prejuízos ocasionados pela hipertensão, estratégias foram sendo pensadas para o controle da mesma. Uma estratégia bastante elucidada no tratamento da hipertensão diz respeito à medicação. Dentre eles os betabloqueadores, inibidores da ECA, bloqueadores do receptor AT1, bloqueadores dos canais de cálcio, diuréticos e alfabloqueadores, muitas vezes estes anti-hipertensivos são utilizados em associação para a terapêutica (Cardiologia, 2007), todos atuando em diferentes mecanismos fisiológicos que são relacionados ao controle da PA para tentar atenuar os efeitos deletérios da mesma.

Os betabloqueadores promovem diminuição do DC, reduzem a secreção de renina, e são responsáveis pela readaptação dos barorreceptores e diminuição das catecolaminas nas sinapses nervosas. Os inibidores da ECA agem pela inibição da enzima ECA, bloqueando a transformação da Ang I em II no sangue e nos tecidos e os antagonistas dos receptores AT1 antagonizam a ação da Ang II por meio do bloqueio específico de seus receptores AT1, ambos diminuindo os efeitos fisiológicos promovidos pela Ang II responsável por ocasionar hipertensão arterial, como já mencionado acima ao longo do texto. Os bloqueadores dos canais de cálcio promovem redução da RPT por diminuição da concentração de cálcio nas células musculares lisas vasculares. Os medicamentos diuréticos promovem seus efeitos diuréticos e natriuréticos, com diminuição do volume extracelular, com efeitos sobre o volume circulante e promovendo redução da RPT. Os alfabloqueadores apresentam efeito hipotensor a longo prazo devendo estar associado a outros anti-hipertensivos, propiciando melhora discreta no metabolismo lipídico e

glicídico e nos sintomas de pacientes com hipertrofia prostática benigna (Kohlmann Jr et al., 2010).

Mesmo com essas estratégias empregadas, pode-se considerar que cerca de 10 a 20% dos hipertensos são resistentes ao tratamento farmacológico e desses, 5-8% são refratários (Cardiologia, 2012). Juntamente com o tratamento farmacológico para a hipertensão arterial torna-se inevitável que os indivíduos adotem um estilo de vida saudável, tentando eliminar hábitos que ajudem no desenvolvimento de fatores de risco para doenças (Brito, Araújo, Galvão, Moreira, & Lopes, 2008). É dentro desse contexto que o exercício físico aparece como uma estratégia não-medicamentosa que poderia tentar reverter ou pelo menos atenuar os altos valores de PA nestes indivíduos com associação ou não de medicamentos.

2. 3 Exercício Físico

O exercício físico pode ser denominado como uma atividade física planejada, estruturada e repetitiva, tendo como objetivo final ou intermediário promover aumento ou manutenção da saúde e da aptidão física (Moraes et al., 2007), podendo conceder benefícios de forma aguda e crônica como: promover melhora no condicionamento físico; contribuir para diminuir a perda de massa óssea e muscular; promover aumento da força, coordenação e equilíbrio; induzir a redução da incapacidade funcional, da intensidade dos pensamentos negativos e das doenças físicas; e promover a melhoria do bem-estar e do humor (Fountoulakis et al., 2003), além de reduzir a PA pós-exercício em relação aos níveis pré-exercício (Halliwill, 2001; Pescatello et al., 2004).

O exercício físico tem ganho cada vez mais espaço e importância no controle e prevenção de diversas doenças. De acordo com o Relatório de Estratégia Global da Organização Mundial da Saúde (OMS) sobre dieta, atividade física e saúde, o exercício é muito relevante para o desenvolvimento saudável de crianças e jovens, sendo que padrões contínuos de exercícios regulares tem capacidade de reduzir o risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares, diabetes, câncer de cólon e mama (Maltby John, Wood Alex M. , Vlaev Ivo , Taylor Michael J. , & A., 2012; WHO, 2006). O exercício físico tem sido utilizado como estratégia não-medicamentosa em relação ao desenvolvimento ou atenuação de diversas doenças ou transtornos comportamentais.

Sabe-se que o exercício físico promove diversos efeitos sobre os sistemas fisiológicos e um dos achados sobre o mesmo diz respeito às alterações sobre parâmetros

hidroeletrolíticos, por promover, por exemplo, maior ingestão de água. Uma das causas para a desordem de homeostase de água corporal é devida a desidratação durante exercício aeróbico prolongado sendo que esta condição faz com que o mecanismo de sede seja acionado a fim de voltar ao equilíbrio hidroeletrolítico (Endo et al., 2012).

O exercício físico tem sido capaz de ocasionar modificações hidroeletrolíticas, em que estas relacionam-se ao efeito agudo do exercício sobre a osmolaridade plasmática aumentando-a, principal fator fisiológico da secreção de arginina vasopressina (AVP) da hipófise posterior (Druce, Small, Bloom 2004), levando ao aumento da reabsorção de água no néfron e redução da produção de urina. Contudo, mesmo em estado hipohidratado, as perdas obrigatórias de água continuam a permitir a persistência da excreção de resíduos metabólicos. Conseqüentemente, é necessário um volume de fluido maior que o perdido durante o exercício para restaurar o equilíbrio da água (Larson-Meyer et al., 2012).

A perda de líquidos através do suor durante o exercício vigoroso desencadeia liberação rápida e coordenada dos hormônios vasopressina, renina e aldosterona que reduzem a perda de sódio e de água através dos rins (Sawka et al., 2007). Durante o exercício, o aumento da produção de calor metabólico causa um aumento na temperatura central e o início do resfriamento evaporativo na tentativa de limitar o aumento da temperatura central. Se a ingestão de líquidos for menor que a perda de líquidos, a hipoidratação se desenvolve e geralmente está presente no final dos exercícios. Em tais situações, a ingestão de líquidos após o exercício é necessária para restaurar o equilíbrio de fluidos (Evans, James, Shirreffs, & Maughan, 2017).

Em relação ao sistema renal, observa-se que o exercício induz mudanças intensas na hemodinâmica renal. A redução do fluxo sanguíneo renal durante o exercício produz um efeito concomitante na taxa de filtração glomerular (TFG), embora a TFG diminua relativamente menos que o fluxo plasmático renal durante o esforço. O exercício geralmente está associado a uma redução do fluxo de urina. Há um consenso geral de que o exercício exerce um efeito antidiurético que pode levar a um estado úrico durante e após o exercício intenso (Poortmans, 1984).

Uma maior produção de noradrenalina, vasopressina e aldosterona melhora o processo tubular de reabsorção de água e eletrólitos, firmando, portanto, a homeostase durante o exercício. A hemodinâmica cardiovascular e o fluxo sanguíneo renal medidos durante várias intensidades do exercício em esteira rolante revelaram que a vasoconstrição foi realizada para a ativação dos receptores adrenérgicos vasculares e

outros mecanismos vasoconstritores renais. Estudos em humanos e animais mostraram que o fluxo sanguíneo renal é menos reduzido do que nos níveis de repouso durante o exercício agudo após um período de treinamento de resistência. Investigações dos mecanismos envolvidos nessas adaptações indicam a redução do fluxo do sistema nervoso simpático e a concentração plasmática de Ang II e vasopressina. O exercício físico parece ter efeito sobre alguns outros parâmetros renais como diminuição do quadro de proteinúria, aumento da reabsorção de água livre tornando a urina mais concentrada, além de promover diminuição do número de glomérulos escleróticos, logo do índice de glomeruloesclerose (Totou et al., 2018) e de atenuar a fração do volume de matriz extracelular no tecido renal (Pinheiro-Mulder, Aguila, Bregman, & Mandarim-de-Lacerda, 2010).

Outro aspecto importante a ser abordado além dos parâmetros hidroeletrólíticos e função renal é o volume circulante e ação do exercício físico sobre o mesmo. A hematologia clínica é uma área de estudo de grande relevância sobre o estado de saúde dos animais, tendo o hemograma como um dos métodos de avaliação de diagnóstico e prognóstico de enfermidades. O hemograma é um dos exames complementares de diagnóstico, por permitir uma quantificação dos elementos celulares do sangue. É constituído pelo eritrograma, leucograma e contagem de plaquetas (Messias et al., 2009).

Ao longo do desenvolvimento de estudos sobre aspectos hematológicos em animais foi sendo evidenciado a importância de se estabelecer valores de referência próprios para cada biotério ou laboratório, de forma que os seguintes parâmetros: contagem de células vermelhas do sangue, hemoglobina, hematócrito, volume corpuscular médio, hemoglobina corpuscular média, concentração da hemoglobina corpuscular média, contagem de células brancas do sangue, neutrófilos, linfócitos, monócitos, eosinófilos e plaquetas pudessem também ser caracterizados em animais de laboratório (Alessandra Camillo da Silveira Castello et al., 2011).

Sabe-se que alterações no volume circulante assim também como a composição do fluido extracelular são facilmente detectadas pelo sistema nervoso central, sendo que este é alertado sobre a mudança a partir da percepção de alterações nas concentrações plasmáticas de hormônios circulantes, como a Ang II, e sinais advindos de osmorreceptores centrais ou periféricos, barorreceptores e receptores cardiopulmonares. Quando há aumentos no volume circulante, este ativa diversos

mecanismos resultando em natriurese e diurese até que sejam retomados os níveis normais de sódio e volume (Cravo, Lopes, & Pedrino, 2011).

Pedrino et al. (2006) em artigo de revisão procuraram demonstrar quais os possíveis mecanismos de respostas cardiovascular, hormonal e autonômica em relação às mudanças de volume circulante mostrando que as células A1 da medula ventrolateral caudal são ativadas após a estimulação de barorreceptores periféricos e aferentes cardiopulmonares, e que este processo envolve vias eferentes que acarretam no aumento a condutância vascular renal, e propõe que as projeções catecolaminérgicas do grupo A1 para a área AV3V (parede anterioventral do terceiro ventrículo cerebral) podem ser uma das vias envolvidas. Sendo que os neurônios A1 poderiam ser os neurônios-chave um dos principais caminhos para controlar o volume de fluido extracelular e excreção de sódio renal (Pedrino, Maurino, de Almeida Colombari, & Cravo, 2006).

O exercício físico possui influência em componentes hematológicos uma vez que potencializa o processo de troca gasosa e oxigenação tecidual atribuído aos eritrócitos e seus componentes de forma aguda, em virtude do aumento da FC e volume de sangue circulante pelo sistema. Durante o exercício de corrida intenso ocorre uma rápida alteração no volume plasmático, em virtude também, apesar da baixa magnitude, da transpiração e respiração, além de uma mudança no equilíbrio osmótico, levando a um deslocamento do plasma para o meio extracelular. Em virtude disso, há um aumento considerável no hematócrito, além de uma elevação na concentração de hemácias, hemoglobina e indicadores da resposta imune, ou seja, alteração da hemoconcentração resultante da redução plasmática (Lima et al., 2016; Mairböurl, 2013; Tsampoukos, Stokes, & Nevill, 2014).

Após o treinamento intervalado de alta intensidade (HIIT), os resultados mostraram uma diminuição significativa nos valores de hemoglobina (Hb) em repouso, no final do teste de exercício intermitente e após 15 min de recuperação nos grupos treinados. Esse achado pode ser explicado pela hemólise e hemodiluição de acordo com Shur et al. (Suhr et al., 2009). Andelcovic et al. (2015) mostraram que o aumento do volume plasmático limita a variação da Hb (Andelković et al., 2015). Este resultado poderia explicar a diminuição da Hb encontrada no estudo de Shur et al. (2009), pois demonstrou-se um aumento significativo nas variações do volume plasmático após o HIIT nos grupos treinados. Desta forma, o exercício físico parece ocasionar mudanças no volume circulante e osmolaridade plasmática de forma aguda, devido às demandas cardiovasculares (Suhr et al., 2009).

Além de modificar parâmetros hidroeletrólitos, já é bem documentado na literatura a influência que o exercício tem sobre parâmetros cardiovasculares. Dentro deste contexto, ele é responsável por aumentar o fluxo sanguíneo, angiogênese (estimulando a síntese de fatores de crescimento pró-angiogênicos promovendo proteção vascular) (Olfert, Howlett, Wagner, & Breen, 2010). Pode estar correlacionado também com numerosas mudanças em canais de íons que poderiam estar relacionadas ao aparecimento ou manutenção de arritmias. Desta forma, o exercício poderia prevenir a ocorrência e recorrência dessas arritmias, tais como a fibrilação atrial (Lavie, Pandey, Lau, Alpert, & Sanders, 2017), aumentando a adenosina trifosfato (ATP) do miocárdio (Collins & Dicarlo, 2005) além de melhorar as funções de sinalização dos receptores simpáticos miocárdicos (receptores adrenérgicos alfa-1) e receptores parassimpáticos (receptores muscarínicos M1) (Sung et al., 2018).

Tem sido visto que o exercício físico é capaz de modular o proteoma cardíaco (Burniston, 2009) o qual é normalmente seguido pela melhora da capacidade aeróbica, sendo esta melhora inversamente correlacionada com doenças cardiovasculares, forte fator de prevenção ao tratamento de hipertensão e associado a patologias tais como obesidade e diabetes. Boluyt et al. (2006) também em estudo envolvendo exercício e o proteoma cardíaco, demonstraram que 6 semanas de treinamento de resistência levou à hipertrofia cardíaca adaptativa e alterou 26 pontos de proteínas, onde 12 pontos, incluindo a proteína de choque térmico 20 (HSP20), foram exclusivos em ratos treinados. A HSP20 tem efeito maléfico quando sua fosforilação é bloqueada estando relacionado ao agravamento da lesão por isquemia/reperfusão quando isso ocorre, porém a expressão de HSP20 somente apareceu devido ao treinamento físico, que fosforilou o HSP20 na serina 16 poucas horas após o exercício, conferindo a ação de proteção a este fator (Petritz & Franco, 2014; Qian et al., 2009).

Estudos associaram hipertensão e alterações na expressão de miRNAs com o processo angiogênico, disfunção endotelial, alterações no sistema renina-angiotensina-aldosterona e no fenótipo de células musculares lisas vasculares (Bátkai & Thum, 2012). Os autores mostraram que o treinamento físico diminuiu significativamente a Ang II e a endotelina 1 e impediu a formação de placas e células de espuma em comparação com o grupo controle, seguido pela diminuição da expressão do miRNA-155 e aumento da expressão do miRNA-146a e miRNA-126 na aorta de camundongos treinados, com alterações mais pronunciadas nos grupos tratados com sivistatina. A diminuição na expressão do miRNA-155 é um fator essencial para aumentar a expressão de eNOS e a

produção de ON, porque as eNOS são diretamente direcionadas por esse miRNA (Sun et al., 2012). O miRNA-126 é um dos miRNAs mais abundantes nas células endoteliais e desempenha um papel antiaterogênico ao melhorar o reparo endotelial (Bátkai & Thum, 2012; Nazari-Jahantigh, Wei, & Schober, 2012; Neves et al., 2014; Wu et al., 2014).

O exercício físico tem sido sugerido como benéfico para a hipertensão por melhorar o estado redox, particularmente na parede vascular (Q. H. Chen, Andrade, Calderon, & Toney, 2010). O exercício físico também foi capaz de reestabelecer a função de células progenitoras endoteliais-circulantes, assim também como recuperou o número de unidades de formação de colônias de células progenitoras endoteliais em SHR treinado, havendo restauração dos parâmetros de células progenitoras endoteliais derivadas da medula e células progenitoras endoteliais derivadas de sangue periférico em hipertensão e correção da rarefação capilar periférica em hipertensão (Fernandes, Magalhães, Roque, Phillips, & Oliveira, 2012).

O óxido nítrico (ON) é um potente vasodilatador e seu papel no controle da PA é de extrema relevância. Além disso, o ON inibe a agregação plaquetária impedindo a formação de trombos e, como consequência, prevenindo os processos de trombozes e doenças atero-trombóticas (Humphreys, Joels, & McAllen, 1971). O exercício moderado também é conhecido como estimulador de liberação de ON; portanto, o exercício físico regular pode ser considerado como “protetor” contra doenças cardiovasculares (Hambrecht et al., 2000; Manson et al., 2002).

Adentrando aos efeitos do exercício físico no sistema neural foi demonstrado na literatura que o ON normalmente é capaz de exercer uma influência inibitória na descarga simpática central. Em um estudo com SHRs, foi encontrada a expressão de isoformas neuronais da óxido nítrico sintase (NOS_n) reduzidas no NTS desses animais, o que pode ter influência na integração das informações sensoriais das fibras aferentes do músculo esquelético (Murphy et al., 2013).

Observa-se que fatores neurotróficos, incluindo o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), o fator de crescimento semelhante à insulina-1 (IGF-1) e o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) são reguladores essenciais para os efeitos do exercício físico na plasticidade cerebral durante o desenvolvimento para a idade adulta (Baek, 2016; McAllister, Katz, & Lo, 1999). O exercício físico também aumenta a perfusão de oxigênio cerebral pela melhora do suprimento sanguíneo do cérebro através da angiogênese por promover particularmente vasodilatação em áreas cerebrais

essenciais, no córtex motor do membro anterior para a execução de tarefas motoras (Kleim, Cooper, & VandenBerg, 2002).

O exercício aumenta o nível de proteínas de fatores de crescimento nervoso (NGF) e receptor de tropomiosina quinase A (TrkA) (Matsuda et al., 1991; Neeper, Gomez-Pinilla, Choi, & Cotman, 1996), as quais são sugeridas para melhorar a performance motora em modelo de isquemia cerebral (Chung, Kim, Bang, & Kim, 2010) e restaura déficits cognitivos em ratos diabéticos idosos via estreptozotocina (Alkadhi, 2018; O'Callaghan, Griffin, & Kelly, 2009). Além disso, aumenta a permeabilidade da barreira hematoencefálica, sendo esta última condição realizada em estudo de Sharma et al. (1991) demonstrando que o exercício físico prolongado de intensidade moderada atuaria na ativação das catecolaminas cerebrais, facilitando sua entrada através da barreira hematoencefálica, provavelmente em função da elevação na temperatura corporal induzida pelo exercício (Sharma, Cervós-Navarro, & Dey, 1991). Este fator poderia estar correlacionado a maior ação de neurotransmissores, tais como: noradrenalina, β -endorfina e a própria dopamina (Meeusen et al., 1996; Musazzi et al., 2009) em resposta ao exercício físico promovendo bem estar (Goekint et al., 2012; McMorris et al., 2003).

Sabe-se que o exercício crônico melhora o equilíbrio entre citocinas pró e anti-inflamatórias, atenuando as citocinas pró-inflamatórias (fator de necrose tumoral [TNF- α], interleucina-1 β [IL-1 β]) e regulando positivamente a expressão anti-inflamatória de interleucina-10 (IL-10) no PVN e RVLM do SHR, sendo que a redução do TNF- α induzida por exercício físico parece ser responsável por melhora na função diastólica em SHRs treinados (Deepmala Agarwal et al., 2009). Segundo alguns estudos, os efeitos do exercício crônico em ratos hipertensos foram modulados tanto pelos componentes vasoconstritores quanto pelos componentes vasoprotetores do sistema renina angiotensina no PVN e RVLM (D. Agarwal, Welsch, Keller, & Francis, 2011).

Há evidências que o exercício físico possa induzir plasticidade funcional e anatômica no PVN, incluindo reorganização dos caminhos noradrenérgicos aferentes, remodelamento estrutural das árvores dendríticas, aumento da expressão de RNAm peptidérgico e mudanças na excitabilidade neuronal intrínseca (Higa-Taniguchi, Silva, Silva, Michelini, & Stern, 2007; Jackson, Silva, Zhang, Michelini, & Stern, 2005; Martins, Crescenzi, Stern, Bordin, & Michelini, 2005; Michelini & Stern, 2009). Além disso, os dados do estudo acima sugerem que o exercício físico afeta diferencialmente a excitabilidade neuronal dos neurônios do PVN-NTS sob condições fisiológicas e

patológicas, dando a interpretar que o exercício físico em condições normais aumenta a excitabilidade neuronal como mecanismo adaptativo para lidar com o aumento das demandas cardiovasculares relacionadas ao exercício, contudo em condições patológicas, tais como a hipertensão, o exercício age como um fator "corretivo", o qual normaliza a excitabilidade neuronal elevada que aparece no quadro desta síndrome (Stern et al., 2012).

Um estudo mostrou que o exercício de natação promove a inibição do ácido gama-amino-butírico (GABA) nos neurônios do NTS de SHR, uma vez que ao ser injetado glutamato no NTS comissural desses animais o SHR apresentou maior queda da PAM que seu controle treinado com natação e ratos Wistar Kyoto (sedentários e treinados), nos mostrando que a inibição do NTS reduz atividade do nervo simpático esplênico, sugerindo que essa maior queda da PA em SHR seria devido ao fato desses animais já apresentarem este subnúcleo do NTS ativo tonicamente (Ogihara et al., 2010).

Algumas evidências indicam que o exercício pode levar a redução da atividade aferente bem como atividade neuronal no NTS com redução da síntese de glutamato, sendo possível que o exercício seja capaz de atenuar o aprimoramento das entradas glutamatérgicas, que confere diminuição de entrada para a RVLM originada no NTS em hipertensão (Guyenet, 2006). O exercício físico pode atenuar a hipertensão induzida por hipertrofia cardíaca e simpatoexcitação por restaurar os balanços entre neurotransmissores excitatórios e inibitórios na RVLM, a atividade de NF- κ B, estresse oxidativo e citocinas pró-inflamatórias (TNF- α , IL-1 β , interleucina-6 [IL-6]) na RVLM. Ratos HS tiveram redução dos níveis de GABA e descarboxilase do ácido glutâmico (GAD67), um marcador que reconhece neurônios GABAérgicos na RVLM (H. B. Li et al., 2018).

Sabe-se que o exercício físico possui alguns efeitos sobre o sistema nervoso simpático. Dentre estes efeitos o exercício físico conseguiria induzir uma atividade simpática mais baixa o que poderia ser também atribuído a melhora da sensibilidade ao barorreflexo arterial e à sensibilidade cardiorrespiratória cardiopulmonar em SHR (Krieger, Brum, & Negrao, 1999; Silva, Brum, Negrao, & Krieger, 1997).

O sistema nervoso autonômico é altamente relacionado ao exercício físico pelo maior efeito que tem sobre a FC em resposta a esta, mais precisamente às adaptações que ocorrem na mesma em resposta ao exercício físico (Laukkanen & Virtanen, 1998) em especial focando-se na variabilidade da FC como avaliação do controle autonômico cardíaco (Achten & Jeukendrup, 2003).

Estudos demonstraram que o tônus parassimpático parece ter predomínio no repouso e que o aumento inicial na FC no início do exercício é primariamente devido a retirada do parassimpático. Quando a intensidade do exercício físico aumenta para níveis muito mais vigorosos, o sistema simpático é acionado em combinação com a retirada do parassimpático (Yamamoto, Miyachi, Saitoh, Yoshioka, & Onodera, 2001).

Em exercícios com intensidade submáxima de esforço a FC tende a diminuir após o treinamento aeróbico devido a diminuição da atividade simpática para o coração, porém há alguns estudos que encontram essa diminuição na FC e outros que não encontram (Swaine, Linden, & Mary, 1994; Uusitalo, Uusitalo, & Rusko, 1998), porém essa diminuição da FC após exercício físico submáximo pode ser visto como um marcador para comprovar aptidão cardiorrespiratória (Borresen & Lambert, 2008). Além de todos estes fatores tem sido abordado que a prática regular de exercício físico também pode induzir a hipertrofia cardíaca e modificar o balanço autonômico pelo aumento da atividade parassimpática e diminuição da atividade simpática (Souza et al., 2001).

Os dados do estudo realizado por Masterali et al. (2012) sugerem que a neurotransmissão glutamatérgica no PVN é um importante alvo da modulação cardiovascular e autonômica do coração pelo treinamento físico. Além disso, os dados também sugerem e reforçam que o glutamato pode ser um provável neurotransmissor envolvido nas modulações autonômicas pelo exercício físico. Em resumo este estudo sugere que após 4 semanas de treinamento de natação as adaptações cardíacas observadas em ratos conscientes podem resultar na plasticidade neuronal no sistema glutamatérgico no PVN e que a FC após o exercício físico estar abaixo do tônus simpático, também pode ser impulsionado pelos neurônios glutamatérgicos no PVN (Masterali, de Abreu, de Aguiar Corrêa, de Souza, & Martins-Pinge, 2012).

O condicionamento ao exercício físico tem sido associado com vários benefícios cardiovascular e autonômico. Como já mencionado acima, o exercício físico regular induz adaptações no sistema nervoso autonômico e altera variáveis cardiovasculares de repouso, além de melhorar a função autonômica na hipertensão (Barbosa Neto et al., 2013) para adaptações no balanço autonômico, caracterizado pela predominância do componente autonômico vagal sob a atividade do sistema nervoso simpático. Tem-se visto que em ratos hipertensos e normotensos o exercício tem efeitos na função de transferência dinâmica do nervo vago para o coração utilizando estimulação elétrica vagal (O. B. Neto et al., 2017).

Adentrando mais precisamente ao assunto hipertensão, sabe-se que o exercício aeróbico é o tipo de exercício mais recomendado em relação ao tratamento da hipertensão. O exercício de resistência não é recomendado como algo primário, mas pode ser prescrito em adição ao exercício aeróbico, assim também como o de isometria com algumas restrições (Wallace, 2003).

Tem sido demonstrado que o exercício físico tem a capacidade de melhorar a função endotelial em modelo experimental animal e em pacientes com hipertensão essencial. Em humanos normotensos, o exercício é também conhecido por ter efeito benéfico no controle cardiovascular e particularmente a função endotelial (Rafiq, Aslam, Malik, & Afroze, 2014). Os mecanismos sobre os efeitos anti-hipertensivos não são muito bem entendidos ainda nem muito esclarecidos. Alguns estudos acreditam que esses efeitos são advindos a partir da melhora do relaxamento dependente do endotélio, uma espécie de adaptação endotelial, que é principalmente mediada pelo aumento significativo da produção vascular de ON e/ou diminuição da eliminação de ON por espécies reativas de oxigênio (EROs) (McGowan et al., 2009). Esta adaptação endotelial tem sido vista como algo produzido pelas mudanças induzidas pelo exercício na tensão de cisalhamento (Goon, Lip, Stonelake, & Blann, 2009). O aumento da biodisponibilidade de ON, é principalmente através da redução do estresse oxidativo, um importante contribuinte para a melhora da função endotelial observada como resultado do exercício. Algo que também tem sido observado é a normalização dos níveis e ou expressão de citocinas pró-inflamatórias (Peters et al., 2005).

O papel do estímulo do exercício na PA, função endotelial, e hipertrofia cardíaca no modelo experimental é ainda um grande debate (Schlüter, Schreckenber, & da Costa Rebelo, 2010) em que a intensidade do exercício parece ser um fator chave neste processo. O exercício físico também tem sido visto como uma ótima estratégia para reduzir o risco de mortalidade e eventos cardiovasculares no tratamento da hipertensão resistente. Este é um fator importante uma vez que esse tipo de hipertensão se configura como uma situação em que a PA permanece acima dos valores recomendados utilizando-se três fármacos anti-hipertensivos com ações sinérgicas em doses máximas preconizadas e toleradas, sendo um deles um diurético, ou a utilização de quatro ou mais fármacos anti-hipertensivos, sendo assim, percebe-se o quanto o indivíduo perde em qualidade de vida a ter que se submeter a altas doses de medicamentos e mesmo assim, muitas vezes, ter efeitos colaterais e ter que ajustar a dosagem com muita frequência (Cardiologia, 2012).

Alguns autores estão atribuindo a redução da PA após o exercício físico em hipertensos a alterações humorais referentes à produção de substâncias vasoativas, como o peptídeo natriurético atrial ou a modulação de ouabaína central, além da melhora na sensibilidade à insulina da redução da noradrenalina plasmática, o que sugere a redução da atividade nervosa simpática, relacionada ao aumento da taurina sérica e prostaglandina E, responsáveis por inibir a liberação de noradrenalina nas terminações nervosas simpáticas e reduzir o fator 'ouabaína-like', o que acarretaria em recaptação de noradrenalina nas fendas sinápticas (Monteiro & Sobral Filho, 2004). A prática regular de exercício físico melhora o perfil de risco cardiovascular, reduz a estimulação simpática, a super ativação do sistema renina-angiotensina e PA e potencialmente reverte o remodelamento ventricular após a hipertensão, podendo também prevenir a ocorrência e recorrência de arritmias atriais, tais como a fibrilação atrial e aumento da densidade mineral óssea (Cotman & Engesser-Cesar, 2002; Sung et al., 2018).

Fatores como o estilo de vida, tais como a participação de maneira regular em exercícios físicos, são tidos como um dos principais responsáveis por modificar os efeitos deletérios determinantes da hipertensão. Várias pesquisas têm sido conduzidas a fim de investigar os efeitos anti-hipertensivos do exercício. Dentro deste contexto, algumas meta-análises concluíram que o exercício físico aeróbico é capaz de abaixar a PA de 5-7 mmHg (Cornelissen & Smart, 2013; Pescatello, MacDonald, Lamberti, & Johnson, 2015), sendo que exercícios de resistência dinâmico abaixariam em torno de 2-3 mmHg entre adultos com hipertensão (Pescatello et al., 2015).

Alguns pesquisadores afirmam que o exercício aeróbico se configura como uma ferramenta eficaz no tratamento da hipertensão em idosos. Neste estudo, demonstraram que os valores de PAM, PAS e PAD foram diminuídos entre os grupos que passaram por exercício físico (Sergio Sanhueza V. & M., 2006).

Diante todas as informações abordadas ao longo do texto, neste estudo, procuramos investigar se o treinamento físico por meio da natação é capaz ou não de reduzir a PA de ratos alimentados com uma dieta rica em sal com teor de sódio próximo ao ingerido por seres humanos (cerca de 3,3 vezes a mais que o recomendado) por 22 semanas a partir do desmame e como o treinamento físico afeta o equilíbrio hidroeletrólítico, função renal, contribuição simpática à PA em repouso e concentração de sódio no LCR em ratos hipertensos dependentes de sódio.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

O objetivo deste estudo foi avaliar o efeito do treinamento físico (natação) sobre a PA, sódio no LCR, volume circulante e função renal de ratos Wistar sob dieta com sobrecarga de sódio por 22 semanas a partir do desmame.

3.2 Estratégias Metodológicas

- 1) Avaliar a eficácia do protocolo de treinamento físico (natação) de 9 semanas a partir da utilização de teste de carga máxima (protocolos de exaustão inicial, final e Δ do tempo de exaustão) e utilização do protocolo de dosagem de lactato sanguíneo para fins comparativos entre os grupos sedentários e treinados;
- 2) Avaliar o efeito do treinamento físico (natação) de 9 semanas sobre aspectos hídricos e eletrolíticos, ingestão de alimento e ganho de peso corporal dos animais na 12^a e 22^a semanas a partir do desmame;
- 3) Realizar análise de amostras de urina, plasma e LCR com a finalidade de se obter a concentração de sódio e potássio nestes fluidos assim também como a osmolalidade urinária, plasmática, clearance osmolar e de água livre, concentrações de creatinina urinária e plasmática e proteinúria e a partir dessas análises observar o efeito do treinamento físico (natação) de 9 semanas sobre a função renal;
- 4) Avaliar o efeito do treinamento físico (natação) de 9 semanas sobre o volume circulante de ratos tratados com dieta padrão (DP) ou dieta high-sodium (HS) por 22 semanas a partir do desmame por meio da determinação do microhematócrito, volume sanguíneo e volume plasmático;
- 5) Avaliar o efeito do treinamento físico (natação) de 9 semanas sobre parâmetros cardiovasculares (PAM, PAS, PAD e FC) a partir da análise dos registros realizados em ratos acordados e análise da atividade simpática destes a partir do bloqueio da mesma pela administração de hexametônio 48h após o procedimento cirúrgico realizado para implante de cateteres na veia e artéria femorais, assim também como análise espectral realizada nos dados cardiovasculares a fim de se obter a informação sobre a modulação autonômica nestes animais;
- 6) Avaliar o efeito da dieta HS e exercício físico (natação) sobre a estrutura renal dos rins dos animais do modelo HS22S por meio da avaliação de glomeruloesclerose, inflamação e fibrose glomerular e intersticial;

4. MATERIAL E MÉTODOS

Protocolo experimental

4.1 Animais do estudo

Ratos machos e fêmeas Wistar fornecidos pelo Centro de Ciência Animal da Universidade Federal de Ouro Preto (CCA-UFOP), com peso entre 250 g (fêmeas) e 300 g (machos) foram direcionados para acasalamentos, totalizando ao final de todos os experimentos 25 fêmeas e 13 machos, de forma que seus filhotes pudessem ser controlados desde o nascimento até o dia do experimento. Esta foi uma forma de manter estes animais dentro das mesmas condições ao longo de todo o protocolo experimental.

O acasalamento acontecia no período de 5 dias, e após esse período separava-se a fêmea do macho e contava-se 21 dias do primeiro dia de acasalamento e do último dia, obtendo assim um período de previsão de nascimento dos filhotes. Após o nascimento das ninhadas, realizava-se a sexagem dos filhotes e as fêmeas eram descartadas ficando somente os filhotes machos para o estudo, totalizando no máximo de 8 filhotes por fêmea no período de amamentação.

Os ratos machos que nasceram destes acasalamentos, após o período de amamentação de 21 dias (45-50g) foram desmamados e direcionados para suas respectivas dietas com livre acesso às mesmas, formando-se desta forma dois grupos: animais submetidos à dieta controle (Nuvilab CR1 Quimtia®) contendo 0,27% de Na⁺ (CONT) e animais submetidos à dieta com sobrecarga de Na⁺ (Nuvilab CR1 Quimtia®) contendo 0,9% de Na⁺ (HS) durante 22 semanas. Além disso, os animais também tiveram livre acesso à água de torneira. Estes animais foram alocados em caixas de acrílico, 4 animais por caixa mantidas numa estante ventilada, numa sala em ciclo claro/escuro de 12h à temperatura de 22-24°C±2°C, umidade (40-60%).

Após 12 semanas submetidos às suas respectivas dietas, os animais foram divididos novamente em 4 grupos:

Grupo I: Sedentário Dieta Padrão (SDP), n= 20: animais alimentados com dieta contendo 0,27% de Na⁺ por 22 semanas, que foram submetidos à adaptação ao meio aquático antes do protocolo de teste de esforço máximo (antes da 1^a semana de treinamento e na 22^a

semana) e submetidos à Exaustão Inicial e Exaustão Final, mas que não realizaram o protocolo de treinamento (natação) no período de 9 semanas.

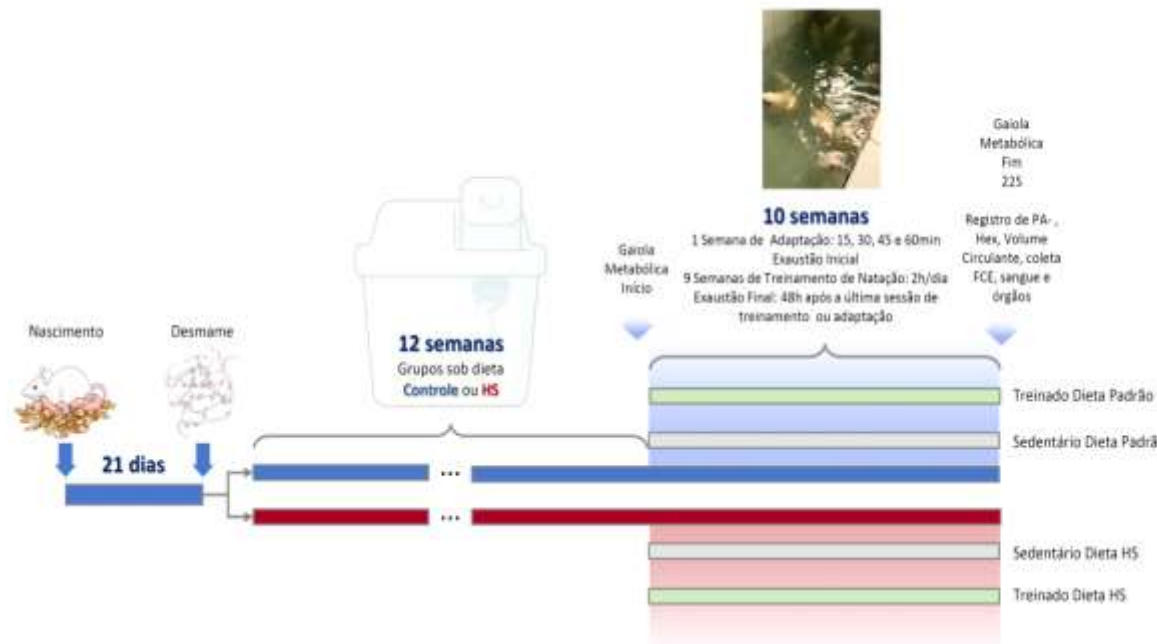
Grupo II: Sedentário Dieta com Sobrecarga de Na⁺ (SHS), n= 20: animais alimentados com dieta contendo 0,9% de Na⁺ por 22 semanas, que foram submetidos à adaptação ao meio aquático antes do protocolo de teste de esforço máximo (antes da 1^a semana de treinamento e na 22^a semana) e submetidos à Exaustão Inicial e Exaustão Final, mas que não realizaram o protocolo de treinamento (natação) no período de 9 semanas.

Grupo III: Treinado Dieta Padrão (TDP), n= 20: animais alimentados com dieta contendo 0,27% de Na⁺ por 22 semanas, que foram submetidos à adaptação ao meio aquático antes do protocolo de teste de esforço máximo (antes da 1^a semana de treinamento) e submetidos à Exaustão Inicial e Exaustão Final, e que realizaram o protocolo de treinamento (natação) no período de 9 semanas.

Grupo IV: Treinado Dieta com Sobrecarga de Na⁺ (THS), n= 20: animais alimentados com dieta contendo 0,9% de Na⁺ por 22 semanas, que foram submetidos à adaptação ao meio aquático antes do protocolo de teste de esforço máximo (antes da 1^a semana de treinamento) e submetidos à Exaustão Inicial e Exaustão Final, que realizaram o protocolo de treinamento (natação) no período de 9 semanas.

Para melhorar a comparação e visualização dos dados, foram apresentadas individualmente as medições de consumo alimentar e hidroeletrólíticas realizadas na 12^a semana sob as respectivas dietas, para cada grupo designado, apesar de ainda não ter sido realizado treinamento físico para nenhum animal. Ao final do estudo e dos protocolos experimentais, 80 animais foram utilizados, incluindo as perdas.

4.2 Delineamento do Estudo



Ratos: Wistar (CCA UFOP)

Dietas: Controle (Nuvilab[®] moída, contendo 0,27% de Na⁺)

HS (Nuvilab[®] moída, contendo 0,90% de Na⁺ - 3,3 vezes o normal)

Tempo total sob dieta: 22 semanas

Protocolo de Treinamento de Natação: 9 semanas intensidade submáxima de esforço (abaixo do limiar anaeróbio).

Figura 4: Esquema mostrando os protocolos experimentais realizados no estudo. Ratos desmamados aos 21 dias de idade, direcionados para suas respectivas dietas controle (0,27% Na⁺) e dieta com sobrecarga de sódio (0,9% Na⁺) durante 22 semanas, foram alocados nas 12^a e 22^a semanas em gaiolas metabólicas por um período único de 48 horas (24 horas para adaptação ao ambiente) e outras 24 horas para medições da quantidade de água ingerida, ração e volume urinário, além de coleta de amostras biológicas (fezes e urina). Na 13^a semana, os animais passaram pelo período de adaptação ao ambiente aquático (4 dias - 15 min, 30 min, 45 min e 60 min, respectivamente). O protocolo do tempo de exaustão foi

realizado 24 horas após o último dia de adaptação ao ambiente aquático e 48 horas após a última sessão de treinamento físico - natação. Juntamente com o protocolo do tempo de exaustão final (22ª semana), o lactato sanguíneo foi medido durante o esforço (T1 - repouso, T2 - 3 min, T3 - 6 min, T4 - momento em que o animal atingiu a exaustão). O treinamento físico de natação foi realizado por 9 semanas, 5 dias/semana, 2h/dia (9h-11h). 48h após a última sessão de treinamento, foram realizadas os seguintes experimentos – Experimento 1: Experimentos cardiovasculares - Procedimento 1: Cirurgia para implante de cateteres na veia e artéria femoral. Procedimento 2: Registro da pressão arterial em laboratório (48 horas após a cirurgia de implante dos cateteres, sendo que das 48 horas os animais ficaram em jejum por 12 horas até o registro). Experimento 2: Determinação do volume circulante (medição do hematócrito e determinação do volume plasmático por espectrofotometria) utilizando a técnica de Azul de Evans. Experimento 3: Coleta de amostras biológicas para medidas bioquímicas e histológicas - coleta de sangue (punção atrial), coleta de LCR (acesso à membrana atlantooccipital, mais precisamente à cisterna magna) e coleta de rins (Imagens geradas pelo Laboratório de Fisiologia Endócrina e Cardiovascular – LFEC).

4.3 Cuidados Éticos

Todos os procedimentos experimentais foram realizados de acordo com o Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA) e os procedimentos foram avaliados e aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa Animal da Universidade Federal de Ouro Preto (protocolo 2017-57).

4.4 Dieta

A ração utilizada ao longo de todas as 22 semanas foi a ração para roedores da marca Nuvilab CR1 (Quimtia[®]), a qual a composição da mesma foi demonstrada na Tabela 1.

A ração fornecida a estes animais, eram antes moídas no Laboratório de Nutrição Experimental da UFOP, e esta já em pó, era colocada em copos americanos com suporte de arame ou comedouros feitos de canos PVC que eram afixados nas grades das caixas acrílicas.

Todos os animais receberam a ração moída, e os animais com dieta com sobrecarga de Na⁺ tiveram a quantidade de cloreto de Na⁺ (NaCl) ajustada para 2%, totalizando ao final um teor de 0,9% de Na⁺ na dieta.

Tabela 1 – Composição da ração da marca Nuvilab CR1 (Quimtia®).

	Min/máx	Unidade
Umidade	Máx	125 g/kg
Proteína bruta	Min	220 g/kg
Extrato etéreo	Min	40 g/kg
Materia mineral	Max	90 g/kg
Fibra bruta	Max	70 g/kg
Cálcio	Min-máx	10-14 g/kg
Fósforo	Min	8000 mg/kg
Vitamina A	Min	13.000UI/kg
Vitamina D2	Min	2.000 UI/kg
Vitamina E	Min	34 UI/kg
Vitamina K3	Min	3 mg/kg
Vitamina B1	Min	5 mg/kg
Vitamina B2	Min	6 mg/kg
Vitamina B6	Min	7 mg/kg
Vitamina B12	Min	22mcg/kg
Niacina	Min	60 mg/kg
Pantoten de cálcio	Min	20 mg/kg
Ácido fólico	Min	1 mg/kg
Biotina	Min	0,05 mg/kg
Colina	Min	1.900 mg/kg
Sódio	Min	2.700 mg/kg
Ferro	Min	50 mg/kg
Manganês	Min	60 mg/kg
Zinco	Min	60 mg/kg
Cobre	Min	10 mg/kg
Iodo	Min	2 mg/kg
Selênio	Min	0,05 mg/kg
Cobalto	Min	1,5 mg/kg
Flúor	Máx	80 mg/kg
Lisina	Min	12 g/kg
Metionina	Min	4.000 mg/kg
BHT		100 mg/kg

4.5 Período de Adaptação ao meio aquático

Todos os animais (sedentários e treinados) foram submetidos ao período de adaptação ao meio aquático durante 4 dias na semana anterior à 1ª semana de treinamento (natação), na 13ª semana a partir do desmame. Este período compreendeu a 15 min em água no primeiro dia, 30 min no segundo dia, 45 min no terceiro dia e 60 min no quarto dia. Todos estes animais tiveram 24h de descanso e no quinto dia foram direcionados ao teste de esforço máximo – Exaustão Inicial.

Somente os animais sedentários, na 22ª semana, foram submetidos novamente ao período de adaptação ao meio aquático, uma vez que os mesmos ficaram sem contato com este por 9 semanas. Este período compreendeu novamente a 15 min em água no primeiro dia, 30 min no segundo dia, 45 min no terceiro dia e 60 min no quarto dia. Todos estes animais tiveram 48h de descanso e depois foram direcionados ao teste de esforço máximo – Exaustão Final. Estes protocolos aconteceram no tanque coletivo do Centro de Ciência Animal da UFOP (CCA-UFOP) a uma profundidade de 45 cm e com água à temperatura de $28^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$.

4.6 Protocolo do Tempo de Exaustão

Teste de carga máxima

Todos os animais (sedentários e treinados) realizaram o teste do tempo de exaustão na 13ª e 22ª (48 horas após a última seção de treinamento) semanas, para avaliar o tempo de exaustão como um índice de treinamento.

Antes do teste de carga máxima ser realizado, os ratos foram pesados (em balança Acrimet) e a partir do seu peso corporal, calculou-se 5% do peso destes, obtendo-se o valor da carga (pesada em balança de precisão Kern 410) que seria utilizada durante o teste. A carga foi confeccionada com fio de solda e esta foi colocada através de um elástico preso a cauda do animal.

O teste de carga máxima foi obtido antes do início do treinamento (24h após o período de adaptação) e logo após o término deste (48h após a última sessão de treinamento ou de adaptação). Este teste foi realizado antes do treinamento com o objetivo de ser utilizado em fins comparativos aos valores do teste final, contribuindo para se obter a informação se os animais estavam realmente treinados. Os animais foram colocados

para nadar em recipientes (baldes) com água à $28^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$ de temperatura e profundidade de 60 centímetros. Foi realizado o protocolo até a exaustão, consistindo numa natação contínua, em que o tempo máximo de natação foi registrado quando os animais não conseguiam mais subir até a superfície da água para respirar dentro de um período de 10 segundos e quando removido da água e colocado em decúbito dorsal em uma superfície seca, o rato não conseguia retornar à posição normal (decúbito ventral). Procedeu-se o início da contagem quando os animais estavam 10 cm abaixo da superfície. As imersões voluntárias no fundo do balde não foram contadas porque, em ratos, esse comportamento está relacionado à fuga, e não à exaustão em ratos adaptados. A diferença entre o tempo de exaustão no final e o início do protocolo de treinamento foi denominada ΔTE e comparada entre os grupos [adaptado de (Casimiro-Lopes et al., 2012)].

4.7 Protocolo de treinamento físico (Natação)

Após o período de adaptação já mencionado acima, procedeu-se o protocolo de treinamento propriamente dito. Utilizou-se novamente o tanque coletivo do CCA-UFOP a uma profundidade de 45cm e com água à temperatura de $28^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$.

Durante este período, os ratos treinaram 5 dias/semana por 2 horas (período da manhã/9h–11h) durante 9 semanas. Esse protocolo é de resistência aeróbia e o treinamento é considerado de baixa intensidade, pois os animais nadaram sem carga de trabalho adicional, correspondendo esse método à intensidade abaixo do limiar anaeróbio em ratos. Os animais sedentários só tiveram contato com o meio líquido nos períodos de adaptação antes da Exaustão Inicial e Final como já mencionado [adaptado de (Lemos et al., 2018)].

4.8 Determinação dos níveis de lactato sanguíneo

A dosagem de lactato foi realizada utilizando-se o aparelho de lactímetro da marca Accutrend Lactate Riche[®] Plus e fitas de lactato da mesma marca códigos: 330 e 446 na 22^a semana em animais treinados e não-treinados após e durante o protocolo de exaustão (Fell, Rayfield, Gulbin, & Gaffney, 1998). Amostras de sangue foram obtidas a partir de um pequeno furo feito na cauda do rato e imediatamente colocadas sobre as fitas de mensuração da concentração de lactato sanguíneo procedendo-se a leitura.

Este procedimento foi realizado no protocolo de exaustão final, na 22^a semana como já mencionado acima, 48h após a última sessão de treinamento ou adaptação. Foram

registrados os valores em 4 momentos: momento 1 – 0 min, momento 2 – 3 min, momento 3 – 6 min e momento 4 - quando o animal chegava à exaustão.

4.9 Mensurações de ingestão de água, consumo alimentar e volume urinário de 24h

Após 12 semanas nas respectivas dietas controle (0,27% de Na⁺) e com sobrecarga de Na⁺ (0,9% de Na⁺), estes animais foram alocados em gaiolas metabólicas Tecnoplast[®] por um período de 48h (24h de adaptação do animal ao novo ambiente e as outras 24h para mensurações e coleta de amostras biológicas - fezes e urina).

Antes e após o período de 24h para mensurações e coleta, os animais e a ração foram pesados (em balança Sf-400). Após estas 24h mensurou-se a quantidade de ração e água ingeridos, a quantidade de água desperdiçada e o volume urinário, pesaram-se as fezes destes animais (em balança Sf-400), além de terem sido realizadas as coletas das amostras biológicas (fezes e urina) como já mencionado. Os animais foram direcionados às gaiolas metabólicas na 12^a semana após a exposição às dietas e na 22^a semana última semana do protocolo de treinamento físico (natação). A figura 4 ilustra o modelo de gaiola metabólica utilizada no estudo.

Após 24h de adaptação dos animais ao ambiente, o consumo de ração e de água ingeridos eram então contados até o momento de coleta e mensuração do outro dia totalizando 24h em que os animais ficavam expostos a essa situação. Pesava-se a ração anteriormente a esse período (100 g) numa balança digital eletrônica de precisão até 10 g (Sf-400), 24h após pesava-se novamente subtraindo-se este valor ao valor obtido anteriormente. Colocava-se na mamadeira a quantidade correspondente a 100 ml de água e 24h após mensurava-se a partir da utilização da escala numérica de uma proveta de 100 ml devidamente graduada o quanto tinha sido consumido e era subtraído desse valor o total de água desperdiçada pelo animal, que estava no coletor da gaiola logo abaixo da mamadeira. A urina era mensurada a partir da utilização da escala numérica de uma proveta de 250 ml devidamente graduada.

A ingestão de alimentos foi calculada e expressa em quantidade/100g de peso corporal/24h. A ingestão de Na⁺ foi calculada multiplicando-se a ingestão alimentar de 24h pelo conteúdo de Na⁺ em cada dieta experimental (0,117 mmol/g na dieta CONT e

0,391 mmol/g na dieta HS). A urina foi homogeneizada e uma amostra de 1,5 mL foi colhida, rotulada e congelada a -20 ° C para análise posterior.

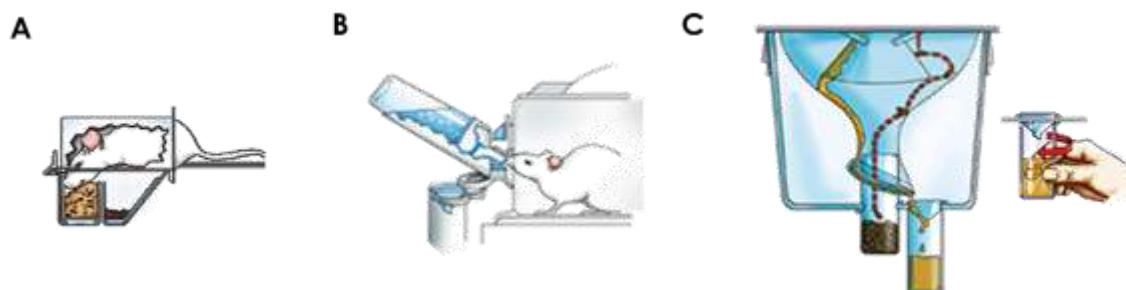


Figura 5. Esquema das gaiolas metabólicas utilizadas ao longo dos experimentos (12^a e 22^a semanas), mostrando o procedimento de mensurações e coleta de materiais biológicos. O painel A mostra a ingestão de ração, o painel B a ingestão de água e o painel C a coleta de urina e fezes: Na 12^a e 22^a semanas a partir do desmame, os ratos foram alojados individualmente em gaiolas metabólicas (Tecnoplast[®]), por um único período de 48 horas, local onde foram fornecidos água de torneira e ração regular ou com um alto teor de Na⁺ *ad libitum*. As amostras de urina e de fezes foram imediatamente congeladas a -20C logo após a coleta e mantidas nessa temperatura até a análise (Imagens geradas pelo Laboratório de Fisiologia Endócrina e Cardiovascular – LFEC).

4.10 Procedimento cirúrgico para implante de cateteres na veia e artéria femoral

Para a confecção dos cateteres utilizou-se polietileno PE-50 e PE-10 (Clay Adams, Parsippany, NJ, USA) sendo este último introduzido ao PE-50 e soldado no mesmo. Estas cânulas eram preenchidas com salina heparinizada (1000 UI/mL) de acordo com os procedimentos descritos nos trabalhos destes autores (Gomes et al., 2017; Granato et al., 2017; Sa et al., 2017) para mensuração direta da PA e injeções de drogas intravenosamente respectivamente. O tamanho da cânula era ajustada conforme o peso corporal do animal.

Após a esterilização das bancadas cirúrgica e de manuseamento do animal, procedeu-se a analgesia com tramadol (12,5 mg/kg) subcutaneamente e à anestesia com injeção intraperitoneal com uma mistura de Cetamina (105 mg/kg - *i.p.*; Syntec do Brasil Ltda, Hortolândia, SP) e Xilazina (7 mg/kg - *i.p.*; Syntec do Brasil Ltda, Hortolândia, SP). Logo após estes procedimentos houve a tricotomização da pata do animal (região ventral da pata esquerda) e do dorso do mesmo na região interescapular.

Em decúbito dorsal, o animal foi posicionado em uma tábua cirúrgica, teve suas patas presas a mesma com fita crepe para um melhor posicionamento, os materiais cirúrgicos, as cânulas e os pinos foram então esterilizados, e colocados sobre a bancada procedendo-se também a higienização e esterilização das mãos para que se pudesse iniciar a cirurgia.

A área inguinal onde se localiza a veia e artéria femorais foi então incidida expondo-se o trígono femoral. A partir deste momento veia e artéria femorais foram também expostas e dissecadas a fim de facilitar o processo de implante da cânula (figura 5). As cânulas foram lavadas e preenchidas com solução isotônica de NaCl e fosfatos (PBS ou salina) e a extremidade do PE-50 foi obstruído por um pino de metal. Os vasos já mencionados foram cateterizados com a porção de PE-10 da cânula e todo o restante da cânula PE-50 foi transpassado pelo dorso do animal de forma subcutânea tendo sua extremidade exposta ao meio externo na região interescapular.

Ao final de todo o procedimento cirúrgico, as regiões incididas foram suturadas e tiveram a aplicação de iodo, além disso, procedeu-se a aplicação do antibiótico Penicilina 30.000 UI/kg subcutaneamente, além do preenchimento da cânula arterial com salina heparinizada (1000 UI/mL). Todos os animais foram expostos a luz infravermelha para a manutenção da temperatura corporal até começarem a acordar da cirurgia. Após esse momento, foram alocados em caixas individuais durante 48h até o momento do experimento. Os animais tiveram livre acesso a água e suas respectivas dietas conforme seu grupo experimental, somente aproximadamente 12h antes do experimento de registro da PA ficaram em jejum para que não houvesse variações no teor de Na^+ e K^+ plasmáticos quando as amostras de sangue fossem coletadas.

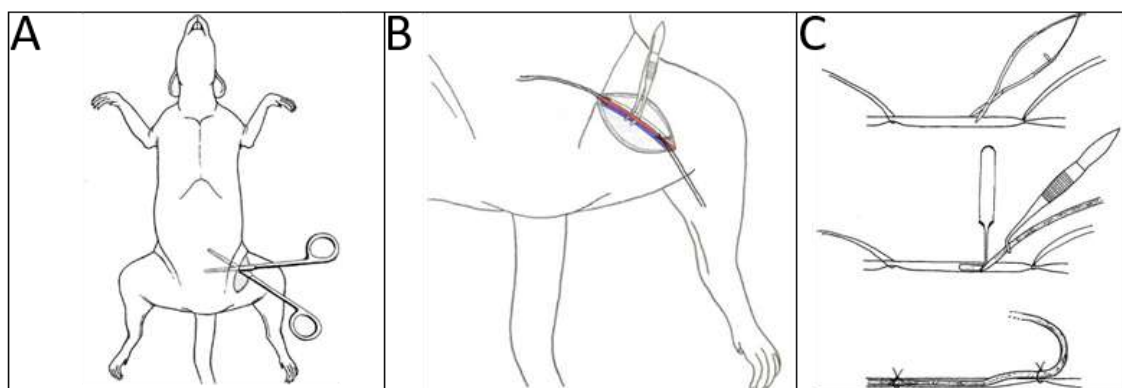


Figura 6: Ilustração de procedimento cirúrgico para implante de cateter, em que o animal em decúbito dorsal, tricotomização da região ventral femoral com o trígono femoral exposto (A e B). Dissecção da veia e artéria femorais e exposição da artéria e veia femorais (B). Momento de passagem das linhas para a separação e

isolamento dos vasos e do corte na artéria ou veia femoral para inserção da cânula (C). Disponível em: Google imagens.

4.11 Registro de PA

Após o procedimento cirúrgico (48h depois) o animal foi conectado em um transdutor de pressão (MLT0699), sendo o mesmo ligado a um pré-amplificador (BridgeAmp) e este ligado a um conversor analógico para digital PowerLab 4 da série 35. Antes de se iniciar o registro, 0,1 mL de solução de heparina em PBS (1000 UI/mL) foi injetada na cânula afixada a artéria (pela extremidade exposta exteriormente de PE-50) com a finalidade de retirar ou evitar a formação de coágulos na ponta da cânula durante o registro. Os registros eram realizados em ratos acordados com livre movimento na caixa.

Os dados coletados durante o registro foram analisados pelo software LabChart 8.1 para Windows a fim de permitir a criação de um registro temporal da pressão arterial pulsátil (PAP) do animal. Todos os dados foram registrados a uma frequência amostral de 1000 Hz (resolução temporal) utilizando-se uma janela de digitalização de 20 mV de amplitude (resolução espacial).

Tomando-se como referência os dados da PA pulsátil do animal derivou-se os dados de pressão arterial média (PAM) e FC em tempo real. A aparelhagem utilizada para o registro foi demonstrada na figura 6 logo abaixo.

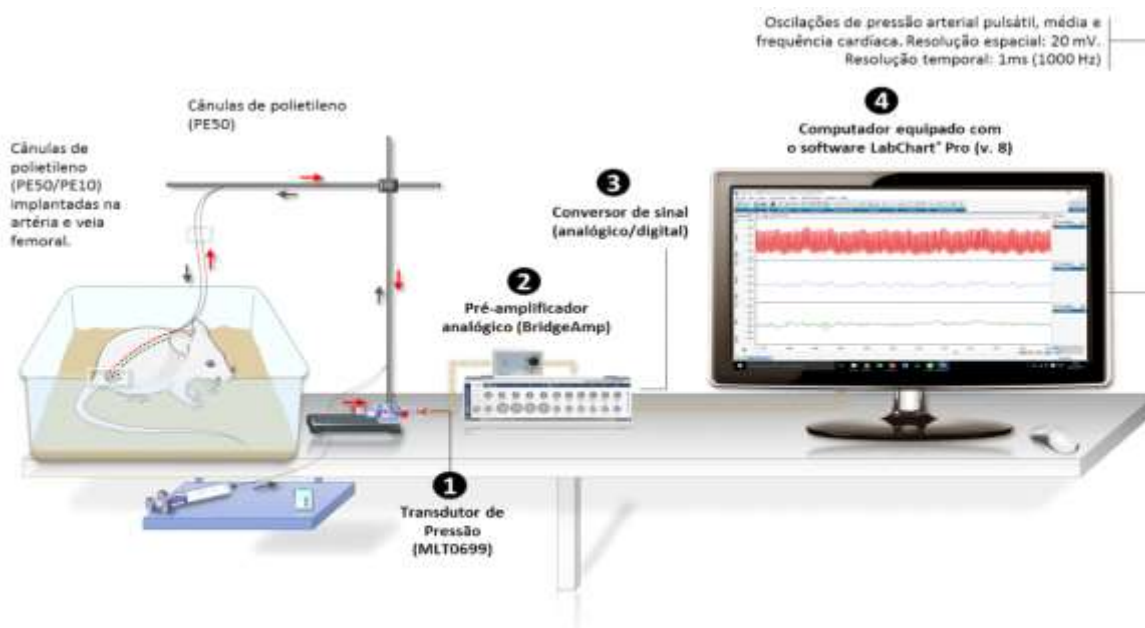


Figura 7: Esquema de aquisição de dados fisiológicos pelo PowerLab (Imagens geradas pelo Laboratório de Fisiologia Endócrina e Cardiovascular - LFEC).

Para que fossem determinadas a PAM e FC de repouso, foi analisado um período de 10 min do tempo basal (sendo que este registro deveria estar contínuo e estável) precedendo-se ao momento de injeção do hexametônio, com o animal tranquilo ou até mesmo em estado de sonolência e com a pressão de pulso (PP) próxima do valor de 40 mmHg. Uma vez selecionado este período de 10 min, a média dos valores de PAM e FC foram então calculados e computados.

4.12 Avaliação indireta do tônus simpático

A partir do momento em que o animal se encontrava estabilizado, os parâmetros cardiovasculares do mesmo eram registrados de forma contínua por um período basal compreendido entre 20 a 40 min. Após 30 minutos de registro da PA e da FC (período de repouso), foi administrado cloridrato de hexametônio (20 mg/kg) por via intravenosa e a PA e a FC foram registradas por mais 30 minutos.

Já é bem reconhecida a administração de hexametônio como boa estratégia para bloqueio ganglionar, avaliando-se assim o “*drive*” simpático, como já visto em outros trabalhos (Clayton, Zhang, Beltz, Xue, & Johnson, 2014; Gomes et al., 2017; Y. Sato, Ogata, & Fujita, 1991).

Para o devido acompanhamento dos parâmetros cardiovasculares referentes à administração de hexametônio (20 mg/kg), foram analisados cinco pontos anteriores a injeção, partindo-se do ponto 0, analisando-se 60s de cada ponto e após a injeção mais cinco pontos de 30s cada, tendo posteriormente a análise de minuto a minuto até atingir 15 min de registro após a injeção. As variações encontradas na PAM e na FC mediante administração de hexametônio foram analisadas comparando-se os valores anteriores a injeção (60s anteriores ao ponto 0) com os valores referentes à 10s do pico de resposta ao hexametônio, derivando-se assim o Δ PAM e o Δ FC. Alterações máximas na PA foram usadas como um índice de contribuição simpática aos níveis pressóricos em ratos DP e HS, treinados ou não.

4.13 Análise espectral e avaliação do barorreflexo espontâneo

A variabilidade no domínio da frequência da pressão arterial sistólica (PAS) e intervalo de pulso (IP) foram avaliadas por análise espectral. Sequências de valores consecutivos de PAS e IP (10 minutos de registro consecutivo) foram retiradas dos segmentos de registro e analisadas pelo software CardioSeries v2.4. As séries temporais de PAS e IP foram redimensionadas para 10 Hz por interpolação cúbica de splines e divididas em segmentos contíguos de 512 valores, que se sobrepuseram em 50%. Após a janela de Hanning, o espectro de PAS e IP foi calculado usando um algoritmo de transformada rápida de Fourier (TRF). Três componentes oscilatórios dos espectros resultantes foram então comparados entre os grupos: banda de frequência muito baixa (VLF; 0 a 0,20 Hz), banda de baixa frequência (LF; 0,20 a 0,75 Hz) e banda de alta frequência (HF; 0,75 a 3,00 Hz) bem como a razão LF/HF e a média da raiz quadrada das diferenças sucessivas (RMSSD).

A sensibilidade espontânea ao barorreflexo foi calculada usando o método de sequência, descrito por Parati et al. (Parati et al., 1988). Resumidamente, o método baseia-se na identificação de três ou mais batimentos consecutivos, nos quais aumentos/diminuições progressivos da PAS são seguidos por alongamentos/encurtamentos

progressivos no intervalo sistólico. Regressões lineares de dados individuais são realizadas para avaliar inclinações e todas as inclinações computadas foram calculadas em média juntas para obter sensibilidade barorreflexa média (SBM).

4.14 Coleta de LCR, sangue e extração de rins

Antes desse procedimento o animal foi submetido à jejum de aproximadamente 12h para que não houvesse variações no teor de Na^+ e K^+ plasmáticos quando as amostras de sangue fossem coletadas.

Após o registro de PA, os animais foram direcionados a bancada de manuseio de animais do laboratório devidamente esterilizada, na qual fora anestesiado com Tiopental (50 mg/kg) intraperitonealmente. Após a anestesia, o animal foi direcionado a bancada cirúrgica devidamente esterilizada, mais precisamente ao aparelho de estereotaxia para proceder-se a retirada do fluido cerebrospinal. Os músculos occipitais foram gentilmente separados para expor a membrana atlantooccipital. Uma agulha 27G foi então inserida na Cisterna Magna e uma amostra de 100 μL de fluido cerebrospinal foi coletada e imediatamente congelada em nitrogênio líquido e armazenada a -20°C .

Posteriormente, 50 μL de heparina (1000 UI/mL) foram injetados na veia femoral e uma amostra de sangue de 3 mL foi coletada do átrio direito através de uma agulha hipodérmica G 18 ½ acoplada a seringa de 10 mL. O sangue foi imediatamente centrifugado na centrífuga Kasvi a 4032 g e o plasma fracionado, congelado em nitrogênio líquido e armazenado a -80°C para análises posteriores. O rim direito foi extirpado, aberto através do plano longitudinal e imerso em formalina a 10% para análise histológica. O rim esquerdo foi extirpado, imediatamente congelado em nitrogênio líquido e armazenado a -80°C para análise futura.

Além do LCR e sangue, retirou-se o músculo sóleo do animal que foi rapidamente congelado em nitrogênio líquido e os seguintes órgãos: rins e adrenais, coração e aorta, pulmões e cérebro que foram imersos em solução de formalina 10% ou congelados a -80 (pulmão e rim esquerdos) para posteriores análises histológicas caso necessário.

4.15 Histologia Renal

O tecido do rim direito foi cortado e processado para avaliar o nível de dano tecidual, remodelação, processo inflamatório e fibrose tecidual como resultado da alta ingestão de sódio e o potencial do treinamento em natação para evitar danos teciduais. O rim direito foi ressecado após necropsia e fixado em formalina tamponada a 10% por pelo menos 72 horas. Os fragmentos de tecido foram desidratados, clarificados e incluídos em blocos de parafina. O bloco de parafina foi cortado em seções com 4-5 μm de espessura. Um conjunto de seções adjacentes foi corado com hematoxilina/eosina para avaliação da morfologia renal geral e identificação de possíveis danos aos tecidos.

Um segundo conjunto de seções adjacentes foi corado com o tricrômico de Masson para quantificação relativa da matriz extracelular (ME) como um índice de fibrose. Todas as medidas morfométricas foram feitas em cortes de tecidos sob um microscópio óptico (Leica DM5000) e analisadas no Software de Processamento e Análise de Imagens Leica Qwin (Alemanha) (Molinari, Caputo, & Amendoeira, 2010). Para avaliar a infiltração de células inflamatórias teciduais, foram utilizadas 20 imagens aleatórias obtidas com o microscópio Leica BM5000.

O total de células foi quantificado usando o software Leica QWin Plus, contando automaticamente o total de núcleos celulares presentes em cada imagem. Um aumento no número de núcleos celulares dentro do campo em comparação aos grupos controle foi usado como um índice no infiltrado inflamatório. A espessura média da cápsula de Bowman foi calculada subtraindo o raio do glomérulo do raio do corpúsculo renal. Ambos os raios foram calculados considerando o glomérulo e o corpúsculo renal como um círculo perfeito e aplicando a fórmula da área do círculo. Para contagem de glomérulos escleróticos, foram utilizadas 20 imagens de glomérulos de cada animal. A área espacial de Bowman foi calculada subtraindo a área dos glomérulos da área do corpúsculo renal e foi estabelecido um critério de corte quantitativo para considerar um glomérulo esclerótico. Todos os glomérulos com área maior que a área média dos glomérulos do grupo SDP mais desvio padrão de 1,5 foram considerados glomérulos escleróticos. O índice de glomerulosclerose foi calculado pela razão entre o número de glomérulos escleróticos e o número total de glomérulos contados para cada rato.

A fração da matriz extracelular (ME) no tecido renal foi avaliada em 20 imagens aleatórias de cada rato. Uma discriminação entre a matriz extracelular total e a matriz extracelular dos glomérulos foi feita para cada imagem e computada separadamente. A área da matriz extracelular foi quantificada usando o software Leica QWin Plus, como descrito em outros lugares (Zou, Takano, Mizukami 2003; Lin et al. 2011).

4.16 Determinações de osmolalidade urinária e plasmática, clearance osmolar e de água livre

As dosagens de amostras biológicas (urina e plasma) para obtenção da osmolalidade urinária e plasmática, clearance osmolar e de água livre foram realizadas com a finalidade de descobrir possíveis modificações nestes parâmetros em ratos treinados submetidos à dieta com sobrecarga de Na⁺ (0,9%) e exercício físico de natação (9 semanas).

As amostras de urina (diluídas) e as de plasma (sem diluição), ambas contidas no freezer -20 foram descongeladas e submetidas a osmometria de congelamento prosseguindo para a realização das leituras.

As amostras de urina foram diluídas da seguinte forma: para cada 40 µl de água deionizada, 10 µl de urina foram diluídos. As amostras de plasma não foram diluídas. As amostras foram submetidas à osmometria de congelamento e lidas em um dispositivo osmômetro (Osmette Micro Osmometer Precision Systems) previamente calibrado conforme as recomendações do fabricante e utilizando uma curva de calibração de cinco pontos. Antes das leituras, as curvas padrão foram realizadas com diferentes diluições do padrão a fim de evitar erros de leitura das amostras. Essas análises foram realizadas no Laboratório de Fisiologia Renal da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). Os resultados foram expressos em mOsmol/kg. Os clearances osmolar e de água livre foram calculados pelas equações 03 e 04, respectivamente.

Para o cálculo do clearance osmolar utilizou-se a seguinte equação:

Equação 04:

$$Clear. Osmo. (mL/24h) = \frac{[Osmolalidade Urinária (\frac{mOsmol}{Kg}) \times Vol. Urinário (mL/24h)]}{Osmolalidade Plasmática (\frac{mOsmol}{Kg})}$$

Para o cálculo do clearance de água livre utilizou-se a seguinte equação:

Equação 05:

$$\text{Clear. } \dot{A}g. \text{ Liv. (mL/24h)} = \text{Vol. Urinário (mL/24h)} - \text{Clear. Osmolar (mL/24h)}$$

4.17 Determinação de volume circulante

O corante azul de Evans, conhecido também como T-1824, é um sal orgânico, diazo-tetrassódico, com peso molecular de 960,8 utilizado em numerosas investigações clínicas, devido a sua inocuidade e alta afinidade pela albumina plasmática (Freedman & Johnson, 1969; Le & Fishman, 1947; Rawson, 1943). Para a preparação da solução com corante azul de Evans uma solução de corante Azul de Evans (0,0584 mg/mL) foi preparada em PBS para posteriormente ser utilizada.

Para avaliar o efeito da dieta rica em sódio e do protocolo de treinamento físico sobre o volume circulante, foi utilizada uma abordagem utilizando o corante Azul de Evans em grupos de ratos especialmente separados para o experimento de volume circulante, que não foram submetidos a procedimento cirúrgico e foram baseados em métodos descritos em outros locais (Nielsen & Nielsen, 1962).

De 3 a 4 horas após o teste de exaustão final, os animais foram anestesiados previamente com Tiopental (50 mg/kg) e tiveram a veia femoral exposta cirurgicamente através de uma pequena incisão na parte ventral da perna traseira esquerda. Um volume de 250,0 µL de solução de Azul de Evans (EB) (0,584 mg/mL) juntamente com 20 µL de heparina (5000 UI/mL) foram injetados na veia femoral utilizando uma seringa de 1 mL. Após 30 minutos, uma amostra de sangue de 3 mL foi coletada através de uma punção do átrio direito com uma agulha hipodérmica G 18 ½ acoplada a uma seringa de 10 mL. Parte desta amostra foi utilizada para determinação do microhematócrito (Htc) (centrífuga de microhematócrito – CentriBio a 4032 g por 10 min) com posterior análise a partir da medida do capilar utilizando-se uma tabela com escala para microhematócrito de tubos capilares de 75 mm e o restante do sangue foi utilizado para determinar a concentração de corante no plasma por espectrofotometria (620 nm) contra um “branco” de plasma, sendo que anteriormente este sangue foi centrifugado em centrífuga para eppendorff (Kasvi) por 10 min a 4032 g e quando o plasma foi separado foi centrifugado novamente por mais 6 min a 4032 g. As curvas padrão também foram realizadas em plasma.

O volume plasmático foi calculado pela equação 01 e o volume sanguíneo foi determinado pela equação 02.

$$\text{Equação 01: Vol. Plasma (mL)} = \frac{0,146}{\text{Conc. EB Plasma}} - 0,27$$

$$\text{Equação 02: Vol. Sangue (mL)} = \frac{100}{(100-Hct)} \times \text{Vol. Plasma}$$

Os resultados do volume plasmático e do volume sanguíneo foram individualmente corrigidos para o peso corporal e expressos em mL/100g de peso corporal (PC).

4.18 Dosagens bioquímicas de creatinina e proteinúria

A concentração de creatinina foi medida em amostras de plasma (sem diluição) e urina (com diluição), utilizando-se kit comercialmente disponível (Bioclin, Belo Horizonte, Brasil), a fim de estabelecer o clearance de creatinina. As concentrações de proteína na urina (proteinúria) foram medidas pela técnica de pirogalol em um kit comercialmente disponível (Bioclin, Belo Horizonte, Brasil). Tanto a creatinina quanto a proteína da urina foram expressas em mg/dL.

4.19 Dosagem de Na⁺ e K⁺ na urina, plasma e LCR

A dosagem de Na⁺ e K⁺ na urina, no plasma e no fluido cerebrospinal foi realizada com a finalidade de descobrir a concentração de Na⁺ e a concentração de K⁺ nos respectivos fluidos corporais que seriam encontrados nestes animais de 12 e 22 semanas de exposição à dieta com sobrecarga de Na⁺ (0,9%) e exercício físico de natação (9 semanas), além de permitir (no caso da urina) encontrar também os valores de excreção urinária destes eletrólitos na mesma.

Para a dosagem de Na⁺ e K⁺ na urina, no plasma e no fluido cerebrospinal as amostras contidas no freezer -20 foram descongeladas. Para dosar o Na⁺ na urina uma pequena amostra de 10 µl da mesma foi diluída em 10 ml de água ultra pura. Para dosar o K⁺, uma pequena amostra de 1 µl da urina foi diluída em 10 ml de água ultra pura. Para dosar o Na⁺ e K⁺ no plasma uma pequena amostra de plasma de 50 µl foi diluída em 10 ml de água ultra pura. Para dosar o Na⁺ e K⁺ no fluido cerebrospinal uma pequena amostra de 25 µl foi diluída em 5 ml de água ultra pura.

Todas as amostras já diluídas foram analisadas no fotômetro de chamas (Flame Photometer MicroNal B462) do Laboratório de Análises Clínicas da Escola de Farmácia - UFOP, como utilizado em outro estudo (Gomes et al., 2017) e previamente zerado e calibrado de acordo com as recomendações de fábrica. Os resultados foram expressos como mmol do íon/L.

4.20 Análises Estatística

Para a análise estatística foi utilizado o software Graph PadPrisma 7.0 para Windows. A quantificação dos níveis pressóricos de repouso e a análise espectral foram realizadas em um segmento contínuo de 10 minutos de registro da PA. A alteração máxima da PA após injeção de hexametônio foi avaliada subtraindo-se o nível mais baixo da PA após hexametônio do nível de pressão arterial em repouso (PAR).

O teste de normalidade de Kolmogorov-Smirnov foi realizado para todos os conjuntos de dados e a análise paramétrica ou não paramétrica seguiu os resultados do teste de normalidade. As variações entre os grupos foram avaliadas pela análise de variância unidirecional ou bidirecional (ANOVA), quando aplicável. Os pós-testes de Bonferroni, Tukey e Dunn foram usados para múltiplas comparações após a ANOVA, pois permite calcular intervalos de confiança e valores de p ajustados à multiplicidade. Também foi utilizado o teste t de Student (teste de Mann - Whitney).

O tamanho do efeito de Cohen (d) foi calculado por uma calculadora on-line disponível no endereço: <https://www.easycalculation.com/pt/statistics/effect-size.php>. Todos os dados foram analisados estatisticamente usando o software GraphPad Prism 7.0 para Windows (GraphPad Software, San Diego California EUA). Os dados foram expressos como média \pm média do erro padrão e as diferenças entre pares de médias foram consideradas significativas quando a probabilidade de erro do tipo I foi menor que 5% ($p < 0,05$).

5 RESULTADOS

Confirmação do treinamento: neste estudo, duas abordagens foram usadas para avaliar a eficácia do protocolo de treinamento: tempo de exaustão e curva de lactato durante o protocolo de exaustão. Ambas as medidas foram realizadas 48 horas após a última sessão de treinamento. O teste do tempo de exaustão mostrou que ambos os grupos treinados apresentaram maior tempo de exaustão final em comparação aos ratos sedentários no final do período de treinamento (SDP: 384 ± 39 ; TDP: 630 ± 43 ; SHS: 363 ± 28 ; THS: 672 ± 73 s; $p < 0,05$, *two-way* ANOVA seguido pelo pós-teste de *Tukey*) e, portanto, um Δ TE positivo - diferença entre os tempos de exaustão final e inicial - (SDP: -186 ± 51 ; TDP: 123 ± 46 ; SHS : -153 ± 37 ; THS: 198 ± 63 s; $p < 0,05$, *two-way* ANOVA seguido pelo pós-teste de *Tukey*). Ambos os grupos sedentários apresentaram tempos de exaustão final semelhantes e Δ TE negativo. A concentração de lactato sanguíneo no final do tempo de exaustão revelou que ratos treinados apresentaram níveis finais mais baixos de lactato quando nadados com uma carga de 5% do peso corporal amarrada à cauda (SDP: $7,1\pm 0,7$; TDP: $4,8\pm 0,2$; SHS: $6,6\pm 1,3$; THS: $4,7\pm 0,5$ mmol/L; $p < 0,05$, *two-way* ANOVA seguido pelo pós-teste de *Tukey*), indicando que esses animais tiveram maior remoção de lactato sanguíneo quando submetidos ao teste de carga máxima. Os dados estão resumidos na figura 8.

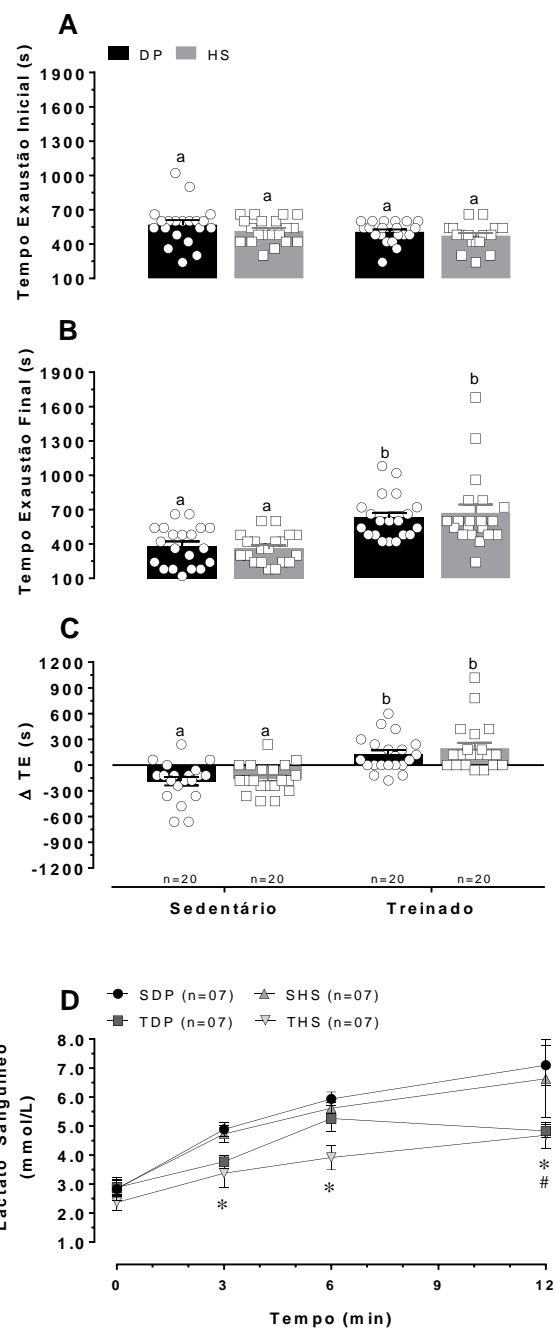


Figura 8: Tempos de exaustão antes (inicial, 13^a semana) e após (final, 22^a semana) do treinamento de natação para ratos DP e HS, sedentários e treinados (painéis A e B). O tempo de exaustão final foi realizado 24 horas após a última sessão de treinamento. A diferença entre os tempos de exaustão inicial foi calculada e expressa como Δ TE (painel C). Os níveis de lactato sanguíneo foram medidos durante o teste final de exaustão, em amostras de gotas de sangue frescas (painel D) para ratos treinados dieta padrão (TDP) e sedentários (SDP) e ratos treinados com dieta rica em sódio (THS) e sedentários (SHS). Para os painéis A, B e C, os quadrados dispersos (HS) e os círculos (DP) representam valores individuais e as barras representam os dados médios do grupo (média \pm SEM). As diferenças entre pares de médias são indicadas por letras diferentes no topo de cada barra. A mesma letra significa que não há diferença estatística. Para o painel D, * THS diferente de SDP e SHS; #TDP diferente do SDP. *Two-way* ANOVA, seguido do pós-teste de *Tukey*; $p < 0,05$.

Efeitos do treinamento de natação no peso corporal e na ingestão de alimentos:

Como mostrado na figura 9 (painel A), a dieta rica em sódio não teve efeito significativo no ganho de peso corporal nas 12 semanas iniciais. Por outro lado, o ganho de peso corporal foi menor em ratos treinados em comparação com ratos sedentários durante a 1ª semana de natação e permaneceu até o final do protocolo de treinamento, como mostrado na figura 9 (painel A). As diferenças entre o peso corporal (ΔPC) no final do treinamento (22ª semana) e antes do treinamento (12ª semana) para cada grupo foram: SDP: $71,6 \pm 13,1$; TDP: $25,8 \pm 9,3$; SHS: $64,7 \pm 8,6$; THS: $23,1 \pm 5,3$ g. Os grupos sedentários apresentaram valores de pesos corporais semelhantes ao final do período de treinamento e foram superiores aos ratos treinados (SDP: 478 ± 12 ; TDP: 439 ± 9 ; SHS: 464 ± 9 ; THS: 409 ± 7 g; $p < 0,05$, *two-way* ANOVA seguido pelo pós-teste de *Tukey*). A ingestão de alimentos por 24 horas foi medida em gaiolas metabólicas nas 12 e 22 semanas. Não foi encontrada diferença na ingestão de alimentos corrigida pelo peso corporal entre os grupos na 12ª semana (figura 9, painel B). O treinamento físico aumentou a ingestão alimentar de ratos HS em comparação com os outros grupos (SDP: $3,0 \pm 0,2$; TDP: $3,7 \pm 0,2$; SHS: $3,8 \pm 0,2$; THS: $5,1 \pm 0,2$ g/100gPC/24h; $p < 0,05$, *two-way* ANOVA seguido pelo pós-teste de *Tukey*). Os grupos SDP, TDP e SHS apresentaram valores semelhantes de ingestão alimentar e os resultados são mostrados na figura 9 (painel C).

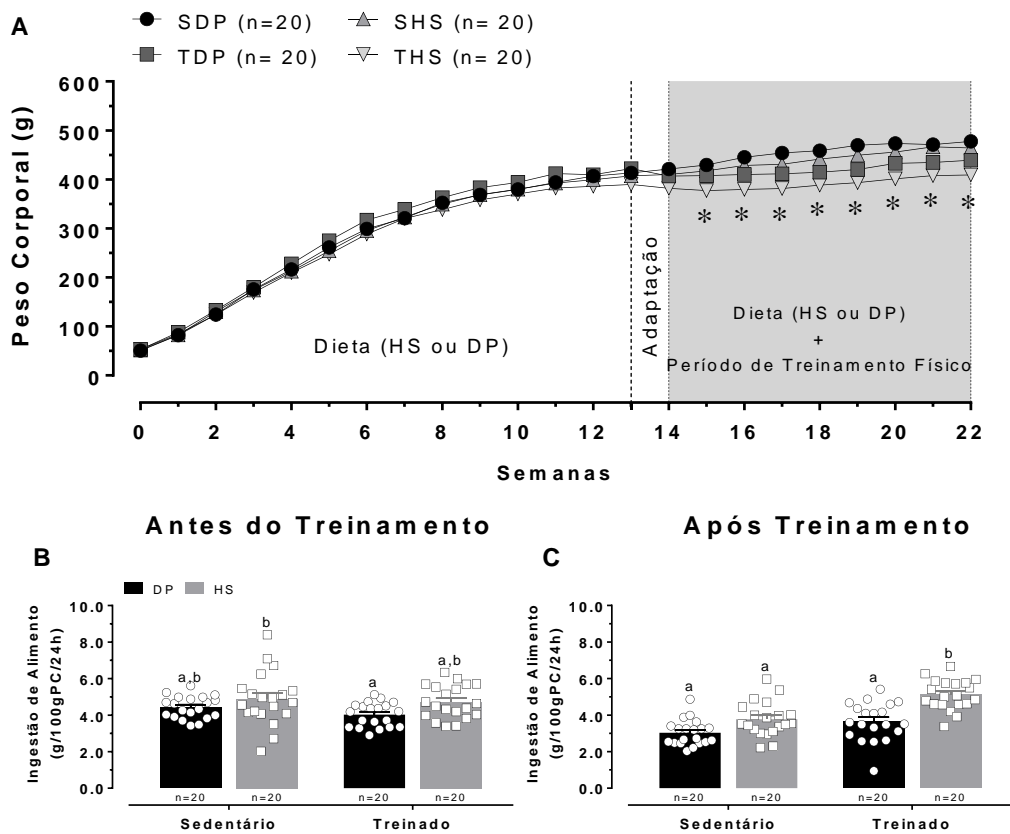


Figura 9: Peso corporal após 22 semanas do desmame (painel A) para ratos treinados e dieta padrão (TDP) e sedentários (SDP) e ratos treinados e dieta rica em sódio (THS) e sedentário (SHS) e ingestão de alimentos antes (painel B) e depois (painel C) do treinamento de natação. Para os painéis B e C, os quadrados dispersos (HS) e os círculos (DP) representam valores individuais e as barras representam os dados médios do grupo (média±SEM). As diferenças entre pares de médias são indicadas por letras diferentes no topo de cada barra. A mesma letra significa que não há diferença estatística. *Two-way* ANOVA, seguido do pós-teste de *Tukey*; $p < 0,05$. Os dados de peso corporal apresentaram distribuição não paramétrica e, portanto, pares de médias foram comparados pelo pós-teste de *Dunn* ($p < 0,05$) após *two-way* ANOVA. * diferente de grupos sedentários.

Efeitos do treinamento de natação na ingestão de água em 24 horas, volume de urina

e balanço de água: A ingestão de água foi avaliada por 24 horas em gaiolas metabólicas e, de acordo com achados anteriores, a ingestão de água foi maior em ratos que consumiam dieta rica em sódio (SHS e THS) comparado aos grupos de dietas padrão (SDP e TDP) no início (SDP: $4,3 \pm 0,3$; TDP: $5,9 \pm 0,5$; SHS: $9,5 \pm 0,3$; THS: $10,4 \pm 0,7$ mL/100g PC/24h; $p < 0,05$, *two-way* ANOVA seguido pelo pós-teste de *Tukey*) e final (SDP: $4,3 \pm 0,4$; TDP: $6,1 \pm 0,4$; SHS: $8,5 \pm 0,3$; THS: $11,3 \pm 0,4$ mL/100gPC/24h; $p < 0,05$, *two-way* ANOVA seguido pelo pós-teste de *Tukey*) do período de treinamento (figura 10, painéis A e D). No entanto, o grupo THS teve uma maior ingestão de água que todos os grupos, incluindo SHS. Além disso, o grupo TDP teve maior ingestão de água em relação ao grupo SDP, como mostrado na figura 10, painel D. Consequentemente, os volumes urinários de 24 horas de ratos alimentados com dieta rica em sódio foram maiores do que os de ratos alimentados com DP no início do treinamento (SDP: $2,7 \pm 0,2$; TDP: $3,5 \pm 0,3$; SHS: $5,1 \pm 0,3$; THS: $6,1 \pm 0,4$ mL/100gPC/24h; $p < 0,05$, *two-way* ANOVA seguido pelo pós-teste de *Tukey*), como mostrado na figura 10, painel B. Ao final do treinamento, o volume urinário permaneceu aumentado em ratos alimentados com dieta rica em sódio (figura 10, painel E). Como o treinamento físico aumentou a ingestão de água de ambos os ratos, DP e HS, o volume de urina também aumentou em ratos treinados e aumentou ainda mais em ratos THS (SDP: $1,7 \pm 0,1$; TDP: $3,0 \pm 0,2$; SHS: $4,0 \pm 0,3$; THS: $5,3 \pm 0,3$ mL/100gPC/24h; $p < 0,05$, *two-way* ANOVA seguido pelo pós-teste de *Tukey*) como mostrado na figura 10, painel E. O balanço de água foi calculado como a diferença entre a ingestão de água em 24 horas e 24 horas de volume de urina. Como na figura 10 (painéis C e F), os resultados mostraram que o balanço de água foi aumentado em ratos alimentados com dieta rica em sódio em comparação com ratos alimentados com dieta padrão na 12^a semana (SDP: $1,6 \pm 0,2$; TDP: $2,3 \pm 0,5$; SHS : $4,4 \pm 0,3$; THS: $4,0 \pm 0,4$ mL/100gPC/24h; $p < 0,05$, *two-way* ANOVA seguido pelo pós-teste de *Tukey*) e na 22^a semana (SDP: $2,5 \pm 0,4$; TDP: $3,1 \pm 0,4$; SHS: $4,5 \pm 0,4$; THS: $6,0 \pm 0,3$ mL/100gPC/24h). No entanto, os resultados também revelaram que o grupo THS apresentou maior balanço de água ($p < 0,05$, *two-way* ANOVA seguido pelo pós-teste de *Tukey*) em relação aos grupos SDP, TDP e SHS (figura 10).

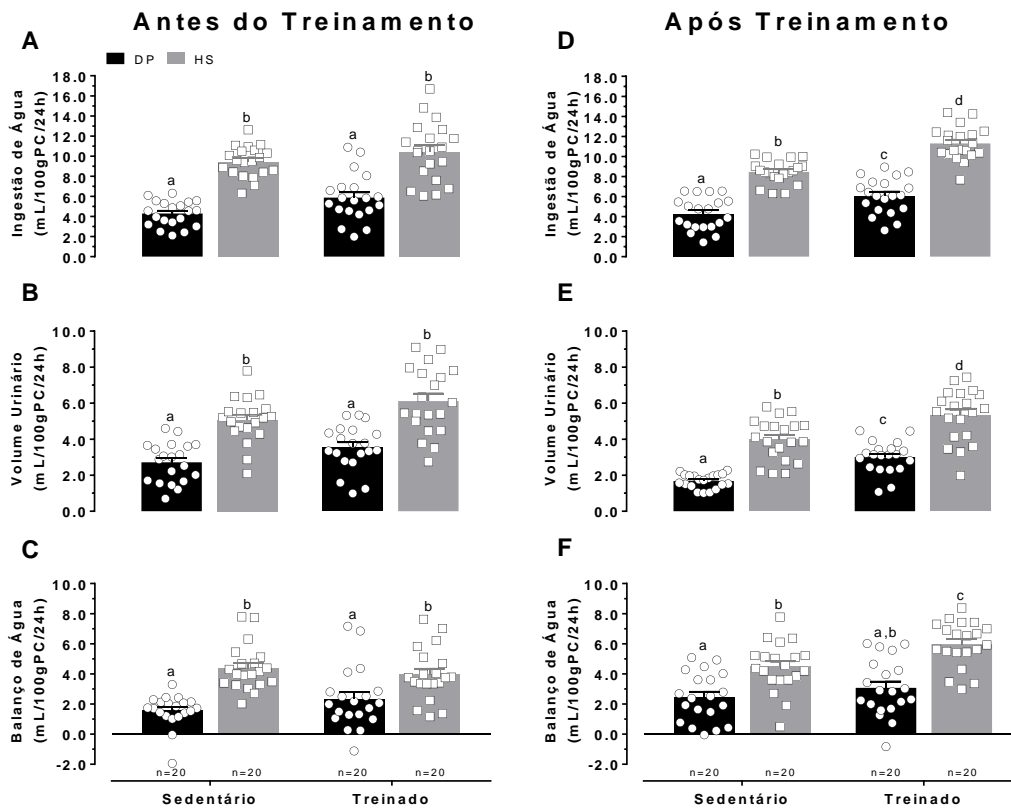


Figura 10: Ingestão de água (painel A e D), volume urinário (painel B e E) e valores de balanço hídrico (painel C e F) para ratos DP e HS antes (no final da 12ª semana) e depois (no final da 22ª semana) do treinamento de natação. As diferenças entre pares de médias são indicadas por letras diferentes no topo de cada barra. Quadrados dispersos (HS) e círculos (DP) representam valores individuais e barras representam dados médios do grupo (média±SEM). As diferenças entre pares de médias são indicadas por letras diferentes no topo de cada barra. A mesma letra significa que não há diferença estatística. *Two-way* ANOVA, seguido do pós-teste de *Tukey*; $p < 0,05$.

Efeitos do treinamento de natação na ingestão, excreção e balanço de sódio: Como esperado, a ingestão de sódio foi aumentada em ratos alimentados com dieta rica em sódio antes (SDP: $0,60 \pm 0,04$; TDP: $0,55 \pm 0,04$; SHS: $1,91 \pm 0,13$; THS: $1,84 \pm 0,08$ mmol/100gPC/24h; $p < 0,05$, *two-way* ANOVA seguido pelo pós-teste de *Tukey*) e depois (SDP: $0,44 \pm 0,03$; TDP: $0,40 \pm 0,03$; SHS: $1,38 \pm 0,13$; THS: $1,87 \pm 0,09$ mmol/100gPC/24h; $p < 0,05$, *two-way* ANOVA seguido pelo pós-teste de *Tukey*) do treinamento de natação. Como consequência da alta ingestão de sal, os ratos alimentados com dieta rica em sódio também apresentaram aumento da concentração de sódio na urina antes (SDP: $92,5 \pm 5,5$; TDP: $105,5 \pm 6,5$; SHS: $264,5 \pm 10,3$; THS: $272,0 \pm 13,6$ mmol/L; $p < 0,05$, *two-way* ANOVA seguido pelo pós-teste de *Tukey*) e após (SDP: $86,5 \pm 6,5$; TDP: $85,5 \pm 6,3$; SHS: $267,00 \pm 19,3$; THS: $301,5 \pm 13,9$ mmol/L; $p < 0,05$, *two-way* ANOVA seguido pelo pós-teste de *Tukey*). Como o protocolo de treinamento aumenta a ingestão alimentar de ratos THS, a ingestão de sódio também foi aumentada neste grupo (figura 11, painel F). Como resultado de maior volume de urina e concentração de sódio na urina (figura 11, painel I), a excreção de sódio na urina antes (SDP: $0,24 \pm 0,02$; TDP: $0,39 \pm 0,04$; SHS: $1,37 \pm 0,10$; THS: $1,67 \pm 0,15$ mmol/100gPC/24h; $p < 0,05$, *two-way* ANOVA seguido pelo pós-teste de *Tukey*) e após (SDP: $0,15 \pm 0,01$; TDP: $0,26 \pm 0,03$; SHS: $1,05 \pm 0,10$; THS: $1,60 \pm 0,12$ mmol/100gPC/24h; $p < 0,05$, *two-way* ANOVA seguido do pós-teste de *Tukey*) foi aumentada em ratos alimentados com dieta rica em sódio. Os resultados também mostraram que a ingestão e excreção de sódio dos ratos THS foi maior que a dos ratos SHS e DP (figura 11, painéis F e G). O treinamento em natação não afetou a ingestão de sódio, a concentração de sódio na urina ou a excreção de sódio em ratos com TDP (figura 11, painéis F, G e I). O balanço de sódio não foi diferente entre os grupos antes (SDP: $0,264 \pm 0,050$; TDP: $0,239 \pm 0,049$; SHS: $0,227 \pm 0,207$; THS: $0,103 \pm 0,143$ mmol/100gPC/24h; $p < 0,05$, *two-way* ANOVA seguido pelo pós-teste de *Tukey*) ou após o treinamento (SDP: $0,115 \pm 0,050$; TDP: $0,049 \pm 0,043$; SHS: $-0,195 \pm 0,138$; THS: $-0,167 \pm 0,181$ mmol/100gPC/24h; $p < 0,05$, *two-way* ANOVA seguido pelo pós-teste de *Tukey*). A concentração de potássio na urina foi semelhante entre os grupos (12 semanas - SDP: 177 ± 13 ; TDP: 175 ± 10 ; SHS: 156 ± 9 ; THS: 152 ± 7 mmol/L; 22 semanas - SDP: 167 ± 23 ; TDP: 166 ± 14 ; SHS: 136 ± 13 ; THS: 164 ± 19 mmol/L; $p < 0,05$, *two-way* ANOVA seguido pelo pós-teste de *Tukey*). O conjunto de dados está resumido na figura 11, painéis A a J.

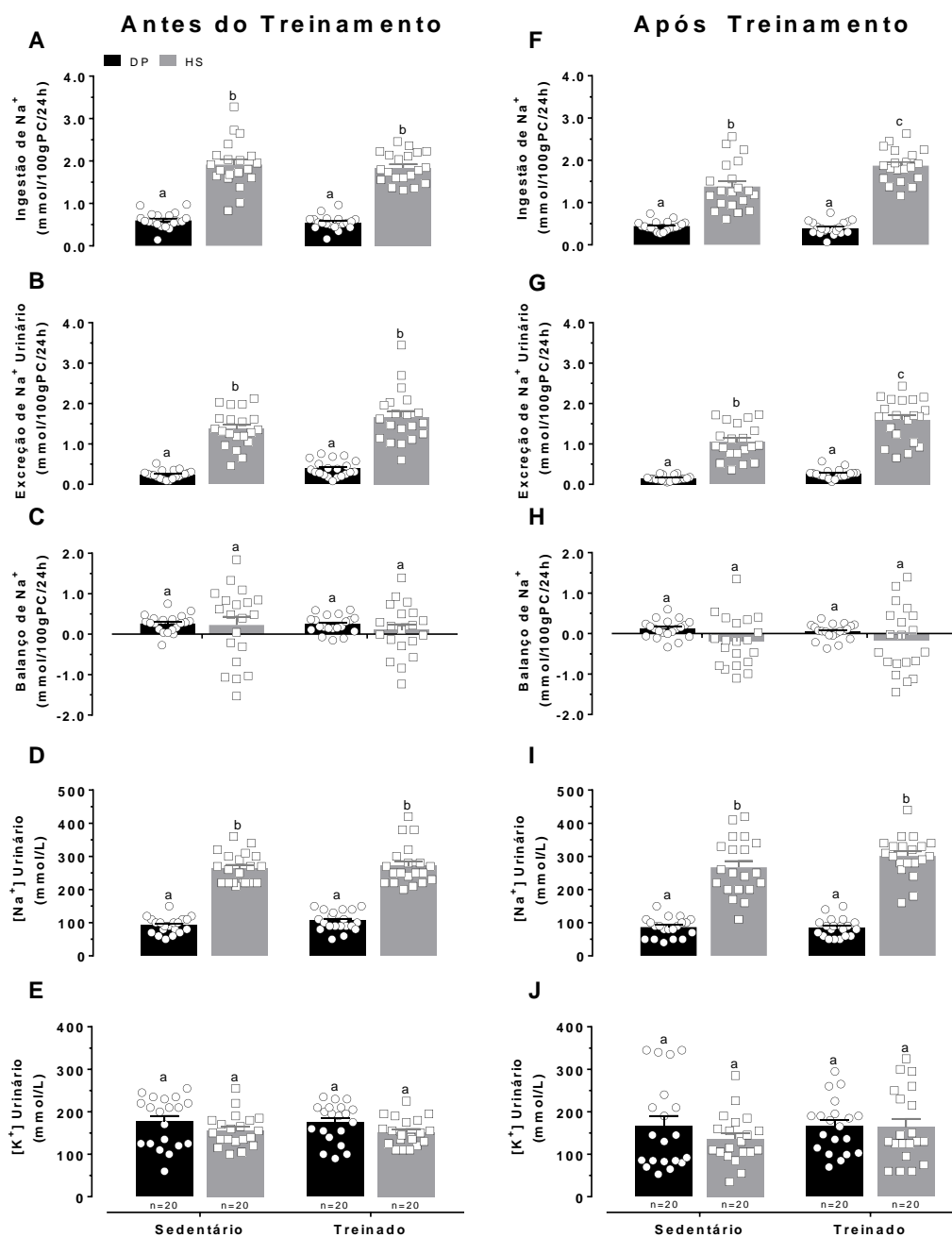


Figura 11: Ingestão de Na^+ (painel A e F), excreção de Na^+ (painel B e G), balanço de Na^+ (painel C e H), concentração de Na^+ na urina (painel D e I) e concentração de K^+ na urina (painel E e J) para ratos DP e HS (no final da 12ª semana) e após (no final da 22ª semana) o treinamento de natação. Quadrados dispersos (HS) e círculos (DP) representam valores individuais e barras representam dados médios do grupo (média \pm SEM). As diferenças entre pares de médias são indicadas por letras diferentes no topo de cada barra. A mesma letra significa que não há diferença estatística. *Two-way* ANOVA, seguida do pós-teste de Tukey; $p < 0,05$.

Efeitos do treinamento de natação na osmolalidade urinária e plasmática, clearance osmolar e de água livre: As medidas da osmolalidade revelaram que nem a dieta com alto teor de sódio nem o treinamento alteraram a osmolalidade plasmática 48 horas após a última sessão de treinamento. No entanto, a osmolalidade da urina avaliada ao longo de 24 horas foi aumentada pela dieta rica em sódio e não foi afetada pelo treinamento de natação (tabela 3). Assim, o clearance osmolar foi aumentado pela dieta rica em sódio (SDP: $35,2 \pm 2,1$; TDP: $48,9 \pm 2,6$; SHS: $83,4 \pm 4,6$; THS: $89,2 \pm 4,0$ mL/24h; $p < 0,05$, *two-way* ANOVA seguido pelo pós-teste de *Tukey*) e o clearance de água livre diminuiu ainda mais (SDP: $-19,0 \pm 1,6$; TDP: $-28,3 \pm 2,5$; SHS: $-63,9 \pm 3,5$; THS: $-54,5 \pm 3,9$ mL/24h; $p < 0,05$, *two-way* ANOVA seguido pelo pós-teste de *Tukey*) por dieta rica em sódio e não foi afetada pelo treinamento de natação (figura 12). Os dados das medidas do volume urinário também mostraram que a dieta rica em sódio aumentou o fluxo urinário, que não foi afetado pelo treinamento de natação durante as 24 horas, como mostrado na tabela 3.

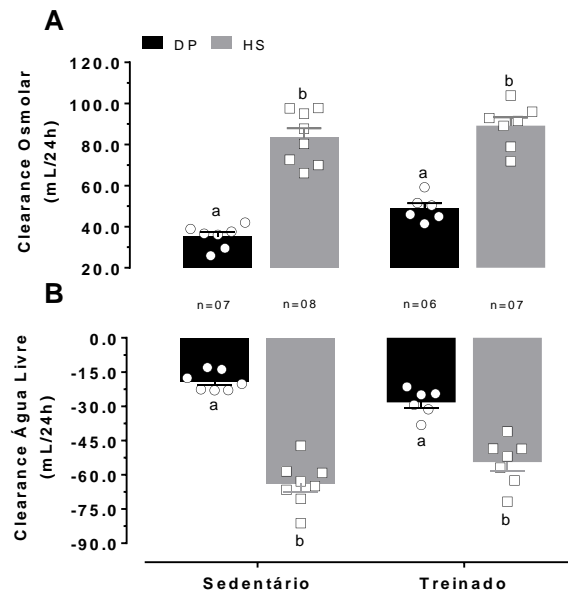


Figura 12: Clearance osmolar (painel A) e clearance de água livre (painel B) para ratos DP e HS 48 horas após a última sessão de treinamento de natação. Quadrados dispersos (HS) e círculos (DP) representam valores individuais e barras representam dados médios do grupo (média±SEM). As diferenças entre pares de médias são indicadas por letras diferentes no topo de cada barra. A mesma letra significa que não há diferença estatística. *Two-way* ANOVA, seguido do pós-teste de *Tukey*; $p < 0,05$.

Efeitos do treinamento de natação no volume circulante: Para ponderar o impacto da dieta rica em sódio e do treinamento no volume circulante, foram realizadas medições de microhematócrito, volume plasmático e volume sanguíneo antes e após o treinamento em ambas as coortes. A dieta rica em sódio não alterou o microhematócrito antes (DP: $47,4 \pm 0,8$; HS: $45,9 \pm 0,9\%$; $p < 0,05$, teste t não paramétrico de Mann - Whitney) ou depois (SDP: $45,5 \pm 0,7$; TDP: $47,4 \pm 1,3$; SHS: $45,3 \pm 0,7$; THS: $47,7 \pm 1,0\%$; $p < 0,05$, *two-way* ANOVA seguido pelo pós-teste de *Tukey*), bem como o treinamento físico. Além disso, o volume plasmático circulante não foi afetado pela dieta rica em sódio antes (DP: $5,53 \pm 0,31$; HS: $5,87 \pm 0,25$ mL/100gPC; $p < 0,05$, *two-way* ANOVA seguido pelo pós-teste de *Tukey*) ou após (SDP: $7,20 \pm 0,96$; TDP: $7,15 \pm 0,92$; SHS: $7,40 \pm 1,38$; THS: $7,59 \pm 1,48$ mL/100gPC; $p < 0,05$, *two-way* ANOVA seguido pelo pós-teste de *Tukey*). Dessa forma, o volume sanguíneo não foi afetado pela dieta rica em sódio antes (DP: $10,51 \pm 0,53$; HS: $10,86 \pm 0,39$ mL/100gPC; $p < 0,05$, *two-way* ANOVA seguido pelo pós-teste de *Tukey*) após (SDP: $13,16 \pm 0,42$; TDP: $13,56 \pm 0,41$; SHS: $13,52 \pm 0,75$; THS: $14,51 \pm 0,93$ mL/100gPC; $p < 0,05$, *two-way* ANOVA seguido do pós-teste de *Tukey*). O treinamento não afetou nenhum dos parâmetros mencionados acima. O conjunto de dados está resumido na figura 13.

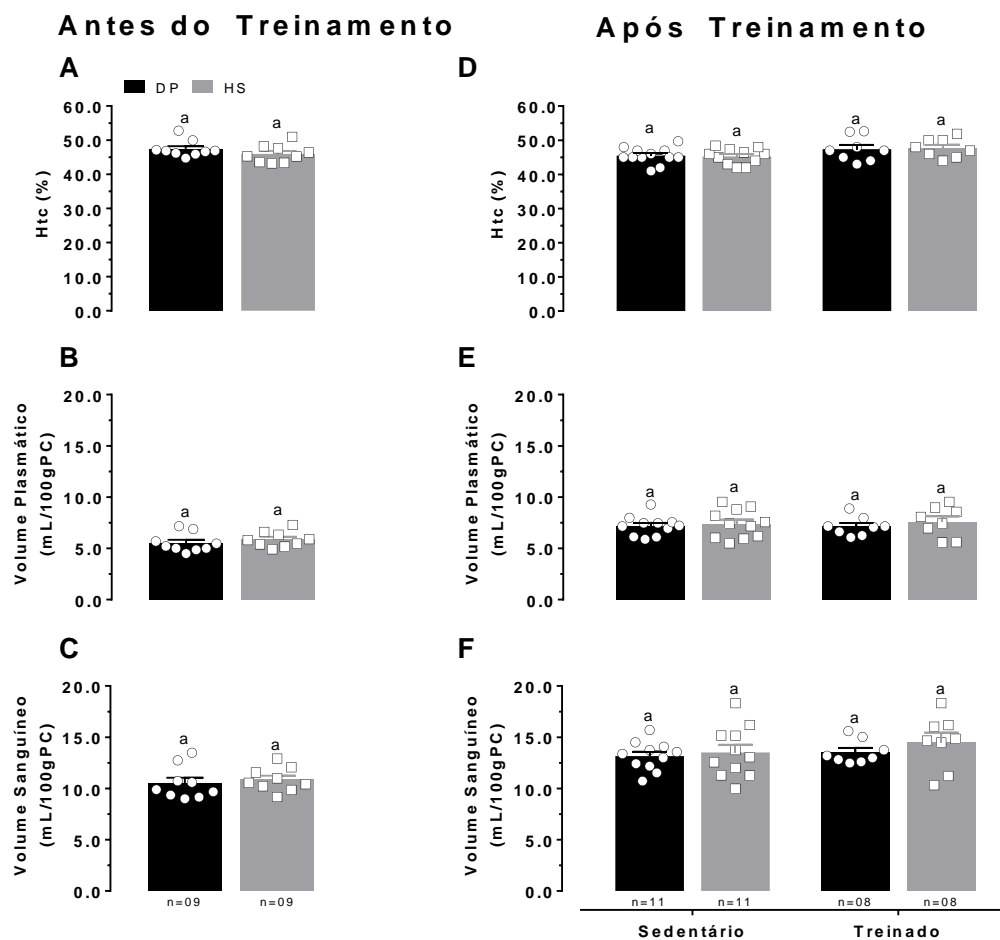


Figura 13: Microhematócrito (painel A e D), volume plasmático (painel B e E) e volume sanguíneo (painel C e F) para ratos DP e HS antes (na 12^a semana) e 48 horas após a última sessão de treinamento de natação. Quadrados dispersos (HS) e círculos (DP) representam valores individuais e barras representam dados médios do grupo (média±SEM). A mesma letra no topo de cada barra significa que não há diferença estatística. *Two-way* ANOVA, seguido do pós-teste de *Tukey*; $p < 0,05$.

Efeitos da dieta rica em sódio e do treinamento de natação na estrutura renal: dados de observações gerais e análises morfométricas realizadas em lâminas coradas com H&E mostraram que a espessura da cápsula de *Bowman* nos ratos SHS estava aumentada quando comparada aos grupos SDP, TDP e THS (SDP: $1,91 \pm 0,09$; TDP: $1,92 \pm 0,15$; SHS: $2,66 \pm 0,15$; THS: $2,06 \pm 0,17$ μm ; $p < 0,05$, *two-way* ANOVA seguido pelo pós-teste de *Tukey*) e que a dieta rica em sódio aumentou a índice de glomerulosclerose em ratos sedentários (SDP: $0,050 \pm 0,019$; SHS: $0,194 \pm 0,020$; $p < 0,05$, *two-way* ANOVA seguido pelo pós-teste de *Tukey*), mas não em ratos treinados em comparação ao SDP (SDP: $0,050 \pm 0,019$; TDP: $0,092 \pm 0,044$; THS: $0,100 \pm 0,031$; $p < 0,05$, *two-way* ANOVA seguido pelo pós-teste de *Tukey*). Não foi encontrada redução significativa no índice de glomerulosclerose em ratos THS em comparação com SHS, sugerindo que o treinamento em natação não foi eficaz na reversão da glomerulosclerose induzida por sódio (figura 14, painéis A, B, C, D, I e J). O número total de núcleos celulares nas lâminas não foi diferente entre os grupos (SDP: 459 ± 23 ; TDP: 472 ± 13 ; SHS: 514 ± 21 ; THS: 463 ± 14 núcleos de células; $p < 0,05$, *two-way* ANOVA seguido pelo pós-teste de *Tukey*). Peso do rim direito (SDP: $1,44 \pm 0,05$; TDP: $1,47 \pm 0,09$; SHS: $1,37 \pm 0,07$; THS: $1,59 \pm 0,11$ g; $p < 0,05$, *two-way* ANOVA seguido pelo pós-teste de *Tukey*) e relação do peso renal/ peso corporal (SDP: $3,0 \pm 0,2$; TDP: $3,4 \pm 0,3$; SHS: $3,1 \pm 0,2$; THS: $3,8 \pm 0,3$ mg/gPC; $p < 0,05$, *two-way* ANOVA seguido pelo pós-teste de *Tukey*) também foi avaliado e não foi encontrada diferença entre os grupos. Observações gerais e análises morfométricas realizadas nas lâminas coradas com tricrômico de Masson mostraram que a fração da matriz extracelular do tecido total de SHS (SDP: $0,0016 \pm 0,0002$; TDP: $0,0020 \pm 0,0001$; SHS: $0,0037 \pm 0,0002$; THS: $0,0024 \pm 0,0001\%$; $p < 0,05$, *two-way* ANOVA seguido pelo pós-teste de *Tukey*) e glomérulos (SDP: $3,82 \pm 0,35$; TDP: $5,03 \pm 0,45$; SHS: $9,69 \pm 0,92$; THS: $5,59 \pm 0,38\%$; $p < 0,05$, *two-way* ANOVA seguido pelo pós-teste de *Tukey*) aumentou quando comparada aos grupos SDP, TDP e THS (figura 14, painéis E, F, G, H, L e M).

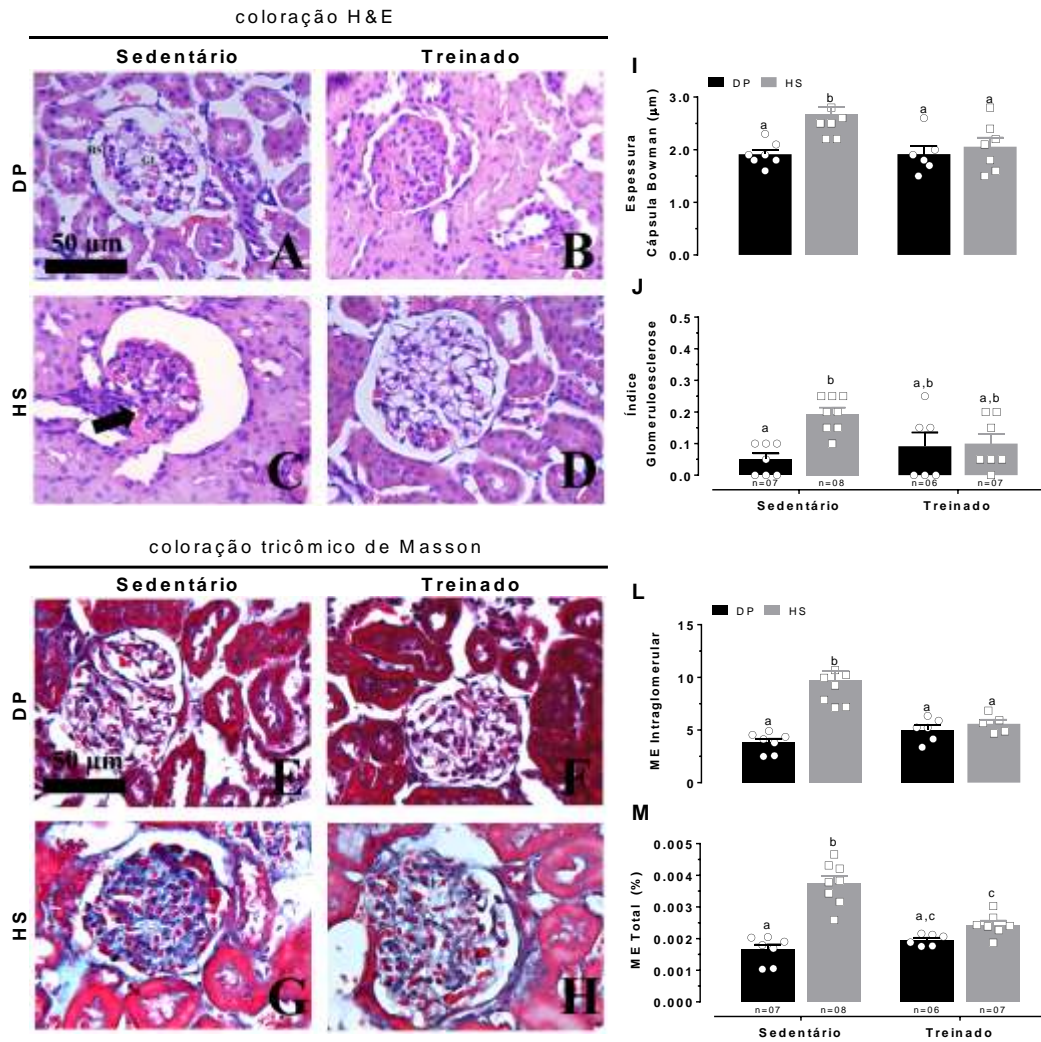


Figura 14: Análise morfométrica de cortes corados com hematoxilina-eosina (H&E, painéis A, B, C, D, I e J) e corados com tricômico de Masson (painéis E, F, G, H, L e M) de ratos DP e HS, treinados e não treinado (sedentário). Quadrados dispersos (HS) e círculos (DP) representam valores individuais e barras representam dados médios do grupo (média±SEM). As diferenças entre pares de médias são indicadas por letras diferentes no topo de cada barra. A mesma letra significa que não há diferença estatística. *Two-way* ANOVA, seguido do pós-teste de *Tukey*; $p < 0,05$. ME = matriz extracelular; GL = glomérulo; EB = espaço de *Bowman*; glomérulo esclerótico é indicado pela seta preta.

Efeitos do treinamento de natação nos parâmetros cardiovasculares: quatro dias após a última sessão de treinamento, as medidas diretas da PA em cada grupo revelaram que os níveis médios de PAM do grupo SHS eram maiores do que os encontrados no SDP, TDP e THS (SDP: $109,0 \pm 1,3$; TDP: $110,5 \pm 2,7$; SHS: $124,1 \pm 1,3$; THS: $111,8 \pm 2,0$ mmHg; $p < 0,05$, *two-way* ANOVA seguido pelo pós-teste de *Tukey*; tamanho do efeito de *Cohen* de 3,31 para SDP/SHS). Por outro lado, o treinamento físico por 9 semanas foi eficaz na normalização da PAM do grupo THS (tamanho do efeito de *Cohen* de 2,35 para SHS/THS) quando os níveis de PA foram comparados entre os outros grupos, como mostra a figura 15 (painel A). Nesse sentido, PAS (SDP: $136,1 \pm 2,9$; TDP: $138,1 \pm 3,4$; SHS: $153,2 \pm 1,6$; THS: $141,1 \pm 2,4$ mmHg; $p < 0,05$, *two way* ANOVA seguido pelo pós-teste de *Tukey*; tamanho do efeito de *Cohen* de 1,91 para SDP/SHS) e pressão arterial diastólica (PAD) (SDP: $93,2 \pm 2,5$; TDP: $95,6 \pm 1,7$; SHS: $102,8 \pm 1,5$; THS: $94,7 \pm 1,7$ mmHg; $p < 0,05$, *two-way* ANOVA seguido pelo pós-teste de *Tukey*; o tamanho do efeito de *Cohen* de 1,23 para SDP/SHS) do grupo SHS foi superior ao encontrado nos grupos SDP, TDP e THS (figura 15, painéis B e C). Os dados também mostraram que a dieta rica em sódio não alterou os níveis da FC e que o treinamento de natação levou a uma pequena bradicardia no SDP em comparação ao TDP (SDP: 406 ± 22 ; TDP: 343 ± 6 ; SHS: 382 ± 8 ; THS: 357 ± 13 bpm; $p < 0,05$, *two-way* ANOVA seguido pelo pós-teste de *Tukey*; tamanho do efeito de *Cohen* de 1,02 para SDP/TDP), como mostra a figura 15 (painel D).

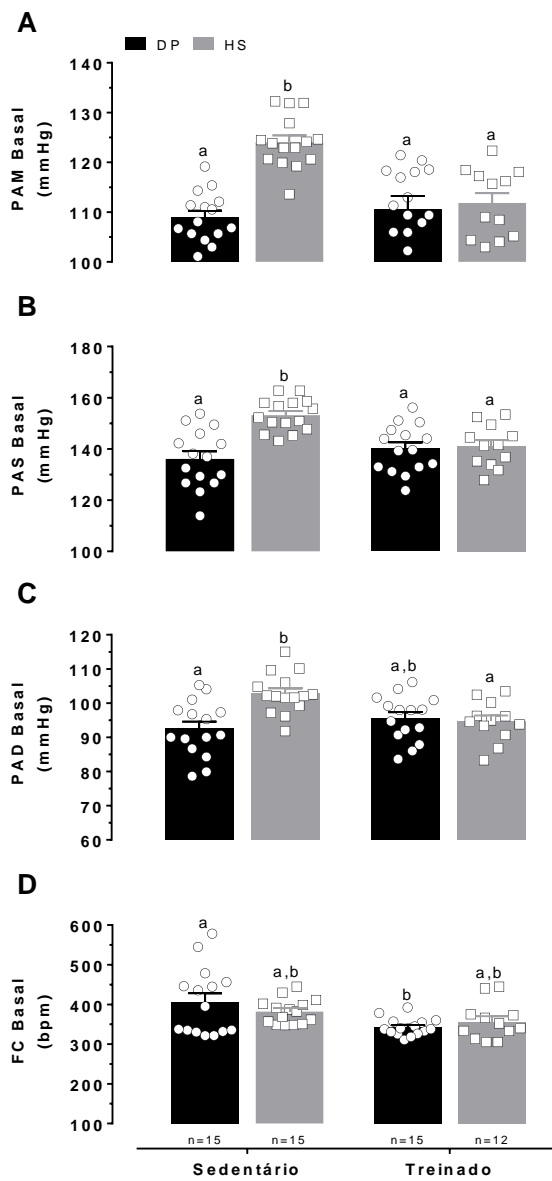


Figura 15: Pressão arterial média em repouso (PAM; painel A), pressão sistólica (PAS; painel B), pressão diastólica (PAD; painel C) e frequência cardíaca (FC; painel D) para ratos DP e HS medidas 4 dias após a última sessão de treinamento de natação. Quadrados dispersos (HS) e círculos (DP) representam valores individuais e barras representam dados médios do grupo (média±SEM). As diferenças entre pares de médias são indicadas por letras diferentes no topo de cada barra. A mesma letra significa que não há diferença estatística. *Two-way ANOVA*, seguido do pós-teste de *Tukey*; $p < 0,05$.

Efeitos do treinamento de natação na resposta pressórica à injeção de hexametônio:

Para avaliar indiretamente a contribuição do tônus simpático para os níveis pressóricos entre os grupos, foi utilizado o antagonista nicotínico cloreto de hexametônio (20 mg/kg) como ganglionar bloqueador. Os resultados mostraram que a injeção de hexametônio produziu uma queda consistente na PA de todos os grupos, como mostrado na figura 16, painéis A e B. A queda na PAM para o grupo SHS foi maior após a injeção de hexametônio, quando comparado aos grupos SDP, TDP e THS (SDP: $-38,74 \pm 2,14$; TDP: $-40,08 \pm 2,53$; SHS: $-53,76 \pm 3,23$; THS: $-40,20 \pm 4,37$ mmHg; $p < 0,05$, *two-way* ANOVA seguido pelo pós-teste de *Tukey*; efeito do tamanho *Cohen* de 2,12 para SDP/SHS). Por outro lado, a queda da PAM no grupo THS após a injeção de hexametônio foi semelhante à encontrada nos grupos SDP e TDP e menor que a encontrada no grupo SHS (tamanho do efeito de *Cohen* de 1,43 para SHS/THS). Não foram encontradas alterações significativas na resposta da FC à injeção intravenosa de hexametônio. Os dados de resumo são mostrados na figura 16.

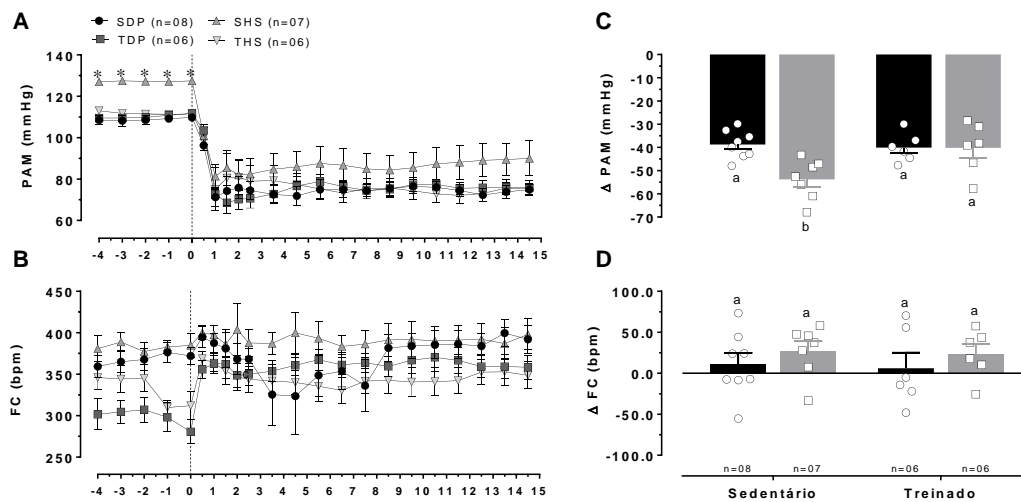


Figura 16: Pressão arterial média (PAM; painel A) e frequência cardíaca (FC; painel B) antes e após injeção intravenosa de cloreto de hexametônio (20 mg/kg) em ratos treinados dieta padrão (TDP) e sedentários (SDP) e treinados dieta rica em sódio (THS) e sedentários (SHS) 4 dias após a última sessão de treinamento de natação. As mudanças máximas na PAM e na FC devido ao hexametônio foram calculadas e expressas como Δ PAM (painel C) e Δ FC (painel D), respectivamente. Para os painéis C e D, os quadrados dispersos (HS) e os círculos (DP) representam valores individuais e as barras representam os dados médios do grupo (média \pm SEM). As diferenças entre pares de médias são indicadas por letras diferentes no topo de cada barra. A mesma letra significa que não há diferença estatística. *SHS diferente de todos os outros grupos. *Two-way* ANOVA, seguido do pós-teste de *Tukey*; $p < 0,05$.

Efeitos do treinamento de natação no equilíbrio autonômico: Para avaliar o equilíbrio autonômico para o coração, foram avaliadas as variabilidades no domínio do tempo e da frequência do intervalo de pulso e PAS. A análise espectral do intervalo sistólico mostrou que o grupo SHS apresentava o componente oscilatório do espectro de frequência muito baixa (VLF) maior que todos os outros grupos (tabela 2). O grupo SHS também teve o componente oscilatório de alta frequência (HF) menor do que todos os outros grupos, como mostrado na tabela 2. A razão LF/HF para ratos SHS foi maior que todos os outros grupos e o treinamento em natação diminuiu a razão LF/HF de ratos alimentados com dieta rica em sódio (tabela 2). A variabilidade no domínio da frequência da PAS revelou que o componente oscilatório do espectro de frequência muito baixa (VLF) foi maior no grupo SHS e que o componente oscilatório do espectro de alta frequência (HF) foi aumentado pelo treinamento de natação em ambos, DP e HS (tabela 2). A avaliação da variabilidade no domínio do tempo pelo quadrado médio das diferenças sucessivas (RMSSD) mostrou que a variabilidade do SHS foi menor quando comparada a todos os outros grupos (tabela 2). A avaliação espontânea do barorreflexo pelo método de sequência mostrou que o ganho espontâneo geral de barorreflexo foi menor nos ratos SHS em comparação com os grupos SDP e TDP e que o treinamento em natação foi capaz de restaurar o ganho espontâneo de barorreflexo de ratos alimentados com dieta rica em sódio (tabela 2).

Tabela 2: Análise da variabilidade no domínio do tempo e da frequência do intervalo cardíaco (IC) e pressão arterial sistólica (PS) e ganho espontâneo de barorreflexo no final do período de treinamento para ratos alimentados com dietas padrão e com alto teor de sódio por 22 semanas.

	<i>Grupo Dieta Padrão (DP)</i>		<i>Grupo Dieta High-sodium (HS)</i>	
	<i>Sedentário (SDP; n=06)</i>	<i>Treinado (TDP; n=06)</i>	<i>Sedentário (SHS; n=06)</i>	<i>Treinado (THS; n=06)</i>
RMSSD IC (ms)	8.92±0.62	6.29±0.83	3.94±0.20*	6.41±0.85
VLF power IC (%)	25.33±4.06	34.50±6.64	58.17±2.44*	37.00±5.62
LF power IC (%)	11.17±0.79	11.33±1.41	9.67±0.84	9.17±0.79
HF power IC (%)	33.00±1.23	52.50±3.18†	19.50±0.76*	54.67±5.28†
LF/HF ratio IC	0.34±0.03	0.20±0.03†	0.49±0.04*	0.21±0.02†
VLF power PS (%)	29.50±2.14	27.17±1.35	54.17±1.92*	28.83±0.94
LF power PS (%)	51.67±5.07	48.83±3.19	44.83±4.44	38.33±3.05
HF power PS (%)	11.83±0.94	18.67±0.71†	9.16±0.65	17.67±0.66†
Ganho médio barorreflexo espontâneo (ms/mmHg)	2.49±0.29	2.24±0.14	0.67±0.14*	2.72±0.24

Os espectros para séries temporais de intervalo cardíaco e pressão arterial sistólica foram obtidos pelo software Cardioseries (v2.4) e divididos em três faixas principais de frequências (frequência muito baixa - a VLF variou de 0,0 a 0,2 Hz; baixa frequência - LF 0,2 a 0,75 Hz ; alta frequência - HF 0,75 a 3,00 Hz). A potência média foi calculada para cada banda e os dados são expressos como a porcentagem da potência total no espectro. O ganho espontâneo de barorreflexo também foi calculado pelo software Cardioseries (v2.4) com base nos dados de pressão arterial sistólica e intervalo cardíaco. O quadrado médio da raiz dos dados das diferenças sucessivas (RMSSD) e VLF PS (%) apresentou distribuição não paramétrica e, portanto, pares de médias foram comparados pelo pós-teste de *Dunn* ($p < 0,05$) após *one-way* ANOVA. VLF IC (%), LF IC (%), HF IC (%), LF PS (%), HF PS (%) e ganho espontâneo de barorreflexo exibiram distribuição paramétrica e, portanto, pares de médias foram comparados pelo pos-teste de *Tukey* ($p < 0,05$) após *one-way* ANOVA. *diferente de todos os outros grupos. † diferente dos grupos sedentários (SDP e SHS).

Efeitos da dieta rica em sódio e do treinamento de natação nos parâmetros bioquímicos da função renal: A análise bioquímica foi realizada em amostras de plasma e urina de ratos no final do treinamento. Os resultados mostraram que a dieta rica em sódio aumentou a osmolaridade urinária (50% para SHS e 33% para THS), fluxo urinário (65% para SHS e 75% para THS) e excreção de proteínas (156% para SHS e 106% para THS), e nenhum desses parâmetros foi restaurado ao normal pelo treinamento em natação. Os dados estão resumidos na tabela 3. Osmolalidade plasmática, concentração de proteínas na urina, creatinina plasmática, creatinina na urina e clearance de creatinina não foram diferentes entre os grupos (tabela 3).

Tabela 3: Triagem da função renal e avaliação da osmolalidade urinária, osmolaridade plasmática, fluxo urinário, concentração e excreção de proteínas na urina, concentração plasmática e urinária de creatinina e clearance de creatinina para ratos treinados e sedentários após o período de treinamento (22 semanas sob dieta).

	<i>Grupo Dieta Padrão (DP)</i>		<i>Grupo Dieta High-sodium (HS)</i>	
	<i>Sedentário (SDP; n=07)</i>	<i>Treinado (TDP; n=07)</i>	<i>Sedentário (SHS; n=06)</i>	<i>Treinado (THS; n=06)</i>
Osmolalidade Urinária (mOsmol/kg)	657±31	689±24	986±32*	914±23*
Osmolalidade Plasmática (mOsmol/kg)	301±1	292±5	298±3	300±1
Fluxo Urinário (mL/min)	0.011±0.0006	0.014±0.0001	0.017±0.0005*	0.020±0.0007*
Conc. Proteína Urinária (mg/dL)	105.89±15.93	99.03±12.62	89.79±5.32	98.37±11.41
Excreção Proteína Urinária (mg/24h)	11.57±1.93	13.59±1.70	29.57±2.69*	27.97±3.10*
Creatinina Plasmática (mg/dL)	0.53±0.02	0.53±0.02	0.59±0.03	0.55±0.03
Creatinina Urinária (mg/dL)	52.08±11.55	53.92±7.80	48.37±7.86	48.42±11.54
Clearance de Creatinina (mL/min)	1.20±0.06	1.36±0.08	1.38±0.05	1.49±0.10

Os dados são expressos como média±erro padrão da média (SEM) e os pares de médias foram comparados pelo pós-teste de *Tukey* ($p < 0,05$) após *two-way* ANOVA.

A excreção de proteínas na urina foi comparada por *two-way* ANOVA e revelou que o treinamento físico não afetou a excreção de proteínas em ambas as coortes (DP e HS).

* diferente de SDP e TDP.

Efeitos da dieta rica em sódio e do treinamento de natação na concentração de Na⁺ e K⁺ no plasma e no LCR: Consistentemente com achados anteriores de nosso grupo (Gomes et al., 2017), a dieta rica em sódio foi associada a um aumento na concentração de Na⁺ do LCR no grupo SHS, como mostrado na figura 17 (painel A). Como os resultados também mostraram, as 9 semanas de treinamento de natação foram eficazes na restauração da concentração de Na⁺ no LCR de volta aos níveis normais, mesmo com a continuidade da dieta com alto teor de sódio em todo o protocolo de treinamento (SDP: 139,9±0,5; TDP: 140,2±0,6; SHS: 145,6±0,5; THS: 141,9±0,4 mmol/L; p <0,05, *two-way* ANOVA seguido pelo pós-teste de *Tukey*; tamanho do efeito *Cohen* de 6,00 para SDP/SHS e 4,00 para a redução no grupo SHS/THS). Por outro lado, a concentração de K⁺ no LCR não foi diferente entre os grupos (SDP: 2,8±0,1; TDP: 2,6±0,2; SHS: 2,7±0,1; THS: 2,9±0,2 mmol/L; p <0,05, *two-way* ANOVA seguido do pós-teste de *Tukey*) (figura 17, painel B). Não foram detectadas diferenças para o Na⁺ plasmático (SDP: 144,2±2,5; TDP: 144,4±2,2; SHS: 151,3±2,8; THS 149,3±1,9 mmol/L; p <0,05, *two-way* ANOVA seguido pelo pós-teste de *Tukey*) ou concentrações de K⁺ (SDP: 4,0±0,2; TDP: 4,2±0,3; SHS: 4,7±0,3; THS: 4,3±0,1 mmol/L; p <0,05, *two-way* ANOVA seguido pelo pós-teste de *Tukey*) entre grupos (figura 17, painéis C e D).

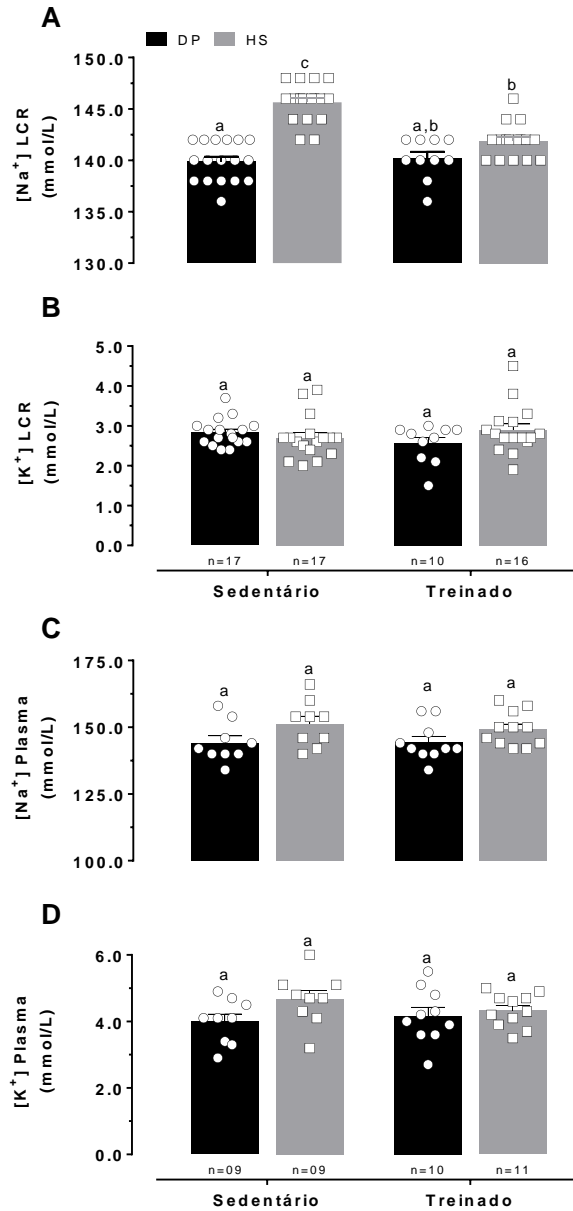


Figura 17: Concentrações de LCR e sódio plasmático ([Na⁺]; painel A e C) e potássio ([K⁺]; painel B e D) para ratos DP e HS 4 dias após a última sessão de treinamento em natação. Quadrados dispersos (HS) e círculos (DP) representam valores individuais e barras representam dados médios do grupo (média±SEM). As diferenças entre pares de médias são indicadas por letras diferentes no topo de cada barra. A mesma letra significa que não há diferença estatística. *Two-way ANOVA*, seguido do pós-teste de *Tukey*; $p < 0,05$.

6 DISCUSSÃO

A ingestão de sódio acima das necessidades diárias do corpo, aqui chamada de alta ingestão de sódio, é uma questão nutricional que apresenta uma ampla variedade de desafios contra-regulatórios para o corpo. Portanto, não surpreende o fato de vários problemas de saúde estarem associados ao alto consumo e manuseio de sal pelo organismo, principalmente aqueles relacionados aos sistemas cardiovascular e renal. Mostramos anteriormente que ratos alimentados com dietas com alto teor de sal (com cargas salinas equivalentes às consumidas por seres humanos) do desmame até 12 semanas produziram um aumento significativo na pressão sanguínea desses ratos e que esse aumento está associado a mecanismos neurogênicos, e não a danos renais (Gomes et al., 2017). Aqui, estendemos a exposição à dieta rica em sódio por mais 10 semanas e observamos aproximadamente o mesmo aumento da PA no final desse período. Além disso, os resultados também mostraram que nove semanas de treinamento em natação foram capazes de normalizar a PA de ratos que consumiam dieta rica em sódio, juntamente com outras alterações que podem revelar novos mecanismos potenciais pelos quais o exercício físico produz seus efeitos benéficos no sistema cardiovascular.

O protocolo de treinamento empregado neste estudo foi definido como um treinamento aeróbico e de baixa intensidade, uma vez que os animais nadavam sem carga de trabalho adicional, o que corresponde à intensidade abaixo do limiar anaeróbico em ratos ou exercício submáximo (Gobatto et al., 2001). Foi discutido e proposto que o treinamento físico de baixa intensidade é mais eficaz na redução dos níveis pressóricos elevados do que o treinamento físico de alta intensidade em ratos espontaneamente hipertensos (SHR) (Krieger et al., 1999). Também foi demonstrado que a intensidade moderada é eficaz na redução da pressão sanguínea de ratos sensíveis ao sal, ratos Dahl sal sensíveis (Shepherd et al., 1982). Além disso, o treinamento físico de baixa intensidade está associado à recuperação da sensibilidade barorreflexa diminuída em ratos hipertensos (SHR), indicando que, pelo menos em parte, os efeitos benéficos do treinamento físico na PA podem depender de mecanismos neurogênicos (Krieger, Da Silva, & Negrao, 2001; O. B. Neto et al., 2017; Silva et al., 1997). Esses achados fundamentaram nossa escolha para um treinamento físico de baixa intensidade, principalmente porque os mecanismos neurogênicos parecem desempenhar um papel

importante no modelo de hipertensão dependente de sódio usado neste estudo (Gomes et al., 2017).

Para validar o processo de treinamento e confirmar a eficácia do protocolo utilizado neste estudo, foram utilizadas duas avaliações do treinamento físico: tempo de exaustão e mensuração do lactato sanguíneo. Esses parâmetros estão bem estabelecidos na literatura como bons marcadores de variáveis de desempenho para demonstrar capacidade aeróbica e anaeróbica (Beck, De Araujo, Menezes Scariot, Masselli dos Reis, & Gobatto, 2014; Gobatto et al., 2001). Os grupos treinados apresentaram maior tempo de exaustão final e Δ TE positivo, sugerindo que o protocolo aqui utilizado foi eficaz para melhorar o desempenho físico de animais treinados. Casimiro-Lopes et al. (2012) aplicaram esse mesmo protocolo de exaustão que demonstrou com sucesso melhora no desempenho de animais treinados (Casimiro-Lopes et al., 2012).

Os testes de exaustão podem ser realizados com uma carga aumentada ao longo do tempo de teste ou com uma carga total presa à cauda do animal (Casimiro-Lopes et al., 2012; Gobatto et al., 2001). Como o protocolo de treinamento realizado neste estudo não utilizou carga, o teste de exaustão escolhido foi aquele que utilizou carga fixa, que é a abordagem mais próxima ao tipo de treinamento utilizado neste estudo (Casimiro-Lopes et al., 2012). Além disso, vale ressaltar que, até a 13^a semana, os valores do tempo de exaustão foram semelhantes entre os grupos, mostrando que a dieta com sobrecarga de sódio não alterou a aptidão física desses animais até aquele momento. Estudos experimentais também mostraram que a avaliação da concentração de lactato sanguíneo é uma ferramenta importante para avaliar a eficácia de um protocolo de treinamento físico (Gobatto et al., 2001). A menor concentração de lactato sanguíneo ao final do protocolo de exaustão em grupos treinados corroborou com os resultados do tempo final de exaustão e Δ TE positivo.

O treinamento está geralmente associado ao aumento da depuração do lactato sanguíneo, juntamente com o aumento do esforço em comparação com ratos sedentários, corroborando os resultados encontrados aqui. Sabe-se que a taxa de liberação de lactato sanguíneo em ratos Wistar machos adultos sedentários que passam por testes de natação com cargas crescentes atinge seu máximo com cargas de trabalho de cerca de 6% do peso corporal (Gobatto et al., 2001). Como a carga de trabalho utilizada no teste de exaustão foi de 5% do peso corporal, a determinação do lactato sanguíneo foi realizada em um teste subliminar. A dieta rica em sódio não afetou esses marcadores de treinamento no final do

treinamento, sugerindo que a ingestão alta de sódio pode não interferir nas melhorias no desempenho físico adquiridas com o treinamento físico neste modelo. Com base nos resultados, o protocolo de treinamento utilizado neste estudo pode ser considerado eficaz e os animais submetidos a esse protocolo, treinados.

A dieta rica em sódio não afetou o crescimento corporal, nem a ingestão de alimentos nas 13 semanas anteriores ao treinamento, como demonstrado pela avaliação do peso corporal ao longo das semanas. Além disso, ratos treinados apresentaram menor ganho de peso corporal durante o período de treinamento, independentemente da dieta consumida. Os mamíferos mantêm a homeostase energética através de um equilíbrio entre a ingestão de energia e o gasto de energia, o que influencia o peso corporal. O gasto energético é aumentado pelo treinamento físico e pode ser acompanhado por um aumento na ingestão de alimentos, como forma de o corpo compensar o déficit de energia em ratos treinados. No entanto, quando a ingestão alimentar de ratos treinados foi avaliada no final do período de treinamento, os resultados mostraram que apenas os ratos THS apresentam maior ingestão alimentar quando comparados aos outros grupos. Os ratos como do grupo TDP tiveram ingestão alimentar equivalente (corrigida pelo peso corporal) a outros grupos, sugerindo que o treinamento em natação por si só não está estimulando o aumento da ingestão alimentar. Parece que o protocolo de treinamento de natação utilizado aqui pode desencadear alterações no controle da ingestão de alimentos quando combinado com uma dieta rica em sal.

Dados da literatura indicam que o exercício forçado, como corrida intensa em esteira ou natação extenuante, resulta em apetite reduzido, ingestão de alimentos e peso corporal em ratos machos (J. A. F. Stevenson, B. M. Box, V. Feleki, & J. R. Beaton, 1966; Richard & Rivest, 1989) indicando que mudanças induzidas pelo exercício na ingestão de alimentos podem não estar associadas apenas ao balanço energético. Por outro lado, diferentemente do exercício forçado, o exercício voluntário (baixa intensidade) diminui a ingestão de alimentos apenas a curto prazo (nos primeiros 5 a 10 dias) (Kawaguchi, Scott, Moran, & Bi, 2005; Levitsky, 1970; N. Zhang & Bi, 2018). Posteriormente, a ingestão de alimentos é restaurada ao normal ou ligeiramente aumentada devido ao exercício (N. Zhang & Bi, 2018). Em humanos, o exercício moderado em esteira pode reduzir os níveis circulantes de grelina (King, Miyashita, Wasse, & Stensel, 2010; King et al., 2011), um hormônio que estimula a ingestão de alimentos. Por outro lado, também foi demonstrado que a dieta rica em sal aumenta os níveis circulantes de grelina em humanos

(Y. Zhang et al., 2016), o que poderia ser interpretado como um fator que estimula a ingestão de alimentos. No entanto, o grupo SHS não teve aumento na ingestão de alimentos, sugerindo que a dieta rica em sódio usada neste estudo pode não aumentar os níveis de grelina ao final das 22 semanas por si só. No entanto, o exercício aeróbico de baixa intensidade apenas alterou a ingestão de alimentos em ratos HS, sugerindo que uma interação entre o treinamento de natação e a dieta rica em sódio pode estar afetando a ingestão de alimentos por mecanismos ainda não totalmente compreendidos.

As medidas de ingestão de água e volume urinário mostraram aumento do fluxo de água através do corpo de ratos alimentados com dieta rica em sódio, como relatado anteriormente (Gomes et al., 2017) nos dois momentos, antes e após o treinamento. Como muito bem aceito por vários autores, espera-se que um aumento na ingestão de sal produza um aumento na ingestão de água, para que a osmolalidade interna possa ser mantida constante (Bourque, 2008). Além disso, o treinamento de natação fez com que os ratos TDP e THS bebesses mais água do que os respectivos controles sedentários, mostrando que o exercício parece influenciar o comportamento da ingestão de água nesses animais. Dados experimentais indicaram que ratos submetidos a exercícios em esteira com intensidade progressiva apresentaram aumento significativo nos níveis de proteína e hematócrito 1 hora após a sessão de treinamento e que o hematócrito permaneceu aumentado mesmo 24 horas após o treinamento (Nunez, Diaz, Perillan, Vijande, & Arguelles, 2012).

Em relação ao treinamento em natação, já foi observado em estudo de Totou et al. (2015) em ratos SHR submetidos à avaliação da sensibilidade do reflexo cardiopulmonar por meio da expansão do volume agudo por infusão de salina isotônica e injeção intravenosa de fenilbiguanida, que animais submetidos a natação e corrida em esteira demonstraram serem mais eficientes do que animais sedentários na correção da expansão do volume, mantendo o volume sob controle, e os animais submetidos ao treinamento de natação apresentaram maior produção de urina após 30 minutos do experimento de expansão de volume, indicando maior eficiência na eliminação do volume, o que corrobora os resultados encontrados em nosso estudo em que os animais treinados ingeriram mais água que seus controles, produzindo maiores volumes urinários que os outros, nos quais o aumento da ingestão de água pode ser devido a maior perda de água durante a natação pela urina pela ativação do reflexo cardiopulmonar, exigindo uma quantidade maior de líquido para restaurar o equilíbrio hídrico. Além disso,

a sensibilidade das terminações quimicamente ativadas do reflexo cardiopulmonar à resposta hipotensora foi aumentada nos grupos treinados em comparação aos sedentários, destacando a natação que produziu maiores respostas hipotensivas em comparação ao grupo que corria em esteira, sugerindo que o treinamento em natação produziu maior sensibilização das terminações ativadas do reflexo cardiopulmonar, sendo que a eficiência no reflexo cardiopulmonar pode ser atribuída a um melhor controle autonômico (Nádia L. Totou, Renato W. M. Sá, Andreia C. Alzamora, Leonardo M. Cardoso, & Becker, 2015).

O aumento da concentração de proteínas plasmáticas e o hematócrito estão geralmente associados à desidratação (Stocker, Simmons, Stornetta, Toney, & Guyenet, 2006), o que pode levar os ratos a beber mais água após cada sessão de treinamento, afetando a ingestão total de água por um período de 24 horas. Tal descoberta é de alguma forma esperada no exercício em esteira devido a perdas de fluidos durante o exercício (Alis, Sanchis-Gomar, Lippi, & Roamgnoli, 2016). No entanto, a avaliação de perda de fluidos em ratos submetidos a treinamento de natação não foi abordada na literatura a um ponto em que poderia fornecer alguma explicação para nossas observações. Uma maior ingestão de água em ratos treinados pode estar associada a algum grau de alterações homeostáticas dos fluidos corporais devido às sessões de exercícios (Alis et al., 2016).

Como consequência da maior ingestão de água, o volume urinário de ratos HS aumentou quando comparado aos ratos DP, juntamente com um aumento no balanço hídrico (figura 10). Após o treinamento, o volume de urina de ratos TDP e THS também aumentou quando comparado aos respectivos controles sedentários. O balanço de água foi aumentado em ratos alimentados com dieta rica em sódio, antes e após o treinamento, sugerindo maiores perdas de água por outros meios que não a excreção de urina. Como o treinamento físico aumenta a ingestão de água e o volume de urina em ratos com DP, o balanço hídrico em ratos do grupo TDP foi semelhante aos ratos SDP. Por outro lado, o balanço hídrico de ratos do grupo THS foi aumentado ainda mais, o que pode ser o resultado das mudanças impulsionadas pelo treinamento físico mais a dieta rica em sódio na homeostase dos fluidos corporais. Apesar da alta ingestão de sódio, o balanço de sódio dos ratos HS foi mantido dentro da faixa normal e não foi afetado pelo exercício de natação, sugerindo nenhuma retenção de sódio.

O aumento da excreção de sódio por ratos HS e o aumento adicional de ratos THS podem estar associados ao aumento do volume urinário exibido pelos ratos HS. O

aumento adicional do volume urinário também pode ser responsável pelo aumento da excreção de sódio em ratos THS, uma vez que a concentração de sódio na urina não foi diferente entre ratos HS sedentários e treinados. Por outro lado, sabe-se que o treinamento em natação produz um aumento nos níveis circulantes de peptídeo natriurético atrial (ANP) e esse aumento está associado a um aumento na excreção de sódio (Endlich et al., 2011; Lang & Struthers, 1991). O aumento adicional na excreção de sódio encontrado no grupo THS pode estar associado a um aumento na secreção de ANP devido ao exercício de natação. No entanto, isso diminuiria o balanço de sódio, pressuposto que não foi corroborado pelos dados (figura 11, painel G). Portanto, a explicação mais provável para o aumento da excreção de sódio em ratos HS, especialmente o THS, é o aumento do volume urinário.

O aumento da excreção de volume pelos rins devido à dieta HS e, em menor extensão, ao exercício de natação pode indicar que o volume sanguíneo seria alterado, apesar de nenhuma alteração no balanço de sódio ter sido detectada. Para responder a essa pergunta, foram avaliadas o clearance osmolar, o clearance de água livre e o volume plasmático e sanguíneo nos grupos. O aumento da osmolalidade urinária foi um resultado esperado, já que os animais HS excretaram três vezes mais sódio contra o aumento duas vezes no volume de urina. Por outras palavras, os ratos HS não só excretaram mais sódio que os DP, mas também excretaram sódio numa urina mais concentrada. Os resultados do clearance osmolar e de água livre são consistentes com uma alta ingestão de sódio.

O clearance osmolar refere-se à parte do volume de urina necessária para excretar todos os solutos através de uma urina com concentração osmótica semelhante ao plasma. Com base nesse princípio, ficou claro que os ratos HS precisavam de um volume maior de água livre de soluto para excretar todos os solutos de urina em uma concentração osmótica semelhante ao plasma. Apoiando essa ideia, o clearance de água livre, ou seja, a parte do volume urinário livre de soluto que deve ser adicionada ou removida do clearance osmolar para completar o volume urinário total medido em 24 horas (Bodonyi-Kovacs & Lecker, 2008) foi mais negativa em ratos HS. Esse achado é consistente com o fato de os ratos HS terem volume urinário maior, presumivelmente por causa do aumento da TFG, e pode sugerir que a fração de clearance de água livre da TFG possa permanecer próxima dos 0,23% estimados para o DP ratos, considerando a TFG de ratos DP em torno de 1.290 mL/24h/100 g PC (Passos, Nishida, Camara, Shimizu, & Mastroianni-Kirsztajn, 2015). Assim, um clearance de água livre mais negativo indica

que ratos HS reabsorveram mais água dos túbulos renais do que ratos DP, consistente com os achados do balanço hídrico.

A osmolalidade plasmática inalterada com 22 semanas de alta ingestão de sal sugere que o sistema renal ainda é capaz de manter a concentração de sódio em fluidos extracelulares dentro da faixa normal durante esse período de exposição à sobrecarga de sódio. Dados da concentração plasmática de sódio corroboram com o achado de osmolalidade plasmática, uma vez que nenhuma alteração na osmolalidade plasmática foi detectada às 22 semanas de alta ingestão de sódio.

No total, as concentrações plasmáticas e de sódio na urina, bem como os dados de osmolalidade plasmática e urinária, clearance de água livre e clearance osmolar sugerem fortemente que ratos sob dieta HS por 22 semanas ainda são capazes de gerenciar a alta ingestão de sódio e manter o balanço de sódio. No entanto, o treinamento em natação não afetou esses parâmetros, sugerindo que o treinamento físico não está modificando o resultado das adaptações renais para o manuseio de sódio em ratos HS. Diferentemente do que encontramos para a hipertensão dependente de sódio, um estudo comparando os efeitos do exercício de corrida e natação em SHR mostrou uma diminuição significativa no clearance de água livre e um aumento significativo na osmolalidade urinária de ratos nadadores em comparação com sedentários (Totou et al., 2018). As diferenças no modelo de hipertensão e o desafio imposto pela ingestão de sódio podem ser responsáveis por essa inconsistência.

Apesar das evidências convincentes, a concentração plasmática e a osmolalidade inalteradas de sódio não são suficientes para descartar a insuficiência renal ou comprometimento como fator primário para o desenvolvimento da hipertensão dependente de sal. De fato, alguns autores defendem fortemente a ideia de que a hipertensão dependente de sal se desenvolve como consequência da insuficiência renal e retenção de líquidos no corpo. De acordo com estudos clássicos de Guyton e cols., um aumento agudo do volume circulante é prontamente compensado por mecanismos renais, o chamado mecanismo de pressão-natriurese (Guyton et al., 1972). A medula renal desempenha um papel central no mecanismo de pressão-natriurese porque o fluxo sanguíneo medular renal é pouco auto-regulado, diferentemente do fluxo sanguíneo renal total e da TGF (Cowley, Roman, Fenoy, & Mattson, 1992).

Juntamente com o aumento do fluxo medular devido ao aumento da PA sistêmica, vários mecanismos moleculares, incluindo processos inflamatórios, ocorrem

na porção medular dos túbulos para evitar a reabsorção de sódio, aumentando assim a excreção de sódio e restaurando o equilíbrio cardiovascular e hidroeletrolítico (Cowley et al., 1992). Foi proposto que um comprometimento de tais mecanismos é a principal responsabilidade pela perda na capacidade renal de lidar com o equilíbrio de sódio, levando à hipertensão como resultado (Ivy & Bailey, 2014), e pode ser especialmente importante quando o tecido renal é danificado manipulando grandes quantidades de sódio. Portanto, um desequilíbrio entre a ingestão e excreção de sódio favoreceria o acúmulo de sódio no fluido extracelular juntamente com a retenção de água, o que mantém a concentração de sódio normal, mas permite um aumento no volume circulante e, portanto, na PA.

Para avaliar se as alterações no volume circulante teriam ou não um papel na hipertensão às 22 semanas de alta ingestão de sal, usamos uma medida indireta do volume plasmático e, juntamente com os dados do microhematócrito, calculamos o volume total de sangue circulando nos ratos HS e DP. Nenhuma alteração no hematócrito, no plasma e no volume sanguíneo de ratos HS foi detectada em comparação aos ratos DP. Esses dados sugerem fortemente que, neste momento (22 semanas de dieta rica em sódio) e neste modelo (3,3 vezes a mais que a exposição normal e após o desmame), as alterações no volume circulante podem não ser um fator primário que contribui para a hipertensão dependente de sódio. No entanto, uma ressalva deve ser considerada aqui. A técnica azul de Evans não distingue entre sangue arterial e venoso e a distribuição sanguínea entre os compartimentos arterial, capilar e venoso deve ser considerada. Além disso, alterações nos volumes de hematócrito, plasma e sangue não foram detectadas em ratos treinados em comparação com ratos sedentários.

Para avaliar deficiências estruturais no tecido renal, foram realizadas análises morfométricas em cortes de córtex renal. A espessura da cápsula de *Bowman* e o número de glomérulos escleróticos foram aumentados em ratos SHS, indicando que 22 semanas de dieta rica em sódio podem começar a danificar a integridade estrutural renal, especialmente o corpúsculo renal.

A coloração pelo tricrômio de Masson indicou maior deposição da matriz extracelular no glomérulo e tecido circundante de ratos SHS, sugerindo fibrose (Djudjaj & Boor, 2019). O treinamento em natação impediu muitas das alterações, mas não o índice de glomerulosclerose. Comparando esses resultados com os anteriores (Gomes et al., 2017), o dano renal parece se desenvolver com maior tempo de exposição à dieta rica

em sódio, depois que a pressão alta já está estabelecida, sugerindo que os mecanismos pressores neurogênicos podem vir antes do dano renal. Esse achado corrobora a discussão de Bie e cols. em que uma interação entre disfunções do sistema renal e nervoso provavelmente está contribuindo para o desenvolvimento e manutenção da hipertensão dependente de sódio (Bie & Evans, 2017). No entanto, um achado deve ser apontado aqui: as melhorias dos índices de tecido renal podem resultar dos efeitos benéficos do treinamento físico sobre a PA, ou seja, a redução da PA dependente do exercício pode ser um dos principais fatores que protegem o rim devido a danos estruturais, mesmo sob uma carga alta de sódio e os mecanismos subjacentes a esse processo precisam ser mais investigados.

Contando o número total de células na lâmina e comparando o número entre os grupos, é possível identificar a infiltração inflamatória no tecido. Como os resultados não mostraram diferenças no número de células nas lâminas entre os grupos, podemos sugerir que nenhuma infiltração intensa de células inflamatórias ocorreu em ratos SHS. Os dados da análise morfométrica parecem consistentes com os achados da literatura, nos quais vários estudos mostraram que o exercício de natação é capaz de prevenir a fibrose glomerular, inibindo a ativação das células mesangiais e a expressão de CD34 (Peng, Chen, Hsieh, & Peng, 2012) e que 8 semanas de treinamento regular em uma esteira reduziu a fibrose renal de ratos com insuficiência cardíaca crônica (Lin et al., 2011).

Corroborando dados de trabalhos anteriores, a dieta rica em sal sustentou o aumento da PA na 22ª semana de dieta após o desmame. No entanto, nenhum aumento maior da PA parece ocorrer quando dados de 22 semanas da dieta foram comparados com 12 semanas da dieta. Como foi sugerido que a fase inicial da hipertensão dependente de sódio parece ser neurogênica (Gomes et al., 2017), o aumento de ~ 15 mmHg na PA encontrado aqui pode ser interpretado como o aumento máximo da PA devido a mecanismos neurogênicos neste modelo, tendo em vista o maior tempo de exposição à dieta com alto teor de sal no presente estudo. Duas ideias podem se afogar com esses achados: um, o aumento da PA devido à dieta rica em sódio por 12 semanas após o desmame pode não ser um processo adaptativo transitório na 12ª semana e dura até 22 semanas; segundo, o fato da PA não aumentar ainda mais com um tempo de exposição mais longo sugere fortemente que mecanismos compensatórios ainda são funcionais para manter os níveis de PA estáveis das 12 às 22 semanas sob dieta rica em sódio neste modelo.

Outra descoberta importante aqui foi que o treinamento de natação por 9 semanas reduziu a PAM de ratos HS de volta a níveis equivalentes aos grupos SDP e TDP. Além disso, o treinamento em natação não reduziu a PA no grupo TDP em comparação com o SDP, sugerindo que o protocolo utilizado aqui tem efeito anti-hipertensivo, mas não efeitos hipotensores em ratos normotensos. Os mesmos resultados foram observados para as pressões sistólicas e diastólicas. Sabe-se que o exercício reduz os níveis de PA nos modelos humano e animal ((Jones, Taylor, Lewis, George, & Atkinson, 2009; Krieger et al., 1999; Lemos et al., 2018; H. B. Li et al., 2018; Nualnim et al., 2012; Shepherd et al., 1982).

Os efeitos anti-hipertensivos do treinamento físico também foram documentados em alguns estudos envolvendo diferentes modelos experimentais de hipertensão dependente de sal (H. B. Li et al., 2018; Shepherd et al., 1982). Dados na literatura indicam que o treinamento físico altera o equilíbrio na regulação autonômica do tônus simpático desfavorável à PA (Abreu et al., 2009; H. B. Li et al., 2018; Liu, Irvine, Reid, Patel, & Zucker, 2000). Um dos mecanismos propostos baseia-se em alterações no controle reflexo da PA, principalmente no barorreflexo ((Krieger et al., 2001; Niemela et al., 2008; Silva et al., 1997). O exercício físico leve a moderado, quando periodizado, melhora a sensibilidade barorreflexa em pacientes hipertensos, bem como em modelos animais de hipertensão (Keller et al., 2004; Lenard, Studinger, Mersich, Pavlik, & Kollai, 2005; Minami et al., 2003; Ogoh et al., 2005; Silva et al., 1997).

Consistente com esses achados, os resultados mostraram que a sensibilidade espontânea ao barorreflexo foi mantida normal em ratos THS, sugerindo que o exercício de natação estava, de alguma forma, impedindo as alterações autonômicas que ocorrem no controle barorreflexo da PA devido à dieta rica em sódio. De fato, a sensibilidade espontânea ao barorreflexo foi acentuadamente reduzida pelas 22 semanas de dieta rica em sódio (73% menor que nos ratos SDP) em comparação aos ratos SDP e TDP. Esse comprometimento da função barorreflexa não foi detectado em ratos alimentados com dieta rica em sódio por 12 semanas (Gomes et al., 2017) e pode indicar a evolução de importantes alterações no controle reflexo da PA devido a um maior tempo de exposição a altas concentrações dieta de sódio.

Em relação à FC, a bradicardia em repouso tem sido considerada um marcador de efeito cardiovascular decorrente da adaptação ao exercício em animais e humanos (Smith, Hudson, Graitzer, & Raven, 1989). Neste estudo, o treinamento físico produziu

bradicardia em repouso significativa apenas em ratos TDP. A relação entre exercício físico e bradicardia em repouso há muito tempo é relatada na literatura e suscita algum debate sobre suas origens. No entanto, tem sido associado, em algum grau, ao equilíbrio autonômico do coração, principalmente ao aumento do impulso parassimpático (De Angelis et al., 2004; Goldsmith, Bigger, Steinman, & Fleiss, 1992; Smith et al., 1989). A ausência de bradicardia em repouso em ratos com THS sugere que a natureza das adaptações que ocorreram devido à dieta rica em sódio pode impactar diferencialmente as adaptações autonômicas devido ao treinamento físico e precisam de mais investigações para serem totalmente compreendidas.

Para testar se o tônus simpático pode ou não estar envolvido na pressão alta exibida pelo grupo SHS, foi utilizada uma abordagem farmacológica. O bloqueio nicotínico com hexametônio tem sido utilizado como uma ferramenta para avaliar, pelo menos em parte e com muita parcimônia, a atividade pressórica neurogênica em modelos experimentais de hipertensão (Gomes et al., 2017; Santajuliana, Hornfeldt, & Osborn, 1996), considerando algumas ideias da contribuição do impulso simpático para os níveis de PAR. A maior depressão da PA em ratos SHS, em comparação com seu respectivo controle (SDP), sugere uma maior contribuição do impulso simpático à PAR nesse grupo, mesmo considerando que a liberação rápida de vasopressina e renina no sangue como resultado da queda repentina na PA poderia subestimar o resultado do bloqueio. Substanciando a ideia de que adaptações autonômicas ao treinamento físico poderiam contribuir para os efeitos anti-hipertensivos decorrentes do treinamento de natação, a queda da PA após a injeção de hexametônio foi menor nos ratos THS em comparação aos ratos SHS e equivalente à encontrada no SDP e TDP. Novamente, o efeito do treinamento de natação foi evidente apenas em ratos HS, sugerindo que ratos normotensos podem não sofrer as mesmas alterações adaptativas ao treinamento físico que os ratos HS sofreram.

Para entender melhor como o treinamento em natação afeta a modulação autonômica do sistema cardiovascular, foi feito um estudo da variabilidade no domínio do tempo e da frequência como uma abordagem para avaliar o equilíbrio autonômico do coração. Os dados revelaram que a dieta rica em sódio aumentou o poder da VLF, bem como diminuiu a contribuição da potência do IC para os espectros do intervalo sistólico no grupo sedentário. Como a LF permanece inalterada, a relação LF/HF indica um equilíbrio autonômico em favor da modulação simpática (Goldstein, Benthó, Park, & Sharabi, 2011), o que corrobora dados anteriores que mostram a mesma disfunção

autônoma em ratos alimentados com dieta rica em sódio por 12 semanas (Gomes et al., 2017). A avaliação da variabilidade no domínio do tempo mostrou redução no índice RMSSD, sugerindo uma arritmia sinusal respiratória reduzida devido à alta ingestão de sódio, porque o RMSSD também pode estar associado a esse fenômeno (Goldstein et al., 2011). O treinamento em natação melhorou o componente HF, restaurando a razão LF/HF de volta ao normal e o equilíbrio autonômico, bem como os níveis de variabilidade no domínio do tempo.

Além da análise morfométrica, foi realizada uma avaliação da função renal ao final do período de treinamento. Como os resultados mostraram, que apenas osmolalidade urinária, excreção proteica e fluxo urinário foram diferentes entre ratos DP e HS. Atenção especial deve ser dada aos dados de proteinúria, principalmente porque a concentração de proteínas na urina não foi diferente entre os grupos no início e no final do treinamento de natação. A excreção proteica provavelmente aumentou no grupo HS porque o fluxo urinário foi aumentado como resultado da alta ingestão de sódio e água. A natureza da hipertensão dependente de sódio também pode explicar a discrepância entre nossos achados e aqueles na literatura que relataram uma redução na proteinúria de SHR submetidos ao treinamento de natação (Totou et al., 2018). No entanto, a análise morfométrica também mostrou aumento da deposição de colágeno no glomérulo de ratos SHS, sugerindo que algum grau de dano glomerular renal pode estar em curso e, portanto, contribuindo para maior excreção de proteína na urina de ratos HS. A literatura relata que o treinamento físico aumentou os níveis séricos de creatinina, o que foi atribuído a exercícios de sobrecarga e aumento da massa muscular por esses animais (Gailiūnienė, Stasiulis, & Michailovienė, 2007; Kanazawa et al., 2006; Salgado et al., 2010). O treinamento em natação realizado neste estudo foi de baixa intensidade, sem carga e sem aumento da massa corporal. Pelo contrário, a massa corporal de ratos treinados em natação era menor que os sedentários. Isso pode explicar por que os níveis de creatinina foram semelhantes entre os grupos.

Em um estudo anterior, mostramos que a dieta rica em sódio estava associada a um aumento nas concentrações de Na^+ e K^+ no LCR (Gomes et al., 2017). Esse aumento na concentração de Na^+ no LCR persistiu após 22 semanas de dieta rica em sódio, como os resultados mostraram para o grupo SHS. Curiosamente, a concentração de Na^+ foi considerada normal em ratos THS, sugerindo que, mesmo sob dieta rica em sódio, o treinamento físico foi capaz de diminuir a concentração de Na^+ no LCR para níveis

normais em ratos THS. Como esperado, os níveis plasmáticos de Na^+ e K^+ não foram diferentes entre os grupos porque o balanço de sódio foi mantido dentro dos limites normais.

Os níveis de Na^+ no LCR e os níveis de PA podem ser resultados independentes da dieta rica em sódio, bem como relacionados a causa-consequência. Diversas evidências na literatura levantaram a hipótese de que níveis elevados de Na^+ no LCR podem ativar vias simpáticas descendentes de regiões hipotalâmicas e, portanto, contribuir para o aumento da PA de ratos em diferentes modelos de hipertensão dependente de sódio (Gomes et al., 2017; Huang & Leenen, 1998; Nakamura & Cowley, 1989; Nomura et al., 2019; Stocker et al., 2015) ou mesmo hipertensão renovascular (Haywood et al., 1984). Os mecanismos pelos quais essa mudança na concentração de Na^+ no LCR ocorre em animais sob dieta rica em sódio ainda estão sob investigação, mas parecem depender de alterações na expressão dos canais iônicos e dos trocadores ao longo da camada ventricular do plexo coróide (Guo et al., 2015; Leenen et al., 2015; Van Huysse, Amin, Yang, & Leenen, 2012; Wang & Leenen, 2002).

Aqui, demonstramos pela primeira vez, até onde sabemos, que o treinamento em natação é capaz de alterar a concentração de Na^+ no LCR de ratos hipertensos dependentes de sódio e os mecanismos que levam a esse efeito precisam ser mais investigados para uma compreensão completa do fenômeno e suas implicações para a saúde do sistema cardiovascular, bem como os mecanismos pelos quais o treinamento físico influencia o conteúdo de sódio no cérebro.

7 CONCLUSÃO

Em conclusão, percebe-se que o treinamento de natação empregado neste estudo foi capaz de reduzir os níveis altos de pressão arterial, promovendo alterações no balanço autonômico, restaurando sensibilidade barorreflexa além de promover proteção estrutural no tecido renal de ratos submetidos a sobrecarga de sódio por 22 semanas a partir do desmame. Sendo assim, o trabalho corrobora dados já fundamentados na literatura sobre a eficácia do treinamento periódico em natação na modulação autonômica e proteção a estrutura renal e sugere possíveis novos mecanismos para a atenuação da pressão arterial como a possível relação entre essa redução com a concentração de sódio no LCR.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abreu, S. B., Lenhard, A., Mehanna, A., de Souza, H. C., Correa, F. M., Hasser, E. M., et al. (2009). Role of paraventricular nucleus in exercise training-induced autonomic modulation in conscious rats. *Auton Neurosci*, 148(1-2), 28-35.
- Achten, J., & Jeukendrup, A. E. (2003). Heart rate monitoring: applications and limitations. *Sports Med*, 33(7), 517-538.
- Adams, J. M., Bardgett, M. E., & Stocker, S. D. (2009). Ventral lamina terminalis mediates enhanced cardiovascular responses of rostral ventrolateral medulla neurons during increased dietary salt. *Hypertension*, 54(2), 308-314.
- Adams, J. M., Madden, C. J., Sved, A. F., & Stocker, S. D. (2007). Increased dietary salt enhances sympathoexcitatory and sympathoinhibitory responses from the rostral ventrolateral medulla. *Hypertension*, 50(2), 354-359.
- Adams, K. F., Jr., Fonarow, G. C., Emerman, C. L., LeJemtel, T. H., Costanzo, M. R., Abraham, W. T., et al. (2005). Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: rationale, design, and preliminary observations from the first 100,000 cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *Am Heart J*, 149(2), 209-216.
- Agarwal, D., Haque, M., Sriramula, S., Mariappan, N., Pariaut, R., & Francis, J. (2009). Role of Proinflammatory Cytokines and Redox Homeostasis in Exercise-Induced Delayed Progression of Hypertension in Spontaneously Hypertensive Rats. *Hypertension*, 54(6), 1393-1400.
- Agarwal, D., Welsch, M. A., Keller, J. N., & Francis, J. (2011). Chronic exercise modulates RAS components and improves balance between pro- and anti-inflammatory cytokines in the brain of SHR. *Basic Res Cardiol*, 106(6), 1069-1085.
- Akemi Sato, M., Vanderlei Menani, J., Ubriaco Lopes, O., & Colombari, E. (2001). Lesions of the commissural nucleus of the solitary tract reduce arterial pressure in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension*, 38(3 Pt 2), 560-564.
- Alderman, M. H., Madhavan, S., Ooi, W. L., Cohen, H., Sealey, J. E., & Laragh, J. H. (1991). Association of the renin-sodium profile with the risk of myocardial infarction in patients with hypertension. *N Engl J Med*, 324(16), 1098-1104.
- Alessandra Camillo da Silveira Castello, B., Margareth de Fátima Formiga Melo, D., Reinaldo Nóbrega de, A., Hosana Bandeira, S., Kardilândia Mendes de, O., Josué do Amaral, R., et al. (2011). PARÂMETROS BIOQUÍMICOS E HEMATOLÓGICOS DE RATOS WISTAR E CAMUNDONGOS SWISS DO BIOTÉRIO PROFESSOR THOMAS GEORGE. *Revista Brasileira de Ciências da Saúde*, 15(2).
- Alis, R., Sanchis-Gomar, F., Lippi, G., & Roamgnoli, M. (2016). Microcentrifuge or Automated Hematological Analyzer to Assess Hematocrit in Exercise? Effect on Plasma Volume Loss Calculations. *J Lab Autom*, 21(3), 470-477.
- Alkadhi, K. A. (2018). Exercise as a Positive Modulator of Brain Function. *Mol Neurobiol*, 55(4), 3112-3130.
- Ambard, L., & Beaujard, E. (1904). Causes de l' hypertension arterielle. *Arch Gen Med*, 1.

- Andelković, M., Baralić, I., Dorđević, B., Stevuljević, J. K., Radivojević, N., Dikić, N., et al. (2015). Hematological And Biochemical Parameters In Elite Soccer Players During A Competitive Half Season. *34*(4), 460.
- Annoni, E. M., Xie, X., Lee, S. W., Libbus, I., KenKnight, B. H., Osborn, J. W., et al. (2015). Intermittent electrical stimulation of the right cervical vagus nerve in salt-sensitive hypertensive rats: effects on blood pressure, arrhythmias, and ventricular electrophysiology. *Physiol Rep*, *3*(8), e12476.
- Baek, S. S. (2016). Role of exercise on the brain. *J Exerc Rehabil*, *12*(5), 380-385.
- Barbosa Neto, O., Abate, D. T., Marocolo Junior, M., Mota, G. R., Orsatti, F. L., Rossi e Silva, R. C., et al. (2013). Exercise training improves cardiovascular autonomic activity and attenuates renal damage in spontaneously hypertensive rats. *J Sports Sci Med*, *12*(1), 52-59.
- Bátkai, S., & Thum, T. (2012). MicroRNAs in hypertension: mechanisms and therapeutic targets. *Curr Hypertens Rep*, *14*(1), 79-87.
- Beck, W. F., De Araujo, G. G., Menezes Scariot, P. P., Masselli dos Reis, I. G., & Gobatto, C. A. (2014). Time to exhaustion at anaerobic threshold in swimming rats: metabolic investigation. *Bratisl Lek Listy*, *115*(10), 617-621.
- Benenson, I., Waldron, F. A., Jadotte, Y. T., & Holly, C. (2019). Risk factors for hypertensive crisis in adult patients: a systematic review protocol. *JBIM Database System Rev Implement Rep*, *17*(11), 2343-2349.
- Bie, P., & Evans, R. G. (2017). Neurohumoral-renal interactions in blood pressure control. *Acta Physiol (Oxf)*, *219*(1), 239-240.
- Blair, M. L., Piekut, D., Want, A., & Olschowka, J. A. (1996). Role of the hypothalamic paraventricular nucleus in cardiovascular regulation. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, *23*(2), 161-165.
- Bodonyi-Kovacs, G., & Lecker, S. H. (2008). Electrolyte-free water clearance: a key to the diagnosis of hypernatremia in resolving acute renal failure. *Clin Exp Nephrol*, *12*(1), 74-78.
- Borresen, J., & Lambert, M. I. (2008). Autonomic Control of Heart Rate during and after Exercise. *Sports Medicine*, *38*(8), 633-646.
- Bourque, C. W. (2008). Central mechanisms of osmosensation and systemic osmoregulation. *Nat Rev Neurosci*, *9*(7), 519-531.
- Brito, D. M. S. d., Araújo, T. L. d., Galvão, M. T. G., Moreira, T. M. M., & Lopes, M. V. d. O. (2008). Qualidade de vida e percepção da doença entre portadores de hipertensão arterial. *Cad. Saúde Pública*.
- Burniston, J. G. (2009). Adaptation of the rat cardiac proteome in response to intensity-controlled endurance exercise. *Proteomics*, *9*(1), 106-115.
- Cardiologia, S. B. d. (1999, 1999). História da Cardiologia Aspectos Históricos da Hipertensão no Brasil. from <http://publicacoes.cardiol.br/caminhos/03/>
- Cardiologia, S. B. d. (2007). V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. *5*, 24-78.
- Cardiologia, S. B. d. (2012). Atualização da diretriz brasileira de insuficiência cardíaca crônica - 2012. *Supl.1*, 98.
- Cardiologia, S. B. d. (2016). Arquivos Brasileiros de Cardiologia 7ª DIRETRIZ BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO ARTERIAL. *Sociedade Brasileira de Cardiologia 107*.
- Casimiro-Lopes, G., Lisboa, P. C., Koury, J. C., Boaventura, G., Passos, M. C., & Moura, E. G. (2012). Maternal prolactin inhibition during lactation affects physical performance evaluated by acute exhaustive swimming exercise in adult rat offspring. *Horm Metab Res*, *44*(2), 123-129.

- Chemello, E. (2005). <Lido O Sal.pdf>. *Revista Eletrônica ZOOM da Editora Cia da Escola – São Paulo, Ano 6, nº 3, 2005. [versão para impressão] Original disponível on-line em: www.ciadaescola.com.br/zoom/materia.asp?materia=277, 3.*
- Chen, P. Y., & Sanders, P. W. (1991). L-arginine abrogates salt-sensitive hypertension in Dahl/Rapp rats. *J Clin Invest*, 88(5), 1559-1567.
- Chen, Q. H., Andrade, M. A., Calderon, A. S., & Toney, G. M. (2010). Hypertension induced by angiotensin II and a high salt diet involves reduced SK current and increased excitability of RVLM projecting PVN neurons. *J Neurophysiol*, 104(5), 2329-2337.
- Chor, D., Pinho Ribeiro, A. L., Sa Carvalho, M., Duncan, B. B., Andrade Lotufo, P., Araujo Nobre, A., et al. (2015). Prevalence, Awareness, Treatment and Influence of Socioeconomic Variables on Control of High Blood Pressure: Results of the ELSA-Brasil Study. *PLoS One*, 10(6), e0127382.
- Chung, J. Y., Kim, M. W., Bang, M. S., & Kim, M. (2010). The effect of exercise on trkA in the contralateral hemisphere of the ischemic rat brain. *Brain Res*, 1353, 187-193.
- Clayton, S. C., Zhang, Z., Beltz, T., Xue, B., & Johnson, A. K. (2014). CNS neuroplasticity and salt-sensitive hypertension induced by prior treatment with subpressor doses of ANG II or aldosterone. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 306(12), R908-917.
- Collins, H. L., & Dicarlo, S. E. (2005). Acute exercise increases the ventricular arrhythmia threshold via the intrinsic adenosine receptor system in conscious hypertensive rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 289(3), H1020-1026.
- Collister, J. P., Olson, M. K., Nahey, D. B., Vieira, A. A., & Osborn, J. W. (2013). OVLT lesion decreases basal arterial pressure and the chronic hypertensive response to AngII in rats on a high-salt diet. *Physiol Rep*, 1(5), e00128.
- Colombari, E., Menani, J. V., & Talman, W. T. (1996). Commissural NTS contributes to pressor responses to glutamate injected into the medial NTS of awake rats. *Am J Physiol*, 270(6 Pt 2), R1220-1225.
- Coote, J. H. (2005). A role for the paraventricular nucleus of the hypothalamus in the autonomic control of heart and kidney. *Exp Physiol*, 90(2), 169-173.
- Coote, J. H., & Sato, Y. (1977). Reflex regulation of sympathetic activity in the spontaneously hypertensive rat. *Circ Res*, 40(6), 571-577.
- Cornelissen, V. A., & Smart, N. A. (2013). Exercise training for blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc*, 2(1), e004473.
- Cotman, C. W., & Engesser-Cesar, C. (2002). Exercise enhances and protects brain function. *Exerc Sport Sci Rev*, 30(2), 75-79.
- Cowley, A. W., Roman, R. J., Fenoy, F. J., & Mattson, D. L. (1992). Effect of renal medullary circulation on arterial pressure. *Journal of hypertension. Supplement : official journal of the International Society of Hypertension*, 10(7), S187-193.
- Cravo, S. L., Lopes, O. U., & Pedrino, G. R. (2011). Involvement of catecholaminergic medullary pathways in cardiovascular responses to acute changes in circulating volume. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 44, 877-882.
- De Angelis, K., Wichi, R. B., Jesus, W. R., Moreira, E. D., Morris, M., Krieger, E. M., et al. (2004). Exercise training changes autonomic cardiovascular balance in mice. *J Appl Physiol (1985)*, 96(6), 2174-2178.
- De Wardener, H. E., & MacGregor, G. A. (2002). Sodium and blood pressure. *Curr Opin Cardiol*, 17(4), 360-367.

- Dibner, C., Schibler, U., & Albrecht, U. (2010). The mammalian circadian timing system: organization and coordination of central and peripheral clocks. *Annu Rev Physiol*, 72, 517-549.
- DiBona, G. F., & Sawin, L. L. (1991). Role of renal nerves in sodium retention of cirrhosis and congestive heart failure. *Am J Physiol*, 260(2 Pt 2), R298-305.
- Djudjaj, S., & Boor, P. (2019). Cellular and molecular mechanisms of kidney fibrosis. *Mol Aspects Med*, 65, 16-36.
- Doyle, A. E., & Smirk, F. H. (1955). The neurogenic component in hypertension. *Circulation*, 12(4), 543-552.
- Eaton, S. B., Eaton, S. B., 3rd, & Konner, M. J. (1997). Paleolithic nutrition revisited: a twelve-year retrospective on its nature and implications. *Eur J Clin Nutr*, 51(4), 207-216.
- Endlich, P. W., Firmes, L. B., Goncalves, W. L., Gouvea, S. A., Moyses, M. R., Bissoli, N. S., et al. (2011). Involvement of the atrial natriuretic peptide in the reduction of arterial pressure induced by swimming but not by running training in hypertensive rats. *Peptides*, 32(8), 1706-1712.
- Endo, M. Y., Kajimoto, C., Yamada, M., Miura, A., Hayashi, N., Koga, S., et al. (2012). Acute effect of oral water intake during exercise on post-exercise hypotension. *Eur J Clin Nutr*, 66(11), 1208-1213.
- Evans, G. H., James, L. J., Shirreffs, S. M., & Maughan, R. J. (2017). Optimizing the restoration and maintenance of fluid balance after exercise-induced dehydration. *J Appl Physiol (1985)*, 122(4), 945-951.
- Fagard, R. (1999). Exercise and hypertension. *J Hum Hypertens*, 13(6), 359-360.
- Fazan, R. J., Silva, V. J. D. d., & Salgado, H. C. (2001). Modelos de hipertensão arterial. *Rev Bras Hipertens* 8, 19-29.
- Feijão, A. M. M., Gadelha, F. V., Bezerra, A. A., Oliveira, A. M., Silva, M. S. S., & Lima, J. W. O. (2005). Prevalência de Excesso de Peso e Hipertensão Arterial, em População Urbana de Baixa Renda. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 84.
- Felder, R. B., Francis, J., Zhang, Z. H., Wei, S. G., Weiss, R. M., & Johnson, A. K. (2003). Heart failure and the brain: new perspectives. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 284(2), R259-276.
- Fell, J. W., Rayfield, J. M., Gulbin, J. P., & Gaffney, P. T. (1998). Evaluation of the Accusport Lactate Analyser. *Int J Sports Med*, 19(3), 199-204.
- Fernandes, T., Magalhães, F. C., Roque, F. R., Phillips, M. I., & Oliveira, E. M. (2012). Exercise training prevents the microvascular rarefaction in hypertension balancing angiogenic and apoptotic factors: role of microRNAs-16, -21, and -126. *Hypertension*, 59(2), 513-520.
- Folkow, B. (1987). Structure and function of the arteries in hypertension. *Am Heart J*, 114(4 Pt 2), 938-948.
- Foss, J. D., Fink, G. D., & Osborn, J. W. (2013). Reversal of genetic salt-sensitive hypertension by targeted sympathetic ablation. *Hypertension*, 61(4), 806-811.
- Fountoulakis, K. N., O'Hara, R., Iacovides, A., Camilleri, C. P., Kaprinis, S., Kaprinis, G., et al. (2003). Unipolar late-onset depression: A comprehensive review. *Ann Gen Hosp Psychiatry*, 2(1), 11.
- Freedman, F. B., & Johnson, J. A. (1969). Equilibrium and kinetic properties of the Evans blue-albumin system. *Am J Physiol*, 216(3), 675-681.
- Frohlich, E. D. (1988). The first Irvine H. Page lecture. The mosaic of hypertension: past, present and future. *J Hypertens Suppl*, 6(4), S2-11.

- Frohlich, E. D., Apstein, C., Chobanian, A. V., Devereux, R. B., Dustan, H. P., Dzau, V., et al. (1992). The heart in hypertension. *N Engl J Med*, 327(14), 998-1008.
- Gailiūnienė, A., Stasiulis, A., & Michailovienė, J. (2007). The Effect of Submaximal Exercise on Blood Creatinine, Urea, Total Protein and Uric Acid Levels of Trained and Untrained Subjects. *Baltic Journal of Sport and Health Sciences*, 3(66).
- Gando, Y., Yamamoto, K., Murakami, H., Ohmori, Y., Kawakami, R., Sanada, K., et al. (2010). Longer time spent in light physical activity is associated with reduced arterial stiffness in older adults. *Hypertension*, 56(3), 540-546.
- Gobatto, C. A., de Mello, M. A., Sibuya, C. Y., de Azevedo, J. R., dos Santos, L. A., & Kokubun, E. (2001). Maximal lactate steady state in rats submitted to swimming exercise. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol*, 130(1), 21-27.
- Goekint, M., Bos, I., Heyman, E., Meeusen, R., Michotte, Y., & Sarre, S. (2012). Acute running stimulates hippocampal dopaminergic neurotransmission in rats, but has no influence on brain-derived neurotrophic factor. *J Appl Physiol (1985)*, 112(4), 535-541.
- Goldsmith, R. L., Bigger, J. T., Jr., Steinman, R. C., & Fleiss, J. L. (1992). Comparison of 24-hour parasympathetic activity in endurance-trained and untrained young men. *J Am Coll Cardiol*, 20(3), 552-558.
- Goldstein, D. S., Benthó, O., Park, M. Y., & Sharabi, Y. (2011). Low-frequency power of heart rate variability is not a measure of cardiac sympathetic tone but may be a measure of modulation of cardiac autonomic outflows by baroreflexes. *Exp Physiol*, 96(12), 1255-1261.
- Gomes, P. M., Sa, R. W. M., Aguiar, G. L., Paes, M. H. S., Alzamora, A. C., Lima, W. G., et al. (2017). Chronic high-sodium diet intake after weaning lead to neurogenic hypertension in adult Wistar rats. *Sci Rep*, 7(1), 5655.
- Goon, P. K. Y., Lip, G. Y. H., Stonelake, P. S., & Blann, A. D. (2009). Circulating endothelial cells and circulating progenitor cells in breast cancer: relationship to endothelial damage/dysfunction/apoptosis, clinicopathologic factors, and the Nottingham Prognostic Index. *Neoplasia (New York, N.Y.)*, 11(8), 771-779.
- Granato, A. S., Gomes, P. M., Martins Sa, R. W., Borges, G. S., Alzamora, A. C., de Oliveira, L. B., et al. (2017). Cardiovascular responses to l-glutamate microinjection into the NTS are abrogated by reduced glutathione. *Neurosci Lett*, 642, 142-147.
- Gu, J. W., Bailey, A. P., Tan, W., Shparago, M., & Young, E. (2008). Long-term High Salt Diet Causes Hypertension and Decreases Renal Expression of Vascular Endothelial Growth Factor in Sprague-Dawley Rats. *J Am Soc Hypertens*, 2(4), 275-285.
- Guild, S. J., McBryde, F. D., Malpas, S. C., & Barrett, C. J. (2012). High dietary salt and angiotensin II chronically increase renal sympathetic nerve activity: a direct telemetric study. *Hypertension*, 59(3), 614-620.
- Gull, W. W., & Sutton, H. G. (1872). On the Pathology of the Morbid State commonly called Chronic Bright's Disease with Contracted Kidney, ("Arterio-capillary Fibrosis."). *Medico-chirurgical transactions*, 55, 273-330.271.
- Guo, L., Meng, J., Xuan, C., Ge, J., Sun, W., O'Rourke, S. T., et al. (2015). High salt-diet reduces SLC14A1 gene expression in the choroid plexus of Dahl salt sensitive rats. *Biochem Biophys Res Commun*, 461(2), 254-259.
- Guyenet, P. G. (2006). The sympathetic control of blood pressure. *Nat Rev Neurosci*, 7(5), 335-346.

- Guyton, A. C., Coleman, T. G., Cowley, A. V., Jr., Scheel, K. W., Manning, R. D., Jr., & Norman, R. A., Jr. (1972). Arterial pressure regulation. Overriding dominance of the kidneys in long-term regulation and in hypertension. *Am J Med*, 52(5), 584-594.
- Guyton, A. C., Coleman, T. G., & Cowley, A. W. (1991). Arterial pressure regulation: overriding dominance of the kidneys in long-term regulation and in hypertension. *The American journal of ...* (1972).
- Halliwill, J. R. (2001). Mechanisms and clinical implications of post-exercise hypotension in humans. *Exerc Sport Sci Rev*, 29(2), 65-70.
- Hambrecht, R., Wolf, A., Gielen, S., Linke, A., Hofer, J., Erbs, S., et al. (2000). Effect of exercise on coronary endothelial function in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med*, 342(7), 454-460.
- Hamlyn, J. M., & Blaustein, M. P. (2013). Salt sensitivity, endogenous ouabain and hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 22(1), 51-58.
- Haywood, J. R., Buggy, J., Fink, G. D., DiBona, G. F., Johnson, A. K., & Brody, M. J. (1984). Alterations in cerebrospinal fluid sodium and osmolality in rats during one-kidney, one-wrap renal hypertension. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 11(5), 545-549.
- Herman, J. P., & Cullinan, W. E. (1997). Neurocircuitry of stress: central control of the hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis. *Trends in Neurosciences*, 20(2), 78-84.
- Higa-Taniguchi, K. T., Silva, F. C., Silva, H. M., Michelini, L. C., & Stern, J. E. (2007). Exercise training-induced remodeling of paraventricular nucleus (nor)adrenergic innervation in normotensive and hypertensive rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 292(4), R1717-1727.
- Huang, B. S., Cheung, W. J., Wang, H., Tan, J., White, R. A., & Leenen, F. H. (2006). Activation of brain renin-angiotensin-aldosterone system by central sodium in Wistar rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 291(3), H1109-1117.
- Huang, B. S., & Leenen, F. H. (1998). Both brain angiotensin II and "ouabain" contribute to sympathoexcitation and hypertension in Dahl S rats on high salt intake. *Hypertension*, 32(6), 1028-1033.
- Huang, B. S., Van Vliet, B. N., & Leenen, F. H. (2004). Increases in CSF [Na⁺] precede the increases in blood pressure in Dahl S rats and SHR on a high-salt diet. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 287(3), H1160-1166.
- Humphreys, P. W., Joels, N., & McAllen, R. M. (1971). Modification of the reflex response to stimulation of carotid sinus baroreceptors during and following stimulation of the hypothalamic defence area in the cat. *J Physiol*, 216(2), 461-482.
- Huyse, J. W., Amin, M., Yang, B., & Leenen, F. H. H. (2012). Salt-induced hypertension in a mouse model of Liddle syndrome is mediated by epithelial sodium channels in the brain. *Hypertension*, 60.
- Ivy, J. R., & Bailey, M. A. (2014). Pressure natriuresis and the renal control of arterial blood pressure. *J Physiol*, 592(18), 3955-3967.
- J. A. F. Stevenson, B. M. Box, V. Feleki, & J. R. Beaton. (1966). Bouts of exercise and food intake in the rat. *J Appl Physiol*, 21, 118-122.
- Jackson, K., Silva, H. M., Zhang, W., Michelini, L. C., & Stern, J. E. (2005). Exercise training differentially affects intrinsic excitability of autonomic and neuroendocrine neurons in the hypothalamic paraventricular nucleus. *J Neurophysiol*, 94(5), 3211-3220.

- Johnson, R. J., Feig, D. I., Nakagawa, T., Sanchez-Lozada, L. G., & Rodriguez-Iturbe, B. (2008). Pathogenesis of essential hypertension: historical paradigms and modern insights. *Journal of hypertension*, 26(3), 381-391.
- Jones, H., Taylor, C. E., Lewis, N. C., George, K., & Atkinson, G. (2009). Post-exercise blood pressure reduction is greater following intermittent than continuous exercise and is influenced less by diurnal variation. *Chronobiol Int*, 26(2), 293-306.
- Kanazawa, M., Kawamura, T., Li, L., Sasaki, Y., Matsumoto, K., Kataoka, H., et al. (2006). Combination of exercise and enalapril enhances renoprotective and peripheral effects in rats with renal ablation. *Am J Hypertens*, 19(1), 80-86.
- Karppanen, H., & Mervaala, E. (2006). Sodium intake and hypertension. *Prog Cardiovasc Dis*, 49(2), 59-75.
- Kawaguchi, M., Scott, K. A., Moran, T. H., & Bi, S. (2005). Dorsomedial hypothalamic corticotropin-releasing factor mediation of exercise-induced anorexia. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 288(6), R1800-1805.
- Kawano, Y., Yoshida, K., Kawamura, M., Yoshimi, H., Ashida, T., Abe, H., et al. (1992). Sodium and noradrenaline in cerebrospinal fluid and blood in salt-sensitive and non-salt-sensitive essential hypertension. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 19(4), 235-241.
- Kearney, P. M., Whelton, M., Reynolds, K., Muntner, P., Whelton, P. K., & He, J. (2005). Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet*, 365(9455), 217-223.
- Keller, D. M., Fadel, P. J., Ogoh, S., Brothers, R. M., Hawkins, M., Olivencia-Yurvati, A., et al. (2004). Carotid baroreflex control of leg vasculature in exercising and non-exercising skeletal muscle in humans. *J Physiol*, 561(Pt 1), 283-293.
- Kempner, W. (1948). Treatment of hypertensive vascular disease with rice diet. *Am J Med*, 4(4), 545-577.
- King, J. A., Miyashita, M., Wasse, L. K., & Stensel, D. J. (2010). Influence of prolonged treadmill running on appetite, energy intake and circulating concentrations of acylated ghrelin. *Appetite*, 54(3), 492-498.
- King, J. A., Wasse, L. K., Ewens, J., Crystallis, K., Emmanuel, J., Batterham, R. L., et al. (2011). Differential acylated ghrelin, peptide YY3-36, appetite, and food intake responses to equivalent energy deficits created by exercise and food restriction. *J Clin Endocrinol Metab*, 96(4), 1114-1121.
- Kleim, J. A., Cooper, N. R., & VandenBerg, P. M. (2002). Exercise induces angiogenesis but does not alter movement representations within rat motor cortex. *Brain Research*, 934(1), 1-6.
- Koeppen, B. M., & Stanton, B. A. (2009). Berne y Levy: fisiología. In (pp. 834).
- Kohlmann Jr, O., Gus, M., Ribeiro, A. B., Vianna, D., Coelho, E. B., Barbosa, E., et al. (2010). Tratamento medicamentoso. *Brazilian Journal of Nephrology*, 32, 29-43.
- Kramer, J. M., Beatty, J. A., Plowey, E. D., & Waldrop, T. G. (2002). Exercise and hypertension: a model for central neural plasticity. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 29(1-2), 122-126.
- Krauss, R. M., Eckel, R. H., Howard, B., Daniels, S. R., Kris-Etherton, P., Lichtenstein, A. H., et al. (2000). <01.CIR.102.18.2284.pdf>. *Circulation*, 102, 2284-2299.
- Krieger Eduardo M. . (1964). Neurogenic Hypertension in the Rat. *CircmUtion Rnfrcb*, 15, 311-363.

- Krieger, E. M., Brum, P. C., & Negrao, C. E. (1999). State-of-the-Art lecture: influence of exercise training on neurogenic control of blood pressure in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension*, *34*(4 Pt 2), 720-723.
- Krieger, E. M., Da Silva, G. J., & Negrao, C. E. (2001). Effects of exercise training on baroreflex control of the cardiovascular system. *Ann N Y Acad Sci*, *940*(1), 338-347.
- Lang, C. C., & Struthers, A. D. (1991). Interactions between atrial natriuretic factor and the autonomic nervous system. *Clin Auton Res*, *1*(4), 329-336.
- Laukkanen, R. M., & Virtanen, P. K. (1998). Heart rate monitors: state of the art. *J Sports Sci*, *16 Suppl*, S3-7.
- Lavie, C. J., Pandey, A., Lau, D. H., Alpert, M. A., & Sanders, P. (2017). Obesity and Atrial Fibrillation Prevalence, Pathogenesis, and Prognosis: Effects of Weight Loss and Exercise. *J Am Coll Cardiol*, *70*(16), 2022-2035.
- Le, V. H., & Fishman, W. H. (1947). Combination of Evans blue with plasma protein; its significance in capillary permeability studies, blood dye disappearance curves, and its use as a protein tag. *Am J Physiol*, *151*(1), 26-33.
- Leenen, F. H., Hou, X., Wang, H. W., & Ahmad, M. (2015). Enhanced expression of epithelial sodium channels causes salt-induced hypertension in mice through inhibition of the alpha2-isoform of Na⁺, K⁺-ATPase. *Physiol Rep*, *3*(5), e12383.
- Lemos, M. P., Mota, G. R. D., Marocolo, M., Sordi, C. C., Chrigrer, R. S., & Barbosa Neto, O. (2018). Exercise Training Attenuates Sympathetic Activity and Improves Morphometry of Splenic Arterioles in Spontaneously Hypertensive Rats. *Arq Bras Cardiol*, *110*(3), 263-269.
- Lenard, Z., Studinger, P., Mersich, B., Pavlik, G., & Kollai, M. (2005). Cardiovascular autonomic function in sedentary and trained offspring of hypertensive parents. *J Physiol*, *565*(Pt 3), 1031-1038.
- Lessa, Í. (2001). Epidemiologia da hipertensão arterial sistêmica e da insuficiência cardíaca no Brasil. *Rev Bras Hipertens* *8*, 383-392.
- Levitsky, D. A. (1970). Feeding patterns of rats in response to fasts and changes in environmental conditions. *Physiol Behav*, *5*(3), 291-300.
- Li, H. B., Huo, C. J., Su, Q., Li, X., Bai, J., Zhu, G. Q., et al. (2018). Exercise Training Attenuates Proinflammatory Cytokines, Oxidative Stress and Modulates Neurotransmitters in the Rostral Ventrolateral Medulla of Salt-Induced Hypertensive Rats. *Cell Physiol Biochem*, *48*(3), 1369-1381.
- Li, Y. F., & Patel, K. P. (2003). Paraventricular nucleus of the hypothalamus and elevated sympathetic activity in heart failure: the altered inhibitory mechanisms. *Acta Physiol Scand*, *177*(1), 17-26.
- Lima e Costa, M. F. F., Guerra, H. L., Barreto, S. M., & Guimarães, R. M. (2000). Diagnóstico da situação de saúde da população idosa brasileira: um estudo da mortalidade e das internações hospitalares públicas. *Informe Epidemiológico do Sus*, *9*, 43-50.
- Lima, F. D. d., Oliveira, R. J. d., Albuquerque, R. C., Correia, A. L. M., Dantas, R. A. E., & Mota, M. R. (2016). Respostas Hematológica Agudas ao Teste Incremental Máximo em Esteira. *Motricidade*, *12*, 39-44.
- Lin, Q. Q., Lin, R., Ji, Q. L., Zhang, J. Y., Wang, W. R., Yang, L. N., et al. (2011). Effect of exercise training on renal function and renal aquaporin-2 expression in rats with chronic heart failure. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, *38*(3), 179-185.

- Liu, J. L., Irvine, S., Reid, I. A., Patel, K. P., & Zucker, I. H. (2000). Chronic exercise reduces sympathetic nerve activity in rabbits with pacing-induced heart failure: A role for angiotensin II. *Circulation*, *102*(15), 1854-1862.
- Mahomed, F. A. (1879). On chronic Bright's disease, and its essential symptoms. *Lancet* *1*, 398-404.
- Mairböurl, H. (2013). Red blood cells in sports: effects of exercise and training on oxygen supply by red blood cells. *Front Physiol*, *4*, 332.
- Maltby John, Wood Alex M. , Vlaev Ivo , Taylor Michael J. , & A., B. G. D. (2012). Contextual Effects on the Perceived Health Benefits of Exercise: The Exercise Rank Hypothesis. *Journal of Sport & Exercise Psychology*, *34*, 828-841.
- Manson, J. E., Greenland, P., LaCroix, A. Z., Stefanick, M. L., Mouton, C. P., Oberman, A., et al. (2002). Walking compared with vigorous exercise for the prevention of cardiovascular events in women. *N Engl J Med*, *347*(10), 716-725.
- Martins, A. S., Crescenzi, A., Stern, J. E., Bordin, S., & Michelini, L. C. (2005). Hypertension and exercise training differentially affect oxytocin and oxytocin receptor expression in the brain. *Hypertension*, *46*(4), 1004-1009.
- Mastelari, R. B., de Abreu, S. B., de Aguiar Corrêa, F. M., de Souza, H. C. D., & Martins-Pinge, M. C. (2012). Glutamatergic neurotransmission in the hypothalamus PVN on heart rate variability in exercise trained rats. *Autonomic Neuroscience*, *170*(1), 42-47.
- Matsuda, H., Kannan, Y., Ushio, H., Kiso, Y., Kanemoto, T., Suzuki, H., et al. (1991). Nerve growth factor induces development of connective tissue-type mast cells in vitro from murine bone marrow cells. *J Exp Med*, *174*(1), 7-14.
- McAllister, A. K., Katz, L. C., & Lo, D. C. (1999). Neurotrophins and synaptic plasticity. *Annu Rev Neurosci*, *22*(1), 295-318.
- McGowan, C. L., Swiston, J. S., Notarius, C. F., Mak, S., Morris, B. L., Picton, P. E., et al. (2009). Discordance between microneurographic and heart-rate spectral indices of sympathetic activity in pulmonary arterial hypertension. *Heart*, *95*(9), 754-758.
- McKinley, M. J., Allen, A. M., May, C. N., McAllen, R. M., Oldfield, B. J., Sly, D., et al. (2001). Neural pathways from the lamina terminalis influencing cardiovascular and body fluid homeostasis. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, *28*(12), 990-992.
- McMorris, T., Tallon, M., Williams, C., Sproule, J., Draper, S., Swain, J., et al. (2003). Incremental exercise, plasma concentrations of catecholamines, reaction time, and motor time during performance of a noncompatible choice response time task. *Percept Mot Skills*, *97*(2), 590-604.
- Meeusen, R., Thorré, K., Chaouloff, F., Sarre, S., De Meirleir, K., Ebinger, G., et al. (1996). Effects of tryptophan and/or acute running on extracellular 5-HT and 5-HIAA levels in the hippocampus of food-deprived rats. *Brain Research*, *740*(1), 245-252.
- Meneton, P., Jeunemaitre, X., de Wardener, H. E., & MacGregor, G. A. (2005). Links between dietary salt intake, renal salt handling, blood pressure, and cardiovascular diseases. *Physiol Rev*, *85*(2), 679-715.
- Messias, A., B, C., C, O., Montarroyos, E, G., & F, S. (2009). Parâmetros hematológicos de *Rattus norvegicus* obtidos através de método automatizado e não automatizado. *Medicina Veterinária*, *3*, 1-8.
- Michelini, L. C., & Stern, J. E. (2009). Exercise-induced neuronal plasticity in central autonomic networks: role in cardiovascular control. *Exp Physiol*, *94*(9), 947-960.

- Minami, N., Yoshikawa, T., Kataoka, H., Mori, N., Nagasaka, M., Kurosawa, H., et al. (2003). Effects of exercise and beta-blocker on blood pressure and baroreflexes in spontaneously hypertensive rats. *Am J Hypertens*, 16(11 Pt 1), 966-972.
- Mischel, N. A., Subramanian, M., Dombrowski, M. D., Lewellyn-Smith, I. J., & Mueller, P. J. (2015). (In)activity-related neuroplasticity in brainstem control of sympathetic outflow: unraveling underlying molecular, cellular, and anatomical mechanisms. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 309(2), H235-243.
- Molina Maria del Carmen Bisi, Cunha Roberto de Sá, Herkenhoff Luis Fernando, & Millb, J. G. (2003). <18017.pdf>. *Revista Saúde Pública*, 37.
- Molinaro, E. M., Caputo, L. F. G., & Amendoeira, M. R. R. (2010). *Conceitos e métodos para a formação de profissionais em laboratórios de saúde* (Vol. 2).
- Monteiro, M. d. F., & Sobral Filho, D. C. (2004). Exercício físico e o controle da pressão arterial. *Revista Brasileira de Medicina do Esporte*, 10, 513-516.
- Moraes, H., Deslandes, A., Ferreira, C., Pompeu, F. A. M. S., Ribeiro, P., & Laks, J. (2007). O exercício físico no tratamento da depressão em idosos: revisão sistemática. *Revista de Psiquiatria do Rio Grande do Sul* 70-79.
- Muntner, P., Carey, R. M., Gidding, S., Jones, D. W., Taler, S. J., Wright, J. T., Jr., et al. (2018). Potential US Population Impact of the 2017 ACC/AHA High Blood Pressure Guideline. *Circulation*, 137(2), 109-118.
- Murphy, M. N., Mizuno, M., Downey, R. M., Squiers, J. J., Squiers, K. E., & Smith, S. A. (2013). Neuronal nitric oxide synthase expression is lower in areas of the nucleus tractus solitarius excited by skeletal muscle reflexes in hypertensive rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 304(11), H1547-1557.
- Musazzi, L., Cattaneo, A., Tardito, D., Barbon, A., Gennarelli, M., Barlati, S., et al. (2009). Early raise of BDNF in hippocampus suggests induction of posttranscriptional mechanisms by antidepressants. *BMC Neurosci*, 10, 48.
- Nádia L. Totou, Renato W. M. Sá, Andreia C. Alzamora, Leonardo M. Cardoso, & Becker, L. K. (2015). Cardiopulmonary Reflex and Blood Pressure Response after Swimming and Treadmill Exercise in Hypertensive Rats. *Journal of Exercise Physiology*, 86-95.
- Nakamura, K., & Cowley, A. W., Jr. (1989). Sequential changes of cerebrospinal fluid sodium during the development of hypertension in Dahl rats. *Hypertension*, 13(3), 243-249.
- Nazari-Jahantigh, M., Wei, Y., & Schober, A. (2012). The role of microRNAs in arterial remodelling. *Thromb Haemost*, 107(4), 611-618.
- Neeper, S. A., Gomez-Pinilla, F., Choi, J., & Cotman, C. W. (1996). Physical activity increases mRNA for brain-derived neurotrophic factor and nerve growth factor in rat brain. *Brain Res*, 726(1-2), 49-56.
- Neto, O. B., de Sordi, C. C., da Mota, G. R., Marocolo, M., Chriguer, R. S., & da Silva, V. J. D. (2017). Exercise training improves hypertension-induced autonomic dysfunction without influencing properties of peripheral cardiac vagus nerve. *Auton Neurosci*, 208, 66-72.
- Neto, O. M. V., & Neto, M. M. (2003). Distúrbios do equilíbrio hidroeletrólítico. *Medicina, Ribeirão Preto*, 36, 325-337.
- Neves, V. J. d., Fernandes, T., Roque, F. R., Soci, U. P. R., Melo, S. F. S., & de Oliveira, E. M. (2014). Exercise training in hypertension: Role of microRNAs. *World journal of cardiology*, 6(8), 713-727.
- Nielsen, M. H., & Nielsen, N. C. (1962). Spectrophotometric determination of Evans blue dye in plasma with individual correction for blank density by a modified Gablens

- method. *Scandinavian Journal of Clinical & Laboratory Investigation*, 14(6), 605-617.
- Niemela, T. H., Kiviniemi, A. M., Hautala, A. J., Salmi, J. A., Linnamo, V., & Tulppo, M. P. (2008). Recovery pattern of baroreflex sensitivity after exercise. *Med Sci Sports Exerc*, 40(5), 864-870.
- Noda, M., & Hiyama, T. Y. (2015). Sodium sensing in the brain. *Pflugers Arch*, 467(3), 465-474.
- Nomura, K., Hiyama, T. Y., Sakuta, H., Matsuda, T., Lin, C. H., Kobayashi, K., et al. (2019). [Na(+)] Increases in Body Fluids Sensed by Central Nax Induce Sympathetically Mediated Blood Pressure Elevations via H(+)-Dependent Activation of ASIC1a. *Neuron*, 101(1), 60-75 e66.
- Nualnim, N., Parkhurst, K., Dhindsa, M., Tarumi, T., Vavrek, J., & Tanaka, H. (2012). Effects of swimming training on blood pressure and vascular function in adults >50 years of age. *Am J Cardiol*, 109(7), 1005-1010.
- Nunez, P., Diaz, B., Perillan, C., Vijande, M., & Arguelles, J. (2012). Progressive training effects on neuronal hypothalamic activation in the rat. *Neurosci Lett*, 517(2), 113-117.
- O'Callaghan, R. M., Griffin, E. W., & Kelly, A. M. (2009). Long-term treadmill exposure protects against age-related neurodegenerative change in the rat hippocampus. *Hippocampus*, 19(10), 1019-1029.
- Ogihara, C. A., Schoorlemmer, G. H., Levada, A. C., Pithon-Curi, T. C., Curi, R., Lopes, O. U., et al. (2010). Exercise changes regional vascular control by commissural NTS in spontaneously hypertensive rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 299(1), R291-297.
- Ogoh, S., Fisher, J. P., Dawson, E. A., White, M. J., Secher, N. H., & Raven, P. B. (2005). Autonomic nervous system influence on arterial baroreflex control of heart rate during exercise in humans. *J Physiol*, 566(Pt 2), 599-611.
- Olfert, I. M., Howlett, R. A., Wagner, P. D., & Breen, E. C. (2010). Myocyte vascular endothelial growth factor is required for exercise-induced skeletal muscle angiogenesis. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 299(4), R1059-1067.
- Osborn, D. P., Levy, G., Nazareth, I., Petersen, I., Islam, A., & King, M. B. (2007). Relative risk of cardiovascular and cancer mortality in people with severe mental illness from the United Kingdom's General Practice Research Database. *Arch Gen Psychiatry*, 64(2), 242-249.
- Osborn, J. W., Collister, J. P., & Guzman, P. (2008). Effect of peripheral sympathetic nerve dysfunction on salt sensitivity of arterial pressure. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 35(3), 273-279.
- Osborn, J. W., Hendel, M. D., Collister, J. P., Ariza-Guzman, P. A., & Fink, G. D. (2012). The role of the subfornical organ in angiotensin II-salt hypertension in the rat. *Exp Physiol*, 97(1), 80-88.
- Parati, G., Di Rienzo, M., Bertinieri, G., Pomidossi, G., Casadei, R., Groppelli, A., et al. (1988). Evaluation of the baroreceptor-heart rate reflex by 24-hour intra-arterial blood pressure monitoring in humans. *Hypertension*, 12(2), 214-222.
- Passos, M. T., Nishida, S. K., Camara, N. O., Shimizu, M. H., & Mastroianni-Kirsztajn, G. (2015). Iohexol clearance for determination of glomerular filtration rate in rats induced to acute renal failure. *PLoS One*, 10(4), e0123753.
- Pedrinio, G. R., Maurino, I., de Almeida Colombari, D. S., & Cravo, S. L. (2006). Role of catecholaminergic neurones of the caudal ventrolateral medulla in cardiovascular responses induced by acute changes in circulating volume in rats. *Exp Physiol*, 91(6), 995-1005.

- Peng, C. C., Chen, K. C., Hsieh, C. L., & Peng, R. Y. (2012). Swimming exercise prevents fibrogenesis in chronic kidney disease by inhibiting the myofibroblast transdifferentiation. *PLoS One*, 7(6), e37388.
- Pescatello, L. S., Franklin, B. A., Fagard, R., Farquhar, W. B., Kelley, G. A., Ray, C. A., et al. (2004). American College of Sports Medicine position stand. Exercise and hypertension. *Med Sci Sports Exerc*, 36(3), 533-553.
- Pescatello, L. S., MacDonald, H. V., Lamberti, L., & Johnson, B. T. (2015). Exercise for Hypertension: A Prescription Update Integrating Existing Recommendations with Emerging Research. *Curr Hypertens Rep*, 17(11), 87.
- Peters, B. A., Diaz, L. A., Polyak, K., Meszler, L., Romans, K., Guinan, E. C., et al. (2005). Contribution of bone marrow-derived endothelial cells to human tumor vasculature. *Nature medicine*, 11(3), 261-262.
- Petriz, B. A., & Franco, O. L. (2014). Effects of Hypertension and Exercise on Cardiac Proteome Remodelling. *BioMed Research International*, 2014, 634132.
- Pinheiro-Mulder, A., Aguila, M. B., Bregman, R., & Mandarim-de-Lacerda, C. A. (2010). Exercise counters diet-induced obesity, proteinuria, and structural kidney alterations in rat. *Pathol Res Pract*, 206(3), 168-173.
- Poortmans, J. R. (1984). Exercise and renal function. *Sports Med*, 1(2), 125-153.
- Qian, J., Ren, X., Wang, X., Zhang, P., Jones, W. K., Molkentin, J. D., et al. (2009). Blockade of Hsp20 Phosphorylation Exacerbates Cardiac Ischemia/Reperfusion Injury by Suppressed Autophagy and Increased Cell Death. *Circulation Research*, 105(12), 1223-1231.
- Rafiq, A., Aslam, K., Malik, R., & Afroze, D. (2014). C242T polymorphism of the NADPH oxidase p22PHOX gene and its association with endothelial dysfunction in asymptomatic individuals with essential systemic hypertension. *Mol Med Rep*, 9(5), 1857-1862.
- Ralph S. Paffenbarger Jr., Dexter L. Jung, Leung, R. W., & Hyde, R. T. (1991). <paffenbarger1991.pdf>.
- Rankin, L. I., Luft, F. C., Henry, D. P., Gibbs, P. S., & Weinberger, M. H. (1981). Sodium intake alters the effects of norepinephrine on blood pressure. *Hypertension*, 3(6), 650-656.
- Rapp, J. P. (1982). Dahl salt-susceptible and salt-resistant rats. A review. *Hypertension*, 4(6), 753-763.
- Rapp, J. P., & Dene, H. (1985). Development and characteristics of inbred strains of Dahl salt-sensitive and salt-resistant rats. *Hypertension*, 7(3 Pt 1), 340-349.
- Rawson, R. A. (1943). The Binding of T-1824 and Structurally Related Diazo Dyes by the Plasma Proteins. *American Journal of Physiology-Legacy Content*, 138(5), 708-717.
- Richard, D., & Rivest, S. (1989). The role of exercise in thermogenesis and energy balance. *Can J Physiol Pharmacol*, 67(4), 402-409.
- Sa, R. W., Haibara, A. S., Gomes, P. M., Aguiar, G. L., Nascimento, R. S., Pedrosa, M. L., et al. (2017). Changes in cardiovascular responses to chemoreflex activation of rats recovered from protein restriction are not related to AT1 receptors. *Exp Physiol*, 102(1), 34-47.
- Salgado, J. V., Neves, F. A., Bastos, M. G., Franca, A. K., Brito, D. J., Santos, E. M., et al. (2010). Monitoring renal function: measured and estimated glomerular filtration rates - a review. *Braz J Med Biol Res*, 43(6), 528-536.
- Samuelsson, A. M. (2014). New perspectives on the origin of hypertension; the role of the hypothalamic melanocortin system. *Exp Physiol*, 99(9), 1110-1115.

- Sanjuliani, A. F. (2002). Fisiopatologia da hipertensão arterial: conceitos teóricos úteis para a prática clínica. *Revista da SOCERJ*, 15.
- Santajuliana, D., Hornfeldt, B. J., & Osborn, J. W. (1996). Use of ganglionic blockers to assess neurogenic pressor activity in conscious rats. *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods*, 35(1), 45-54.
- Saper, C. B., Loewy, A. D., Swanson, L. W., & Cowan, W. M. (1976). Direct hypothalamo-autonomic connections. *Brain Res*, 117(2), 305-312.
- Sato, M. A., Menani, J. V., Lopes, O. U., & Colombari, E. (1999). Commissural NTS lesions and cardiovascular responses in aortic baroreceptor-denervated rats. *Hypertension*, 34(4 Pt 2), 739-743.
- Sato, Y., Ogata, E., & Fujita, T. (1991). Role of chloride in angiotensin II-induced salt-sensitive hypertension. *Hypertension*, 18(5), 622-629.
- Saúde, M. d. (2017). Hipertensão (pressão alta): o que é, causas, sintomas, diagnóstico, tratamento e prevenção. Retrieved 10-04-2020, 2020, from <https://saude.gov.br/saude-de-a-z/hipertensao>
- Sawchenko, P. E., Brown, E. R., Chan, R. K. W., Ericsson, A., Li, H. Y., Roland, B. L., et al. (1996). Chapter 12 The paraventricular nucleus of the hypothalamus and the functional neuroanatomy of visceromotor responses to stress. In G. Holstege, R. Bandler & C. B. Saper (Eds.), *The Emotional Motor System* (Vol. 107, pp. 201-222): Elsevier.
- Sawka, M. N., Burke, L. M., Eichner, E. R., Maughan, R. J., Montain, S. J., & Stachenfeld, N. S. (2007). American College of Sports Medicine position stand. Exercise and fluid replacement. *Med Sci Sports Exerc*, 39(2), 377-390.
- Schlüter, K. D., Schreckenber, R., & da Costa Rebelo, R. M. (2010). Interaction between exercise and hypertension in spontaneously hypertensive rats: a meta-analysis of experimental studies. *Hypertens Res*, 33(11), 1155-1161.
- Sergio Sanhueza V., & M., M. M. (2006). Impacto del Ejercicio en el Adulto Mayor Hipertenso. *Rev. Hosp. Clin. Univ. Chile*, 17, 111-128.
- Sharma, H. S., Cervós-Navarro, J., & Dey, P. K. (1991). Increased blood-brain barrier permeability following acute short-term swimming exercise in conscious normotensive young rats. *Neurosci Res*, 10(3), 211-221.
- Shepherd, R. E., Kuehne, M. L., Kenno, K. A., Durstine, J. L., Balon, T. W., & Rapp, J. P. (1982). Attenuation of blood pressure increases in Dahl salt-sensitive rats by exercise. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol*, 52(6), 1608-1613.
- Silva, G. J., Brum, P. C., Negrao, C. E., & Krieger, E. M. (1997). Acute and chronic effects of exercise on baroreflexes in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension*, 30(3 Pt 2), 714-719.
- Smith, M. L., Hudson, D. L., Graitzer, H. M., & Raven, P. B. (1989). Exercise training bradycardia: the role of autonomic balance. *Med Sci Sports Exerc*, 21(1), 40-44.
- Souza, H. C., Ballejo, G., Salgado, M. C., Da Silva, V. J., & Salgado, H. C. (2001). Cardiac sympathetic overactivity and decreased baroreflex sensitivity in L-NAME hypertensive rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 280(2), H844-850.
- Stern, J. E., Sonner, P. M., Son, S. J., Silva, F. C., Jackson, K., & Michelini, L. C. (2012). Exercise training normalizes an increased neuronal excitability of NTS-projecting neurons of the hypothalamic paraventricular nucleus in hypertensive rats. *J Neurophysiol*, 107(10), 2912-2921.
- Stocker, S. D., Lang, S. M., Simmonds, S. S., Wenner, M. M., & Farquhar, W. B. (2015). Cerebrospinal Fluid Hypernatremia Elevates Sympathetic Nerve Activity and

- Blood Pressure via the Rostral Ventrolateral Medulla. *Hypertension*, 66(6), 1184-1190.
- Stocker, S. D., Simmons, J. R., Stornetta, R. L., Toney, G. M., & Guyenet, P. G. (2006). Water deprivation activates a glutamatergic projection from the hypothalamic paraventricular nucleus to the rostral ventrolateral medulla. *J Comp Neurol*, 494(4), 673-685.
- Suhr, F., Porten, S., Hertrich, T., Brixius, K., Schmidt, A., Platen, P., et al. (2009). Intensive exercise induces changes of endothelial nitric oxide synthase pattern in human erythrocytes. *Nitric Oxide*, 20(2), 95-103.
- Sun, H. X., Zeng, D. Y., Li, R. T., Pang, R. P., Yang, H., Hu, Y. L., et al. (2012). Essential role of microRNA-155 in regulating endothelium-dependent vasorelaxation by targeting endothelial nitric oxide synthase. *Hypertension*, 60(6), 1407-1414.
- Sung, Y. L., Wu, C. E., Syu, J. Y., Kuo, T. B. J., Li, J. Y., Chen, C. W., et al. (2018). Effects of long-term exercise on arrhythmogenesis in aged hypertensive rats. *Comput Biol Med*, 102, 390-395.
- Sved, A. F., Cano, G., & Card, J. P. (2001). Neuroanatomical specificity of the circuits controlling sympathetic outflow to different targets. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 28(1-2), 115-119.
- Swaine, I. L., Linden, R. J., & Mary, D. A. (1994). Loss of exercise training-induced bradycardia with continued improvement in fitness. *J Sports Sci*, 12(5), 477-481.
- Thompson, R. H., & Swanson, L. W. (2003). Structural characterization of a hypothalamic visceromotor pattern generator network. *Brain Res Brain Res Rev*, 41(2-3), 153-202.
- Toney, G. M., & Stocker, S. D. (2010). Hyperosmotic activation of CNS sympathetic drive: implications for cardiovascular disease. *J Physiol*, 588(Pt 18), 3375-3384.
- Totou, N. L., Moura, S. S., Coelho, D. B., Oliveira, E. C., Becker, L. K., & Lima, W. G. (2018). Swimming exercise demonstrates advantages over running exercise in reducing proteinuria and glomerulosclerosis in spontaneously hypertensive rats. *Physiol Int*, 105(1), 76-85.
- Tsampoukos, A., Stokes, K., & Nevill, M. (2014). Separate and combined influence of posture and sprint running on plasma volume changes. *European journal of sport science*, 14, S267-S274.
- Uusitalo, A. L., Uusitalo, A. J., & Rusko, H. K. (1998). Exhaustive endurance training for 6-9 weeks did not induce changes in intrinsic heart rate and cardiac autonomic modulation in female athletes. *Int J Sports Med*, 19(8), 532-540.
- Van Huysse, J. W., Amin, M. S., Yang, B., & Leenen, F. H. (2012). Salt-induced hypertension in a mouse model of Liddle syndrome is mediated by epithelial sodium channels in the brain. *Hypertension*, 60(3), 691-696.
- Vasan, R. S., Larson, M. G., Leip, E. P., Kannel, W. B., & Levy, D. (2001). Assessment of frequency of progression to hypertension in non-hypertensive participants in the Framingham Heart Study: a cohort study. *Lancet*, 358(9294), 1682-1686.
- Wade, J. V., Olson, J. P., Samson, F. E., Nelson, S. R., & Pazdernik, T. L. (1988). A possible role for taurine in osmoregulation within the brain. *J Neurochem*, 51(3), 740-745.
- Wallace, J. P. (2003). Exercise in hypertension: a clinical review. *Sports Medicine*, 33, 585+.
- Wang, H., & Leenen, F. H. H. (2002). Brain Sodium Channels Mediate Increases in Brain Osmolarity; Ouabain; and Blood Pressure in Dahl S Rats. *Hypertension*, 40(1), 96-100.

- Wehrwein, E. A., Yoshimoto, M., Guzman, P., Shah, A., Kreulen, D. L., & Osborn, J. W. (2014). Role of cardiac sympathetic nerves in blood pressure regulation. *Auton Neurosci*, 183, 30-35.
- Weinberger, M. H. (1996). Salt sensitivity of blood pressure in humans. *Hypertension*, 27(3 Pt 2), 481-490.
- WHO. (2000). OBESITY: PREVENTING AND MANAGING THE GLOBAL EPIDEMIC. *WHO Technical Report Series*, 894, 252.
- WHO. (2006). Global Strategy on Diet, Physical Activity and Health.
- WHO. (2019). Hypertension. Retrieved 10/03/2020, 2020, from <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hypertension>
- Wu, X. D., Zeng, K., Liu, W. L., Gao, Y. G., Gong, C. S., Zhang, C. X., et al. (2014). Effect of aerobic exercise on miRNA-TLR4 signaling in atherosclerosis. *Int J Sports Med*, 35(4), 344-350.
- Yamamoto, K., Miyachi, M., Saitoh, T., Yoshioka, A., & Onodera, S. (2001). Effects of endurance training on resting and post-exercise cardiac autonomic control. *Med Sci Sports Exerc*, 33(9), 1496-1502.
- Zhang, N., & Bi, S. (2018). Effects of physical exercise on food intake and body weight: Role of dorsomedial hypothalamic signaling. *Physiol Behav*, 192, 59-63.
- Zhang, Y., Li, F., Liu, F. Q., Chu, C., Wang, Y., Wang, D., et al. (2016). Elevation of Fasting Ghrelin in Healthy Human Subjects Consuming a High-Salt Diet: A Novel Mechanism of Obesity? *Nutrients*, 8(6).

ANEXOS



**MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DE OURO PRETO
COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS**

Campus Universitário - Morro do Cruzeiro - ICEB-II, Sala 29
35400-000 - Ouro Preto - MG - Brasil
Fone (31) 3559-1368 Fax: (31) 3559-1370
Email: ceua@etopp.ufop.br



OFÍCIO CEUA N.º 018/2018, de 07 de fevereiro de 2018

Ilustríssimo(a) Senhor(a)

Professor(a) Doutor(a) Leonardo Máximo Cardoso

DECBI/UFOP

Senhor(a) Pesquisador(a),

Estamos enviando o certificado de aprovação do protocolo n.º **2017/57**, intitulado **"EFEITO DO TREINAMENTO FÍSICO (NATAÇÃO) SOBRE A PRESSÃO ARTERIAL, SÓDIO NO LÍQUIDO CÉREBRO-ESPINHAL E VOLUME CIRCULANTE DE RATOS WISTAR SOB DIETA COM SOBRECARGA DE SÓDIO POR 12 SEMANAS"**.

2. Atendendo ao art. 6.º, IX, da Resolução Normativa CONCEA n.º 1, de 09.07.2010, solicitamos que encaminhe a CEUA/UFOP o relatório final do projeto, após executá-lo, conforme modelo do site da CEUA.

Atenciosamente,

Prof.ª Dr.ª Paula Melo de Abreu Vieira

Coordenadora da CEUA/UFOP.



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DE OURO PRETO
COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS

Campus Universitário - Morro do Cruzeiro - ICEB-II, Sala 29
35400-000 - Ouro Preto - MG - Brasil
Fone (31) 3559-1368 Fax: (31) 3559-1370
Email: ceua@propp.ufop.br



CERTIFICADO

Certificamos que o protocolo do projeto com uso de animais nº. **2017/57**, intitulado "**EFEITO DO TREINAMENTO FÍSICO (NATAÇÃO) SOBRE A PRESSÃO ARTERIAL, SÓDIO NO LÍQUIDO CÉREBRO-ESPINHAL E VOLUME CIRCULANTE DE RATOS WISTAR SOB DIETA COM SOBRECARGA DE SÓDIO POR 12 SEMANAS**", que tem como responsável o/a **Prof(a). Dr(a) Leonardo Máximo Cardoso**, foi **APROVADO** pela Comissão de Ética no Uso de Animais da UFOP – CEUA/UFOP, de acordo com tabela abaixo:

Dados dos Animais Aprovados					
Espécie/ Linhagem	Nº de Animais	Idade	Peso aprox.	Sexo	Procedência
Rato heterogênico Wistar	113	90-161 dias	250 – 450g	Macho	CCA
Rato heterogênico Wistar	25	90- 161dias	250 – 450g	Fêmea	CCA

Restrição de dieta: (X) sim () não

Especificar a dieta: Ração da marca comercial Nuvilab acrescida de sódio, sendo denominada "high-sodium" com 0,90% de sódio em sua composição.

Este Certificado expira em: 17/01/2020

Ouro Preto, 7 de fevereiro de 2018.

Prof.ª Dr.ª Paula Melo de Abreu Vieira
Coordenadora da CEUA/UFOP.