

Parâmetros histológicos cardíacos e renais de ratos espontaneamente hipertensos (SHR) submetidos ao treinamento em natação/**Cardiac and renal histological parameters of spontaneously hypertensive rats (SHR) submitted to swimming training**

DOI:10.34117/bjdv6n5-632

Recebimento dos originais:25/04/2020

Aceitação para publicação:30/05/2020

Sara Helena Resende Carvalho

Graduada em Medicina - UFOP

E-mail:sararesendeh@hotmail.com

Giovanny Viegas R. Fernandes

Graduado em Medicina - UFOP

E-mail:giovanny.viegas@gmail.com

Fernanda Aparecida Santos Silva

Graduada em Odontologia – PUC Minas

E-mail:nandinha_2103@yahoo.com.br

Nívia Carolina Nogueira de Paiva

Graduada em Ciências Biológicas - UFOP

Doutora em Ciências Biológicas pela UFOP

Instituição: Universidade Federal de Ouro Preto – UFOP

Núcleo de Pesquisas em Ciências Biológicas.Campus Universitário - Morro do Cruzeiro –
Ouro Preto – MG

E-mail:niviacarolinanp@gmail.com.br

Claudia Martins Carneiro

Doutora em Patologia Geral - UFMG

Graduada em Ciências Farmacêuticas - UFOP

Instituição: Universidade Federal de Ouro Preto – UFOP

Núcleo de Pesquisas em Ciências Biológicas

Campus Universitário - Morro do Cruzeiro – Ouro Preto – MG

E-mail:carneirocm@ufop.edu.br

Mauro César Isoldi

Doutor em Fisiologia pela USP

Graduado em Ciências Farmacêuticas – USP

Bacharel em Ciências Biológicas - USP

Instituição: Universidade Federal de Ouro Preto – UFOP

DECBI – ICEB – Morro do Cruzeiro – Ouro Preto – MG

E-mail:mauroisoldi@hotmail.com

Antônio José Natali

Doutor em Fisiologia - University of Leeds

Graduado em Educação Física – UFV

Instituição: Universidade Federal de Viçosa – UFV

Laboratório de Biologia do Exercício – Campus Universitário – Viçosa - MG

E-mail: anatali@ufv.br

Jamille Locatelli

Doutora em Ciências Biológicas pela UFOP

Graduada em Educação Física - UFV

Instituição: Instituto Federal do Espírito Santo - Campus Colatina

Endereço: Av. Arino Gomes Leal, 1.700 - Santa Margarida

E-mail: jamille.locatelli@ifes.edu.br

RESUMO

Objetivo: Verificar os efeitos de um programa de 6 semanas de treinamento em natação, frequência semanal de 5 dias, 60 minutos por dia, sobre os níveis pressóricos e as lesões histológicas cardíaca e renal de animais espontaneamente hipertensos (SHR). Resultados: O treinamento em natação reduziu os níveis de pressão arterial sistólica (PAS) em SHR (Exercitados: $151,4 \pm 8,304$ vs. Sedentários: $195,6 \pm 6,347$ mmHg; $P < 0,05$). A histologia dos rins revelou um menor dano glomerular entre os animais SHR exercitados (EX), em relação aos SHR sedentários (Sed). Os ratos Wistar, controles normotensos, apresentaram um dano renal menor, em relação aos animais SHR e não diferentes estatisticamente entre si. A hipertrofia cardíaca, analisada por histologia, também mostrou uma diminuição nos animais SHR EX em comparação com SHR Sed, demonstrada pela diferença significativa entre a largura dos cardiomiócitos. Conclusão: O exercício aeróbico de baixa intensidade pode ser utilizado como uma terapia não farmacológica para o tratamento da hipertensão arterial. Essa prática teve um efeito protetor contra danos causados pela hipertensão arterial ao coração e aos rins.

Palavras-chave: hipertensão; natação; ratos espontaneamente hipertensos; cardiomiócitos; glomérulos.

ABSTRACT

Objectives: To verify the effects of a 6-week swimming training program, 5 days/week, 60 min/day, on blood pressure, cardiac and renal histopathology in spontaneously hypertensive animals (SHR) and compared to Wistar rats. Results: Swimming training reduced the levels of systolic blood pressure (SBP) in SHR (Exercitados: 151.4 ± 8.304 vs. Sedentários: 195.6 ± 6.347 mmHg; $P < 0,05$). Kidney histology revealed less glomerular damage among SHR EX animals, compared to sedentary SHR animals (Sed). Wistar rats, normotensive controls, showed less kidney damage than SHR animals and were not statistically different from each other. Cardiac hypertrophy, analyzed by histology, also showed a decrease in SHR EX animals compared to SHR Sed, demonstrated by the significant difference between cardiomyocyte width. Conclusion: Low-intensity aerobic exercise can be used as a non-pharmacological

therapy for the treatment of arterial hypertension. This practice had protective effect against damages caused by high blood pressure to the heart and kidneys.

Key words: hypertension; swimming; spontaneously hypertensive rats; cardiomyocyte; glomeruli.

1 INTRODUÇÃO

Os efeitos benéficos do exercício físico na hipertensão arterial vêm sendo reportados por diversos autores há algumas décadas (KURU *et al.*, 2002, REBOREDO *et al.*, 2010; LOCATELLI *et al.*, 2014; LOCATELLI *et al.*, 2017). A eficácia da sua prática como método preventivo e de tratamento da pressão arterial (PA) também é defendida por muitos (OMS, 1992; DIRETRIZES BRASILEIRAS DA HIPERTENSÃO ARTERIAL, 2006; O'DONOVAN *et al.*, 2010).

O exercício físico é capaz de provocar a diminuição dos níveis de colágeno no miocárdio e aumentar a densidade capilar, resultando na melhora da função cardíaca, comprometida pela hipertensão arterial. Além disso, o treinamento promove um remodelamento da hipertrofia cardíaca patológica em fisiológica (GARCIARENA *et al.*, 2009; FERNANDES *et al.*, 2015).

O treinamento em natação tem sido utilizado para investigar adaptações cardiovasculares, respiratórias e metabólicas, que podem ocorrer de acordo com a intensidade do exercício, seu tempo de duração e idade dos animais utilizados (OGIHARA *et al.*, 2014).

Ratos espontaneamente hipertensos desenvolvem hipertensão arterial entre 4 e 6 semanas de idade, aproximadamente (ZICHA e KUNES, 1999), atingindo um platô entre a 20^a e 28^a semanas (FAZAN, R. J., 2001). Essa linhagem é originária do cruzamento entre ratos Wistar com altos níveis de pressão arterial (OKAMOTO e AOKI, 1963).

Embora os mecanismos que induzem a hipertensão ainda não sejam totalmente esclarecidos, esse modelo de hipertensão é o mais utilizado para estudos científicos de doenças cardiovasculares, pois as alterações fisiopatológicas encontradas nesses animais se assemelham à hipertensão humana essencial (SUN *et al.*, 2005; MACEFIELD, 2016). Outra vantagem desse modelo é a possibilidade de se estudar a progressão da hipertensão, processo que também ocorre em humanos, sendo caracterizadas 3 fases: pré-hipertensão, desenvolvimento e sustentação dos níveis pressóricos (RISLER *et al.*, 2005; NGUYEN *et al.*, 2016).

Nesse modelo, os animais desenvolvem algumas características importantes, tais como, hipertrofia e insuficiência cardíaca, além de disfunção renal (PFEFFER *et al.*, 1979; CONRAD *et al.*, 1991; KOMATSU *et al.*, 1995; SUSIC e FROHLICH, 2011). Esses animais também apresentam aumento na atividade do sistema nervoso simpático, evidenciado pelo aumento da atividade simpática renal (TRIPPODO e FROHLICH, 1981). O fluxo sanguíneo e taxa de filtração glomerular são normais (ARENDSHORST e BEIERWALTES, 1979), contudo, a resistência vascular nessa região é aumentada (LIN e LI, 1990).

A hipertensão arterial tem papel essencial no desenvolvimento de doenças renais. Quando o nível pressórico elevado é mantido por um longo período, mecanismos renais de regulação do fluxo sanguíneo renal e a pressão glomerular são perdidos (NETO *et al.*, 2013). O aumento da pressão intraglomerular é uma possível explicação de como a pressão arterial elevada compromete a estrutura glomerular de SHR (LAURENT *et al.*, 2002).

Danos renais têm sido encontrados com maior frequência em SHR mais velhos (FELD *et al.*, 1977; KOMATSU *et al.*, 1995). As lesões renais encontradas nessa linhagem incluem hiperplasia arterial miointimal, degeneração tubular, ectasia, fibrose intersticial, periglomerular e periarterial e metaplasia parietal (AGUARWAL *et al.*, 2012), e o exercício físico atenua o índice de esclerose glomerular, associado à diminuição da atividade nervosa simpática (NETO *et al.*, 2013).

Considerando que a redução nos danos renais e cardíacos é importante para a melhora da função desses órgãos durante a progressão e o estabelecimento da hipertensão, este estudo foi desenhado para verificar se o treinamento em natação pode reduzir a pressão arterial e alterar a morfologia do coração e rins de SHR. Esses resultados nos fornecerão elementos para investigar as possíveis vias envolvidas nessas alterações, levando à compreensão da influência do exercício como possível terapêutica para amenizar os danos periféricos provocados pela hipertensão arterial.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

2.1 ANIMAIS E PROTOCOLO DE EXERCÍCIO

Nesse experimento, foram utilizados ratos Wistar e SHR com 4 meses de idade, provenientes do Biotério Central da Universidade Federal de Ouro Preto. Água e ração foram oferecidas *ad libitum*. A temperatura da sala onde os animais foram mantidos ficava aproximadamente entre $23 \pm 1^\circ \text{C}$, com um ciclo de luz de 12:12 h. Todos os protocolos

realizados foram devidamente aprovados pelo Comitê de Ética em Uso Animal da Universidade Federal de Ouro Preto (Protocolo CEUA 2012/54).

Os animais foram randomizados em quatro grupos, com 7 animais cada: normotenso Wistar sedentário (Wistar sed), normotenso Wistar exercitado (Wistar Ex), SHR sedentário (SHR sed), SHR treinado (Wistar Ex). Os grupos exercitados foram submetidos ao treinamento em natação sem carga, considerando um modelo descrito na literatura para a indução de hipertrofia cardíaca fisiológica em ratos (Locatelli e cols., 2017). A natação foi realizada em um tanque adaptado, com 12 divisórias de 38 cm de comprimento por 60 cm de largura e 50 cm de profundidade, e a temperatura da água foi mantida entre $30 \pm 2^\circ \text{C}$, controlada pelo uso do termostato.

No primeiro dia de treinamento, a sessão teve duração de 20 minutos, no segundo, 40 e do terceiro até o final das 6 semanas a duração foi de 60 minutos, 5 dias por semana.

2.2 AVALIAÇÃO INDIRETA DA PRESSÃO ARTERIAL SISTÓLICA (PAS)

A pressão arterial sistólica (PAS) foi determinada em ratos conscientes, antes e ao final das 6 semanas de treinamento. Tais aferições foram realizadas através da pletismografia de cauda, a fim de monitorar a influência do treinamento sobre a PAS.

A pletismografia de cauda foi realizada com um pletismógrafo devidamente calibrado e apropriado para medidas em ratos (LE 5001, Panlab, Harvard Apparatus, Espanha). Para a medida da PAS, cada rato foi colocado em um dispositivo de contenção com aeração constante, e aquecido a $29-32^\circ\text{C}$, durante 10 minutos, para que ocorresse a vasodilatação da cauda do animal. O manguito de pressão e o transdutor de pulso foram colocados entre, aproximadamente, 2 a 3 cm da ponta da cauda, onde o tecido possui menos massa muscular e a sensibilidade de pulso é maior. Regulou-se o ganho de precisão do transdutor de pulso até o nível adequado, sendo que o manguito foi acionado e se inflou até ocluir a passagem de sangue pela artéria da cauda e o sinal de pulso desaparecer. Durante as avaliações, foram realizadas três medidas da PAS para cada animal, sendo considerada a de valor intermediário para registro.

2.3 ANÁLISE DAS ESTRUTURAS RENAL E CARDÍACA

Para as análises histológicas do ventrículo esquerdo e rins, fragmentos não excedentes a 1 cm de espessura dos tecidos foram fixados em formalina e processados por técnicas histopatológicas de rotina. Estes órgãos foram desidratados, diafanizados, embebidos e

inseridos em blocos de parafina. Secções parafinadas de aproximadamente quatro micrômetros de espessura foram obtidas através de técnicas de microtomia e fixadas em lâminas de vidro. As lâminas obtidas foram coradas pela técnica da Hematoxilina/Eosina (HE) para avaliação das principais alterações estruturais. Para isso, foram obtidas 10 imagens aleatórias do tecido renal e cardíaco (CABANELAS *et al.*, 2012) com ocular de 10X e objetiva de 40X no microscópio Leica DM5000B acoplado a câmera digital (Leica DFC 300 FX), com auxílio do software de captura de imagens Leica Application Suite. As imagens foram analisadas no *software* Leica Qwin V.3.2.1 (Leica Switzerland. As análises histopatológicas foram realizadas no Laboratório Multiusuários de Microscopia Avançada e Microanálise do Núcleo de Pesquisas em Ciências Biológicas da UFOP. No ventrículo esquerdo, foi avaliada a espessura das fibras miocárdicas, através de medidas interativas, pelo desenho de uma reta ligando os limites celulares superior e inferior na região do núcleo. Somente fibras com núcleos e limites celulares visíveis foram incluídas, com total de cem cardiomiócitos analisados para cada animal. Para a avaliação dos rins, foi determinado o número de glomérulos para cada fotomicrografia. O índice glomerular foi calculado pela relação glomérulos com esclerose_(degenerados)/número total de glomérulos.

2.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

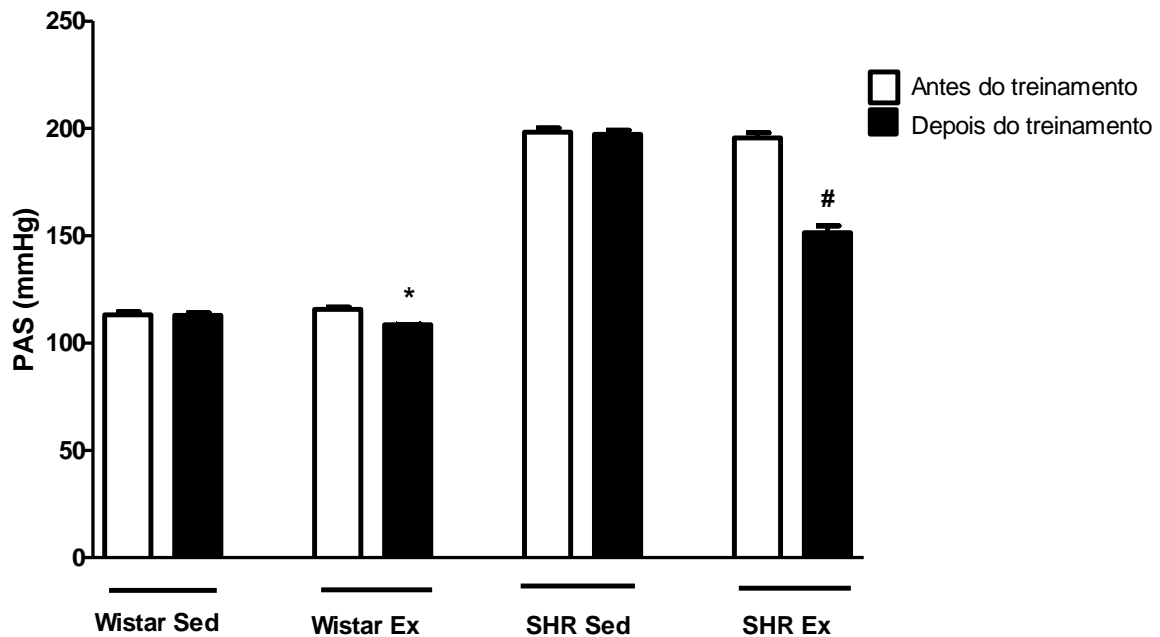
Para a análise dos dados, foi utilizado o teste ANOVA *two way*, com pós teste de Bonferroni. Essas análises foram realizadas pelo software *GraphPad Prism 5*. Foram consideradas diferenças significativas para $P < 0,05$.

3 RESULTADOS

3.1 PRESSÃO ARTERIAL SISTÓLICA

A figura 1 mostra que houve diferença significativa na PAS ($P > 0,05$) nos grupos Wistar (Ex: $108,6 \pm 1,512$ vs. Sed: $115,7 \pm 2,563$ mmHg) e SHR (Ex: $151,4 \pm 8,304$ vs. Sed: $195,6 \pm 6,347$ mmHg), após o protocolo de treinamento.

Figura 1: Níveis de PAS antes e após o treinamento (N=7 em cada grupo). Wistar Sed (Wistar Sedentário), Wistar Ex (Wistar Exercício), SHR Sed (SHR Sedentário), SHR Ex (SHR Exercício). * Diferente em relação ao Wistar Ex antes do treinamento, # diferente em relação ao SHR Ex antes do treinamento.



3.2 HISTOPATOLOGIA DO CORAÇÃO E DOS RINS

Na figura 2, estão representados cortes histológicos de ventrículo esquerdo corados com HE. A espessura aumentada dos cardiomiócitos de ratos SHR Sed pode ser observada. Pode ser notada também a redução no grupo SHR EX, comparado a SHR Sed, conforme mostra a figura 3 (SHR Ex: $15,72 \pm 3,232 \mu\text{m}$ vs SHR Sed: $20,24 \pm 3,612 \mu\text{m}$; $P < 0,05$).

Figura 2: Fotomicrografias representativas do ventrículo esquerdo de ratos normotensos e hipertensos. Hematoxilina-Eosina.

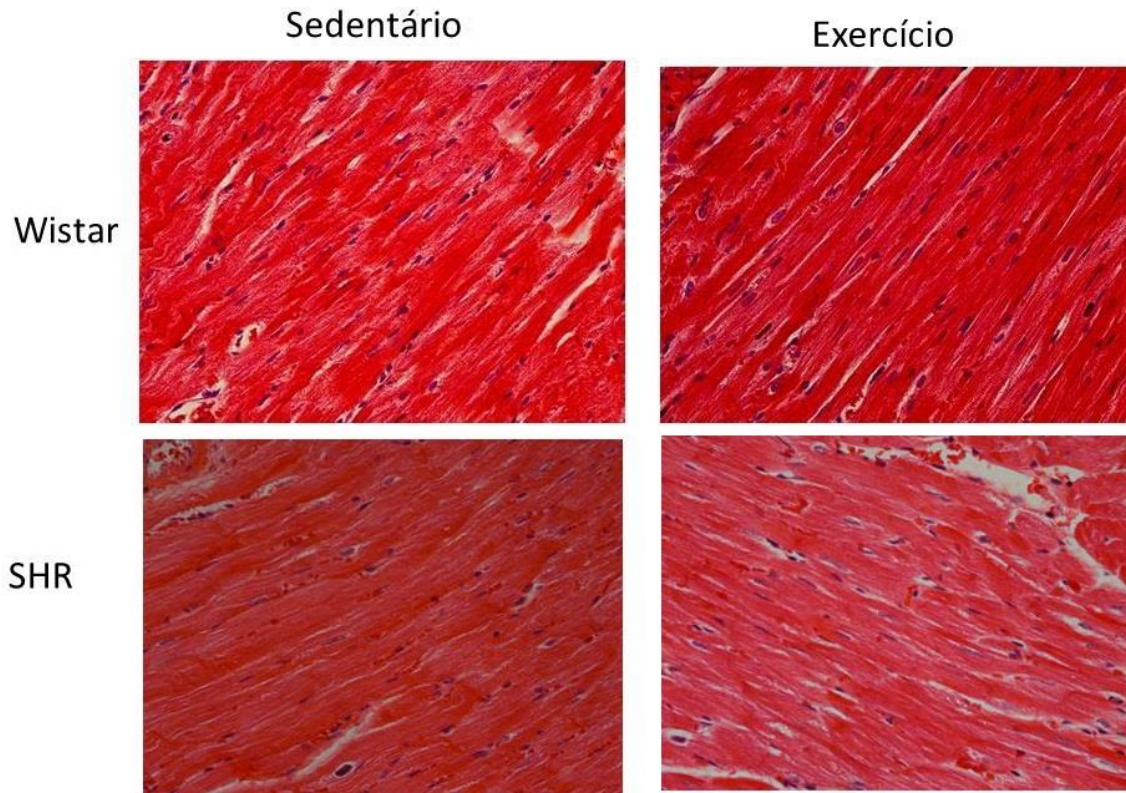
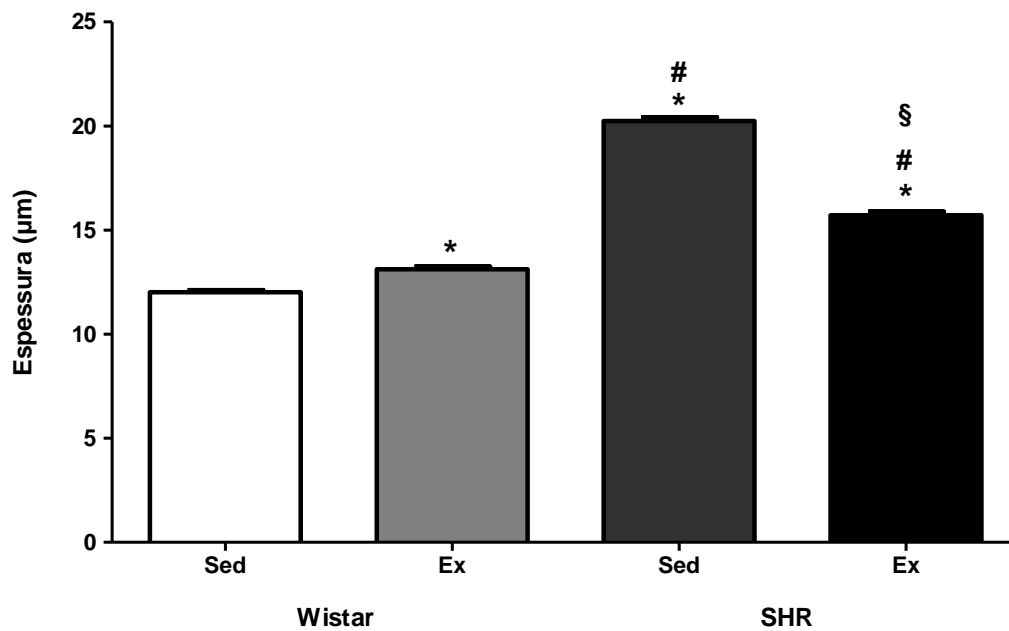


Figura 3 - Espessura dos cardiomiócitos. * Diferente em relação a Wistar Sed e # diferente em relação a SHR Sed.



Na figura 4, estão representados cortes histológicos do córtex renal corados com HE. Nota-se, no grupo SHR Sed, uma degeneração glomerular importante, em relação a todos os grupos Wistar. Em contrapartida, parece haver um remodelamento dessas estruturas após o treinamento (SHR Ex.). Os resultados desse ensaio podem ser observados na tabela 1. O exercício físico parece reverter os danos causados pela hipertensão nos animais SHR. Os grupos Wistar Ex e Sed apresentaram estruturas glomerulares tipicamente normais, como esperado.

Figura 4: Fotomicrografia do córtex renal de Wistar e SHR, corado por Hematoxilina e Eosina.

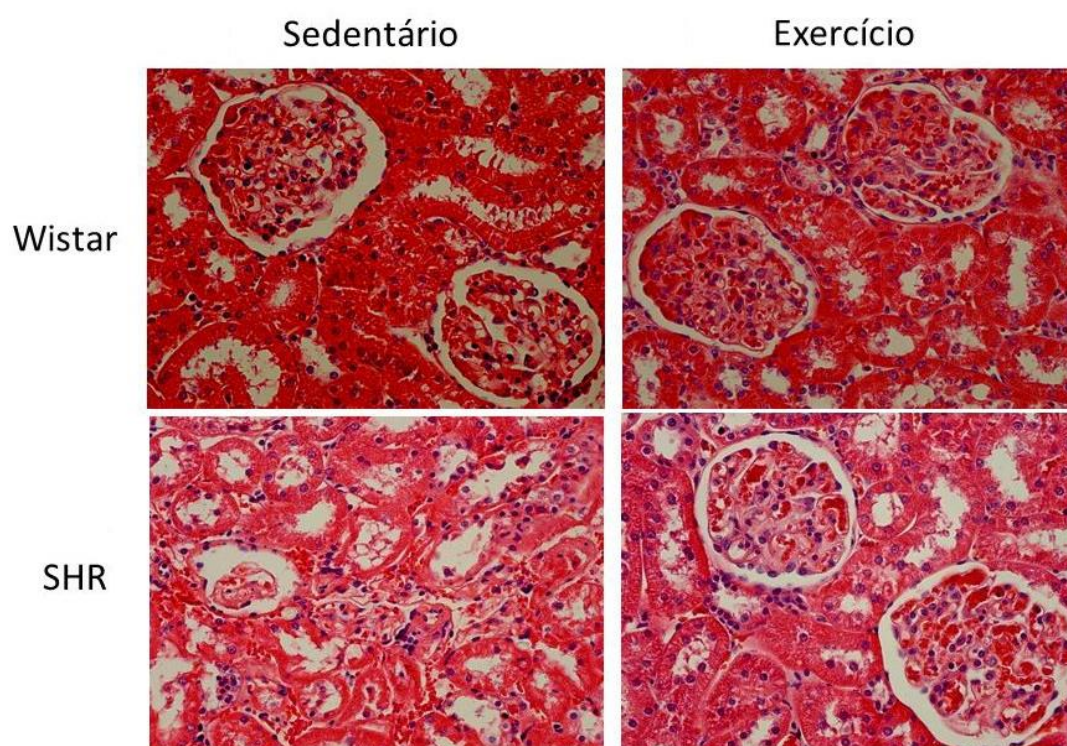


Tabela. 1. Número total de glomérulos (Gt). Número de glomérulos degenerados (Gd) e Índice glomerular (Gd/Gt) de animais sedentários e treinados (Wistar e SHR).

	Número total de glomérulos (Gt)	Número de glomérulos degenerados (Gd)	Índice glomerular (Gd/Gt)
Wistar Sedentário	2127	338	0,1590
Wistar Exercitado	1859	285	0,1533
SHR Sedentário	1462	536	0,3666
SHR Exercitado	2148	574	0,2672

4 DISCUSSÃO

Os resultados obtidos no presente estudo, em síntese, mostraram que o treinamento em natação com duração de 6 semanas provocou a redução dos níveis de PAS, aumentou a espessura dos cardiomiócitos do ventrículo esquerdo e promoveu um remodelamento glomerular no córtex renal de SHR. Esses resultados corroboram com estudos prévios, onde foi verificada a redução dos níveis pressóricos em animais jovens submetidos a 6 semanas de exercício (ZAMO *et al.*, 2011; BERTAGNOLI *et al.*, 2008). Sabemos que o treinamento físico promove melhorias na capacidade física em humanos e animais, além de reduzir a pressão arterial (AMARAL *et al.*, 2011, LOCATELLI *et al.*, 2014, LOCATELLI *et al.*, 2017). Sua prática tem sido indicada como tratamento não farmacológico da hipertensão arterial (BARROS *et al.*, 2011). Vários fatores parecem contribuir para essa resposta. ZAMO *et al.* (2011) demonstraram que a natação é capaz de diminuir os níveis plasmáticos de angiotensina II em animais SHR jovens e adultos por uma modulação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). Sabemos que o SRAA representa o controle hormonal da pressão arterial e a angiotensina II atua de modo a aumentar a resistência vascular periférica e a volemia (GUYTON, 2011). A elevação dos níveis circulantes de angiotensina II durante o exercício físico resulta da acentuada atividade simpática que estimula a atividade da renina plasmática (BROTHERS *et al.*, 2006, ALMEIDA *et al.*, 2020). De acordo com NETO e colaboradores (2013), o treinamento em natação diminui o tônus simpático nos ratos SHR adultos, contribuindo com a redução da frequência cardíaca e consequentemente, do débito cardíaco. BERTAGNOLI e colaboradores (2008) verificaram que a diminuição da atividade simpática também ocorre em ratos SHR jovens, como os utilizados no nosso estudo. Esses resultados demonstram o quão benéfico o exercício físico pode ser, já que a atividade simpática acentuada ocorre nos indivíduos hipertensos e é considerada um fator de risco para os eventos cardiovasculares, como o acidente vascular encefálico e o infarto agudo do miocárdio (KUMAGAI *et al.*, 2012). Ademais, o exercício de baixa intensidade causa melhorias no barorreflexo, aprimorando o controle da pressão arterial (MASSON *et al.*, 2014).

A desnervação do seio carotídeo, que contém barorreceptores, é capaz de reduzir os níveis pressóricos a 20 mmHg de ratos SHR jovens e adultos (ABDALA *et al.*, 2012). Sabemos que a manutenção da pressão arterial elevada diminui a sensibilidade dos barorreceptores, perdendo, assim, o mecanismo reflexo para a manutenção de valores pressóricos normais. Dessa maneira, acreditamos que o exercício físico possa participar na

modulação dos barorreceptores e atuar na redução dos níveis de PAS, contribuindo para a prevenção de futuras complicações que a hipertensão arterial sistêmica possa causar.

Um outro grande problema que acompanha a hipertensão e o remodelamento cardíaco é o desenvolvimento da hipertrofia patológica, que acabam prejudicando o funcionamento do coração por torná-lo uma bomba menos eficiente. Essas alterações acontecem como uma tentativa de tornar as paredes dos ventrículos mais adaptadas a enfrentarem a sobrecarga, comumente denominadas pós-carga (BING *et al.*, 1995). Esse quadro, que pode ser fisiológico ou patológico, como no caso da hipertensão, acaba levando a alterações fenotípicas da parede cardíaca, que de um modo geral, podem ser classificadas como concêntricas ou excêntricas (OLIVEIRA e KRIEGER 2002; CARRENO *et al.*, 2006; FERNANDES *et al.*, 2011). A importância dessas adaptações está no fato de que muitas delas estão associadas a morte em pacientes hipertensos (LEVY, 1988) e ao maior risco de desenvolvimento de outras patologias como o infarto do miocárdio, acidentes vasculares cerebrais, insuficiência cardíaca entre outros (LEVY 1990). Conforme esperado, a hipertensão induziu aumento na espessura da fibra cardíaca. No entanto, os ratos SHR submetidos ao treinamento, apresentaram espessuras das fibras cardíacas compatíveis com anormalidade, indicando que o exercício protegeu esses animais do dano causado pela hipertensão. Mais uma vez, o exercício físico demonstrou ser um potente agente não farmacológico, contribuindo para a manutenção da estrutura do tecido cardíaco, mesmo em animais hipertensos.

Nosso estudo demonstrou também que os animais hipertensos submetidos à natação apresentaram uma redução dos danos glomerulares renais, quando comparados aos animais hipertensos sedentários. A hipertensão arterial também causa injúrias aos glomérulos e em outras estruturas renais (SIEVERS e ECKARDT 2019). HUANG e colaboradores (2018) demonstraram, em SHR, que o treinamento atenuou a inflamação, bem como a deposição fibrótica nas porções corticais renais, quando comparados a ratos SHR sedentários. Esses resultados foram alcançados pela determinação de proteínas ligadas a inflamação como a interleucina-6 e ciclooxygenase-2, que diminuíram após o exercício físico. Da mesma maneira, a deposição fibrótica foi determinada pela diminuição plasmática de TGF- β , p-Smad2/3, CTGF, MMP-9 e MMP-2 no grupo SHR exercitado quando comparado ao SHR sedentário (HUANG *et al.*, 2018).

Nossos resultados corroboram com aqueles de TOTOU e colaboradores (2018), que compararam um protocolo de corrida e outro de natação, utilizando SHR submetidos a 8 semanas de exercício. A PAS e a frequência cardíaca diminuíram nos animais treinados. Os

danos renais foram minimizados em SHR submetidos ao treinamento em natação, quando comparados aos animais submetidos a um protocolo de corrida na esteira. Isso indica a eficácia do protocolo de natação no remodelamento renal de animais hipertensos (TOTOU *et al.*, 2018).

Sabemos que a hipertensão pode levar, entre outras coisas, a severos danos renais e o exercício físico é indicado para o tratamento da hipertensão. Quando é possível realizar alguma modalidade aeróbica, os ganhos fisiológicos para o paciente com hipertensão são inúmeros. Primeiramente, temos que considerar sempre a possibilidade dos efeitos adversos quando se faz uso de uma medicação. O custo do fármaco também deve ser considerado, uma vez que é indicado pelos médicos que o paciente hipertenso faça uso dessa substância pelo resto de suas vidas. Em contrapartida, o exercício físico, além de prevenir a instalação e a manutenção desse quadro, ainda predispõe o paciente ao contato social, potencializando os efeitos fisiológicos já comprovados. O conhecimento de que exercício físico aeróbico seria uma ferramenta protetiva para os danos renais, reforçaria a sua indicação para os pacientes com hipertensão arterial.

5 CONCLUSÃO

O exercício aeróbico de baixa intensidade diminui os níveis pressóricos de animais espontaneamente hipertensos, modelo caracterizado por apresentar um quadro de hipertensão arterial semelhante ao da hipertensão essencial em humanos. Além disso, os animais espontaneamente hipertensos submetidos ao treinamento em natação apresentaram redução da pressão arterial sistólica e um quadro renal com menos injúrias, quando comparados aos respectivos grupos sedentários. Esses resultados, tomados em conjunto, podem sinalizar um efeito terapêutico do exercício físico, diminuindo a pressão arterial e prevenindo a inflamação e a degeneração renais, em casos de nefropatias associadas à hipertensão arterial.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos a PROPP-UFOP, FAPEMIG, FAPESP, CAPES e CNPq pelo incentivo financeiro, bem como ao Núcleo de Pesquisas em Ciências Biológicas (NUPEB-UFOP), ao Laboratório Multiusuários do NUPEB-UFOP e ao Laboratório de Biologia do Exercício pelo suporte técnico.

REFERÊNCIAS

1991 guidelines for the prevention of hypertension and associated cardiovascular disease. Joint World Health Organization/International Society of Hypertension Meeting. **J Hypertens**, v.10, n.1, p.97-9. 1992.

ABDALA, A. P. et al. Hypertension is critically dependent on the carotid body input in the spontaneously hypertensive rats. **Journal of Physiology**, v.590, n.17, p.4269-4277, 2012.

AGARWAL, D. et al. Chronic exercise preserves renal structure and hemodynamics in spontaneously hypertensive rats. **Antioxidants e redox signaling**, v.16, n.2, p.139-152, 2012.

ALMEIDA, J. A. et al. High-intensity aerobic training lowers blood pressure and modulates the renal renin-angiotensin system in spontaneously hypertensive rats. **Clin Exp Hypertens**. v.42, n.3, p.233-238, 2020.

AMARAL, S. L.; MICHELIN, L. C. Effect of gender on training-induced vascular remodeling SHR. **Braz J Med Bioll Res**, v.44, n.9, p.814-826, 2011.

ARENDSHORST, W. J.; BEIERWALTES, D. Renal and nephron hemodynamics in spontaneously hypertensive rats. **Am J Physiol**, 236: F246–51, 1979.

BARROS, J. G. et al. Swimming physical training promotes cardiac remodeling and improves blood perfusion in the cardiac muscle of SHR via adenosine-dependent mechanism. **Rev Bras Med Esp**, n.3, v.17, p. 2011.

BING, O. H. et al. The spontaneously hypertensive rat as a model of the transition from compensated left ventricular hypertrophy to failure. **J Mol Cell Cardiol**, v.27, n.1, p.383-96, 1995.

BROTHERS, R. M. et al. Exercise-induced inhibition of angiotensin II vasoconstriction in human thigh muscle. **J Phys**, v.572(Pt 2), n.2, p. 727-737, 2006.

CABANELAS, L. A., A. A. et al. Cardiomyocytes morphology and collagen quantification in the myocardium of female rats treated with isoflavones or estrogens. **Rev Bras Ginecol Obstet**, v.4, n.10, p. 447-452, 2012.

CARREÑO, J. E. et al. Cardiac hypertrophy: molecular and cellular events. **Rev Esp Cardiol**. v.59, n.5, p.473-86, 2006.

CONRAD, C. H.; BROOKS, W. W.; ROBINSON, K. G. et al. Impaired myocardial function in spontaneously hypertensive rats with heart failure. **Am J Physiol**, v.260(1 Pt 2), p.H136–H145, 1991.

Sociedade Brasileira de Cardiologia (2006). V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. Disponível em: <http://www.sbh.org.br/documentos>, 2006. Acesso em maio de 2020.

EVANGELISTA, F. S.; BRUM, P. C. et al. Duration-controlled swimming exercise training induces cardiac hypertrophy in mice. **Braz J Med Biol Res**, v.36, n.12, p.1751-9. 2003.

FAZAN R. J. et al. Modelos de hipertensão arterial. **Rev Bras Hipertensão**, v.8, n.1, 2001.

FELD, L.B. et al. Selectivity of renal injury and proteinuria in the spontaneously hypertensive rat. **Kidney Int**, v.12, n.5, p.332–43, 1977.

FERNANDES, T.; SOCI, U. P.; OLIVEIRA, E. M. Eccentric and concentric cardiac hypertrophy induced by exercise training: microRNAs and molecular determinants. **Braz J Med Biol Res**. v.44, n.9, p.836-47, 2011.

FERNANDES, T. et al. Aerobic exercise training promotes physiological cardiac remodeling involving a set of microRNAs. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**. v.309, n.4, p. H543–H552, 2015.

GUYTON, A. C. **Tratado de Fisiologia médica**. 12.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011.

HUANG, C. et al Anti-renal fibrotic effect of exercise training in hypertension. **Int J Mol Sci.** v.19, n.2, p.613-23, 2018.

KOMATSU, K. et al. Glomerular dynamics and morphology of aged SHR. **Hypertension** v.25, n.2, p.207–213, 1995.

KUMAGAI, H. et al. Importance of rostral ventrolateral medulla neurons in determining efferent sympathetic nerve activity and blood pressure. **Hypertension Research**, v.35, n.2, p. 132-141, 2012.

KURU, O. et al. Effect of exercise on blood pressure in rats with chronic NOS inhibition. **Eur J Appl Physiol**, v.87, n.2, p.134-40, 2002.

LAURENT, D. et al. Effect of essential hypertension on kidney function as measured in rat by dynamic MRI. **Magn Reson Med**, v.47, n.1, p.127–134, 2002.

LEVY, D. Left ventricular hypertrophy. Epidemiological insights from the Framingham Heart Study. **Drugs**. v.35, n.5, p.1-5, 1988.

LEVY, D. et al. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. **N Engl J Med**. v.322, n.22, p.1561-66, 1990.

LIN, Q; LI, P. The effects of chronic stress on blood pressure and heart rate in rats. **Chin J Physiol Sci**, v.6, p.101–7, 1990.

LOCATELLI, J. et al. Swimming training promotes cardiac remodeling and alters the expression of mRNA and protein levels involved in calcium handling in hypertensive rats. **Life Sci**, v.117, n.2, p.67-74, 2014.

LOCATELLI, J. et al. Swim training attenuates the adverse remodeling of LV structural and mechanical properties in the early compensated phase of hypertension. **Life Sci**, v.187, p.42-49, 2017.

LOPES, H. F. et al. Tratamento não medicamentoso da hipertensão arterial. **Rev Soc Cardiol**, v.13, n.1, p.148-155. 2003.

MACEFIELD, V. Finding inspiration in high blood pressure. **Exp Physiol**. v.101, n.12, p.1449-50, 2016.

MASSON, G. S. et al. Time-dependent effects of training on cardiovascular control in spontaneously hypertensive rats: role of brain oxidative stress and inflammation and baroreflex sensitivity. **Plos One**, v.9, n.5, 2014.

NETO, O. B. et al. Exercise training improves cardiovascular autonomic activity and attenuates renal damage in spontaneously hypertensive rats. **J Sports Sci Med**, v.12, n.1, p. 52-59, 2013.

NGUYEN T.P. et al. Increased susceptibility of spontaneously hypertensive rats to ventricular tachyarrhythmias in early hypertension. **J Physiol**, v.594, n.6, p. 1689–1707, 2016.

O'DONOVAN G. et al. The ABC of Physical Activity for Health: a consensus statement from the British Association of Sport and Exercise Sciences. **J Sports Sci**. v.28, n.6, p.573-91, 2010.

OGIHARA, C. A. et al. Swimming Exercise Changes Hemodynamic Responses Evoked by Blockade of Excitatory Amino Receptors in the Rostral Ventrolateral Medulla in Spontaneously Hypertensive Rats. **BioMed Res Int**, 2014.

OKAMOTO, K.; AOKI, K. Development of a strain of spontaneously hypertensive rats. *Jpn. Circ J.*, v.27, p.282–293. 1963.

OLIVEIRA, E. M; KRIEGER, J. M. Hipertrofia cardíaca e treinamento físico: aspectos moleculares. **Hipertensão**, v.5, p.73-78, 2002.

PFEFFER, J. M. et al. Cardiac function and morphology with aging in the spontaneously hypertensive rat. **Am J Physiol**, v.237, p.H461–H468. 1979.

REBOREDO, M. D. E, M. et al. Exercise training during hemodialysis reduces blood pressure and increases physical functioning and quality of life. **Artif Organs**, v.34, n.7, p.586-93. 2010.

RISLER, N. R.; CRUZADO, M. C. MIATELLO, R. M. Vascular remodeling in experimental hypertension. **The Sci W. J**, v. 5, p. 959-971. 2005.

SIEVERS, L. K. AND ECKARDT, K. Molecular Mechanisms of Kidney Injury and Repair in Arterial Hypertension. **Int J Mol Sci**. 20(9): 2138. 2019

SUN, Z. J.; ZHANG, Z. Historic perspectives and recent advances in major animal models of hypertension. **Acta Pharmacologica Sinica**, p.295-301, 2005.

SUSIC D.; FROHLICH E. D. Hypertensive cardiovascular and renal disease and target organ damage: lessons from animal models. **Cardiorenal Med**, v.1, n.3, p.139–146, 2011.

TOTOU, N. L. et al. Swimming exercise demonstrates advantages over running exercise in reducing proteinuria and glomerulosclerosis in spontaneously hypertensive rats. **Physiol Int**, v.105, n.1, p.76-85, 2018.

TRIPPODO, N. C.; FROHLICH, E. D. Similarities of genetic (spontaneous) hypertension: man and rat. **Circ Res**, v.48, p.309–19, 1981.

ZAMO, F. S.; BARAUNA, V. G.; CHIAVEGATTO, S.; IRIGOYEN, M. C.; OLIVEIRA, E. M. The renin-angiotensin system is modulated by swimming training depending on the age of spontaneously hypertensive rats. **Life Sci**, v.89, p.93-99. 2011.

ZICHA, J.; KUNES, J. Ontogenetic aspects of hypertension development: analysis in the rat. **Physiol. Rev.**, v.79, p.1227–1282. 1999.