

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO DE
MESQUITA FILHO”**

FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE ARAÇATUBA

LUIZ HENRIQUE NATALI

Estudo do barorreflexo no final da prenhez de ratas
espontaneamente hipertensas (SHR)

ARAÇATUBA

2016

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO DE
MESQUITA FILHO”**

FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE ARAÇATUBA

LUIZ HENRIQUE NATALI

Estudo do barorreflexo no final da prenhez de ratas
espontaneamente hipertensas (SHR)

Dissertação apresentada ao Programa Multicêntrico de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas, da Faculdade de Odontologia de Araçatuba, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, para obtenção do título de Mestre em Ciências Fisiológicas.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Cristina Antoniali
Silva

ARAÇATUBA

2016

Catálogo na Publicação
Diretoria Técnica de Biblioteca e Documentação - FOA / UNESP

N272e

Natali, Luiz Henrique

Estudo do barorreflexo no final da prenhez de ratas espontaneamente hipertensas (SHR) / Luiz Henrique Natali. -- Araçatuba, 2016.

95f. : il. + 1 CD-ROM.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Odontologia de Araçatuba.

Orientadora: Profa. Dra. Cristina Antoniali Silva

1. Hipertensão. 2. SHR. 3. Prenhez. 4. Modulação autonômica cardiovascular. 5. Sensibilidade do barorreflexo. I. T.

CDD 612

DADOS CURRICULARES

Luiz Henrique Natali

Nascimento: 28.02.1979, São Paulo - SP.

Filiação: Sueli Aparecida Natali
Nelson Natali

2001 / 2004: Curso de Graduação em Fisioterapia. Universidade Estadual do Oeste do Paraná – Cascavel-PR

2005: Curso de Pós-graduação em fisioterapia em Ortopedia e traumatologia - Universidade Estadual do Oeste do Paraná – UNIOESTE - Cascavel-PR.

2006: Curso de Pós-graduação em fisioterapia em Gerontologia - Universidade Estadual do Oeste do Paraná – UNIOESTE – Cascavel – PR.

2014/2016: Curso de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas, nível de Mestrado, na Faculdade de Odontologia do Campus de Araçatuba - Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” – UNESP.

Dedico esta dissertação a DEUS e a minha família! Deus que me deu essa oportunidade de engrandecimento profissional e me cercou de proteção durante todo esse tempo. Esta conquista vem atrelada da responsabilidade de sempre testemunhar que nunca devemos desistir. Basta pedir que nos é concedido. À minha família que curtiu comigo as dificuldades e a parte prazerosa dessa dissertação. Sempre rindo das dificuldades que eu tinha e me estimulando a nunca desistir.

AGRADECIMENTOS

À **DEUS**, que me protege, me guia, me ilumina, me abençoa, me rege, e me guarda em sua proteção divina. Espero um dia ser digno de tudo o que me é proporcionado por sua bondade infinita. Que eu consiga compreender as missões que diariamente me são encaminhadas, e que através delas eu me torne exemplo e testemunho que aqueles que são do PAI, são chamados ao trabalho e ao testemunho. Que toda a honra e toda a glória sejam sempre encaminhadas àquele que nos deu a vida. Obrigado Senhor, por tudo e sempre!

Aos meus **amados pais**, palavras me faltam e nunca serão o bastante para demonstrar o que vocês significam para mim. À minha amada mãezinha Sueli Aparecida Natali e ao meu amado paizão Nelson Natali. Tudo que faço tem como finalidade maior honrá-los e orgulhá-los. Sou muito grato a DEUS, pois ele me deu o maior presente do mundo: ser filho de vocês. Amo vocês.

À minha **família amada**, o primeiro presente que DEUS Pai me deu. É uma bênção nascer em uma família aonde todos acreditam e depositam suas orações, e agradecimentos ao único merecedor. Tata, Mauricião, Vi e Jú. Nel, Claudia, Bielzão e Pedrão. Vocês me completam, e são parte de mim e eu de vocês. Que eu consiga formar uma família tão linda como a de vocês. Amo vocês.

À minha **amada esposa**, Cristiane Arantes do Amaral Antunes Natali. Já não consigo diferenciar o que sou eu e o que é você. “Minha vida”. Não existe um “eu” sem você. Você me completa, me faz feliz, me encanta, me deixa mais forte, me conforta e suporta. Fazer-te feliz é meu maior objetivo. Te amo.

Aos **amados a minha volta**, todos aqueles que estão a minha volta e fazem parte da minha vida, sempre somando e dividindo comigo as histórias da vida. “Seu” Elias, Maria, Flavia, Henrique, Deusa, e em especial a Naka, minha sobrinha/irmã. Vocês nos envolvem e nos torna uma grande família. A presença de vocês engrandece o sentido de família. Família é aquela em que um se interessa de coração pelo outro. Por isso muito obrigado! Rezo pela felicidade de vocês.

À professora **Cristina Antoniali Silva**, pela orientação, pelas palavras de incentivo, pela postura sempre profissional e tranquila durante a realização deste trabalho. Obrigado pela paciência que teve comigo, que estava afastado do campo da pesquisa por algum tempo.

Aos **alunos do laboratório de farmacologia**, Simone, Murilo, Jéssica, Daniela Silva, Daniela Navarro, Bruno, Mateus, Carlyle, Priscila e Helena. Valeu pessoal. Prevejo uma carreira promissora para vocês. Que seja abençoada a vida profissional de todos.

Aos **amigos**, Aline, Carluci, Vitor, Fernanda, Ricardo, Samuel, Wagner, Melise, Leticia, Ângela, Camila, Renato, Gim e Amanda, pelos bons momentos de descontração, pela amizade e pela parceria e contribuição na realização deste trabalho. Sucesso na vida de vocês. Esse é meu desejo a todos.

Aos **professores do Departamento de Ciências Básicas**, Sandra Helena Penha de Oliveira, Mário Jéfferson Quirino Louzada, João Carlos Callera, Dóris Hisako, João César Bedran de Castro, Antônio Hernandez, Ana Claudia Nakamune, Rita Cássia Menegatti Dornelles e Wilson Garcia por contribuírem com meu aprendizado.

Ao **Daniel Penteado Martins Dias**, por ceder seu pouco tempo e muito conhecimento para o engrandecimento de nosso estudo.

Às **professoras da banca examinadora**, Profa. Dra. Roberta Okamoto e Profa. Dra. Gisele Zoccal Mingoti, por terem aceitado o convite e pela contribuição na melhoria deste trabalho.

Aos **funcionários da FOA-UNESP**, Arnaldo, Camilo, João, Eliseide, Ana Claudia, Ana Paula, Maria Claudia, Denise e Luiz pela ajuda durante a realização deste trabalho.

Às **funcionárias da seção de pós-graduação**, Valéria Zagatto, Cristiane Lui e Lilian Mada.

À UNESP (Universidade Estadual Paulista) e todos docentes e discentes do Departamento de Ciências Básicas pela oportunidade de poder realizar e concluir o Mestrado.

Agradeço profundamente a todas as pessoas que entraram na minha vida e me inspiraram durante esses 30 meses de estudo, a todos que de alguma maneira contribuíram para a execução desse trabalho ou contribuíram para meu engrandecimento, seja pela constante presença ou por uma palavra de amizade. Valeu pessoal!

“Pedi e vos será concedido; buscai, e encontrareis; batei, e a porta será aberta a vós. Pois todo o que pede, recebe; o que busca, encontra; e a quem bate, se lhe abrirá”.

Mateus 7: 7,8

NATALI, L.H. **Estudo do barorreflexo no final da gravidez em ratos espontaneamente hipertensos (SHR)**. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Odontologia, Universidade Estadual Paulista, Araçatuba, 2016.

RESUMO

A hipertensão arterial é frequentemente associada à prejudicada sensibilidade do barorreflexo (SBR). Em ratas espontaneamente hipertensas (SHR), a gravidez reduz a pressão sanguínea, e este efeito tem sido associado ao aumento da biodisponibilidade de óxido nítrico (NO). O aumento da biodisponibilidade do NO tem sido associado a uma SBR restaurada em animais hipertensos. Por isso, testamos a hipótese de que a gravidez melhora a SBR em SHR. Foram realizados experimentos em ratas Wistar e SHR não prenhas (NP) e prenhas (P), sendo dez virgens e dez prenhas em cada grupo, para avaliar a modulação autonômica cardíaca e vasomotora, a SBR em condições basais (espontânea) e após a administração de doses de fenilefrina (FE) e nitroprussiato de sódio (NPS). Séries temporais com valores de intervalo de pulso (IP) e de pressão arterial sistólica (PAS) foram geradas e tiveram espectros calculados pela Transformada Rápida de Fourier. Em seguida, os espectros foram integrados em bandas de baixa (LF) e alta frequência (HF), e os poderes das bandas foram tomadas como índices de modulação autonômica cardiovascular. Observamos reduzida pressão arterial média em ratas Wistar prenhas (W-P) e SHR prenhas (SHR-P) quando comparado com ratas NP, no entanto, a frequência cardíaca basal não foi alterada. Em SHR-NP, a análise espectral revelou modulação autonômica cardiovascular alterada quando comparado com os outros grupos (banda de alta LF do espectro PAS e banda de alta HF dos espectros IP). No entanto, em SHR-P os parâmetros autonômicos foram encontrados semelhantes aos observados em ratas Wistar-NP, sugerindo que a prenhez restaurou as alterações na modulação autonômica. A SBR espontânea não foi alterada em SHR-P quando comparado com W-P. A prenhez reduziu a SBR durante situações de hipotensão no grupo Wistar. A SBR avaliada após a administração de FE ou NPS foi menor em

SHR-NP em comparação com Wistar-NP, e não se alterou pela prenhez. Em conclusão, a gravidez não melhorou as SBR em SHR, mas normalizou a alterada modulação vasomotora simpática e a modulação parassimpática cardíaca observados em SHR-NP.

Palavras-Chave: hipertensão, SHR, prenhez, modulação autonômica cardiovascular, sensibilidade do barorreflexo.

NATALI, L.H. **Study of baroreflex at the end of pregnancy in spontaneously hypertensive rats (SHR)**. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Odontologia, Universidade Estadual Paulista, Araçatuba, 2016.

ABSTRACT

Hypertension is frequently associated to impaired baroreflex sensitivity (BRS). In spontaneously hypertensive rats (SHR), pregnancy reduces blood pressure, and this effect has been associated to increased nitric oxide (NO) availability. Increased NO bioavailability has been linked to improved BRS in hypertensive animals. Therefore, we tested the hypothesis that pregnancy improves the BRS in SHR. Experiments were performed to evaluate the vasomotor and cardiac autonomic modulation, and the BRS at baseline conditions (spontaneous) and after phenylephrine (PE) and sodium nitroprusside (SNP) administrations in female non-pregnant (NP) and pregnant (P) Wistar rats and SHR. Time series with pulse interval (PI) and systolic arterial pressure (SAP) values were generated and had spectra calculated by Fast Fourier Transform. Next, spectra were integrated into low (LF) and high frequency (HF) bands, and the powers of the bands were taken as indexes of cardiovascular autonomic modulation. Reduced mean arterial pressure was observed in Wistar pregnant (W-P) and SHR pregnant (SHR-P) when compared to NP matched rats, however the heart rate was not altered. In SHR-NP, spectral analysis revealed altered cardiovascular autonomic modulation when compared to the other groups (high LF band of the SAP spectra and high HF band of the PI spectra). However, in SHR-P the autonomic parameters were found similar to those observed in Wistar-NP, suggesting that pregnancy prevented changes in autonomic modulation. Spontaneous BRS was not altered in SHR-P when compared to W-P. Pregnancy reduced the BRS during hypotension in Wistar group. BRS assessed with PE and SNP administration was found lower in SHR-NP as compared to Wistar-NP, and it was not altered by pregnancy. In conclusion, pregnancy did not improve the BRS in SHR but normalized altered sympathetic vasomotor modulation and parasympathetic cardiac modulation in SHR.

Key-Words: hypertension, SHR, pregnancy, cardiovascular autonomic modulation, baroreflex sensitivity.

ABREVIATURAS

~ - aproximadamente

α - alfa

β - beta

δ - delta

γ - gama

Δ – variação

Δ FC – variação da frequência cardíaca

Δ PAM – variação da pressão arterial média

Δ FC/ Δ PAM - variação da frequência cardíaca pela variação da pressão arterial média

°C – graus Celsius

[Ca²⁺] - concentração de cálcio

[CO₂] – concentração de gás carbônico

[O₂] – concentração de oxigênio

μ g - micrograma

bpm – batimentos por minuto

BVLc – Bulbo ventro lateral caudal

BVLr – Bulbo ventro lateral rostral

BEI – índice de eficiência barorreflexa

CEUA-FOA/Unesp – Comissão de Ética e Uso na Experimentação Animal da Faculdade de Odontologia de Araçatuba/ Universidade Estadual Paulista

cNOS - óxido nítrico sintase constitutiva

Ca⁺² – íons cálcio

CV - capacitância venosa

DC – débito cardíaco

D.C. – depois de Cristo

DMH – Dia mundial de hipertensão

EDRFs – fatores relaxantes derivados do endotélio

eNOS ou isoforma III – óxido nítrico sintase endotelial

EPM - erro padrão da média

ERO – espécies reativas de oxigênio

FC – frequência cardíaca

FE- Fenilefrina

g – grama(s)

GCs – guanilato ciclase solúvel

GMPc – guanosina monofosfato cíclico

GTP – guanosina trifosfato

h – hora(s)

HAS – hipertensão arterial sistêmica

HF - do inglês, high frequency (baixa frequência)

Hz – hertz

iNOS - óxido nítrico sintase induzível

IP – intervalo de pulso

IV - intravenosa

LF - do inglês, low frequency (baixa frequência)

LMH – Liga mundial de hipertensão

M- mol

min – minuto(s)

MLV – musculo liso vascular

mmHg - milímetros de mercúrio

mg/Kg – miligramas por Kilogramas

ms - milisegundos

ms/mmHg – milissegundos por milímetro de mercúrio

ms/Hz – milissegundos por hertz

n – tamanho da amostra ou quantidade

NA – núcleo ambíguo

NaCl – cloreto de sódio

no. – número

nu – unidades normalizadas

NMDV – núcleo motor dorsal do vago

nNOS - óxido nítrico sintase neuronal

NO – óxido nítrico

NOS – oxido nítrico sintase

NPS – nitroprussiato de sódio (Nitroferricianeto (III) de Sódio)

NTS – núcleo do trato solitário

p – nível de significância

PA – pressão arterial

PAD – pressão arterial diastólica

PAM – pressão arterial média

PAS – pressão arterial sistólica

PE10 – cânula de polietileno espessura 10

PE50 - cânula de polietileno espessura 50

pH - potencial hidrogeniônico

r – coeficiente de correlação

RVP – resistência vascular periférica

RVPT - resistência vascular periférica total

s – segundo (s)

SBR - Sensibilidade barorreceptora reflexa

SBRE - Sensibilidade barorreceptora reflexa espontânea

SHR – do inglês, spontaneously hypertensive rats (ratas espontaneamente hipertensas)

SHR-NP - ratas espontaneamente hipertensas não prenhas

SHR-P - ratas espontaneamente hipertensas prenhas

SIH – Sociedade internacional de hipertensão

SNA – sistema nervoso autônomo

VFC – variabilidade da frequência cardíaca

VLF - do inglês, very low frequency (muito baixa frequência)

VPS – variabilidade da pressão sistólica

vs - versus

WST – rata Wistar (normotensa)

W-NP - ratas normotensas Wistar não prenhas

W-P - ratas normotensas Wistar prenhas

Lista de Figuras

- Figura 1.** Atuação dos receptores de estiramento do seio carotídeo no controle da PA. Uma queda da PA (a) é detectada por uma diminuição na frequência de disparo dos receptores de estiramento; isto provoca uma redução dos impulsos do nervo vago e um aumento dos impulsos do nervo simpático, aumentando a contratilidade, a FC e a constrição dos vasos sanguíneos. O efeito oposto pode ser observado com um aumento da PA (c) (adaptado de RUSHMORE, 1972, *apud* LI, 2004).27
- Figura 2.** Imagem representativa dos efeitos da infusão de FE (2,0 µg/kg, iv) sobre PAM e FC. (Software LabChart 7 - ADInstruments, Melbourne, Austrália) em ratas W-NP.45
- Figura 3.** Imagem representativa dos efeitos da infusão de NPS (15,0 µg/kg) em PAM e FC. (Software LabChart 7 - ADInstruments, Melbourne, Austrália)46
- Figura 4.** Medida direta de (A) pressão arterial média (mmHg), (B) da frequência cardíaca (bpm), (C) pressão arterial sistólica (mmHg) e (D) pressão arterial diastólica (mmHg), de ratas não-prenhas (W-NP e SHR-NP, n = 10) e ratas prenhas (W-P e SHR-P, n = 10). As barras representam a média ± EPM dos resultados. Significâncias (p<0,05) são: ^αvs W-NP; ^βvs SHR-NP; ^γvs W-NP..... 50
- Figura 5.** Imagem representativa do registro de PAP (em preto), PAM (em cinza) e FC em ratas Wistar não prenha (W-NP) e prenha (W-P), SHR não prenha (SHR-NP) e prenha (SHR-P).51
- Figura 6.** Imagem representativa do poder espectral da variabilidade de pressão arterial sistólica (VPS) em W-NP e W-P (A), SHR-NP e SHR-P (B) e imagem representativa do poder espectral da variabilidade de Intervalo de Pulso (VFC) em W-NP e W-P (C), SHR-NP e SHR-P (D)53

Figura 7. Gráficos de sensibilidade barorreflexa (SBRE). Em A, número de eventos barorreflexos provocados por rampas para cima (SBRE “Up”). Em B, número de eventos barorreflexos provocados por rampas para baixo (SBRE “Down”). Em C total de eventos barorreflexos. As barras representam a média \pm EPM dos resultados (n = 10).54

Figura 8. Gráficos relativos ao índice de eficácia dos barorreceptores (BEI). Em A, índice de eficácia em eventos barorreflexos provocados por rampas para cima (SBRE “Up” (BEI)). Em B, índice de eficácia em eventos barorreflexos provocados por rampas para baixo (SBRE “Down” (BEI)). Em C, índice barorreflexo em eventos “Up” e eventos “Down”, (SBRE “total” (BEI)). As barras representam a média \pm EPM dos resultados (n = 10)55

Figura 9. Gráficos relativos ao barorreflexo espontâneo (ganho barorreflexo). Em A, o ganho barorreflexo provocado por rampas para cima (ganho barorreflexo “Up”). Em B, o ganho barorreflexo provocado por rampas para baixo (ganho barorreflexo “Down”). Em C, o ganho barorreflexo em eventos “Up” e eventos “Down”, (ganho barorreflexo “total”). As barras representam a média \pm EPM dos resultados (n = 10). Significância ($p < 0,05$) são: ^αvs W-NP; ^βvs SHR-NP.56

Figura 10. Gráficos que apresentam as variações na PAM (A) após infusões crescentes de FE e suas respostas bradicárdicas em FC (B). As barras representam a média \pm EPM dos resultados (n = 10). Significância ($p < 0,05$) é: ^α $p < 0,05$ vs SHR-NP.....57

Figura 11. Imagens representativas do sinal de PAP (em preto), PAM (em cinza) e de FC. Na imagem apresentamos 60s de captação de sinal. Aproximadamente 30s de PAP/PAM e de FC basal e 30s da variação de PAP, PAM e de FC após infusão de FE (0.5 μ g/Kg) em W-P e W-NP; SHR-NP e SHR-P.59

Figura 12. Variação de PAM (A) e FC (B) após infusão de doses crescentes de NPS. As barras representam a média \pm EPM dos resultados (n = 10). Significâncias (p<0,05) são: $^{\alpha}$ vs W-NP; $^{\beta}$ vs SHR-NP.61

Figura 13. Imagens representativas do sinal de PAP e de FC. Na imagem apresentamos 60s de captação de sinal. Aproximadamente 30s de PAP e de FC basal e 30s da variação de PAP e de FC após infusão de NPS (50,0 μ g/Kg) em W-P e W-NP; SHR-NP e SHR-P.....62

Figura 14. Sensibilidade barorreflexa (SBR) após infusão de diferentes doses (0,5 a 8 μ g/Kg) de fenilefrina (FE) em W-NP, W-P, SHR-NP e SHR-P. As barras representam a média \pm EPM dos resultados (n=10). Significâncias (p<0,05) são: $^{\alpha}$ vs W-NP; $^{\beta}$ vs W-NP.63

Figura 15. Sensibilidade barorreflexa (SBR) após infusão de diferentes doses de nitroprussiato de sódio (NPS, 5-50 μ g/Kg) em W-NP, W-P, SHR-NP e SHR-P. As barras representam a média \pm EPM dos resultados (n=10). Significâncias (p<0,05) são: $^{\alpha}$ vs W-NP; $^{\beta}$ vs W-NP.....65

Sumário

1 INTRODUÇÃO	24
1.1 PRESSÃO ARTERIAL	25
1.2 HIPERTENSÃO ARTERIAL	29
1.3 MECANISMOS BULBARES E SUPRABULBARES NO CONTROLE DA PRESSÃO ARTERIAL	31
1.4 GRAVIDEZ E HIPERTENSÃO	32
1.5 GRAVIDEZ E HIPOTENSÃO	34
1.6 HIPERTENSÃO E SENSIBILIDADE BAROREFLEXA (SBR)	36
2 OBJETIVOS	39
2.1 OBJETIVO GERAL	39
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	39
3 MATERIAIS E MÉTODOS.....	41
3.1 ANIMAIS	41
3.2 MEDIDA DIRETA DA PRESSÃO ARTERIAL	42
A) Cirurgia para a implantação das cânulas	42
B) Aquisição dos registros	42
3.3 ANÁLISE DE PARÂMETROS AUTONÔMICOS – Análise espectral.....	42
3.4 SENSIBILIDADE BARORREFLEXA ESPONTÂNEA (SBRE)	44
3.5 VARIAÇÃO DE PAM E FC.....	45
3.6 SENSIBILIDADE DO BARORREFLEXO (SBR).....	47
3.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA	48
4 RESULTADOS	50
4.1 A PRENHEZ REDUZ A PAM, PAS E PAD, MAS NÃO ALTERA A FC EM RATAS NORMOTENSAS E HIPERTENSAS.	50
4.2 A PRENHEZ NORMALIZA OS PARÂMETROS AUTONÔMICOS CARDIOVASCULARES EM SHR.	52
4.3 A PRENHEZ NÃO ALTERA A SENSIBILIDADE BARORREFLEXA ESPONTÂNEA (SBRE), A EFICIÊNCIA DOS BARORRECEPTORES, E O NÚMERO DE EVENTOS BARORREFLEXO.....	55
4.4 A PRENHEZ NÃO ALTERA O EFEITO PRESSOR À FENILEFRINA EM RATAS NORMOTENSAS E HIPERTENSAS	57
4.5 A PRENHEZ ALTERA O EFEITO HIPOTENSOR AO NPS EM SHR, PORÉM NÃO EM RATAS WISTAR.	60

4.6 A PREENHEZ NÃO ALTERA A SENSIBILIDADE BARORREFLEXA (SBR) À INFUSÃO DE FENILEFRINA EM SHR.....	63
4.7 A PREENHEZ REDUZ A SENSIBILIDADE BARORREFLEXA (SBR) À INFUSÃO DE NITROPRUSSIATO DE SÓDIO EM RATAS NORMOTENSAS, MAS NÃO ALTERA A PREJUDICADA SBR EM RATAS HIPERTENSAS. ..	65
5 DISCUSSÃO	68
5.1 A análise espectral da variabilidade da pressão arterial sistólica (VPS) .	70
5.2 A análise espectral da Variabilidade da Frequência Cardíaca (VFC)	71
5.3 Sensibilidade Barorreflexa Espontânea (SBRE)	73
5.4 Sensibilidade barorreflexa (SBR) após administração de drogas vasoativas	74
REFERÊNCIAS	80
ANEXOS	97

INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

Há nos dias atuais um quadro epidêmico mundial de hipertensão arterial. A Organização Mundial de Saúde estima que 30 % da população mundial seja hipertensa. De acordo com dados da Organização das Nações Unidas, a população mundial é estimada em 7,2 bilhões de pessoas, o que nos apresentaria um número preocupante de 2,16 bilhões de pessoas hipertensas em todo o mundo. A Sociedade Brasileira de Hipertensão indica que 95 % dos quadros hipertensivos são de hipertensão essencial, também definida como hipertensão primária, ou seja, há 2,05 bilhões de hipertensos essenciais ao redor do mundo.

Diversos estudos buscam diferentes maneiras de reverter o quadro hipertensivo. Uma das maneiras mais estudadas é através da restauração do barorreflexo, fator que está comprometido em hipertensão. Estudos mostraram ser efetivo o uso de diferentes métodos como, por exemplo, pelo uso de rutina, ácido lipóico, quercetina, óleo de coco, além da realização de exercícios físicos. Esses estudos citados associaram a melhora da sensibilidade barorreflexa (SBR) a uma maior biodisponibilidade de óxido nítrico, a uma menor formação de espécies reativas de oxigênio consequentemente com uma menor ação da NADPH-oxidase.

Estudos realizados em nosso laboratório demonstraram que ratas espontaneamente hipertensas prenhas (SHR-P), ao final da prenhez, apresentam uma queda de PA associada a uma maior biodisponibilidade de óxido nítrico, a uma menor formação de espécies reativas de oxigênio consequentemente a uma menor ação da NADPH-oxidase.

Ratas espontaneamente hipertensas mimetizam exatamente o grupo de hipertensos essenciais. Sendo assim, acreditamos que, da mesma forma que houve reestabelecimento da SBR com o uso de diferentes substâncias, a prenhez em ratas hipertensas poderia também promover essa melhora, e informações importantes poderiam ser retiradas de nosso estudo, o que beneficiaria bilhões de pessoas portadoras de hipertensão essencial.

1.1 PRESSÃO ARTERIAL

Pressão arterial (PA) é a força exercida pelo sangue sobre a parede do vaso, sofrendo mudanças contínuas durante todo o tempo, na dependência das atividades, da posição do indivíduo e das situações. Ela tem por finalidade promover uma perfusão tissular adequada e, com isso, permitir as trocas metabólicas necessárias ao correto funcionamento do organismo (PORTO, 2005). É de suma importância que a PA seja mantida em níveis adequados frente a qualquer situação fisiológica como o repouso, o sono, a vigília, o exercício ou mesmo frente a situações patológicas (MICHELINI, 2008).

A PA depende de fatores físicos, como o volume sanguíneo e a capacitância venosa (CV), sendo resultado de uma combinação instantânea do débito cardíaco ($DC = \text{frequência cardíaca (FC)} \times \text{volume sistólico}$), e da resistência vascular periférica (RVP). Cada um desses fatores é, por sua vez, determinado por uma série de outros fatores (IRIGOYEN *et al.*, 2005a). Sendo assim, a PA pode ser entendida de uma forma simples, como uma força exercida pelo sangue sobre a parede das artérias, subdividida em PA sistólica (PAS) e PA diastólica (PAD) (POLITO & FARINATTI, 2003).

A regulação da PA é uma das funções fisiológicas mais complexas, que depende de ações integradas dos sistemas cardiovascular, renal, neural e endócrino (CAMPAGNOLE-SANTOS & HAIBARA, 2001). Diversos mecanismos são responsáveis por manter/controlar a PA através de ajustes da volemia, da CV, do DC e da RVP. Estes mecanismos envolvem respostas em longo prazo (balanço entre ingestão/excreção de sal e água), fatores estruturais e respostas mais rápidas (mecanismos neurais, hormonais e locais) (MICHELINI, 2008). As respostas que ocorrem de maneira mais rápida são controladas pelos barorreceptores arteriais, que se ativam com a mudança da PA.

Os barorreceptores ou pressorreceptores são mecanorreceptores que buscam controlar a variação da PA momento-a-momento, ou seja, são responsáveis por respostas à variação de pressão fazendo o controle da pressão (KRIEGER, 1964; RASIA FILHO *et al.*, 2004; IRIGOYEN *et al.*, 2001; LI, 2004). Os barorreceptores são fibras de estiramento sensíveis, localizadas

principalmente no arco aórtico e em cada um dos seios carotídeos (LI, 2004), perto da área onde bifurca artéria carótida comum, além da artéria subclávia direita, segmentos da árvore arterial, que apresentam as mais altas propriedades elásticas (SHEPHERD & MANCIA, 1986; DAMPNEY, 1994; PERSSON *et al.*, 1988), além de outras regiões, de onde monitora alterações na PA e informam ao tronco cerebral. Alterações subsequentes da PA são mediadas pelo sistema nervoso autônomo (GUYENET, 2006; KRIEGER, 1964).

Os barorreceptores são compostos de terminações nervosas de fibras pré-mielinizadas e fibras amielínicas, que mantém uma ligação firme com o vaso, o que proporciona seu funcionamento como mecanorreceptores sensíveis à distensão da circunferência do vaso (IRIGOYEN *et al.*, 2005a; SHEPHERD & MANCIA, 1986; DAMPNEY, 1994) distribuindo-se na camada adventícia, próximo à borda médioadventicial da parede vascular, onde se ancoram fortemente aos demais constituintes do vaso, envoltas por colágeno e elastina. Eles são, conseqüentemente, parte integrante da estrutura vascular (CAMPAGNOLE-SANTOS & HAIBARA, 2001; KRIEGER *et al.*, 1999).

Durante o ciclo cardíaco, quando ocorre aumento da PA, a ativação dos barorreceptores diminui reflexamente a FC. Por outro lado, durante a fase de diminuição da PA, os barorreceptores são desativados e conseqüentemente ocorre o aumento da PA, assim o controle barorreflexo tende a manter a homeostasia hemodinâmica do organismo (SMYTH *et al.*, 1969). A sensibilidade barorreflexa (SBR), ou barorreflexo é calculada como uma derivação da variação (Δ) da FC em função de variação da pressão arterial média (PAM) ($\Delta FC/\Delta PAM$) (ABDALA *et al.*, 2003). Dessa forma, a elevação da PA acima dos valores basais, causa conseqüentemente, elevação da tensão vascular, que acaba por conduzir à atenuação do fluxo simpático para os vasos periféricos e para o coração (THRASHER, 2002), além de maior deformação da aorta, desencadeando muitos potenciais de ação durante todo o ciclo cardíaco (descarga em saturação) (IRIGOYEN *et al.*, 2005a). Quando a PA cai, a tensão e a deformação vascular conseqüentemente diminuem, reduzindo assim a geração de potenciais de ação. Existe uma deformação mínima da parede vascular, necessária para gerar o primeiro potencial de ação. Na pressão basal, a deformação da aorta e o nível de descarga dos mecanorreceptores são intermediários. As informações sobre os níveis de PA,

fornecidas pela frequência de descarga dos receptores, são conduzidas ao bulbo (IRIGOYEN *et al.*, 2005a) e respostas reflexas do simpático e do parassimpático permitem ajustes do DC e da RVP, contribuindo para a estabilização e manutenção da PA sistêmica durante diferentes situações fisiológicas (COWLEY & FRANCHINI 1996; LI, 2004).

Além do barorreflexo, outros mecanismos também participam na regulação da PA, como, por exemplo, os reflexos originados em metaborreceptores musculares, reflexos originados na área trigeminal e quimiorreflexo (CAMPAGNOLE-SANTOS & HAIBARA, 2001). Os quimiorreceptores periféricos (localizados nos seios carotídeo e aórtico) e quimiorreceptores centrais (localizados nos núcleos respiratórios do tronco encefálico) têm a função de responder, rapidamente (dentro de alguns segundos) ao aumento na FC, ao aumento na concentração de dióxido de carbono (CO₂), a redução na concentração de oxigênio (O₂) ou a queda do pH do sangue (LI, 2004).

Estudos experimentais recentes sugerem que a pressão ajustada por barorreflexo provoca alterações que podem persistir (PANAGIOTIS *et al.*, 2010). Além disso, dados consideráveis têm documentado que a função do barorreflexo não é estática, e pode ser alterada em condições fisiológicas e fisiopatológicas (BROOKS *et al.*, 2012). MCCUBBIN e colaboradores (1956), através de estudos de eletroneurografia em cães com hipertensão renal crônica mostraram claramente que tanto o limiar como a faixa de resposta do barorreceptor estava deslocado para o nível de hipertensão, de forma que a SBR estava funcionando no sentido de manter, em vez de reduzir, os níveis elevados de pressão arterial. A adaptação dos barorreceptores na hipertensão se acompanha de queda de SBR. Isso determina que, para igual variação de PA, nos hipertensos, há uma menor quantidade de informações e, conseqüentemente uma deficiência na regulação reflexa da PA (IRIGOYEN *et al.*, 2001).

Abaixo, a Figura 1 ilustra a atuação do mecanismo de barorreflexo no controle da PA. A pequena geração de potenciais de ação pelos barorreceptores durante uma queda da PA (Figura 1a) provoca uma inibição parassimpática (redução da transmissão de potenciais de ação através do nervo vago e do seio carotídeo) e um aumento da atividade simpática das

fibras nervosas eferentes do coração (aumento da FC e da contração ventricular) e dos vasos sanguíneos (aumento da vasoconstrição); essa resposta conjunta do sistema nervoso autônomo (SNA) produz elevação da PA, retornando-a para valor próximo do ideal (LI, 2004; XIAO *et al.*, 2005). Ação oposta é também observada. Um aumento da PA é detectado pelos barorreceptores (Figura 1c), produzindo um aumento na sua frequência de disparo. O cérebro então responde, comunicando-se com o nodo sinoatrial através das fibras nervosas eferentes parassimpáticas para reduzir a FC. Uma inibição simpática reduz a contratilidade ventricular e diminui a constrição nos vasos sanguíneos, fazendo o valor da PA cair, retornando ao seu valor ideal (LI, 2004).

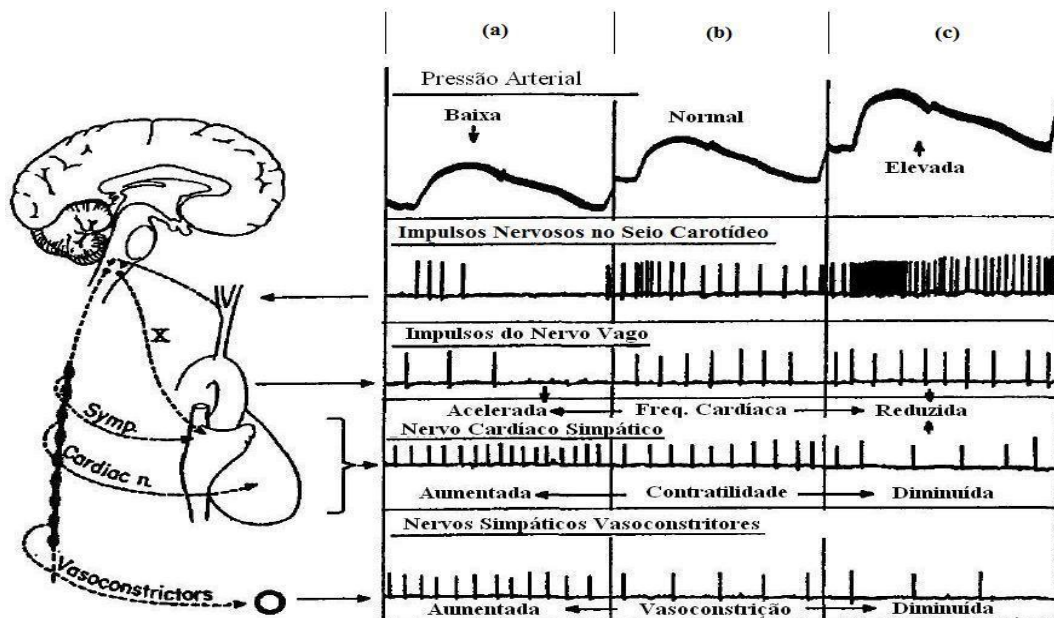


Figura 1. Atuação dos receptores de estiramento do seio carotídeo no controle da PA. Uma queda da PA (a) é detectada por uma diminuição na frequência de disparo dos receptores de estiramento; isto provoca uma redução dos impulsos do nervo vago e um aumento dos impulsos do nervo simpático, aumentando a contratilidade, a FC e a constrição dos vasos sanguíneos. O efeito oposto pode ser observado com um aumento da PA (c) (adaptado de RUSHMORE, 1972, *apud* LI, 2004).

Provavelmente, o primeiro relato que descreveu o reflexo barorreceptor dos seios carotídeos tem sua origem na Roma antiga, quando Rufus de Efesus (98-177 D.C.) fez a observação de que, quando as artérias do pescoço eram

firmemente pressionadas, os animais tornavam-se sonolentos. A localização da origem do reflexo no seio carotídeo foi descoberta por um dos mais distintos cirurgiões de Londres. *Sir Astley Paston Cooper* (1768-1841), um estudante de John Hunter, realizou a ligadura das carótidas comuns para a realização de uma cirurgia de aneurisma em 1808 e observou que a PA sistêmica aumentava em resposta à oclusão das carótidas (CAMPAGNOLE-SANTOS & HAIBARA, 2001).

Os barorreceptores arteriais não são estimulados somente pelo aumento da PA, pois são mecanorreceptores que respondem às alterações de estiramento da parede arterial causadas pelas alterações de pressão dentro dos vasos sanguíneos (CAMPAGNOLE-SANTOS & HAIBARA, 2001; CORRAL *et al.*, 2007). Os barorreceptores cardiopulmonares também são mecanorreceptores e, de modo geral, participam do controle da PA qualitativamente de forma semelhante aos barorreceptores arteriais. No entanto, por serem menos homogêneos e se situarem principalmente dentro de um sistema de baixa pressão, a sua estimulação se faz muito mais por expansão de volume sanguíneo do que por alterações de pressão (CAMPAGNOLE-SANTOS & HAIBARA, 2001).

O principal mecanismo de ativação dos barorreceptores é a deformação mecânica das terminações neurais, decorrente da distensão da parede vascular determinada pela onda de pulso (IRIGOYEN *et al.*, 2005b; HAIBARA & SANTOS, 2000; CORRAL *et al.*, 2007).

A função primordial dos barorreceptores é manter a PA estável, dentro de uma faixa estreita de variação, que permita uma adequada perfusão tecidual (IRIGOYEN *et al.*, 2005b; GUYTON & HALL, 2011) com valores de pressão sistólica próximos a 120 mmHg e pressão diastólica próximos a 80 mmHg, (ACCORSI-MENDONÇA *et al.*, 2005) esteja o indivíduo em repouso ou desenvolvendo diferentes atividades.

1.2 HIPERTENSÃO ARTERIAL

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é uma condição clínica multifatorial caracterizada por níveis elevados e sustentados de PA. Associa-se

frequentemente a alterações funcionais e/ou estruturais dos órgãos-alvo (coração, encéfalo, rins e vasos sanguíneos) e a alterações metabólicas, com consequente aumento do risco de eventos cardiovasculares fatais e não fatais (VI DIRETRIZES BRASILEIRAS DE HIPERTENSÃO, 2010).

De acordo com a Organização Pan-Americana de Saúde/ Organização Mundial de Saúde no Brasil, há alta prevalência de HAS no país, variando entre 22% e 44% em adultos (32% em média), chegando a mais de 50% em indivíduos com 60 a 69 anos e 75% naqueles com mais de 70 anos. Todos os anos desde 2006, no dia 17 de maio a Liga Mundial da Hipertensão (LMH), em parceria com a Sociedade Internacional da Hipertensão (SIH) e outras organizações, instituíram o Dia Mundial da Hipertensão (DMH). No período de cinco anos, entre 2013 e 2018, o tema do DMH será “Conheça seus números”, que tem o objetivo de aumentar a conscientização sobre a HAS na população mundial. Esta decisão foi baseada em estatísticas globais, indicando que apenas 50% dos hipertensos estão cientes de sua condição, e que poucas populações atingem níveis de conscientização acima de 75%. Em algumas populações, o nível de conhecimento é muito baixo, da ordem de 10%. Ainda de acordo com a LMH, esta alteração é a principal causa mundial de mortes e afeta tanto homens como mulheres. Um terço da população que recebe tratamento para HAS deixa de aderir ao tratamento e não consegue manter a pressão abaixo de 140/90 mmHg. Não tratada, a HAS aumenta o risco de infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral e doenças renais.

A HAS tem enorme importância clínica porque cronicamente, a pressão arterial elevada acarreta danos ao coração, vasos sanguíneos e rins, porém, em estágios iniciais, a HAS não causa alterações evidentes na função cardiovascular. A maioria das alterações cardiovasculares provocada pela HAS é desencadeada por mecanismos compensatórios provocados diretamente pela pressão alta, como a hipertrofia ventricular e vascular, ou indiretamente, devido ao dano vascular causado, ou aterosclerose e nefro esclerose (CAMPAGNOLE-SANTOS & HAIBARA, 2001).

A HAS possui etiologia multifatorial, envolvendo inclusive fatores genéticos, ambientais e psicológicos (DÓREA & LOTUFO 2004; ZAGO & ZANESCO 2006).

Na investigação da fisiopatologia da HAS, são estudados os mecanismos de controle da PA e as alterações sutis que precedem o aumento da pressão para os níveis de HAS (CAMPAGNOLE-SANTOS & HAIBARA, 2001). O conhecimento destes mecanismos é essencial para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas mais eficientes para o controle da PA e para a prestação de cuidados direcionados às pessoas hipertensas. A redução dos níveis da PA implica em melhor qualidade de vida, menor risco para o desenvolvimento de complicações, diminuição de custos em saúde para a família e para o Estado e menor desgaste do cuidador familiar (SOUZA & MENEZES, 2009).

1.3 MECANISMOS BULBARES E SUPRABULBARES NO CONTROLE DA PRESSÃO ARTERIAL

É bem conhecido que no “circuito neuronal” de regulação da PA, o núcleo do trato solitário (NTS) ocupa uma posição chave para a integração cardiovascular por que constitui na 1ª estação sináptica dos barorreceptores periféricos. (MIURA & REIS 1969; BAILEY *et al.*, 2006).

A cada sístole arterial, a distensão dos receptores causa despolarização dos terminais nervosos, gerando potenciais de ação que trafegam pelas fibras aferentes dos barorreceptores em direção ao bulbo dorsal onde contatam e excitam neurônios de segunda ordem localizados no NTS. Neurônios glutamatérgicos do NTS projetam-se para o bulbo ventrolateral caudal (BVLc) onde ativam neurônios inibitórios gabaérgicos que se projetam para o bulbo ventrolateral rostral (BVLr), área onde se situam os corpos celulares dos neurônios bulbo espinhais simpatoexcitatórios (glutamatérgicos) que se projetam aos pré-ganglionares da medula espinhal (colinérgicos), os quais por sua vez, excitam os pós-ganglionares simpáticos (noradrenérgicos). Frente à inibição do BVLr pelo BVLc, ocorre redução do tônus simpático com aumento da CV e redução do retorno venoso, redução FC e contratilidades cardíacas e redução da RVP. Paralelamente, outros neurônios glutamatérgicos do NTS projetam-se e excitam os neurônios pré-ganglionares parassimpáticos (colinérgicos) localizados no núcleo motor dorsal do vago (DMV) e no núcleo

ambíguo (NA), os quais se projetam aos pós-ganglionares localizados intramuralmente no coração, reduzindo, quando estimulados, a FC (MICHELINI, 2008). Há, portanto durante a estimulação dos barorreceptores, queda da PA, corrigindo sua elevação inicial e trazendo de volta a PA aos seus níveis basais. Respostas opostas ocorrem durante quedas transitórias da PA que estimulam menos ou não estimulam os barorreceptores arteriais (MICHELINI, 2008).

A manutenção da função barorreflexa durante elevação mantida da PA é possibilitada pela adaptação dos barorreceptores arteriais, os quais apresentam deslocamento de sua faixa de funcionamento para os níveis de HAS e, ao se acomodarem aos níveis elevados de PA, passam a mantê-lo como se estes fossem os valores normais (KRIEGER *et al.*, 1982). No entanto, a adaptação à HAS é acompanhada de redução na SBR, visualizada como diminuição da sensibilidade dos aferentes aórticos e carotídeos em sinalizar as alterações pressóricas (KRIEGER *et al.*, 1982; MOREIRA *et al.*, 1988; SANTOS *et al.*, 1998). Há prejuízo da integração central em nível do NTS (MICHELINI & BONAGAMBA 1990), alterações do balanço simpato-vagal ao coração com predomínio simpático, aumento da atividade simpática vasomotora (BEZERRA *et al.*, 2001) os quais conjuntamente, reduzem o funcionamento do reflexo barorreceptor (SANTOS *et al.*, 1995).

Desta forma os barorreceptores arteriais, sensíveis a variações instantâneas PA, mantém adequadamente momento-a-momento o controle do tônus simpático e parassimpático para o sistema cardiovascular (DAMPNEY, 1994). Por outro lado, a eficiência do reflexo barorreceptor encontra-se bastante comprometida na HAS crônica (KRIEGER *et al.*, 1982; MOREIRA *et al.*, 1988).

1.4 GRAVIDEZ E HIPERTENSÃO

Possíveis alterações nos processos fisiológicos que determinam a redução da RVP ao final da prenhez estariam associadas a complicações gestacionais como a hipertensão na gravidez. A teoria chamada de "lesão endotelial" sugere que devido a uma disfunção endotelial, haveria aumento da RVP culminando então em picos de HAS (LYALL *et al.*, 1995; KAUFMANN *et al.*, 2003).

A gravidez pressupõe o crescimento de um ser geneticamente diferente dentro do útero da progenitora, uma vez que herdou metade dos genes do advindo do progenitor. A rejeição do feto não ocorre devido ao desenvolvimento de mecanismos imunológicos que o protegem durante toda a gestação. Porém, em alguns casos pode ocorrer falha em alguns desses mecanismos protetores e uma resposta imunológica da gestante pode agredir as paredes dos vasos sanguíneos, causando vasoconstrição e consequente aumento da PA (STEENGERS *et al.*, 2010).

As síndromes hipertensivas são as principais causas de morte materna tanto em países desenvolvidos e em desenvolvimento e compromete cerca de 5% a 10% de todas as gestações (CAETANO *et al.*, 2004). Entre os problemas mais comuns encontrados em pacientes grávidas com crise hipertensiva estão a pré-eclâmpsia e a eclâmpsia. A HAS específica da gravidez recebe o nome de pré-eclâmpsia e, em geral, instala-se a partir da 20ª semana, especialmente no 3º trimestre, principalmente em pacientes hipertensas crônicas, primigestas e diabéticas. A pré-eclâmpsia, além de apresentar início e progressão imprevisíveis é incurável, exceto pela interrupção da gravidez. Caracterizada por aumento da PA e proteinúria com patogênese ainda não esclarecida, seu diagnóstico específico depende do reconhecimento e acompanhamento criterioso dos sinais e sintomas. A pré-eclâmpsia pode evoluir para eclâmpsia, uma forma grave da doença, que é caracterizada clinicamente por fortes convulsões provocadas por um quadro clínico de aumento de PA, edema e proteinúria muito elevados e com risco de morte eminente para mãe e feto (STEENGERS *et al.*, 2010).

De acordo com BARACHO (2000), a HAS é a doença cardiovascular mais comum durante a gravidez e até mesmo durante os anos férteis da mulher. As complicações decorrentes da doença hipertensiva são ao lado da infecção e da hemorragia, a principal causa de morte materna na maioria dos serviços especializados.

Dois distúrbios etiologicamente distintos são descritos como responsáveis pelos distúrbios hipertensivos na gravidez. O primeiro deles pode ser subdividido em três: A) “hipertensão gestacional” se não for acompanhada por proteinúria, B) “pré-eclâmpsia” se houver proteinúria associada, e C) “eclâmpsia” se causar convulsões e/ou coma. O segundo distúrbio é a HAS

crônica que precede ou coincide com a gravidez, e algumas vezes estão associadas a um distúrbio subjacente conhecido, tal como a doença renal. Além disso, pode haver uma associação dos dois distúrbios; essa denominada “pré-eclâmpsia superposta” (ENKIN, 2005).

1.5 GRAVIDEZ E HIPOTENSÃO

Durante a gravidez, o sistema cardiovascular sofre mudanças profundas e adequadas que permitem o desenvolvimento e crescimento normal do feto. No início da gestação ocorre aumento no volume de sangue e aumento do DC em 30% a 50 %, respectivamente (BROOKS *et al.*, 2010, THORNBURG *et al.*, 2000), passando a 60% e 40% ao final da gravidez (BARRON *et al.*, 1984). No final da gravidez, ou da prenhez em animais, a PA diminui como resultado principalmente da redução da RVP (BROOKS *et al.*, 2010, THORNBURG *et al.*, 2000).

Entre as alterações relacionadas ao sistema circulatório, as associadas à circulação uterina destacam-se, pois, o fluxo sanguíneo uterino aumenta cerca de quatro vezes em ratas prenhas quando comparadas a ratas virgens (MOOR & BRUCE, 1976). Na circulação uteroplacentária, as artérias uterinas sofrem um processo de dilatação fisiológica ocasionando uma redução da resistência vascular (BROSENS, 1964; LYALL *et al.*, 1995). Mesmo à frente de alterações de volume, DC e fluxo sanguíneo placentário, ocorre a diminuição significativa da PA nos períodos finais da prenhez (PAGE & OGDEN, 1947; COELHO *et al.*, 1997) de ratas, normotensas ou hipertensas.

A resistência vascular periférica total (RVPT) depende, além da viscosidade do sangue e do comprimento dos vasos, do tônus vascular que altera o raio (ou calibre) dos vasos e que é mantido por diferentes substâncias (AALKJAER *et al.*, 2011). Possíveis alterações nos processos fisiológicos que determinam a redução da RVP ao final da prenhez estariam associadas a complicações gestacionais como a hipertensão na gravidez. A teoria chamada de "lesão endotelial" sugere que devido a uma disfunção endotelial, haveria aumento da RVP culminando então em picos de HAS (LYALL *et al.*, 1995; KAUFMANN *et al.*, 2003). A fisiopatologia da disfunção endotelial é complexa e

envolve múltiplos mecanismos. O estresse oxidativo está envolvido no desenvolvimento de disfunção endotelial, redução no relaxamento vascular, espessamento da túnica média e estreitamento do lúmen vascular. É resultado do aumento da produção de espécies reativas de oxigênio e/ou de uma diminuição da remoção destas espécies pelo sistema antioxidante (GEISZT, 2006), o que reduz a biodisponibilidade do NO. A participação de outros fatores relaxantes derivados do endotélio (*em english*: endothelium-derivate relaxing factors ou EDRFs) também tem sido estudada na disfunção endotelial, porém com destaque para NO (SELIGMAN *et al.*, 1994; DORUP *et al.*, 1999; XIAO *et al.*, 2001). Um dos principais EDRFs que participa do controle contínuo do tônus vascular é o óxido nítrico (NO) (MONCADA *et al.*, 1991).

O NO participa da regulação do sistema cardiovascular (ANDREW & MAYER, 1999) e além da manutenção do tônus vascular, inibe a agregação plaquetária, a adesão de leucócitos ao endotélio, a migração e proliferação de células lisas musculares (ALBRECHT *et al.*, 2003). O NO é sintetizado pela enzima NO sintase (NOS) e suas isoformas são agrupadas em duas categorias, a NOS constitutiva (c-NOS), dependente de íons cálcio (Ca^{+2}) e de calmodulina, e a NOS induzível (i-NOS), produzida por macrófagos e outras células ativadas por citocinas. A isoforma constitutiva compreende a NOS neuronal (n-NOS), presente normalmente nos neurônios e a NOS endotelial (e-NOS), presente normalmente nas células endoteliais vasculares e nas plaquetas (DUSSE *et al.*, 2003).

Depois de ter sido produzido pelas células endoteliais, devido a sua alta capacidade lipofílica, o NO difunde-se até a célula do músculo liso vascular (CMLV) e promove uma série de eventos, que resultam na diminuição da concentração de cálcio citosólico ($[Ca^{2+}]$) (BLATTER & WIER, 1994). Entre estes eventos há a ativação da enzima guanilato ciclase solúvel (GCs). Quando o NO interage com ferro do grupo heme da enzima GCs, presente no citoplasma, altera a forma desta enzima tornando-a ativa. Depois de ativada, esta enzima catalisa a guanosina trifosfato (GTP) à guanosina monofosfato cíclica (GMPc) (GEWALTIG & KOJDA, 2002; CRIMI *et al.*, 2007). A GMPc promove o relaxamento do MLV por meio da redução na liberação e aumento no sequestro de cálcio pelo retículo endoplasmático (BREDET, 1999), consequentemente levando ao aumento do diâmetro dos vasos sanguíneos e

do fluxo sanguíneo, com redução da PA (MONCADA & HIGGS, 1993). Resumidamente, O NO formado é um segundo mensageiro que na CMLV, ativa a enzima GC e conseqüente síntese de GMPc, que levará a diminuição da $[Ca^{2+}]$ na CMLV e assim, promoverá a vasodilatação (GEWALTIG & KOJDA, 2002).

Vários estudos demonstraram que o final da gravidez/prenhez estaria associado a um aumento significativo da atividade da enzima sintase de óxido nítrico endotelial (eNOS), e ao aumento da ação vasodilatadora do NO em diferentes vasos sanguíneos (COELHO *et al.*, 1997; BALLEJO *et al.*, 2002; SULLIVAN *et al.*, 2006). No entanto, outros estudos demonstraram que o aumento da atividade da eNOS não estava diretamente associado com o aumento do efeito vasodilatador dependente do endotélio. No estudo realizado por COELHO *et al.* (1997) foi demonstrado que a redução da PA observada ao final da prenhez de ratas normotensas e ratas espontaneamente hipertensas (SHR) não estava associada a um possível aumento do efeito vasodilatador em leitos mesentéricos isolados, mas sim a uma significativa redução da atividade simpática perivascular, sugerindo uma possível alteração neural do controle de PA nesta fase da prenhez.

A disfunção endotelial muito estudada em modelos experimentais de HAS apresenta maior dificuldade para estudo em modelos experimentais de hipertensão associada à prenhez uma vez que, interessantemente em SHR, a partir do 7º dia de prenhez (ELIAS *et al.*, 2008), é observada uma queda significativa na PA. Estes efeitos, aparentemente contraditórios, levaram aos estudos sobre os mecanismos envolvidos na hipotensão arterial associada ao final da prenhez tanto em ratas normotensas quanto em ratas hipertensas.

1.6 HIPERTENSÃO E SENSIBILIDADE BAROREFLEXA (SBR)

Em condições como a HAS ou envelhecimento, há uma redução da complacência arterial e da SBR, além de um déficit no controle autonômico da PA (BRISTOW *et al.*, 1969; VALENTI *et al.*, 2011). A SBR diminuída, juntamente com parâmetros anormais de variabilidade da frequência cardíaca (VFC), são indicadores de efeitos adversos da HAS (BAUER *et al.*, 2008; SCHMIDT *et al.*,

1999). O aumento da RVP pode ser uma indicação importante para SBR prejudicada (VALENTI *et al.*, 2011), uma vez que os mecanorreceptores, estimulados pela distensão da parede da carótida são, nesta condição, menos ativos (HONZÍKOVÁ *et al.*, 2006).

O SHR é um modelo adequado para o estudo da HAS porque compartilha semelhanças com HAS humana, incluindo além da elevada PA, aumento da RVP sem expansão de volume, respostas semelhantes aos tratamentos anti-hipertensivos e uma função prejudicada de SBR (FROHLICH *et al.*, 1986; MASSON *et al.*, 2014).

Os estudos indicam que é possível normalizar a SBR em SHR e em ratos com hipertensão renovascular. Nestes animais, o tratamento com óleo de coco associado com treinamento físico (ALVES *et al.*, 2015) e antioxidantes (BOTELHO-ONO *et al.*, 2011, CAVALCANTI *et al.*, 2015, MENDES-JUNIOR *et al.*, 2013, MOREIRA *et al.*, 2013) promovem a melhoria de diversos parâmetros cardiovasculares e a restauração de SBR. Além disso, estes tratamentos induzem uma redução na PA, maior biodisponibilidade de óxido nítrico (NO) (FROHLICH *et al.*, 1986), menor geração de espécies reativas de oxigênio (ROS) e redução da atividade de NAD(P)H oxidase (ALVES *et al.*, 2015; BOTELHO-ONO *et al.*, 2011) em animais hipertensos.

Estudos do nosso laboratório corroboram estudos prévios e mostram que, em SHR, a prenhez promove redução da PA associada a um aumento da biodisponibilidade de NO (ZANCHETA *et al.*, 2015) e a redução na geração de ROS e expressão de subunidades 1, 2 e 4 da NAD(P)H oxidase (NOX 1,2 e 4) em artéria aorta (TROIANO *et al.*, 2016).

Portanto, tendo em vista que os estudos de nosso laboratório mostraram que a prenhez reduz a PA, aumenta a biodisponibilidade de NO, reduz a geração de ROS e a atividade de NAD(P)H oxidase em SHR, alterações que foram associadas a melhora da SBR em SHR em estudos de outros grupos, levantamos a hipótese de que a prenhez melhora a prejudicada SBR em SHR.

OBJETIVOS

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

O objetivo deste estudo foi avaliar a SBR em SHR ao final da prenhez, e verificar, nestes animais, possível modulação do barorreflexo em resposta a infusão de drogas vasoativas.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 1) Verificar se a prenhez altera os parâmetros cardiovasculares (pressão arterial média e frequência cardíaca) de ratas Wistar (WST) e SHR;
- 2) Verificar possíveis alterações nos parâmetros autonômicos através da análise da variabilidade de pressão arterial sistólica (VPS) e do intervalo de pulso (IP);
- 3) Verificar se as alterações nos parâmetros cardiovasculares poderiam ser associadas a possíveis alterações na sensibilidade barorreflexa espontânea (SBRE) de ratas WST e SHR ao final da prenhez;
- 4) Verificar se a prenhez provocaria alterações na SBRE, no número de eventos barorreflexos não induzidos (ou fisiológicos) e na eficiência dos barorreceptores;
- 5) Verificar se a prenhez altera as respostas pressoras e reflexas à Fenilefrina (FE) e hipotensoras e reflexas ao Nitroprussiato de Sódio (NPS).

MATERIAIS

3 MATERIAIS E MÉTODOS

Todos os experimentos realizados neste estudo foram previamente aprovados (número de protocolo 00376 – 2015) pela Comissão de Ética no Uso de Animais - CEUA da Faculdade de Odontologia de Araçatuba (CEUA-FOA/UNESP).

3.1 ANIMAIS

Neste estudo foram utilizadas ratas de 120 dias de vida, normotensas Wistar (WST), com PAS ~ 110mmHg e ratas espontaneamente hipertensas (SHR) com PAS \geq 150 mmHg. Os valores de PAS foram verificados por pletismografia de cauda (PowerLab, ADInstruments, Melbourne, Austrália). As SHR utilizadas foram provenientes de uma linhagem mantida pelo biotério do Departamento de Ciências Básicas da Faculdade de Odontologia, Campus de Araçatuba, UNESP. Nesta idade, as ratas SHR apresentaram peso corporal $179.6 \pm 3.9g$ e as ratas WST, que foram fornecidas pelo biotério central da mesma faculdade, tinham peso corporal de $268.4 \pm 5.8g$. As ratas receberam ração padrão e água *ad libitum* e foram mantidas em condições controladas de temperatura (22-24°C) com ciclo de luz (12h/luz e 12h/escuro). As ratas foram divididas em 4 grupos de 10 animais: ratas WST não prenhas (W-NP), prenhas (W-P), SHR não prenhas (SHR-NP) e prenhas (SHR-P). Para o acasalamento foram utilizados ratos das respectivas linhagens: Wistar com Wistar (PAS ~ 110 mmHg) e SHR com SHR (PAS \geq 150 mmHg). O dia zero de prenhez foi determinado pela presença de espermatozóides no esfregaço vaginal. As ratas não prenhas foram utilizadas na fase estro do ciclo estral e as ratas prenhas, no período final de prenhez, entre o 19º-20º dia, conforme metodologia estabelecida e previamente padronizada em nosso laboratório (ZANCHETA et al., 2015, TROIANO et al., 2016).

3.2 MEDIDA DIRETA DA PRESSÃO ARTERIAL

A) Cirurgia para a implantação das cânulas

As ratas foram anestesiadas com associação de ketamina (45 mg/Kg) e xilazina (5 mg/Kg) por via intraperitoneal. Durante o efeito da anestesia uma cânula de polietileno (PE10 conectada a PE50) preenchida com salina heparinizada foi implantada no interior da aorta abdominal, através da artéria femoral. Para a administração das drogas, também foi canulada a veia femoral. Estas cânulas foram exteriorizadas na região do dorso do animal, próximo à nuca. Após a cirurgia, as ratas foram mantidas em gaiolas individuais recebendo ração padrão e água *ad libitum* por um período mínimo de 24 horas (ALVES *et al.*, 2015; MENDES-JUNIOR *et al.*, 2013).

B) Aquisição dos registros

A cânula intra-arterial foi ligada a um transdutor de pressão arterial, acoplado a um amplificador (ADInstruments, Melbourne, Austrália). Os valores de PAS, PAD, PAM e da FC foram calculados pelo software Labchart 7 (ADInstruments, Melbourne, Austrália). A PAS, PAD, PAM e da FC foram continuamente monitoradas e registradas por um período de 30 minutos de estabilização, sem qualquer interferência externa para que fosse possível uma ambientação do local.

3.3 ANÁLISE DE PARÂMETROS AUTÔNOMICOS – Análise espectral

A análise de parâmetros autonômicos é dada através de dados de variabilidade espectral da pressão arterial sistólica (VPS) e do intervalo de pulso (IP) e foi realizada apenas no domínio da frequência, utilizando um programa computacional específico (Programa CardioSeries v2.4, www.danielpenteado.com). Esta avaliação foi realizada para todos os grupos de animais. Esta análise foi realizada após coleta de dados em intervalos de tempo iguais em uma região estável do traçado. Por isso, dados de PA batimento-a-batimento foram obtidos durante 500 segundos do período de registro e foram convertidos em pontos de dados a cada 100ms, utilizando uma interpolação de spline cúbica (10 Hz). As séries interpoladas foram divididas

em conjuntos sequenciais meia-sobreposição de 512 pontos de dados (51,2 s). Antes de cálculo da densidade espectral de potência, os segmentos foram inspecionados visualmente e os dados não estacionários não foram tomados em consideração, ou seja, foram realizados trinta minutos de captação de dados para que fosse utilizado o melhor intervalo, relativo a 500 segundos. É importante lembrar que a análise de variabilidade cardiovascular por meio de análise espectral requer uma série de dados estacionária, isto é, média e covariância estável ao longo do tempo (BERNTSON *et al.*, 1997; PORTA *et al.*, 2004). A estacionaridade dos dados pode ser verificada por meio de testes de estacionaridade, ou seja, melhor reprodutibilidade dos resultados entre os usuários e laboratórios (MAGAGNIN *et al.*, 2011; PORTA *et al.*, 2004), bem como através de inspeção visual dos dados da série (DIAS *et al.*, 2010; VAN DE BORNE *et al.*, 1997), onde os trechos de série com maior estabilidade foram escolhidos, descartando trechos iniciais e finais.

A análise espectral realizada na totalidade durante um período longo de 24 h, bem como resultados espectrais obtidos a partir de segmentos mais curtos como, por exemplo, 5 min (em média sobre todo o período de 24 h), apresentam-se sem diferenças (BERGER *et al.*, 1986; ROTTMAN *et al.*, 1990). A fim de padronizar procedimentos fisiológicos e estudos clínicos, dois tipos de gravações devem ser usados sempre que possível: gravações de curto prazo (5 min) feitas em condições fisiologicamente estáveis, transformadas por método no domínio da frequência, e/ou gravações nominais (24 h), processados por métodos no domínio do tempo (TASK FORCE, 1996). Este procedimento permite uma quantificação automática da frequência central e o poder de cada um dos componentes relevantes oscilatórios presentes na série temporal. Os componentes oscilatórios foram rotulados como muito baixa (VLF), baixa (LF) ou de alta frequência (HF), quando a sua frequência central foi localizado em uma faixa de 0,01-0,20 Hz, 0,20-0,75 Hz ou 0,75-3,0 Hz, respectivamente (RUBINI *et al.*, 1993). O poder dos componentes de LF e HF dos espectros de PAS e IP foi expresso em valores absolutos ou unidades normalizadas. As unidades normalizadas foram obtidas calculando a porcentagem de variabilidade da LF e HF com respeito à potência total de todos os componentes (a partir de zero a 3,0 Hz), após a subtração da potência do componente VLF (frequências <0,25 Hz). O procedimento de normalização

tende a minimizar o efeito das mudanças na potência total nos valores absolutos dos componentes de LF e HF dos espectros de IP (TASK FORCE, 1996).

3.4 SENSIBILIDADE BARORREFLEXA ESPONTÂNEA (SBRE)

A sensibilidade dos barorreceptores foi determinada utilizando um método sequencial de séries temporais, ou seja, a partir de flutuações espontâneas na PAS, PAM e FC utilizando o método de séries temporais, validado para ratos (STAUSS, 2006). É um método amplamente utilizado devido à sua capacidade para derivar informações sobre a função do barorreflexo através da análise de PAS e IP, batimento a batimento da variabilidade espontânea, o que definimos como sensibilidade do barorreflexo espontâneo (SBRE). Usando o mesmo programa de análise espectral (CardioSeries v2.4, <http://www.danielpentead.com>), a SBRS foi avaliada pelo método de sequência (OOSTING et al., 1997; CERUTTI et al., 1994; ROBBE et al., 1987) em que são identificados sequencias "Up" e sequências "Down". Se as sequências consistissem em três ou mais ciclos cardíacos consecutivos para o qual existe um aumento sequencial nas pressões sistólica de intervalo de pulso era classificada como sequencia "UP". Sequências "Down" consistem em três ciclos cardíacos para o qual existe uma queda sequencial em pressão sistólica de intervalo de pulso. O limiar para alterações na PAS foi fixada em 0 mmHg e o limiar para mudanças em intervalo R-R foi fixado em 0 ms. Após a detecção de uma rampa (sequência PAS de três ou mais batidas em aumentos progressivos ou diminuições na PAS acompanhados, ou não, por aumentos ou reduções no IP), o programa de computador procurou por mudanças no IP, sem qualquer intervalo, ou delay nulo. Uma sequência barorreflexo foi utilizada apenas quando o coeficiente de correlação (r) entre a PAS e IP é maior do que ou igual a 0,8. A SBRS foi determinada a partir da média da linha de inclinação da regressão linear entre o PAS e IP de cada sequência encontrada. Os limiares de PAS, o intervalo de pulso (IP), sequência mínima de batidas consecutivas, o intervalo de acompanhamento de IP, e o coeficiente de correlação, são todos definidos pelo usuário do programa (ANEXO A).

O programa CardioSeries v2.4 quando utilizado para avaliação da SBRE nos apresenta três dados principais: o número de eventos barorreflexos, ou seja, a quantidade de rampas barorreflexas que ocorreram no determinado tempo; o índice de eficiência barorreflexa (BEI), compreendido como rampas de PAS associadas a rampas de IP; e por último o ganho barorreflexo, compreendido como a SBRE. Os dados ainda podem ser subdivididos: número de eventos barorreflexo “Up”, número de eventos barorreflexos “Down” e número de eventos barorreflexos “Total”. O mesmo acontece com o BEI e com a SBRE. A forma na qual o programa apresenta esses dados foi mostrada no anexo B.

3.5 VARIAÇÃO DE PAM E FC

Variações de PAM e da FC ocorrem sempre que uma droga vasoativa é administrada no animal. Variação em elevação na pressão ocorre quando for aplicada fenilefrina (FE, Figura 2) e um rebaixamento na pressão ocorre sempre que for aplicado nitroprussiato de sódio (NPS, Figura 3). Entendemos como pico de pressão para FE o maior valor da PAM alcançado após sua administração (MENDES-JUNIOR, et al., 2013), como pode ser visualizado na Figura 2A, e como pico de FC o menor valor, como visualizado na Figura 2C. A variação de pressão arterial média (Δ PAM) e de frequência cardíaca (Δ FC) foi obtida pelos valores encontrados nas seguintes equações:

$$\Delta PA = \text{Pico de PA} - \text{média de 30 segundos anteriores a aplicação da droga}$$

$$\Delta FC = \text{Pico de FC} - \text{média de 30 segundos anteriores a aplicação da droga}$$

A Figura 2 mostra uma imagem representativa das alterações de PA e FC antes (B e D, respectivamente) e após a infusão de FE. A infusão de FE provoca vasoconstrição, produzindo um aumento imediato da PAM (A) e reflexamente, bradicardia, como pode ser observado com o pico de FC (C).

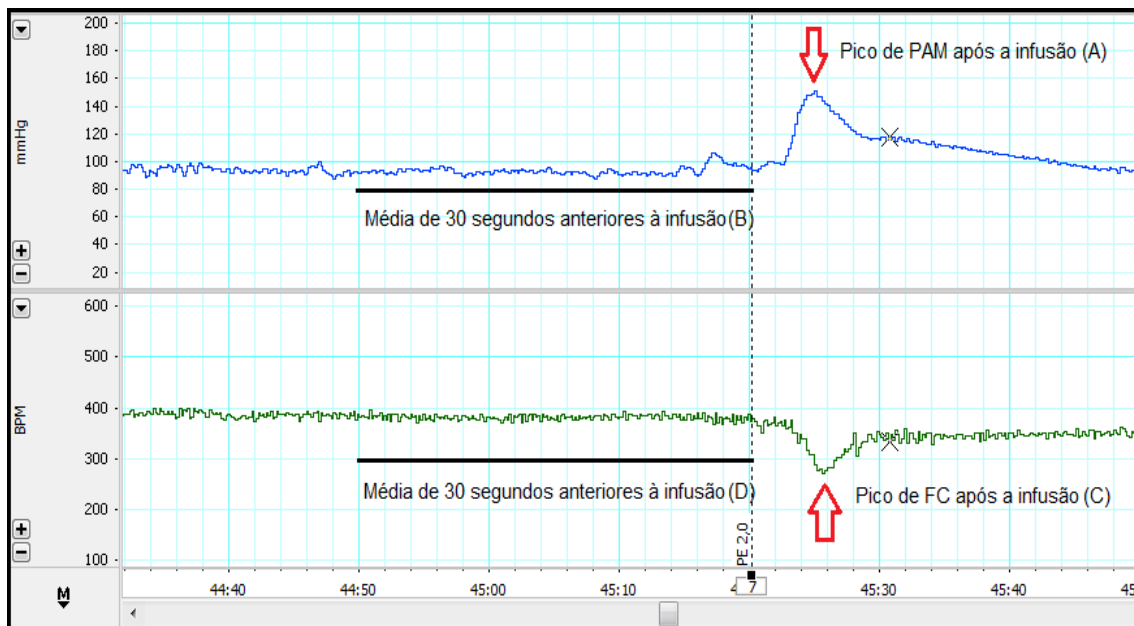


Figura 2. Imagem representativa dos efeitos da infusão de FE (2,0 µg/kg, iv) sobre PAM e FC. (Software LabChart 7 - ADInstruments, Melbourne, Austrália) em ratos W-NP.

A Figura 3 mostra a imagem representativa das alterações de PA e FC antes (B e D, respectivamente) e após a infusão de NPS. O NPS promove vasodilatação periférica, e redução imediata dos valores de PAM (A). Reflexamente, ocorre taquicardia, como podemos notar pelo pico de FC (D). É válido ressaltar que pequenos movimentos do animal podem causar “falsos picos de PAM” induzindo o programa computacional registrar como uma alteração da PAM e, conseqüentemente, registraria também “falsos pico de FC” (Figura 3).

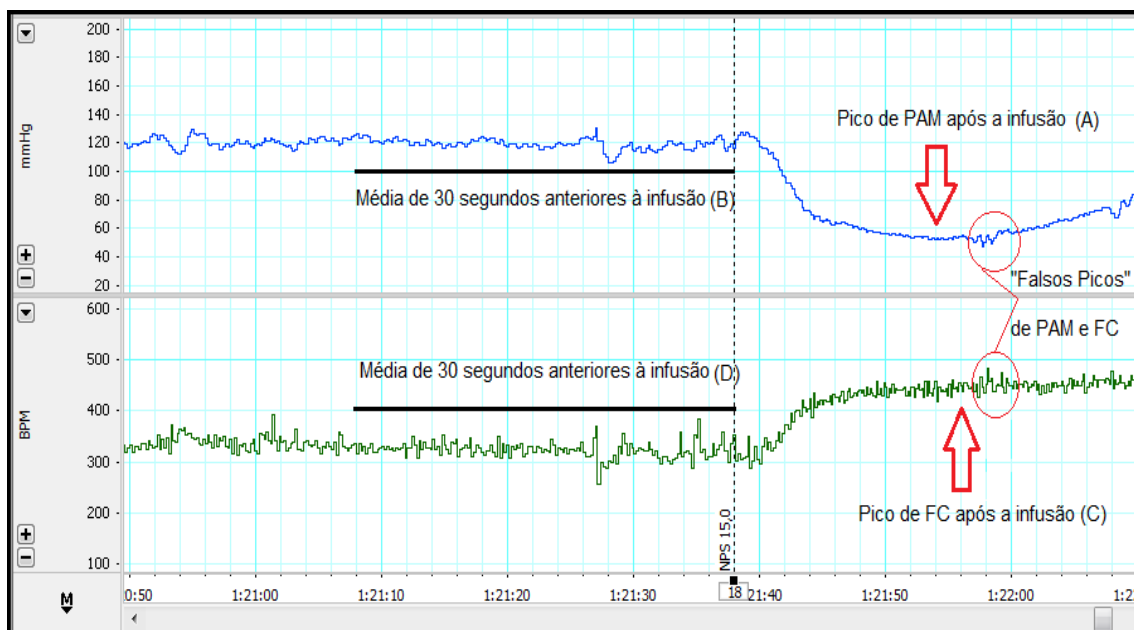


Figura 3. Imagem representativa dos efeitos da infusão de NPS (15,0 µg/kg) em PAM e FC. (Software LabChart 7 - ADInstruments, Melbourne, Austrália).

3.6 SENSIBILIDADE DO BARORREFLEXO (SBR)

O reflexo barorreceptor foi avaliado pela sensibilidade do barorreflexo arterial (SBR). A avaliação da SBR foi realizada usando pequenas doses de drogas vasoativas (SOARES *et al.*, 2005), administradas por via intravenosa (iv), após a captação de valores basais de PAM e FC. Utilizamos doses crescentes de fenilefrina (FE; 0,5, 1,0, 2,0, 4,0 e 8,0 µg/kg) e nitroprussiato de sódio (NPS 5,0, 10,0, 15,0, 35,0 e 50,0 µg/kg). Para estes experimentos, as drogas (FE e NPS) foram diluídas em solução fisiológica (0,9% ou 0,15 M NaCl).

Num mesmo animal, após a administração de todas as doses de FE, foi iniciada a administração de NPS. Entre as diferentes doses de FE ou de NPS foi dado um intervalo de 5 minutos. Entre a última dose de FE (8,0 µg/kg) e a primeira dose de NPS (5,0 µg/kg), o intervalo foi de 20 minutos. Após o efeito de cada dose administrada, foi esperado o período de tempo necessário (~ 5 min) para que o nível basal de PA fosse observado (HOF *et al.*, 1991) antes de se administrar a próxima dose. As respostas reflexas de bradicardia ou taquicardia foram avaliadas no pico máximo da resposta pressora ou hipotensora, respectivamente.

A SBR foi então calculada como a mudança que ocorre em FC, dividida pela alteração na PAM ($\Delta FC/\Delta PAM$) em resposta a administração de FE ou NPS (SOARES *et al.*, 2005; OMONIYI *et al.*, 2000). Os dados foram utilizados apenas quando os animais estavam calmos ou descansando, durante toda a execução do protocolo experimental.

3.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os resultados dos experimentos foram expressos como a média \pm EPM (erro padrão da média) dos valores obtidos e "n" representa o número de animais utilizados nos protocolos experimentais. Análise de variância (ANOVA) two-way foi utilizada para comparação dos resultados entre as ratas normotensas e hipertensas, em estro ou prenhas. Foi aplicado o pós-teste de Tukey. Para a análise dos resultados foi utilizado o GraphPad v6.0. As diferenças entre os resultados foram consideradas significativas quando $p < 0,05$.

RESULTADOS

4. RESULTADOS

4.1 A PRENHEZ REDUZ A PAM, PAS E PAD, MAS NÃO ALTERA A FC EM RATAS NORMOTENSAS E HIPERTENSAS.

Na Figura 4, são apresentados os resultados obtidos na avaliação da PAM (A), FC (B) PAS (C) e PAD (D) dos grupos estudados. Observamos que a PAM foi 31% menor nas SHR-P em relação às SHR-NP (107.86 ± 4.59 vs 155.38 ± 1.15 mmHg, $p < 0,05$) e 19% menor nas W-P em relação às W-NP (91.38 ± 3.13 mmHg vs 112.02 ± 2.79 mmHg, $p < 0,05$) (Fig. 4A). Valores menores de PAS foram também observados nas W-P em relação às W-NP (110.83 ± 4.57 vs 130.79 ± 2.99 mmHg, $p < 0,05$). Nas SHR-P, a queda dos valores de PAS em relação às SHR-NP, foi mais pronunciada (150.61 ± 5.93 vs 189.99 ± 1.92 mmHg, $p < 0,05$) quando comparada com a queda das W-P em relação às W-NP. As SHR-NP foram as ratas que apresentaram maiores valores de PAS em relação aos outros grupos. Também observamos redução dos valores de PAD em ratas prenhas (Fig. 4C). Esta redução foi mais evidente nas SHR-P em relação às SHR-NP (94.32 ± 3.24 vs 126.98 ± 2.06 mmHg, $p < 0,05$), quando comparada à redução observada nas W-P em relação às W-NP (74.45 ± 3.52 vs 90.01 ± 3.34 mmHg, $p < 0,05$) (Fig. 4D).

Simultaneamente, avaliamos a FC das ratas WST e SHR em estro ou ao final da prenhez. Observamos que a FC das W-P (403.20 ± 10.95 bpm) não foi significativamente maior em relação às W-NP (385.07 ± 11.34 bpm) ($p > 0,05$). Esta diferença também não foi observada nos grupos de SHR, onde a FC das SHR-P (391.98 ± 14.47 bpm) não foi significativamente maior do que a FC das SHR-NP (366.89 ± 15.10 bpm) (Fig. 4B).

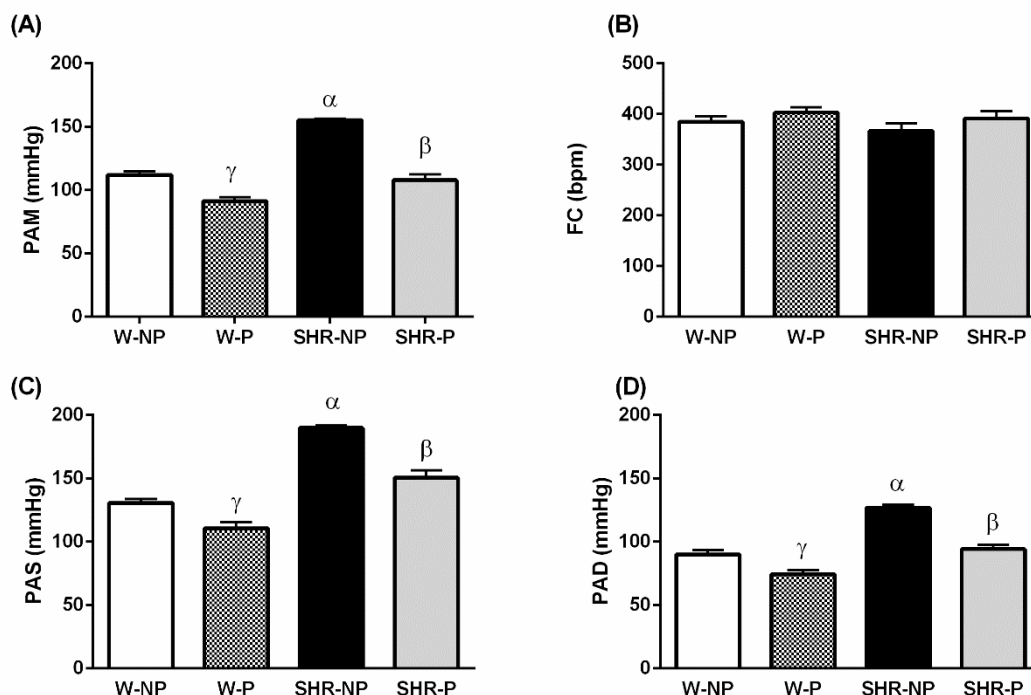


Figura 4. Medida direta de (A) pressão arterial média (mmHg), (B) da frequência cardíaca (bpm), (C) pressão arterial sistólica (mmHg) e (D) pressão arterial diastólica (mmHg), de ratas não-prenhas (W-NP e SHR-NP, n = 10) e ratas prenhas (W-P e SHR-P, n = 10). As barras representam a média \pm EPM dos resultados. Significâncias ($p < 0,05$) são: α vs W-NP; β vs SHR-NP; γ vs W-NP.

Na Figura 5, observamos as imagens representativas dos registros de PAP (registro em preto), PAM (registro em cinza) e FC nos diferentes grupos experimentais. Notamos nos registros das ratas prenhas (W-P e SHR-P) que há uma queda importante no sinal de PAP. Avaliando os registros de FC, observamos uma tendência ao aumento da FC nos grupos de ratas prenhas, no entanto, os valores obtidos não foram estatisticamente significantes entre os grupos.

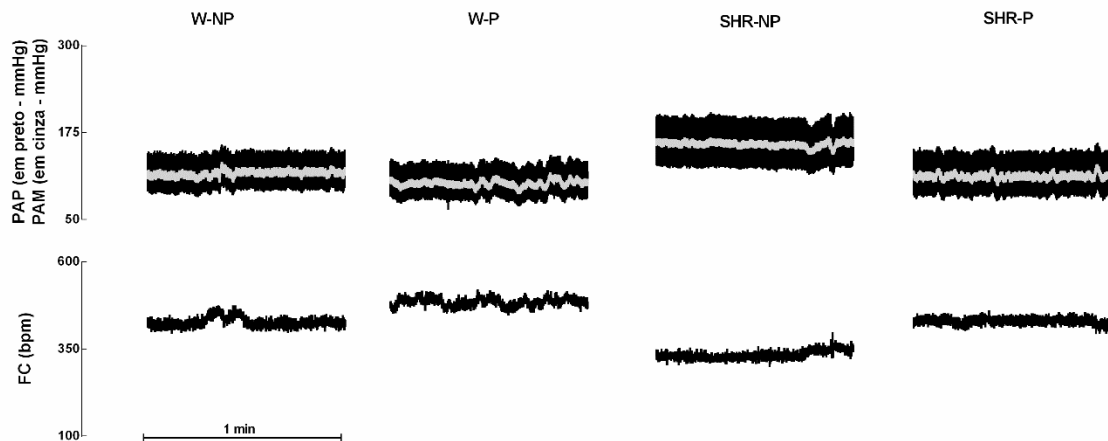


Figura 5. Imagem representativa do registro de PAP (em preto), PAM (em cinza) e FC em ratas Wistar não prenha (W-NP) e prenha (W-P), SHR não prenha (SHR-NP) e prenha (SHR-P).

4.2 A PRENHEZ NORMALIZA OS PARÂMETROS AUTONÔMICOS CARDIOVASCULARES EM SHR.

Os registros das densidades das bandas espectrais de variabilidade da PAS (VPS) e do IP (VFC) estão presentes na Figura 6 e seus valores estão apresentados na Tabela 1.

A análise espectral de PAS (mmHg^2/Hz) é largamente aceita como referência do controle vasomotor simpático, mostrando o poder da banda LF mais elevado em SHR-NP quando comparados com W-NP ($p < 0,05$) (Tabela 1 e Fig. 6A e B). No grupo de ratas Wistar a prenhez não afetou a banda LF ($p > 0,05$) (Tabela 1 e Fig. 6A). No entanto, em SHR, a prenhez diminuiu a banda LF nas densidades espectrais de PAS ($p < 0,05$) (Tabela 1 e Fig. 6B). Quando comparamos as bandas LF entre SHR-P e W-NP, não houve diferença, sugerindo que a prenhez promove uma possível restauração desse parâmetro ($p > 0,05$) (Tabela 1).

Realizamos também a análise espectral da variabilidade no IP (ms^2/Hz), que representa o controle simpático e parassimpático autonômico do coração. Observamos que a banda de HF, que representa a modulação parassimpática do coração, está aumentada em SHR-NP quando comparada com W-NP ($p < 0,05$) (Tabela 1 e Fig. 6C e 6D).

A banda LF apresenta-se aumentada nas W-P (Tabela 1 e Fig. 6C) em comparação com W-NP ($p < 0,05$). Em SHR-P (Tabela 1 e Figura 6D) a banda LF não estava alterada, mas a HF (parassimpático) estava significativamente diminuída (Tabela 1 e Fig. 6D) em comparação com SHR-NP ($p < 0,05$).

A análise espectral da variabilidade no IP (ms^2/Hz) se mostrou semelhante entre W-NP e SHR-P (Tabela 1 e Figura 6C e 6D), indicando também uma normalização nesses parâmetros ($p > 0,05$). Os parâmetros LF e HF, expressos em unidades normalizadas (nu - Tabela 1) ou na razão LF/HF não foram diferentes entre os grupos ($p > 0,05$).

Tabela 1: Valores basais de peso, PAM, FC e valores médios dos parâmetros espectrais, LF e HF, calculados para a pressão arterial sistólica (PAS) em séries de tempo no intervalo de pulso (IP) usando análise espectral auto regressiva.

	<u>WISTAR</u>		<u>SHR</u>	
	<u>NP</u>	<u>P</u>	<u>NP</u>	<u>P</u>
	<u>n=10</u>	<u>n=10</u>	<u>n=10</u>	<u>n=10</u>
Peso (g)	268.4 ± 5.8	322.4 ± 6.8 ^α	179.6 ± 3.9 ^α	222.5 ± 3.6 ^β
PAM (mmHg)	112.02 ± 2.8	91.4 ± 3.1 ^α	155.4 ± 1.2 ^α	107.9 ± 4.6 ^β
FC (bpm)	385.1 ± 11.3	403.2 ± 10.9	366.9 ± 15.1	391.9 ± 15
LF (mmHg²)	4.8 ± 0.5	3.37 ± 0.2	9.9 ± 0.9 ^α	3.9 ± 0.5 ^β
LF (ms²)	1.0 ± 0.2	2.5 ± 0.2 ^α	0.9 ± 0.1	1.0 ± 0.3
HF (ms²)	4.5 ± 0.4	5.2 ± 0.5	9.9 ± 1.0 ^α	5.8 ± 0.8 ^β
LF (nu)	19 ± 1.8	26.3 ± 3.9	15.9 ± 1.7	19.3 ± 2.3
HF (nu)	81 ± 1.8	73.8 ± 3.9	84.1 ± 1.7	80.7 ± 2.3
LF/HF	0.25 ± 0.03	0.41 ± 0.1	0.2 ± 0.03	0.26 ± 0.03

Valores são expressos como média ± EPM. nu= unidades normalizadas. Significâncias ($p < 0,05$) são: ^αvs W-NP, ^βvs SHR-NP.

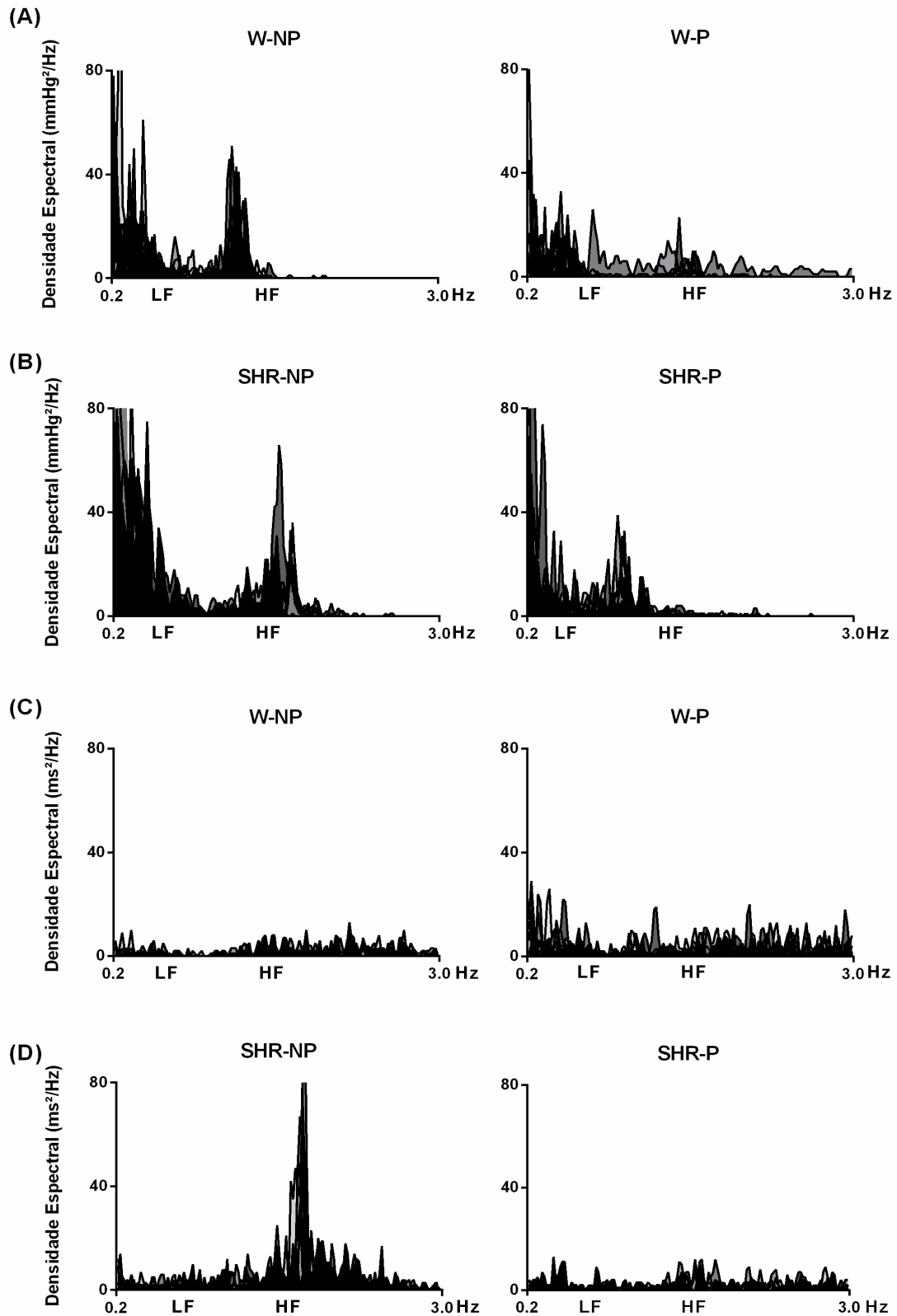


Figura 6. Imagem representativa do poder espectral da variabilidade de pressão arterial sistólica (VPS) em W-NP e W-P (A), SHR-NP e SHR-P (B) e imagem representativa do poder espectral da variabilidade de Intervalo de Pulso (VFC) em W-NP e W-P (C), SHR-NP e SHR-P (D).

4.3 A PRENHEZ NÃO ALTERA A SENSIBILIDADE BARORREFLEXA ESPONTÂNEA (SBRE), A EFICIÊNCIA DOS BARORRECEPTORES, E O NÚMERO DE EVENTOS BARORREFLEXO.

Os resultados na Figura 7 indicam que quando comparamos o número (n) de eventos de registros barorreflexo entre os grupos, não houve diferenças entre W-P e W-NP, ou entre SHR-P e SHR-NP ($p > 0,05$). Não houve diferenças nos resultados de rampas “Up” (Fig. 7A) ou rampas “Down” (Fig. 7B), sendo esses resultados resumidos no total de eventos barorreflexos, ou seja, número total de rampas “Up” somados as rampas “Down” (Fig. 7C), resultado que também não apresentou diferença significativa entre os grupos.

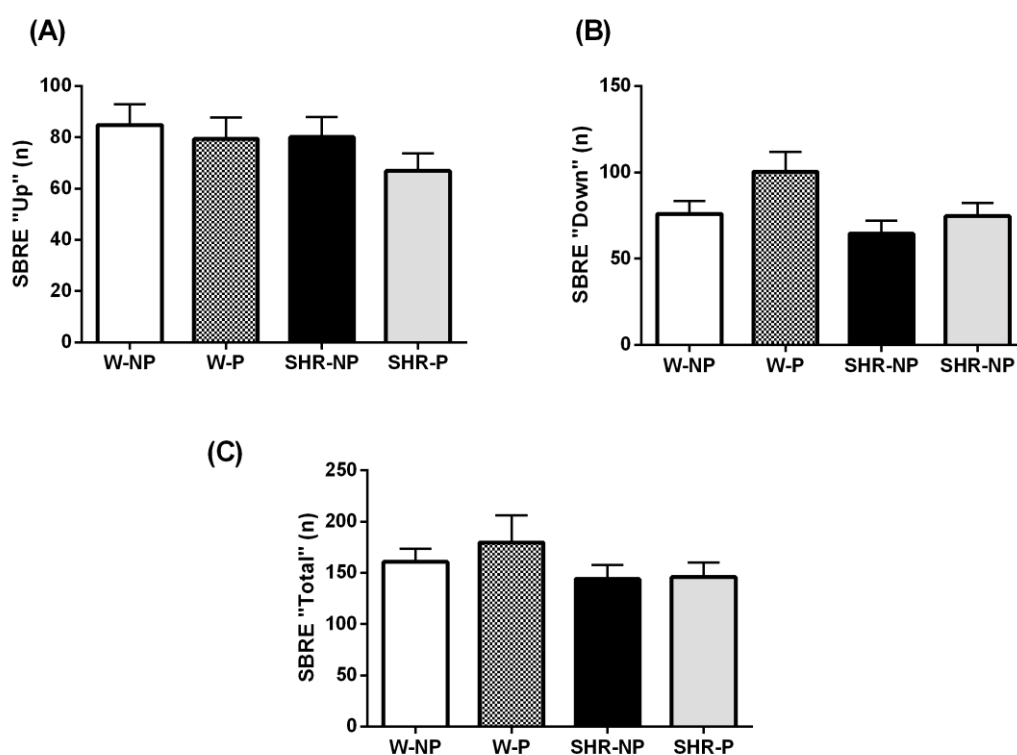


Figura 7. Gráficos de sensibilidade barorreflexa (SBRE). Em A, número de eventos barorreflexos provocados por rampas para cima (SBRE “Up”). Em B, número de eventos barorreflexos provocados por rampas para baixo (SBRE “Down”). Em C total de eventos barorreflexos. As barras representam a média \pm EPM dos resultados (n = 10).

A Figura 8 apresenta os resultados da eficácia do barorreflexo (BEI). Notamos que não houve diferenças significantes neste parâmetro em qualquer das situações, independentemente da análise sobre o BEI em rampas de aumento de pressão arterial (“Up”, Fig. 8A) ou rampas de diminuição de

pressão arterial (“Down”, Fig. 8B). Além disso, notamos que para as delimitações que definimos no programa, as SHR não apresentaram diferenças na eficácia de seus barorreceptores. Vale ressaltar que os parâmetros que definimos no programa CardioSeries, foram específicos para análise de situações fisiológicas em repouso, ou seja, sem desafios maiores ao sistema barorreflexo.

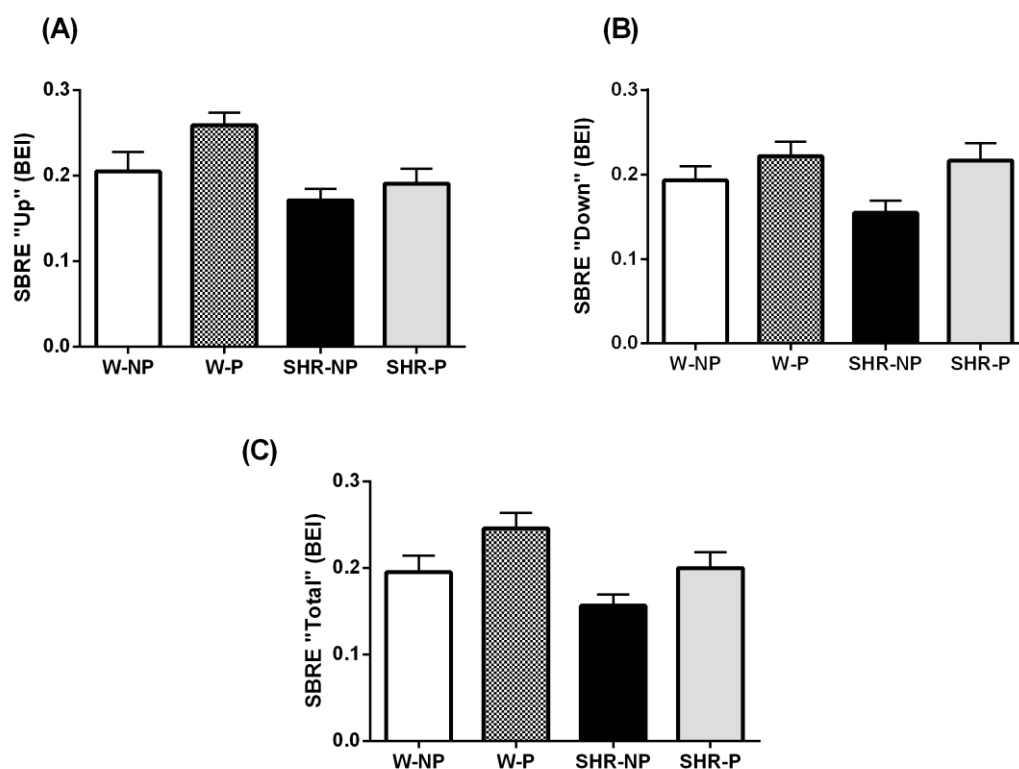


Figura 8. Gráficos relativos ao índice de eficácia dos barorreceptores (BEI). Em A, índice de eficácia em eventos barorreflexos provocados por rampas para cima (SBRE “Up” (BEI)). Em B, índice de eficácia em eventos barorreflexos provocados por rampas para baixo (SBRE “Down” (BEI)). Em C, índice barorreflexo em eventos “Up” e eventos “Down”, (SBRE “total” (BEI)). As barras representam a média \pm EPM dos resultados (n = 10).

A SBRE é apresentada como o ganho barorreflexo, ou apenas barorreflexo. Em situações de aumento de pressão (“Up”), notamos que a prenhez, tanto em SHR quanto em WST, promove melhora na SBRE ($p < 0,05$) (Fig. 9A). Porém, este resultado não é mantido em situações de diminuição da pressão arterial (“Down”, Fig. 9B), e conseqüentemente, no ganho barorreflexo “Total” (Fig. 9C).

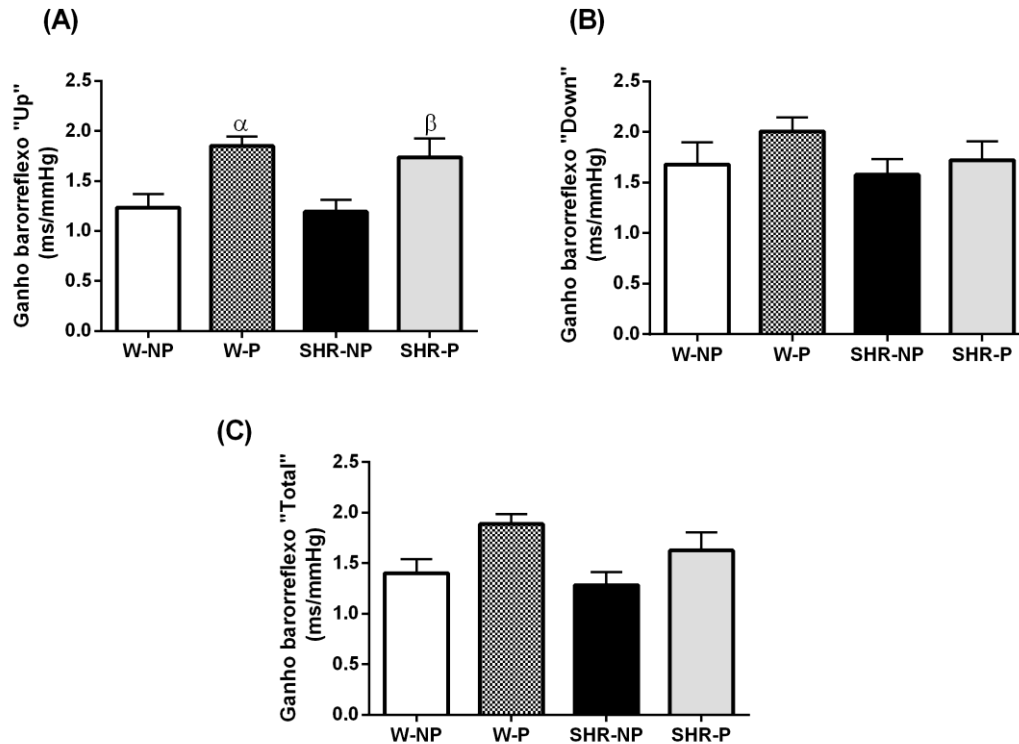


Figura 9. Gráficos relativos ao barorreflexo espontâneo (ganho barorreflexo). Em A, o ganho barorreflexo provocado por rampas para cima (ganho barorreflexo "Up"). Em B, o ganho barorreflexo provocado por rampas para baixo (ganho barorreflexo "Down"). Em C, o ganho barorreflexo em eventos "Up" e eventos "Down", (ganho barorreflexo "total"). As barras representam a média \pm EPM dos resultados (n = 10). Significância ($p < 0,05$) são: α vs W-NP; β vs SHR-NP.

4.4 A PREENHEZ NÃO ALTERA O EFEITO PRESSOR À FENILEFRINA EM RATAS NORMOTENSAS E HIPERTENSAS

Após 30 minutos de registro basal, administramos doses crescentes de FE (0,5; 1,0; 2,0; 4,0 e 8 μ g/Kg) e obtivemos um efeito pressor agudo, o qual foi expresso em variação da PAM (Δ PAM). A Figura 10A mostra a comparação das respostas pressoras à FE obtidas em ratas prenhas e não prenhas. As W-P não apresentaram maior resposta pressora em relação às W-NP, independentemente da dose utilizada ($p > 0,05$) (Fig. 10A e Tabela 2).

As SHR-NP também não apresentaram respostas pressoras, independentemente das doses utilizadas, diferentes das observadas em SHR-P ($p > 0,05$). A resposta pressora à menor dose de FE foi menor ($p < 0,05$) em SHR-NP quando comparado a W-NP (42.54 ± 1.82 vs 50.10 ± 0.91 , respectivamente; Tabela 2).

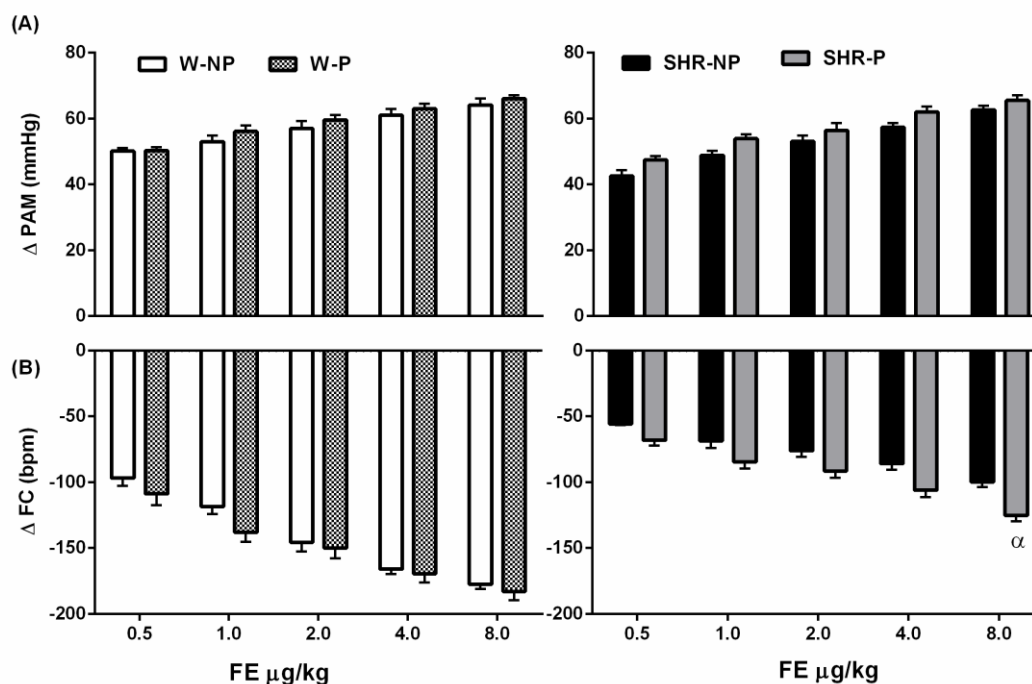


Figura 10. Gráficos que apresentam as variações na PAM (A) após infusões crescentes de FE e suas respostas bradicárdicas em FC (B). As barras representam a média \pm EPM dos resultados ($n = 10$). Significância ($p < 0,05$) é: $\alpha p < 0,05$ vs SHR-NP.

Avaliamos ainda a variação da FC (ΔFC , Figura 10B) das ratas após a administração de FE, que mostra o efeito de bradicardia reflexa, concomitante ao aumento da PAM. As W-NP apresentaram queda de FC que não foi diferente da observada nas W-P ($p > 0,05$). Em SHR-P, apenas a maior dose de FE provocou uma maior variação de FC quando comparada com SHR-NP conforme visualizamos na Figura 10B e na Tabela 2.

Tabela 2. Valores médios das variações de PAM e de FC para doses crescentes de fenilefrina (FE) em ratas Wistar e SHR, não prenhas (NP) e prenhas (P).

	WISTAR		SHR	
	NP	P	NP	P
	n=10	n=10	n=10	n=10
	Δ PAM	Δ PAM	Δ PAM	Δ PAM
FE 0,5	50.1 \pm 0.9	50.2 \pm 1.1	42.5 \pm 1.8 ^{α}	47.4 \pm 1.1
FE 1,0	53.0 \pm 1.8	56.1 \pm 1.7	48.8 \pm 1.4	53.9 \pm 1.3
FE 2,0	57.0 \pm 2.1	59.6 \pm 1.5	53.1 \pm 1.7	56.4 \pm 2.2
FE 4,0	61.1 \pm 1.8	62.9 \pm 1.5	57.3 \pm 1.3	61.9 \pm 1.7
FE 8,0	64.1 \pm 1.9	66.0 \pm 1.1	62.6 \pm 1.2	65.5 \pm 1.5
	Δ FC	Δ FC	Δ FC	Δ FC
FE 0,5	96.8 \pm 6.1	108.8 \pm 8.5	55.7 \pm 0.8 ^{α}	68.1 \pm 4.1
FE 1,0	118.4 \pm 5.5	137.9 \pm 7.2	68.7 \pm 5.1 ^{α}	84.5 \pm 4.9
FE 2,0	145.7 \pm 6.8	150.1 \pm 7.8	76.1 \pm 4.6 ^{α}	91.5 \pm 5.2
FE 4,0	166.1 \pm 3.8	169.5 \pm 6.6	85.9 \pm 4.7 ^{α}	106.1 \pm 5.1
FE 8,0	177.4 \pm 3.5	183.1 \pm 6.7	99.8 \pm 3.8 ^{α}	125.2 \pm 4.4 ^{β}

Valores foram expressos como média \pm EPM. Significâncias ($p < 0,05$) são: ^{α} vs W-NP; ^{β} vs SHR-NP.

Na Figura 11, observamos as imagens representativas da Δ PAP (em preto), da Δ PAM (em cinza) e da Δ FC nos diferentes grupos após infusão de FE (0.5 μ g/Kg). Notamos na imagem referente ao grupo SHR-NP, que há um sinal de aumento de PAP e de redução de FC, mais evidentes e mantidos por alguns segundos, os quais foram visivelmente diminuídos e de rápida reversão em SHR-P.

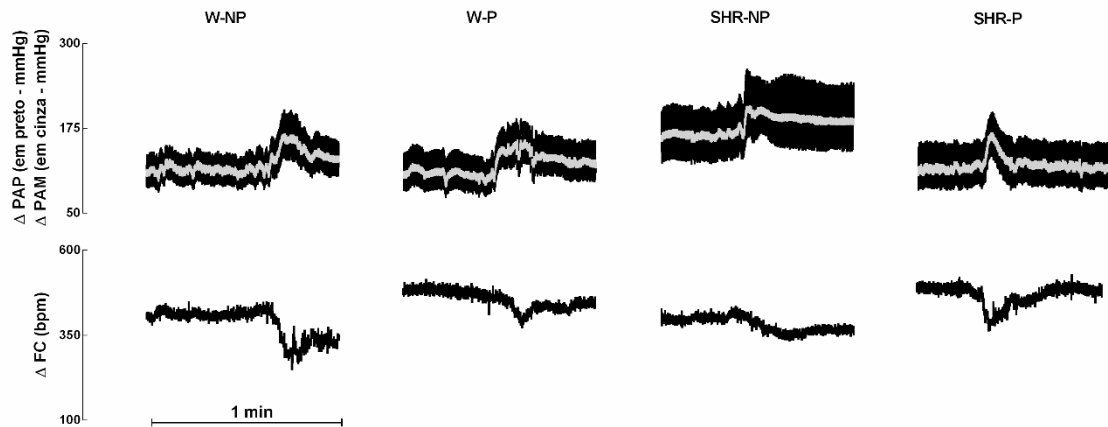


Figura 11. Imagens representativas do sinal de PAP (em preto), PAM (em cinza) e de FC. Na imagem apresentamos 60s de captação de sinal. Aproximadamente 30s de PAP/PAM e de FC basal e 30s da variação de PAP, PAM e de FC após infusão de FE (0.5 μ g/Kg) em W-P e W-NP; SHR-NP e SHR-P.

4.5 A PRENHEZ ALTERA O EFEITO HIPOTENSOR AO NPS EM SHR, PORÉM NÃO EM RATAS WISTAR.

Após estabilização do registro em valores basais de PAP/PAM e FC (20 minutos de intervalo entre a última dose de FE e a primeira de NPS), administramos doses crescentes de NPS (5,0; 10,0; 15,0; 35,0 e 50,0 μ g/Kg) e obtivemos um efeito agudo hipotensor expresso em variação da PAM (Δ PAM). Primeiramente observamos que o efeito hipotensor, dose-dependente do NPS foi maior em ratas SHR-NP do que em W-NP ($p < 0,05$) (Tabela 2). Além disto, observamos que as respostas hipotensoras ao NPS nas ratas W-P prenhas não foram diferentes das respostas obtidas em W-NP ($p < 0,05$), porém, as respostas ao NPS em SHR-P foram menores que as observadas em SHR-NP ($p < 0,05$) (Fig. 12A e Tabela 3).

Tabela 3. Valores médios das variações de PAM e de FC para doses crescentes de NPS em ratas Wistar e SHR não prenhas (NP) e prenhas (P).

	WISTAR		SHR	
	NP	P	NP	P
	n=10	n=10	n=10	n=10
	Δ PAM	Δ PAM	Δ PAM	Δ PAM
NPS 5,0	34.4 ± 2.1	36.9 ± 0.3	64.4 ± 2.4 ^α	47.2 ± 2.5 ^β
NPS 10,0	41.1 ± 2.4	43.5 ± 1.5	81.9 ± 1.9 ^α	55.9 ± 2.4 ^β
NPS 15,0	43.2 ± 2.6	45.7 ± 1.2	83.4 ± 3.7 ^α	57.2 ± 2.7 ^β
NPS 35,0	48.1 ± 2.7	49.1 ± 1.6	90.1 ± 2.5 ^α	61.1 ± 1.8 ^β
NPS 50,0	55.3 ± 1.3	50.1 ± 1.8	98.1 ± 2.4 ^α	65.6 ± 1.9 ^β
	Δ FC	Δ FC	Δ FC	Δ FC
NPS 5,0	91.2 ± 1.9	79.8 ± 1.3	83.6 ± 5.9	51.2 ± 4.2 ^β
NPS 10,0	108.3 ± 3.2	93.2 ± 2.1	109.4 ± 5.3	69.6 ± 6.8 ^β
NPS 15,0	118.8 ± 3.3	101.3 ± 2.1	119.8 ± 6.2	76.1 ± 7.5 ^β
NPS 35,0	135.3 ± 4.8	106.4 ± 2.5 ^α	130.1 ± 6.1	87.3 ± 6.8 ^β
NPS 50,0	153.6 ± 2.3	119.3 ± 2.1 ^α	151.3 ± 5.3	89.9 ± 7.8 ^β

Valores foram expressos como média ± EPM. Significâncias ($p < 0,05$) são: ^αvs W-NP; ^βvs SHR-NP.

O efeito de taquicardia reflexa, concomitante a diminuição da PAM, após a administração de NPS, foi avaliado pela comparação entre os valores de variação da FC (Δ FC, Fig. 12B). As W-NP apresentaram queda de FC que não foi diferente da observada nas W-P para as três menores doses (5,0; 10,0; 15,0 μ g/Kg) de NPS ($p > 0,05$). Porém, nas doses mais altas (35,0 e 50,0 μ g/Kg) houve diferenças nas respostas taquicárdicas, sendo que as W-P apresentaram menor variação de FC (Tabela 3 e Fig. 12B) se comparadas as W-NP ($p < 0,05$).

Em SHR-P, a taquicardia reflexa a qualquer dose de NPS utilizada, foi menor que em SHR-NP ($p < 0,05$). Houve uma menor variação de FC em SHR-P quando comparada com SHR-NP, conforme visualizamos na Figura 12B e na Tabela 3 ($p < 0,05$).

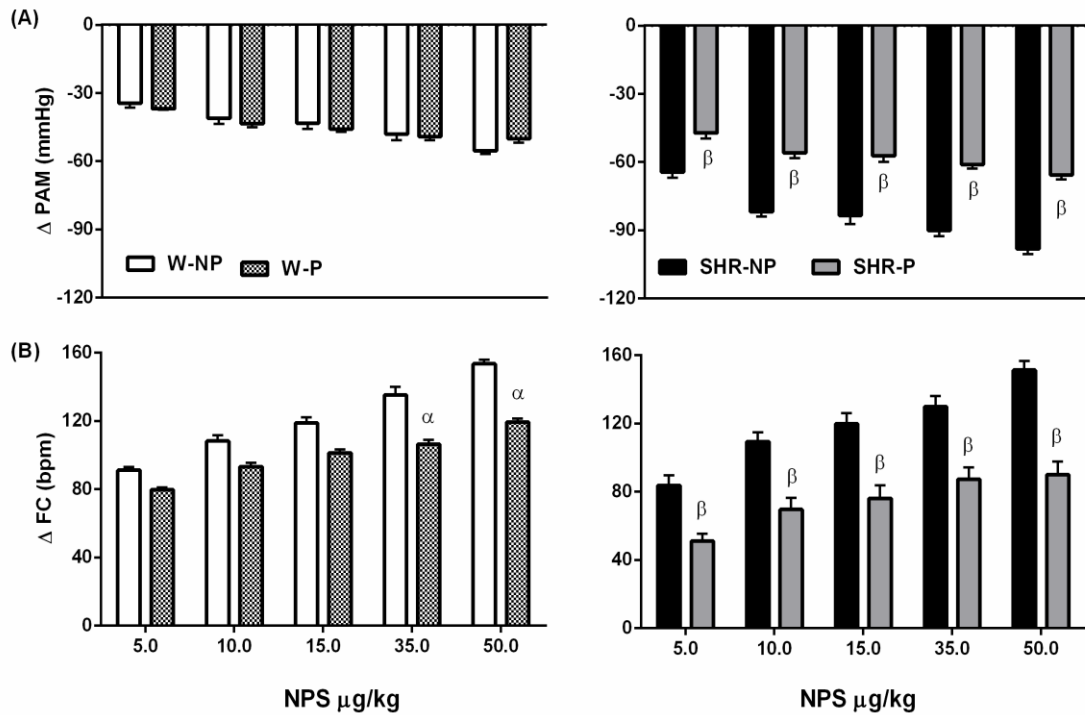


Figura 12. Variação de PAM (A) e FC (B) após infusão de doses crescentes de NPS. As barras representam a média \pm EPM dos resultados ($n = 10$). Significâncias ($p < 0,05$) são: α vs W-NP; β vs SHR-NP.

Na Figura 13, observamos as imagens representativas de registros de Δ PAP (em preto), PAM (em cinza) e da Δ FC após infusão de NPS (50,0 μ g/Kg) nos diferentes grupos. Notamos na imagem, que no grupo de animais SHR-NP, há um sinal de queda de PAP mais evidente, fato que visivelmente desaparece em SHR-P. Além disso, notamos uma queda menos acentuada na PAP e na PAM, além de menor resposta taquicárdica em SHR-P, quando comparada à SHR-NP.

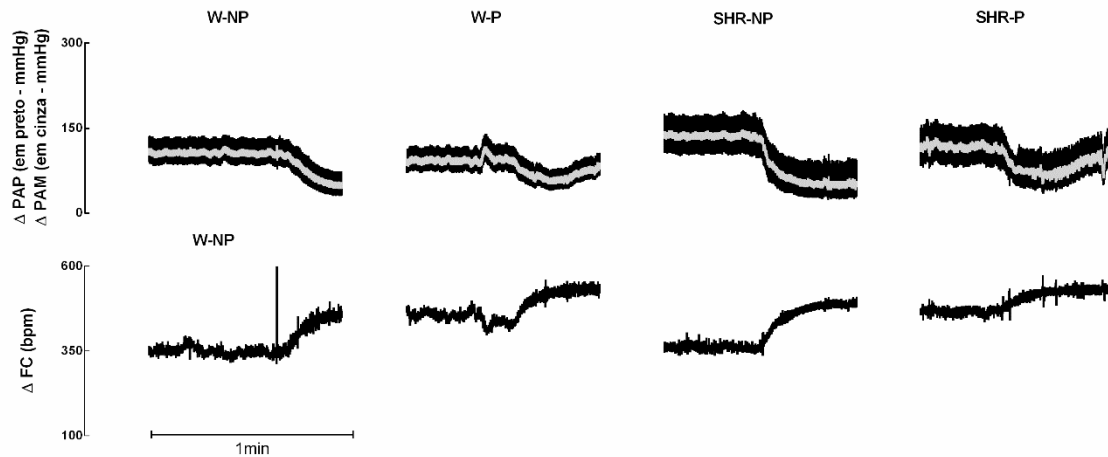


Figura 13. Imagens representativas do sinal de PAP e de FC. Na imagem apresentamos 60s de captação de sinal. Aproximadamente 30s de PAP e de FC basal e 30s da variação de PAP e de FC após infusão de NPS (50,0 μ g/Kg) em W-P e W-NP; SHR-NP e SHR-P.

4.6 A PRENHEZ NÃO ALTERA A SENSIBILIDADE BARORREFLEXA (SBR) À INFUSÃO DE FENILEFRINA EM SHR

A SBR é expressa como a razão entre a variação de FC e PAM. Após a infusão de fenilefrina (FE) ocorreu queda na FC, bradicardia, uma resposta reflexa (Fig. 14) como descrita acima.

Notamos na Figura 14, que as SHR-NP apresentam déficit na SBR, ou seja, menor SBR que as ratas Wistar-NP, para todas as doses de FE que foram administradas ($p < 0,05$). Observamos que após a administração da menor dose de FE (0,5 μ g/kg) houve aumento na SBR em W-P, sugerindo um possível efeito da prenhez neste parâmetro. No entanto, este efeito não foi observado com a administração das outras doses em ratas prenhas normotensas. Também não foi observada alteração da prejudicada SBR pela prenhez em SHR, em qualquer dose de FE utilizada.

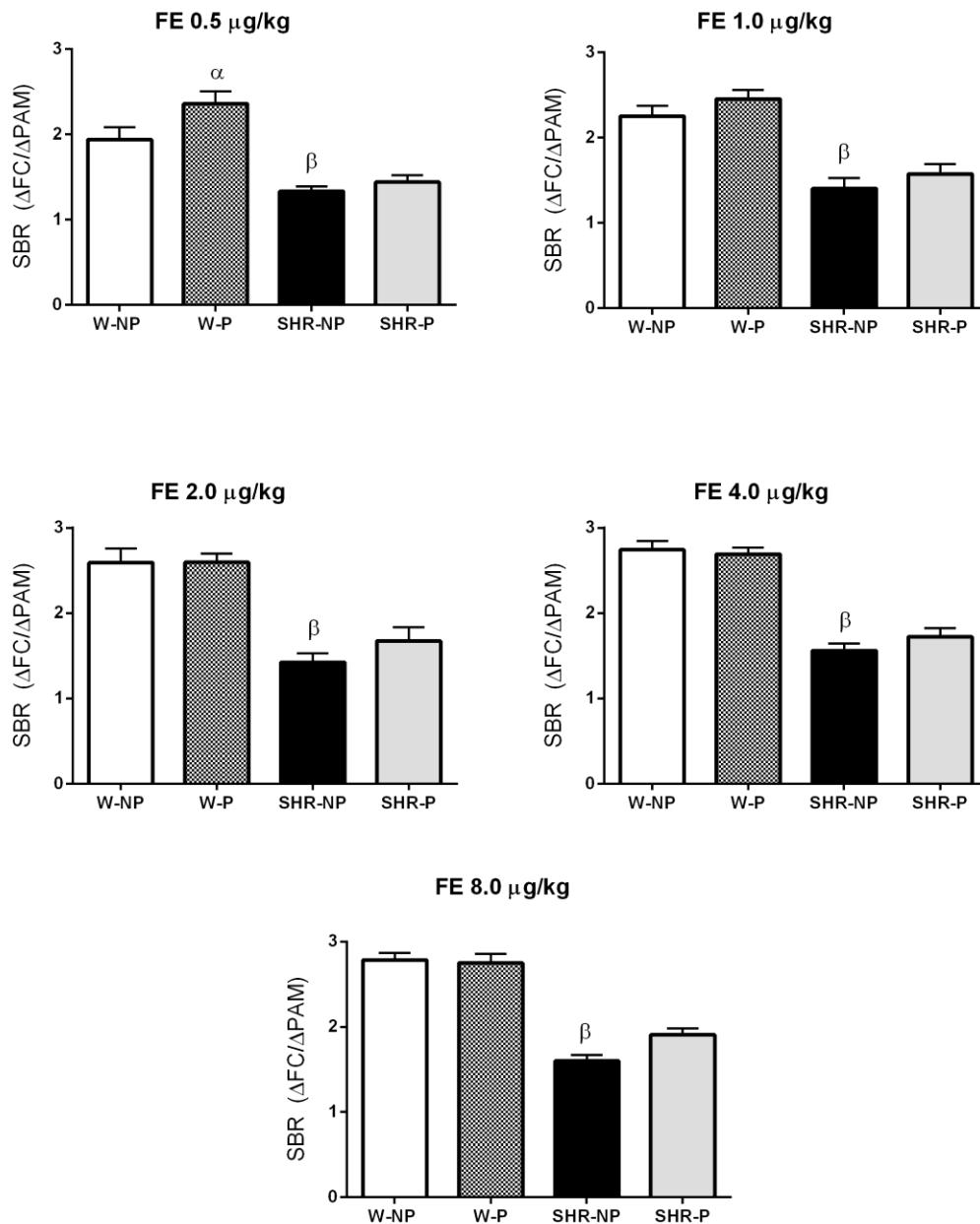


Figura 14. Sensibilidade barorreflexa (SBR) após infusão de diferentes doses (0,5 a 8μg/Kg) de fenilefrina (FE) em W-NP, W-P, SHR-NP e SHR-P. As barras representam a média ± EPM dos resultados (n=10). Significâncias ($p < 0,05$) são: ^αvs W-NP; ^βvs W-NP.

4.7 A PRENHEZ REDUZ A SENSIBILIDADE BARORREFLEXA (SBR) À INFUSÃO DE NITROPRUSSIATO DE SÓDIO EM RATAS NORMOTENSAS, MAS NÃO ALTERA A PREJUDICADA SBR EM RATAS HIPERTENSAS.

Após a infusão de NPS ocorreu uma queda na PAM e um aumento de FC como resposta reflexa, como descrita acima. Notamos na Figura 15, a SBR à infusão de diferentes doses de NPS está reduzida em SHR-NP quando comparada com W-NP ($p < 0,05$), sugerindo um déficit ou prejuízo na SBR ao NPS.

A prenhez reduziu a SBR em WST, efeito que foi observado independentemente da dose de NPS utilizada (Fig.15). No entanto, a prenhez não alterou a já diminuída SBR ao NPS em SHR, uma vez que não houve diferenças na SBR entre SHR-P e SHR-NP, independente da dose utilizada.

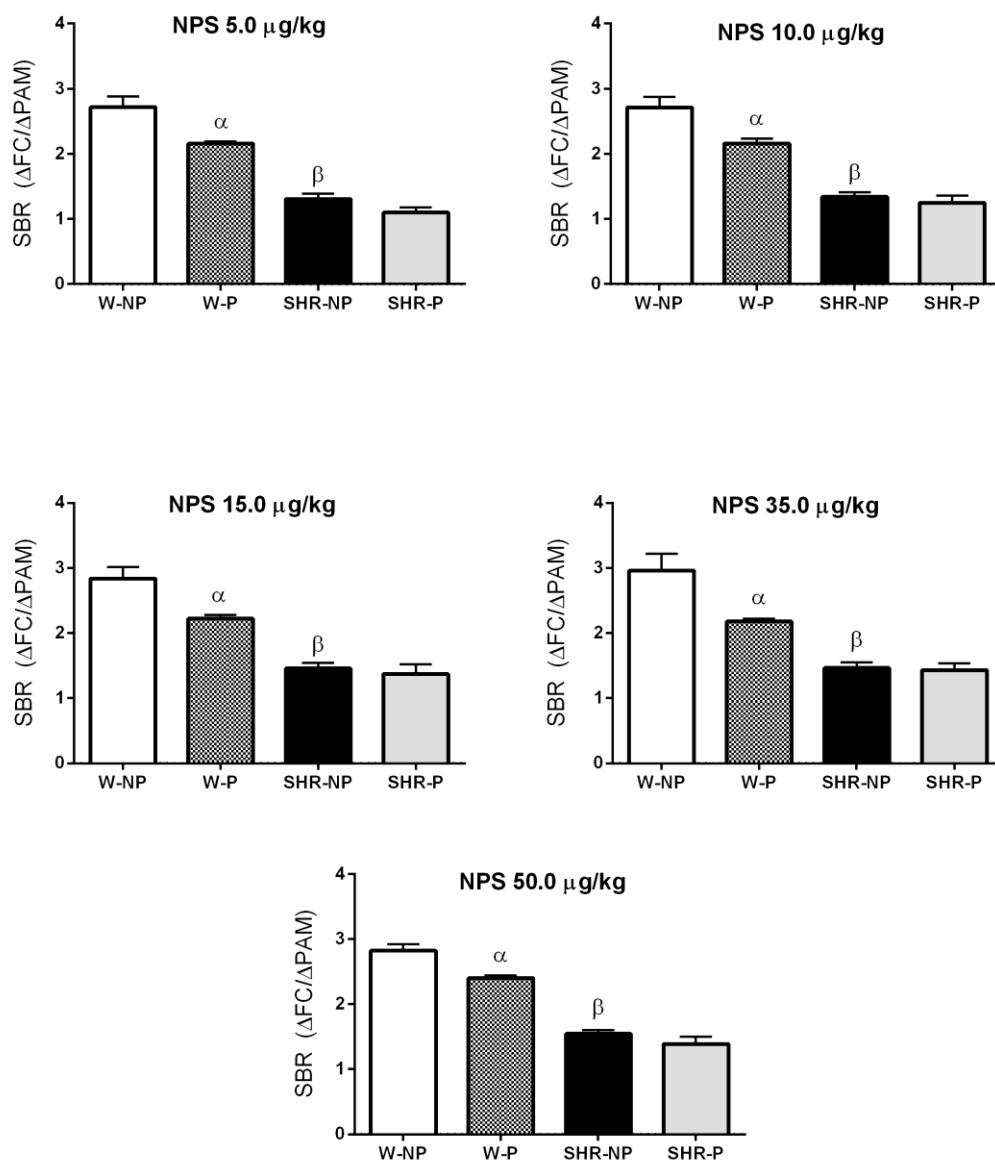


Figura 15. Sensibilidade barorreflexa (SBR) após infusão de diferentes doses de nitroprussiato de sódio (NPS de 5,0 a 50,0 μg/Kg) em W-NP, W-P, SHR-NP e SHR-P. As barras representam a média ± EPM dos resultados (n=10). Significâncias ($p < 0,05$) são: α vs W-NP; β vs W-NP.

DISCUSSÃO

5 DISCUSSÃO

A SBR tem sido alvo de vários estudos recentes uma vez que a manipulação não farmacológica do barorreflexo poderia ser utilizada como terapia alternativa em situações clínicas de hipertensão resistente, ou situações de insucesso com medicamentos. Considerando ser limitado o uso de medicamentos em pacientes grávidas, devido ao efeito tóxico de alguns anti-hipertensivos sobre o feto, o estudo da SBR na gravidez/prenhez poderia sugerir terapias alternativas as pacientes com hipertensão ou pacientes com predisposição a pré-eclâmpsia ou eclâmpsia.

A gravidez/prenhez engloba mudanças consideráveis na função vascular a fim de acomodar o aumento no volume de sangue e o fluxo sanguíneo uteroplacentário que deve ser proporcionado ao feto em crescimento. Cerca de 630 mililitros de sangue fluem através da circulação materna da placenta a cada minuto durante o último mês da gravidez. Este fato, mais o aumento geral do metabolismo, elevam o DC materno em cerca de 30% a 40% acima do normal na 27ª semana de gestação e então, por razões ainda desconhecidas, o DC diminui até um pouco acima do normal durante as últimas semanas de gestação, independente do elevado fluxo sanguíneo. Cerca de um quarto deste volume será perdido através do sangramento durante o trabalho de parto, concedendo assim um fator de segurança considerável para a mãe (GUYTON & HALL, 2011).

Dentre os modelos animais que evidenciam uma queda da PAM nos últimos dias de prenhez, as SHR vêm chamando a atenção, pois do 18º ao 21º dia de prenhez, sofrem uma brusca queda pressórica (AOI *et al.*, 1976). Resultados semelhantes encontrados em nosso estudo, onde os níveis pressóricos das SHR-P são compatíveis aos níveis das WST-NP. Interessantemente, como vimos em nossos resultados (Fig.4A), a prenhez em SHR proporciona maior queda na PAM em relação às WST (31% contra 19% respectivamente), mesmo partindo de um histórico hipertensivo. Se analisarmos separadamente, veremos que a prenhez foi capaz de reduzir a PAS e PAD especialmente nas SHR (Fig. 4C e D). A PAS aumenta proporcionalmente ao aumento do DC, e este por sua vez, é resultante da interação entre volume sistólico e FC. A PAD reflete a distensão das paredes

dos vasos quando o músculo cardíaco está relaxado (SILVERTHORN, 2010).

Estudos anteriores sugerem que a diminuição da PAM (DESWIET, 1988; LINDHEIMER & KATZ, 1992) observada na prenhez seria causada por uma RVP diminuída (LINDHEIMER & KATZ, 1992; DESWIET, 1988; KHALIL *et al.* 2009, LEPPERT *et al.*, 1993) e por uma regulação negativa do *set point* do barorreflexo (LEDUC *et al.*, 1991; SELIGMAN, 1978). O tônus vascular reduzido tem sido associado a um aumento da biossíntese de óxido nítrico (NO) (CHU & BEILIN, 1993; CONRAD *et al.*, 1993; MONCADA, *et al.*, 1991). Alguns dados sugerem que o aumento do NO em vasos sistêmicos, induzido pela gravidez em mulheres, poderia ser associado ao hormônio relaxina, susceptível de ser diretamente associado com o processo de vasodilatação sistêmica e ao aumento da complacência arterial (SLADEK *et al.*, 1997).

A produção de NO em resposta às forças de cisalhamento dependentes de fluxo e aplicadas sobre a superfície de células endoteliais é um mecanismo fundamental de regulação do tônus vascular, da resistência periférica e perfusão tecidual. O NO se apresenta como um dos reguladores homeostáticos importantes da fisiologia cardiovascular em situações de sobrecarga de volume dinâmico, inclusive durante a gravidez/prenhez (BALLIAGAND *et al.*, 2009).

As células endoteliais da aorta de ratas WST e SHR prenhas apresentaram maior concentração de NO e menor concentração de ROS quando comparadas as células endoteliais de ratas não prenhas (TROIANO *et al.*, 2016, ZANCHETA *et al.*, 2015), sugerindo que a biodisponibilidade de NO é maior em células endoteliais de ratas prenhas do que em ratas não prenhas, especialmente em células endoteliais das SHR-P.

SPIEKER e colaboradores (2000) demonstraram uma alteração altamente específica da regulação dos barorreceptores após a inibição da síntese de NO em seres humanos saudáveis, sugerindo um importante papel do NO também na regulação da FC reflexa.

Quando avaliamos a FC basal em ratas prenhas, nossos resultados mostraram uma tendência a valores mais elevados do que em ratas não prenhas, no entanto, eles não foram estatisticamente diferentes (Fig. 4B). Estudos sobre o efeito da prenhez sobre a FC não são conclusivos. No estudo de Zancheta e colaboradores (2015), a prenhez promoveu maiores valores de FC em WST, porém menores valores em SHR. Já no estudo de Troiano e

colaboradores (2016), o aumento da FC foi observado em W-P e em SHR-P. No entanto, o estudo de Azar e Brooks (2008), indicaram que a prenhez em ratas não induz uma mudança significativa na FC basal, fato este que também encontramos em nosso estudo, ou seja, não houve uma resposta compensatória na FC basal, sugerindo-nos uma alteração no controle barorreflexo.

5.1 A análise espectral da variabilidade da pressão arterial sistólica (VPS)

Há evidências crescentes que indicam que o NO tem um efeito modulador sobre a regulação autonômica cardiovascular simpática e parassimpática, incluindo as vias do barorreflexo arterial (SCHULTZ, 2009). O pico da variabilidade da banda LF da PAS (Fig. 6A e B - VPS) está relacionado com o tônus simpático dos vasos, ou é usado como uma referência do controle vasomotor simpático (FURLAN *et al.*, 1990; FURLAN *et al.*, 2000; GARDOSI *et al.*, 1992). Encontramos uma banda LF maior nos ratos SHR-NP quando comparado com W-NP (Fig. 6A e B), sugerindo uma hiperatividade simpática vascular nos ratos hipertensos. Hiperatividade simpática vascular pode estar associada ao aumento da RVP e a valores da PAM mais elevados nas SHR-NP.

Evidências de alterações na atividade do sistema nervoso autônomo não são conclusivas, mas na hipertensão induzida pela gravidez ou em mulheres com pré-eclâmpsia, um aumento na banda simpática da VPS foi mostrada (RANG *et al.*, 2002; MOLINO *et al.*, 1999; MOREIRA *et al.*, 2013). Em nossos resultados, observamos que a prenhez leva a uma queda na banda LF (simpática) em SHR (Figura 6B), ou seja, o oposto do que ocorre na hipertensão induzida pela gravidez ou na pré-eclâmpsia. Como não foram observadas diferenças entre SHR-P e W-P ou W-NP (Figura 6A e 6B), compreendemos que a prenhez normalizou o controle simpático da VPS em SHR.

No estudo de Ceroni e colaboradores (2009) houve queda da PAM em SHR submetidos a um treinamento físico, o que provocou uma significativa redução da banda LF (ou banda simpática) quando comparados com SHR sem

treinamento físico. Em outro estudo (MOREIRA *et al.*, 2013), a utilização de sinvastatina (estatinas) em mulheres hipertensas aumentou a produção de NO através do aumento da atividade da NOS, que por sua vez, provocou uma melhoria na função endotelial, reduzindo significativamente a modulação simpática dos vasos, o que foi representado pela reduzida banda LF da VPS. Todos juntos, estes resultados sugerem que o aumento da biodisponibilidade de NO pode estar associado a uma restauração da banda LF da VPS observada nos SHR-P.

Resultados opostos foram encontrados em estudos que mostraram aumento da atividade vasomotora simpática (banda LF) em mulheres durante a gravidez e em gestantes hipertensas, especialmente durante o terceiro trimestre de gestação (GREENWOOD *et al.*, 1998 e 2001; SCHOBEL *et al.*, 1996). Eles sugeriram que a atividade simpática maior durante os últimos meses de gravidez, poderia ajudar o retorno da PA aos níveis observados antes da gravidez, mas quando esse aumento na atividade simpática foi excessivo, foi observada a hipertensão durante a gravidez. Esta sugestão foi feita por Schobel e colaboradores (1996) e por Fischer e colaboradores (2004) que mostraram que a hipertensão na gravidez ou pré-eclâmpsia seriam as condições associadas com hiperatividade simpática, fato que se normaliza somente após o parto.

Não houve diferenças na banda LF da VPS entre W-NP e W-P (Figura 6A). Estes resultados sugerem que, em ratos normotensos, a prenhez não alterou este componente autonômico para o controle vasomotor.

Os dados obtidos em nosso estudo até o momento mostram que a prenhez normaliza o controle simpático da Variabilidade da Pressão Sistólica em ratas espontaneamente hipertensas (SHR), mas não em ratas normotensas.

5.2 A análise espectral da Variabilidade da Frequência Cardíaca (VFC)

A Variabilidade da Frequência Cardíaca (VFC) é usada como índice de modulação autonômica cardíaca e como um parâmetro da saúde cardiovascular. A potência da banda LF na VFC é amplamente aceita como um

índice de modulação simpática (TASK FORCE, 1996) da atividade cardíaca. O sistema simpático pode atuar promovendo o aumento da FC, em situações de queda considerável de PAM. Como pode ser observada na tabela 1 e na Figura 6C, a banda LF superior na VFC, observado em W-P, nos sugere uma ativação simpática cardíaca compensatória em resposta à redução da PAM (Tabela 1), porém esse efeito não promoveu aumento significativo na FC basal em W-P. No entanto, em SHR-P, alterações na banda LF (banda simpática) não foram observadas, sugerindo que este mecanismo compensatório para a redução PAM se apresenta alterado.

Em SHR-NP, a banda HF (modulação parassimpática) de VFC está aumentada, porém este resultado não foi observado em SHR-P (Figura 6D, Tabela 1). A partir destes resultados sugerimos que a modulação parassimpática cardíaca seria extremamente ativa nas SHR-NP, provavelmente em resposta à hiperatividade simpática vasomotora (Figura 6B) e a prenhez normalizaria esta modulação parassimpática cardíaca em SHR (Figura 6D), tendo em vista que seu fator desencadeante (elevada LF da VPS) estaria normalizado.

Os resultados observados em mulheres grávidas (HEISKANEN *et al.*, 2008) são muito semelhantes aos observados em SHR-P, onde se observou uma diminuição significativa no controle parassimpático cardíaco sem alterações significativas no controle simpático da VFC.

Em nosso estudo, observamos que o efeito da prenhez sobre a VFC foi diferente entre ratas normotensas e hipertensas. A redução da PA observada em W-P foi compreendida como indutora do aumento no controle simpático da FC (banda LF), enquanto na SHR-P, compreendemos como indutora a uma diminuição no controle parassimpático da FC (banda HF). Assim, o aumento da atividade simpática, fato ocorrido nas W-P, pode ser explicado como um mecanismo de compensação para o tônus vascular reduzido, como em casos em que uma ativação simpática é causada pela queda de pressão num paciente usando anti-hipertensivos, tal como a nifedipina (LEPPERT *et al.*, 1993).

A representação das bandas LF e HF em unidades normalizadas (nu) (Tabela 1) destaca a ação controlada e equilibrada dos dois ramos do sistema nervoso autonômico (TASK FORCE, 1996) sobre a função cardiovascular. Na

avaliação fraccionada, não foi encontrado diferenças entre os grupos (Tabela 1). Em geral, observamos que a prenhez em SHR induz um processo de adaptação e conseqüente restauração nos parâmetros autonômicos cardiovasculares, quando estes valores são analisados e apresentados em dados absolutos (ms^2/Hz).

5.3 Sensibilidade Barorreflexa Espontânea (SBRE)

Sabemos que a SBRE pode ser determinada a partir das variações espontâneas em PAM e FC como fizemos em nosso estudo, onde utilizamos um método sequencial de séries temporais (STAUSS et al., 2006), conhecido e descrito como método da sequência (OOSTING et al., 1997; CERUTTI et al., 1994; ROBBE et al., 1987).

A SBRE apresenta as respostas barorreflexas sem a utilização de drogas vasoativas, porém é passível de comparações com a SBR induzida, pois todas as avaliações que estão identificadas como “para cima/ou Up” são semelhantes às avaliações realizadas após infusão de FE. Dessa mesma forma, compreendemos toda avaliação que está identificada como “para baixo/ou Down” são semelhantes às avaliações realizadas após infusão de NPS. Porém, devemos levar em consideração que a avaliação da SBRE traduz situações em repouso, ou seja, situações sem desafios ao sistema fisiológico de manutenção da PA.

O número (n) de sequências barorreflexas espontâneas (SBRE, Fig. 7) e o índice de eficiência barorreflexa (BEI, Fig. 8) não apresentaram diferenças quando comparamos prenhas e não prenhas, independentemente de serem avaliações “Up ou Down”. Já quando analisamos as sequências barorreflexas (Fig. 9), a prenhez contribui para um maior ganho de sequências barorreflexas “Up” em ambos os grupos estudados, porém mantendo-se iguais as sequências “Down ou total”. Métodos de análise do barorreflexo de maneira não estimulada são atraentes porque fornecem informações sobre o controle cardiovascular sem interação farmacológica ou manipulação mecânica do barorreflexo e do sistema nervoso autônomo. Apesar do estudo de LUMBERS & YU (1999) mostrar diminuição da SBRE em ratas Wistar prenhas, nossos

dados mostram uma manutenção da SBRE na prenhez de ratas Wistar ou SHR, sugerindo que a prenhez não altera a SBRE em ratas normotensas ou hipertensas.

Estudos do nosso laboratório mostraram que a prenhez, especialmente em SHR, reduz a reatividade vascular à FE, de maneira endotélio-NO dependente, devido ao aumento da biodisponibilidade do NO e redução de ROS nos vasos sanguíneos (ZANCHETA *et al.*, 2015; TROIANO *et al.*, 2016), diminuindo desta forma a RVP. Um dos principais fatores determinantes da SBRE é a distensibilidade da parede do vaso, que é aumentada devido à diminuição da RVP na gravidez (ANDRESEN, 1984). Com base nestas observações, poderíamos sugerir que a prenhez em SHR, melhoraria a SBRE, uma vez que os barorreceptores são mecanorreceptores e esses vasos teriam maior distensibilidade e um tônus vascular reduzido, porém, os resultados obtidos não nos indicam isto.

5.4 Sensibilidade barorreflexa (SBR) após administração de drogas vasoativas

Outra maneira de avaliar a SBR é através da infusão de drogas vasoativas, como FE e NPS, as quais induzem aumentos e quedas da PA e promovem reflexamente respostas bradicárdicas e taquicárdicas, respectivamente (FARAH *et al.*, 1999).

A melhora da SBR na hipertensão experimental foi diretamente associada à redução de ROS, uma vez que diferentes estudos suportam a ideia de que o tratamento antioxidante, com substâncias naturais ou sintéticas, poderia melhorar a SBR (ALVES *et al.*, 2015; QUEIROZ *et al.*, 2012; MONTEIRO *et al.*, 2012; GUIMARÃES *et al.*, 2012). Em nosso estudo, não observamos alteração na resposta barorreflexa em SHR-P quando comparada a SHR-NP. No entanto, como mencionado acima, uma diminuição na formação de ROS foi observado em vasos de SHR-P ou W-P (TROIANO *et al.*, 2016), que poderia induzir uma melhoria de SBR nestes grupos.

Estudos relataram diferentes explicações para a melhora da SBR em ratos hipertensos. Cavalcanti e colaboradores (2015) utilizaram um inibidor seletivo da fosfodiesterase tipo 5 (sildenafil), que é responsável por aumentar a

biodisponibilidade de NO, além de promover uma ação antioxidante. Moreira e colaboradores (2013), utilizando inibidores de HMG-CoA redutase, ou estatinas, que possuem uma ação estimulante sobre a atividade da NOS, promoveram a melhora da função endotelial nos SHR. Alves e colaboradores (2015) usaram o óleo de coco combinado com exercícios físicos, tendo como alvo uma diminuição na formação de ROS. Vários estudos confirmaram que a adição de antioxidantes na dieta, tais como o ácido lipóico (QUEIROZ *et al.*, 2012), rutina (MENDES-JUNIOR *et al.*, 2013) e quercetina (MONTEIRO *et al.*, 2012), reduzem os níveis de ROS e restauram o SBR em ratos hipertensos. Estudos têm demonstrado que a terapia antioxidante pode reverter a SBR reduzidas em SHR e em ratos com hipertensão renovascular (BOTELHO-ONO *et al.*, 2011; MONTEIRO *et al.*, 2012; GUIMARÃES *et al.*, 2012). Em todos os estudos citados acima, os mecanismos envolvidos na restauração da SBR foram diretamente ou indiretamente associados com a reduzida produção de ROS ou a aumentada disponibilidade de NO.

O nosso estudo indicou respostas bradicárdicas semelhantes após a infusão de FE, entre W-P e W-NP e entre SHR-P e SHR-NP, com exceção da dose de 8,0 µg/kg que provocou maior bradicardia reflexa em SHR-P (Fig. 10). Estudos prévios indicam respostas reflexas de FC não alteradas em coelhas prenhas (CRANDALL e HEESCH, 1990). No entanto, estudos em coelhas e ovelhas prenhas e em mulheres grávidas, mostraram respostas bradicárdicas reflexas reduzidas em resposta à hipertensão aguda (BROOKS *et al.*, 1997; LUMBERS e YU ZY, 1999). De acordo com os nossos resultados, observamos que a SBR quando submetidos a testes com FE, foi significativamente menor em SHR-NP se comparada a W-NP (Fig. 14), porém a prenhez não provoca qualquer alteração entre os grupos.

O NPS reduziu a pressão arterial com respostas reflexas de taquicardia em todos os grupos estudados (Fig. 12). Observamos maior efeito do NPS em SHR-NP do que em outros grupos, corroborando estudo anterior (POTJE, *et al.*, 2014). Estes dados sugerem que SHR, sendo uma linhagem que apresenta reduzida biodisponibilidade de NO, seria mais sensível aos efeitos hipotensores de doadores de NO. Em SHR-P, o efeito do NPS foi diminuído quando comparado com SHR-NP (Fig. 12A). Nós podemos especular que, uma vez que durante a prenhez uma maior biodisponibilidade do NO é observada em

SHR, levando a uma diminuição acentuada na PAM, conseqüentemente o efeito do NPS seria reduzido. As respostas reflexas de taquicardia foram diretamente proporcionais ao efeito hipotensor do NPS em SHR-NP ou SHP-P, não observando diferença entre os grupos (Fig.12B).

No grupo de ratas Wistar, não houve diferença no efeito hipotensor do NPS entre W-NP e W-P (Fig.12A). No entanto, foram observadas respostas reflexas reduzidas de taquicardia com NPS 35,0 e 50,0 µg/kg em W-P (Fig.12B), quando comparado com W-NP. De acordo com os nossos resultados, observamos que a SBR quando submetidos a testes com NPS, foi significativamente menor em W-P se comparada a W-NP, porém a prenhez não altera a já prejudicada SBR em SHR (Fig. 15). Não sabemos até o momento, qual o mecanismo envolvido neste efeito. Estudos prévios (LANDSBERG, 2001; MUNTZEL *et al.*, 1995) demonstraram que a diminuição da SBR associado a prenhez normal pode ser mediada por uma redução nos níveis de insulina em áreas específicas do cérebro (por exemplo, núcleo arqueado). Em ratas prenhas conscientes, a normalização do ganho barorreflexo, ocorre após infusão intracerebroventricular de insulina, enquanto que em ratas virgens, a infusão de insulina foi ineficaz (AZAR E BROOKS, 2011).

Em conjunto, sugerimos que a prenhez reduz a SBR ao NPS, mas não altera a SBR à FE em ratas Wistar. Porém, em SHR, a prenhez não altera a SBR a nenhuma das drogas vasoativas utilizadas neste estudo.

CONCLUSÃO

6 CONCLUSÃO

Os resultados do presente estudo indicam que a prenhez não melhorou a SBR em SHR. No entanto, este estudo indica que a prenhez normaliza a modulação simpática vascular alterada e a modulação parassimpática cardíaca em SHR.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados mostrados neste estudo aumentam o conhecimento científico sobre as alterações fisiológicas associadas à prenhez, principalmente em ratas hipertensas. Nossos principais resultados mostram que a prenhez normaliza a modulação simpática vascular e a modulação parassimpática cardíaca, que quando alteradas em SHR não prenhas, contribuem para a hipertensão. Desta forma, esperamos que estes achados possam contribuir direta ou indiretamente, para a redução das complicações da gravidez associadas à hipertensão.

REFERÊNCIAS

REFERÊNCIAS

AALKJAER, C.; BOEDTKJER, D.; MATCHKOV, V. Vasomotion - what is currently thought? **Acta Physiol.** v; 202(3), p. 253-269, 2011.

ABDALA, A.P.; HAIBARA, A.S.; COLOMBARI, E. Cardiovascular responses to substance P in the nucleus tractus solitarii: microinjection study in conscious rats. **Am J Physiol Heart Circ Physiol.** v; 285(2), p. 891-8, 2003.

ACCORSI-MENDONÇA, D.; ALMADO, C.E.L.; FERNANDES, L.G.; MACHADO, B.H. Controle neural da circulação e hipertensão arterial. **Rev Bras Hipertens.**; v; 12(4), p. 235-41, 2005.

ALBRECHT, E. W.; STEGEMAN, C.A.; HEERINGA, P.; HENNING, R.H.; VAN GOOR, H. Protective role of endothelial nitric oxide synthase. **J. Pathol.** v. 199(1), p. 8-17, 2003.

ALVES, N.F.B.; PORPINO, S.K.P.; MONTEIRO, M.M.O.; GOMES, E.R.M.; BRAGA, V.A. Coconut oil supplementation and physical exercise improves baroreflex sensitivity and oxidative stress in hypertensive rats. **Appl Physiol Nutr Metab.** v; 40, p. 393-400, 2015.

ANDRESEN, M.C. Short- and long-term determinants of baroreceptor function in aged normotensive and spontaneously hypertensive rats. **Circ Res.** v; 54(6), p. 750–759, 1984.

ANDREW, P. J.; MAYER, B. Enzymatic function of nitric oxide synthases. **Cardiovasc. Res.** v; 43(3), p.521-531, 1999.

AOI, W.; GABLE, D.; CLEARY, R.E.; YOUNG, P.C.; WEINBERGER, M.H. The antihypertensive effect of pregnancy in spontaneously hypertensive rats. **Proc Soc Exp Biol Med.** v; 153(1), p.13-5, 1976.

AZAR, A.S.; BROOKS, V.L. Increases in brain insulin normalize baroreflex gain in conscious pregnant rats (Abstract). **FASEB J.** v;22, p.1228-3, 2008.

AZAR, A.S.; BROOKS, V.L. Impaired Baroreflex Gain During Pregnancy in Conscious Rats: Role of Brain Insulin. **Hypertension.** v; 57, p. 283-288, 2011.

BAILEY, T.W.; HERMES, S.M.; ANDRESEN, M.C.; AICHER, A.S. Cranial visceral afferent pathways through the nucleus of the solitary, tract to caudal ventrolateral medulla or paraventricular hypothalamus: target-specific synaptic reliability and converge patterns. **J Neurosci.** v; 26, p. 11893-11902, 2006.

BALLEJO, G.; BARBOSA, T.A.; COELHO, E.B.; ANTONIALI, C.; SALGADO, M.C.O. Pregnancy-associated increase in rat systemic arteries endothelial nitric oxide production diminishes vasoconstrictor but does not enhance vasodilator responses. **Life Sciences.** v; 70, p. 3131-42, 2002.

BALLIGAND, J.L.; FERON, O.; DESSY, C. eNOS activation by physical forces: from short-term regulation of contraction to chronic remodeling of cardiovascular tissues. **Physiol Rev.** v; 89(2), p. 481-534, 2009.

BARACHO, E. Fisioterapia Aplicada à Obstetrícia – **Aspectos de Ginecologia e Neonatologia.** 3^aed. Rio de Janeiro: Medsi, 2000.

BARRON, W. M.; STAMOUTSOS, B. A.; LINDHEIMER, M. D. role of volume in the regulation of vasopressin secretion during pregnancy in the rat. **Journal of Clinical Investigation,** v. 73(4), p. 923-932, 1984.

BAUER, A.; MALIK, M.; SCHMIDT, G.; BARTHEL, P.; BONNEMEIER, H.; CYGANKIEWICZ, I. Heart rate turbulence: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use: International Society for Holter and Noninvasive Electrophysiology Consensus. **J Am Coll Cardiol.** v; 52, p.1353–1365, 2008.

BERGER, R.D.; AKSELROD, S.; GORDON, D.; COHEN, R.J. An efficient algorithm for spectral analysis of heart rate variability. **IEEE Trans Biomed Eng.** v; 33, p. 900-904, 1986.

BERNTSON, G.C.; BIGGER, J.T. Jr.; ECKBERG, D.L. GROSSMAN, P. KAUFMANN, P.G.; MALIC, M.; NAGARAIA, H.N.; PORGES, S. W.; SAUL, J.P.; STONE. P.H.; VAN DER MOLEN, M.W. Heart rate variability: origins, methods, and interpretive caveats. **Psychophysiology.** v; 34(6), p. 623-48. 1997.

BEZERRA, S.M.M.S.; SANTOS, C.M.; MOREIRA, E.D.; KRIEGER, E.M.; MICHELINI, L.C. Chronic At1 receptor blockade alters autonomic balance and sympathetic responses in hypertension. **Hypertension.** v; 38, p. 569-575, 2001.

BLATTER, L. A.; WIER, W. G. Nitric oxide decreases $[Ca^{2+}]_i$ in vascular smooth muscle by inhibition of the calcium current. **Cell Calcium.** v; 15(2), p. 122–131, 1994.

BOTELHO-ONO, M.S.; SOUSA, K.H.F.; PINA, H.V.; NUNES, F.C.; MEDEIROS, I.A.; BRAGA, V.A. Acute superoxide scavenging restores depressed baroreflex sensitivity in renovascular hypertensive rats. **Auton Neurosci.** v; 159(1), p. 38–44, 2011.

BREDDT, D.S. Endogenous nitric oxide synthesis: biological functions and pathophysiology. **Free Radic. Res.** v; 31(6), p. 577-596, 1999.

BRISTOW, J.D.; HONOUR, A.J.; PICKERING, G.W.; SLEIGHT, P.; SMYTH, H.S. Diminished baroreflex sensitivity in high blood pressure. **Circulation.** v; 39, p. 48-54, 1969.

BROOKS, V.L.; DAMPNEY, R.A.; HEESCH, C.M. Pregnancy and the endocrine regulation of the baroreceptor reflex. **Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.** V; 299, p.439-451, 2010.

BROOKS, V.L.; KANE, C.M.; VAN WINKLE, D.M. Altered baroreflex control of heart rate during pregnancy: role of sympathetic and parasympathetic nervous system. **Am J Physiol Regulatory Integrative Comp Physiol.** v; 273, p. 960–966, 1997.

BROOKS, V.L.; PRISCILA, A.C.; DING, Z.; ROBERT, K.G. Baroreflex Function in Females: Changes With the Reproductive Cycle and Pregnancy, **Gender.** v; 9(2), 2012.

BROSENS, I. A study of the spiral arteries of the decidua basalis in normotensive and hypertensive pregnancies. **Journal of Obstetrics & Gynaecology of the British Commonwealth.** v; 71(2), p. 222-230, 1964.

CAETANO, M.; ORNSTEIN, M.P.; VON DADELSZEN, P.; HANNAH, M.E.; LOGAN, A.G; GRUSLIN, A.; WILLAN, A.; MAGEE, L.A. A survey of Canadian practitioners regarding the management of the hypertensive disorders of pregnancy. **Hypertension in Pregnancy.** v; 23(1), p. 61-74, 2004.

CAMPAGNOLE-SANTOS, M.J.; HAIBARA, A.S. Reflexos cardiovasculares e hipertensão arterial. **Revista Brasileira de Hipertensão.** v; 8, p. 30-40, 2001.

CAVALCANTI, C.O.; ALVES, R.R.; OLIVEIRA, A.L.; CRUZ, J.C.; FRANÇA-SILVA, M.S.; BRAGA, V.A.; BALARINI, C.M. Inhibition of PDE5 restores depressed baroreflex sensitivity in renovascular hypertensive rats. **Front. Physiol.** v; 7:15, 2015.

CERONI, A.; LAIALI, J.; CHAAR, R.L.; MICHELINI, L.C. Chronic absence of baroreceptor inputs prevents training-induced cardiovascular adjustments in normotensive and spontaneously hypertensive rats. **Exp Physiol.** v; 94.6 p. 630–640, 2009.

CERUTTI, C.; BARRES, C.; PAULTRE, C. Baroreflex modulation of blood pressure and heart rate variabilities in rats: assessment by spectral analysis. **Am. J. Heart Circ. Physiol.** v; 35, p. 1993–2000, 1994.

CHU, Z.M.; BEILIN, L.J. Mechanisms of vasodilatation in pregnancy: studies of the role of prostaglandins and nitric-oxide in changes of vascular reactivity in the in situ blood perfused mesentery of pregnant rats. **Br J Pharmacol.** v; 109; p.322–329, 1993.

COELHO, E.B.; BALLEJO, G.; SALGADO, M.C.O. Nitric oxide blunts sympathetic response of pregnant normotensive and hypertensive rat arteries. **Hypertension.** v; 30(3), p. 585-588, 1997.

CONRAD, K.P.; JOFFE, G.M.; KRUSZYNA, H.; KRUSZYNA, R., ROCHELLE, L.G.; SMITH, R.P.; CHAVEZ, J.E.; MOSHER, M.D. Identification of increased nitric oxide biosynthesis during pregnancy in rats. **Faseb J.** v; 7, p. 566–571, 1993.

CORRAL, S.; FALCÃO, F.P.; MARTINELLI, L.K.; CARDOSO, R.B.; AZEVEDO, D.F.G.; RUSSOMANO, T. Desenvolvimento e aplicações de um novo instrumento para estimulação do barorreflexo. **Scientia Medica.** v; 17(2), p. 63-71, 2007.

COWLEY, A.C.; FRANCHINI, K.G. Autonomic control of blood vessels. In: Robertson D, ed. **Primer on the Autonomic Nervous System.** San Diego, CA: Academic Press, p.49-55, 1996.

CRANDALL, M.E.; HEESCH, C.M. Baroreflex control of sympathetic outflow in pregnant rats: effects of captopril. **Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.** v; 258, p. 1417–1423, 1990.

CRIMI, E.; IGNARRO, L.J.; NAPOLI, C. Microcirculation and oxidative stress. **Free Radic. Res.** v;41(12), p.1364-1375, 2007.

DAMPNEY, R.A.L. Functional organization of central pathways regulating the cardiovascular system. **Physiol Rev.** v; 74(2), p. 323-64,1994.

DESWIET, M. The physiology of normal pregnancy. In: **Hypertension in Pregnancy**, edited by Rubin P. New York: Elsevier, p. 1–9, 1988.

DIAS, D.P.; OLIVEIRA, M.; SALGADO, H.C.; FRAZAN, R. Jr. Ovariectomy does not affect the cardiac sympathovagal balance of female SHR but estradiol does. **Braz. J. Med. Biol. Res.** v; 43(10), p.969-75, 2010.

DÓREA, E.L.; LOTUFO, P.A. Epidemiologia da hipertensão arterial sistêmica. **Hipertensão.** v; 7, p. 86-89, 2004.

DORUP, I.; SKAJAA, K.; SORENSEN, K. E. Normal pregnancy is associated with enhanced endothelium-dependent flow-mediated vasodilation. **American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology**, v; 276(3), p. 821-825, 1999.

DUSSE, L.M.S.; VIEIRA, L.M.; CARVALHO, M.G. Revisão sobre óxido nítrico. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial.** Rio de Janeiro, v. 39, n. 4, 2003.

ELIAS, G.P.; SASSAKI, K.T.; DELBEM, A.C.; ANTONIALI, C. Atenolol reduces salivary activity in pups of spontaneously hypertensive and normotensive rats treated during pregnancy and lactation. **Clin Exp Hypertens.** v; 30(2), p.133-41, 2008.

ENKIN, M. **Guia para Atenção Efetiva na Gravidez e no Parto.** 3ªed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005.

FARAH, V.M.A.; MOREIRA, E.D.; PIRES, M.D.; IRIGOYEN, M.C.C.; KRIEGER, E.M. Comparison of three methods for the determination of baroreflex sensitivity in conscious rats. **Braz J Med Biol Res.** v; 32(3),1999.

FISCHER, T.; SCHOBEL, H.P.; FRANK, H.; ANDREAE, M.; SCHNEIDER, K.T.; HEUSSER, K. Pregnancy-induced sympathetic overactivity: a precursor of preeclampsia. **Eur J Clin Invest.** v; 34, p.443–448, 2004.

FROHLICH, E.D. Hypertension 1986. Evaluation and treatment – why and how. **Postgrad Med.** v; 80, p. 28–36, 41–46, 1986.

FURLAN, R.; GUZETTI, S.; CRIVELLARO, W.; DASSI, S.; TINELLI, M.; BASELLI, G. Continuous 24 h assessment of the neural regulation of systemic arterial pressure and RR variabilities in ambulant subjects. **Circulation.** v; 81 (2), p. 537-547, 1990.

FURLAN, R.; PORTA, A.; COSTA, F.; TANK, J.; BAKER, L.; SCHIAVI, R. Oscillatory patterns in sympathetic neural discharge and cardiovascular variables during orthostatic stimulus. **American Heart Association.** v; 101, p. 886-892, 2000.

GARDOSI, J.; CHANG, A.; KALYAN, B.; SAHOTA, D.; SYMONDS, E.M. Customised antenatal growth charts. **Lancet.** v; 339, p.283–287, 1992.

GEISZT, M. NADPH oxidases: new kids on the block. **Cardiovasc. Res.** v; 71(2), p. 289-299, 2006.

GEWALTIG, M. T.; KOJDA, G. Vasoprotection by nitric oxide: mechanisms and therapeutic potential. **Cardiovasc. Res.** v; 55(2), p. 250-260, 2002.

GREENWOOD, J.P.; SCOTT, E.M.; STOKER, J.B.; WALKER, J.J.; MARY, D.A. Sympathetic neural mechanisms in normal and hypertensive pregnancy in humans. **Circulation.** v; 104, p. 2200–2204, 2001.

GREENWOOD, J.P.; STOKER, J.B.; WALKER, J.J.; MARY, D.A. Sympathetic nerve discharge in normal pregnancy and pregnancy-induced hypertension. **J Hypertens.** v; 16, p. 617–624, 1998.

GUIMARÃES, D.; CARVALHO, C.; BRAGA, V.A. Scavenging of NAD(P)H oxidase-derived superoxide anions improves depressed baroreflex sensitivity in spontaneously 12 hypertensive rats. **Clin Exp Pharmacol Physiol.** v; 39, p. 373–378, 2012.

GUYENET, P.G. The sympathetic control of blood pressure. **Nat Rev Neurosci.** v7(5), p. 335-46, 2006.

GUYTON, A.C.; HALL, J.E. **Tratado de Fisiologia Médica.** 11. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011.

HAIBARA, A.S.; SANTOS, R.A.S. Descobrimto e importância dos barorreceptores. **Rev Bras Hipertens.** v; 7(2), 2000.

HEISKANEN, N.; SAARELAINEN, H.; VALTONEN, P.; LYYRA-LAITINEN, T.; LAITINEN, T.; VANNINEN, E.; HEINONEN, S. Blood pressure and heart rate variability analysis of orthostatic challenge in normal human pregnancies. **Clin Physiol Funct Imaging.** v; 28, p. 384–390, 2008.

HOF, R.P.; TAKIGUCHI, Y.; NUSSBERGER, J.; HOF, A.; KAY, M.; PETERS, T.; ZELIS, R.; BRUNNER, H.R. Baroreflex and atrial natriuretic factor concentration correlate with myocardial infarct size and predict early death in rabbits. Implication for drug studies. **J Cardiovasc Pharmacol.** v; 18, p. 361–368, 1991.

HONZÍKOVÁ, N.; LABROVÁ, R.; FIŠER, B.; MADĚROVÁ, E.; NOVÁKOVÁ, Z.; ZÁVODNÁ, E.; SEMRÁ, D.B. Influence of age, body mass index, and blood pressure on the carotid intima-media thickness in normotensive and hypertensive patients. **Biomed Tech.** v; 51, p. 159-162, 2006.

IRIGOYEN, M.C.; CONSOLIM-COLOMBO, F.M.; KRIEGER, E.M. Controle cardiovascular: regulação reflexa do sistema nervoso simpático. **Revista Brasileira de Hipertensão.** v;8(1), p. 55-62, 2001.

IRIGOYEN, M,C.; CONSOLIM-COLOMBO, F.M.; KRIEGER, E.M. Controle fisiológico da pressão arterial pelo sistema nervoso. **Revista Brasileira de Hipertensão.** v;8(1), p. 6–10, 2005a.

IRIGOYEN, M.C.; FIORINO, P.; DE ANGELIS, K.; KRIEGER, E.M. Simpático e hipertensão arterial: reflexos cardiocirculatórios. **Rev Bras Hipertens.** v; 12(4), p. 229-34, 2005b.

KAUFMANN, P.; BLACK, S.; HUPPERTZ, B. Endovascular trophoblast invasion: Implications for the pathogenesis of intrauterine growth retardation and preeclampsia. **Biology of Reproduction**, v; 69(1), p. 1-7, 2003.

KHALIL, A.; JAUNIAUX, E.; COOPER, D.; HARRINGTON, K. Pulse wave analysis in normal pregnancy: a prospective longitudinal study. **PLoS One.** v; 4(7), p. 6134, 2009.

KRIEGER, E.M. Neurogenic Hypertension in the Rat. *Circulation Research*, v;15, p.1-12, 1964.

KRIEGER, E.M.; IRIGOYEN, M.C.; KRIEGER, J.E. Fisiopatologia da hipertensão. **Ver Soc Cardiol Estado de São Paulo.** v; 9, p.1-7, 1999.

KRIEGER, E.M.; SALGADO, H.C.; MICHELIN, L.C. Resetting of the baroreceptors. In: Guyton AC and Hall JE. **Cardiovascular Physiology: international review of physiology.** Baltimore: University Park press; v;26, p.119-145, 1982.

LANDSBERG, L. Insulin-mediated sympathetic stimulation: role in the pathogenesis of obesity-related hypertension (or, how insulin affects blood pressure, and why). **J Hypertens.** v; 19, p. 523–528, 2001.

LEDUC, L.; WASSERSTRUM, N.; SPILLMAN, T.; COTTON, D.B. Baroreflex function in normal pregnancy. **Am J Obstet Gynecol.** v;165, p. 886–890, 1991.

LEPPERT, J.; NILSSON, H.; MYRDAL, U.; EDVINSSON, L.; HEDNER, T.; RINGQVIST, I. Sympathetic activation after two weeks of nifedipine treatment in primary Raynaud's patients and controls. **Cardiovasc Drugs Ther.** v; 7, p. 901-907, 1993.

LI, J.K.J. Dynamics of the Cardiovascular System. Ed. **World Scientific publishing Co. Re. Ltd**, Singapore, 2004.

LINDHEIMER, M.; KATZ, A. Renal physiology and disease in pregnancy. In: The Kidney: **Physiology and Pathophysiology**, edited by Seldin DW and Iebisch G. New York: Raven. p.3371–3432, 1992.

LUMBERS, E.R.; YU, Z.Y. A method for determining baroreflex mediated sympathetic and parasympathetic control of the heart in pregnant and non-pregnant sheep. **J Physiol.** v; 515, p. 555–566, 1999.

LYALL, F.; YOUNG, A.; GREER, I. A. Nitric-oxide concentrations are increased in the fetoplacental circulation in preeclampsia. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v; 173(3), p. 714-718, 1995.

MAGAGNIN, V.; BASSANI, T.; BARI, V.; TURIEL, M.; MAESTRI, R.; PINNA, G.D.; PORTA, A. Non-stationarities significantly distort short-term spectral, symbolic and entropy heart rate variability indices. **Physiol. Meas.** v; 32(11), p. 1775-86. 2011.

MASSON, G.S.; COSTA, T.S.R.; YSHII, L.; FERNANDES, D.C.; SOARES, P.P.S.; et al. Time-Dependent Effects of Training on Cardiovascular Control in Spontaneously Hypertensive Rats: Role for Brain Oxidative Stress and Inflammation and Baroreflex Sensitivity. **PLOS ONE.** v; 9(5), p. 1-10, 2014.

MCCUBBIN, J.W.; GREEN, J.H.; PAGE, I.H. Baroreceptor function in chronic renal hypertension. **Circ. Res.** v; 4: p. 205-11, 1956.

MENDES-JUNIOR, L.G., MONTEIRO, M.M.O., CARVALHO, A.S., QUEIROZ, T.M., AND BRAGA, V.A. Oral supplementation with the rutin improves cardiovascular baroreflex sensitivity and vascular reactivity in hypertensive rats. **Appl. Physiol. Nutr. Metab.** v; 38(11), p. 1099–1106, 2013.

MICHELINI, L.C. Fisiologia vascular in: Aires MM. **Fisiologia**, Rio de Janeiro, Guanabara Koogan. 3ª. Ed, p. 375-604, 2008.

MICHELINI, L.C.; BONAGAMBA, L.G. Angiotensin II as a modulator of baroreceptor reflexes in the brainstem of conscious rats. **Hypertension**. v; 15, p. 145-150, 1990.

MIURA, M.; REIS, D.J. Termination and secondary projections of carotid nerve in the cat brain stem. **Am J Physiol**. v; 217: 142-153, 1969.

MOLINO, P.; VEGLIO, F.; GENOVA, G.C.; MELCHIO, R.; BENEDETTO, C.; CHIAROLINI, L. et al. Baroreflex control of heart rate is impaired in preeclampsia. **J Hum Hypertens**. v; 13:179–183, 1999.

MONCADA, S.; HIGGS, E. A. The L-arginine-nitric oxide pathway. **N. Engl. J. Med.**, v. 329(27), p. 2002-2012, 1993.

MONCADA, S.; PALMER R. M.; HIGGS E. A. Nitric oxide: physiology, pathophysiology and pharmacology. **Pharmacol Rev.**, v. 43(2), p. 109-142, 1991.

MONTEIRO, M.M.O., FRANÇA-SILVA, M.S., ALVES, N.F.B., PORPINO, S.K.P., AND BRAGA, V.A. Quercetin improves baroreflex sensitivity in spontaneously hypertensive rats. **Molecules**. v;17(11), p.12997–13008, 2012.

MOOR, R. M.; BRUCE, N. W. Distribution of blood-flow to reproductive-tract of anesthetized ewes near estrus. **Acta Endocrinologica**, v; 83(4), p. 794-799, 1976.

MOREIRA, E.D.; CRISTIANO, T.; MOSTARDA, I.C.; MORAES-SILVA, J.B.; FERREIRA, F.S.; LACCHINI, S.; DE ANGELIS, K.; RODRIGUES, B.; IRIGOYEN, M.C. Effect of simvastatin in the autonomic system is dependent on the increased gain/sensitivity of the baroreceptors. **Physiol Rep**. v;1(3), 2013.

MOREIRA, E.D.; OLIVEIRA, M.; KRIEGER, E.M. Impaired baroreflex control of heart rate in high-renin renal hypertension. **J hypertension**. v; 6: 619-625, 1988.

MUNTZEL, M.S.; ANDERSON, E.A.; JOHNSON, A.K.; MARK, A.L. Mechanisms of insulin action on sympathetic nerve activity. **Clin Exp Hypertens**. v; 17(1-2), p. 39–50, 1995.

OMONIYI, A.T.; KETT, A.; WU, D.; SOONG, Y.; CLAPP, J.F.; SZETO, H.H. A peripheral site of action for the attenuation of baroreflex-mediated bradycardia by intravenous [mu]-opioid agonists. **J Cardiovasc Pharmacol**. v; 35: 269–274, 2000.

OOSTING, J.; STRUIJKER-BOUNDIER, H. A. J.; JANSSEN, B. J. A. Validation of a continuous baroreceptor reflex sensitivity index calculated from spontaneous fluctuations of blood pressure and pulse interval in rats. **J. Hypertens**. v.15, p.391–399, 1997.

PAGE, E. W.; OGDEN, E. Endocrine influences upon the blood pressure of normal and hypertensive rats. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 53(1), p. 150-154, 1947.

PANAGIOTIS, K.; SARAH, M.W.; QIZHI, Y.; PETER, H.L.; CHANGYI, C. Arterial baroreceptors in the management of systemic hypertension. **Med Sci Monit**. v;16(1), p.1-8, 2010.

PERSSON, P.; EHMKE, H.; KIRCHHEIM, H. et al. Effect of sino-aortic denervation in comparison to cardiopulmonary deafferentiation on long-term blood pressure in conscious dogs. **Pflugers Arch**. v; 411(2), p.160–166, 1988.

POLITO, MD; FARINATTI, P.T.V. Resposta da frequência cardíaca, pressão arterial e duplo-produto ao exercício contra a resistência: Uma revisão da literatura. **Revista Portuguesa do Desporto**. v;3(1), p. 79-91, 2003.

PORTA, A.; MONTANO, N.; FURLAN, R.; COGLIATI, C. GUZZETTI, S.; GNECCHI-RUSCONE, T.; MALLIANI, A.; CHANG, H.S.; STARAS, K.; GILBEY, M.P. Automatic classification of interference patterns in driven event series: application to single sympathetic neuron discharge forced by mechanical ventilation. **Biol.Cybern.** v; 91(4), p. 258-73. 2004.

PORTO, C.C. **Doenças do coração: prevenção e tratamento.** 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005.

POTJE, S.R.; HILDEBRAND, M.C.; MUNHOZ, F.C.; TROIANO, J.A.; PEREIRA, A.A.F.; NAKAMUNE, A.C.M.S.; DA SILVA, R.S.; BENDHACK, L.M.; ANTONIALI, C. The hypotensive effect of the ruthenium complex [Ru(terpy)(bdq) NO]³⁺ is higher in male than in female spontaneously hypertensive rats (SHR). **Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol.** v; 387, p. 1045-1051, 2014.

QUEIROZ, T.M., GUIMARÃES, D.D., MENDES-JUNIOR, L.G., BRAGA, V.A. lipoic acid reduces hypertension and increases baroreflex sensitivity in renovascular hypertensive rats. **Molecules.** v;17(11), p. 13357–13367, 2012.

RANG, S. WOLF, H.; VAN MONTFRANS, G.A.; KAREMAKER, J.M. Non-invasive assessment of autonomic cardiovascular control in normal human pregnancy and pregnancy-associated hypertensive disorders: a review. **J Hypertens.** v; 20, p.2111–2119, 2002.

RASIA FILHO, A.A.; RIGATTO, K.V.; DAL LAGO, P. Mecanismos neurais Centrais e periféricos de gênese e controle a curto prazo da pressão arterial: da fisiologia à fisiopatologia. **Ver Brás Cardiol RS.** v;13, p.1-5, 2004.

ROBBE, H. W. J.; MULDER, L. J. M.; RUIJTER, H.; LANGEWITZ, W. A.; VELDMAN, J. B. P.; MULDER, G. Assessment of baroreceptor reflex sensitivity by means of spectral analysis. **Hypertension,** v.10, p. 538–543, 1987.

ROTTMAN, J.N.; STEINMAN, R.C.; ALBRECHT, P.; BIGGER, J.T.; ROLNITZKY, L.M.; FLEISS, J.L. Efficient estimation of the heart period power spectrum suitable for physiologic or pharmacologic studies. **Am J Cardiol.** v; 66: 1522–4, 1990.

RUBINI, R.; PORTA, A.; BASELLI, G.; CERUTTI, S.; PARO, M. Power spectrum analysis of cardiovascular variability monitored by telemetry in conscious unrestrained rats. **Journal of Autonomic Nervous System.** v; 45, p. 181–190, 1993.

SANTOS, C.M.; MOREIRA, E.D.; KRIEGER, E.M.; MICHELINI, L.C. Chronic At1 receptor blockade improves aortic nerve activity in hypertension. **Hypertension.** v; 31, p. 973-977, 1988.

SANTOS, C.M.; PONTIERI, V.; LEOMIL, N.M.; MICHELINI, L.C. Losartan improves baroreflex control of heart rate of coarcted hypertensive rats. **Am J Physiology.** v; 38, p.812-818, 1995.

SCHMIDT, G.; MALIK, M.; BARTHEL, P.; SCHNEIDER, R.; ULM, K.; ROLNITZKY, L *et al.* Heart rate turbulence after ventricular premature beats as predictor of mortality after acute myocardial infarction. **Lancet.** v; 353, p. 1390–1396, 1999.

SCHOBEL, H.P.; FISCHER, T.; HEUSZER, K.; GEIGER, H.; SCHMIEDER, R.E. Preeclampsia -- a state of sympathetic overactivity. **N Engl J Med** v;335, p.1480–1485, 1996.

SCHULTZ, HD. Nitric oxide regulation of autonomic function in heart failure. **Curr. Heart Fail.** v; 6(2), p. 71–80, 2009.

SELIGMAN, S.A. Baroreceptor reflex function in preeclampsia. **J Obstet Gynaecol Br Commonw.** v78, p. 413–416, 1978.

SELIGMAN, S. P.; BUYON, J.P.; CLANCY, R.M.; YOUNG, B.K.; ABRAMSON, S.B. The role of nitric-oxide in the pathogenesis of preeclampsia. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 171, n. 4, p. 944-948, 1994.

SHEPHERD, J.T.; MANCIA, G. Reflex control of the human cardiovascular system. **Rev Physiol Biochem Pharmacol.** v;105, p. 3-100, 1986.

SILVERTHORN, D. U. **Fisiologia humana: uma abordagem integrada.** 5. ed. Porto Alegre: Artmed, 2010.

SLADEK, S.M.; MAGNESS, R.R.; CONRAD, K.P. Nitric oxide and pregnancy. **Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.** v; 272, p. 441–463, 1997.

SMYTH, H.S.; SLEIGHT, P.; PICKERING, G.W. Reflex regulation of arterial pressure during sleep in man. A quantitative method of assessing baroreflex sensitivity. **Circ Res.** v; 24: p.109-21, 1969.

SOARES, P.P.S.; USHIZIMA, M.R.; KRIEGER, E.M.; IRIGOYEN, M.C.C. A semi-automatic computerized method to measure baroreflex-mediated heart rate responses that reduces interobserver variability. **Braz J Med Biol.** v; 38: 949–957, 2005.

SOUZA, A.S.; MENEZES, M.R. Estrutura da representação social do cuidado familiar com idosos hipertensos. **Ver Bras Geriatr Gerontol.** v;12(1), p. 87-102, 2009.

SPIEKER, L.E.; CORTI, R.; BINGGELI, C.; LUSCHER, T.F. Baroreceptor Dysfunction Induced by Nitric Oxide Synthase Inhibition. Humans. **Journal of the American College of Cardiology.** v; 36, p. 435-478, 2000.

STAUSS, H.M. Power spectral analysis in mice: What are the appropriate frequency bands? **American Journal Physiol.Regul.Integr. Comp. Physiol.** v. 292(2), p. 902-3, 2006.

STEENGERS, E.A.P.; DADELSZEN, P-v; DUVEKOT, J.J. PIJNENBORG,R. Pre-eclampsia. **The Lancet**. v; 376, I. 9741, p. 631-644, 2010.

SULLIVAN, J. A. et al. Pregnancy-enhanced endothelial nitric oxide synthase (eNOS) activation in uterine artery endothelial cells shows altered sensitivity to Ca^{2+} , U0126, and pregnancy adaptation of eNOS activation occurs at multiple levels of cell signaling. **Endocrinology**, v; 147(5), n. 2, p. 2442-2457, 2006.

TASK FORCE OF THE EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY AND THE NORTH AMERICAN SOCIETY OF PACING AND ELECTROPHYSIOLOGY. Heart rate variability—standards of measurement, physiological interpretation and clinical Use. **Circulation**. v; 93, p.1043–1065, 1996.

THORNBURG, K.L.; Jacobson SL, Giraud GD, Morton MJ. Hemodynamic changes in pregnancy. **Semin Perinatol**. v; 24, p.11–14, 2000.

THRASHER, T.N. Unloading arterial baroreceptors causes neurogenic hypertension. **Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol**. v; 282(4), p.1044–1053, 2002.

TROIANO, J.A.; POTJE, S.R.; GRATON, M.E.; CAVALARI, P.; PEREIRA, A.A.; VALE, G.T.; NAKAMUNE, A.C.; SUMIDA, D.H.; TIRAPELLI, C.R.; ANTONIALI, C. Decreased reactive oxygen species production and NOX1, NOX2, NOX4 expressions contribute to hyporeactivity to phenylephrine in aortas of pregnant SHR. **Life Sci**. v;144, p.178-84, 2016.

VALENTI, V.E.; DE ABREU, L.C.; COLOMBARI, E.; SATO, M.A.; FERREIRA, C. The variability of baroreflex sensitivity in juvenile, spontaneously hypertensive rats. **Cardiovascular Journal of Africa**. v; 22, p. 14-17, 2011.

VAN DE BORNE, P.; MONTANO, N.; ZIMMERMAN, B.; PAGANI, M.; SOMERS, V.K. Relationship between repeated measures of hemodynamics, muscle sympathetic nerve activity, and their spectral oscillations. **Circulation**. v;16; 96(12), p.4326-32, 1997.

VI DIRETRIZES BRASILEIRAS DE HIPERTENSÃO. Sociedade Brasileira de Cardiologia / Sociedade Brasileira de Hipertensão / Sociedade Brasileira de Nefrologia. **Arq Bras Cardiol.** v; 95(1 supl.1), p. 1-51, 2010.

XIAO, X.; MULLEN, T. J.; MUKKAMALA, R. System Identification: a multi-signal approach for probing neural cardiovascular regulation. **Physiol Meas.** p. 41-71, 2005.

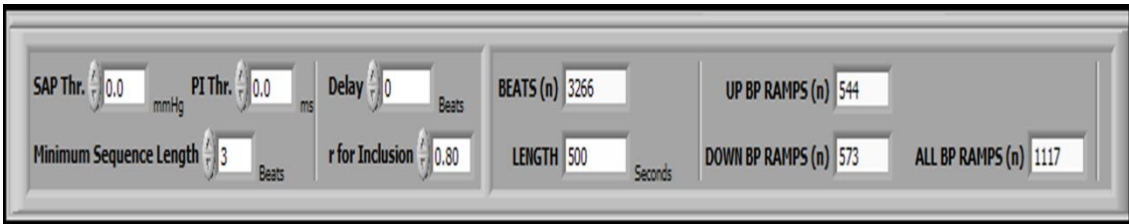
XIAO, D. L.; PEARCE, W. J.; ZHANG, L. B. Pregnancy enhances endothelium-dependent relaxation of ovine uterine artery: role of NO and intracellular Ca²⁺. **American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology,** v; 281(1), p. 183-190, 2001.

ZAGO AS, ZANESCO A. Óxido Nítrico, Doenças Cardiovasculares e Exercício Físico. **Arq Bras Cardiol.** v; 87(6), p. 264-70, 2006.

ZANCHETA, D.; TROIANO, J.A.; POTJE, S.R.; CAVALARI, P.; SUMIDA, D.H.; ANTONIALI, C. The PI3K-Akt-eNOS pathway is involved in aortic hyporeactivity to Phenylephrine associated with late pregnancy in spontaneously hypertensive rats. **Life Sci.** v; 122, p. 78-86, 2015.

ANEXOS

ANEXO A



The image shows a control panel for the CardioSeries v2.4 software. It features several input fields and labels for parameters used in baroreflex analysis. The parameters and their values are as follows:

Parameter	Value	Unit
SAP Thr.	0.0	mmHg
PI Thr.	0.0	ms
Delay	0	Beats
BEATS (n)	3266	
UP BP RAMPS (n)	544	
Minimum Sequence Length	3	Beats
r for Inclusion	0.80	
LENGTH	500	Seconds
DOWN BP RAMPS (n)	573	
ALL BP RAMPS (n)	1117	

Anexo A. Centro de comando para definição dos parâmetros a serem calculados pelo programa CardioSeries v2.4 para análise do barorreflexo espontâneo através da técnica da sequência.

SAP Thr.- Local de definição da mínima Δ PAS que será considerado pelo programa

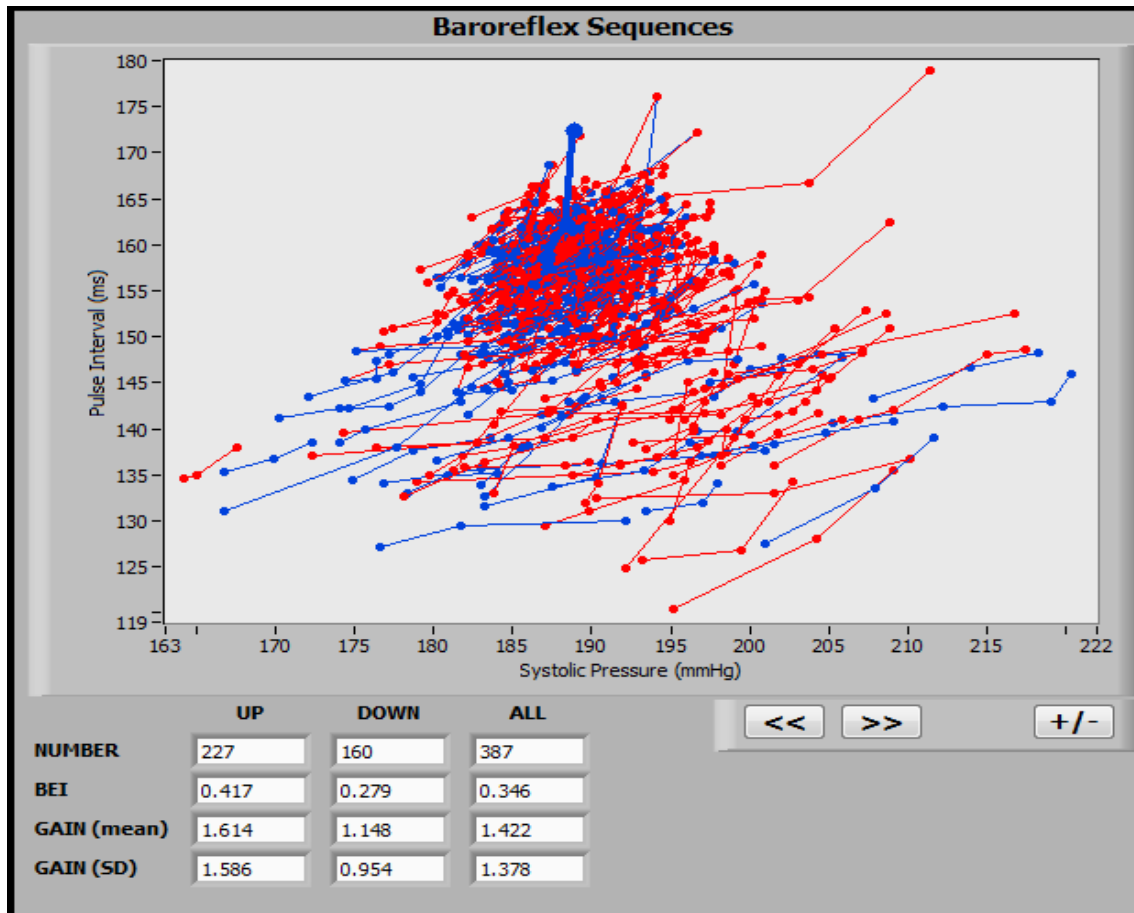
PI Thr.- Local de definição da mínima Δ IP que será considerado pelo programa

Minimum Sequence Length - Local de definição da quantidade mínima de rampas barorreflexas.

Delay - tempo mínimo de intervalo entre as alterações de PAS e o IP.

r for Inclusion - O coeficiente de correlação (r) entre a PAS e IP.

ANEXO B



Anexo B. Imagem representativa de seqüências barorreflexas espontâneas, determinadas pela técnica da seqüência, através do uso do programa CardioSeries v2.4. A imagem apresenta as seqüências barorreflexas, sendo azuis as seqüências “Down” e vermelhas as seqüências “Up”. O programa apresenta para este determinado período (500s), o número de eventos barorreflexo, o BEI, e a SBRE (apresentado como ganho), em situações “Up”, “Down” e “Total”.