



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
CURSO DE FARMÁCIA**

JÚLIO CÉSAR PINHEIRO LÚCIO DE OLIVEIRA

**ANÁLISE DA DOENÇA E DOS MODELOS DE
HIPERTENSÃO EM RATOS**

João Pessoa – PB

2021

JÚLIO CÉSAR PINHEIRO LÚCIO DE OLIVEIRA

ANÁLISE DA DOENÇA E DOS MODELOS DE HIPERTENSÃO EM RATOS

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Coordenação do Curso de Graduação em Farmácia, do Centro de Ciências da Saúde, da Universidade Federal da Paraíba, como parte dos requisitos para obtenção do grau de Bacharel em Farmácia.

Orientador: Dr. Robson Cavalcante Veras.

João Pessoa – PB
2021

Catálogo na publicação
Seção de Catalogação e Classificação

O32a Oliveira, Julio Cesar Pinheiro Lucio de.
Análise da doença e dos modelos de hipertensão em
ratos
/ Julio Cesar Pinheiro Lucio de Oliveira. - João
Pessoa, 2021.
73 f. : il.

Orientação: Robson Cavalcante Veras.
TCC (Graduação) - UFPB/CCS.

1. Modelos animais. 2. Hipertensão arterial. 3.
Experimentação. I. Veras, Robson Cavalcante. II. Título.

UFPB/CCS

CDU 591.39

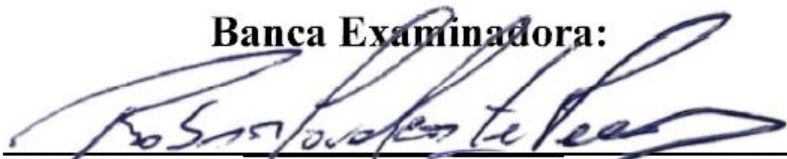
JÚLIO CÉSAR PINHEIRO LÚCIO DE OLIVEIRA


UMA ANÁLISE DA DOENÇA E DOS MODELOS DE HIPERTENSÃO EM RATOS

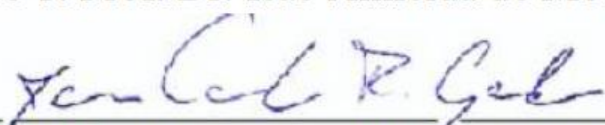
Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Coordenação do Curso de Graduação em Farmácia, do Centro de Ciências da Saúde, da Universidade Federal da Paraíba, como parte dos requisitos para obtenção do grau de Bacharel em Farmácia.

Aprovado em 22 de novembro de 2021

Banca Examinadora:


Orientador: Prof. Dr. Robson Cavalcante Veras


Membro 1: Prof. Dr. Isac Almeida de Medeiros


Membro 2: Pro. Dr. Juan Carlos Ramos Gonçalves

À minha família, meu bem mais precioso,
os dedico.

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Inês e Itamar (in memoriam) por terem me concedido o dom da vida, pela motivações e apoio que têm me prestado. Amo vocês;

Ao meu Irmão, Itamar Jr., pelos momentos de descontração, alegrias e confidências durante esses anos de graduação e pela vida;

Ao meu namorado, Patrick, pelos momentos compartilhados, conversas e ajuda nos momentos difíceis. A nós, “todo amor que houver nessa vida”;

Ao meu orientador, professor Robson, que me orienta desde o segundo período de curso e a quem devo boa parte da minha formação humana e científica.

Aos meus amigos da “farmalândia” pelos momentos de descontração, sofrimento mútuo, alegrias e tristezas vivenciados durante todos esses anos de convivência;

À Petruska, Thamires, Anna Luiza e Samyra pelos momentos vividos nesses anos de convivência durante a graduação. Pelas conversas jogadas foras nas filas, no pós-aula, nos intervalos e festas;

À banca examinadora, professor Isac e professor Juan, por aceitarem prontamente o convite;

À equipe do laboratório de farmacologia cardiovascular pelos ensinamentos trocados, pelos bons momentos vividos enquanto trabalhávamos em prol da ciência brasileira, em especial à Fátima, a primeira que me acolheu na equipe e me acompanhou durante esses anos de vivência, tornando-se uma grande amiga.

Ao CALFarm e ao DCE da UFPB por me proporcionarem vivências de luta do movimento estudantil que me fizeram evoluir como cidadão e aluno;

Aos professores Adriano e à Karla pela orientação enquanto era monitor de patologia e farmacologia. Professores que me inspiraram;

Aos professores que me inspiram: Isac Medeiros, Islania Gonçalves, Cícero Felipe, Renato Oliveira, Walleri Reis, Fábio Souza, Silvana Jales e Francisca Inês;

Ao povo brasileiro por me proporcionar uma graduação de excelência em uma universidade pública, gratuita e de qualidade;

Ao CNPQ, a CAPES e ao departamento de ciências farmacêuticas pelo apoio financeiro e institucional;

A vocês: meus agradecimentos, reconhecimento e gratidão!

“Não entendo. Isso é tão vasto que ultrapassa qualquer entender. Entender é sempre limitado. Mas não entender pode não ter fronteiras. Sinto que sou muito mais completa quando não entendo. Não entender, do modo como falo, é um dom. Não entender, mas não como um simples de espírito. O bom é ser inteligente e não entender. É uma benção estranha, como ter loucura sem ser doída. É um desinteresse manso, é uma doçura de burrice. Só que de vez em quando vem a inquietação: quero entender um pouco. Não demais: mas pelo menos entender que não entendo.”

CLARISSE LISPECTOR

Análise da doença e dos modelos de hipertensão em ratos. OLIVEIRA, Júlio César Pinheiro Lúcio de. Coordenação do curso de farmácia, trabalho de conclusão de curso, CCS/UFPB (2021)

RESUMO

A hipertensão arterial está presente em uma ampla parcela da população, causando elevadas taxas de mortalidade devido a danos em órgãos-alvos e de morbidade nessas pessoas acometidas. Para que melhor compreendessem os mecanismos fisiopatológicos de ação dessa doença e para que fossem desenvolvidos medicamentos e abordagens terapêuticas cada vez mais eficazes que parassem a evolução dela, diversas espécies de animais foram utilizadas com o intuito de mimetizar a hipertensão que acomete humanos, sendo a espécie *Rattus norvegicus* (rato de laboratório) a que passou a ser amplamente utilizada pelos centros de pesquisa pelo mundo. Da mesma maneira que na hipertensão arterial humana é caracterizada por dezenas de alterações fisiológicas que estão intimamente relacionadas com o aumento da pressão arterial, vários modelos que levam à hipertensão em ratos foram desenvolvidos para que melhor se investigassem as etiologias das lesões desencadeadas pela elevação crônica da pressão arterial. Para isso, foi feita uma revisão da epidemiologia, fisiopatologia, tratamentos da hipertensão arterial e quais suas correlações com os modelos animais, ao passo que se passou a ser discutido a importância de cada modelo para a pesquisa na área de fisiologia e farmacologia do sistema cardiovascular e motivos de escolher um modelo em detrimento dos outros em uma experimentação laboratorial.

Palavras-chave: Modelos animais; hipertensão arterial; Experimentação.

Analysis of the disease and hypertension models in rats. OLIVEIRA, Júlio César Pinheiro Lúcio de. Coordination of pharmacy course, final paper, CCS/UFPB (2021)

ABSTRACT

Hypertension is present in a large portion of the population, causing high mortality rates due to damage to target organs and morbidity in those affected. In order to better understand the pathophysiological mechanisms of action of this disease and to develop more effective drugs and therapeutic approaches to stop its evolution, several species of animals have been used to mimic the hypertension that affects humans, being the species *Rattus norvegicus* (laboratory rat) the one that started to be widely used by research centers around the world. Just as in human hypertension is characterized by dozens of physiological changes that are closely related to the increase in blood pressure, several models that lead to hypertension in rats were developed to better investigate the etiologies of the lesions triggered by the chronic elevation of blood pressure. For this, a review of the epidemiology, pathophysiology, and treatments of hypertension and their correlations with animal models was performed, while the importance of each model for research in the area of physiology and pharmacology of the cardiovascular system and reasons for choosing one model over the others in a laboratory experiment were discussed.

Keywords: Animal models; hypertension; Experimentation.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 – Prevalência de hipertensão no planeta em 2019.

FIGURA 2. Diagrama publicado por Page (1967) e uma nova visão do mesmo nos dias de hoje.

FIGURA 3. Principais ações neuro-imuno-endócrinas relacionadas com a elevação da PA.

FIGURA 4 – Publicações de artigos indexados no PUBMED por ano, desde 2000 até 2020, dos principais modelos experimentais de HA em rato.

FIGURA 5. Diferentes respostas de uma mesma cepa de rato hipertenso a um mesmo tratamento farmacológico.

LISTA DE ABREVIÇÕES

[Ca²⁺]_i – Cálcio intracelular

1K1C – Um rim, um clipe

2K1C – dois rins um clipe

2K2C – Dois rins, dois cliques

ACh – Acetilcolina

Akt – Proteína cinase B

Ang II – Angiotensina II

AT1 – Receptor da angiotensina II 1

ATPase – Fosfatase de trifosfato de adenosina

AVC – Acidente vascular cerebral

CEUA – Comissões de Ética no Uso de Animais

CONCEA – Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal

CORIN – Enzima conversora do peptídeo natriurético

DAG – Diacilglicerol

DC – Débito cardíaco

DCVs – Doenças cardiovasculares

DOCA-Sal –desoxicorticosterona e NaCl

DSS – Dahl sensível ao sal

ECA – Enzima conversora de angiotensina

EDHF – Fator hiperpolarizante derivado do endotélio

eNOS – Sintase de óxido nítrico endotelial

ERK – Cinase regulada por sinal extracelular

ERNS – Espécies reativas de nitrogênio

EROS – Espécies reativas de oxigênio

ET-1 – Endotelina-1

HA – Hipertensão arterial sistêmica

HVD – Hipertrofia ventricular direita

IL-1 β – Interleucina 1-beta

IL-20 – Interleucina 10

IL-6 – Interleucina 6

IP3 – trifosfato de Inositol

LB – Linfócito B
L-NAME – N ω -nitro-L-arginina metil-éster
L-NNA – N- ω -nitro-L-arginina (L-NNA)
LT – Linfócito T
mmHg – milímetros de mercúrio
NA – Noradrenalina
NaCl – Cloreto de sódio
NADPH – Fosfato de dinucleotídeo de nicotinamida e adenina
NO – Óxido nítrico
Nox – NADPH-oxidase
NTS – Núcleo do trato solitário
PA – Pressão arterial
PIP2 – 4,5-bisfosfato de Inositol
PKC – Proteína cinase C
PLC – fosfolipase C
PNA – Peptídeo natriurético atrial
PNC – Peptídeo natriurético cerebral
REN2 – Gene que transcreve a renina
RPV – Resistência vascular periférica
SERCA – ATPase do retículo sarcoplasmático
SHR – Rato espontaneamente hipertenso
SHR-SP – Rato espontaneamente hipertenso propenso ao AVC
SM – Síndrome metabólica/cardiometabólica
SNC – Sistema nervoso central
SNP – Sistema nervoso parassimpático
SNS – Sistema nervoso simpático
SRAA – Sistema renina-angiotensina-aldosterona
TGR – Rato transgênico REN-2
TNF- α – Fator de necrose tumoral alfa
TXA2 – Tromboxano A2
VP - Vasopressina
WNK4 – serina/tronina cinase
 α 7-nACh – Receptor nicotínico de 7 subunidades alfa

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1. Morte por DCV e HA por estado brasileiro por 100 mil habitantes em 2019.

QUADRO 2. Modelos de HA em ratos e suas características principais.

QUADRO 3. Indicação de modelo de HA para um objetivo específico.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	14
2. METODOLOGIA	16
3 USO DE ANIMAIS NA PESQUISA CIENTÍFICA	17
4 HIPERTENSÃO ARTERIAL	19
4.1 EPIDEMIOLOGIA	19
4.2 FISIOPATOLOGIA.....	23
4.2.1 Alterações vasculares e cardíacas	24
4.2.2 Alterações nervosas	27
4.2.3 Alterações renais	29
4.2.4 Alterações endócrinas	31
4.2.5 Participação do sistema imunológico	33
4.2.6 Fatores genéticos	34
4.2.7 Obesidade	35
5 MODELOS DE HIPERTENSÃO EM RATOS	38
5.1 POR QUE RATOS?	38
5.2 MODELOS RENAIIS.....	42
5.3 MODELOS FARMACOLÓGICOS	44
5.4 MODELOS ENDÓCRINOS.....	46
5.5 MODELOS NEUROGÊNICOS.....	47
5.6 MODELOS AMBIENTAIS	48
5.7 MODELOS GENÉTICOS.....	50
5.8 MODELO DE HIPERTENSÃO EM RATOS E DANOS EM ÓRGÃO-ALVOS ..	52
5.9 QUAL MODELO ESCOLHER?	53
5.10 FUTURO DA PESQUISA SOBRE HIPERTENSÃO ARTERIAL.....	56
6 CONCLUSÕES	57
7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	58

1 INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares são responsáveis pela maior mortalidade e morbidade em todo o planeta, sendo a hipertensão arterial (HA) associada a ampla maioria (GAKIDOU et al., 2017). O número de adultos com essa doença aumentou consideravelmente nas últimas décadas do século XXI, sendo esse fator relacionado à mudança dos hábitos da população e mais proeminente nas nações subdesenvolvidas ou em desenvolvimento (MOHSEN IBRAHIM, 2018).

Segundo a Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial de 2020, a hipertensão é uma doença crônica não transmissível definida por níveis pressóricos persistentes acima de 140 milímetros de mercúrio (mmHg) na pressão sistólica e/ou acima de 90 mmHg da pressão diastólica em pessoas acima de 18 anos (BARROSO et al., 2020).

Fatores como o sedentarismo, maior ingestão de sódio, envelhecimento, tabagismo, baixa ingestão de potássio e obesidade estão intimamente relacionados com a gênese e o desenvolvimento da hipertensão, sendo essas condições mais presentes na vida moderna do ser humano e se relacionando intimamente com a gênese dessa doença (CUFFEE et al., 2014; EZZATI et al., 2015; LIU et al., 2017b). Além desses fatores, condições genéticas e ambientais contribuem para a etiologia como a maior ativação do sistema renina-angiotensina aldosterona (SRAA) e sensibilidade ao sódio e estresse do dia-a-dia.

A HA primária não tem, apesar desses fatores, uma etiologia bem definida, podendo originar a partir da ação do conjunto de fatores. Por outro lado, a HA secundária decorre de uma causa identificável que, após ser resolvida ou tratada, os níveis pressóricos costumam retornar à normalidade. Pacientes com doença renal crônica (DRC), feocromocitoma, doenças da tireoide e paratireoide, obesidade, síndrome de Cushing e que usam alguns medicamentos específicos podem ressurtir na elevação da pressão arterial (CHARLES; TRISCOTT; DOBBS, 2017a; HIRSCH; HONG, 2019).

Os avanços no tratamento da HA foram possíveis graças ao desenvolvimento de modelos de animais utilizados na pesquisa científica pré-clínica. Os ratos (*rattus* sp.) são um dos principais roedores utilizados nesse tipo de pesquisa e diferentes modelos de hipertensão nessa espécie de animal foram desenvolvidas ao longo das

últimas oito décadas para entender todos os processos envolvidos nessa doença, bem como desenvolver terapias e medicamentos para ela. Devido a HA ser uma doença crônica multifatorial, foi observado, também, a necessidade de uma diversidade de modelos animais de hipertensão arterial para melhor entender seus processos.

Na década de 30 do século XX o mundo científico contava com alguns modelos de hipertensão em ratos como a constrição das artérias renais (GOLDBLATT; KAHN; HANZAL, 1939) e dano renal por objeto estranho (PAGE, 1939), sendo, esses, modelos de hipertensão secundária. Em 1963 um grupo japonês criou a primeira linhagem de animais com hipertensão primária, sendo denominados ratos espontaneamente hipertensos, em inglês: spontaneously hypertensive rat (SHR). Essa cepa fora gerada a partir do cruzamento endogâmico de ratos da linhagem Wistar-Kyoto que apresentavam uma elevação “natural” da pressão arterial até chegar na geração que, após cinco a seis semanas, apresentava pressão arterial sistólica perto dos 200 mmHg (OKAMOTO; AOKI, 1963). A partir desse modelo experimental de hipertensão em ratos pôde-se melhor compreender os processos envolvidos tanto na gênese quanto na manutenção da HA essencial.

Dessa forma, esse trabalho objetiva fazer uma revisão da doença e dos principais modelos em ratos da hipertensão arterial, elucidando o histórico do uso desses animais e as características fisiopatológicas e vantagens de cada um e criar um material de consulta e pesquisa para a comunidade acadêmica e pesquisadores na área de estudo da HA, tendo como objetivos específicos a realização da revisão sobre o uso de animais na pesquisa científica, revisão sobre a fisiopatologia da HA, modelos de hipertensão desenvolvidos em ratos e suas características e metodologias para obtê-los e possíveis metodologias futuras no âmbito da pesquisa da fisiopatologia da HA.

2. METODOLOGIA

O presente trabalho tratou-se de uma revisão narrativa da literatura incluindo para tal trabalhos publicados originais e anexados em base de dados como o SCOPUS, a Web of Science, o PubMed e a SciELO. Para a obtenção de resultados da pesquisa foram pesquisas distintas para a pesquisa da epidemiologia, fisiopatologia e modelos de HA em ratos.

Para a pesquisa da epidemiologia os seguintes termos foram pesquisados: epidemiologia E hipertensão arterial; epidemiologia E hipertensão arterial E Brasil; epidemiology AND hypertension; epidemiology AND hypertension and Brazil. Sendo analisados artigos publicados nos últimos seis anos. Além disso, fora realizada consulta em base de dados governamentais como o DataSUS.

Já para a pesquisa da fisiopatologia os termos referente a cada tópico em inglês foram pesquisados nas bases de dados supracitadas em inglês apenas, sendo delineado um período de 1920 até 2021 para que fosse possível realizar um apanhado histórico sobre alguns temas.

Por fim, para a pesquisa dos modelos de animais fora pesquisado os seguintes termos nas bases de dados: hypertension AND rat models. Para incluir um modelo, foi levado em consideração sua reprodutibilidade em mais de um artigo encontrado.

3 USO DE ANIMAIS NA PESQUISA CIENTÍFICA

Desde os primórdios da história humana animais de diversas espécies eram utilizados para melhor entender processos fisiológicos e patológicos. O povo árabe foi pioneiro no uso de animais para melhor entender o sistema circulatório de mamíferos (WEST, 2008).

Apesar da experimentação com animais ser tão antigo quanto a própria história humana, a população leiga tem uma imagem totalmente anedótica do “cientista usando cobaias em seus experimentos”. A experimentação com animais sempre está em foco no meio acadêmico e essas discussões – do que realmente acontece – não conseguem chegar à população e aos protetores de animais, o que serve de pavio para se criar inverdades sobre o real propósito e necessidade, mesmo com a tecnologia que dispomos hoje, da ciência se valer de cobaias animais.

No Brasil, em 2008 foi sancionada pelo presidente Luiz Inácio Lula da Silva a lei de nº 17.794/2008, conhecida como lei Arouca que recebeu esse nome graças ao seu idealizador: o deputado Sergio Arouca, que não viveu o suficiente para ver seu ideal vigorar como lei brasileira. Essa nova lei modernizou de forma contundente a experimentação animal no Brasil, a qual era regida por normativas antiquadas que datavam dos anos 30 e 70 do século XX.

Essa lei colocou regra e fiscalização mais precisas sobre todos os processos experimentais e educacionais que fazem uso de animais vertebrados, criando órgãos de regulação e controle no âmbito nacional e institucionais, o Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA) e Comissões de Ética no Uso de Animais (CEUAs), respectivamente. Tais conselhos ficaram responsáveis de criar normativas específicas para o uso de animais de forma humanitária e credenciar, monitorar e avaliar as instituições e pesquisadores no tocante ao cumprimento das regras criadas a partir do CONCEA.

O ideal de sempre melhorar o bem-estar dos animais no âmbito laboratorial faz parte da mentalidade do cientista, tendo em vista que, além disso depender os bons resultados dos experimentos, a maioria dos animais utilizados sentem dor e sofrem. Pensando nisso, no final da década de 50 do século XX Russel e Burch (1959) publicam seu livro intitulado “The Principles of Humane Experimental Techniques” que fica conhecido como um marco no que tange ao cuidado e bem-

estar animal na pesquisa científica cujas ideias permeiam as mentes dessa nova geração de pesquisadores.

Nessa obra, Russel e Bruch preconizam a definição do que ficou conhecido como os 3Rs (que vem do inglês: replacement, reduction e refinement – Redução, substituição e refinamento). Eles significam a redução como o dever de usar o número mínimo de animais para se obter as informações de determinado experimento e de forma precisa, ou seja, utilizar o número certo de animais: nem muitos e nem poucos; a substituição diz sobre o uso de outras técnicas igualmente de precisão aceitáveis e que substituam o uso de animais, como o uso de modelagem molecular com computadores para identificar possíveis alvos moleculares, de cultura celulares e de animais invertebrados para observar possíveis bioatividade de moléculas em ensaios pré-clínicos e aproveitar ao máximo uma cobaia para que sirva para a maior quantidade de experimentos possíveis, quando for necessário seu uso; por fim, o refinamento diz sobre melhorar as técnicas de uso de animais e eutanásia, tornando-as mais “humanizadas” possíveis para esses animais que ainda são necessários serem usados nos procedimentos experimentais.

Apesar da legislação brasileira vigente até o presente momento não citar diretamente os 3Rs, os princípios desse ideal estão permeando as diretrizes e resoluções que o CONCEA passou a redigir desde 2008. Por outro lado, a legislação europeia, por meio da diretiva 86/609/CEE de 1986 deixa explícito a necessidade dos Estados-Membros da União Europeia de seguir os princípios dos 3Rs nos processos que utilizem animais.

Além disso, desde 2010 vários centros de pesquisa e revistas conceituadas requerem dos pesquisadores, que realizam experimentos in vivo, a anexação junto ao estudo a ser publicizado a diretriz ARRIVE (sigla que vem do inglês: Animal Research: Reporting In Vivo Experiments) que se baseia no princípio dos 3Rs. A realização desse checklist aponta as condições que os animais estavam submetidos o que deixa explícito se os animais se encontravam sobre condições de bem-estar, ao passo que garante boa reprodutibilidade dos resultados alcançados (PERCIE DU SERT et al., 2020).

4 HIPERTENSÃO ARTERIAL

4.1 EPIDEMIOLOGIA

As Doenças Cardiovasculares (DCVs) são hoje responsáveis pelo maior número de mortalidade e comorbidade em todo o planeta, sendo a HA uma das doenças dessas categorias que possui a maior prevalência na população, além de ser fator desencadeante de doenças de maior gravidade como insuficiência cardíaca congestiva, a síndrome coronariana, o acidente vascular encefálico, DRC e outras doenças vasculares e cardíacas (FUCHS; WHELTON, 2020). Tal fator é responsável por mais de 8,5 milhões de mortes por ano no mundo (OLSEN et al., 2016).

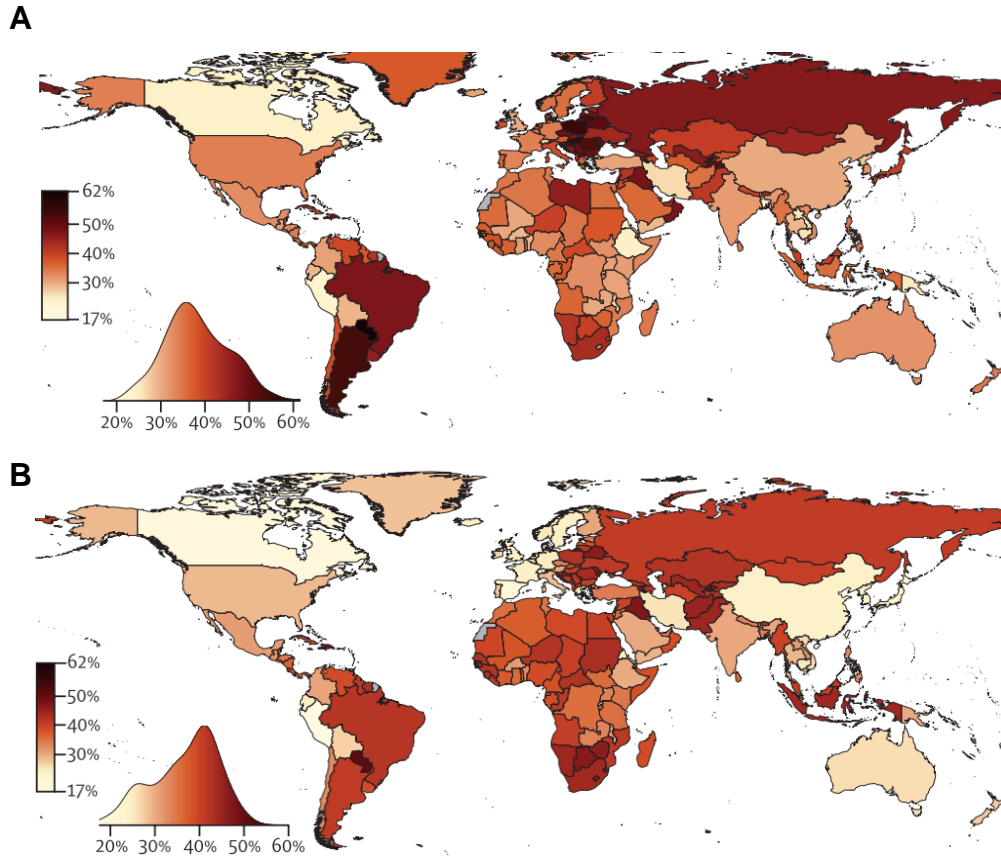
Um estudo requerido pela OMS (ZHOU et al., 2021) aponta os principais dados epidemiológicos para a HA dos últimos trinta anos em todo o planeta. Baseado na análise de 104 milhões de pessoas diluídas em mais de 1200 estudos de mais de 180 países, foi estimado que a prevalência da HA no mundo é de 32% nas pessoas com idade entre 30 até 79 anos, sendo equivalente a 2,5 bilhões de adultos hipertensos presentes no mundo em 2019. Desse total, as mulheres são mais acometidas por essa doença, havendo uma prevalência de 34% nessa população, ao passo que 32% dos homens são hipertensos. Além disso, essa quantidade de pessoas hipertensas pode ser ainda maior, tendo em vista o aumento da incidência da HA em pessoas com idade entre 15 e 30 anos na última década (LEE et al., 2020; PARCHA et al., 2020). Essa ocorrência cada vez maior nessa parte mais jovem da população é desencadeada graças aos maus hábitos alimentares, sedentarismo e obesidade (FALKNER, 2018; LIU; RODRIGUEZ; WANG, 2015).

Pela média mundial, a prevalência de HA na população vem caindo ao longo desses anos. Entretanto, em regiões menos desenvolvidas, como a América Latina e alguns países da Oceania, a porcentagem de pessoas hipertensas frente ao tamanho da população cresceu nesse período (Figura 1).

As causas mais comuns da maior prevalência da HA em países menos desenvolvidos é a urbanização que vem associada com mudança do estilo de vida e hábitos alimentares, culminando no aumento da obesidade, diabetes, síndrome

metabólica e diminuição da realização de atividades físicas (BERNABÉ-ORTIZ et al., 2017; RODRÍGUEZ LÓPEZ et al., 2021; SANUADE; AWUAH; KUSHITOR, 2020)

FIGURA 1. Prevalência de hipertensão entre mulheres (A) e homens (B) no planeta em 2019 na população entre 30 e 79 anos.



FONTE: ZHOU et al., 2021.

Além desses fatores que contribuem para o desenvolvimento da HA e que depende da ação do indivíduo, fatores extrínsecos promovem também a gênese dessa doença. Dentre eles, destaca-se aqui a poluição do ar que é presente em regiões com indústrias pesadas, queimadas frequentes e trânsito intenso (LI et al., 2019; LIU et al., 2017) e a poluição sonora que já é associada ao desenvolvimento e agravamento da hipertensão, como foi observado em trabalhadores da indústria petroquímica da cidade do Rio de Janeiro e em trabalhadores em fábricas da China (MOHSEN IBRAHIM, 2018).

O Brasil possui aproximadamente 50% da população adulta entre 30 e 79 anos hipertensa, sendo por volta de 50% nas mulheres e 56% nos homens dessa faixa etária, caracterizando um dos países que possui uma das maiores populações hipertensas do planeta e que cresceu consideravelmente nos últimos 30 anos (ZHOU et al., 2021).

Apesar desses dados por si serem alarmantes e conchamar aos serviços de saúde para que algo seja feito para combater essa epidemia silenciosa que atinge os brasileiros, tendo em vista que a população de crianças, jovens e jovens adultos apresenta cada vez mais índices de hipertensão, chegando até a 15% das pessoas nessas faixas de idade apresentando PA elevada (população que raramente apresentava tal doença), ao passo que essa quantidade aumenta de forma considerável em jovens obesos, sedentários e que vivem sob estresse constante (BRICARELLO et al., 2020; COSTA et al., 2012; DE SOUZA GOMES DOS SANTOS; DE SOUZA, 2020; MOULIN-MARES et al., 2021).

Além disso, a mortalidade por DCV ainda é grande no país, sendo essa classe de doença a que mais vitimiza a população (Quadro 1) (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019). A capital paraibana, João Pessoa, segundo dados do Inquérito de Fatores de Riscos e Proteção para Doenças Crônicas (VITIGEL), 21% dos homens e 29% das mulheres apresentaram diagnóstico médico de HA (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019).

No mundo, por volta de 41% das mulheres e 51% dos homens que portam a HA não tem ainda o diagnóstico para essa doença. Das pessoas que têm o diagnóstico de HA e tratam a doença, aproximadamente 20% da população consegue controlar a pressão arterial. Na América Latina a taxa de pessoas não diagnosticadas é menor que a média mundial, sendo por volta de 28% das mulheres e 43% dos homens dependentes do diagnóstico da HA, ao passo que a taxa de efetividade dos tratamentos anti-hipertensivos se equipara a média mundial de 20% (ZHOU et al., 2021).

QUADRO 1. Morte por DCV e HA por estado brasileiro por 100 mil habitantes em 2019.

Regiões e Estados brasileiros		Mortes causadas por doenças cardiovasculares/100 mil hab. (2019)	Mortes causadas por hipertensão arterial/100 mil hab. (2019)
Sudeste	São Paulo	192	6,4
	Minas Gerais	165	21,5
	Rio de Janeiro	223	24,3
	Espírito Santo	172	5
Sul	Paraná	177	15,7
	Rio Grande do Sul	196	9,3
	Santa Catarina	157	10,9
Nordeste	Pernambuco	186	10,2
	Ceará	168	11,75
	Maranhão	148	12,7
	Bahia	149	16,9
	Paraíba	193	16,9
	Sergipe	139	16,3
	Rio Grande do Norte	175	8,9
	Alagoas	189	19,5
	Piauí	205	18,7
Centro-oeste	Mato Grosso	126	9,1
	Mato Grosso do Sul	174	8,4
	Goiás	145	9,5
	Distrito Federal	117	5,1
Norte	Tocantins	146	10,25
	Rondônia	110	9,3
	Para	110	8
	Acre	106	4,1
	Roraima	99	4,3
	Amapá	90	6,6
	Amazonas	79	5

FONTE: Autor, 2021.

4.2 FISIOPATOLOGIA

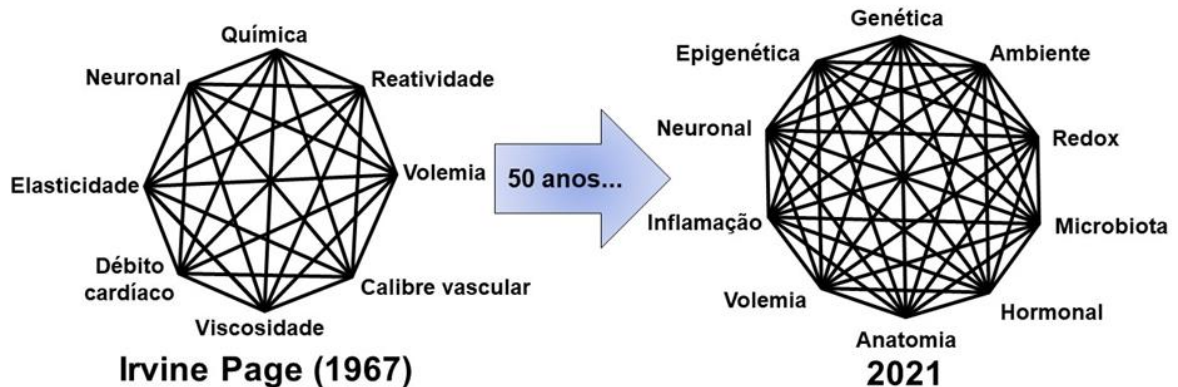
A PA é finamente ajustada pelo organismo para que todos os tecidos tenham uma perfusão por sangue de forma apropriada, sendo responsável por tal regulação mecanismos neuro-hormonais que irão atuar em curto ou longo prazo. A curto prazo a PA pode ser mudada frente a estímulos miogênicos, pela ação de moléculas parácrinas (como a bradicinina, a prostaciclina e a endotelina-1), por meio da ativação ou supressão do barorreflexo e quimiorreflexo e atuação de hormônios como a adrenalina, Ang II, a vasopressina e o peptídeo natriurético atrial, ao passo que ações como alteração da função renal, angiogênese, remodelamento vascular e cardíaco e mudanças na sensibilidade de tecidos à alguns hormônios são capazes de desencadear mudanças a longo prazo que alteram os níveis pressóricos (GUYTON, 2011).

Eventos moleculares e fisiológicos predizem e acompanham a instalação da HA tanto em humanos quanto em modelos animais. A maioria das pessoas acometidas com essa doença possuem a hipertensão essencial (ou primária) que pode ser desencadeada por fatores predisponentes como tabagismo, maior ingestão de sódio e obesidade. Por outro lado, a quantidade de pessoas acometidas pela hipertensão secundária (que a causa é identificável) é consideravelmente inferior (CHARLES; TRISCOTT; DOBBS, 2017; BARROSO et al., 2020).

Há mais de 70 anos Dr. Irvine Page criou a teoria do mosaico na hipertensão o qual mostrava eventos que se interligam para causar o aumento da PA, como os genéticos, endócrinos, neuronais, ambientais, mecânicos e anatômicos (PAGE, 1949). Todavia, os avanços no conhecimento da patologia da HA levaram a mudanças nesse mosaico proposto por Dr. Page (figura 2), colocando em evidência o papel das Espécies Reativas de Oxigênio (EROS) e Nitrogênio (ERNS) e dos processos neuro-imuno-endócrinos, dentre outros (HARRISON, 2013).

Além do mais, todos os processos envolvidos nessa doença são complexos e têm um fundo genético importante envolvido, principalmente na hipertensão essencial.

FIGURA 2. Diagrama publicado por Page (1967) e uma nova visão do mesmo nos dias de hoje.



FONTE: Autor, 2021.

4.2.1 Alterações vasculares e cardíacas

Os vasos sanguíneos estão entre os órgãos mais afetados pela HA e que apresentam mudanças significativas tanto na pré-hipertensão quanto na hipertensão instalada. Essa alteração se caracteriza por hipertrofia e hiperplasia das células musculares lisas da túnica média e maior contratilidade dessas células e também disfunção do endotélio vascular presente na túnica íntima dos vasos (GUYTON, 2011).

O músculo liso vascular está sujeito a estímulos hormonais, mecânicos e físicos que desencadeiam alteração da sua composição e fisiologia. Na Hipertensão, substâncias vasoativas como a angiotensina II (Ang II), a endotelina-1 (ET-1), a noradrenalina, o fator de crescimento do epiderme e fatores mecânicos como o estresse de cisalhamento e a pressão sanguínea sobre a parede vascular desencadeiam processos moleculares que culminam com essas alterações supracitadas (BASTIN; HEXIMER, 2011; KENNEDY et al., 2016).

Um dos eventos principais que medeia a ação de moléculas como a Ang II e a ET-1 na sua ação vasoconstritora e hipertrófica da musculatura lisa é o aumento de cálcio no meio intracelular (aumento de $[Ca^{2+}]_i$), o que gera o acoplamento de excitação-contração desse tecido muscular (OTTOLINI; HONG; SONKUSARE,

2019). Normalmente, as concentrações de $[Ca^{2+}]_i$ são baixas e a maquinaria presente na célula é finamente ajustada para que se mantenha dessa maneira. Porém, na hipertensão, essa manutenção é alterada o que gera o aumento da $[Ca^{2+}]_i$, desencadeando a hipercontratibilidade e remodelamento vascular (ALLEN; WALSH, 1994; FORRESTER et al., 2018; IKEBE, 2008).

Uma das formas que medeiam o aumento de $[Ca^{2+}]_i$ é a ativação da fosfolipase C (PLC) que hidrolisa o 4,5-bifosfato de Inositol (PIP₂) em trifosfato de Inositol (IP₃) e diacilglicerol (DAG). O DAG atua como segundo-mensageiro para ativar a proteína cinase C (PKC) que, ativa, promove, também o aumento de $[Ca^{2+}]_i$, o remodelamento vascular e fibrose da túnica média (ROSTAMZADEH et al., 2017; SALAMANCA; KHALIL, 2005). O aumento da atividade da PKC está presente em modelos de hipertensão, tendo em vista que a infusão de éster de forbol (um potente agonista das isoformas da PKC) em ratos SHR causa vasoconstrição e aumento da pressão arterial em comparação com ratos normotensos, ao passo que o uso de antagonistas da PKC bloqueia tais efeitos (TOUYZ; SCHIFFRIN, 1999). Pacientes com HA também apresentam aumento da hiperplasia e hipercontratibilidade da musculatura lisa vascular de forma mediada pela PKC e também pela fosfolipase D (CALÒ et al., 2014).

Os radicais livres (EROs e ERNs) são segundo-mensageiros importantes para a fisiologia vascular (tanto do músculo liso quanto do endotélio vascular). A principal fonte de EROS no endotélio e no músculo liso são as enzimas da classe das NADPH oxidase (Nox) que são ativadas frente a estímulos como o da Ang II e sua atividade estão consideravelmente aumentadas na hipertensão (MONTEZANO et al., 2015; TOUYZ; BRIONES, 2011).

As EROS medeiam diversos mecanismos moleculares em células como as musculares lisas, o endotélio e os cardiomiócitos. As espécies reativas conseguem aumentar a $[Ca^{2+}]_i$ pela inibição da ATPase de Ca^{2+} do retículo sarcoplasmático (SERCA) e ativação de canais de Ca^{2+} presentes nas membranas plasmáticas celulares (SURESH; SHIMODA, 2017; TOUYZ, 2005). As espécies reativas provenientes das Nox medeiam a hipercontratibilidade vascular, principalmente pela produção de superóxidos que causam vasoconstrição e estresse oxidativo celular (TOUYZ et al., 2019). Enquanto os ânions superóxidos causam invariavelmente vasoconstrição, o peróxido de hidrogênio pode causar, dependendo do leito arterial e da isoforma da Nox envolvida, vasoconstrição e vasodilatação. Em artérias

cerebrais e coronarianas o peróxido de hidrogênio causa uma proeminente vasodilatação, enquanto na aorta e artérias de menor calibre é capaz de gerar vasoconstrição (RASMUSSEN et al., 2010; TANAKA, LEONARDO Y.; LAURINDO, 2017).

O endotélio tem como principal função a regulação do tônus vascular por meio da liberação de substâncias vasoativas, sendo o NO a mais importante dentre elas (KHADDAJ MALLAT et al., 2017; XU et al., 2021). Já é descrito a literatura que a quantidade de NO biodisponível em humanos está diminuída na HA em comparação com os pacientes normotensos, o que corrobora com os achados semelhantes em modelos de hipertensão em ratos (AYUB et al., 2011; BARSHESHET et al., 2021).

Além do NO, o endotélio produz outras substâncias como o EDHF e a prostaciclina – que são hábeis em causar vasodilatação – e a Ang II, ET1 e tromboxano A2 (TX2) – potentes vasoconstritores – e o balanço desses fatores determina o estado do tônus arterial. A ET1 não possui alteração na quantidade circulante quando se compara um paciente hipertenso com um normotenso (diferente da Ang II, que se observa aumento na quantidade sérica tanto em animais quanto em pacientes com hipertensão), entretanto as pessoas com HA são mais sensíveis aos efeitos da ET1 do que aquelas sadias (LAZICH; BAKRIS, 2011).

Dentre os órgãos afetados pela HA, o coração é o principal e sofre diretamente com a elevação da PA, sendo a hipertrofia do ventrículo direito (HVD) a principal evolução do não-tratamento da hipertensão, ocorrendo de forma compensatória para vencer a maior pressão nas artérias de resistência para o sangue fluir (YILDIZ et al., 2020). O aumento da atividade simpática no coração, superexpressão do SRAA, maior ação de fator de crescimento e consumo de sódio durante a HA contribui para o avançar do dano cardíaco desencadeado pela pressão alta, o que piora o prognóstico para o paciente (JIA et al., 2018; LIGA et al., 2020; NISTA et al., 2020). Com o não-tratamento da HA, a HVD avança para a insuficiência cardíaca com redução da fração de ejeção, aumentando ainda mais o risco de morte e de eventos cardiovasculares no paciente com HA (SORRENTINO, 2019).

A hipertrofia cardíaca é desencadeada pela ativação de diversas vias moleculares, em destaque a ativação da Akt e PI3K γ que geram essa alteração estrutural e também diminuição da contratilidade cardíaca e fibrose (CRACKOWER

et al., 2002). Além disso, a ativação de proteínas da família da ERK desencadeiam a apoptose celular diminuindo a quantidade de cardiomiócitos presentes no tecido cardíaco (com a manutenção do estímulo hipertensivo), o que gerará, em estágio mais avançado da HA, a insuficiência cardíaca (LIANG, 2003), quadro que é irreversível.

O estresse de cisalhamento causado na hipertensão sobre as artérias que irrigam o miocárdio contribui para a disfunção e ativação do endotélio desses vasos, o que causa diminuição da quantidade de fatores relaxantes liberados e aumento da adesão de células inflamatórias (NADAR; BLANN; LIP, 2004). Tais eventos contribuem para quadros isquêmicos no músculo cardíaco decorrente de vasoespasmos e formação de placas ateromatosas que, juntos, irão gerar hipóxia prolongada que ampliará o dano nesse tecido, ao passo que as chances do paciente sofrer um infarto agudo do miocárdio será aumentado.

4.2.2 Alterações nervosas

O Sistema nervoso é responsável por integrar toda a informação interna e externa ao organismo por meio dos sensores distribuído ao longo do corpo. Dentre essas informações, a PA no sistema cardiovascular é finamente ajustada por intermédio desse sistema que por mecanismos eferentes do sistema nervoso autônomo simpático (SNS) ou parassimpático (SNP) pode alterar o débito cardíaco, o volume sanguíneo e a resistência vascular periférica (GUYTON, 2011).

Os barorreceptores são um desses sensores responsáveis por alterar a atividade do SNS e SNP frente a mudanças da PA. Quando essa aumenta, esses sensores de pressão detectam essa variação e sinais aferentes para o núcleo do trato solitário (NTS) no bulbo do tronco cerebral estimula vias neuronais que culminarão na diminuição da atividade eferente simpática e aumento da atividade eferente parassimpática. As terminações nervosas dos neurônios autonômicos inervam órgãos como o coração, os rins, a suprarrenal e as artérias de resistência, liberando no parênquima desses seus neurotransmissores: o SNS a noradrenalina (NA) e o SNP a acetilcolina (ACh). A NA nesses órgãos atua aumentando o inotropismo e cronotropismo cardíaco, estimulando a liberação de adrenalina pelas

suprarrenais, causando vasoconstrição nas artérias de resistência e estimulando a reabsorção de sódio e liberação da renina pelos rins, o que causa elevação da PA, ao passo que a ACh costuma antagonizar tais efeitos, menos nas artérias pois não possuem inervação do SNP (AIRES, 2012).

Além disso, o sistema nervoso central (SNC), por meio de quimiorreceptores, tem papel fundamental no controle da sede e sensibilidade ao sódio e, conseqüentemente, regulação da quantidade de fluidos corporais, débito cardíaco e PA (JURASCHEK et al., 2020).

Mudança nesses sistemas de controle da PA estão intimamente associadas à hipertensão, principalmente a superatividade do SNS que é considerada a maior responsável pela hipertensão essencial e pelos danos progressivos em órgãos-alvos, como os rins e o coração (GRASSI et al., 2011; GRASSI; RAM, 2016; JULIUS; MAJAHALME, 2000). Além de indivíduos com HA, o SNS está mais superativado em pessoas obesas, em homens mais do que em mulheres e na população normotensa que tem familiares com histórico de hipertensão (AUGUSTYNIAK et al., 2010; GRASSI; MARK; ESLER, 2015).

Em modelos animais de hipertensão é observado uma maior atividade do nervo simpático, o que contribui para o aumento da reabsorção de sódio e manutenção da pressão elevada (DIBONA, 2013). O aumento da reabsorção de Na^+ se dá pela diminuição da atividade da serina/tronina cinase WNK4 (a qual fosforila e inativa o cotransportador de $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$ sensível à tiazida no túbulo distal), retendo NaCl no organismo (FUJITA, 2014). Muitos estudos apontam a desnervação simpática renal como um método para o tratamento da hipertensão resistente que vem sendo testada em vários centro de pesquisa já em humanos (LIANG et al., 2021; WHEATEN; ZHANG; STOUFFER, 2021).

No controle do fluído corporal, a região hipotalâmica e hipofisária próxima a crista supra-óptica têm ações quimiosensora que, durante situação hipovolêmica, secreta vasopressina (VP). Também, a queda da pressão detectada pelos barorreceptores estimula a secreção desse hormônio pela neuro-hipófise (PRAGER-KHOUTORSKY; BOURQUE, 2015). A vasopressina possui ação vasoconstritora que auxilia na elevação da PA, mas sua maior contribuição se dá pelo seu efeito nos rins, aonde causa aumento da reabsorção de água (KINSMAN; NATION; STOCKER, 2017).

O papel desse hormônio na manutenção da HA é demonstrado em modelos

de hipertensão em ratos nos quais núcleos subtalâmico responsáveis pela detecção da osmolaridade e estimulação da liberação da VP quando lesionados causam diminuição da sede e queda da pressão nesses animais (COLLISTER et al., 2013; OSBORN et al., 2006). O mecanismo detalhado desse mecanismo fisiopatológico ainda não está totalmente elucidado, mas sabe-se que a neurinflamação crônica e aumento da sensibilidade à Ang II nessas regiões cerebrais contribuem para perda da função osmorreceptora e quimiorreceptora, bem como maior liberação de vasopressina (FRANCESCA et al., 2021; KINSMAN; NATION; STOCKER, 2017).

Outro estímulo recorrente que não muda imediatamente a homeostase para o quadro patológico, mas tem a capacidade de “envenenar” aos poucos o organismo até o quadro de HA é o estresse do dia-a-dia (poluição sonora, odores fortes, situações de perigo e cansaço mental) e distúrbios mentais. Todos esses estímulos são processados por centros da região límbica cerebral que por vias eferentes são capazes de aumentar a atividade simpática, gerando a elevação da PA e danos por meios já citados (FOLKOW, 1982; NALIVAICO, 2011; ZHOU et al., 2021).

4.2.3 Alterações renais

Os rins trabalham pela manutenção dos fluídos corporais, mantendo-os intimamente regulados para que a PA e osmolaridade no organismo se mantenham constantes por mecanismo de natriurese e diurese.

O aumento da PA provoca maior excreção de Na^+ e água pela urina até que se normalize, ao passo que a queda da PA gera maior retenção desses componentes no organismo. Esse processo é controlado por mecanismos neuronais, hormonais e local que trabalham em conjunto em busca de maior eficiência desses processos (AIRES, 2012).

O SRAA, juntamente com a VP, está intimamente envolvido na função renal. A renina é o pontapé que inicia a formação dos peptídeos bioativos do SRAA e é secretada a partir do aparelho justaglomerular que é estimulada pela ação das terminações simpáticas renais e substâncias como o NO e as prostaglandinas PGI_2 e PGE_2 que são liberadas pela macula densa frente ao baixo fluxo de filtrado no túbulo contorcido distal e estimulam a liberação de renina e dilata as arteríolas

aferentes (FORRESTER et al., 2018; RIQUIER-BRISON et al., 2018).

Nos anos 80 e 90, Dr Guyton coloca à luz o papel dos rins na regulação da PA e dando ideia de como doenças renais ou maior ingestão de sódio poderiam contribuir para o desenvolvimento e cronificação da hipertensão. Nos seus experimentos cães nefrotomizados e que receberam solução salina hipertônica apresentavam elevação da PA as custas da elevação do débito cardíaco.

No início desse protocolo era observado queda na resistência vascular periférica dos cães pela ativação dos barorreceptores como medida desesperada do organismo em controlar o aumento da PA, mas que não removia a causa do aumento da pressão. Cerca de 3 dias após o início do protocolo, os barorreceptores se adaptavam aos níveis elevados da PA, mantendo a vasoconstrição ainda mais proeminente, enquanto fatores hormonais causavam hipertrofia e remodelamento dos leitos vasculares. Mesmo com a normalização da excreção de sódio e água pelos rins (com redução do volume de líquido corporal e do débito cardíaco), a PA dos animais não se normalizavam mais, estabilizando nesse ponto a cronificação da hipertensão (GUYTON, 1990).

Modelos de animais obesos com hipertensão demonstram ter maior atividade do nervo simpático renal, o qual gera, além da liberação de renina, aumento da reabsorção de Na⁺. Além disso, a pressão arterial elevada com o maior consumo de sódio está relacionada com a fibrose do interstício renal e diminuição da taxa de filtração glomerular, o que indica o papel da noradrenalina em desenvolver dano renal durante a HA e mudança do fenótipo do indivíduo para um que seja mais sensível ao sódio e que perdura mesmo sem o estímulo simpático (DIBONA, 2013).

As arteríolas aferentes dos néfrons, frente a maior pressão de perfusão renal, tornam-se hipertróficas (AN et al., 2010). Sendo assim, o oxigênio irá ter uma distância maior para se difundir pela parede vascular até atingir as partes mais externas da arteríola hipertrofiada, causando isquemia nessa região, bem como também no glomérulo como um todo, a cronicidade desse processo desencadeia a necrose e esclerose do tecido renal, resultando em um maior dano ao tecido que irá se retroalimentar, culminando na perda da função excretora seletiva renal, proteinúria, infiltrado inflamatório, esclerose dos vasos pré-glomerulares (o que reduz a perfusão renal ainda mais), estresse oxidativo e fibrose do órgão (FOGO, 2000; PODKOWIŃSKA; FORMANOWICZ, 2020; WELCH et al., 2001; XU et al., 2020).

4.2.4 Alterações endócrinas

Os hormônios do organismo humano têm importante papel na regulação da função dos órgãos e na HA a alteração em quantidade da ação de alguns dele são marcantes nessa doença. O mais estudado é, de longe, a Ang II que tem seu mecanismo de liberação e ação já descrito anteriormente. Hoje sabe-se de dezenas de ações pró-hipertensivas que esse hormônio é capaz de gerar, sendo tais eventos mediados pela ação da Ang II sobre o seu receptor AT_1 que está distribuído por quase todos os tecidos humanos e também de ratos. A ativação desse receptor desencadeia a ativação de diversas vias intracelulares de sinalização, sendo as principais: aumento da $[Ca^{2+}]_i$ (responsável pela contração do músculo liso vascular, diapedese de neutrófilos, por exemplo), ativação da Nox (maior produtora de EROS celular) e ativação da via da ERK e Akt pelas β -arrestinas (essas vias estão intimamente ligadas com a proliferação, hipertrofia e fibrose dos tecidos acometidos pela HA, principalmente os vasos sanguíneos, o coração e os rins) (ABDALLA; LOTHER; QUITTERER, 2000; CHEN; CHEN; HARRIS, 2012; GÁBORIK et al., 2001; NAKAMURA; SADOSHIMA, 2018).

Os efeitos cardiovasculares da Ang II mais proeminentes são: Ação vasoconstritora direta (MASI; ULIANA; VIRDIS, 2019); aumento do estresse oxidativo (TOUYZ et al., 2020); potencializa os efeitos da NA liberada pelas terminações nervosas simpáticas nas artérias de resistência (GRASSI, 2001; ROSENFELD et al., 2012); aumenta a taxa de transmissão ganglionar (AILERU et al., 2004; GRASSI, 2001); aumenta a quantidade de catecolaminas liberadas pelas glândulas suprarrenais e de aldosterona (ARMANDO et al., 2001; PEACH; CLINE JR.; WATTS, 1966); Aumenta a atividade de áreas do SNC como o do órgão subfornical, núcleo vasculoso da lâmina terminal e região anterolateral do terceiro ventrículo, aumentando o tônus simpático (KINSMAN; NATION; STOCKER, 2017); Estimula a sede e liberação de VP (FUJITA, 2014); e diminuição da sensibilidade do barorreflexo (BOSCAN; ALLEN; PATON, 2001; GUO; ABOUD, 1984). Esses efeitos culminam no aumento da resistência vascular periférica e da volemia, o que aumenta a PA.

Mais recentemente, alguns derivados da degradação da Ang II demonstraram ter ação protetora do sistema cardiovascular frente à HA. A Angiotensina (1-7) –

formada, principalmente, a partir da clivagem da Ang II pela enzima conversora da angiotensina 2 – (VERANO-BRAGA et al., 2020) induz vasodilatação arterial, natriurese e diurese e ação antiproliferativa dos vasos sanguíneos, coração, e néfrons (pela inibição da ação dos fibroblastos localizados no tecido conjuntivo desses órgãos) (VARAGIC et al., 2014). Apesar da Ang 1-7 ser umas das mais estudadas, outros derivados metabólicos da angiotensina têm demonstrado potencial anti-hipertensivo e cardioprotetor, em destaque a Ang 1-5. Todavia, as investigações dos benefícios desses peptídeos são preliminares e carecem de mais dados (YU et al., 2016).

Outros hormônios de extrema importância para a regulação da função cardiovascular e da volemia são os peptídeos natriuréticos atrial (PNA) e o cerebral (PNC), os quais são liberados pelos respectivos órgãos frente ao aumento da volemia e exerce o seu efeito mais importante – natriurese – atuando nos rins, aumentando a taxa de filtração glomerular e diminuindo a taxa de reabsorção de Na^+ , além de inibir de forma indireta a liberação de renina e aldosterona (KERKELÄ; ULVILA; MAGGA, 2015). A deficiência desses peptídeos causa elevação da PA e instalação da HA. O PNA e o PNC são formados a partir da clivagem do pré-PNA e pré-PNC por uma serina protease denominada enzima conversora do peptídeo natriurético atrial (ou, CORIN). Já é observado que deficiências nessa enzima está relacionada com aumento da volemia, insuficiência cardíaca, maior sensibilidade ao sódio e desenvolvimento de HA com maior facilidade, além de estudos indicarem que pode predispor outras doenças crônicas como a diabetes mellitus tipo II (DONG et al., 2020; HICKLIN et al., 2020).

Os hormônios corticosteroides secretados pelas glândulas suprarrenais modulam a função, de forma direta ou indireta, do sistema cardiovascular. Destaca-se aqui os glicocorticoides e mineralocorticoides (como o cortisol e a aldosterona, respectivamente), os quais desencadeiam aumento da PA tanto pelo aumento da taxa de reabsorção de sódio e diminuição da diurese, quanto por ação direta no leito arterial (YU et al., 2016). Molnar e colaboradores (2008) apontaram que os glicocorticoides têm ação sobre o músculo liso e endotélio vascular, ativando vias que levam à fibrose tissular e proliferação celular, além de aumentar a resposta contrátil à fenilefrina. Outrossim, já era sabido a capacidade dos glicocorticoides em suprimir a liberação de fatores relaxantes do endotélio, como o NO e as prostaglandinas (PROVENCHER; SALTIS; FUNDER, 1995).

4.2.5 Participação do sistema imunológico

No início dos anos 70 do século XX um estudo publicado apontava que os vasos sanguíneos de pessoas portadoras de hipertensão possuía infiltrado inflamatório (OLSEN, 1972). Entretanto, apenas em meados dessa década ficou claro o papel do sistema imunológico na HA, sendo observado que a hipertensão só era desenvolvida em modelos de ratos que receberam desoxicorticosterona (DOCA) associada à maior ingestão de cloreto de sódio (modelo DOCA-Sal) se o timo estivesse são (SVENDSEN, 1976). Dezenas de estudos posteriores em outros modelos de hipertensão em ratos deixaram claro o papel da imunidade na gênese e agravamento da HA (observado também em humanos), enquanto a imunossupressão levava a melhora e prevenia seu desenvolvimento (DZIELAK, 1991; HARRISON; MARVAR; TITZE, 2012; HUGHSON et al., 2008; RODRIGUEZ-ITURBE; PONS; JOHNSON, 2017).

O sistema imunológico é dividido em inato e adaptativo, sendo diferente os tipos celulares e, conseqüentemente, de resposta que cada um oferece frente à um estímulo nocivo. Na imunidade inata, os fagócitos (neutrófilos, monócitos e macrófagos) possuem um papel crítico na HA, sendo essas células ativadas frente à estímulos (como Ang II, altas concentrações de sal, estresse de cisalhamento e maior produção de EROS e ERNS) nos vasos, coração, rins e até em certas regiões do cérebro (FAN et al., 2020; OH et al., 2020; ZHANG et al., 2020). Interessantemente, ratos normotensos que recebem macrófagos via intravenosa provenientes de ratos com hipertensão induzida via DOCA-Sal desenvolvem hipertensão (OLSEN, 1980). Ativadas, essas células dão início ao processo inflamatório nos órgãos-alvos, aumentando o infiltrado inflamatório, produção de radicais livres, liberação de quimiocinas e citocinas pró-inflamatórias, aumento da permeabilidade vascular, liberação de metaloproteinases e degeneração do tecido acometido (OH et al., 2020).

O excesso de citocinas produzido nesse quadro, além de ampliar a inflamação, danifica os túbulos renais, o que promove a retenção de sódio e água, estimula a maior síntese de angiotensinogênio e liberação de renina (DAS, 2021; MELTON; QIU, 2021). As metaloproteinases liberadas por células inflamatórias ou por fibroblastos residentes nos tecidos estimulados degradam a matriz extracelular,

o que facilita a infiltração das células imunológicas no tecido, promovendo apoptose das células nativas o que aumenta a produção de colágeno e fibrose do órgão (RODRIGUEZ-ITURBE; PONS; JOHNSON, 2017).

Além disso, a Ang II nas regiões do hipotálamo, além de aumentar a atividade simpática e suprimir a parassimpática – como já comentado – aumenta a produção de citocinas pró-inflamatórias como a IL-1 β , IL-6 e o TNF- α e de EROS, enquanto diminui a expressão de IL-10 (com atividade anti-inflamatória) nesse tecido. O processo inflamatório nos núcleos paraventricular, rostroventral e anteroventral do terceiro ventrículo aumentam a atividade do SNS e o infiltrado inflamatório, gerando outro arco de retroalimentação para a elevação da PA (ANDO et al., 2004; KANG et al., 2009; MARVAR et al., 2010; SHI et al., 2010; WU; CHAN; CHAN, 2012).

O nervo vago é essencial para informar ao SNC o estado do sistema imune nos tecidos periféricos, além de controlar o grau de atividade das células do sistema imunológico através da liberação de ACh, neurotransmissor dotado de ação imunossupressora quando ativa os receptores nicotínicos de 7 subunidades do tipo α (α 7-nACh) presentes em células da linhagem linfóide e mieloide. A ativação vagal, seguida da liberação de ACh e ativação dos receptores α 7-nACh nessas células muda seu fenótipo, resultando na menor secreção de citocinas pró-inflamatórias e aumento na secreção de IL-10, ao passo que a ativação simpática promove o fenótipo pró-inflamatório (HARWANI et al., 2012; LI et al., 2011; WU et al., 2021).

4.2.6 Fatores genéticos

É claro, hoje em dia, o peso da hereditariedade e polimorfismos genéticos no desenvolvimento da HA. Publicações mais recentes apontam dezenas de loci genéticos associados com a ancestralidade. Estudos de coorte deixam claro a predisposição maior que um indivíduo tem em desenvolver HA quando os seus pais ou avós já são portadores (NIIRANEN et al., 2017). Também, gêmeos univitelinos apresentam maior chance de ambos apresentarem HA do que gêmeos bivitelinos (NIIRANEN et al., 2017).

Polimorfismos genéticos estão intimamente associados com o desenvolvimento e variabilidade fisiopatológica que a hipertensão se apresenta,

como alterações de proteínas presentes em vias do sistema imunológico, do sistema nervoso, dos processos endoteliais e musculares liso vasculares, dentre outros (EHRET et al., 2011, 2016).

Esses achados direcionam novas pesquisas para entender melhor como a HA se desenvolve e buscar novas moléculas que tenham como alvo as proteínas codificadas por esses genes, além de jogar luz na necessidade do uso da medicina de precisão no direcionamento dos tratamentos anti-hipertensivos, fator que ainda é muito timidamente usado, seja pela falta de locais especializados, seja pelo custo (OTA; FUJIO, 2021). Esses polimorfismos em genes específicos são característicos de pacientes hipertensos nas populações estudadas e não significa que a presença de algum polimorfismo genético apontados nesses trabalhos supracitados irá, necessariamente, desencadear a HA, mas apontam uma certa predisposição do paciente à esta enfermidade. Entretanto, alterações polimórficas em múltiplos loci genéticos e fatores epigenéticos que montam conexões complexas estão mais intimamente relacionadas com o desenvolvimento dessa doença e maior chances de desenvolvê-la frente a um estímulo pró-hipertensivo menor. Tais fatores predispoem o indivíduo à maior ingestão de sódio e açúcares, à obesidade e a maior sensibilidade frente ao estresse psicossocial (OTA; FUJIO, 2021).

A participação desses fatores fica clara quando modelos animais knockout ou transgênicos de alguns desses genes descrevem o papel deles no desenvolvimento da HA, impedindo ou desenvolvendo a doença nos modelos (NIIRANEN et al., 2017).

4.2.7 Obesidade

Mais de 1,9 bilhões de pessoas adultas no mundo estão no sobrepeso, sendo que dessa população mais de 65% tem alguma doença cardiovascular associada (BRAMLAGE et al., 2004; GREGG; SHAW, 2017). A gordura visceral, principalmente aquela que circunda órgãos como rins, fígado e baço, estão mais intimamente relacionada com o desenvolvimento de diabetes tipo II, aterosclerose e HA, caracterizando a síndrome cardiometabólica (PICHÉ; TCHERNOF; DESPRÉS, 2020). Vale ressaltar que a localização da gordura indica maior risco cardiovascular

do que o índice de massa corpórea por si só. Essa diferença gerou a criação do conceito “Obeso saudável”, baseado na observação de que nem todas as pessoas consideradas obesas apresentam alguma DCV, ao passo que pessoas acima do peso já manifestam tais doenças (CUTHBERTSON; WILDING, 2021). Todavia, diversos estudos mostram que entre a instalação da obesidade e o aparecimento de DCV pode haver um espaço de tempo, sendo quase inevitável, quando não tratada a obesidade, o desenvolvimento dessas doenças.

Um estudo prospectivo de 30 anos, feito com mais de 90 mil mulheres que, inicialmente, foram consideradas obesas metabolicamente saudáveis, mostrou que dificilmente essas pessoas não desenvolveram doenças cardiometabólicas, sendo extremamente difícil manter o fenótipo saudável quando permanece no sobrepeso ou obesidade e que também quanto maior foi a exposição ao sobrepeso e obesidade, maior foram os riscos de desenvolver DCV (ECKEL et al., 2018).

Já a síndrome metabólica (SM) é um problema de saúde que se manifesta em uma parcela considerável da população, sendo mais proeminente a presença nas pessoas que já têm HA diagnosticada (RICCI et al., 2017). Ela se apresenta como a associação de fatores relacionados com o aumento do risco cardiovascular, como obesidade, resistência à insulina, dislipidemia e hipertensão arterial, que, juntas, aumentam mais o risco de eventos cardiovasculares do que a presença isolada em um paciente (ALBERTI et al., 2009; BARROSO et al., 2020). Vale salientar que a obesidade é o fator de risco em comum para o desenvolvimento de todos os outros problemas relacionados à síndrome metabólica (PICHÉ; TCHERNOF; DESPRÉS, 2020).

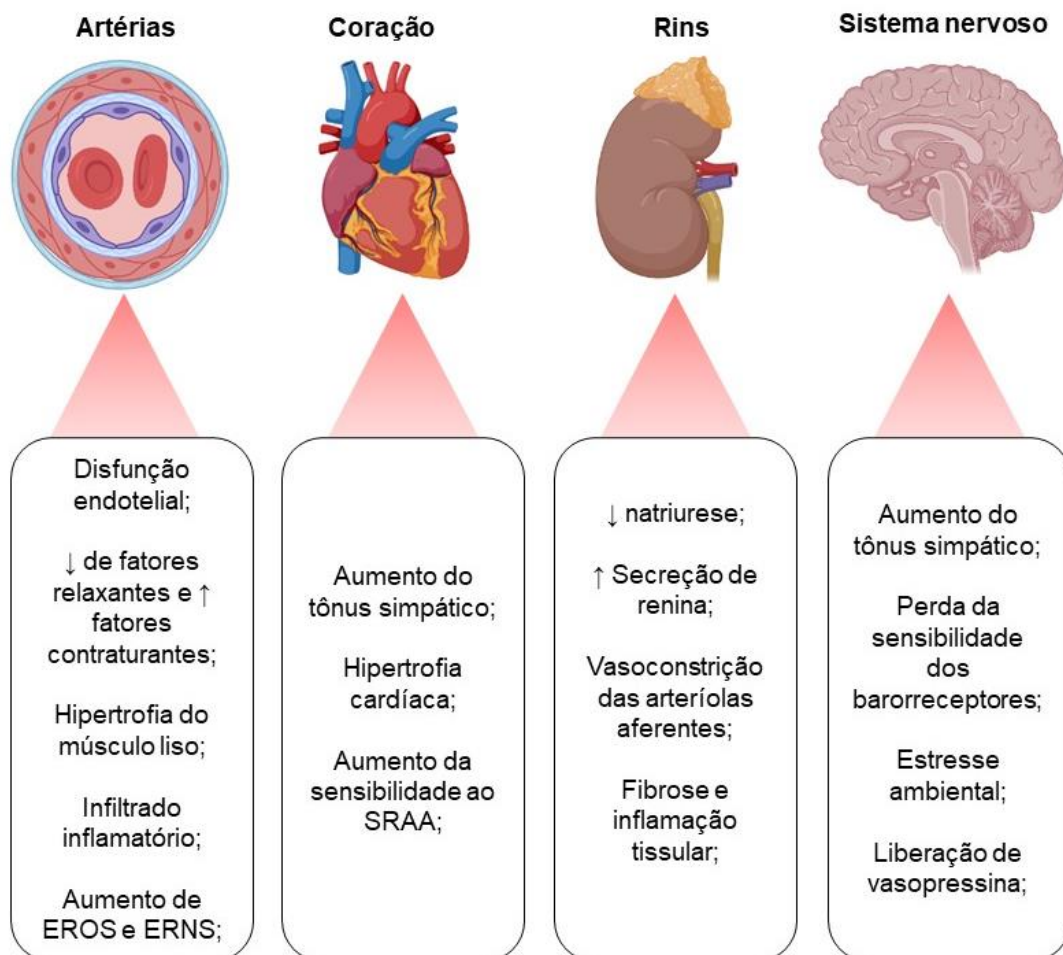
Os mecanismos moleculares que relacionam a obesidade com o desenvolvimento da HA são intrincados e, como observado, possuem o “fator tempo” associado. Pacientes e animais obesos apresentam maior atividade do SNS e do SRAA, o que causa maior retenção de líquido e antagoniza a natriurese, aumentando a quantidade de fluidos corporais e, em consequência, o débito cardíaco e a PA (HALL et al., 2019).

A hipertrofia dos adipócitos aumenta o recrutamento e ativação de macrófagos para o tecido que gera um quadro inflamatório caracterizado pela liberação de citocinas pró-inflamatórias que irão, como já descrito, se opor a homeostasia dos vasos sanguíneos, coração e rins (GHABEN; SCHERER, 2019).

Dentre as substâncias secretadas pelos adipócitos, destaca-se a leptina:

Hormônio secretado de forma proporcional a massa de tecido adiposo no corpo. Essa citocina possui efeitos anorexígenos que são parcialmente perdidos enquanto o indivíduo é obeso, o que caracteriza a resistência à leptina (ZHANG; SCARPACE, 2006). Ao passo que o efeito de saciedade da leptina é perdido, o seu efeito estimulador do SNS se mantém (MARK, 2013).

FIGURA 3. Principais ações neuro-imuno-endócrinas relacionadas com a elevação da PA.



FONTE: Autor, 2021.

5 MODELOS DE HIPERTENSÃO EM RATOS

5.1 POR QUE RATOS?

Vários espécies de animais apresentam hipertensão arterial, enquanto há dezenas de formas de chegar à HA dentro de uma mesma espécie de animal. Mas, em meio a essa quantidade de animais usados na prática de pesquisa, porque usar ratos? Da mesma forma que em seres humanos a HA pode ser desencadeada de diversas maneiras, em ratos foram desenvolvidos diversos métodos de chegar a HA (Quadro 1)

Primeiramente, vale salientar, ratos são, de longe, a espécie animal mais utilizada pelo mundo em pesquisa da fisiopatologia e de tratamentos para a hipertensão graças a fatores intrínsecos e extrínsecos dessa espécie (CARBONE, 2021; FERNANDES; PEDROSO, 2017; PINTO; PAUL; GANTEN, 1998). Um dos principais fatores é a semelhança do genoma humana com os da espécie *Rattus norvegicus* (GIBBS et al., 2004), o que leva a semelhanças orgânicas (anatomia, hemodinâmica, fisiologia e vias de sinalização) que geram uma boa homologia entre a hipertensão humana e de modelos animais (danos em órgãos-alvo, hiperatividade simpática, maior ingestão de sódio, fisiopatologia, etc.) imprescindíveis para poder realizar a translação de efeitos de fármacos ou de achados patológicos entre os ratos e os humanos (CONN, 2017).

Além disso, os ratos são dotados de características como pequeno porte (o que facilita seu cuidado em biotério), fácil manuseio, baixo consumo de alimentos (além do cientista ter facilidade em alterar, conforme os protocolos experimentais, a qualidade e quantidade do alimento dado aos animais), ciclo reprodutivo rápido, fisiologia conhecida e tempo de vida relativamente curto (o que permite observar desde a gênese, no envelhecimento e impacto durante as gerações o ciclo da doença no organismo).

Apesar disso, para o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas para o tratamento da hipertensão e de melhor compreensão da fisiopatologia faz-se necessário o uso de mais de uma espécie animal, para além do rato (como camundongos, cobaias e coelhos).

QUADRO 2. Modelos de HA em ratos e suas características principais.

Modelo		Característica do método	Referência
Modelos renais	2 rins, 1 clipe – 2K1C	A artéria renal de um dos rim é clipada com um clip de titânio ou platina, enquanto o outro rim permanece intacto.	LI; WANG; GU, 2020; WILSON; BYROM, 1939
	2 rins, 2 cliques – 2K2C	As artérias renais dos rins são clipadas com clipe de prata	ZENG et al., 1998
	1 rim, 1 clipe – 1K1C	Um rim é cirurgicamente retirado e a artéria renal do outro rim é clipada com clipe de prata.	PREWITT; CHEN; DOWELL, 1984
	Ligadura renal	Um (2K1L) ou ambos (2K2L) rins são comprimidos por uma ligadura com fio ao seu redor.	GROLLMAN, 1955
	Cicatrização com papel celofane	Ambos os rins do rato são envolvidos com um pedaço de papel celofane.	VANEGAS et al., 2005
	microembolização	Na luz de uma das artérias renais uma solução de Cephalexin® em suspensão é injetada, enquanto o outro rim é deixado intacto.	SOLEZ; RICHTER, 1972
	nefrotomia	5/6 de um dos rins é removido e os animais passam a ingerir água com alta concentração de NaCl (4%).	BOVEE et al., 2021
	injeção de fenol	Administração de 50 µM L ⁻¹ de fenol no córtex renal	YE et al., 2002
	Irradiação renal	Um dos rins são isolados e sobre ele é irradiado raios-X	LENARCZYK et al., 2020; MOULDER; FISH; COHEN, 2004
Modelos farmacológicos	Administração de inibidor da eNOS	Administração via oral de 40 mg/Kg N-ω-nitro-L-arginina (L-NNA) ou 40 mg/Kg até 70 mg/Kg de N ^ω -nitro-L-arginina metil-éster (L-NAME) por 3 semanas	NGUYEN et al., 2020; RIBEIRO et al., 1992; ROSSI; RAMOS; PRADO, 2003
	Dexametasona	1,5 mg/Kg por 8 dias ou 1 mg/Kg por 10 dias via subcutânea	CONSTANTINO et al., 2017; D'EMMANUELE et al., 2015
	Administração de cádmio	2,5 – 5,0 mg/Kg administrado via gavagem 3x na semana por 8 semanas; injeção intravenosa de acetato de cádmio na dose de 1mg/Kg; administração via oral de cádmio pulverizado na dose de 3 mg/Kg/4 semanas.	MCCALLA et al., 2021; PURI, 1999; SAFAEIAN; YEGDANEH; MOBASHERIAN, 2021
Modelos endócrinos	DOCA-sal	Uma elevada dose (20 até 150 mg/Kg) de acetato de desoxicorticosterona (DOCA) é administrada duas vezes por semana no rato, sendo isso acompanhada com a adição de NaCl à água (1%) e nefrotomia de 1 rim.	ANAND-SRIVASTAVA; DE CHAMPLAIN; THIBAUT, 1993; MONDACA-RUFF et al., 2021; SHARMA; SINGH, 2012
	Infusão de Ang II	Pode ser desenvolvida por infusão subcutânea contínua de 50 ng/Kg/min durante uma semana ou 400 ng/Kg/min por três dias ou injeção intraperitoneal única de 40 µg/Kg.	GUO et al., 2017; SHIMADA et al., 2020; ZUBCEVIC et al., 2017

QUADRO 2. Modelos de HA em ratos e suas características principais.

(continuação)

Modelo		Característica do método	Referência
Modelos Neurogênicos	Deservação dos barorreceptores	As terminações nervosas aferentes próximas ao corpo carotídeo desnervadas (cortadas) – Essa técnica mantém os quimiorreceptores carotídeos intactos; outra técnica consiste em seccionar o nervo laríngeo superior e gânglio cervical próximo ao arco aórtico.	AMORIM et al., 2017; CASTANIA et al., 2019; SHAN; DAI; SU, 2001
Modelos ambientais	Alta ingestão de frutose	Adição à dieta dos animais 80% de frutose; água com 20% de frutose e 4% de NaCl. Indução por 6 semanas.	ABDELRAHMAN et al., 2018; CHEN et al., 2020
	Ingestão de óleo vegetal queimado	Óleo de palma ou de soja aquecidos até 180°C por 10 minutos e resfriados até a temperatura ambiente por 10 vezes, podendo ser administrado ao animal dose diária de 15% do seu peso por 6 meses ou adicionada à ração padrão na concentração de 15% peso/peso.	CHUN-YI et al., 2012; LEONG et al., 2008
	Estresse físico	Os animais são colocados em gaiola com chão de aço que libera choques de forma aleatório, enquanto um alto-falante emite ruído incômodo durante 2 horas, duas vezes ao dia e durante 15 dias consecutivos; a alocação do animal em água gelada por 9 horas/dia durante 21 dias.	HU et al., 2020; REN et al., 2021; ZHANG et al., 2013

QUADRO 2. Modelos de HA em ratos e suas características principais.

(continuação)

Modelo		Característica do método	Referência
Modelos genéticos	Rato SHR	Modelo fenótipo de hipertensão, que desenvolve a doença de forma independente da retenção de sódio da ativação da hiperativação do SRAA.	BAGBY; MCDONALD; MASS, 1979; OKAMOTO; AOKI, 1963
	Rato SHR com tendência a acidente vascular encefálico (SHR-SP)	Linhagem de rato SHR com propensão a AVC quando recebe suplementação de NaCl de 4% na água ou ração.	LAN et al., 2018; OKAMOTO; YAMORI; NAGAOKA, 1974
	SHR - borderline	Linhagem de SHR que a elevação da PA é desencadeada por estresse físico ambiental, como jatos de ar e barulho constantes.	FISHER; TUCKER, 1991; KLUKNAVSKY et al., 2020
	Rato Dahl sensível ao sal (DSS)	Ratos dessa linhagem desenvolvem hipertensão frente a um pequeno aumento do aporte de NaCl na dieta (0,4% na água ou ração). Contudo, se não submetidos ao NaCl na dieta, com o avançar da idade os animais desenvolvem aumento da PA.	DAHL; HEINE; TASSINARI, 1965; FEHRENBACH et al., 2019; MATSUOKA et al., 2019
	Rato de Lyon	Modelo de hipertensão que apresenta dislipidemia, obesidade e maior resistência à insulina, achados relacionados à síndrome metabólica.	DUPONT et al., 1973; MA et al., 2017
	Rato de Sabra	Maior suscetibilidade à HA frente a baixas concentrações (0,65%) de NaCl na dieta (como nos ratos RDSS). A HA é gerada apenas com a dieta rica em sal.	YAGIL et al., 2006; YAGIL; YAGIL, 1998
	Rato de Milão	Possui como principal característica maior hipertrofia arterial.	PUGLIESE et al., 2005
	Modelos genótipos	TGR(mREN)27 ou TGR ou REN2	Ratos transgênicos com genes que codificam a renina de camundongos, passando a expressar os genes próprios e o da outra espécie. A renina transgênica possui cinética diferente, produz angiotensina I 10 vezes mais rápida.

5.2 MODELOS RENAIIS

Os modelos renais que primeiro foram aplicados em ratos foram desenvolvidos por Goldblatt e Page nos anos de 1939 e 1949, respectivamente. Não sendo modelos desenvolvidos em ratos, mas adaptados posteriormente para essa espécie (GROLLMAN, 1955; VANEGAS et al., 2005). Esses trabalhos uniram o papel dos rins com a gênese e avanço da hipertensão, que foi observado em animais e, anos depois, observada em humanos similaridades (FAN et al., 2020).

Os modelos renais mais utilizados são, de longe, os 2K1C e 1K1C e que, mesmo assim, não são páreos para a quantidade de estudos desenvolvidos em ratos SHR (figura 4). No modelo 2K1C há uma hiperativação do SRAA causado pela constrição arterial e, inicialmente, elevação da volemia que logo é compensada pelo rim remanescente graças ao reflexo renorrenal (KIM et al., 2016). Após 28 dias, é observado uma diminuição da atividade da renina sérica nesse modelo quando retirado o clipe (LI et al., 2017) e diminuição da PA quando tratado com inibidores da ECA ou BRA (AMIRI; GARCIA, 1997; XIE et al., 2006), enquanto o modelo 1K1C não consegue reverter o quadro hipervolêmico, o que caracteriza-o como um modelo volume-dependente e que não apresenta superexpressão de componentes do SRAA como o modelo 2K1C. Logo, fármacos que antagonizam os efeitos desse sistema não são capazes de causar diminuição da PA nesses animais, ao passo que diuréticos o são (PARKER et al., 2000). Além do mais, a ativação do SRAA desencadeia mais danos em órgãos-alvo no modelo 2K1C do que no 1K1C (PEZESHKI; NEMATBAKHSH, 2021; WU et al., 2009; ZENG et al., 1998).

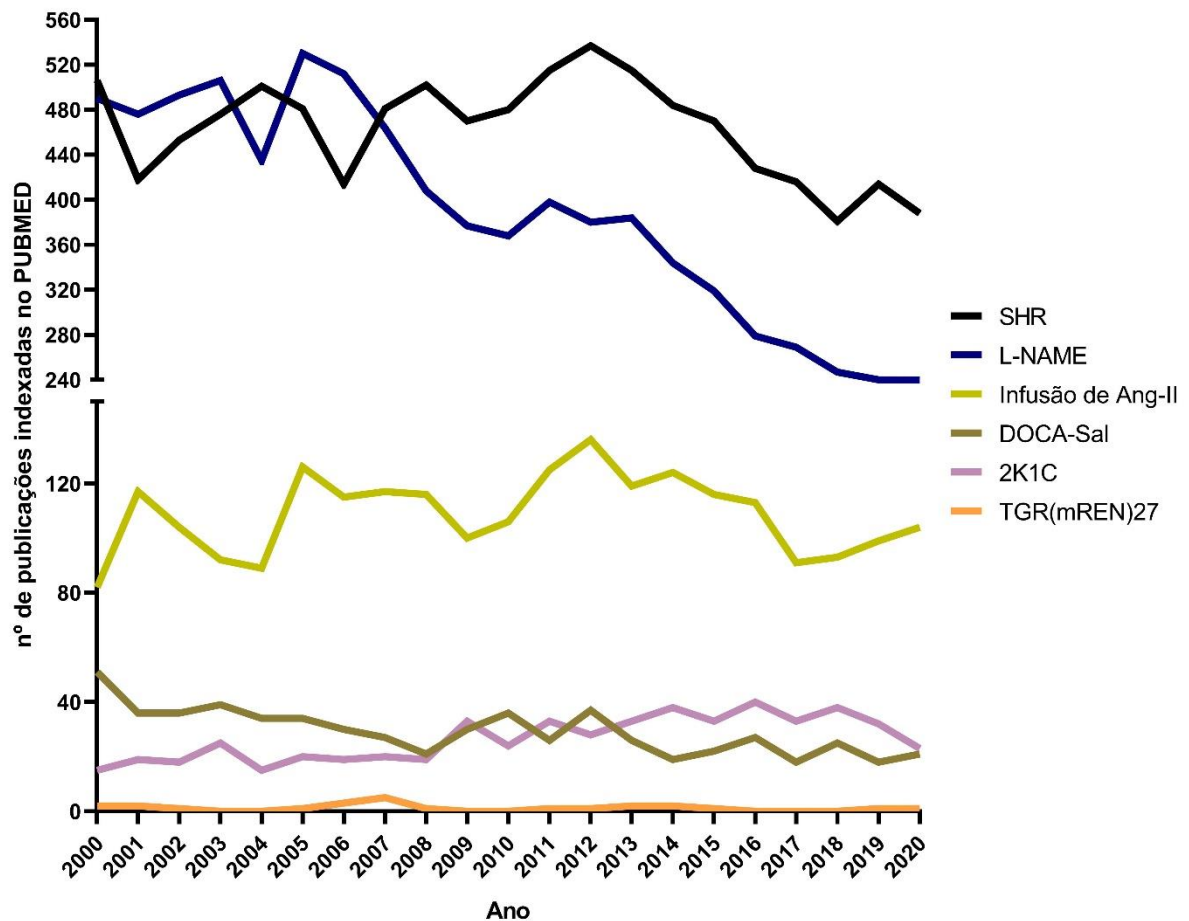
Os demais modelos renais têm como característica a destruição, do todo ou do parte, do parênquima renal por meio de diversos meios (quadro 1) e que são modelos excelentes de levar o animal a elevação rápida e mantida da PA, ao passo que desencadeia mudanças fisiológicas e danos em órgãos-alvos que se assemelham aos mesmos órgãos que acomete o ser humano, como o aumento dos componentes do SRAA, maior atividade simpática, retenção de sódio, hipertrofia cardíaca, hiper-reatividade vascular à agentes simpaticomiméticos e estresse oxidativo (CONN, 2017; HU et al., 2021; PEZESHKI; NEMATBAKHSH, 2021; VEIGA et al., 2020).

Além disso, é comum a combinação de algum desses modelos renais com

outro modelo de hipertensão em rato para chegar a algum dano específico que o método ou cepa de animal isolada não chegaria, seja para analisar um dano em órgão-alvo específico ou a fisiopatologia da doença que é comum em humanos com HA mas incomum em ratos hipertensos, como o infarto (BOGDANOVA et al., 2021).

Também, a maior ingestão de sódio nesses modelos pode levar à hipertensão mais rapidamente (YLITALO et al., 1976), o que poupará tempo do pesquisador e custos com a manutenção do animal.

FIGURA 4. Publicações de artigos indexadas no PUBMED por ano, desde 2000 até 2020, dos principais modelos experimentais de HA em rato.



FONTE: Autor, 2021.

O gráfico da figura 4 demonstra uma queda no uso de alguns modelos como o L-NAME e o SHR. Tal fator gera algumas questões sobre o futuro de uso e

existência de modelos em ratos sobre a pesquisa na área de fisiopatologia e novos tratamentos da hipertensão. A primeira questão é o esgotamento do modelo L-NAME: talvez já não o usam tanto como antes pelo maior acesso a modelos como o SHR, por questões relacionadas a metodologia e custos de produção e manutenção ou caracterização da fisiopatologia nesse modelo já está robusta.

Já o declínio de uso de modelos como o SHR e outros modelos fenótipos e genótipos pode ser mais preocupante devido a perda da cepa no meio científico, o que pode gerar danos profundos em pesquisas futuras sobre o tema e necessidade de recriação de alguma cepa semelhante, o que implicaria em custos que já foram gastos no passado para o primeiro desenvolvimento.

5.3 MODELOS FARMACOLÓGICOS

O modelo mais proeminente e amplamente utilizado dessa categoria é o que utiliza inibidores da eNOS (figura 4), o qual é gerado pela administração crônica de moléculas derivadas da L-arginina (substrato natural dessa enzima), como o L-NNA e o L-NAME (ROSSI; RAMOS; PRADO, 2003), sendo o L-NAME, de longe, mais usado. O uso desses inibidores mimetiza um dos achados na HA: diminuição da biodisponibilidade de NO pelo endotélio. Contudo, não apenas a disfunção endotelial é característica desse modelo animal, mas também marcadores de danos renais e de citocinas pró-inflamatórias, aumento do estresse oxidativo e danos no tecido cardíaco e vascular (DEL MAURO et al., 2017; KÜNG et al., 1995; PAREDES et al., 2018) o que faz desse método uma boa escolha para investigar dano em órgão-alvo e eficácia de algum tratamento com potencial anti-hipertensivo. Ressalta-se também que muitos dos efeitos do modelo do L-NAME depende da dose que será adotada: doses menores (5 – 20 mg/Kg) geram a elevação da PA predominantemente pelo aumento da volemia dano renal (BAYLIS; MITRUKA; DENG, 1992; PECHÁŇOVÁ et al., 1999), enquanto doses maiores (40 mg/Kg), além desse efeito renal, apresentam aumento resistência vascular periférica (RIBEIRO et al., 1992). Outrossim, os mecanismos pelo qual o L-NAME desencadeia a hipertensão em ratos vai além da inibição da eNOS, tendo em vista que a administração de L-arginina (que compete com o L-NAME pela enzima) não reverte totalmente o aumento da PA (SIMKO et al.,

2005) e ratas hipertensas por L-NAME gera proles hipertensas (TAIN et al., 2015).

Além disso, os efeitos do L-NAME também dependerão da linhagem de rato utilizado. Por exemplo, ratos da linhagem Sprague-Dawley apresentam uma PA sistólica por volta de 200 mmHg enquanto ratos Kyoto mostram essa PA por volta de 170 mmHg quando tratados com L-NAME (ARRIBAS et al., 1997; NAKMAREONG et al., 2011).

A administração de glicocorticoides em ratos também gera quadro hipertensivo – menos grave que o gerado pelo modelo com mineralocorticoide DOCA-sal – mas que mimetiza casos de hipertensão secundária gerado por desbalanços endócrinos presente em humanos como a síndrome de Cushing (BARBOT; CECCATO; SCARONI, 2019). O modelo de hipertensão induzido por dexametasona se caracteriza por um desbalanço no perfil lipídico dos animais, maior resistência à insulina e presença de placas ateroscleróticas inicial com células espumosas na aorta (CONSTANTINO et al., 2017; EL-SONBATY et al., 2019) e aumento do estresse oxidativo de forma sistêmica (ZHANG et al., 2004), o que o torna um modelo que permite estudar a fisiopatologia e tratamentos para a HA relacionado com outras doenças como a diabetes e a aterosclerose, mas que carece de melhor delineamento experimental. Além disso, como outros modelos farmacológicos, o grau de HA e de alterações bioquímicas, morfológicas e fisiológicas dependerá do tempo de tratamento e da dose utilizada, sendo possível observar que no início da indução a HA com esse fármaco já é visto alterações nervosas – como disfunção do barorreflexo – e bioquímicas – resistência à insulina – mesmo antes da sustentação da hipertensão (CONSTANTINO et al., 2017; DUCHATSCH et al., 2018; EL-SONBATY et al., 2019).

Um modelo farmacológico que mimetiza o estresse ambiental é o que faz uso do Cádmio. Esse é considerado um metal poluente, com semelhança estrutural com o cálcio, mas que agride o organismo humano e chega até esse por diversos meios: poluição do ar e da água, cigarro, fuligem indústria, e automobilística e alimentos contaminados (MCCALLA et al., 2021). O modelo de HA em ratos é desenvolvido pela administração de sais de cádmio ($CdCl_2$ ou acetato de cádmio) ou do próprio metal na forma de pó. Sabe-se que esse modelo é caracterizado por um dano renal acentuado e aumento de EROS e ERNS, além de desenvolver disfunção endotelial e hipertrofia cardíaca proeminentes (ALMENARA; OLIVEIRA; PADILHA, 2020; MCCALLA et al., 2021; YAN; ALLEN, 2021).

5.4 MODELOS ENDÓCRINOS

Esses modelos consistem em métodos que alteram de forma abrupta a fisiologia e ambiente do animal (como o DOCA-sal) ou administram nele moléculas sinalizadoras de um sistema endócrino endógeno (como o SRAA) para que se chegue à HA. Um dos mais utilizados dessa categoria é o da infusão de Ang II em ratos, seguido do DOCA-sal. Esse método foi amplamente usado da metade para o final do século XX e possibilitou ampliar a compreensão da fisiopatologia e de novos tratamentos para a HA. A DOCA demonstra ter tanto atividade de mineralocorticoide quanto de glicocorticoide, sendo a primeira mais proeminente (GOMEZ-SANCHEZ; GOMEZ-SANCHEZ, 2014).

O modelo DOCA-sal foi primeiro desenvolvido em galináceos e adaptado posteriormente para ratos, sendo necessário para a instalação da HA a nefrotomia de um rim, administração de DOCA até duas vezes por semana e incrementação de NaCl na água do animal em uma concentração mínima de 1% (BASTING; LAZARTIGUES, 2017)

Diferente de outros modelos, o DOCA-sal apresenta a atividade e quantidade sérica de renina normal, bem como níveis de Ang II circulante menores que em outros modelos, tornando ineficaz o uso de antagonistas da Ang II e inibidores da renina e inibidores da ECA nesse modelo (PINTO; PAUL; GANTEN, 1998; POCH et al., 2001). Dessa forma, esse modelo se caracteriza pela maior retenção de sódio e água no organismo, causando aumento da volemia (BASTING; LAZARTIGUES, 2017). Alguns modelos de hipertensão possuem maior atividade simpática graças à ação sobre o hipotálamo da Ang II (estimulando o tônus simpático), já no modelo DOCA-sal, a maior atividade simpática é atribuída ao aumento da osmolaridade atuando sobre os quimiorreceptores hipotalâmicos (O'DONAUGHY; QI; BROOKS, 2006).

Curiosamente estudos mais recentes apontam que o tratamento de ratos DOCA-sal com espironolactona – antagonista da aldosterona – juntamente com valsartana – antagonista do receptor AT_1 da Ang II – apresentam uma diminuição da PA maior do que os animais tratados apenas com a espironolactona (UIJL et al., 2021) e o lisinopril – inibidor da ECA – nesses animais possuem ação hipotensiva (SHARMA; SINGH, 2012).

Esse modelo é útil para o estudo da HA quando é visado analisar hipóteses relacionadas com a hipertensão caracterizada pela baixa quantidade de renina, maior ação neurogênica e que tenha a retenção de sódio e hipovolemia como fatores desencadeantes (BASTING; LAZARTIGUES, 2017)

A Ang II é molécula central na hipertensão humana e está relacionada com diversos danos em órgãos-alvo, avanço da doença e fisiopatologia, além de ter seu receptor, o AT₁, como alvo para medicamentos anti-hipertensivos (MASI; ULIANA; VIRDIS, 2019). Mesmo em doses de Ang II em ratos que não causam elevação da PA pode-se observar alterações danosas no rins, coração e vasos sanguíneos (RECKELHOFF et al., 2000). Assim, é inegável que para entender a doença HA é de suma importância entender como a Ang II atua no organismo e, sobre a luz desse contexto, a infusão da Ang II em ratos é usado para gerar HA.

Os danos vasculares nesse modelo já podem ser observados dentro de duas semanas de infusão, enquanto danos cardíacos e em outros órgãos são melhores observados a partir da quarta semana, ao passo que os danos renais maiores só a partir da oitava semana (CROWLEY et al., 2006; FORRESTER et al., 2018; GUZIK et al., 2007).

5.5 MODELOS NEUROGÊNICOS

Nesse tipo de modelo, alterações no sistema nervoso central ou periférico geram a elevação crônica da PA, o que mimetiza alguns achados da HA humana e de outros modelos animais, como perda da função dos barorreceptores e aumento da atividade simpática (CASTANIA et al., 2019).

No caso de deservação dos barorreceptores, o aumento da PA está relacionado com aumento da atividade simpática, mas que, em ratos monitorados continuamente, é observado uma retornada aos valores normais de PA nas primeiras 24 horas após o procedimento cirúrgico – obviamente, as respostas do organismos aos estímulos hipertensivos estarão comprometidos, ou seja, até a técnica selecionada para medir a PA pode apresentar um valor falso-positivo de aumento crônico da pressão já que o animal será submetido à algum estresse (NORMAN; COLEMAN; DENT, 1981). Esse efeito está relacionado com a retirada

no procedimento dos quimiorreceptores, o que causa hipoxemia nos vasos e obliteram os efeitos da ativação simpática levando à queda da PA quando o animal está calmo (NORMAN; COLEMAN; DENT, 1981). Dessa forma, o procedimento mais seletivo que mantém os quimiorreceptores intactos descritos por Castania e colaboradores (2019) pode ser mais eficaz nesse modelo.

Tais modelos são usados corriqueiramente para estudar a participação dos barorreceptores e como os reflexos regulatórios se comportam frente a estímulos hipertensivos e hipotensivos, quando é visada a exclusão dos barorreceptores e quimiorreceptores ou ambos.

5.6 MODELOS AMBIENTAIS

Os estresses que o organismo sofre (como discussões, sono desregulado, poluição sonora e luminosa e má alimentação) estão relacionados com o desenvolvimento da hipertensão. Nesse contexto, modelos animais que mimetizam esses fatores humanos são desenvolvidos para entender melhor como HA se comporta no modo de vida ocidental contemporâneo.

Ratos que são submetidos à situações estressantes caracterizam-se pelo aumento gradual de hormônios ligados com o estresse e hipertensão, como noradrenalina, cortisol e oxitocina, além de apresentarem aumento gradual de peso, mesmo com a dieta mantendo-se a mesma (HASHIGUCHI et al., 1997). Animais mantidos sobre essas condições apresentam elevação da PA constante durante o estímulo, ao passo que apresentam achados característico da HA como aumento de citocinas inflamatória circulante, maior retenção de sódio e disfunção endotelial (BAYORH et al., 2003; HU et al., 2020; REN et al., 2021). Esses efeitos presentes nesse modelo podem ser decorrentes da alteração hormonal e também pelo aumento do tônus simpático pela ação de vias descendentes corticais na região do hipotálamo responsável pelo controle da atividade do SNS (HARSHFIELD et al., 2009).

A alimentação pode ser uma forma de estressar o organismo, seja pelo excesso de algum mineral (como sódio) ou de alguma biomolécula (como a frutose, glicose e gorduras saturadas e trans). Assim, a ingestão de frutose (açúcar que está

presente em várias preparos ultraprocessados) em alta concentração por ratos desencadeiam a elevação sustentada da PA acompanhada de estresse oxidativo, resistência à insulina, dislipidemia, aumento de TNF- α e redução de canais de potássio nas artérias de resistência (ABDELRAHMAN et al., 2018; GRADEL et al., 2018). Achados recentes apontam que a ação hipertensiva do consumo excessivo da frutose está relacionada com a maior absorção de sódio no intestino, aumento da reabsorção de sódio pelo néfron e retenção de líquidos de forma independente do sódio (KOMNENOV; LEVANOVIK; ROSSI, 2019) e que a perda da microbiota intestinal colabora com o aumento da PA nesse modelo (CHEN et al., 2020).

O hábito de consumir alimentos fritos ou que levam na sua composição óleos vegetais que passaram por processos de hiperaquecimento cresceu entre a população, principalmente aquela com menor condição financeira (PAGLIAI et al., 2021; SORIGUER et al., 2003). Para mimetizar os efeitos desse hábito alimentar, ratos receberam doses desse óleo (de palma ou soja) já aquecido até 180° C e resfriados, em dez ciclos, observando uma elevação contundente da PA após o período de tratamento (CHUN-YI et al., 2012; LEONG et al., 2008).

Nesses animais fora observado disfunção endotelial, com perda dos fatores relaxantes derivados do endotélio e de alterações morfológicas em órgãos-alvo, todavia, publicações posteriores apontaram que animais que consumiram esses óleos submetidos à apenas um ciclo de aquecimento e resfriamento já apresentaram mudanças antes de apresentarem a hipertensão que condizem com a fisiopatologia da HA como aumento da enzima conversora da angiotensina (ECA) circulante, disfunção endotelial e hiperreatividade do músculo liso vascular frente à fenilefrina, agonista dos receptores alfa-1 adrenérgicos (LEONG et al., 2010).

O processo de aquecimento até temperaturas entre 150 – 190 ° C de óleos vegetais desencadeia a transformação química por aquecimento desse material, formando produtos derivados da peroxidação dos lipídeos, formação de aldeídos, aromáticos e epóxidos que são precipitadores e agravantes das DCV e dotados de ação genotóxica e carcinogênica (GANESAN; SUKALINGAM; XU, 2018).

Em vista disso, esses modelos podem ser promissores para a indução da HA em ratos Wistar por meio da dieta para gerar um modelo de síndrome metabólica, já que o uso de dietas ocidentalizadas, apesar de desencadear alterações metabólicas consistentes com o quadro de síndrome metabólica, possuem dados conflitantes no que tange ao aumento da PA (MUNTZEL et al., 2012; PONS et al., 2014).

5.7 MODELOS GENÉTICOS

Os modelos de ratos dessa categoria estão entre os mais utilizados pelo mundo, em destaque os animais da linhagem SHR, modelo fenótipo desenvolvido no Japão nos anos 60 (OKAMOTO; AOKI, 1963). A criação desses modelos se deu graças ao sequenciamento do genoma tanto humano quanto dos animais em questão, o que leva a distinção entre modelos fenótipos (que são desenvolvidos a partir da variação genética dentro de uma mesma linhagem de animais com consanguinidade) e genótipos (criados a partir de alterações em genes específicos). Ademais, dezenas de linhagens de ratos para o estudo da HA foram desenvolvidas por diferentes laboratórios pelo mundo, sendo analisada aqui as linhagens de uso mais corriqueiro (MARTÍN-GÁLVEZ et al., 2017).

O modelo SHR contribuiu para o entendimento melhor dos mecanismos neuronais, genéticos e hormonais envolvidos no desenvolvimento da hipertensão e a correlação desses fatores com os danos em órgãos-alvo (KOPRDOVÁ; CEBOVÁ; KRISTEK, 2009). Ademais, esse modelo permite estudar a HA que é desencadeada de forma independente do SRAA e da retenção de sódio (BAGBY; MCDONALD; MASS, 1979). Além disso, essa linhagem permitiu que se estudasse a relação de outros fatores (como obesidade e estresse) na HA, criando até cepas derivadas do SHR que são mais suscetíveis ao AVC e ao aumento da pressão por estresse, como o SHR-SP e o SHR-borderline respectivamente (FISHER; TUCKER, 1991; OKAMOTO; YAMORI; NAGAOKA, 1974).

A linhagem de ratos DSS desenvolvem HA frente a um pequeno aumento da quantidade de NaCl na dieta (DAHL, 1961), sendo os danos decorrentes do aumento da PA e a gravidade dessa doença diretamente proporcional a quantidade de sal administrado: enquanto baixas quantidades (0,4% NaCl) aumentam a PA mas sem danos severos nos rins, maiores aportes (8% NaCl) desenvolvem a hipertensão com danos graves em órgãos-alvo, ao passo que esses animais não apresentam elevação contundente da renina quando comparado a outros modelos, mas que curiosamente respondem ao tratamento com ARA ou IECA (DAHL; HEINE; TASSINARI, 1965; FERNANDES et al., 2018; FISHER; TUCKER, 1991; MATSUOKA et al., 2019). Além disso, evidências apontam que ratas dessa linhagem são menos suscetíveis ao desenvolvimento da HA e os danos encontrados

nos rins e coração são menores em comparação aos ratos dessa linhagem. Tal achado é atribuído à ação protetora dos hormônios femininos frente a esses estímulos lesivos, principalmente nos rins (FERNANDES et al., 2018; GOHAR et al., 2021).

A linhagem de ratos Lyon é caracterizada por desenvolver síndrome metabólica (aumento de colesterol e lipídeos, obesidade e resistência à insulina) e HA, o que o torna um bom modelo para o estudo de tratamentos e da fisiopatologia dessa doença na presença dessas alterações metabólicas (MA et al., 2017; MARTÍN-GÁLVEZ et al., 2017).

Outros modelos fenótipos como a linhagem de ratos Sabra e Milão são usados de forma mais restrita para estudar o papel de alguns genes relacionado com a HA e danos em órgãos, principalmente nos rins (LERMAN et al., 2019; PUGLIESE et al., 2005; YAGIL et al., 2006). Os ratos Sabra e RDSS tem o genótipo e alterações moleculares muito semelhantes, mas os Sabras só desenvolvem HA quando estimulados com NaCl, ao passo que os ratos RDSS podem desenvolver hipertensão com o envelhecimento (FEHRENBACH et al., 2019; YAGIL et al., 2006; YAGIL; YAGIL, 1998). Os ratos de Milão possuem uma característica peculiar que permite o estudo do rim e sua relação com hormônios, já que em ratos dessa cepa que não desenvolvem HA desenvolvem doença renal com avanço rápido, enquanto a instalação da hipertensão previne o rápido avanço dos danos renais. Esse fenômeno é explicado pela maior hipertrofia vascular observado nesses animais, o que pode evitar a sobrecarga hipertensiva nos glomérulos (BRANDIS et al., 1986; PUGLIESE et al., 2005).

Os modelos genótipos mais utilizados possuem, principalmente, alterações no SRAA que aumente a atividade das enzimas envolvidas nesse sistema como o modelo TGR (RAUCHOVÁ et al., 2020; TOKITA et al., 1994). Esses modelos são difíceis de serem gerados mesmo sabendo os genes que estão associados com o desenvolvimento da HA e isso ocorre devido à complexidade de fatores que se alteram para desenvolver e manter um quadro hipertensivo baseado no genoma de outra espécie no animal (NEWTON-CHEH et al., 2009; RUDEMILLER et al., 2015; ZELLER et al., 2017).

5.8 MODELO DE HIPERTENSÃO EM RATOS E DANOS EM ÓRGÃO-ALVOS

Os principais problemas relacionados com a HA é o dano que essa causa em órgãos como o coração, os rins e o cérebro. Os diversos modelos de animais utilizado na pesquisa da fisiopatologia e desenvolvimento de tratamentos para essa doença geram correlações entre a doença humana e a desenvolvida nos animais e gera conhecimento de possíveis evoluções que a hipertensão pode ter, criando premissas importantes no estudo da translação de fármacos já existentes para prevenir essas lesões.

Várias lesões como a hipertrofia vascular e cardíaca e dano renal são comuns em vários modelos, variando, como já analisado anteriormente, a extensão desse dano nesses tecidos.

Além disso, os achados patológicos são coerentes com parâmetros como idade dos animais, tempo de estímulo hipertensivo, concentrações ou doses da substância estimulante e a linhagem de animal utilizada.

Salienta-se também que o aumento da PA não é unicamente a responsável pelos danos em órgãos-alvo, podendo se observar graves danos nesses organismos em situações que a PA não está tão elevada. Isso acontece, pois, esses danos não decorrem da ação hemodinâmica sobre o tecido por si, mas também graças às alterações bioquímicas, hormonais e imunológicas que muitas vezes predizem a HA (ASFERG et al., 2010; GUZIK et al., 2007; LUO et al., 2019).

Também, outros fatores que independem da PA causam danos em órgãos que a hipertensão também atinge. Por exemplo, dislipidemias e índice glicêmico alto podem gerar perda da função endotelial e danos renais semelhantes aos achados em quase todos os modelos de HA (MA et al., 2017; PAGLIAI et al., 2021). Assim, quando presentes em um mesmo modelo animal, dificilmente haverá uma forma de desvincular seus efeitos danosos.

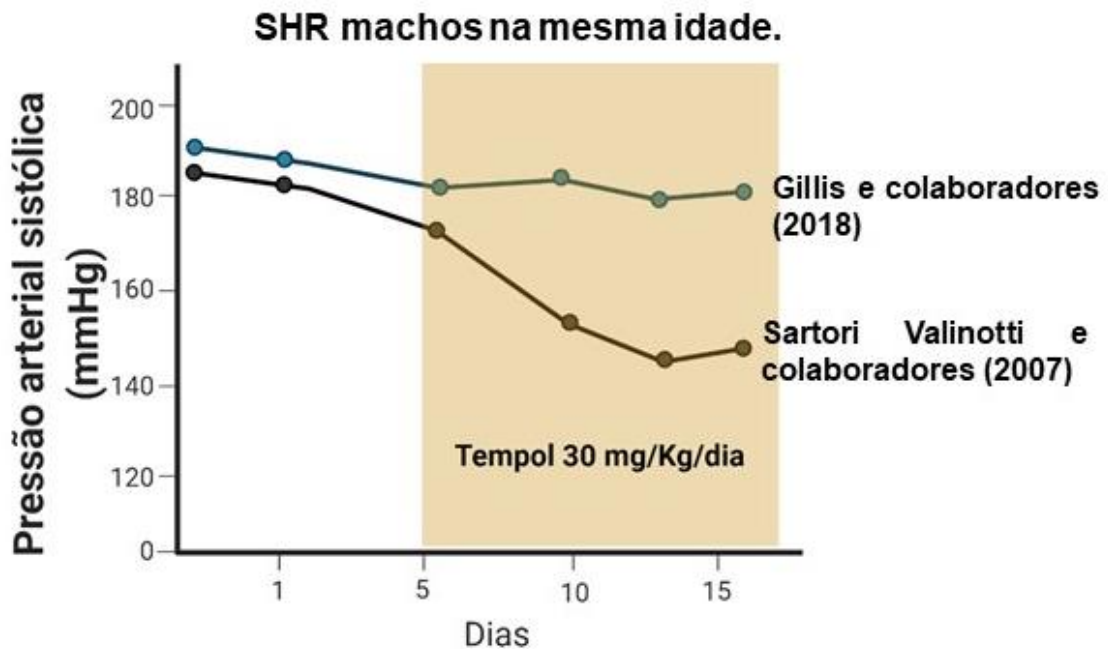
5.9 QUAL MODELO ESCOLHER?

O melhor modelo para estudo de hipertensão seria aquele que mimetizasse, no total ou na maioria dos aspectos, a hipertensão arterial humana. Entretanto, tal modelo não existe. Embora os animais apresentem elevação da PA, os processos ambientais, fisiopatológicos e genéticos que estão envolvidos no fenômeno “hipertensão” possuem diferenças com os processos humanos. Achados característicos como o aumento da quantidade de renina tanto no plasma de alguns modelos de animais quanto em uma parcela considerável de pacientes com HA podem trazer, em uma primeira análise, uma relação forte entre a doença humana e o modelo animal em questão, mas, em um olhar mais profundo, há uma diferença sutil nessa relação: a renina animal e a humana possuem cinéticas de reação diferentes que podem impactar a quantidade de angiotensina I circulante e, conseqüentemente, de Ang II (GANTEN et al., 1992; GOULD; GREEN, 1971).

Contudo, há uma variedade de modelos nessa espécie de animal que mimetiza a HA decorrente do dano em outro órgão ou alteração hormonal, isto é, hipertensão secundária. Modelos como o 2K1C se assemelha a condições que também são observadas em humanos (SKOGSTRAND et al., 2015), mas não são tão corriqueiras na clínica quanto a HA essencial, a qual possui poucas variedades de modelos tendo em vista a maior dificuldade em desenvolvê-los. Nesse sentido, não há um modelo ideal em rato para o estudo da hipertensão, mas modelos que se encaixarão melhor para que se responda a hipótese levantada na construção da pesquisa. Ou seja, um modelo que já tenha as características patológicas que precisa ser melhor estudada ou um possível tratamento visa combater.

Além disso, modelos fenótipos de animais que estão aclimatados em um mesmo biotério ou são providos por uma mesma empresa devem ser monitorados de perto já que diversos laboratórios de pesquisa pelo mundo relatam mudanças de fenótipo ou de resposta à algum tratamento de animais provenientes de uma mesma cepa, sendo tal achado esperado já que com o passar das gerações mudanças genéticas vão se acumulando e essas podem passar a serem expressas no fenótipo.

FIGURA 5. Diferentes respostas de uma mesma cepa de rato hipertenso a um mesmo tratamento farmacológico. Na imagem fica ilustrado a falta de reprodutibilidade de um resultado devido a diferenças intrínsecas da cepa de ratos SHR. Estudos distintos realizados em situações semelhantes: mesma substância e cepa de animal, mas com efeitos diferentes.



FONTE: Autor, 2021.

Por exemplo, animais SHR provenientes de locais diferentes mas que foram mantidos em condições semelhantes respondem de forma diferente a um mesmo tratamento, como ilustrado na figura 5 (GILLIS et al., 2018; SARTORI-VALINOTTI et al., 2007). Esses fenômenos geram dificuldades na reprodutibilidade dos experimentos e também a necessidade de controle maior sobre os animais, até mesmo genotípicos (RECKELHOFF; ALEXANDER, 2018). Assim, é razoável a escolha de modelos diferentes para se obter resultados mais completos e reprodutíveis, principalmente quando se investiga a ação anti-hipertensiva de uma nova molécula (LERMAN et al., 2019).

No quadro 3 há algumas situações e modelos de HA adequados para responde-las.

QUADRO 3. Indicação de modelo de HA para um objetivo específico.

OBJETIVO DA PESQUISA PARA A HIPERTENSÃO ARTERIAL	MODELO DE HIPERTENSÃO ARTERIAL
Estudo de fatores genéticos, epigenéticos e polimorfismos relacionados com a hipertensão	SHR; rato de Lyon; RDSS; ratos Sabra
Estudo do papel dos rins e hormônios renais	RDSS; 2K1C; 1K1C; Ratos nefrotomizados; ratos com lesão no parênquima renal; ratos Sabra; DOCA-sal
Estudo do papel do sistema nervoso	SHR; Infusão com Ang II; HA decorrente de estresse físico; deservação dos barorreceptores
Papel de estressores ambientais na gênese e manutenção da hipertensão	Frutose; Óleo queimado; estresse físico
HA associada a aterosclerose e/ou dislipidemia	Ratos de Lyon; rato hipertenso com dexametasona; rato com alta ingestão de frutose OU óleo queimado (?)
HA associada a resistência à insulina	Ratos de Lyon; rato hipertenso com dexametasona; rato com alta ingestão de frutose
HA associada a síndrome metabólica	Rato de Lyon; Rato hipertenso com frutose (?); rato hipertenso com dexametasona (?)
Associação da microbiota intestinal com a hipertensão	SHR; L-NAME; DOCA-SAL; rato hipertenso com frutose
Estudo da atividade anti-hipertensiva de alguma substância bioativa promissora	SHR; 2K1C; 1K1C; L-NAME; DOCA-SAL; rato com hipertensão decorrente de dano renal

(?) = Mais estudos necessários para ampliar a robustez do método

FONTE: Autor, 2021.

5.10 FUTURO DA PESQUISA SOBRE HIPERTENSÃO ARTERIAL

Hoje em dia, a pesquisa na área de farmacologia e fisiologia cardiovascular já dispõe de modelos *in vitro* de células imortalizadas que podem ser utilizadas em ensaios preliminares e poupar o uso de animais, entretanto, a área ainda é carente de softwares que sejam utilizados para indicar possíveis bioatividade de moléculas no sistema cardiovascular. Tal fato se explica pela complexidade que o sistema oferece.

Apesar disso, os avanços na engenharia e biotecnologia possibilitaram o desenvolvimento de produtos que mimetizam os órgãos e que visam baratear os ensaios pré-clínicos e utilizar uma quantidade menor de animais. Nesse sentido, modelos de cultura em chips, conhecidos como *organ-on-chips*, mimetizam muito bem todo o ambiente e interações fisiológicas que as células ou tecido em questão está inserido (ESCH; BAHINSKI; HUH, 2015; ZHANG et al., 2017).

Dentro dessa tecnologia já é possível encontrar modelos em chips de coração e vasos sanguíneos com tecido humano e que permite o estudo preliminar de doenças cardiovasculares, como a hipertrofia cardíaca e infarto (YESIL-CELIK TAS et al., 2018) e também em alguns casos mimetizar vasos cujas respostas fisiológicas são idênticas aos vasos retirados para experimentos *ex vivo* para em ensaios que estudem o transporte de substâncias, formação de trombos e remodelamento vascular (MOSES et al., 2021).

Essa tecnologia ainda é exclusiva para alguns locais, tendo em vista o custo de material para fabricação e mão-de-obra especializada para tal. Contudo, seu desenvolvimento aponta para um futuro no qual animais serão cada vez menos utilizados em ensaios pré-clínicos para novos fármacos e também para o estudo de processos fisiopatológicos em doenças como a hipertensão.

Além disso, um dos desafios para essa tecnologia é desenvolver modelos de doenças *on-chip* que mimetizem tão bem quanto o modelo de doença desenvolvido no animal cobaia ou que se desenvolve no ser humano.

6 CONCLUSÕES

Essa revisão da literatura permitiu fazer uma análise da HA desde o âmbito epidemiológico até sua fisiopatologia e dos modelos animais utilizados para que se avançasse na compreensão dela e os avanços da legislação sobre as boas práticas de uso animais.

Dentre a quantidade gigantesca de artigos publicados ao longo das última décadas sobre o tema, fora feito um apanho para evidenciar as principais características dos principais modelos de hipertensão, enfatizando como foram desenvolvidos, efeito de alguns tratamentos farmacológico sobre eles e principais achados fisiopatológicos, o que gerou discursões profícuas sobre o uso desses animais no âmbito da pesquisa em fisiologia e farmacologia cardiovascular, ao passo que deixa clara a necessidade do uso desses modelos para o estudo de lacunas que ainda estão presentes no que tange a fisiopatologia da HA.

Também fica evidente a necessidade de usar mais de um modelo de HA quando se está estudando a atividade anti-hipertensiva de uma nova droga, o que garante sua reprodutibilidade em outros estudos e translação para outra espécie animal.

Assim, fica cristalina a importância da continuidade de pesquisa sobre a hipertensão, tendo em vista o avançar dessa doença sobre a população, principalmente a de países mais pobres, e a importância de desenvolver e manter modelos dessa doença em ratos sobre boas condições em biotério para que os resultados provenientes dessas pesquisas sejam, acima de tudo, reprodutíveis e transmitam confiança quando houver a translocação de um tratamento-teste ou mecanismo de doença do animal para a espécie humana.

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABDALLA, S.; LOTHER, H.; QUITTERER, U. AT1-receptor heterodimers show enhanced G-protein activation and altered receptor sequestration. **Nature**, v. 407, n. 6800, p. 94–98, set. 2000.
- ABDELRAHMAN, A. M. et al. Effect of infliximab and tocilizumab on fructose-induced hyperinsulinemia and hypertension in rats. **Biomedicine and Pharmacotherapy**, v. 105, p. 182–186, 2018.
- AILERU, A. A. et al. Alterations in Sympathetic Ganglionic Transmission in Response to Angiotensin II in (mRen2)²⁷ Transgenic Rats. **Hypertension**, v. 43, n. 2 I, p. 270–275, 2004.
- AIRES, M. M. **Fisiologia**. 4. ed. Rio de Janeiro: Gen, 2012.
- ALBERTI, K. G. M. M. et al. Harmonizing the metabolic syndrome: A joint interim statement of the international diabetes federation task force on epidemiology and prevention; National heart, lung, and blood institute; American heart association; World heart federation; International . **Circulation**, v. 120, n. 16, p. 1640–1645, 2009.
- ALLEN, B. G.; WALSH, M. P. The biochemical basis of the regulation of smooth-muscle contraction. **Trends in Biochemical Sciences**, v. 19, n. 9, p. 362–368, 1994.
- ALMENARA, C. C. P.; OLIVEIRA, T. F.; PADILHA, A. S. The role of antioxidants in the prevention of cadmium-induced endothelial dysfunction. **Current Pharmaceutical Design**, v. 26, n. 30, p. 3667–3675, 2020.
- AMIRI, F.; GARCIA, R. Renal Angiotensin II Receptor Regulation in Two-Kidney, One Clip Hypertensive Rats: Effect of ACE Inhibition. **Hypertension**, v. 30, n. 3, p. 337–344, 1997.
- AMORIM, M. R. et al. Changes in the inspiratory pattern contribute to modulate the sympathetic activity in sino-aortic denervated rats. **Experimental Physiology**, v. 102, n. 9, p. 1100–1117, 2017.
- AN, X. et al. A comparative study of the kidney in two-kidney one-clip and spontaneous hypertension rats. **Journal of Xi'an Jiaotong University (Medical Sciences)**, v. 31, n. 4, p. 437–440, 2010.
- ANAND-SRIVASTAVA, M. B.; DE CHAMPLAIN, J.; THIBAUT, C. DOCA-Salt Hypertensive Rat Hearts Exhibit Altered Expression of G-Proteins. **American Journal of Hypertension**, v. 6, n. 1, p. 72–75, 1993.
- ANDO, H. et al. Angiotensin II AT 1 Receptor Blockade Reverses Pathological Hypertrophy and Inflammation in Brain Microvessels of Spontaneously Hypertensive Rats. **Stroke**, v. 35, n. 7, p. 1726–1731, jul. 2004.
- ARMANDO, I. et al. Peripheral Administration of an Angiotensin II AT1 Receptor Antagonist Decreases the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Response to Isolation Stress. **Endocrinology**, v. 142, n. 9, p. 3880–3889, 1 set. 2001.
- ARRIBAS, S. M. et al. Cellular changes induced by chronic nitric oxide inhibition in intact rat basilar arteries revealed by confocal microscopy. **Journal of Hypertension**, v. 15, n. 12, p. 1685–1693, 1997.
- ASFERG, C. et al. Leptin, not adiponectin, predicts hypertension in the copenhagen city heart study. **American Journal of Hypertension**, v. 23, n. 3, p. 327–333, 2010.
- AUGUSTYNIAK, R. A. et al. Sympathetic nerves and the progression of chronic kidney disease during 5/6 nephrectomy: Studies in sympathectomized rats. **Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology**, v. 37, n. 1, p. 12–18, 2010.

- AYUB, S. G. et al. Reduced nitrate level in individuals with hypertension and diabetes. **Journal of Cardiovascular Disease Research**, v. 2, n. 3, p. 172–176, 2011.
- BAGBY, S. P.; MCDONALD, W. J.; MASS, R. D. Serial renin-angiotensin studies in spontaneously hypertensive and wistar-kyoto normotensive rats: Transition from normal-to high-renin status during the established phase of spontaneous hypertension. **Hypertension**, v. 1, n. 4, p. 347–354, 1979.
- BARBOT, M.; CECCATO, F.; SCARONI, C. The Pathophysiology and Treatment of Hypertension in Patients With Cushing's Syndrome. **Frontiers in Endocrinology**, v. 10, n. 5, p. 13, 21 maio 2019.
- BARROSO, W. K. S. et al. Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial–2020. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 116, p. 516–658, 2020.
- BARSHEHET, M. et al. Vasodilation and blood pressure-lowering effect mediated by 5,6-EEQ lactone in 5/6 nephrectomy hypertensive rats. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular and Cell Biology of Lipids**, v. 1866, n. 12, p. 15–31, dez. 2021.
- BASTIN, G.; HEXIMER, S. P. Intracellular regulation of heterotrimeric G-protein signaling modulates vascular smooth muscle cell contraction. **Archives of Biochemistry and Biophysics**, v. 510, n. 2, p. 182–189, 2011.
- BASTING, T.; LAZARTIGUES, E. DOCA-Salt Hypertension: an Update. **Current Hypertension Reports**, v. 19, n. 4, p. 32, 28 abr. 2017.
- BAYLIS, C.; MITRUKA, B.; DENG, A. Chronic blockade of nitric oxide synthesis in the rat produces systemic hypertension and glomerular damage. **Journal of Clinical Investigation**, v. 90, n. 1, p. 278–281, 1992.
- BAYORH, M. A. et al. Effect of losartan on oxidative stress-induced hypertension in Sprague-Dawley rats. **American Journal of Hypertension**, v. 16, n. 5 I, p. 387–392, 2003.
- BERNABÉ-ORTIZ, A. et al. Impact of urbanisation and altitude on the incidence of, and risk factors for, hypertension. **Heart**, v. 103, n. 11, p. 827–833, 2017.
- BOGDANOVA, E. et al. Myocardial hypertrophy and fibrosis are associated with cardiomyocyte beta-catenin and trpc6/calcineurin/nfat signaling in spontaneously hypertensive rats with 5/6 nephrectomy. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 9, 2021.
- BOSCAN, P.; ALLEN, A. M.; PATON, J. F. . Baroreflex inhibition of cardiac sympathetic outflow is attenuated by angiotensin II in the nucleus of the solitary tract. **Neuroscience**, v. 103, n. 1, p. 153–160, 2001.
- BOVÉE, D. M. et al. Dietary salt modifies the blood pressure response to renin-angiotensin inhibition in experimental chronic kidney disease. **American Journal of Physiology-Renal Physiology**, v. 320, n. 4, p. 654–668, 1 abr. 2021.
- BRAMLAGE, P. et al. Hypertension in overweight and obese primary care patients is highly prevalent and poorly controlled. **American Journal of Hypertension**, v. 17, n. 10, p. 904–910, 2004.
- BRANDIS, A. et al. Age-dependent glomerulosclerosis and proteinuria occurring in rats of the Milan Normotensive Strain and not in rats of the Milan Hypertensive Strain. **Laboratory Investigation**, v. 55, n. 2, p. 234–243, 1986.
- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. DATASUS. Disponível em: <<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/defthtm.exe?sim/cnv/obt10.def>>. Acesso em: 5 out. 2021a.
- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Vigitel Brasil, 2016: Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico. **Ministério da Saúde**, 2019b.
- BRICARELLO, L. P. et al. Association between DASH diet (Dietary Approaches to Stop Hypertension)

and hypertension in adolescents: A cross-sectional school-based study. **Clinical Nutrition ESPEN**, v. 36, p. 69–75, 2020.

CALÒ, L. A. et al. Increased level of p63RhoGEF and RhoA/Rho kinase activity in hypertensive patients. **Journal of Hypertension**, v. 32, n. 2, p. 331–338, 2014.

CARBONE, L. Estimating mouse and rat use in American laboratories by extrapolation from Animal Welfare Act-regulated species. **Scientific Reports**, v. 11, n. 1, 2021.

CASTANIA, J. A. et al. Selective denervation of the aortic and carotid baroreceptors in rats. **Experimental Physiology**, v. 104, n. 9, p. 1335–1342, 2019.

CHARLES, L.; TRISCOTT, J.; DOBBS, B. Secondary Hypertension: Discovering the Underlying Cause. **American family physician**, v. 96, n. 7, p. 453–461, 2017a.

CHARLES, L.; TRISCOTT, J.; DOBBS, B. Secondary Hypertension: Discovering the Underlying Cause. **American family physician**, v. 96, n. 7, p. 453–461, 2017b.

CHEN, J.; CHEN, J.-K.; HARRIS, R. C. Angiotensin II induces epithelial-to-mesenchymal transition in renal epithelial cells through reactive oxygen species/Src/caveolin-mediated activation of an epidermal growth factor receptor-extracellular signal-regulated kinase signaling pathway. **Molecular and Cellular Biology**, v. 32, n. 5, p. 981–991, 2012.

CHEN, Y. et al. Gut dysbiosis contributes to high fructose-induced salt-sensitive hypertension in Sprague-Dawley rats. **Nutrition**, v. 75–76, n. 8, p. 11–76, jul. 2020.

CHUN-YI, N. et al. The role of repeatedly heated soybean oil in the development of hypertension in rats: Association with vascular inflammation. **International Journal of Experimental Pathology**, v. 93, n. 5, p. 377–387, 2012.

COLLISTER, J. P. et al. OVLT lesion decreases basal arterial pressure and the chronic hypertensive response to angii in rats on a high-salt diet. **Physiological Reports**, v. 1, n. 5, 2013.

CONN, P. M. **Animal Models for the Study of Human Disease: Second edition**. 2. ed. [s.l.: s.n.].

CONSTANTINO, P. B. et al. Exercise attenuates dexamethasone-induced hypertension through an improvement of baroreflex activity independently of the renin-angiotensin system. **Steroids**, v. 128, p. 147–154, 2017.

COSTA, J. V. et al. An analysis of risk factors for arterial hypertension in adolescent students | Análise de fatores de risco para hipertensão arterial em adolescentes escolares. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, v. 20, n. 2, p. 289–295, 2012.

CRACKOWER, M. A. et al. Regulation of Myocardial Contractility and Cell Size by Distinct PI3K-PTEN Signaling Pathways. **Cell**, v. 110, n. 6, p. 737–749, 2002.

CROWLEY, S. D. et al. Angiotensin II causes hypertension and cardiac hypertrophy through its receptors in the kidney. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 103, n. 47, p. 17985–17990, 2006.

CUFFEE, Y. et al. Psychosocial Risk Factors for Hypertension: an Update of the Literature. **Current Hypertension Reports**, v. 16, n. 10, 2014.

CUTHBERTSON, D. J.; WILDING, J. P. H. Metabolically healthy obesity: time for a change of heart? **Nature Reviews Endocrinology**, v. 17, n. 9, p. 519–520, 2021.

D'EMMANUELE DI VILLA BIANCA, R. et al. Hydrogen sulfide is involved in dexamethasone-induced hypertension in rat. **Nitric Oxide - Biology and Chemistry**, v. 46, p. 80–86, 2015.

DAHL, L. K. Effects of chronic excess salt feeding. Induction of self-sustaining hypertension in rats.

The Journal of experimental medicine, v. 114, p. 231–236, 1961.

DAHL, L. K.; HEINE, M.; TASSINARI, L. Effects of chronic excess salt ingestion. Further demonstration that genetic factors influence the development of hypertension: evidence from experimental hypertension due to cortisone and to adrenal regeneration. **The Journal of experimental medicine**, v. 122, n. 3, p. 533–545, 1965.

DAS, U. N. Molecular biochemical aspects of salt (sodium chloride) in inflammation and immune response with reference to hypertension and type 2 diabetes mellitus. **Lipids in Health and Disease**, v. 20, n. 1, 2021.

DE SOUZA GOMES DOS SANTOS, E.; DE SOUZA, O. F. Association of sleep duration and blood pressure in adolescents: A multicenter study. **American Journal of Hypertension**, v. 33, n. 1, p. 77–83, 2020.

DEL MAURO, J. S. et al. Effects of carvedilol or amlodipine on target organ damage in L-NAME hypertensive rats: their relationship with blood pressure variability. **Journal of the American Society of Hypertension**, v. 11, n. 4, p. 227–240, 2017.

DIBONA, G. F. Sympathetic nervous system and hypertension. **Hypertension**, v. 61, n. 3, p. 556–560, 2013.

DONG, N. et al. Function and regulation of corin in physiology and disease. **Biochemical Society Transactions**, v. 48, n. 5, p. 1905–1916, 2020.

DUCHATSCH, F. et al. Short-term exposure to dexamethasone promotes autonomic imbalance to the heart before hypertension. **Journal of the American Society of Hypertension**, v. 12, n. 8, p. 605–613, 2018.

DUPONT, J. C. et al. Selection of three strains of rats with spontaneously different levels of blood pressure. **Biomedicine / [publiee pour l'"A.A.I.C.I.G.]**, v. 19, n. 1, p. 36–41, 20 jan. 1973.

DZIELAK, D. J. Immune mechanisms in experimental and essential hypertension. **American Journal of Physiology - Regulatory Integrative and Comparative Physiology**, v. 260, n. 3 29-3, 1991.

ECKEL, N. et al. Transition from metabolic healthy to unhealthy phenotypes and association with cardiovascular disease risk across BMI categories in 90 257 women (the Nurses' Health Study): 30 year follow-up from a prospective cohort study. **The Lancet Diabetes and Endocrinology**, v. 6, n. 9, p. 714–724, 2018.

EHRET, G. B. et al. Genetic variants in novel pathways influence blood pressure and cardiovascular disease risk. **Nature**, v. 478, n. 7367, p. 103–109, 2011.

EHRET, G. B. et al. The genetics of blood pressure regulation and its target organs from association studies in 342,415 individuals. **Nature Genetics**, v. 48, n. 10, p. 1171–1184, 2016.

EL-SONBATY, Y. A. et al. Protocatechuic acid exhibits hepatoprotective, vasculoprotective, antioxidant and insulin-like effects in dexamethasone-induced insulin-resistant rats. **Biochimie**, v. 167, p. 119–134, 2019.

ESCH, E. W.; BAHINSKI, A.; HUH, D. Organs-on-chips at the frontiers of drug discovery. **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 14, n. 4, p. 248–260, 2015.

EZZATI, M. et al. Contributions of risk factors and medical care to cardiovascular mortality trends. **Nature Reviews Cardiology**, v. 12, n. 9, p. 508–530, 2015.

FALKNER, B. The Childhood Role in Development of Primary Hypertension. **American Journal of Hypertension**, v. 31, n. 7, p. 762–769, 2018.

FAN, L. et al. Impaired renal hemodynamics and glomerular hyperfiltration contribute to hypertension-

induced renal injury. **American Journal of Physiology - Renal Physiology**, v. 319, n. 4, p. F624–F635, 2020.

FEHRENBACH, D. J. et al. Salt-sensitive increase in macrophages in the kidneys of dahl SS rats. **American Journal of Physiology - Renal Physiology**, v. 317, n. 2, p. F361–F374, 2019.

FERNANDES, M. R.; PEDROSO, A. R. Animal experimentation: A look into ethics, welfare and alternative methods. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 63, n. 11, p. 923–928, 2017.

FERNANDES, R. et al. Sex differences in renal inflammation and injury in high-fat diet-fed Dahl salt-sensitive rats. **Hypertension**, v. 72, n. 5, p. E43–E53, 2018.

FISHER, L. D.; TUCKER, D. C. Air jet noise exposure rapidly increases blood pressure in young borderline hypertensive rats. **Journal of Hypertension**, v. 9, n. 3, p. 275–282, 1991.

FOGO, A. B. Glomerular hypertension, abnormal glomerular growth, and progression of renal diseases. **Kidney International, Supplement**, v. 57, n. 75, 2000.

FOLKOW, B. Physiological aspects of primary hypertension. **Physiological reviews**, v. 62, n. 2, p. 347–504, 1982.

FORRESTER, S. J. et al. Angiotensin II signal transduction: An update on mechanisms of physiology and pathophysiology. **Physiological Reviews**, v. 98, n. 3, p. 1627–1738, 2018.

FRANCESCA E.MOWRY et al. TLR4 and AT1R mediate blood-brain barrier disruption, neuroinflammation, and autonomic dysfunction in spontaneously hypertensive rats. **Pharmacological Research**, v. 174, p. 105, 2021.

FUCHS, F. D.; WHELTON, P. K. **High Blood Pressure and Cardiovascular DiseaseHypertension**, 2020.

FUJITA, T. Mechanism of salt-sensitive hypertension: Focus on adrenal and sympathetic nervous systems. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 25, n. 6, p. 1148–1155, 2014.

GÁBORIK, Z. et al. β -Arrestin- and Dynamin-Dependent Endocytosis of the AT 1 Angiotensin Receptor. **Molecular Pharmacology**, v. 59, n. 2, p. 239–247, 1 fev. 2001.

GAKIDOU, E. et al. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990-2016: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. **The Lancet**, v. 390, n. 10100, p. 1345–1422, 2017.

GANESAN, K.; SUKALINGAM, K.; XU, B. Impact of consumption and cooking manners of vegetable oils on cardiovascular diseases- A critical review. **Trends in Food Science and Technology**, v. 71, n. 245, p. 132–154, 2018.

GANTEN, D. et al. Species specificity of renin kinetics in transgenic rats harboring the human renin and angiotensinogen genes. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 89, n. 16, p. 7806–7810, 1992.

GHABEN, A. L.; SCHERER, P. E. Adipogenesis and metabolic health. **Nature Reviews Molecular Cell Biology**, v. 20, n. 4, p. 242–258, 2019.

GIBBS, R. A. et al. Genome sequence of the Brown Norway rat yields insights into mammalian evolution. **Nature**, v. 428, n. 6982, p. 493–520, 2004.

GILLIS, E. E. et al. Oxidative stress induces BH4 deficiency in male, but not female, SHR. **Bioscience reports**, v. 38, n. 4, p. 1–12, 2018.

GOHAR, E. Y. et al. Activation of G protein-coupled estrogen receptor 1 ameliorates proximal tubular

injury and proteinuria in Dahl salt-sensitive female rats. **American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**, v. 320, n. 3, p. R297–R306, 1 mar. 2021.

GOLDBLATT, H.; KAHN, J. R.; HANZAL, R. F. Studies on experimental hypertension ix. The effect on blood pressure of constriction of the abdominal aorta above and below the site of origin of the main renal arteries. **Journal of Experimental Medicine**, v. 69, n. 5, p. 649–674, 1939.

GOMEZ-SANCHEZ, E.; GOMEZ-SANCHEZ, C. E. The multifaceted mineralocorticoid receptor. **Comprehensive Physiology**, v. 4, n. 3, p. 965–994, 2014.

GOULD, A. B.; GREEN, D. Kinetics of the human renin and human substrate reaction. **Cardiovascular Research**, v. 5, n. 1, p. 86–89, 1971.

GRADEL, A. K. J. et al. Long-term diet-induced hypertension in rats is associated with reduced expression and function of small artery SKCa, IKCa, and Kir2.1 channels. **Clinical Science**, v. 132, n. 4, p. 461–474, 28 fev. 2018.

GRASSI, G. Renin-angiotensin-sympathetic crosstalks in hypertension: Reappraising the relevance of peripheral interactions. **Journal of Hypertension**, v. 19, n. 10, p. 1713–1716, 2001.

GRASSI, G. et al. Sympathetic mechanisms, organ damage, and antihypertensive treatment. **Current Hypertension Reports**, v. 13, n. 4, p. 303–308, 2011.

GRASSI, G.; MARK, A.; ESLER, M. The Sympathetic Nervous System Alterations in Human Hypertension. **Circulation Research**, v. 116, n. 6, p. 976–990, 2015.

GRASSI, G.; RAM, V. S. Evidence for a critical role of the sympathetic nervous system in hypertension. **Journal of the American Society of Hypertension**, v. 10, n. 5, p. 457–466, 2016.

GREBLA, R. C. et al. Prevalence and determinants of isolated systolic hypertension among young adults: The 1999-2004 US National Health and Nutrition Examination Survey. **Journal of Hypertension**, v. 28, n. 1, p. 15–23, 2010.

GREGG, E. W.; SHAW, J. E. Global health effects of overweight and obesity. **New England Journal of Medicine**, v. 377, n. 1, p. 80–81, 2017.

GROLLMAN, A. The effect of various hypotensive agents on the arterial blood pressure of hypertensive rats and dogs. **The Journal of pharmacology and experimental therapeutics**, v. 114, n. 3, p. 263–270, 1955.

GUO, G. B.; ABBOUD, F. M. Angiotensin II attenuates baroreflex control of heart rate and sympathetic activity. **American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology**, v. 15, n. 1, 1984.

GUO, L. et al. Angiotensin-(1-7) attenuates angiotensin II-induced cardiac hypertrophy via a Sirt3-dependent mechanism. **American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology**, v. 312, n. 5, p. H980–H991, 2017.

GUYTON, A. C. Long-term arterial pressure control: An analysis from animal experiments and computer and graphic models. **American Journal of Physiology - Regulatory Integrative and Comparative Physiology**, v. 259, n. 5, p. 28–5, 1990.

GUYTON, A. C. **Tratado de fisiologia médica**. 12. ed. [s.l.] Elsevier Brasil, 2011.

GUZIK, T. J. et al. Role of the T cell in the genesis of angiotensin II-induced hypertension and vascular dysfunction. **Journal of Experimental Medicine**, v. 204, n. 10, p. 2449–2460, 2007.

HALL, J. E. et al. Obesity, kidney dysfunction and hypertension: mechanistic links. **Nature Reviews Nephrology**, v. 15, n. 6, p. 367–385, 2019.

HARRISON, D. G. The Mosaic Theory revisited: Common molecular mechanisms coordinating diverse

organ and cellular events in hypertension. **Journal of the American Society of Hypertension**, v. 7, n. 1, p. 68–74, 2013.

HARRISON, D. G.; MARVAR, P. J.; TITZE, J. M. Vascular Inflammatory Cells in Hypertension. **Frontiers in Physiology**, v. 3, n. 2, p. 1–17, 2012.

HARSHFIELD, G. A. et al. Stress-induced sodium retention and hypertension: A review and hypothesis. **Current Hypertension Reports**, v. 11, n. 1, p. 29–34, 2009.

HARWANI, S. C. et al. Neurohormonal modulation of the innate immune system is proinflammatory in the prehypertensive spontaneously hypertensive rat, a genetic model of essential hypertension. **Circulation Research**, v. 111, n. 9, p. 1190–1197, 2012.

HASHIGUCHI, H. et al. Single and repeated environmental stress: Effect on plasma oxytocin, corticosterone, catecholamines, and behavior. **Physiology and Behavior**, v. 61, n. 5, p. 731–736, 1997.

HICKLIN, H. E. et al. Hypertension as a Road to Treatment of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. **Current Hypertension Reports**, v. 22, n. 10, 2020.

HIRSCH, J. S.; HONG, S. The Demystification of Secondary Hypertension: Diagnostic Strategies and Treatment Algorithms. **Current Treatment Options in Cardiovascular Medicine**, v. 21, n. 12, 2019.

HOJNÁ, S. et al. Antihypertensive and metabolic effects of empagliflozin in Ren-2 transgenic rats, an experimental non-diabetic model of hypertension. **Biomedicine and Pharmacotherapy**, v. 144, 2021.

HU, J. et al. Thromboxane A2 is involved in the development of hypertension in chronic kidney disease rats. **European Journal of Pharmacology**, v. 909, p. 125–134, 2021.

HU, L. et al. Microglia-Derived NLRP3 Activation Mediates the Pressor Effect of Prorenin in the Rostral Ventrolateral Medulla of Stress-Induced Hypertensive Rats. **Neuroscience Bulletin**, v. 36, n. 5, p. 475–492, 2020.

HUGHSON, M. D. et al. Associations of Glomerular Number and Birth Weight With Clinicopathological Features of African Americans and Whites. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 52, n. 1, p. 18–28, 2008.

IKEBE, M. Regulation of the function of mammalian myosin and its conformational change. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 369, n. 1, p. 157–164, 2008.

JIA, G. et al. Role of renin-angiotensin-aldosterone system activation in promoting cardiovascular fibrosis and stiffness. **Hypertension**, v. 72, n. 3, p. 537–548, 2018.

JULIUS, S.; MAJAHALME, S. The changing face of sympathetic overactivity in hypertension. **Annals of Medicine**, v. 32, n. 5, p. 365–370, 2000.

JURASCHEK, S. P. et al. Effects of Sodium Reduction on Energy, Metabolism, Weight, Thirst, and Urine Volume: Results from the DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension)-Sodium Trial. **Hypertension**, p. 723–729, 2020.

KANG, Y.-M. et al. Brain nuclear factor-kappa B activation contributes to neurohumoral excitation in angiotensin II-induced hypertension. **Cardiovascular Research**, v. 82, n. 3, p. 503–512, 2009.

KENNEDY, A. J. et al. Chemerin elicits potent constrictor actions via chemokine-like receptor 1 (CMKLR1), not G-protein-coupled receptor 1 (GPR1), in human and rat vasculature. **Journal of the American Heart Association**, v. 5, n. 10, 2016.

KERKELÄ, R.; ULVILA, J.; MAGGA, J. Natriuretic peptides in the regulation of cardiovascular physiology and metabolic events. **Journal of the American Heart Association**, v. 4, n. 10, 2015.

- KHADDAJ MALLAT, R. et al. The vascular endothelium: A regulator of arterial tone and interface for the immune system. **Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences**, v. 54, n. 7–8, p. 458–470, 2017.
- KIM, Y. G. et al. Sequential activation of the intrarenal renin-angiotensin system in the progression of hypertensive nephropathy in Goldblatt rats. **American Journal of Physiology - Renal Physiology**, v. 311, n. 1, p. F195–F206, 2016.
- KINSMAN, B. J.; NATION, H. N.; STOCKER, S. D. Hypothalamic Signaling in Body Fluid Homeostasis and Hypertension. **Current Hypertension Reports**, v. 19, n. 6, 2017.
- KLUKNAVSKY, M. et al. (–)-Epicatechin reduces the blood pressure of young borderline hypertensive rats during the post-treatment period. **Antioxidants**, v. 9, n. 2, 2020.
- KOMNENOV, D.; LEVANOVICH, P. E.; ROSSI, N. F. Hypertension associated with fructose and high salt: Renal and sympathetic mechanisms. **Nutrients**, v. 11, n. 3, 2019.
- KOPRDOVÁ, R.; CEBOVÁ, M.; KRISTEK, F. Long-term effect of losartan administration on blood pressure, heart and structure of coronary artery of young spontaneously hypertensive rats. **Physiological Research**, v. 58, n. 3, p. 327–335, 2009.
- KÜNG, C. F. et al. L-NAME hypertension alters endothelial and smooth muscle function in rat aorta: Prevention by trandolapril and verapamil. **Hypertension**, v. 26, n. 5, p. 744–751, 1995.
- LAN, C. et al. Curcumin prevents strokes in stroke-prone spontaneously hypertensive rats by improving vascular endothelial function. **BMC Cardiovascular Disorders**, v. 18, n. 1, 2018.
- LAZICH, I.; BAKRIS, G. L. Endothelin Antagonism in Patients with Resistant Hypertension and Hypertension Nephropathy. In: **Endothelin in Renal Physiology and Disease**. [s.l.: s.n.]. v. 172p. 223–234.
- LEE, H. et al. Cardiovascular Risk of Isolated Systolic or Diastolic Hypertension in Young Adults. **Circulation**, v. 141, n. 22, p. 1778–1786, 2020.
- LEE, M. A. E. et al. Physiological characterization of the hypertensive transgenic rat TGR(mREN2)27. **American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism**, v. 270, n. 6 33-6, p. 33–43, 1996.
- LENARCZYK, M. et al. Irradiation of the kidneys causes pathologic remodeling in the nontargeted heart: A role for the immune system. **FASEB BioAdvances**, v. 2, n. 12, p. 705–719, 2020.
- LEONG, X.-F. et al. Association of elevated blood pressure and impaired vasorelaxation in experimental Sprague-Dawley rats fed with heated vegetable oil. **Lipids in Health and Disease**, v. 9, n. 12, p. 189–197, 2010.
- LEONG, X. F. et al. Heated Palm Oil Causes Rise in Blood Pressure and Cardiac Changes in Heart Muscle in Experimental Rats. **Archives of Medical Research**, v. 39, n. 6, p. 567–572, 2008.
- LERMAN, L. O. et al. Animal Models of Hypertension: A Scientific Statement From the American Heart Association. **Hypertension**, v. 73, n. 6, p. 87–120, jun. 2019.
- LI, D.-J. et al. Dysfunction of the cholinergic anti-inflammatory pathway mediates organ damage in hypertension. **Hypertension**, v. 57, n. 2, p. 298–307, 2011.
- LI, L.-Q. et al. Establishment and evaluation of a reversible two-kidney, one-clip renovascular hypertensive rat model. **Experimental and Therapeutic Medicine**, v. 13, n. 6, p. 3291–3296, 2017.
- LI, L.; WANG, C.; GU, Y. Collagen IV, a promising serum biomarker for evaluating the prognosis of revascularization in a 2-kidney, 1-clip hypertensive rat model. **Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery**, v. 30, n. 3, p. 483–490, 2020.

- LI, N. et al. Associations of long-term exposure to ambient PM1 with hypertension and blood pressure in rural Chinese population: The Henan rural cohort study. **Environment International**, v. 128, p. 95–102, 2019.
- LIANG, B. et al. Effect of renal denervation on long-term outcomes in patients with resistant hypertension. **Cardiovascular Diabetology**, v. 20, n. 1, 2021.
- LIANG, Q. Redefining the roles of p38 and JNK signaling in cardiac hypertrophy: dichotomy between cultured myocytes and animal models. **Journal of Molecular and Cellular Cardiology**, v. 35, n. 12, p. 1385–1394, dez. 2003.
- LIGA, R. et al. Cardiac sympathetic dysfunction in left ventricular hypertrophy caused by arterial hypertension and degenerative aortic stenosis. **Journal of Nuclear Cardiology**, 2020.
- LIU, C. et al. Associations between ambient fine particulate air pollution and hypertension: A nationwide cross-sectional study in China. **Science of the Total Environment**, v. 584–585, p. 869–874, 2017a.
- LIU, M.-Y. et al. Association between psychosocial stress and hypertension: a systematic review and meta-analysis. **Neurological Research**, v. 39, n. 6, p. 573–580, 2017b.
- LIU, X.; RODRIGUEZ, C. J.; WANG, K. Prevalence and trends of isolated systolic hypertension among untreated adults in the United States. **Journal of the American Society of Hypertension**, v. 9, n. 3, p. 197–205, 2015.
- LUO, Y. et al. Association of ACE2 genetic polymorphisms with hypertension-related target organ damages in south Xinjiang. **Hypertension Research**, v. 42, n. 5, p. 681–689, 2019.
- MA, M. C. J. et al. Contribution of independent and pleiotropic genetic effects in the metabolic syndrome in a hypertensive rat. **PLoS ONE**, v. 12, n. 8, 2017.
- MARK, A. L. Selective leptin resistance revisited. **American Journal of Physiology - Regulatory Integrative and Comparative Physiology**, v. 305, n. 6, 2013.
- MARTÍN-GÁLVEZ, D. et al. Genome variation and conserved regulation identify genomic regions responsible for strain specific phenotypes in rat. **BMC Genomics**, v. 18, n. 1, 2017.
- MARVAR, P. J. et al. Central and peripheral mechanisms of T-lymphocyte activation and vascular inflammation produced by angiotensin II-induced hypertension. **Circulation Research**, v. 107, n. 2, p. 263–270, 2010.
- MASI, S.; ULIANA, M.; VIRDIS, A. Angiotensin II and vascular damage in hypertension: Role of oxidative stress and sympathetic activation. **Vascular Pharmacology**, v. 115, p. 13–17, 2019.
- MATSUOKA, H. et al. Hydrogen gas improves left ventricular hypertrophy in Dahl rat of salt-sensitive hypertension. **Clinical and Experimental Hypertension**, v. 41, n. 4, p. 307–311, 2019.
- MCCALLA, G. et al. Cadmium-induced hypertension is associated with renal myosin light chain phosphatase inhibition via increased T697 phosphorylation and p44 mitogen-activated protein kinase levels. **Hypertension Research**, v. 44, n. 8, p. 941–954, 2021.
- MELTON, E.; QIU, H. Interleukin-1 β in multifactorial hypertension: Inflammation, vascular smooth muscle cell and extracellular matrix remodeling, and non-coding rna regulation. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 16, 2021.
- MOHSEN IBRAHIM, M. Hypertension in Developing Countries: A Major Challenge for the Future. **Current Hypertension Reports**, v. 20, n. 5, 2018.
- MOLNAR, G. A. et al. Glucocorticoid-related signaling effects in vascular smooth muscle cells. **Hypertension**, v. 51, n. 5, p. 1372–1378, 2008.

- MONDACA-RUFF, D. et al. Hydrochlorothiazide Reduces Cardiac Hypertrophy, Fibrosis and Rho-Kinase Activation in DOCA-Salt Induced Hypertension. **Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics**, v. 26, n. 6, p. 724–735, 8 nov. 2021.
- MONTEZANO, A. C. et al. Oxidative stress and human hypertension: Vascular mechanisms, biomarkers, and novel therapies. **Canadian Journal of Cardiology**, v. 31, n. 5, p. 631–641, 2015.
- MOSES, S. R. et al. Vessel-on-a-chip models for studying microvascular physiology, transport, and function in vitro. **American Journal of Physiology - Cell Physiology**, v. 320, n. 4, p. C92–C105, 2021.
- MOULDER, J. E.; FISH, B. L.; COHEN, E. P. Impact of angiotensin II type 2 receptor blockade on experimental radiation nephropathy. **Radiation Research**, v. 161, n. 3, p. 312–317, 2004.
- MOULIN-MARES, S. R. A. et al. Association of uric acid with cardiovascular risk in Brazilian children and adolescents. **Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases**, v. 31, n. 1, p. 314–321, 2021.
- MUNTZEL, M. S. et al. Cafeteria diet increases fat mass and chronically elevates lumbar sympathetic nerve activity in rats. **Hypertension**, v. 60, n. 6, p. 1498–1502, 2012.
- NADAR, S.; BLANN, A. D.; LIP, G. Y. H. Endothelial dysfunction: Methods of assessment and application to hypertension. **Current Pharmaceutical Design**, v. 10, n. 29, p. 3591–3605, 2004.
- NAKAMURA, M.; SADOSHIMA, J. Mechanisms of physiological and pathological cardiac hypertrophy. **Nature Reviews Cardiology**, v. 15, n. 7, p. 387–407, 2018.
- NAKMAREONG, S. et al. Antioxidant and vascular protective effects of curcumin and tetrahydrocurcumin in rats with L-NAME-induced hypertension. **Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology**, v. 383, n. 5, p. 519–529, 2011.
- NALIVAIKO, E. Animal models of psychogenic cardiovascular disorders: What we can learn from them and what we cannot. **Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology**, v. 38, n. 2, p. 115–125, 2011.
- NEWTON-CHEH, C. et al. Genome-wide association study identifies eight loci associated with blood pressure. **Nature Genetics**, v. 41, n. 6, p. 666–676, 2009.
- NGUYEN, I. T. N. et al. Sodium thiosulfate improves renal function and oxygenation in L-NNA-induced hypertension in rats. **Kidney International**, v. 98, n. 2, p. 366–377, 2020.
- NIIRANEN, T. J. et al. Risk for hypertension crosses generations in the community: A multi-generational cohort study. **European Heart Journal**, v. 38, n. 29, p. 2300–2308, 2017.
- NISTA, F. et al. Sodium Intake and Target Organ Damage in Hypertension—An Update about the Role of a Real Villain. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 17, n. 8, p. 11–28, 19 abr. 2020.
- NORMAN, R. A.; COLEMAN, T. G.; DENT, A. C. Continuous monitoring of arterial pressure indicates sinoaortic denervated rats are not hypertensive. **Hypertension**, v. 3, n. 1, p. 119–125, 1981.
- O'DONAUGHY, T. L.; QI, Y.; BROOKS, V. L. Central action of increased osmolality to support blood pressure in deoxycorticosterone acetate-salt rats. **Hypertension**, v. 48, n. 4, p. 658–663, 2006.
- OH, J. et al. Macrophage secretion of miR-106b-5p causes renin-dependent hypertension. **Nature Communications**, v. 11, n. 1, p. 47–98, 23 dez. 2020.
- OKAMOTO, K.; AOKI, K. Development of a strain of spontaneously hypertensive rats. **JAPANESE CIRCULATION JOURNAL**, v. 27, n. 3, p. 282–293, 1963.

- OKAMOTO, K.; YAMORI, Y.; NAGAOKA, A. Establishment of the stroke prone spontaneously hypertensive rat (SHR). **Circulation Research**, v. 34, n. sup.1, p. 143–153, 1974.
- OLSEN, F. INFLAMMATORY CELLULAR REACTION IN HYPERTENSIVE VASCULAR DISEASE IN MAN. **Acta Pathologica Microbiologica Scandinavica Section A Pathology**, v. 80 A, n. 2, p. 253–256, 1972.
- OLSEN, F. TRANSFER OF ARTERIAL HYPERTENSION BY SPLENIC CELLS FROM DOCA-SALT HYPERTENSIVE AND RENAL HYPERTENSIVE RATS TO NORMOTENSIVE RECIPIENTS. **Acta Pathologica Microbiologica Scandinavica Section C Immunology**, v. 88 C, n. 1–6, p. 1–6, 1980.
- OLSEN, M. H. et al. A call to action and a lifecourse strategy to address the global burden of raised blood pressure on current and future generations: the Lancet Commission on hypertension. **The Lancet**, v. 388, n. 10060, p. 2665–2712, 2016.
- OSBORN, J. W. et al. Effect of subfornical organ lesion on the development of mineralocorticoid-salt hypertension. **Brain Research**, v. 1109, n. 1, p. 74–82, 2006.
- OTA, M.; FUJIO, K. Multi-omics approach to precision medicine for immune-mediated diseases. **Inflammation and Regeneration**, v. 41, n. 1, p. 23, 1 dez. 2021.
- OTTOLINI, M.; HONG, K.; SONKUSARE, S. K. Calcium signals that determine vascular resistance. **Wiley Interdisciplinary Reviews: Systems Biology and Medicine**, v. 11, n. 5, 2019.
- PAGE, I. H. The production of persistent arterial hypertension by cellophane perinephritis. **Journal of the American Medical Association**, v. 113, n. 23, p. 2046–2048, 1939.
- PAGE, I. H. Pathogenesis of arterial hypertension. **Journal of the American Medical Association**, v. 140, n. 5, p. 451–458, 1949.
- PAGLIAI, G. et al. Consumption of ultra-processed foods and health status: A systematic review and meta-Analysis. **British Journal of Nutrition**, v. 125, n. 3, p. 308–318, 2021.
- PARCHA, V. et al. Prevalence, Awareness, Treatment, and Poor Control of Hypertension Among Young American Adults: Race-Stratified Analysis of the National Health and Nutrition Examination Survey. **Mayo Clinic Proceedings**, v. 95, n. 7, p. 1390–1403, 2020.
- PAREDES, M. D. et al. Beneficial effects of different flavonoids on vascular and renal function in L-NAME hypertensive rats. **Nutrients**, v. 10, n. 4, 2018.
- PARKER, S. B. et al. AT 1 receptor inhibition does not reduce arterial wall hypertrophy or PDGF-A expression in renal hypertension. **American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology**, v. 278, n. 2, p. 613–622, 1 fev. 2000.
- PEACH, M. J.; CLINE JR., W. H.; WATTS, D. T. Release of adrenal catecholamines by angiotensin. II. **Circulation research**, v. 19, n. 3, p. 571–575, 1966.
- PECHÁŇOVÁ, O. et al. L-NAME-induced protein remodeling and fibrosis in the rat heart. **Physiological Research**, v. 48, n. 5, p. 353–362, 1999.
- PERCIE DU SERT, N. et al. The ARRIVE guidelines 2.0: updated guidelines for reporting animal research. **The Journal of Physiology**, v. 598, n. 18, p. 3793–3801, 14 set. 2020.
- PEZESHKI, Z.; NEMATBAKHSI, M. Renin-Angiotensin System Induced Secondary Hypertension: The Alteration of Kidney Function and Structure. **International Journal of Nephrology**, v. 2021, n. 1, p. 1–13, 4 out. 2021.
- PICHÉ, M.-E.; TCHERNOF, A.; DESPRÉS, J.-P. Obesity Phenotypes, Diabetes, and Cardiovascular Diseases. **Circulation Research**, p. 1477–1500, 2020.

- PINTO, Y. M.; PAUL, M.; GANTEN, D. Lessons from rat models of hypertension: From Goldblatt to genetic engineering. **Cardiovascular Research**, v. 39, n. 1, p. 77–88, 1998.
- POCH, E. et al. Molecular basis of salt sensitivity in human hypertension: Evaluation of renin-angiotensin-aldosterone system gene polymorphisms. **Hypertension**, v. 38, n. 5, p. 1204–1209, 2001.
- PODKOWIŃSKA, A.; FORMANOWICZ, D. Chronic kidney disease as oxidative stress-and inflammatory-mediated cardiovascular disease. **Antioxidants**, v. 9, n. 8, p. 1–54, 2020.
- PONS, Z. et al. Effect of low molecular grape seed proanthocyanidins on blood pressure and lipid homeostasis in cafeteria diet-fed rats. **Journal of Physiology and Biochemistry**, v. 70, n. 2, p. 629–637, 2014.
- PRAGER-KHOUTORSKY, M.; BOURQUE, C. W. Anatomical organization of the rat organum vasculosum laminae terminalis. **American Journal of Physiology - Regulatory Integrative and Comparative Physiology**, v. 309, n. 4, p. R324–R337, 2015.
- PREWITT, R. L.; CHEN, I. I.; DOWELL, R. F. Microvascular alterations in the one-kidney, one-clip renal hypertensive rat. **American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology**, v. 246, n. 5, p. 728–732, 1 maio 1984.
- PROVENCHER, P. H.; SALTIS, J.; FUNDER, J. W. Glucocorticoids but not mineralocorticoids modulate endothelin-1 and angiotensin II binding in SHR vascular smooth muscle cells. **Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology**, v. 52, n. 3, p. 219–225, 1995.
- PUGLIESE, G. et al. Development of diabetic nephropathy in the Milan normotensive strain, but not in the Milan hypertensive strain: Possible permissive role of hemodynamics. **Kidney International**, v. 67, n. 4, p. 1440–1452, 2005.
- PURI, V. N. Cadmium induced hypertension. **Clinical and Experimental Hypertension**, v. 21, n. 1–2, p. 79–84, 1999.
- RASMUSSEN, H. H. et al. Reversible Oxidative Modification: Implications for Cardiovascular Physiology and Pathophysiology. **Trends in Cardiovascular Medicine**, v. 20, n. 3, p. 85–90, 2010.
- RAUCHOVÁ, H. et al. Sex differences in blood pressure of aged ren-2 transgenic rats. **Physiological Research**, v. 69, n. 2, p. 245–252, 2020.
- RECKELHOFF, J. F. et al. Subpressor doses of angiotensin II increase plasma F2-isoprostanes in rats. **Hypertension**, v. 35, n. 1 II, p. 476–479, 2000.
- RECKELHOFF, J. F.; ALEXANDER, B. T. Reproducibility in animal models of hypertension: A difficult problem. **Biology of Sex Differences**, v. 9, n. 1, 2018.
- REN, J. et al. The role of potassium channels in chronic stress-induced brain injury. **Biological and Pharmaceutical Bulletin**, v. 44, n. 2, p. 169–180, 2021.
- RIBEIRO, M. O. et al. Chronic inhibition of nitric oxide synthesis: A new model of arterial hypertension. **Hypertension**, v. 20, n. 3, p. 298–303, 1992.
- RICCI, G. et al. Metabolic syndrome, hypertension, and nervous system injury: Epidemiological correlates. **Clinical and Experimental Hypertension**, v. 39, n. 1, p. 8–16, 2017.
- RIQUIER-BRISON, A. D. M. et al. The macula densa prorenin receptor is essential in renin release and blood pressure control. **American Journal of Physiology - Renal Physiology**, v. 315, n. 3, p. F521–F534, 2018.
- RODRIGUEZ-ITURBE, B.; PONS, H.; JOHNSON, R. J. Role of the immune system in hypertension. **Physiological Reviews**, v. 97, n. 3, p. 1127–1164, 2017.

- RODRÍGUEZ LÓPEZ, S. et al. Educational inequalities, urbanicity and levels of non-communicable diseases risk factors: evaluating trends in Argentina (2005–2013). **BMC Public Health**, v. 21, n. 1, 2021.
- ROSENFELD, C. R. et al. Differential sensitivity to angiotensin II and norepinephrine in human uterine arteries. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 97, n. 1, p. 138–147, 2012.
- ROSSI, M. A.; RAMOS, S. G.; PRADO, C. M. Chronic inhibition of nitric oxide synthase induces hypertension and cardiomyocyte mitochondrial and myocardial collagen remodelling in the absence of hypertrophy. **Journal of Hypertension**, v. 21, n. 5, p. 993–1001, 2003.
- ROSTAMZADEH, F. et al. Heterodimerization of apelin and opioid receptors and cardiac inotropic and lusitropic effects of apelin in 2K1C hypertension: Role of pERK1/2 and PKC. **Life Sciences**, v. 191, p. 24–33, 2017.
- RUDEMILLER, N. P. et al. Mutation of SH2B3 (LNK), a genome-wide association study candidate for hypertension, attenuates dahl salt-sensitive hypertension via inflammatory modulation. **Hypertension**, v. 65, n. 5, p. 1111–1117, 2015.
- RUSSELL, W. M. S.; BURCH, R. L. **The Principles of Humane Experimental Technique**. First ed. London: [s.n.].
- SAFAEIAN, L.; YEGDANEH, A.; MOBASHERIAN, M. The effect of Sargassum angustifolium ethanol extract on cadmium chloride-induced hypertension in rat. **Research Journal of Pharmacognosy**, v. 8, n. 1, p. 81–89, 2021.
- SALAMANCA, D. A.; KHALIL, R. A. Protein kinase C isoforms as specific targets for modulation of vascular smooth muscle function in hypertension. **Biochemical Pharmacology**, v. 70, n. 11, p. 1537–1547, 2005.
- SANUADE, O. A.; AWUAH, R. B.; KUSHITOR, M. Hypertension awareness, treatment and control in Ghana: a cross-sectional study. **Ethnicity and Health**, v. 25, n. 5, p. 702–716, 2020.
- SARTORI-VALINOTTI, J. C. et al. Sex differences in oxidative stress and the impact on blood pressure control and cardiovascular disease. **Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology**, v. 34, n. 9, p. 938–945, 2007.
- SHAN, Z.-Z.; DAI, S.-M.; SU, D.-F. Arterial baroreflex deficit induced organ damage in sinoaortic denervated rats. **Journal of Cardiovascular Pharmacology**, v. 38, n. 3, p. 427–437, 2001.
- SHARMA, B.; SINGH, N. Defensive effect of natrium diethyldithiocarbamate trihydrate (NDDCT) and lisinopril in DOCA–salt hypertension-induced vascular dementia in rats. **Psychopharmacology**, v. 223, n. 3, p. 307–317, 20 out. 2012.
- SHI, P. et al. Brain microglial cytokines in neurogenic hypertension. **Hypertension**, v. 56, n. 2, p. 297–303, 2010.
- SHIMADA, S. et al. Renal Perfusion Pressure Determines Infiltration of Leukocytes in the Kidney of Rats with Angiotensin II-Induced Hypertension. **Hypertension**, p. 849–858, 2020.
- SIMKO, F. et al. L-Arginine fails to protect against myocardial remodelling in L-NAME-induced hypertension. **European Journal of Clinical Investigation**, v. 35, n. 6, p. 362–368, 2005.
- SKOGSTRAND, T. et al. Identification of a common molecular pathway in hypertensive renal damage: Comparison of rat and human gene expression profiles. **Journal of Hypertension**, v. 33, n. 3, p. 584–596, 2015.
- SOLEZ, K.; RICHTER, G. W. Microembolic renal disease in rats induced with sephadex. **American Journal of Pathology**, v. 66, n. 1, p. 163–188, 1972.

- SORIGUER, F. et al. Hypertension is related to the degradation of dietary frying oils. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 78, n. 6, p. 1092–1097, 2003.
- SORRENTINO, M. J. The Evolution from Hypertension to Heart Failure. **Heart Failure Clinics**, v. 15, n. 4, p. 447–453, 2019.
- SURESH, K.; SHIMODA, L. A. Endothelial Cell Reactive Oxygen Species and Ca²⁺ Signaling in Pulmonary Hypertension. In: **Advances in Experimental Medicine and Biology**. [s.l.: s.n.]. v. 967p. 299–314.
- SVENDSEN, U. G. EVIDENCE FOR AN INITIAL, THYMUS INDEPENDENT AND A CHRONIC, THYMUS DEPENDENT PHASE OF DOCA AND SALT HYPERTENSION IN MICE. **Acta Pathologica Microbiologica Scandinavica Section A Pathology**, v. 84 A, n. 6, p. 523–528, 1976.
- TAIN, Y.-L. et al. Maternal citrulline supplementation prevents prenatal NG-nitro-L-arginine-methyl ester (L-NAME)-induced programmed hypertension in rats. **Biology of Reproduction**, v. 92, n. 1, p. 25–33, 2015.
- TANAKA, LEONARDO Y.; LAURINDO, F. R. Vascular remodeling: a redox-modulated mechanism of vessel caliber regulation. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 109, p. 11–21, 2017.
- TOKITA, Y. et al. Hypertension in the transgenic rat TGR(mRen-2)²⁷ may be due to enhanced kinetics of the reaction between mouse renin and rat angiotensinogen. **Hypertension**, v. 23, n. 4, p. 422–427, 1994.
- TOUYZ, R. M. Reactive oxygen species as mediators of calcium signaling by angiotensin II: Implications in vascular physiology and pathophysiology. **Antioxidants and Redox Signaling**, v. 7, n. 9–10, p. 1302–1314, 2005.
- TOUYZ, R. M. et al. Vascular Biology of Superoxide-Generating NADPH Oxidase 5 - Implications in Hypertension and Cardiovascular Disease. **Antioxidants and Redox Signaling**, v. 30, n. 7, p. 1027–1040, 2019.
- TOUYZ, R. M. et al. Oxidative Stress: A Unifying Paradigm in Hypertension. **Canadian Journal of Cardiology**, v. 36, n. 5, p. 659–670, 2020.
- TOUYZ, R. M.; BRIONES, A. M. Reactive oxygen species and vascular biology: Implications in human hypertension. **Hypertension Research**, v. 34, n. 1, p. 5–14, 2011.
- TOUYZ, R. M.; SCHIFFRIN, E. L. Ang II-stimulated superoxide production is mediated via phospholipase D in human vascular smooth muscle cells. **Hypertension**, v. 34, n. 4 II, p. 976–982, 1999.
- UIJL, E. et al. No evidence for brain renin–angiotensin system activation during DOCA-salt hypertension. **Clinical Science**, v. 135, n. 2, p. 259–274, 2021.
- VANEGAS, V. et al. Hypertension in Page (cellophane-wrapped) kidney is due to interstitial nephritis. **Kidney International**, v. 68, n. 3, p. 1161–1170, 2005.
- VARAGIC, J. et al. ACE2: Angiotensin II/angiotensin-(1-7) balance in cardiac and renal injury. **Current Hypertension Reports**, v. 16, n. 3, 2014.
- VEIGA, A. C. et al. Selective afferent renal denervation mitigates renal and splanchnic sympathetic nerve overactivity and renal function in chronic kidney disease-induced hypertension. **Journal of hypertension**, v. 38, n. 4, p. 765–773, 2020.
- VERANO-BRAGA, T. et al. ACE2 in the renin-angiotensin system. **Clinical Science**, v. 134, n. 23, p. 3063–3078, 2020.
- WELCH, W. J. et al. Nephron pO₂ and renal oxygen usage in the hypertensive rat kidney. **Kidney**

International, v. 59, n. 1, p. 230–237, jan. 2001.

WEST, J. B. Ibn al-Nafis, the pulmonary circulation, and the Islamic Golden Age. **Journal of Applied Physiology**, v. 105, n. 6, p. 1877–1880, 2008.

WHEATEN, S. A.; ZHANG, J.; STOUFFER, G. A. An Update on Catheter-Based Renal Denervation for the Treatment of Hypertension. **Current Cardiovascular Risk Reports**, v. 15, n. 10, p. 19, 5 out. 2021.

WILSON, C.; BYROM, F. B. RENAL CHANGES IN MALIGNANT HYPERTENSION. **The Lancet**, v. 233, n. 6024, p. 353–354, 1939.

WU, K. L. H.; CHAN, S. H. H.; CHAN, J. Y. H. Neuroinflammation and oxidative stress in rostral ventrolateral medulla contribute to neurogenic hypertension induced by systemic inflammation. **Journal of Neuroinflammation**, v. 9, 2012.

WU, M.-Y. et al. Effects of allisartan, a new at 1 receptor blocker, on blood pressure and end-organ damage in hypertensive animals. **Acta Pharmacologica Sinica**, v. 30, n. 3, p. 307–313, 2009.

WU, S. et al. Activation of the Cholinergic Anti-inflammatory Pathway Attenuated Angiotension II-Dependent Hypertension and Renal Injury. **Frontiers in Pharmacology**, v. 12, n. 2, p. 12–28, 17 mar. 2021.

XIE, Q. -Y. et al. Losartan reduces monocyte chemoattractant protein-1 expression in aortic tissues of 2K1C hypertensive rats. **International Journal of Cardiology**, v. 110, n. 1, p. 60–66, 2006.

XU, N. et al. Reactive oxygen species in renal vascular function. **Acta Physiologica**, v. 229, n. 4, p. 389–396, 8 ago. 2020.

XU, S. et al. Endothelial dysfunction in atherosclerotic cardiovascular diseases and beyond: From mechanism to pharmacotherapies. **Pharmacological Reviews**, v. 73, n. 3, p. 924–967, 2021.

YAGIL, C. et al. Genetic dissection of proteinuria in the Sabra rat. **Physiological Genomics**, v. 25, n. 1, p. 121–133, 2006.

YAGIL, Y.; YAGIL, C. Genetic basis of salt-susceptibility in the Sabra rat model of hypertension. **Kidney International**, v. 53, n. 6, p. 1493–1500, 1998.

YAN, L.-J.; ALLEN, D. C. Cadmium-Induced Kidney Injury: Oxidative Damage as a Unifying Mechanism. **Biomolecules**, v. 11, n. 11, p. 1575, 23 out. 2021.

YE, S. et al. Renal injury caused by intrarenal injection of phenol increases afferent and efferent renal sympathetic nerve activity. **American Journal of Hypertension**, v. 15, n. 8, p. 717–724, 2002.

YESIL-CELIKTAS, O. et al. Mimicking Human Pathophysiology in Organ-on-Chip Devices. **Advanced Biosystems**, v. 2, n. 10, 2018.

YILDIZ, M. et al. Left ventricular hypertrophy and hypertension. **Progress in Cardiovascular Diseases**, v. 63, n. 1, p. 10–21, 2020.

YLITALO, P. et al. Effects of varying sodium intake on blood pressure and renin-angiotensin system in subtotaly nephrectomized rats. **The Journal of Laboratory and Clinical Medicine**, v. 88, n. 5, p. 807–816, 1976.

YU, L. et al. Angiotensin-(1-5), an active mediator of renin-angiotensin system, stimulates ANP secretion via Mas receptor. **Peptides**, v. 86, p. 33–41, 2016.

ZELLER, T. et al. Transcriptome-wide analysis identifies novel associations with blood pressure. **Hypertension**, v. 70, n. 4, p. 743–750, 2017.

ZENG, J. et al. Two-kidney, two clip renovascular hypertensive rats can be used as stroke-prone rats. **Stroke**, v. 29, n. 8, p. 1708–1714, 1998.

ZHANG, C.-R. et al. Repeated electroacupuncture attenuating of apelin expression and function in the rostral ventrolateral medulla in stress-induced hypertensive rats. **Brain Research Bulletin**, v. 97, p. 53–62, 2013.

ZHANG, J. et al. Triptolide attenuates renal damage by limiting inflammatory responses in DOCA-salt hypertension. **International Immunopharmacology**, v. 89, n. 1, p. 107035, dez. 2020.

ZHANG, Y. et al. The antioxidant tempol prevents and partially reverses dexamethasone- induced hypertension in the rat. **American Journal of Hypertension**, v. 17, n. 3, p. 260–265, 2004.

ZHANG, Y. S. et al. Multisensor-integrated organs-on-chips platform for automated and continual in situ monitoring of organoid behaviors. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 114, n. 12, p. E2293–E2302, 2017.

ZHANG, Y.; SCARPACE, P. J. The role of leptin in leptin resistance and obesity. **Physiology and Behavior**, v. 88, n. 3, p. 249–256, 2006.

ZHOU, B. et al. Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. **The Lancet**, v. 398, n. 10304, p. 957–980, 2021a.

ZHOU, B. et al. **Global epidemiology, health burden and effective interventions for elevated blood pressure and hypertension** *Nature Reviews Cardiology*, 2021b.

ZUBCEVIC, J. et al. A Single Angiotensin II Hypertensive Stimulus Is Associated with Prolonged Neuronal and Immune System Activation in Wistar-Kyoto Rats. **Frontiers in Physiology**, v. 8, n. 10, p. 592, 31 ago. 2017.