Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho"
Faculdade de Ciências
Departamento de Educação Física
Programa Interinstitucional de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas
UFSCAR/UNESP

OS EFEITOS DO TREINAMENTO FÍSICO, ASSOCIADO AO PERINDOPRIL, NA RIGIDEZ ARTERIAL DE RATOS ESPONTANEAMENTE HIPERTENSOS.

Danyelle Siqueira Miotto– UNESP/Bauru
Orientadora: Sandra Lia do Amaral Cardoso – UFSCAR/UNESP e UNESP-Bauru

Danyelle Siqueira Miotto

OS EFEITOS DO TREINAMENTO FÍSICO, ASSOCIADO AO PERINDOPRIL, NA RIGIDEZ ARTERIAL DE RATOS ESPONTANEAMENTE HIPERTENSOS.

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa Interinstitucional de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde da Universidade Federal de São Carlos e Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" de Araraquara como requisito para a obtenção do título de **Mestre em Ciências Fisiológicas.**

Orientadora: Sandra Lia do Amaral Cardoso

Bauru

2019

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS

Centro de Ciências Biológicas e da Saúde
Programa Interinstitucional de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas

Folha de Aprovação

Assinaturas dos membros da comissão examinadora que avaliou e aprovou a Defesa de Dissertação de Mestrado da candidata Danyelle Siqueira Miotto, realizada em 27/03/2019:

Profa. Dra. Sandra Lia do Amaral Cardoso
UNESP

Prof. Dr. Jesus Carlos Andreo
USP

Profa. Dra. Marília Afonso Rabelo Buzalaf
USP

DEDICATÓRIA

A Deus por ter me guiado até aqui. Aos meus pais, meus alicerces estão comigo de forma incondicional, são aqueles que me ensinaram TUDO NA VIDA, a ser o que eu sou hoje. Aos meus tios Rute e Marcos, minha prima Nycole que sempre me apoiaram de maneira singular. Meu avô, meu melhor fã. E aquele que eu escolhi para viver pelo resto da vida, Vinicius, me apoia me escuta, às vezes opina, mas independentemente sempre esta comigo em TODAS AS HORAS.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente ao programa interinstitucional de Pós-graduação em Ciências Fisiológicas UFCAR/UNESP e a todos os envolvidos, como todos os professores, e profissionais administrativos que me auxiliaram até o final.

Fundação de Amparo e Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), projeto 2017/ 00509-1. “O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001”. Agradeço a CAPES pelo apoio financeiro durante o mestrado número do processo 1692103 (2017-2019).

A Prof(a) Dra. Marília Buzalaf por abrir o laboratório para que pudéssemos realizar essa análise de proteômica muito importante para nosso projeto e a sua aluna de doutorado Aline Dionísio por todo suporte e ensinamento, durante too o processo de prepação do tecido, que foram extremamente importantes para que eu conseguisse finalizar a proteômica. Foi realizada no Departamento de Bioquímica, FOB/USP- Bauru e disponibilidade em me ensinar e esclarecer todas as dúvidas que sugiram durante esse processo.

Ao Prof. Dr. Carlos Vicentini por também abrir as portas do seu laboratório (LAMOA) na UNESP – Bauru, departamento de biologia, e aos seus alunos Thales, Diego, Mario, e Mateus que se disponibilizaram um pouco do seu tempo para me auxiliar na execução e interpretação das análises histológicas, como também o Prof. Dr. Anderson Zago por disponibilizar o laboratório e também o Aluno André Jacomini para nos ajudar a realizar a dosagem de nitrito e nitrato do plasma sanguíneo.

Claro que não poderia deixar de agradecer aos meus AMIGOS do laboratório LEFEX, cada um de uma maneira mais que especial fizeram parte dessa etapa da minha vida, tento por meio de uma palavra descrever oque cada um representou nesses dois anos, sendo isso muito difícil, mas acredito que são palavras que descrevem um momento que amadureci com cada um, de maneira diferente. O Vinicius, companheiro, Lidieli, surpresas, e Francine, segurança. Além de que vão ficar gravados e guardados de maneira muito especial em meu coração. Não poderia deixar de agradecer à Prof(a) Dra. Dulce V. B. Sartori, por ter me estimulado a fazer iniciação científica mesmo diante de todas as

dificuldades de uma faculdade particular, e sempre me estimular a seguir a área acadêmica quando soube o meu interesse nessa carreira. A partir dela conheci o “Prof” Anderson Macedo, a qual eu tive a oportunidade de auxiliar em aulas práticas, e desde então tomar mais conhecimento sobre mestrado/doutorado, se dispôs a me apresentar ao laboratório, por tudo isso e muito mais, sou imensamente grata. Obrigada a todos, por TUDO.

Agradecer imensamente a prof (a). Assoc. Sandra Lia do Amaral Cardoso, por primeiramente abrir as portas do laboratório para mim, desde o início sempre se prontificou a me ajudar, esclarecer, instruir, em todos os aspectos do que seria um laboratório experimental muito obrigada pro todo esse apoio, essencial para que eu pudesse conseguir passar no exame, ingressar no mestrado e concluir essa etapa. Muito obrigada por toda a paciência e ensinamentos.

A minha mãe Else e meu pai Miotto, que sempre estiveram na minha retaguarda para que eu pudesse buscar meus sonhos, que me apoiaram a todo o momento durante esses dois anos de mestrado. Aqueles que eu AMO muito.

Meus tios Rute e Marcos como também minha prima Nycole, que sempre estavam ali no final de semana muitas conversas, chocolates e filme, sempre me apoiaram e me escutaram.

E por fim, mas claro que não menos importante, meu noivo Vinicius, que me apoiou todo o tempo, fez macarrões de quartas-feiras, meu dia mais puxado, e de quebra ainda me ouvir falar muito sobre tudo que aconteceu durante o dia enquanto assistíamos ao jogo na TV. Eu AMO VOCÊ, obrigada por esta comigo todo o tempo, por me estimular em tudo, por simplesmente me fazer tão feliz.

Enfim, eu gostaria de agradecer muito mais, encher de muitas palavras esses agradecimentos, mas nenhuma palavra explicaria com exatidão toda a gratidão que tenho por cada um. MUITO OBRIGADA!

RESUMO

A hipertensão arterial (HA) é uma doença complexa e multifatorial, considerada um dos principais fatores de risco de doenças cardiovasculares. Em sua fase crônica, é mantida principalmente por alterações estruturais nos vasos que contribuem para aumentar a resistência vascular. As alterações nas propriedades elásticas intrínsecas da parede do vaso contribuem para determinar a rigidez arterial, a qual vem sendo considerada um importante preditor de mortalidade cardiovascular. Os inibidores da enzima conversora de angiotensina (iECA) vêm sendo utilizados para melhorar a complacência dos vasos, no entanto, pouco se sabe sobre o uso dos iECA, associados ou não ao treinamento físico (TF) aeróbio, na melhora da rigidez arterial em animais hipertensos. A hipótese deste estudo foi que o TF, associado ao tratamento com perindopril, poderia melhorar a rigidez arterial e a pressão arterial (PA) dos SHR, quando comparados aos tratamentos isolados. O objetivo geral desse trabalho foi verificar os mecanismos induzidos pelo TF aeróbio, associado ou não ao tratamento com perindopril que podem contribuir para o remodelamento da aorta e do VE de SHR e, consequentemente, melhorar rigidez arterial e pressão arterial. Foram utilizados 49 SHR (200-300g) separados aleatoriamente em 4 grupos: 1/ sedentário controle (SC, n=12) 2/ sedentário perindopril (SP, n=10, sedentários e tratados com perindopril, 3mg/kg por dia, via gavagem) 3/ treinados controle (TC, n=13, submetidos a TF aeróbio em esteira por 60 dias), 4/ treinado perindopril (TP, n=14, submetidos a TF aeróbio e tratados com perindopril). Todos os grupos controles receberam tratamento com água e 10 ratos Wistar foram usados com controle normotenso. Semanalmente foi aferida a pressão arterial de cauda dos ratos. A rigidez arterial foi avaliada pela medida de velocidade de onda de pulso (VOP). Após análises de PA direta, do balanço autonômico e barroreflexo espontâneo, a artéria aorta foi retirada para análise proteômica e os tecidos musculares (sóleo, SOL e ventrículo esquerdo, VE) para as análises histológicas. Os SHR sedentários (SC), apresentavam peso corporal (-26,51%) e o peso do SOL (-26%) menor quando comparados aos ratos wistar, entretanto os valores de PAS, PAD e PAM encontravam-se elevados (+69,61, 62,33% e 63,53% respetivamente). Da mesma forma, a VOP (+49,35%) e a atividade nervosa simpática para os vasos (+64,33%) era maior quando comparadas com os wistar. Os SC apresentavam menores valores de efetividade de bradicardia reflexa (GAIN UP , -43,70%) e da somatória das respotas de bradicardia e taquicardia reflexas (GAIN ALL, -42,47%), quando comparado com os wistar. A densidade de colágeno encontrava-se aumentada (+136,80%) nos ratos SC, enquanto que a razão C:F (+24,34%) se apresentava maior nos wistar. A VOP estava aumentada nos SHR e o tratamento com perindopril e/ou o TF foram eficazes em reduzí-la (-36%, -21% e -46%, para SP, TC e TP, respectivamente, $p<0,05$), comparados ao SC. Os valores de AST da camada média das arteríolas da musculatura esquelética também estavam menores nos grupos SP (-59%), TC (-55 %) e TP (-44%), comparados ao SC. Adicionalmente, a densidade de colágeno no VE dos SHR também estava reduzida após tratamento com perindopril (-53%), TF (-46%) ou associação (-52%). Somente os grupos treinados apresentaram maior razão de capilares/fibras (+63,57% e +36,52%, para TC e TP respectivamente). A atividade nervosa simpática para os vasos estava menor nos grupos treinados. A análise proteômica permitiu sugerir que algumas proteínas que estavam supraregulada pelo tratamento farmacológico foram contrabalanceadas pelo TF, por vias diferentes. Os principais resultados desse estudo sugerem que a melhora da rigidez arterial após TF aeróbio parece estar associada com uma redução da atividade do sistema renina angiotensina, uma vez que os resultados foram semelhantes aqueles encontrados após tratamento com perindopril. Apesar das respostas funcionais serem semelhantes, os resultados da proteômica sugerem que os diferentes tratamentos modulam vias diferentes de proteínas. A redução de rigidez arterial parece estar também associada com alterações locais e neurais presentes na microcirculação da musculatura esquelética e a associação das duas estratégias não apresentou efeito sinérgico na redução da VOP ou PA nos SHR, no entanto, somente os animais treinados apresentaram angiogênese na musculatura esquelética.

Palavras chaves: Inibidores da ECA, velocidade de onda de pulso, exercício físico, hipertensão arterial.

ABSTRACT

Hypertension (HT) is a complex and multifactorial disease considered one of the main risk factor for cardiovascular diseases. It is maintained mainly by structural changes in vessels that contribute to increase vascular resistance. Changes in the intrinsic elastic properties of the vessel wall contribute to determine arterial stiffness and may compromise vessel functioning. Currently, arterial stiffness has been considered an important predictor of cardiovascular mortality. Among the antihypertensive treatments, angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEi) have been used to improve vessel compliance, however, almost nothing is known about the use of ACEi, associated or not with aerobic TF, on the improvement of arterial stiffness in hypertensive animals. We hypothesized that T associated with perindopril could improve arterial stiffness and HT higher than isolated treatments. Therefore, the aim of this study was to investigate the effects of aerobic T, associated or not with perindopril treatment on arterial stiffness, arterial pressure and cardiac remodeling in spontaneously hypertensive rats (SHR). 49 SHR (200-300g) were randomly allocated into 4 groups: 1 / sedentary control (SC, n = 12) 2 / sedentary treated with perindopril (SP, n = 10, 3 mg / kg per day, by gavage) 3 / trained control (TC, n = 13, which underwent treadmill aerobic exercise per 60 days), 4 / trained perindopril (TP, n = 14, which underwent aerobic TF and were treated with perindopril). Ten wistar rats were used as normotensive control. Weekly tail pressure measurements were measured. At the end of experimental protocol, pulse wave velocity (PWV) was performed to analyze arterial stiffness. After measurement of direct arterial pressure (AP), autonomic balance and barroreflex analysis, aorta artery was removed for proteomic analysis and muscle tissues (soleus and left ventricle) for histological analyses. The sedentary hypertensive rats (SC) presented lower body weight (-26.51%) and lower SOL weight (-26%) compared to wistar rats. However, hemodynamic values of SBP, DBP and MAP were elevated (+ 69.61%, 62.33% and 63.53% respectively), as well as VOP (+ 49.35%) and sympathetic nerve activity for vessels (+ 64.33%) when compared to wistar. Spontaneous (non-pharmacological) barroreflex analysis of SC had values of reflex bradycardia (GAIN UP, -43.70%), as well as the sum of reduced reflex bradycardia and reflex tachycardia (GAIN ALL, -42.47%), when compared to wistar. The histological analysis of collagen density was increased (+ 136.80%) in SC rats, whereas C: F (+ 24.34%) was higher in wistar. PWV was higher and treatment with perindopril and / or T were able to reduce it in SHR (-36%, -21% and -46%, for SP, TF and TP, respectively), compared with SC. Media wall AST values were also reduced in the SP (-59%), TC (-55%) and TP (-44%) groups, compared with SC. In addition, LV collagen density was reduced after perindopril (-53%), T (-46%) and its association (-52%). Only trained groups presented higher values of capillary-to-fiber ratio (64% and 37%, for TC and TP respectively). Sympathetic nervous activity to the vessels was also reduced only after T. Proteomic analysis suggested that some proteins that were up regulated after perindopril, were contra balanced by T, through different pathways. Results of this study suggest that reduction of arterial stiffness induced by T maybe associated with renin angiontensin system, since reduction were similar to those after perindopril treatment. Besides functional responses were similar, proteomic results suggest that both strategies act through different protein pathway. Improvements of arterial stiffness may be also associated with local and neural skeletal muscle microcirculation alterationsand both treatments did not determine synergic responses.

keywords: ACE inhibitors, pulse wave velocity, physical training/exercise, hypertension.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Linha do tempo do desenho experimental. TEM, Teste de esforço máximo, Pressão Arterial Caudal, pressão arterial de calda, VOP, velocidade da onda de pulso, PA, pressão arterial.....25

Figura 2. Valores de peso do músculo sóleo, normalizados pelo tamanho da tíbia, em todos os grupos analisados: Sedentário Controle (n=12), Sedentário Perindopril (n=9), Treinado Controle. (n=12), Treinado Perindopril (n=11), - - - - - Linha representativa / ilustrativa do grupo normotenso wistar (n=8).....37

Figura 3. Valores de peso do coração, normalizados pelo tamanho da tíbia, em todos os grupos analisados: Sedentário Controle (n=12), Sedentário Perindopril (n=9), Treinado Controle. (n=12), Treinado Perindopril (n=11). - - - - Linha representativa / ilustrativa do grupo wistar (n=8). Significância: * *vs* controle; + *vs* sedentário, p<0,05.....38

Figura 4. Valores de delta do teste de capacidade máxima (TEM, s) nos grupos analisados: Sedentário Controle (n=12), Sedentário Perindopril (n=10), Treinado Controle. (n=13), Treinado Perindopril (n=14). - - - - - Linha representativa / ilustrativa do grupo wistar (n=8). Significância: + *vs* sedentário, p<0,05.Pressão arterial caudal , significância : # *vs* início , * *vs* controle , + sedentário.....38

Figura 5 . Valores de Pressão arterial sistólica (PAS), Pressão arterial diastólica (PAD), Pressão arterial média (PAM) e Frequência cardíaca (FC) nos 4 grupos analisados: Sedentário Controle (n=11), Sedentário Perindopril (n=8), Treinado Controle. (n=8), Treinado Perindopril (n=10). - - - - - Linha representativa / ilustrativa do grupo wistar (n=8). Correlação de Pearson entre tempo no teste e PAS entre SC e TP. Significância: * *vs* controle; + *vs* sedentário, **&&** correlação, p<0,05.....39

Figura 6. Valores de velocidade da onda de pulso (VOP, m/s) nos 4 grupos analisados: Sedentário Controle (n=11), Sedentário Perindopril (n=10), Treinado Controle. (n=11), Treinado Perindopril (n=14). - - - - - Linha representativa / ilustrativa do grupo wistar (n=8). Correlação de Spearman entre tempo de teste e velocidade de onda de pulso e velocidade de onda de pulso e pressão arterial sistólica. Significância: * *vs* controle; + *vs* sedentário, **&&** correlação, p<0,05.....40

Figura 7. Valores de Ondas de Baixa Frequência (LF); Ondas de Alta Frequência (HF); Balanço autonômico LF/HF nos 4 grupos analisados: Sedentário Controle (n=08), Sedentário Perindopril (n=05), Treinado Controle. (n=08), Treinado Perindopril (n=09). - - - - - Linha representativa / ilustrativa do grupo wistar (n=8).....41

Figura 8. Valores da atividade nervosa simpática para os vasos (Lf abs, $mmHg^2$) nos 4 grupos analisados: Sedentário Controle (n=08), Sedentário Perindopril (n=05), Treinado Controle. (n=08), Treinado Perindopril (n=09). - - - - - Linha representativa / ilustrativa do grupo wistar (n=8). Grupos Correlacionados (Spearman): SC/ SP. Significância: * *vs* controle; + *vs* sedentário, **&** correlação, p<0,05.....41

Figura 9. Valores da atividade do barorreflexo espontâneo (*GAIN UP*, *GAIN DOWN* e *GAIN ALL*) nos 4 grupos analisados: Sedentário Controle (n=09), Sedentário Perindopril (n=05), Treinado Controle. (n=07), Treinado Perindopril (n=10). - - - - - - Linha representativa / ilustrativa do grupo wistar (n=8). Significância: * *vs* controle, p<0,05.....42

Figura 10. Valores de área de densidade de colágeno nos 4 grupos analisados: Sedentário Controle (n=12), Sedentário Perindopril (n=09), Treinado Controle. (n=12), Treinado Perindopril (n=11). - - - - - Linha representativa / ilustrativa do grupo wistar (n=8). Grupos Correlacionados (Pearson): Significância: * *vs* controle, + *vs* sedentário, $ *vs* sedentário controle, **&** correlação, p<0,05.....42

Figura 11. Cortes histológicos (7 µm) do ventrículo esquedro, representativos de cada grupo sedentário controle (SC) sedentário perindopril (SP), treinado controle (TC) e treinado perindopril (TP), com aumento de 20x e coloração com Picrossírius Red. Em amarelo destaca-se a musculatura cardíaca e em vermelho a marcação de colágeno.....43

Figura 12. Cortes histológicos transversais do músculo sóleo, corados com Hematoxilina e Eosina. Imagens de arteríolas grandes (41-100µm), representativas para cada grupo: sedentário controle (SC) sedentário perindopril (SP), treinado controle (TC) e treinado perindopril (TP) com aumento de 40x.....47

Figura 13. Valores de área de secção transversa externa (AST ext. µm) e diâmetro externo (Diâm. ext. µm) nas arteríolas grandes (1001-6000 µm) nos 4 grupos: Sedentário Controle (n=06), Sedentário Perindopril (n=07),Treinado Controle. (n=08), Treinado Perindopril (n=6). - - - - - Linha representativa / ilustrativa do grupo wistar (n=8). Significância: * *vs* controle, + *vs* sedentário. p<0,05.....47

Figura 14. Valores de área de secção transversa externa (AST int.) e diâmetro interno (Diâm. int) nas arteríolas grandes (1001-6000 µm) nos 4 grupos: Sedentário Controle (n=06), Sedentário Perindopril (n=07), Treinado Controle. (n=08), Treinado Perindopril (n=6). - - - - - Linha representativa / ilustrativa do grupo wistar (n=8). Significância: + *vs* sedentário. p<0,05.....48

Figura 15. Valores de área de secção transversa da camada média (AST camada média), Espessura da parede e razão parede/luz (parede/luz), nos seguintes grupos: Sedentário Controle (n=06), Sedentário Perindopril (n=07), Treinado Controle. (n=08), Treinado Perindopril (n=6). - - - - - Linha representativa / ilustrativa do grupo wistar (n=8). Grupos Correlacionados (Spearman): SC/ SP/ TC/ TP. Significância: * *vs* controle, + *vs* sedentário, **&** correlação, p<0,05.....49

Figura 16. Valores de razão capilar fibra (C:F n/mm^2) e densidade capilar no SOL (n/mm^2), nos seguintes grupos: Sedentário Controle (n=11), Sedentário Perindopril (n=09), Treinado Controle. (n=11), Treinado Perindopril (n=11). - - - - - Linha representativa / ilustrativa do grupo wistar (n=8). Significância: * *vs* controle, + *vs* sedentário. p<0,05.....49

Figura 17. Ilustra as distribuições das proteínas identificadas com a expressão no grupo de comparação SC x WISTAR. As categorias são apresentadas e embasadas na ontologia gênica de acordo com o componente celular de que participam, fornecida pelo software Cytoscape ® v.3.7.0. Somente Termos significativos foram utilizados e a distribuição foi feita de acordo com a porcentagem genes associados por categoria. Os números de acesso das proteínas foram disponibilizados pelo UNIPROT. Enquanto a ontologia gênica foi analisada pelo plugging Cluego® do software Cytoscape® (BINDEA, GALON E MLECNIK, 2013).....51

Figura 18. Subnetwork criada pelo *JactiveModules* para estabelecer a interação entre as proteínas identificadas e demonstrando a diferença de expressão da comparação SC x WISTAR. As cores preenchendo as bolinhas indica essa diferença de expressão com o seu código de acesso. O rosa claro indica *down regulation*, o verde claro *up regulation.*

Aquelas em cinza indicam as proteínas, e os respectivos códigos de acesso que são de interação fornecida pelo CYTOSCAPE, as quais não foram identificadas no presente estudo. Já as verdes e vermelhas são classificadas como próprias de cada grupos da comparação (SC e WISTAR respectivamente).....53

Figura 19. Ilustra as distribuições das proteínas identificadas com a expressão no grupo de comparação SP x SC. As categorias são apresentadas e embasadas na ontologia gênica de acordo com o componente celular de que participam, fornecida pelo software Cytoscape ® v.3.7.0. Somente Termos significativos foram utilizados e a distribuição foi feita de acordo com a porcentagem genes associados por categoria. Os números de acesso das proteínas foram disponibilizados pelo UNIPROT. Enquanto a ontologia gênica foi analisada pelo plugging Cluego® do software Cytoscape® (BINDEA, GALON E MLECNIK, 2013).....56

Figura 20. Ilustra as distribuições das proteínas identificadas com a expressão no grupo de comparação TC x SC. As categorias são apresentadas e embasadas na ontologia gênica de acordo com o componente celular de que participam, fornecida pelo software Cytoscape ® v.3.7.0. Somente Termos significativos foram utilizados e a distribuição foi feita de acordo com a porcentagem genes associados por categoria. Os números de acesso das proteínas foram disponibilizados pelo UNIPROT. Enquanto a ontologia gênica foi analisada pelo plugging Cluego® do software Cytoscape® (BINDEA, GALON E MLECNIK, 2013).....57

Figura 21. Subnetwork criada pelo *JactiveModules* para estabelecer a interação entre as proteínas identificadas e demonstrando a diferença de expressão da comparação *SP X TC.* As cores preenchendo as bolinhas indica essa diferença de expressão com o seu código de acesso. o verde claro *up regulation.* Aquelas em cinza indicam as proteínas, e os respectivos códigos de acesso que são de interação fornecida pelo CYTOSCAPE, as quais não foram identificadas no presente estudo. Já as verdes e vermelhas são classificadas como próprias dos grupos da comparação (SP e TC respectivamente).....59

Figura 22. Subnetwork criada pelo *JactiveModules* para estabelecer a interação entre as proteínas identificadas e demonstrando a diferença de expressão da comparação *TC X SC.* As cores preenchendo as bolinhas indica essa diferença de expressão com o seu código de acesso. O rosa claro indica as proteínas *down regulation* e o verde claro *up regulation.* Aquelas em cinza indicam as proteínas, e os respectivos códigos de acesso que são de interação fornecida pelo CYTOSCAPE, as quais não foram identificadas no presente estudo. Já as verdes e vermelhas são classificadas como próprias dos grupos da comparação (TC X SC respectivamente).....60

Figura 23. Ilustra as distribuições das proteínas identificadas com a expressão no grupo de comparação TP x SC. As categorias são apresentadas e embasadas na ontologia gênica de acordo com o componente celular de que participam, fornecida pelo software Cytoscape ® v.3.7.0. Somente Termos significativos foram utilizados e a distribuição foi feita de acordo com a porcentagem genes associados por categoria. Os números de acesso das proteínas foram disponibilizados pelo UNIPROT. Enquanto a ontologia gênica foi analisada pelo plugging Cluego® do software Cytoscape® (BINDEA, GALON E MLECNIK, 2013).....62

Figura 24. Subnetwork criada pelo *JactiveModules* para estabelecer a interação entre as proteínas identificadas e demonstrando a diferença de expressão da comparação *TP X SC.* As cores preenchendo as bolinhas indica essa diferença de expressão com o seu código de acesso. O rosa claro indica as proteínas *down regulation* e o verde claro *up*

regulation. Aquelas em cinza indicam as proteínas, e os respectivos códigos de acesso que são de interação fornecida pelo CYTOSCAPE, as quais não foram identificadas no presente estudo. Já as verdes e vermelhas são classificadas como próprias dos grupos da comparação (TP X SC respectivamente).....64

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Comparação das variáveis antropométricas, de capacidade física, hemodinâmicas, autonômicas e morfométricas entre os animais hipertensos (SHR) e normotensos (Wistar).....36

Tabela 2. Valores de peso corporal inicial e final dos ratos SHR.....37

Tabela 3. Análises morfométricas nas arteríolas classificadas como pequenas (10-25µm) quanto ao Diâm. Ext., arteríolas classificadas como média (26-40µm) e arteríolas classificadas como grande (41-100µm).....44

Tabela 4. Análises morfométricas nas arteríolas classificadas como pequenas (10-25µm Diâm. Ext), nos grupos SC SP, TC, e TP.....45

Tabela 5. Análises morfométricas nas arteríolas classificadas como média (26-40µm, diâm. ext.) nos grupos SC SP, TC, e TP.....46

LISTA DE ABREVIATURAS

ANG II- Angiotensina II
ANS- Sistema Nervoso Autonômico
AST- Área de Secção Transversa
AST ext. – Área de Secção Transversa Externa
AST int.- Área de Secção Transversa Interna
C: F- Razão Capilar Fibra
Diâm. ext.- Diâmetro Externo
Diâm. int.- Diâmetro Interno
ECA- Enzima Conversora Angiotensina
EPM- Erro Padrão da Média
FC- Frequência Cardíaca
GAIN DOWN- Taquicardia Reflexa
GAIN UP- Bradicardia Reflexa
HA- Hipertensão Arterial
HE- Hematoxilina / Eosina
HF- Onda de Alta Frequência
IC- Insuficiência Cardíaca
iECA- Inibidor Enzima Conversora Angiotensina
IP- Índice de Pulso
LF abs- Atividade Simpática para os Vasos
LF- Onda de Baixa Frequência
LF/HF- Balanço Autonômico
NO- Oxido Nitrico
PA Caudal- Pressão Arterial Caudal
PA- Pressão Arterial
PAD- Pressão Arterial Diastólica
PAM- Pressão Arterial Média
PAS- Pressão Arterial Sistólica
PC- Peso Corporal
SC- Sedentário Controle
SHR- Ratos Espontâneamente Hipertenso
SOL- Sóleo
SP- Sedentário Perindopril
TC- Treinado Controle
TEM- Teste de Esforço Máximo
TF- Treinamento Físico
TP- Treinado Perindopril
VE- Ventrículo Esquerdo
VOP- Velocidade de Onda de Pulso

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO/REFERENCIAL TEÓRICO.....16
1.1. Sistema Cardiovascular, Rigidez Arterial e Hipertensão Arterial.....16
1.2. Tratamento Farmacológico.....18
1.3. Treinamento Físico.....21
2. HIPÓTESES..... 23
3. OBJETIVO GERAL.....24
3.1. Objetivo Específico.....24
3.1.1. Análise da velocidade da onda de pulso (VOP).....24
3.1.2. Análise histológica.....24
3.1.3. Análise proteômica.....24
4. MATERIAIS E MÉTODOS 25
4.1. Grupos.....25
4.2. Teste de Esforço Máximo.....26
4.3. Protocolo Treinamento Físico.....26
4.4. Protocolo de Tratamento Farmacológico.....27
4.5. Análise da Velocidade da Onda de Pulso (VOP).....27
4.6. Derterminação da Pressão Arterial Direta.....27
4.6.1.Pressão arterial caudal (Pa Caudal).....27
4.6.2. Confecção de cânulas..... 28
4.6.3. Registro de pressão Arterial (PA) e frequência cardíaca (FC).....28
4.6.4. Análise espectral 28
4.6.5. Análise barorreflexo espontâneo.....29
4.7. Retiradas do Músculo Esquelético e Cardíaco.....29
4.7.1. Análise morfométrica.....29
4.8. Análise Proteômica.....30
4.8.1. Extração de proteínas para análise proteômica.....30
4.8.2. Análise proteômica do tecido- aorta 31
4.8.3. Análise no cytoscape® 3.7.0.....33
4.9. Dosagem de Nitrito e Nitrato Sanguíneo.....34
5. Análise Estatística 34
6. Resultados.....35
7. Discussão.....65
8. Conclusão.....75
Referências.....76
Anexo 1a 83
Anexo 1b.....90
Anexo 2 a 97
Anexo 2b 105
Anexo 3a 113
Anexo 3b 119
Anexo 4a 125
Anexo 4b 130

INTRODUÇÃO / REFERENCIAL TEÓRICO

As doenças coronarianas são as principais determinantes de mortalidade em todo mundo (LAURENT et al., 2001; BEN-SHLOMO et al., 2014). Dentre os fatores de risco pode-se citar a hipertensão arterial (HA), que é caracterizada por elevados e sustentados níveis pressóricos, sendo considerados ≥ 140 e/ou 90 mmHg. Com base nos dados entre os anos de 2009 a 2012 nos EUA, adultos ≥ 20 anos de idade, que já tinham como diagnóstico a HA representavam 80 milhões de pessoas (MOZAFFARIAN et al., 2016). A previsão de acordo com Cipullo et al., 2009 é que em 2025 cerca de 1,6 bilhões de pessoas no mundo serão indivíduos hipertensos, sendo que EUA (21%) e Canadá (33,5%) lideram esse ranking, seguido por países Europeus (39,7%) e America Latina (40%). No Brasil a HA atinge 36 milhões da população adulta (40%) idosa (60%), sendo responsável por 50% das mortes por doenças cardiovasculares (SBH, 2016). Na população em geral, a maioria das pessoas acometidas por doenças cardiovasculares são os idosos e aqueles que apresentam outras patologias associadas como as doenças crônicas (BLACHER et al., 2002). No ano de 2016, as doenças cardiovasculares foram responsáveis por 1.115.951 internações no Brasil (DATASUS, 2017).

1.1. Sistema Cardiovascular, Rigidez Arterial e Hipertensão Arterial

A Pressão arterial (PA) é determinada pelo débito cardíaco e resistência vascular periférica. As mudanças estruturais nos vasos de resistência, como as alterações do diâmetro do lúmen, área de secção transversa externa e interna, o aumento da razão parede/lúmene até mesmo a rarefação de capilares colaboram significativamente para aumentar os níveis da PA e manter a hipertensão (MULVANY , 2011; DEBBABI et al., 2006). Além destas alterações estruturais, outro fator que influencia a resistência vascular e a PA é o comprometimento da complacência vascular (capacidade funcional).

A partir da capacidade funcional das artérias, elas podem ser separadas em duas categorias, com regiões anatômicas e funções distintas: as artérias elásticas (por exemplo, a aorta), localizadas mais próximas ao coração, que têm como função se expandir para armazenar sangue durante a sístole, permitindo que o fluxo chegue aos capilares durante cada ciclo cardíaco e artérias musculares (por exemplo, a femoral), localizadas nas regiões mais distais em relação ao coração, que podem modificar suas características estruturais, para alterar a velocidade de deslocamento da pressão da onda até que volte ao coração (GKALIAGKOUSI and DOUMA, 2009).

Independente das categorias, a parede dos vasos é dividida em três camadas básicas: íntima, média e adventícia. Íntima, formada por células endoteliais, é a camada mais íntima dos vasos e tem a capacidade de liberar ou inibir substâncias relacionadas a inflamações locais, coagulação sanguínea, agregação de plaquetas e outras situações pertinentes ao sistema vascular; Túnica média, que é uma camada intermediária e que está presente em boa parte das artérias, a qual é composta por uma grande quantidade de fibras musculares lisas e colágenas, e também uma pequena porção de tecido conjuntivo elástico e a adventícia, que é chamada de túnica externa, justamente por ser a camada mais externa de todas. Nela é encontrado predominantemente tecido conjuntivo, além de alguns filetes nervosos e também vasculares, que servem para inervar e irrigar essas artérias. Trabalhos demonstram que a camada média é a mais determinante da rigidez arterial. Ela é composta basicamente pelo músculo liso e sua morfologia é caracterizada por células longas, fusiformes, mononucleadas e contém proteínas contráteis (GUYTON, HALL and JOHN, 2011). A elasticidade das artérias depende do balanço entre proteínas estruturais responsáveis por determinar o limite entre contração e relaxamento como, por exemplo, colágeno e elastina, encontrados na camada média das paredes dos vasos. Alterações nesses componentes, como aumento da degradação e síntese de colágeno, destruição e reconstrução das fibras de elastinas levam a um remodelamento e modificam suas propriedades mecânicas.

Trabalho recente de nosso grupo (FABRICIO, 2018) demonstrou uma correlação positiva entre a deposição de colágeno na parede da aorta, carótida e femoral com o aumento da rigidez arterial, demonstrada pelo aumento da velocidade da onda de pulso (VOP) comparando ratos jovens com idosos. O colágeno e elastina desempenham papel distinto nessa manutenção das propriedades mecânicas do vaso e tem sido demonstrado por alguns autores que a distribuição, particularmente do colágeno, correlaciona-se intimamente com a hipertensão arterial, pois o aumento da pressão luminal estimula a síntese excessiva de colágeno (XU et al., 2000; ZIEMAN, MELENOVSKY and KASS, 2005).

A rigidez arterial, analisada pela medida da VOP, se desenvolve devido às alterações entre estruturas estáveis e substâncias dinâmicas, que se modulam e acarretam mudanças na parede dos vasos (ZIEMAN, MELENOVSKY and KASS, 2005). Estas alterações nas propriedades elásticas dos vasos determinam um comprometimento funcional, fazendo com que a VOP seja considerada um importante marcador de doenças cardiovasculares (HAMILTON et al., 2007; VLACHOPOULOS, AZNAOURIDIS and STEFANADIS, 2010; SAKURAGI and ABHAYARATNA, 2010). Neste sentido, a medida de VOP vem sendo

amplamente utilizada na clínica, no entanto, os mecanismos responsáveis pelas alterações observadas na resposta de VOP nem sempre são possíveis de serem analizados.

A VOP se caracteriza por uma medida do componente vascular por meio da velocidade referida entre dois pontos: artéria próximal (carótida) e outra artéria distal (femoral) e a diferença entre esses pontos é dada em m/s. Quanto maior for a VOP, maior será a rigidez arterial (PIZZI et al., 2006).

Alguns estudos têm observado que a elasticidade da aorta e carótida pode ser considerada preditora para eventos cardiovasculares em pacientes com HA e com doença renal terminal (SAFAR and MICHEL, 2010; LAURENT, 2005). Por outro lado, Kozakova et al. (2015) mostraram que pacientes idosos demonstram a VOP prejudicada independentemente a mortalidade cardiovascular, indicando que a idade também é um fator que pode influenciar na estrutura vascular e no seu aspecto funcional.

Da mesma forma, o coração pode desenvolver um remodelamento. São vários os mecanismos para que ocorra esse remodelamento cardíaco, dentre eles existem o aumento da angiotensina II local, que irá determinar apoptose e, em consequência, necrose tecidual e regeneração, com a substituição por tecido fibrótico (COHN, FERRARI and SHARPE, 2000).

A hipertrofia cardíaca é uma consequência desse remodelamento, alterando as funções hemodinâmicas por meio das ativações do ANS, fatores humorais, locais e muitos outros aspectos que estão sendo investigados quanto ao tamanho, forma e função cardíaca (COHN, FERRARI and SHARPE, 2000). Esse remodelamento aumenta na maior parte as veszes a espessura da parede do VE, levando a um aumento da massa miocárdica (KHATTAR, 2003). Pagan et al. (2015) mostraram que ratos SHR apresentaram um maior remodelamento cardíaco quando comparado a ratos normotensos, que se caracterizou por aumento no diâmetro de miócito, densidade de colágeno tipo I e III e alterações funcionais analisadas pelo ecocardiograma, sugerindo que a hipertensão esteja relacionada com alterações estrurais no coração, concordando com os estudos de Bernardo et al. (2010); Rossoni et al. (2011); Amaral and Micheli (2011).

1.2. Tratamento Farmacológico

Pelo fato da HA ser uma patologia com características multifatoriais, existem diferentes tipos de tratamentos, os quais podem ser farmacológicos e não farmacológicos, ambos eficazes em reduzir a pressão arterial (PA). O tratamento farmacológico tem como objetivo se contrapor aos mecanismos causadores do aumento da PA e, dentre estes fármacos, pode-se citar os diuréticos, b-bloqueadores, bloqueadores de canais de cálcio, inibidores da

enzima conversora angiotensina II (iECA) e combinações entre as terapias famacológicas (LEVY et al., 2001; SPIJKERS et al., 2011; MANCIA et al., 2013), mas nem todos têm a capacidade de atuar sobre o remodelamento vascular (CHRISTENSEN and MULVANY, 2011; SCHIFFRIN, 2011).

Nos últimos anos vem sendo demonstrado que os iECA encontram-se entre os fármacos mais investigados **(**MANCINI et al., 2016; GUO et al., 2010) e tem sido propostas várias combinações entre fármacos para se conseguir o melhor controle da PA de indivíduos hipertensos, como a associação do perindopril (iECA) com diurético e bloqueadores de canal de cálcio (ABRAHÁM and DÉZSI, 2017).

Estudos mostram que a enzima de conversão da angiotensina II (ECA) tem uma ação prolongada e por consequência, há um aumento de formação de Ang II, a qual induz as moléculas de adesão celular, tais como citocinas quimiotáticas e pró-inflamatórias, a induzir uma resposta inflamatória na parede do vaso. Portanto, a prescrição dos iECA, que impede a maior parte da formação de angiotensina II (Ang II) a partir da hidrólise da angiotensina I, é comum nas práticas clínicas, com intuito de reduzir a PA por prevenir a formação de Ang II na corrente sanguínea, reduzir a hipertrofia cardíaca e prevenir o remodelamento vascular presente nos pacientes hipertensos (KAHAN, 1998; SCHMIDT-OTT, KAGIYAMA and PHILLIPS, 2000). Além disso, tem sido mostrado que os iECA reduzem a PA também por permitir a ação da bradicinina circulante, que é um potente vasodilatador, uma vez que facilita a ação das prostaciclinas e a formação do óxido nítrico (BREDT, 1999; FERRARI et al., 2005). Estudos têm mostrado que os iECA têm a capacidade de reduzir a morte por infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca, acidente vascular encefálico, doença arterial coronariana, dentre outros casos e são considerados padrão ouro para atuar como bloqueador do sistema renina angiotensina (SRA) (CHOBANIAN et al., 2003; WHITE, 2003; FERRARI et al., 2005).

Existem diferentes classes de iECA, que se diferem pelo seu terminal ligante aos sítios ativos da enzima conversora de angiotensina (ECA). Atualmente eles são divididos em 3 grupos: sulfidrila, carboxila e fosforila, os quais apresentam diferenças na biodisponibilidade, dosagem, duração da ação, meia vida plasmática e via de eliminação (BROWN and VAUGHAN, 2003; FERRARI et al., 2005). Os iECA tais como captopril, zofenopril, alacepril e moveltipril, pertencem ao grupo sufidril; enquanto que os pertencentes ao grupo carboxila são enalapril, ramipril, quinapril, perindopril, lisinopril, benazepril, cilazapril, delapril e spirapril; por fim, no grupo fosforila encontra-se o fosinopril (HELAL and LANE, 2014). Pilote et al. (2008) realizaram um estudo em larga escala, no qual 43.316 pacientes com

insuficiência cardíaca (IC) congestiva foram tratados com vários tipos de iECA durante 30 dias. Apesar de todos reduzirem eficientemente a PA, o perindopril se destacou por apresentar o menor índice de mortalidade e um dos mecanismos foi à prevenção do remodelamento vascular em pacientes com IC. Mais recentemente, uma meta-análise que analisou 27 ensaios clínicos envolvendo 2289 pacientes demonstrou que os pacientes que fizeram uso de iECA apresentaram que maior impacto nos resultados de VOP, reduzindo a rigidez arterial, quando comparados aqueles que fizeram uso de beta bloqueadores, mais especificamente o atenolol (NIU and QI , 2016).

Em concordância, RODRIGUEZ-GRANILLO et al. (2007) avaliaram o papel dos iECA no remodelamento vascular em pacientes que apresentavam problemas coronarianos e verificaram que o perindopril foi associado a um remodelamento construtivo, uma vez que não prejudicava a cavidade interna dos vasos, além de determinar alterações estruturais e funcionais que contribuíram para a melhora da complacência dos vasos, por meio da análise de ultrasson intravascular. Para investigar os possíveis mecanimos associados com a melhora da ridigez arterial, Mancini et al. (2016) investigaram os efeitos de diferentes classes de medicamentos no remodelamento de arteríolas coronarianas de ratos espontaneamente hipertensos (SHR) e verificaram que os ratos tratados com o ramipril, atenolol, indapamina, HMR 1766 (substância ativadora de gualinato ciclase) e perindopril apresentaram uma redução da área média do vaso, no entanto, perindopril foi a droga que apresentou aumento significativo no diâmetro interno das arteríolas coronarianas. Estes mesmos autores (Mancini et al., 2016) mostraram que os animais que foram tratados com perindopril, ramipril ou HMR 1766 apresentaram menores valores de fibrose intersticial quando comparados aqueles que foram tratados com indapamina (bloqueador de canal de cálcio) ou atenolol (beta-bloqueador). Concordando com estas informações, tem sido demonstrado que o tratamento a longo prazo com perindopril pode promover uma regressão da parede das arteríolas coronarianas e redução do depósito de colágeno intersticial, o que proporciona uma melhora na função arterial em pacientes com doença cardíaca hipertensiva (SCHWARTZKOPFF et al., 2000).

Estudos recentes de nosso grupo (MIOTTO, 2016; MACEDO, 2017) compararam os efeitos do captopril e perindopril na PA e rigidez arterial de SHR e observaram que, apesar de determinarem efeitos semelhantes na PA dos animais, estes fármacos não promoveram reduções significativas na VOP dos SHR. No entanto, quando o tratamento com perindopril foi associado ao treinamento físico, foi observada uma melhora na rigidez arterial dos ratos. Os mecanismos responsáveis por estas respostas não foram investigados. Natalin et al. (2016) demonstraram que o captopril, apesar de ser eficiente em reduzir PA de ratos com hipertensão

renal (modelo experimental de 2R1C), só foi eficar em reduzir a fibrose na aorta quando combinado com resveratrol, uma subtância derivada da uva com capacidade anti-oxidante.

Em concordância com os resultados obtidos em vasos, Yazawa et al. (2011) demonstraram que ratos hipertensos com insuficiência cardíaca congestiva, tratados com perindopril, apresentaram uma atenuação da secção transversa dos miócitos, do excesso do tecido conjuntivo, do colágeno, aumento da razão capilar/miócito e também uma atenuação do remodelamento cardíaco associados à redução de PA, que igualmente tem sido observada por outros autores após tratamento com perindopril (YAZAWA et al., 2011; NEGLIA et al., 2011).

1.3. O Treinamento Físico

Em contrapartida, o treinamento físico aeróbio (TF) vem sendo considerado um tratamento não farmacológico e coadjuvante no controle da HA (WALLACE, 2003; KURU et al., 2009; KOKKINOS, 2012; MANCIA et al., 2013) e pode reduzir em 20% a taxa de mortalidade (LEITZMANN et al., 2007). Da mesma forma, o TF combinado (resistido e aeróbio) diminui PA associado à melhoras na eficiência barorreflexa, aumento da concentração de NO, diminuição da resistência à insulina e do estresse oxidativo de ratas ovariectomizadas (MALFITANO et al., 2015).

Dentre os mecanismos relacionados com a redução de PA, induzida pelo TF aeróbio, pode-se citar a redução da atividade nervosa simpática, melhora da efetividade do barorreflexo, aumento do número de capilares na musculatura cardíaca e esquelética, além da diminuição da razão parede-luz das arteríolas da microcirculação, entre outros (AMARAL and MICHELINI, 2011; FERNANDES et al., 2012; HERRERA et al., 2016, CONSTANTINO et al., 2017). Da mesma forma, Jordão et al. (2017) demonstraram uma melhora na PA associada a aumento de disponibilidade de óxido nítrico em SHR submetidos treinamento com natação.

Em relação ao remodelamento cardíaco, Rossoni et al. (2011) demonstraram que TF aeróbio em esteira, realizado por um período de 3 meses, foi capaz de reduzir a produção de colágeno do ventrículo esquerdo, independente de alterar o tamanho de miócitos, o que contribuiu significativamente para diminuir os níveis pressóricos de ratos SHR idosos.

A melhora da rigidez arterial, devido à melhora da secção transversa de artérias como a carótida, induzida pelo TF aeróbio, tem sido observada em mulheres pós-menopausa (SUGAWARA et al., 2006) e em homens treinados (TANAKA et al., 2000). Por outro lado, dados recentes de nosso grupo apontaram melhoras significativas na VOP de SHR, quando o

TF foi associado ao tratamento farmacológico. Dentre os mecanismos induzidos pelo TF para a melhora da rigidez arterial, tem sido relatado que TF pode modificar os componentes estruturais como a matriz subendothelial e elastinas (KOHN et al., 2018). O TF também promove muitas mudanças na camada endotelial decorrente do estresse na parede vascular (GREEN et al., 2011), como alterações na espessura da parede e razão parade luz da artéria femoral, mensurada pelo fluxo por meio do índice de função endotelial ou também pelo método do dopper (TINKEN et al., 2010; GREEN et al., 2013).

Desta maneira, os dados apresentados até o momento sugerem que tanto o TF, como o tratamento com perindopril, podem reduzir a PA e rigidez arterial de hipertensos, no entanto, nada se sabe sobre os efeitos da combinação do TF e uso perindopril sobre o remodelamento vascular e cardíaco.

2. HIPÓTESES

O treinamento físico (TF) aeróbio, associado ao tratamento com perindopril, poderia melhorar a rigidez arterial e a PA dos SHR, quando comparados aos tratamentos isolados.

3. OBJETIVO GERAL

O objetivo geral desse trabalho foi verificar os mecanismos induzidos pelo treinamento físico aeróbio, associado ou não ao tratamento com perindopril que podem contribuir para o remodelamento da aorta e do VE de SHR e, consequentemente, melhorar rigidez arterial e pressão arterial.

3.1 Objetivos Específicos

3.1.1. Análise da PA e velocidade da onda de pulso

Analisar a PA e a velocidade da onda de pulso (VOP) dos SHR sedentários e treinados, tratados ou não com perindopril.

3.1.2. Análise histológica

Analisar a morfometria das arteríolas da musculatura esquelética e a deposição de fibras de colágeno no VE dos SHR sedentários e treinados, tratados ou não com perindopril.

3.1.3. Análise proteômica

Determinar, na artéria aorta dos SHR sedentários e treinados, tratados ou não com perindopril as proteínas envolvidas no processo de rigidez arterial.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

Foram usados 49 ratos espontaneamente hipertensos (SHR) e 10 ratos normotensos (Wistar) com idade entre 7-8 semanas (250 -300g), provenientes do Biotério do Instituto de Ciências Biomédicas da USP (São Paulo, Brasil) porque é onde conseguimos adquirir esse modelo animal com a devida segurança e do Centro de Pesquisa e Produção de Animais da UNESP (Botucatu, SP, Brasil), respectivamente. Durante todo protocolo experimental os ratos foram mantidos no Biotério da Faculdade de Ciências UNESP, campus de Bauru em gaiolas coletivas (cinco animais cada). Todos os ratos receberam água e comida (Biobase) *ad libitum* e foram mantidos em ciclo de claro-escuro (12h-12h) com temperatura controlada (22 ± 2°C). O protocolo experimental foi aprovado pelo Comitê de Ética de animais (CEUA) da Faculdade de Ciências, UNESP, campus de Bauru (# 778/2017 vol. 1) e devidamente de acordo com o CONCEA (Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal).

4.1. Grupos

Os ratos foram pesados e submetidos ao primeiro teste de esforço máximo (TEM, vide iem 3.2) para, em seguida, serem divididos em quatro grupos, de forma que não apresentassem diferença significativa entre o peso corporal e a capacidade física máxima. A figura 1 representa o desenho experimental durante o período de 62 dias:

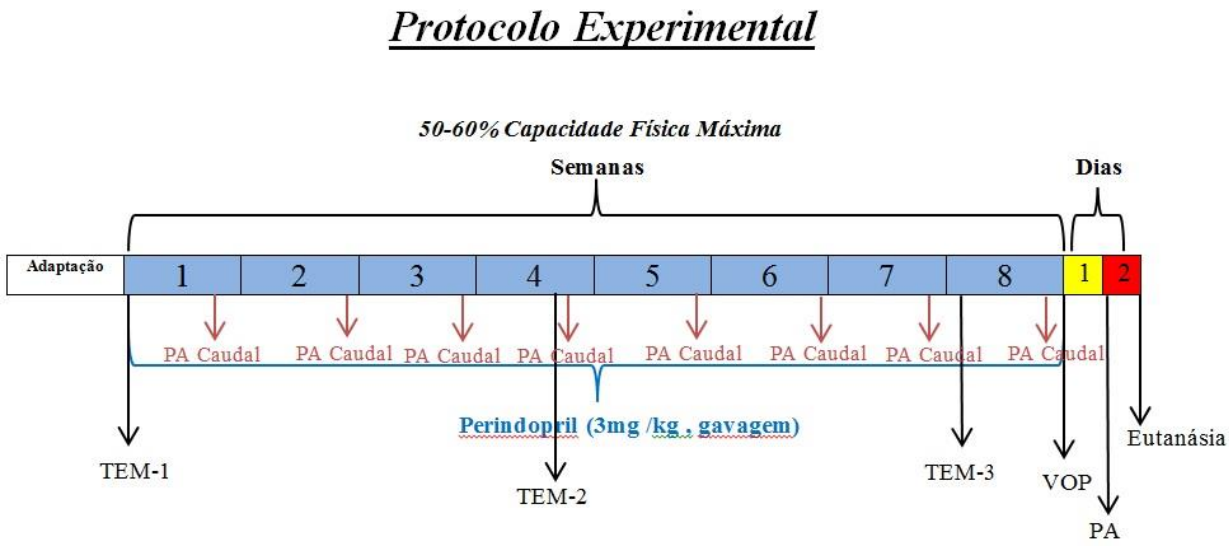

Figura 1: Linha do tempo do desenho experimental. TEM, Teste de esforço máximo, PA Caudal, Pressão Arterial Caudal, VOP, velocidade da onda de pulso, PA, pressão arterial.

Em seguida foram divididos aleatoriamente em:

- GRUPO 1: SC (n=12). SHR que permaneceram sedentários durante todo o protocolo experimental (60 dias) e foram tratados com salina;
- GRUPO 2: SP (n=10). SHR que permaneceram sedentários durante todo o protocolo experimental (60 dias) e receberam tratamento com perindopril (3 mg/kg, gavagem);
- GRUPO 3: TC (n=13). SHR que foram submetidos ao TF por 60 dias (50% - 60% capacidade física) e foram tratados com salina;
- GRUPO 4: TP (n=14). SHR que foram submetidos ao TF por 60 dias (50% - 60% capacidade física) e foram tratados com perindopril (3 mg/kg, gavagem);
- GRUPO 5: Wistar (n=10). Ratos Wistar (normotenso) que permaneceram sedentários durante todo o protocolo experimental e foram tratados com salina

4.2. Testes de Esforço Máximo

Inicialmente todos os ratos passaram por um processo de adaptação (5-10 dias) para verificação de sua capacidade de andar/correr na esteira ergométrica adaptada para ratos (10 raias suspensas de acrílico, Inbramed, Millennium). Após este período de adaptação, os ratos foram submetidos a um teste de esforço máximo (TEM) em esteira ergométrica, como descrito por Barel et al. (2010), que consiste em incrementos na velocidade de 3m / min a cada 3 min até a exaustão. A carga máxima foi definida a partir do momento em que os ratos pararam de correr espontaneamente.

Os testes foram realizados no início (TEM-1) para a separação dos grupos, na metade do período de treinamento (TEM-2), para readaptação da carga e manutenção da intensidade e ao final do período do protocolo experimental (TEM-3). Os ratos sedentários passavam por uma adaptação a cada 15 dias na esteira para que também realizassem os testes máximos no mesmo momento que os treinados, entretanto os mesmos se mantiveram sedentários durante todo o protocolo experimental.

4.3. Protocolo Treinamento Físico

Os ratos foram sumetidos a um período de TF em esteira ergonométrica, que foi realizado durante uma hora por dia, 5 dias por semana, por 8 semanas, na intensidade de 50-60% da velocidade máxima atingida no TEM, como previamente publicado em Barel et al.

(2010). Durante todo o período experimental, os ratos foram tratados com perindopril ou água. O horário de TF era no perído da manhã (9h).

4.4. Protocolo de Tratamento Farmacológico

Foi utilizado o conversyl® (4 mg perindopril, Servier, BR) Em todo o animal tratado foi adminitrada a dose diária de 3 mg/Kg de peso corporal, via intragástrica (gavagem) como já utilizado em nosso grupo (MACEDO, 2017), durante todo o protocolo experimental (entre 8-9h da manhã). Para comprovar a efetividade do tratamento com iECA, foi realizado um teste de infusão de angiotensina I (Ang I) na veia jugular em dois animais: um tratado e outro controle. A dose foi de 1µg/µl (302 µg/Kg para o rato controle e 353 µg/Kg para o tratado). Ao final do tratamento com perindopril, o rato controle apresentou um aumento de 74% dos níveis de PAS após infusão de Ang I, enquanto que o animal que foi previamente tratado com perindopril apresentou um aumento de +36%.

4.5. Análises da Velocidade da Onda de Pulso (VOP)

Os ratos foram anestesiados com Anasedan® (cloridrato de xilasina,10 ml) e Dopalen® (cloridrato de quetamina,50 ml), CEVA, Santé Animale Paulínia, SP, Brasil e posicionados em decúbito ventral, sobre uma cama aquecedora. Um dos sensores foi posicionado no membro torácico e o outro no membro pélvico do animal, o que permitiu avaliar a diferença da velocidade da onda de pulso (VOP) entre membros superiores e inferiores, respectivamente, pelo dispositivo recentemente lançado para animais de pequeno porte (popmétre® 1,0 Axelife SAS, France, Tous Droits reserves®), ajustado de acordo com a distância medida entre os sensores.

4.6. Determinação da Pressão Arterial de Cauda e Direta

4.6.1. Pressão arterial caudal (PA Caudal)

Um sistema de pletismografia (PanLab LE5001, Barcelona, Espanha) foi usado para medição da pressão da cauda conforme publicado (Amaral et al., 2000). Em resumo, um manguito foi posicionado ao redor da cauda do rato, logo antes do transdutor, que detectou o pulso arterial da cauda. A PA Caudal foi determinada quando o primeiro pulso foi detectado durante o processo de deflação. O valor considerado foi a média de 5 medidas.

4.6.2. Confecção de cânulas

As cânulas utilizadas foram confeccionadas com tubos de polietileno PE-50 (Scientific Commodities Inc. Lake Havazu, AZ, Estados Unidos) e porteriormente soldadas a tubos de polietileno PE-10 (Scientific Commodities Inc. Lake Havazu, Az, Estados Unidos) como já publicado previamente (AMARAL et al., 2000).

Os ratos foram anestesiados com ANASEDAN® (cloridrato de xilasina, 10 ml) e DOPALEN® (cloridrato de quetamina, 50 ml). Após localizar a artéria carótida, foi feita uma pequena incisão para que fosse introduzida a parte mais fina da cânula, a qual foi preenchida com solução fisiológica heparinizada, como previamente publicado (HERRERA et al., 2016). A outra extremidade da cânula foi exteriorizada na região dorsal do animal. Foi esperado um período de 24 horas para a recuperação dos animais.

4.6.3. Registro de pressão arterial (PA) e frequência cardíaca (FC)

Após a recuperação do procedimento cirúrgico, a PA foi registrada continuamente nos ratos acordados e com livre movimentação. A cânula da artéria carótida foi conectada ao sistema de registro (transdutor + pré-amplificador, ADinstrumenst®, Colorado Springs, CO, Estados Unidos) que foi conectado ao computador, utilizando um software LabChartPro v 7.0, pelo qual foi obtida a PA pulsátil e média. A FC foi computada diretamente pelo software a partir dos pulsos de PA, como previamente publicado em (HERRERA et al., 2016). Os valores de PA sistólica (PAS), PA diastólica (PAD) e PA média (PAM) foram calculados a partir dos valores de PA pulsátil.

4.6.4. Análise espectral

O registro da PA e do intervalo de pulso dos animais (15-30 minutos com frequência de amostragem de 2000 Hz) foram processados pelo software LabChartPro v7.0, ADInstruments, NSW, Austrália, que detecta os pontos de inflexão ciclo por ciclo no sinal da PA pulsátil, determinando os valores da pressão arterial sistólica (PAS) batimento por batimento. A variabilidade da FC e da PAS foram analisadas no domínio da frequência a partir do software desenvolvido por Daniel Penteado Martins Dias da Universidade de São Paulo (USP) (CardioSeries V2.7, http://www.danielpenteado.com).

A análise da variabilidade da FC foi realizada por meio da decomposição do sistograma, pela Transformada Rápida de Fourier e a variabilidade da PAS a partir do tacograma do registro da PAS. A partir desses dados, a potência das bandas de baixa frequência (LF, 0,20-0,75 HZ) (SANCHES, 2012) e das bandas de alta frequência (HF, 0,75-

3,0 HZ) foram determinadas, correspondendo respectivamente à atividade nervosa simpática e parassimpática (LF) e somente atividade nervosa parassimpática (HF) (DUCHATSCH et al., 2018). O balanço símpato-vagal foi analisado pela razão LF/HF (ISHISE et al., 1985).

4.6.5. Análise de barorreflexo espontâneo

Essa análise foi realizada sem qualquer influência de drogas. Dessa forma a função barorreflexo espontâneo foi analisada a partir das faixas fisiológicas das flutuações da PA, de acordo com Costa-Ferreira et al. (2016). Foi necessária a avaliação batimento por batimento de duas variáveis: PAS e índice de pulso (IP), por meio do software Cardioseries v2.7. Este software identifica as sequências de aumento espontâneo da PAS associados com o aumento do IP (sequência *up*), bem como a diminuição da PAS e IP (sequência *down*). Dessa forma, a atividade barorreflexa espontânea (*gain*) foi definida com a base na inclinação (ms/mmHg) da regressão linear dos valores de PAS e IP.

4.7. Retiradas dos Músculos Esqueléticos e Cardíaco

Logo após o registro de PA, os animais receberam uma overdose de anestésico ANASEDAN® (cloridrato de xilasina, 20mg/kg) e DOPALEN® (cloridrato de Ketamina, 160mg/kg) e depois foram eutanasiados pela guilhotina para a coleta do sangue. O sangue foi coletado em tubo para coleta de sangue a vácuo com reagente (Heparina), levemente agitado por inversão. Logo após foi centrifugado, durante 5 min a 1792 g, o sobrenadante foi coletado e armazenado no freezer a -80 °C.

Para as análises histológicas, o músculo esquelético sóleo (SOL) e o miocárdio (VE) foram removidos, limpos e colocados em solução de paraformoldeído 4% com tampão de PBS (Solução de salina tamponada com fosfato) e armazenados na geladeira por 24 horas.

4.7.1. Análises morfométricas

Após 24 horas, as amostras passaram por um processo de desidratação com álcool 70%, previamente ao processo de inclusão. A inclusão em Paraplast® (paraffin-polyisobutylene mixture, sigma-aldrich) foi realizada após as amostras passarem pelo processo de desidratação com etanol em concentrações 95% (2x) e 100% (3x) por um período de 30 min cada etapa. Logo após, deu-se início ao processo de diafanização realizada para a limpeza e clarificação com o xilol (3x de 30 min). Em seguida foi realizado o processo de

inclusão em paraplast na estufa (57º-60ºC), em três etapas de 30 min cada e, a partir desse processo, as amostras foram emblocadas e deixadas em temperatura ambiente por 24h.

Após serem retirados os blocos, foram realizados cortes de 7 µm de espessura em micrótomo de navalha descartáveis e colocados nas lâminas de vidro (pelo menos 3 cortes por lâmina, sendo 1 lâmina para cada animal), que foram protegidos por uma lamínula colada com permount na lâmina. Assim foram totalizados 3 cortes por tecido, por animal.

As lâminas com os cortes transversais do músculo SOL foram destinadas para a rotina de coloração com HE (Hematoxilina e Eosina) para as análises morfométricas (HERRERA et al., 2016) e os cortes longitudinais do VE foram corados com Picrossírius Red (JUNQUEIRA, BIGNOLAS and BRANTANI, 1979), para realizar a análise da densidade de colágeno. Posteriormente as lâminas foram observadas utilizando-se um microscópio de luz polarizada, Leica DM4 B, com objetiva de 40X para análises morfométricas e 20x para densidade de colágeno e fotografadas utilizando a câmera Leica MC170 HD. As análises foram realizadas de forma cega utilizando o software ImgeJ.

As arteríolas eram localizadas em cada corte, entre as fibras musculares, próxima às vênulas em grande parte das vezes. Para cada arteríola foi realizada a medida da área de secção transversa externa (AST ext) e interna (AST int). A partir das áreas de AST, foi calculada a área de secção transversa da camada média (AST ext – AST int), o diâmetro externo (Diâm. ext.), o diâmetro interno (Diâm. int.), espessura da parede [(Diâm. ext. – Diâm. int.)/2] e por fim a razão parade/luz (espessura da parede / Diâm. int.) da arteríola. A análise de densidade capilar foi obtida por meio da média da contagem dos capilares observados nas imagens, dividida pela área da imagem (222,360 μm^2) e em seguida a área foi normalizada em mm^2. A densidade foi demonstrada como número de capilares/ mm^2. As fibras da mesma imagem capturada foram contadas para que fosse calculada a razão capilar/fibra (ROSSONI et al., 2011). A área de fibras colágenas no VE foi realizada pela identificação da cor vermelha sobre o fundo amarelo (miócito), pelo software Image J. Automaticamente o software apresentava os resultados de área e porcentagem da área de colágeno, como previamente publicado (CURY et al., 2018).

4.8. Análises Proteômica

4.8.1. Extração de proteínas para análise proteômica[1]

[1] Essas análises foram realizadas em parceria com o laboratório de Bioquímica, sob responsabilidade da Profa Marília Buzalaf, Departamento de Bioquímica, FOB/USP

Inicialmente realizou-se a homogeneização da artéria aorta em nitrogênio com auxílio de um cadinho de porcelana. No total foram homogeneizadas 30 amostras (6 animais X 5 grupos experimentais). As amostras foram colocadas em baixa temperatura quando em contato com o nitrogênio líquido. Sendo assim elas se mantiveram congeladas evitando a degradação das proteínas do tecido mesmo durante a manipulação.

Em seguida as amostras foram homogeneizadas e passadas para a etapa da extração das proteínas. Inicialmente foi feita a homogeneização de 50 mg de tecido em 500 µL (10x o total de mg do tecido) de tampão de lise (Uréia/Tiouréia), incubadas por 2h na geladeira, agitando o tempo todo e centrifugadas à 14.000 rpm por 30 minutos a 4°C, seguida da coleta do sobrenadante.

Foi realizado o Teste de Bradford, para a quantificação total de proteínas utilizando o kit Quick Start TM Bradford Protein Assay (Bio-rad, Hercules, CA, EUA), em duplicata, segundo descrito na literatura (BRADFORD, 1976). Para cada reação feita com o kit, foram utilizados 5 µL de amostra e 250 µL do reagente de coloração e, após a incubação por 5 minutos em temperatura ambiente, as absorbâncias foram determinadas a 595 nm em espectrofotômetro. As concentrações proteicas foram calculadas por meio da comparação com uma curva padrão contendo concentrações conhecidas de Bradford.

4.8.2. Análise proteômica do tecido- aorta

A cada 2 amostras de animal foi realizado um *pool*, para realização da análise proteômica em triplicata. Dessa forma, cada grupo permaneceu com total de 3 amostras. Elas foram subdivididas em alíquotas de 50 µL contendo 50 µg de proteínas (1 µg/µL), com o objetivo de prepará-las para digestão com tripsina. Foram transferidos 50 µL (1µg/µL) (quantidade definida na quantificação do pool para 50 µg de proteína + AMBIC 50 mM) para um microtubo de 1,5 mL (Axygen, cat# MCT-150-L-C), adicionados 25 µL de uma solução RapiGest SF 0,2% (Waters cat#186001861), seguido da agitação em vórtex e 10 µL AMBIC 50 mM.

Em seguida, a amostra (em um tubo) foi transferida para um bloco aquecido (37°C) onde foi incubada por 30 minutos. Após esse período o tubo foi centrifugado (função pulso). Foram adicionados 2,5 µL de DTT (ditiotreitol) na concentração de 100mM (BioRad, cat# 161-0611) e novamente foi feita agitação em vórtex. O tubo foi transferido para um bloco aquecido (37°C) e incubado por 60 min. Após esse período, o bloco permaneceu em temperatura ambiente por 2 min, sendo centrifugado em seguida (função pulso). Adicionaram-

se então 2,5 µL de iodoacetamida (IAA) na concentração de 300 mM (GE, cat# RPN 6302V) e foi feita agitação em vórtex.

As amostras foram incubadas no escuro à temperatura ambiente por 30 min. Após, foram adicionados 10 µL de solução de tripsina (Promega, cat# V5280) em 50 mM AMBIC, procedendo-se imediatamente para a digestão a 37°C *overnight*. Após a digestão, foram adicionados 10 µL de TFA 5% preparados em H_2O ultrapura (Pierce, Part no. 53102, HPLC Grade, 10 x 1 mL) e seguiu-se a agitação em vórtex. Em seguida, as amostras foram incubadas a 37°C por 90 minutos. Logo após foi realizada a centrifugação em 14.000 rpm a 6°C, por 30 minutos.

O sobrenadante foi transferido para outro tubo de coleta para então ser iniciado o protocolo com as colunas Pierce C18Spin (Pierce, cat #89870). Após realizar o protocolo, a amostra foi acondicionada no freezer (-20 ºC) e, para a análise no espectrômetro de massas, foi ressuspendida em 108 µL de acetonitrila 3% e ácido fórmico 0,1% e 12 µL de padrão. A amostra, então, foi levada ao Nano-UPLC (Nano-Ultra Performance Liquid Chromatography, Waters®, Barueri, SP, Brazil), um equipamento de cromatografia líquida que apresenta elevado desempenho em separação de proteínas, para identificação posterior por espectrometria de massa. A identificação dos peptídeos foi feita num sistema nano ACQUITY UPLC-Xevo QTof MS system (Waters, Manchester, UK).

O nano ACQUITY UPLC® é equipado com uma coluna analítica de fase reversa nano ACQUITY HSS T3 (75 µm X 150 mm, tamanho de partícula de 1,8 µm, Waters Manchester, UK). A coluna foi equilibrada com 93% da fase móvel A (ácido fórmico 0,1% em água) e 7% da fase móvel B (100% ACN + 0,1% ácido fórmico). Em seguida, os peptídeos foram separados com um gradiente linear da fase móvel de 7-85 % (ácido fórmico 0,1 % em ACN 100%) por 70 min num fluxo de 0,35 µL/min. A temperatura da coluna foi mantida em 35°C.

O espectrômetro de massa Xevo® G2 Q-TOF foi operado em modo iônico positivo de nano eletrospray e os dados foram coletados usando o método MSE em elevada energia (19-45 V), que permite a aquisição dos dados tanto dos íons precursores quanto fragmentos numa única injeção. As condições de fonte usadas incluíram: voltagem do capilar de 2,5 kV, cone de amostra de 30 V, cone de extração de 5,0 V e temperatura da fonte de 80°C. Os dados foram adquiridos durante 70 min, com varredura na faixa de 50–2000 Da. O *lockspray*, que foi utilizado para garantir acurácia e reprodutibilidade, foi operado com uma solução de [Glu]fibrinopeptídeo (1 pmol/µL), com fluxo de 1 µL/min, como um íon de referência no modo positivo a m/z 785.8427. A identificação das proteínas foi obtida utilizando o *software*

ProteinLynx Global Server (PLGS) versão 3,0, por meio do algoritmo de contagem de íons incorporado ao *software*.

Os dados obtidos foram buscados no banco de dados da espécie *Rattus Norvegicus* (UniProtKB/Swiss-Prot). A diferença de expressão entre os grupos foi obtida usando o *software* PLGS, considerando p<0,05 para as proteínas subrreguladas (*dow-regulation*) e 1-p p>0,95 para as proteínas suprarreguladas (*up-regulation*).

4.8.3. Análise no cytoscape® 3.7.0

O perfil proteico foi obtido por meio do software CYTOSCAPE® v.3.7.0 (Java® 1.8.0_162). Todas as proteínas identificadas pelo espectrômetro de massa foram inseridas no software, utilizando o seu número de acesso, podendo ser visto também no banco de dados UNIPROT, de forma gratuita disponível na plataforma virtual (www.uniprot.org).

Após a confirmação das proteínas no banco de dados Uniprot_acession, foi criada a primeira network. Em seguida foi necessário fazer um filtro com a taxonomia utilizada neste estudo (*Rattus norvegicus;* 10116). Dentro dessa classificação as proteínas foram separadas com o valor *ratio* maior que 1 para aquelas que foram encontradas suprarreguladas; ou *ratio* menor que 1 para subrreguladas. Foram atribuídos números diferentes para identificar as proteínas próprias de cada grupo da comparação.

Em seguida, no próprio CYTOSCAPE®, foi necessário selecionar outras subclassificações da lista para formação de networks com maior especificidade e as possíveis comparações proteicas. Dessa forma o programa também forneceu outras proteínas relacionadas à taxonomia do presente estudo (*Rattus norvegicus;* 10116), que não foram identificadas nas amostras, mas que interagiam com as que foram identificadas pelo espectrômetro de massa.

Por fim, foi realizada uma busca com os nomes das proteínas que foram identificadas nas networks, para estabelecer as suas possíveis relações com o presente estudo. Para esta busca foi utilizada a base de dados PUBMED (www.pubmed.com).

O CYTOSCAPE® também apresenta outros recursos interessantes como os *plug-ins*, O ClueGo®, que nos permitiu classificar as proteínas identificadas pelo espectrômetro de massa de acordo com as suas características: processo biológico, relação com o componente celular, processo do sistema imune, função molecular, KEGG (vias envolvendo genes e genoma), REACTOME (vias biológicas em seres humanos) e WikiPathways (vias biológicas gerais).

As proteínas foram analisadas e agregadas pelo termo que tinha mais significado descrevê-las. Dessa forma, genes, proteínas e RNAm podem ser conectados e integrados dentro de uma *subnetwork* criada pelo ClueGo®, que nos permite buscar interrelações para ser melhor investigada e proporcionar novas associações potenciais podem ser criadas utilizando o layout oferecido por meio do ClueGo®. No presente estudo foi utilizada a categoria de *componente celular.* Foram considerados significantes aqueles com um valor de Kappa score > 0,4 e a distribuição foi realizada de acordo com a porcentagem do número de genes associados, oferecido pelo próprio CYTOSCAPE®. Por fim, foram analisadas e descritas as possíveis interações interessantes para o projeto em questão.

4.9. Dosagem de Nitrito e Nitrato Sanguíneo.

O nitrito no plasma foi dosado por meio das reações entre a amostra e o reagente de Griess em microplacas de 96 poços no aparelho leitor de placas. Foram aliquotadas 50µl de amostra e incubados cofatores enzimáticos e nitrato (3U/ml) por 30 min para converter o nitrato e nitrito em temperatura ambiente. Foi adicionado 50µl de Griess para reagiar com a amostra. O valor total no nitrito foi estimado por meio uma leitura de absosbância em uma curva em 545 nm (HEUIL, GRISHAM and GRANGER, 1999).

5. ANÁLISES ESTATÍSTICAS

Todos os valores são apresentados como média ± erro padrão da média (EPM). Para as amostras com distribuição normal foram utilizados testes paramétricos, ou seja, análise de variância (ANOVA) de um ou dois caminhos ou test t- *Student* e, para as amostras com a distribuição anormal, foram feitos ajustes pelo próprio software Sigma Stat. As diferenças de expressão proteica entre os grupos foram obtidas pelo *software* ProteinLynx Global Server (*PLGS),* de acordo com a intensidade de pico dos íons peptídicos, onde $p<0,05$ para proteínas subrreguladas e $1\text{-}p>0,95$ para proteínas suprarreguladas. Foram utilizados testes de correlação de Person (para os dados paramétricos) e correlação de Spearman (para os dados não paramétricos) entre os parâmetros funcionais e morfométricos. As amostras que apresentaram diferenças significativas foram analisadas pelo post-hoc de Tukey ou Bonferroni, com $p<0,05$. Foi realizada uma análise para verificar o tamanho do efeito e o poder de teste usado nos experimentos, utilizando o software G* Power, versão 3.1.9.2.

6. RESULTADOS

A Tabela 1 demonstra que o peso corporal (PC) dos ratos Wistar e SC era semelhante no início do protocolo experimental e que no final o PC dos SC era menor que os wistar (-26,51%). Pode-se ainda observar na Tabela 1 que o peso do músculo SOL estava 26% menor e o peso do coração era 39% maior nos SC, comparados aos Wistar. Ao final do protocolo experimental, os ratos Wistar e SC sedentários não apresentaram melhora na capacidade física. Ao final do protocolo experimental, PAS, PAD e PAM encontravam-se elevadas no SC (+69,61%, +62,33% e +63,53%, respectivamente), quando comparadas aos ratos normotensos. A FC foi semelhante entre os grupos. A VOP estava maior no SC (+49,35%) quando comparada aos Wistar.

Pode-se observar ainda na Tabela 1 que não houve diferença nos valores de LF (atividade simpática + parassimática), HF (atividade parassimpática) ou LF/HF (balanço autonômico) entre os Wistar e SHR sedentários controle. No entanto, a atividade nervosa simpática para os vasos (avaliada pelos valores de LF abs) encontrava-se maior (+64,33%) nos ratos SC, quanto comparados aos Wistar.

Os resultados das análises de barroreflexo espontâneo (não farmacológico) demonstram que os SHR apresentavam valores de efetividade de bradicardia reflexa (*GAIN UP*, -43,70%) reduzida, quando comparada a dos Wistar. Da mesma forma, a efetividade geral, representada pela somatória das respostas de bradicardia e taquicardia reflexas, também estava reduzida (*GAIN ALL*, -42,47%) nos SHR, apesar dos valores de taquicardia reflexa estarem semelhantes entre os grupos.

Quanto aos valores de densidade de colágeno observados no VE, o grupo SC apresentava uma maior densidade de colágeno (+136,8 %) quando comparado com os Wistar. A densidade capilar no músculo SOL era semelhante entre os SC e wistar (+13,67%, $p>0,05$), enquanto que a razão C:F se apresentava significativamente maior (+24,34%) nos Wistar quando comparada ao ratos do grupo SC.

Tabela 1. Comparação das variáveis antropométricas, de capacidade física, hemodinâmicas, autonômicas e morfométricas entre os animais SC (hipertensos) e Wistar (normotensos).

	Wistar	SC
PC Inicial (g)	117,7 ± 3,4	134,6 ± 13,5
PC Final (g)	415,1 ± 10,4	305,3 ± 8,9 #
SOL (g/100g)	0,0432 ± 0,0441	0,0319 ± 0,0010 #
Coração (g/100g)	0,2796 ± 0,01324	0,3865 ± 0,01613 #
TEM Inicial (s)	721 ± 66,89	819,5 ± 70,46
TEM Final (s)	619,4 ± 42,58	577,167 ± 54,71
PAS (mmHg)	121,67± 4,63	206,37 ± 10,11 #
PAD (mmHg)	108,32± 5,18	175,84 ± 12,34 #
PAM (mmHg)	112,77 ± 4,81	184,42± 11,60#
FC (bpm)	331,44 ± 18,80	313,91± 6,57
LF (nu %)	18 ± 0	19,3 ± 1,43
HF (nu %)	80 ± 1,43	78 ±1,70
LF/HF	0,48± 0,13	0,40 ± 0,11
VOP (m/s)	1,56 ± 0,05	2,33± 0,19 #
LF abs ($mmHg^2$)	1,53± 0,26	4,29 ± 0,89 #
GAIN UP	1,5188 ± 0,2616	0,8575± 0,1416 #
GAIN down	1,2864 ± 0,1779	0,8041 ± 0,1462
GAIN ALL	1,4612 ± 0,2239	0,8480 ± 0,1584 #
Densidade Colágeno (%)	3,75 ± 0,17	8,88 ± 0,74 #
Densidade Capilar (n/mm^2)	407,89 ± 20,19	358,81 ± 18,83
C: F	1,43 ± 0,08	1,15 ± 0,03 #

Peso Corporal (PC), Teste de Esforço Máximo (TEM) em segundos, Pressão arterial sistólica (PAS, mmHg), Pressão arterial diastólica (PAD, mmHg), Pressão arterial média (PAM, mmHg), Frequência Cardíaca (FC, bpm) e velocidade de onda de Pulso (VOP, m/s). Valores de Ondas de Baixa Frequência (LF); Ondas de Alta Frequência (HF); Balanço autonômico LF/HF; atividade simpática para os vasos (LF abs, $mmHg^2$); *GAIN UP* (bradicardia reflexa); *GAIN DOWN* (taquicardia reflexa); *GAIN ALL* (somatória da bradicardia e taquicardia reflexas); Densidade Capilar (n/mm^2); Razão capilar fibra (C:F). Significância: # vs wistar, $p<0,05$.

A Tabela 2 compara os valores de PC inicial e final entre os grupos hipertensos. Como pode-se observar, todos os grupos iniciaram o protocolo experimental com PC semelhantes e aumentaram similarmente o PC durante as 8 semanas de protocolo experimental.

Tabela 2. Valores de peso corporal inicial e final dos ratos SHR.

Grupos	PC Inicial (g)	PC Final (g)
SC	134,6 ± 13,5	305,1 ± 8,9 &
SP	157,7 ± 13,2	313,3 ± 16,0 &
TC	158,3 ± 11,8	306,9 ± 6,4 &
TP	165,4 ± 7,3	303,3 ± 7,8 &

PC: peso corporal. Sedentário controle (SC, n=12); Sedentário perindopril (SP, n=10); Treinado controle (TC, n=13); Treinado perindopril (TP, n= 14). Significância: & *vs* inicial, p<0,05.

Pode-se observar na Figura 2 que, apesar dos valores de massa do SOL estarem menor nos SC comparados aos Wistar, não houve diferença entre os grupos.

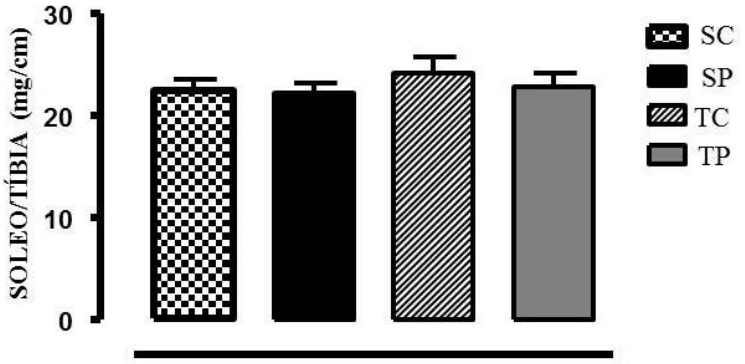

Figura 2. Valores de massa do músculo sóleo, normalizada pelo tamanho da tíbia, em todos os grupos analisados: Sedentário controle (SC, n=12), Sedentário perindopril (SP, n=9), Treinado controle (TC, n=12), Treinado perindopril (TP, n=11).

A Figura 3 ilustra que o tratamento com perindopril foi capaz de reduzir a massa cardíaca (-14,97%) nos SHR sedentários (SC) e treinados (TP, -18,01%, TC 7,38%), comparados aos respectivos controles.

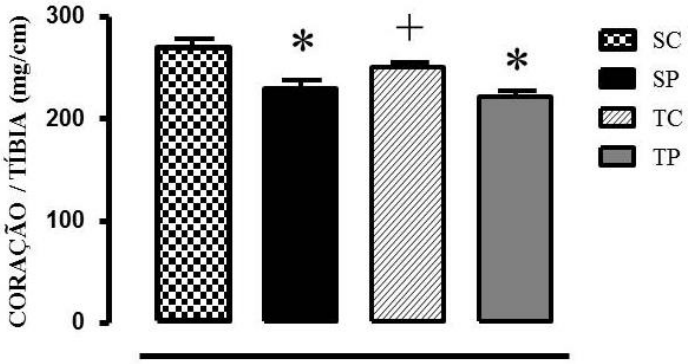

Figura 3. Valores massa cardíaca, normalizada pelo tamanho da tíbia, em todos os grupos analisados: Sedentário controle (SC, n=12), Sedentário perindopril (SP, n=9), Treinado controle (TC, n=12), Treinado perindopril (TP, n=11). Significância: * *vs* controle; + *vs* sedentário, p<0,05.

Ao final do protocolo de treinamento, os ratos treinados aumentaram (+432,58%) a sua capacidade física (tempo máximo na esteira durante o TEM), quando comparados aos que se mantiveram sedentários (-81,22%). Pode-se observar na Figura 4 (painel esquerdo) que, quando analisados separadamente, os grupos TC (+223,77%) e TP (+249,02%) aumentaram similarmente a capacidade física máxima, ou seja, o tratamento farmacológico não prejudicou o ganho da capacidade máximo dos animais. A linha tracejada representa a resposta de TEM dos Wistar. Na Figura 4 (painel direito) é possível observar que todas as formas de tratamento foram eficazes em reduzir a PA caudal dos animais SHR. Entretanto os grupos tratados (SP e TP) apresentaram redução dos valores pressóricos a partir da 3ª semana de TF, sendo que o grupo que só treinou apresentou redução da PA a partir da 4ª semana.

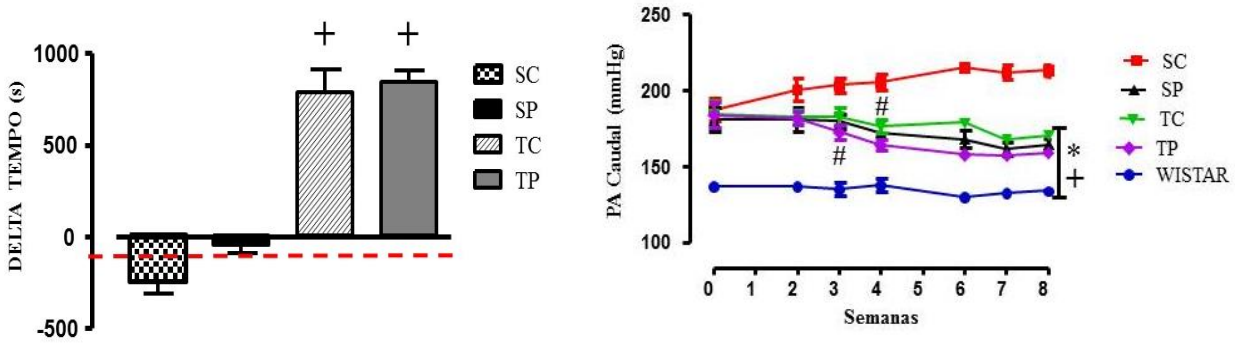

Figura 4. Painel esquedo: Valores de delta do teste de esforço máximo (TEM, s), entre o fim e início do treinamento físico, nos grupos analisados: Sedentário controle (SC, n=12), Sedentário perindopril (SP, n=10), Treinado controle (TC, n=13), Treinado perindopril (TP, n=14). - - - - - Linha representativa / ilustrativa do grupo wistar (n=8). Painel direito: Valores de pressão arterial caudal durante o período experimental. Significância: + *vs* sedentário; * *vs* controle; # *vs* início, p<0,05

A Figura 5 ilustra os valores de PAS, PAM, PAD e FC. A linha tracejada ilustra que os animais SC apresentavam valores de PAS, PAD e PAM maiores que os Wistar. Observa-se que tanto o grupo tratado com perindopril (SP) quanto o grupo treinado (TF) apresentaram valores menores de PAS (-36,67%, Tamanho do Efeito 2.98 e Poder do teste de 99% e -27,19%, Tamanho do Efeito 1,78 e Poder do teste de 95%, para perindopril e TF, respectivamente), PAD (-37,11% e -29,16%, para perindopril e TF, respectivamente) e PAM (-38,23% e 31,28%, para perindopril e TF, respectivamente). A FC não foi diferente entre os grupos. Os grupos treinados e tratados não apresentaram resposta maior que aquela já atingida com tratamento ou treinamento. Quando foi realizada a correlação entre a tempo no teste de esforço e a PAS observou-se uma correlação significativa negativa (r = -0,6501, p<0,05).

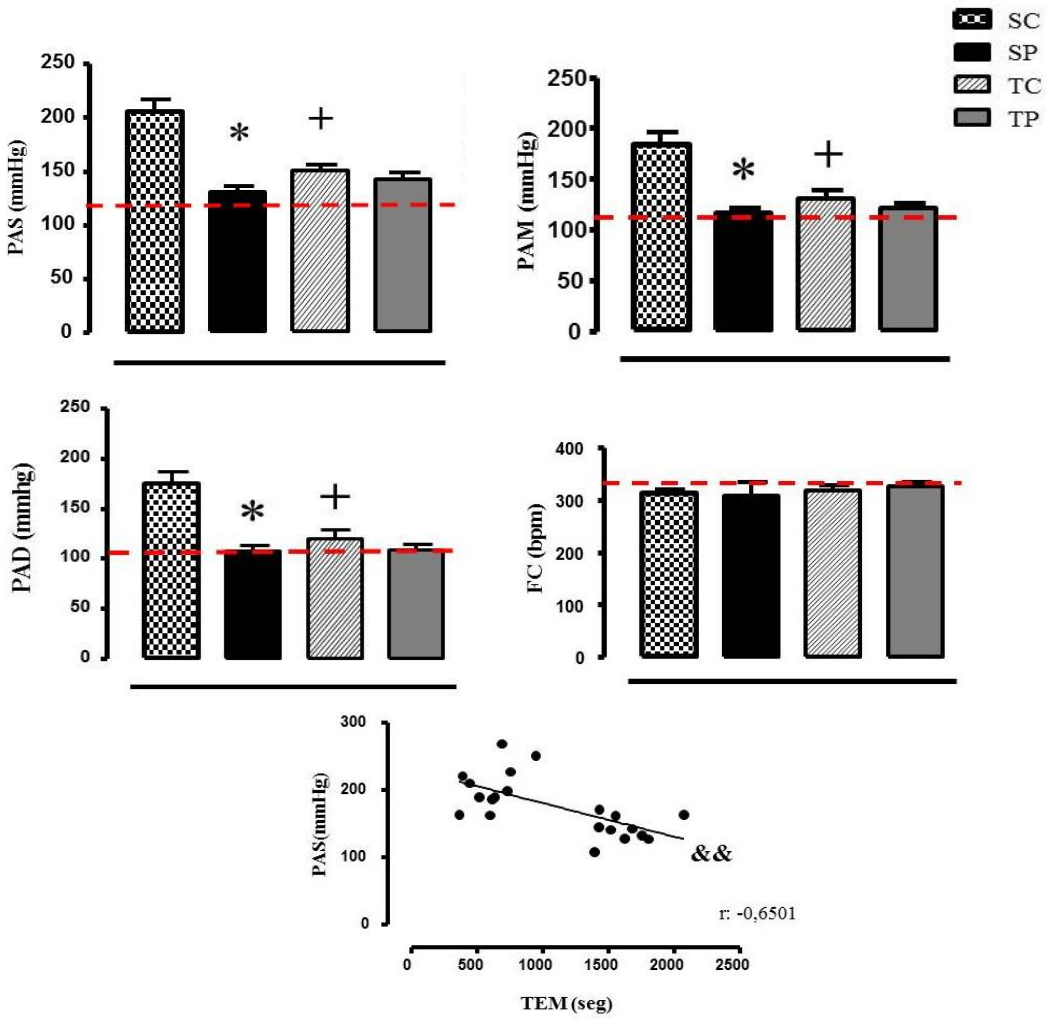

Figura 5. Valores de Pressão arterial sistólica (PAS), Pressão arterial diastólica (PAD), Pressão arterial média (PAM) e Frequência cardíaca (FC) nos 4 grupos analisados: Sedentário controle (SC, n=11), Sedentário perindopril (SP, n=8), Treinado controle (TC, n=8), Treinado perindopril (TP, n=10). - - - - - Linha representativa / ilustrativa do grupo wistar (n=8). Correlação de Pearson entre tempo no teste e PAS entre SC e TP. Significância: * *vs* controle; + *vs* sedentário, **&&** correlação, p<0,05.

A linha tracejada na Figura 6 representa os valores de VOP nos Wistar, que era significativamente menor que nos SC. Adicionalmente, a Figura 6 demonstra que o grupo tratado com perindopril (SP) apresentou valores de VOP menores (-36,48%, Tamanho do Efeito 1,56 e Poder do teste 0,93%) que a VOP dos ratos SC. Da mesma forma, tanto o grupo TF (-21,03%, Tamanho do Efeito 0,77 e Poder do teste 0,42%) e como o TP (-46,35%) apresentaram menores valores de VOP quando comparados aos respectivos sedentários. Ainda na Figura 6 (painéis inferiores) pode-se observar uma correlação negativa entre os tempo na esteira e valores de VOP (r= -0,4033, p<0,05) e uma correlação positiva entre VOP e PAS (r = 0,8162, p<0,05).

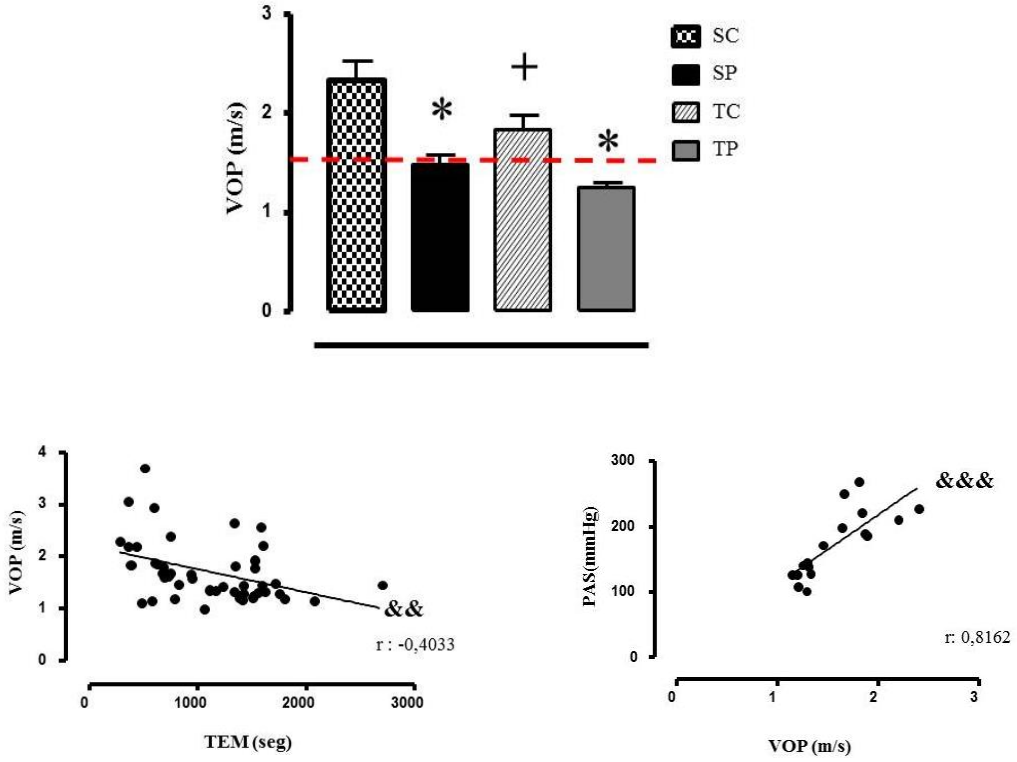

Figura 6. Valores de velocidade da onda de pulso (VOP, m/s) nos 4 grupos analisados: Sedentário controle (SC, n=11), Sedentário perindopril (SP, n=10), Treinado controle (TC, n=11), Treinado perindopril (TP, n=14). - - - - - Linha representativa / ilustrativa do grupo wistar (n=8). Correlação de Spearman entre TEM e velocidade de onda de pulso (SC/SP/TC/TP) e velocidade de onda de pulso e pressão arterial sistólica(SC/TP). Significância: * *vs* controle; + *vs* sedentário, **&&** correlação, p<0,05.

Para análise de nitrito e nitrato do plasma sanguíneo, foram utilizados alguns dos animais e os resultados demonstraram que os ratos que foram tratados com o perindopril apresentaram maior concentração de nitrito/nitrato no sangue 86% quando comparado aos SC. Os grupos TC e TP apresentaram menor concentração (47% e 21%, respetivamente).

A Figura 7 demonstra que os valores de LF, HF e balanço autonômico (LF/HF) não eram diferentes entre os grupos (linha tracejada representa os animais Wistar).

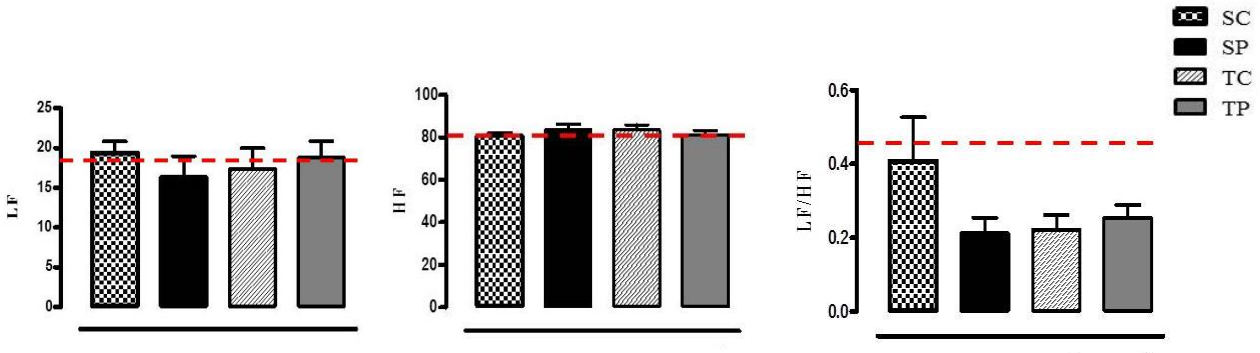

Figura 7. Valores de Ondas de Baixa Frequência (LF); Ondas de Alta Frequência (HF); Balanço autonômico LF/HF nos 4 grupos analisados: Sedentário controle (SC, n=08), Sedentário perindopril (SP, n=05), Treinado controle (TC, n=08), Treinado perindopril (TP, n=09). - - - - - Linha representativa / ilustrativa do grupo wistar (n=8).

Na Figura 8 é possível observar que os ratos SC apresentavam maior valor de LF abs que os Wistar e o tratamento com perindopril (-75,75%) e o TF aeróbio (-53,37%) reduziram significativamente os valores de LF abs, comparados com SC. Quando a atividade nervosa simpática para o vaso foi correlacionada com a VOP, pôde-se observar uma correlação positiva (r = 0,6727, p< 0,05).

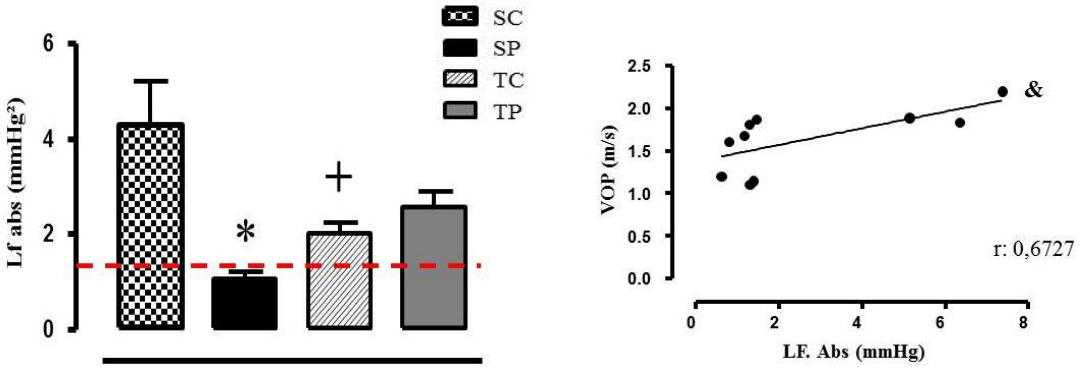

Figura 8. Valores da atividade nervosa simpática para os vasos (Lf abs, $mmHg^2$) nos 4 grupos analisados: Sedentário controle (SC, n=08), Sedentário perindopril (SP, n=05), Treinado controle (TC, n=08), Treinado perindopril (TP, n=09). - - - - - Linha representativa / ilustrativa do grupo wistar (n=8). Grupos Correlacionados (Spearman): SC/ SP. Significância: * *vs* controle; + *vs* sedentário, **&** correlação, p<0,05

A Figura 9 sugere que todos os grupos tratados com perindopril apresentaram uma melhora da efetividade do barorreflexo espontâneo, mas os resultados só foram significativos para *GAIN DOWN* e *GAIN ALL* , quando o grupo tratado com perindopril foi comparado com

controle (+91,02% e +73,26%, para *down* e *all*, respectivamente). Linha tracejada representa valores dos Wistar (vide tabela 1).

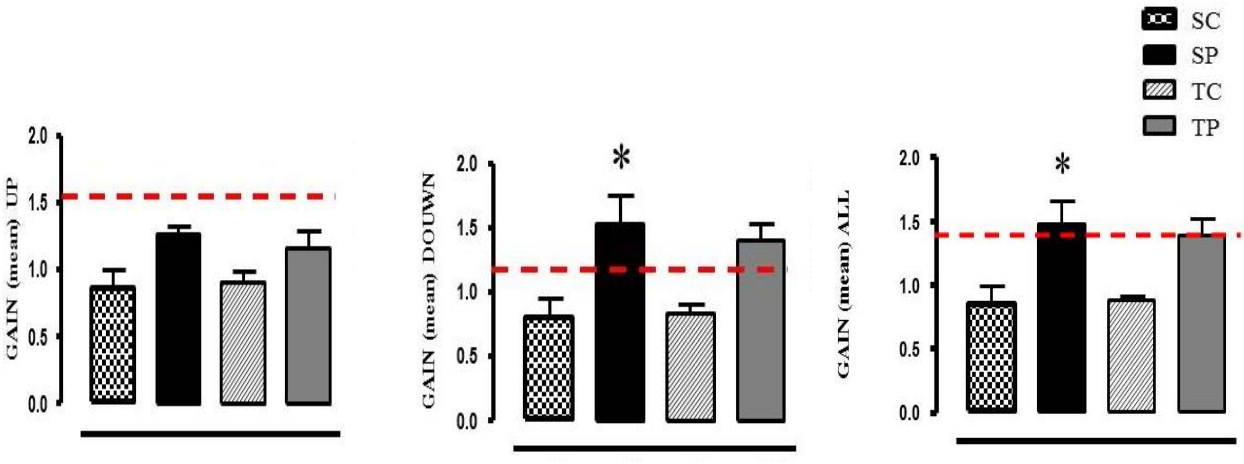

Figura 9. Valores da atividade do barorreflexo espontâneo (*GAIN UP*, *GAIN DOWN* e *GAIN ALL*) nos 4 grupos analisados: Sedentário controle (SC, n=09), Sedentário perindopril (SP, n=05), Treinado controle (TC, n=07), Treinado perindopril (TP, n=10). - - - - - Linha representativa / ilustrativa do grupo wistar (n=8). Significância: * *vs* controle, p<0,05.

Na Figura 10 pode-se verificar os resultados da análise de densidade de colágeno no VE, obtida por meio da coloração em Picrossírius Red. A área utilizada foi de 23,2 cm² para analisar a quantificação de colágeno. Os animais SC apresentavam maior área de colágeno em comparação aos Wistar (linha tracejada). A área presente de colágeno estava reduzida após tratamento com perindopril (SP, -53%), após TF (TC, -46%) e após a associação entre os tratamentos (TP, -52%). Pode-se observar também na Figura 10 que a PAS estava correlacionada com a densidade de colágeno (r = 0,3749, p<0,05).

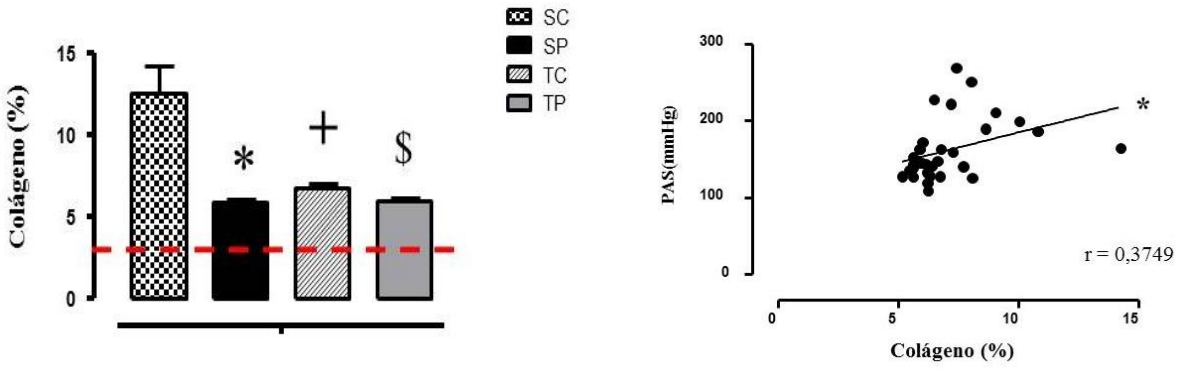

Figura 10. Valores de área de densidade de colágeno nos 4 grupos analisados: Sedentário controle SC (n=12), Sedentário perindopril SP (n=09), Treinado controle TC (n=12), Treinado perindopril TP (n=11). - - - - - Linha representativa / ilustrativa do grupo wistar (n=8). Grupos Correlacionados (Pearson): SC/SP/TC/TP Significância: * *vs* controle, + *vs* sedentário, $ *vs* sedentário controle, **&** correlação, p<0,05.

A Figura 11 ilustra os cortes histológicos (7µm) no miocárdio (VE), demonstrando a densidade de colágeno em cada um dos grupos analisados: SC, SP, TC e TP. As imagens sugerem que a quantidade de colágeno estava menor nos grupos tratados com perindopril ou treinados.

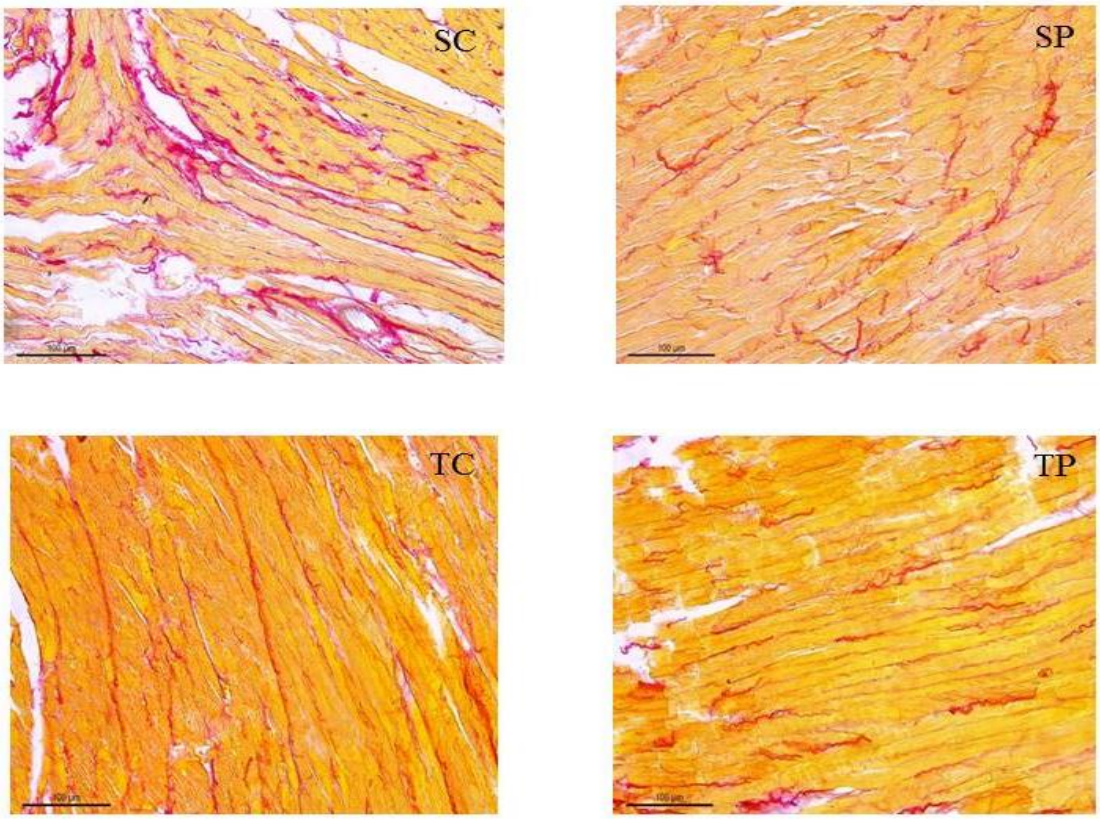

Figura 11. Cortes histológicos (7 µm) do ventrículo esquerdo, representativos de cada grupo sedentário controle (SC) sedentário perindopril (SP), treinado controle (TC) e treinado perindopril (TP), com aumento de 20x e coloração com Picrossírius Red. Em amarelo destaca-se a musculatura cardíaca e em vermelho a marcação de colágeno (barra = 100µm).

Na Tabela 3 é possível observar os resultados da análise morfométrica de arteríolas pequenas (10-25 µm), médias (26-40µm) e grandes (41-100 µm), classificadas conforme diâmetro externo, entre os ratos Wistar e SC no músculo SOL. Pode-se ver que não houve nenhuma alteração significativa entre elas.

Tabela 3: Análises morfométricas quanto ao Diâm. ext. das arteríolas classificadas como pequenas (10-25µm), arteríolas classificadas como média (26-40µm) e arteríolas classificadas como grande (41-100µm).

Modelo		**Wistar**	**SC**
Arteríolas Pequenas (10-25 µm)	**AST ext. (µm²)**	306,21±24,78	345,13±16,92
	AST int. (µm²)	23,36±4,90	42,00±7,87
	AST méd. (µm²)	282,81±22,83	304,08±15,04
	Diâm. ext. (µm)	19,41±0,85	20,62±0,52
	Diâm. int. (µm)	5,06±0,48	6,43±0,46
	Esp. Parede (µm)	7,17±0,36	7,09±0,23
	Parede/Luz	1,61±0,15	1,38±0,11
Arteríolas Médias (26-40µm)	**AST ext. (µm²)**	877,00±80,10	847,12±68,62
	AST int. (µm²)	104,40±37,19	109,83±27,20
	AST méd. (µm²)	697,97±33,25	737,52±45,70
	Diâm. ext. (µm)	31,93±0,68	32,54±1,32
	Diâm. int. (µm)	10,64±2,20	10,59±1,57
	Esp. parede (µm)	10,64±0,93	10,97±0,34
	Parede/Luz	1,43±0,58	1,25±0,23
Arteríolas Grandes (41-100 µm)	**AST ext. (µm²)**	3144,59±711,76	3807,16±728,57
	AST int. (µm²)	382,00±72,02	264,16±80,87
	AST méd. (µm²)	2131,25±692,68	3542,87±689,27
	Diâm. ext (µm)	55,21±8,70	67,76±7,14
	Diâm. int (µm)	21,84±2,21	17,14±2,92
	Esp. parede (µm)	16,68±3,40	25,31±3,13
	Parede/Luz	0,75±0,09	1,76±0,49

Área de secção transversa externa (AST ext. µm²), área de secção transversa interna (AST int. µm²), área de secção transversa da camada média (AST média, µm²), diâmetro externo (Diâm. ext., µm), Diâmetro interno (Diâm., int. µm), espessura da parede (esp. parede, µm), razão parede:luz.

Pode ser observado na Tabela 4 que não houve nenhuma alteração significativa entre os grupos SHR (SC, SP, TC e TP) na análise morfométrica de arteríolas pequenas.

Tabela 4: Análises morfométricas nas arteríolas classificadas como pequenas (10-25µm de Diâm. ext.), nos grupos SC SP, TC, e TP.

Arteríola Pequena (10-25µm^2)				
	SC	SP	TC	TP
AST ext. (µm^2)	345,13±16,92	361,20±28,88	368,45±23,02	364,60±19,01
AST int. (µm^2)	41,00±7,87	49,95±13,72	53,45±13,60	34,37±4,18
AST méd. (µm^2)	304,08±15,04	311±25±24,76	314,90±19,52	330,21±17,17
Diâm. ext. (µm)	20,62±0,52	21,07±0,90	21,46±0,66	21,27±0,58
Diâm. int. (µm)	6,43±0,46	7,17±0,79	7,22±0,91	6,24±0,37
Esp. parede (µm)	7,09±0,23	6,95±0,41	7,12±0,40	7,51±0,24
Parede/luz	1,38±0,11	1,16±0,12	1,42±0,21	1,37±0,10

Valores de área de secção transversa externa (AST ext. µm^2), área de secção transversa interna (AST int. µm^2), área de secção transversa da camada média (AST média, µm^2), diâmetro externo (Diâm. Ext. µm), Diâmetro interno (Diâm. Int. µm), espessura da parede (esp. parede, µm), razão parede:luz. Entre ratos sedentário controle (SC), sedentário perindopril (SP), treinado controle (TC), treinado perindopril (TP).

Da mesma forma, a Tabela 5 demonstra que os resultados da análise morfométrica de arteríolas médias, entre os animais espontaneamente hipertensos (SHR), nos grupos SC, SP, TC e TP não foram diferentes entre os grupos.

Tabela 5: Análises morfométricas nas arteríolas classificadas como média (26-40µm de diâm. ext.) nos grupos SC SP, TC, e TP.

Arteríola Média (26-40µm^2)				
	SC	SP	TC	TP
AST ext. (µm^2)	475,12±106,19	408,03±203,87	683,45±64,85	603,16±85,00
AST int. (µm^2)	109,83±27,20	92,33±44,33	83,63±14,03	127,93±26,82
AST méd. (µm^2)	737,52±45,70	688,53±140,02	740,73±29,52	702,75±34,15
Diâm. ext. (µm)	32,54±1,32	31,190±3,29	32,26±0,64	32,31±0,97
Diâm. int. (µm)	10,59±1,57	9,64±3,50	9,64±0,80	11,90±1,22
Esp. parede (µm)	10,97±0,34	10,770±1,35	11,31±0,39	10,20±0,37
Parede/luz	1,25±0,23	0,755±0,095	1,39±0,14	1,01±01261

Valores de área de secção transversa externa (AST ext.), área de secção transversa interna (AST int.), área de secção transversa da camada média (AST média), diâmetro externo (Diâm. Ext.), Diâmetro interno (Diâm. Int.), espessura da parede (esp. Parede, µm), razão parede:luz. Entre ratos sedentário controle (SC), sedentário perindopril (SP), treinado controle (TC), treinado perindopril (TP).

A Figura 12 ilustra arteríolas nos cortes histológicos (7µm) do músculo SOL. As imagens são representativas de cada grupo, SC, SP, TC e TP. Os cortes foram corados com Hematoxilina e Eosina para facilitar a identificação na musculatura esquelética e arteríolas (representativa da classificação de arteríolas grandes, 41-100µm). As imagens sugerem que esteja havendo um remodelamento de parede de arteríola nos diferentes tratamentos, quando comparadas à arteríola do grupo SC.

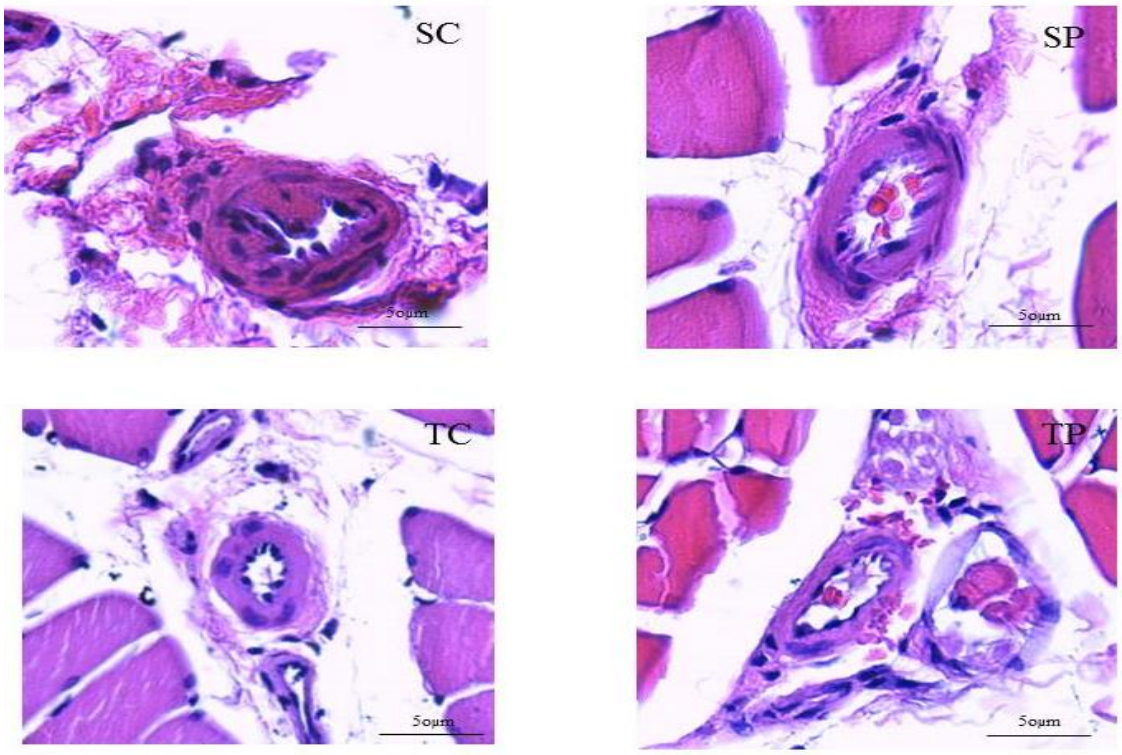

Figura 12. Cortes histológicos transversais do músculo sóleo, corados com Hematoxilina e Eosina. Imagens de arteríolas grandes (41-100µm), representativas para cada grupo: sedentário controle (SC) sedentário perindopril (SP), treinado controle (TC) e treinado perindopril (TP) com aumento de 40x (barra = 50 µm).

Na Figura 13 pode-se observar que o tratamento com perindopril e o TF aeróbio reduziram 59% e 52% respectivamente a AST ext. das arteríolas grandes, enquanto que a associação dos tratamentos não demonstrou resposta adicional. O Diâm. ext. estava menor após tratamento com perindopril (-35,06%) e TF aeróbio (-29,44%), quando comparado ao grupo SC, enquanto que a associação no grupo TP não apresentou redução adicional de Diâm. ext.

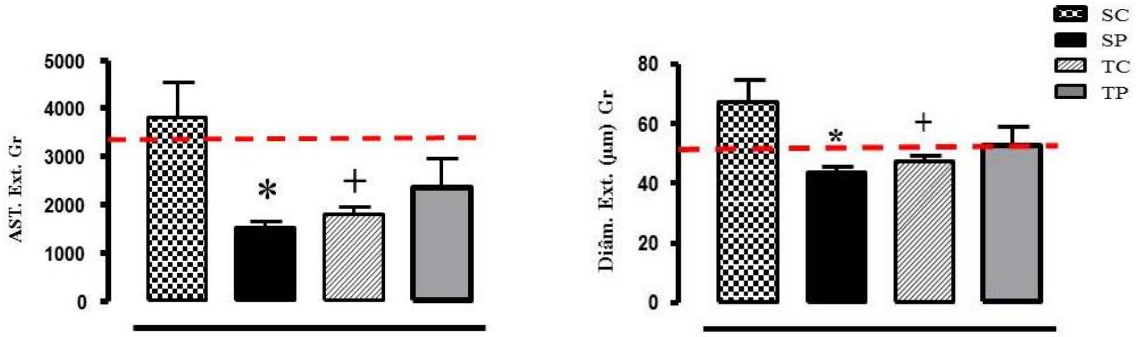

Figura 13. Valores de área de secção transversa externa (AST ext. µm) e diâmetro externo (Diâm. ext. µm) nas arteríolas grandes (41-100 µm) nos 4 grupos: Sedentário controle (SC, n=06), Sedentário perindopril (SP, n=07), Treinado controle (TC, n=08), Treinado perindopril (TP, n=6). - - - - - Linha representativa / ilustrativa do grupo wistar (n=8). Significância: * *vs* controle, + *vs* sedentário. p<0,05.

A Figura 14 revela que somente a associação entre o perindopril e o TF aeróbio determinou maiores valores de AST int. (+43,34%) e o Diâm. int. (+25,37%) nas arteríolas grandes (41-100 µm) comparadas a dos grupo sedentário tratado.

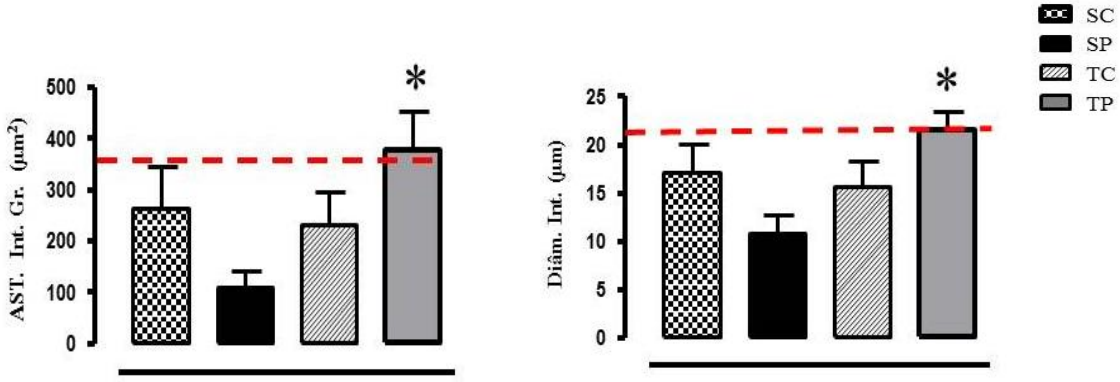

Figura 14. Valores de área de secção transversa externa (AST int.) e diâmetro interno (Diâm. int) nas arteríolas grandes (41-100 µm) nos 4 grupos: Sedentário controle (SC, n=06), Sedentário perindopril (SP, n=07), Treinado controle (TC, n=08), Treinado perindopril (TP, n=6). - - - - - Linha representativa / ilustrativa do grupo wistar (n=8). Significância: + *vs* sedentário. p<0,05.

Por outro lado, a Figura 15 demonstra que os valores do tratamento com perindopril e TF aeróbio reduziram significativamente a AST da camada média das arteríolas grandes quando comparada a dos seus respectivos controles (-59,82%, -55,41%, para SP e TC, respectivamente), a qual estava signifivamente maior nos SC em relação aos Wistar (linha tracejada). Da mesma forma, os tratamentos foram eficazes em reduzir a parede das arteríolas, quando comparada a dos seus respectivos controles (-34,61%, -36,62%, para SP e TC, respectivamente). Enquanto que a razão parede/luz das arteríolas grandes não foi modificada pelos tratamentos. Pode-se observar também uma correlação positiva (r = 0,4485, p<0,05) entre AST da camada média com VOP.

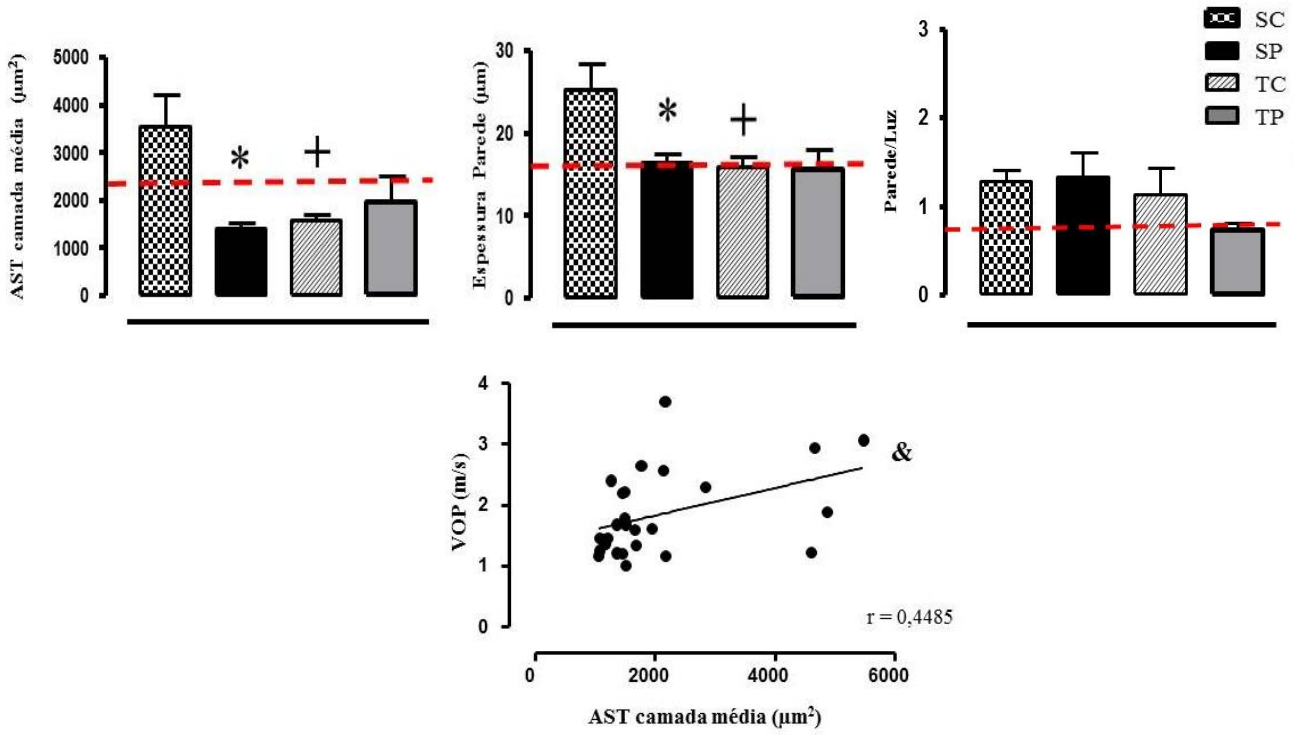

Figura 15. Valores de área de secção transversa da camada média (AST camada média), Espessura da parede e razão parede/luz (parede/luz), das arteríolas grandes (41-100µm), nos seguintes grupos: Sedentário controle (SC, n=06), Sedentário Perindopril (SP, n=07), Treinado controle (TC, n=08), Treinado perindopril (TP, n=6). - - - - - Linha representativa / ilustrativa do grupo wistar (n=8). Grupos Correlacionados (Spearman): SC/ SP/ TC/ TP. Significância: * *vs* controle, + *vs* sedentário, **&** correlação, p<0,05.

A Figura 16 representava os valores de razão C:F e densidade capilar no músculo SOL. Pode observar que somente os grupos treinados aumentaram a C:F (63,57% e 36,52%, TC e TP, respectivamente). Da mesma forma, a densidade capilar estava maior nos grupos TC (+61,99 %) e TP (+36,29%), comparados aos sedentários.

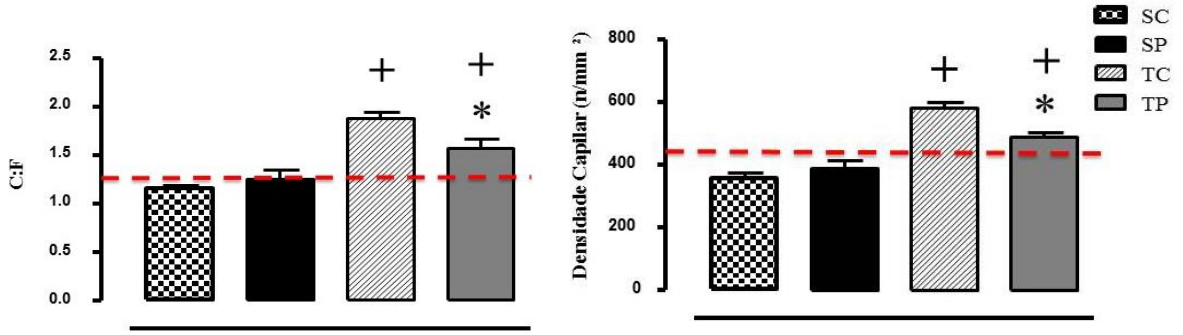

Figura 16. Valores de razão capilar fibra (C:F n/mm^2) e densidade capilar no SOL (n/mm^2), nos seguintes grupos: Sedentário controle (SC, n=11), Sentário perindopril (SP, n=09), Treinado controle (TC, n=11), Treinado perindopril (TP, n=11). - - - - - Linha representativa / ilustrativa do grupo wistar (n=8). Significância: * *vs* controle, + *vs* sedentário. p<0,05

Quando foi realizada a comparação entre os grupos *SC x WISTAR* quanto a análise de proteômica, foram identificadas um total de 228 proteínas (anexo1). Pode-se observar que 86 eram apresentadas como únicas de cada grupo, sendo 26 relacionadas ao primeiro grupo da comparação e 60 ao segundo grupo da comparação. Obtivemos 142 delas com diferença de expressão, mas somente 43 apresentaram significância (1-p, $p>0,95$ ou $p<0,05$). Dentre elas, 22 estavam *up* reguladas e 21 *down* reguladas no primeiro grupo da comparação.

A Figura 17 mostra a classificação funcional de acordo com o componente celular com o termo mais significativo entre a comparação SC x WISTAR. A comparação demonstra alterações em 30 componentes, sendo os mais modificados o *Supramolecular Fiber* (28%), um polímero que consiste em um número indefinido de subunidades de proteínas ou complexos de proteínas que se polimerizaram para formar uma estrutura em forma de fibra, *Intermediate Filament* (7,65%) é uma estrututa do citoesqueleto que forma uma estrutura alongada e distinta, sendo composto por filamentos intermediários formam um sistema fibroso, composto de subunidades quimicamente heterogêneas e envolvidas na integração mecânica dos vários componentes do espaço citoplasmático, *Collagen- Containing Extracellular Matrix* (7,14 %), matriz extracelular consistindo principalmente de proteínas (especialmente colágeno) e glicosaminoglicanos (principalmente como proteoglicanos) que fornecem não apenas suporte físico essencial para os constituintes celulares, mas também podem iniciar pistas bioquímicas e biomecânicas essenciais necessárias para a morfogênese, diferenciação e homeostase dos tecidos, *Actin Filament* (7,14 %), processo do ciclo celular no qual ocorre o rearranjo da distribuição espacial dos filamentos de actina e proteínas associadas. *Actomyosin* (6%) é qualquer complexo de proteínas actina, miosina e acessórias e *I band* (5%), região do sarcômero que aparece como uma faixa clara em cada lado do disco Z, compreendendo uma região do sarcômero em que os filamentos finos (actina) não são sobrepostos por filamentos grossos (miosina); contém actina, troponina e tropomiosina; Cada sarcômero inclui metade de uma banda I em cada extremidade, todas as alterações quanto ao primeiro grupo da comparação.

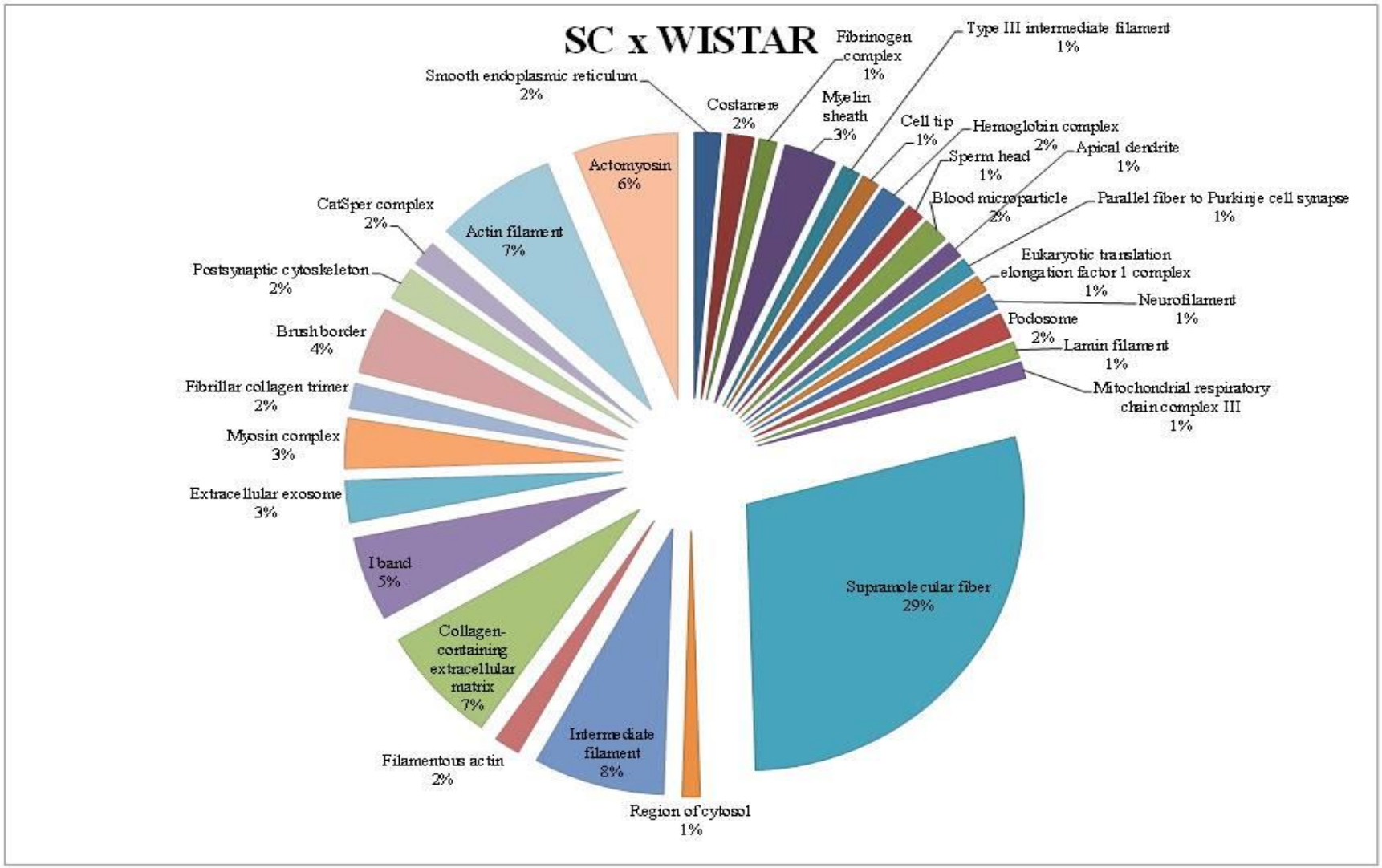

Figura 17. Ilustra as distribuições das proteínas identificadas com a expressão no grupo de comparação SC x WISTAR. As categorias são apresentadas e embasadas na ontologia gênica de acordo com o componente celular de que participam, fornecida pelo software Cytoscape ® v.3.7.0. Somente Termos significativos foram utilizados e a distribuição foi feita de acordo com a porcentagem genes associados por categoria. Os números de acesso das proteínas foram disponibilizados pelo UNIPROT. Enquanto a ontologia gênica foi analisada pelo plugging Cluego® do software Cytoscape® (BINDEA, GALON E MLECNIK, 2013).

A Figura 18 demonstra a subnetwork criada pelo JactiveModules para a comparação SC x WISTAR. As proteínas com alteração de expressão identificadas nas amostras de aorta apresentaram interação com *Gap junction alpha-1 protein* (P08050), uma proteína de junção de folículos que atua como um regulador da capacidade da bexiga, a *Small ubiquitin-related modifier 3* (Q5XIF4), sendo uma proteína do tipo ubiquitina que não parece estar envolvida ao processo de degradação e sim com desempenhar o papel de transporte nuclear, replicação e reparo de DNA, mitoso e trasndução de sinal. Outras proteínas mostravam mais interação com *UV excision repair protein RAD23 homolog B* (Q4KMA2) é um receptorde cadeia de multiubiquitina envolvido nas modulações da ddegradação proteasomal, podendo desempenhar papel de degradação associada ao retículo endoplasmático e por fim em menor quantidade, outras proteínas interagiam com a *Dynein light chain 1, cytoplasmic* (P63170), que é uma proteína que atua como vários componentes acessórios não catalíticos do complexo citoplasmático de dineína, atua como um motor para a motilidade retrógrada intracelular de vesícula e organelas, também podendo desempenhar um papel na alteração ou manutenção da distribuição de estruturas espaciais do citoesqueleto.

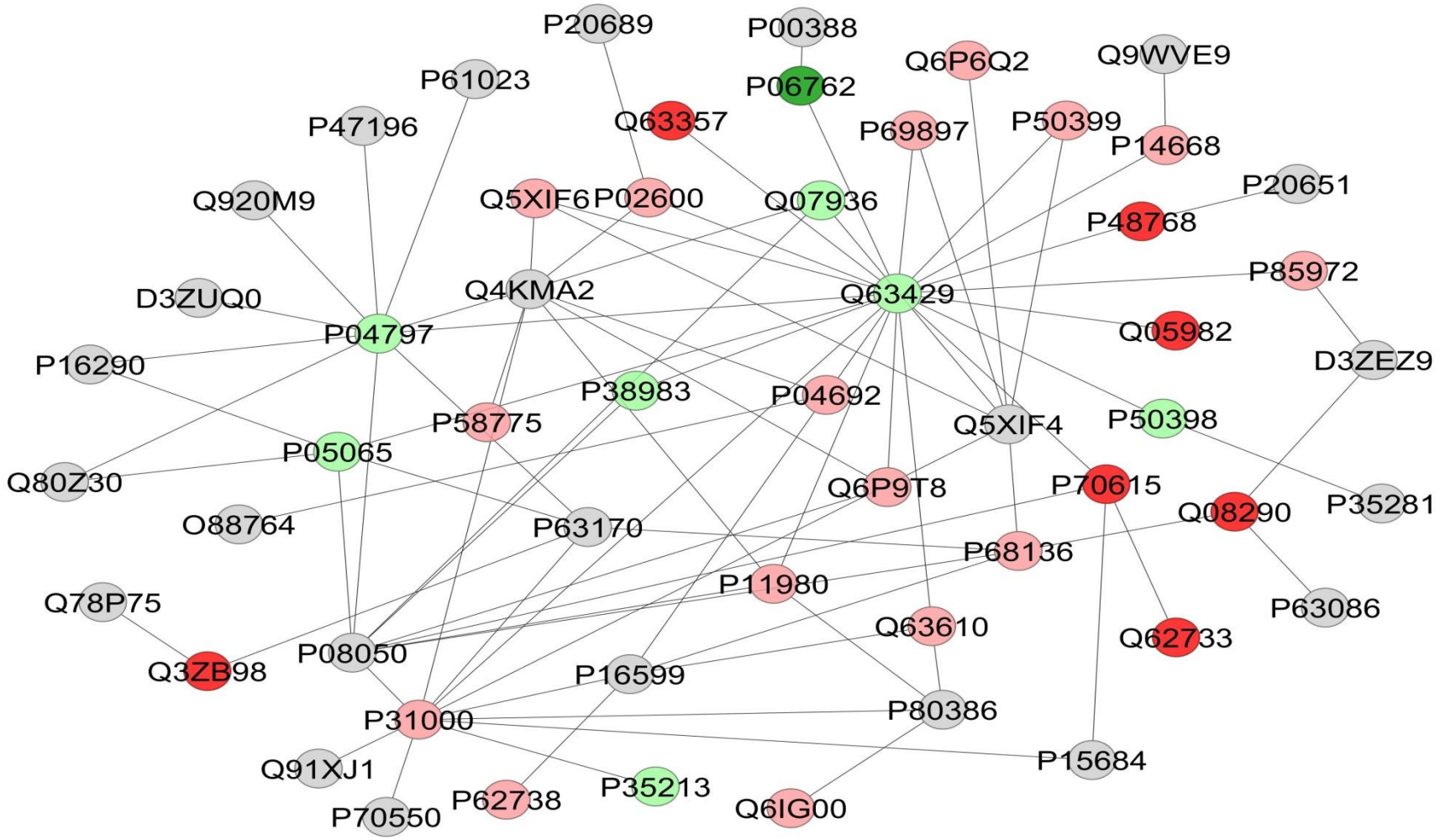

Figura 18. Subnetwork criada pelo *JactiveModules* para estabelecer a interação entre as proteínas identificadas e demonstrando a diferença de expressão da comparação SC x WISTAR. As cores preenchendo as bolinhas indica essa diferença de expressão com o seu código de acesso. O rosa claro indica *down regulation*, o verde claro *up regulation.* Aquelas em cinza indicam as proteínas, e os respectivos códigos de acesso que são de interação fornecida pelo CYTOSCAPE, as quais não foram identificadas no presente estudo. Já as verdes e vermelhas são classificadas como próprias de cada grupos da comparação (SC e WISTAR respectivamente).

As próximas comparações foram feitas entre tratamento farmacológico (SP) e não farmacológico (TC) com o grupo SC. Na primeira comparação *SP x SC* foram identificadas um número total de 260 proteínas (anexo 2). Dentre elas, um total de 122 foram as ditas como únicas. Separadas em cada grupo da comparação, houve uma quantidade de 101 e 21 (SP e SC, respectivamente). Do total de proteínas identificadas, 138 demonstraram diferenças de expressão, mas com diferença de expressão significativa somente 87. Dentre elas, 73 estavam *up* reguladas e 14 *down* reguladas em relação ao primeiro grupo da comparação.

Em contrapartida, na comparação *TC x SC* foram identificadas 203 proteínas no total (anexo 3), das quais 80 dessas proteínas eram únicas, enquanto que o grupo TC continha 44 e o SC 36. Essa comparação apresentou um total de 123 proteínas com diferença de expressão, sendo que 64 delas apresentavam diferença de expressão significativa: 7 para *up* reguladas e 57 para *down* reguladas.

As Figuras 19 e 20 ilustram a classificação funcional do componente celular com termo mais significativo para as comparações de *SP x SC* (Figura 19) e *TC x SC* (Figura 20), respectivamente quano comparado sempre ao primeiro grupo da comparação. O tratamento determinou mais alterações do componente celular, ou seja, 38 tipos de componentes, dentre eles os mais afetados foram *Supramolecular Fiber* (22%), um polímero que consiste em um número indefinido de subunidades de proteínas ou complexos de proteínas que se polimerizaram para formar uma estrutura em forma de fibra, *Membrane Raft* (9%), qualquer um dos pequenos (10-200 nm), heterogêneos, altamente dinâmicos, domínios de membrana enriquecidos com esterol e esfingolipídeos que compartimentam os processos celulares, pequenas balsas às vezes podem ser estabilizadas para formar plataformas maiores através de interações proteína-proteína e proteína-lipídio, *Contractile Fiber* (8%), fibras, compostas de actina, miosina e proteínas associadas, encontradas em células de músculo liso ou estriado, *Mitochondrial Matrix* (8%), material semelhante a gel, com considerável estrutura fina, que se encontra no espaço matricial, ou lúmen, de uma mitocôndria. Contém as enzimas do ciclo do ácido tricarboxílico e, em alguns organismos, as enzimas relacionadas com a oxidação dos ácidos graxos e *Actomyosin* (5%), é qualquer complexo de proteínas actina, miosina e acessórias. Em contra partida o TF aeróbio modificou só 17 componentes, dentre eles os mais afetados foram, *Collagen- containing extracelular matrix* (13%), matriz extracelular consistindo principalmente de proteínas (especialmente colágeno) e glicosaminoglicanos (principalmente como proteoglicanos) que fornecem não apenas suporte físico essencial para os constituintes celulares, mas também podem iniciar pistas bioquímicas e biomecânicas essenciais necessárias para a morfogênese, diferenciação e homeostase dos tecidos.

Actomyosin (11%), é qualquer complexo de proteínas actina, miosina e acessórias, *Actin Filament Bundle* (10%), um conjunto de filamentos de actina que estão no mesmo eixo, mas podem ser orientados com polaridades iguais ou opostos e podem ser embalados com diferentes níveis de estanqueidade, ou seja, sem vasamento. *Stress Fiber* (9%), feixe de filamento de actina contrátil que consiste em filamentos curtos de actina com alternância de polaridade, reticulados por alfa-actinina e possivelmente outras proteínas de agregação de actina, e com miosina presente em uma distribuição periódica ao longo da fibra e por fim *Myosin Complex* (6%), um complexo proteico, formado por uma ou mais cadeias pesadas de miosina mais cadeias leves associadas e outras proteínas, que funciona como um motor molecular; utiliza a energia da hidrólise do ATP para mover os filamentos de actina ou para mover as vesículas ou outras cargas em filamentos fixos de actina.

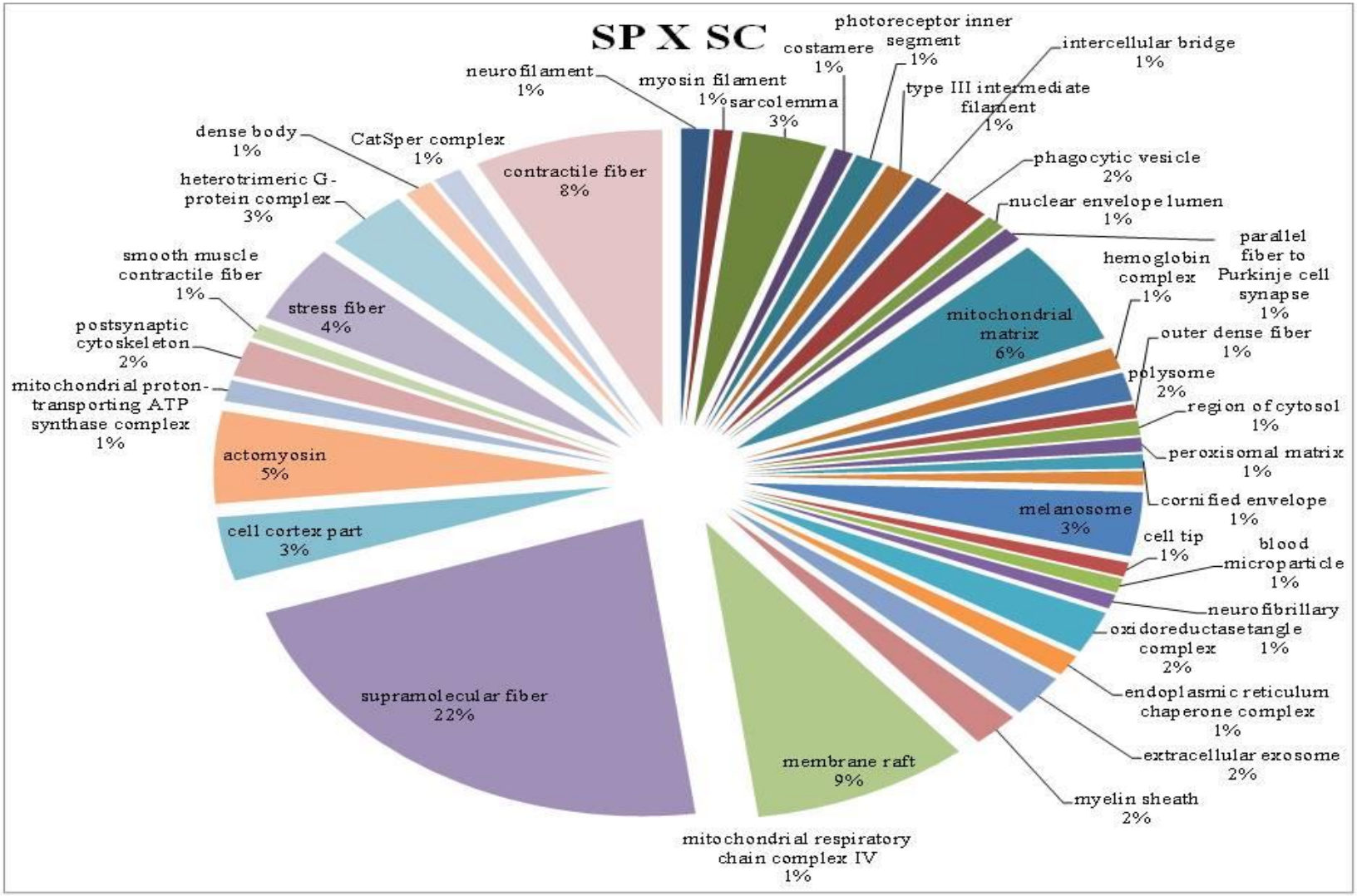

Figura 19. Ilustra as distribuições das proteínas identificadas com a expressão no grupo de comparação SP x SC. As categorias são apresentadas e embasadas na ontologia gênica de acordo com o componente celular de que participam, fornecida pelo software Cytoscape ® v.3.7.0. Somente Termos significativos foram utilizados e a distribuição foi feita de acordo com a porcentagem genes associados por categoria. Os números de acesso das proteínas foram disponibilizados pelo UNIPROT. Enquanto a ontologia gênica foi analisada pelo plugging Cluego® do software Cytoscape® (BINDEA, GALON E MLECNIK, 2013).

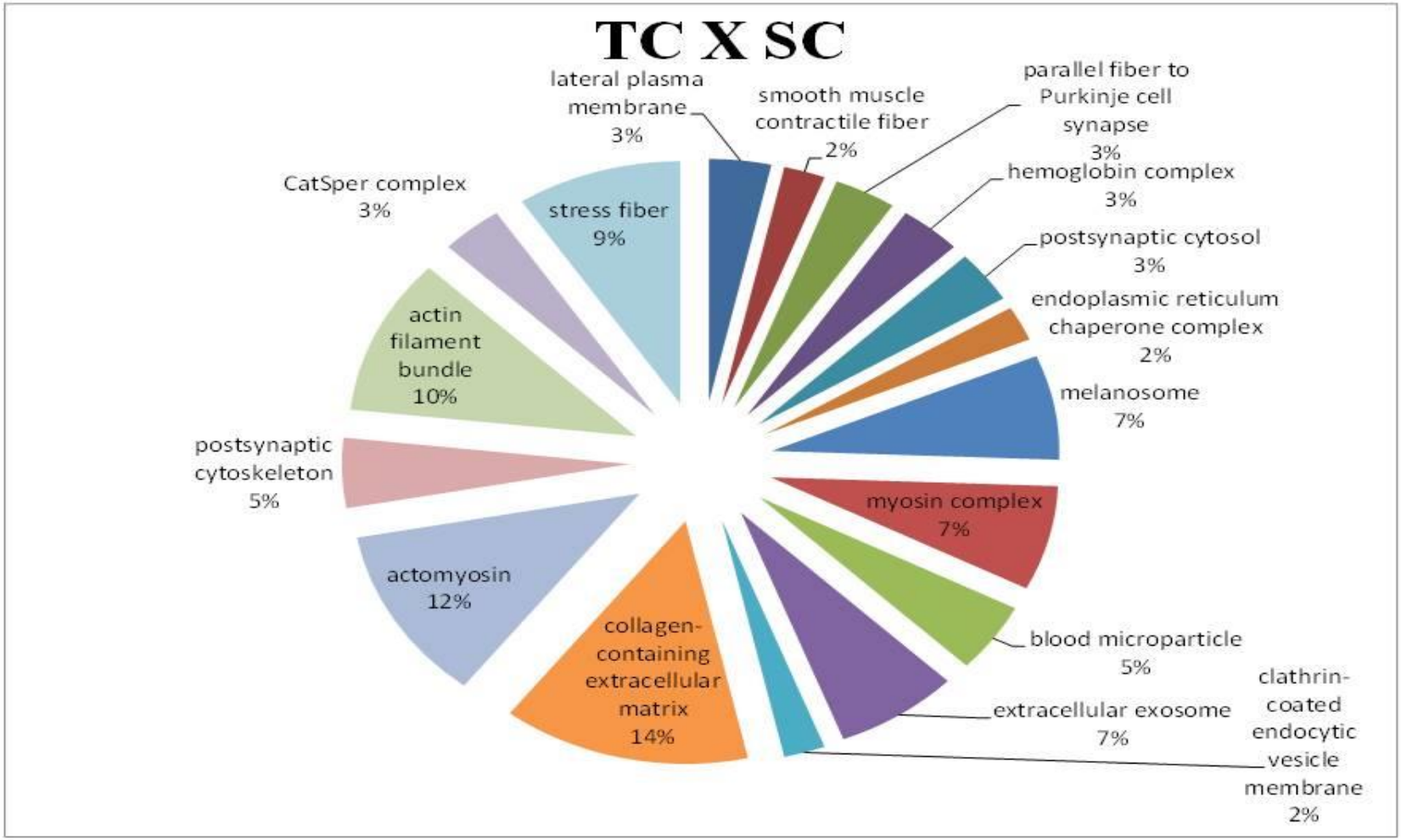

Figura 20. Ilustra as distribuições das proteínas identificadas com a expressão no grupo de comparação TC x SC. As categorias são apresentadas e embasadas na ontologia gênica de acordo com o componente celular de que participam, fornecida pelo software Cytoscape ® v.3.7.0. Somente Termos significativos foram utilizados e a distribuição foi feita de acordo com a porcentagem genes associados por categoria. Os números de acesso das proteínas foram disponibilizados pelo UNIPROT. Enquanto a ontologia gênica foi analisada pelo plugging Cluego® do software Cytoscape® (BINDEA, GALON E MLECNIK, 2013)

As Figuras 21 e 22 demonstram as subnetworks criadas pelo JactiveModules. Para a comparação *SP x SC* (Figura 21), as amostras com diferenças de expressão identificadas na network interagiram em comum com uma única proteína sendo ela *Mitogen – Activated Protein Kinase 3 (P21708),* uma serina / treonina quinase que atua como um componente essencial da via de transdução de sinal quinase participar da cascata MAPK/ERK medeia diversas funções biológicas tais como crescimento celular, adesão e sobrevivenia. Por outro lado, na comparação entre o *TC x SC* (Figura 22), pode-se observar que a interação ocorreu também de maneira única com uma proteína chave *Solute Carrier Family 2, Facilitated Glucose Transporter Member 4 (P19357),* é uma reguladora de insulina, facilita o transporte de glicose, por meio da fosorilação da TBC1D4 estimulada por insulina e necessária para translocação do GLUT 4.

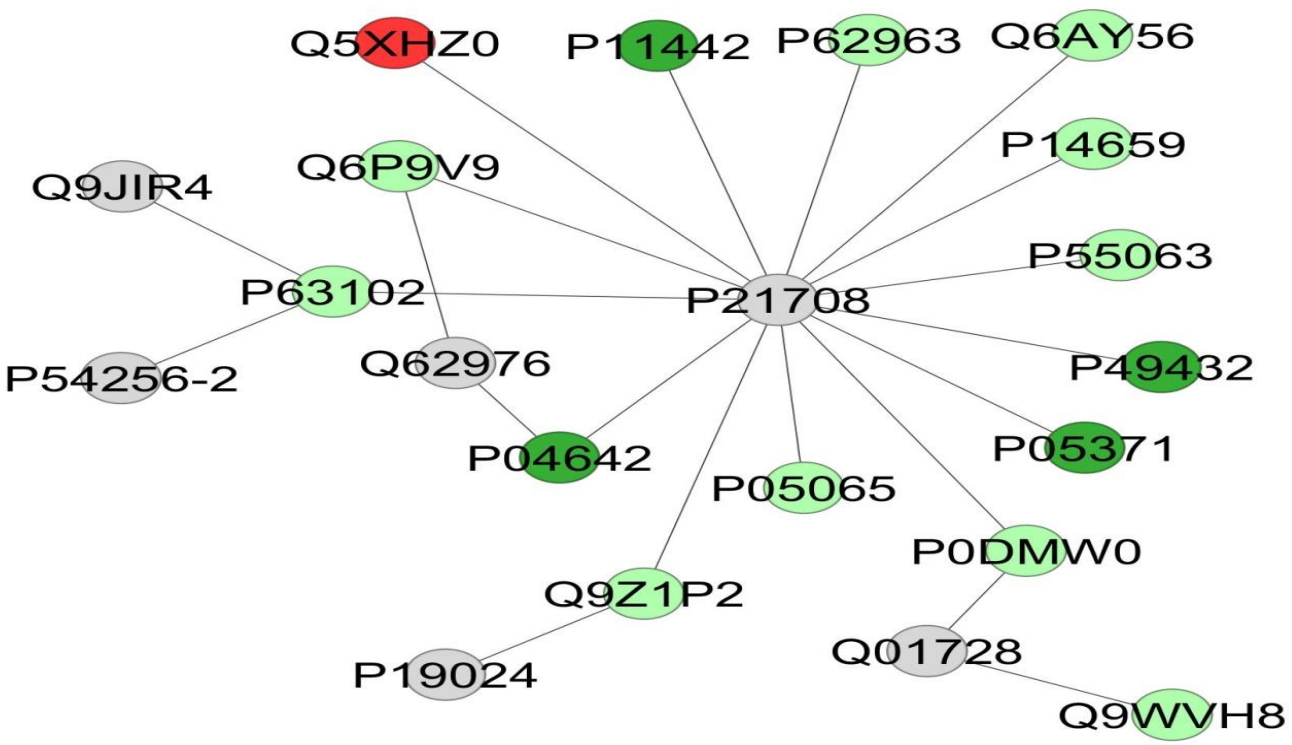

Figura 21. Subnetwork criada pelo *JactiveModules* para estabelecer a interação entre as proteínas identificadas e demonstrando a diferença de expressão da comparação *SP X SC*. As cores preenchendo as bolinhas indica essa diferença de expressão com o seu código de acesso. o verde claro *up regulation.* Aquelas em cinza indicam as proteínas, e os respectivos códigos de acesso que são de interação fornecida pelo CYTOSCAPE, as quais não foram identificadas no presente estudo. Já as verdes e vermelhas são classificadas como próprias dos grupos da comparação (SP e SC respectivamente).

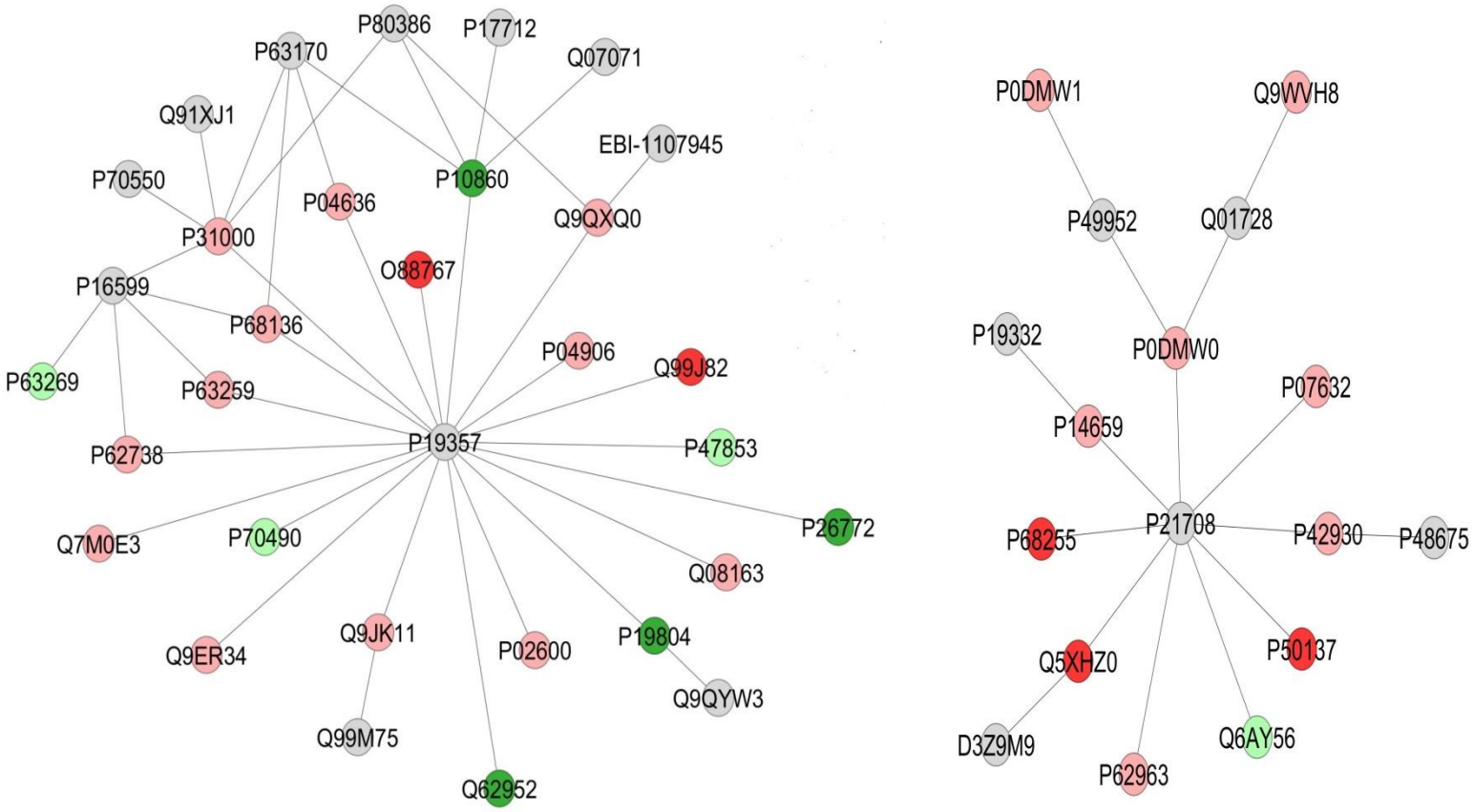

Figura 22. Subnetwork criada pelo *JactiveModules* para estabelecer a interação entre as proteínas identificadas e demonstrando a diferença de expressão da comparação *TC X SC*. As cores preenchendo as bolinhas indica essa diferença de expressão com o seu código de acesso. O rosa claro indica as proteínas *down regulation* e o verde claro *up regulation*. Aquelas em cinza indicam as proteínas, e os respectivos códigos de acesso que são de interação fornecida pelo CYTOSCAPE, as quais não foram identificadas no presente estudo. Já as verdes e vermelhas são classificadas como próprias dos grupos da comparação (TC X SC respectivamente).

Quando associados os tratamentos, tanto farmacológico quanto não farmacológico, o total de proteínas identificadas entre a comparação de *TP x SC,* foram de 177 (anexo 4). Foram consideradas únicas somente 79, onde 18 delas eram pertencentes ao grupo TP e 61 ao grupo SC. As proteínas com diferença de expressão somaram um total de 98, entretanto as que foram consideradas significativas, com $p>0,95$ ou $p<0,05$, foram 82: 3 delas para *up* reguladas e 79 para *down* reguladas em relação ao primeiro grupo da comparação.

A Figura 23 ilustra as categorias que foram modificadas no componente celular quanto à comparação do grupo *TP x SC.* Foram modificados 24 componentes quando comparado ao primeiro grupo da comparação, dentre eles os mais afetados foram *supramolecular Fiber* (25%), um polímero que consiste em um número indefinido de subunidades de proteínas ou complexos de proteínas que se polimerizaram para formar uma estrutura em forma de fibra, P*olymeric cytoskeletal fiber* (17%), um componente do citoesqueleto consistindo de uma fibra homo ou heteropolimérica construída a partir de um número indeterminado de subunidades proteicas, *Actin cytoskeleton* (14%), a parte do citoesqueleto (estrutura interna de uma célula) composta de actina e proteínas associadas. Inclui complexos associados ao citoesqueleto de actina, *Myosin complex* (4,69%), um complexo proteico, formado por uma ou mais cadeias pesadas de miosina mais cadeias leves associadas e outras proteínas, que funciona como um motor molecular; utiliza a energia da hidrólise do ATP para mover os filamentos de actina ou para mover as vesículas ou outras cargas em filamentos fixos de actina e *Melanosome* (4,17%), uma organela citoplasmática, ligada a membrana e específica de tecido, dentro da qual os pigmentos de melanina são sintetizados e armazenados.

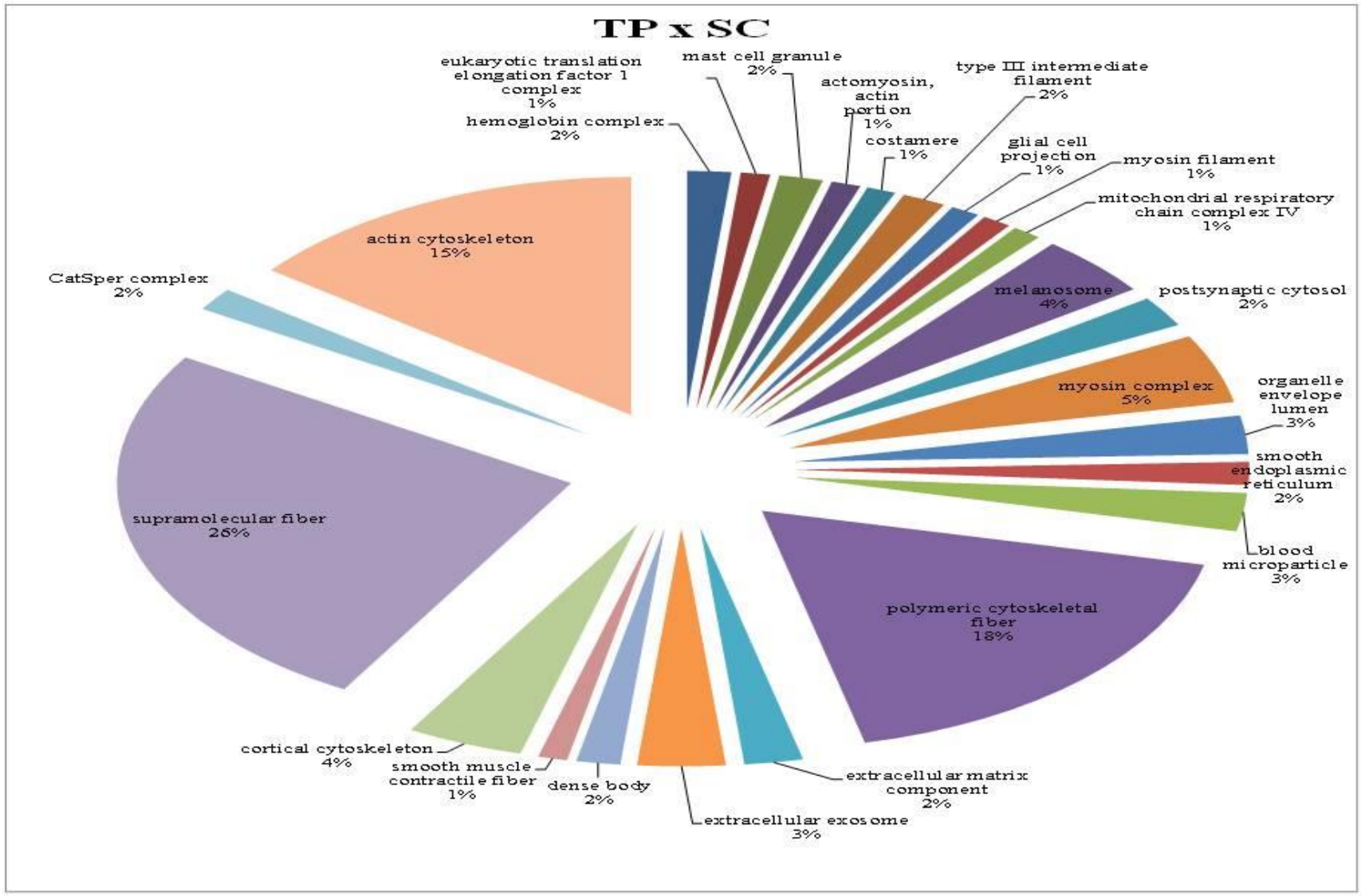

Figura 23. Ilustra as distribuições das proteínas identificadas com a expressão no grupo de comparação TP x SC. As categorias são apresentadas e embasadas na ontologia gênica de acordo com o componente celular de que participam, fornecida pelo software Cytoscape ® v.3.7.0. Somente Termos significativos foram utilizados e a distribuição foi feita de acordo com a porcentagem genes associados por categoria. Os números de acesso das proteínas foram disponibilizados pelo UNIPROT. Enquanto a ontologia gênica foi analisada pelo plugging Cluego® do software Cytoscape® (BINDEA, GALON E MLECNIK, 2013).

A Figura 24 ilustra a subnetwork criadas pelo JactiveModules, que demonstra a comparação entre *TP e SC.* Pode-se observar que existe uma proteína de interação principal com todas as outras identificadas na comparação, essa proteína é a *Solute Carrier Family 2, Facilitated Glucose Transporter Member 4 (P19357),* é uma reguladora de insulina, facilita o transporte de glicose, por meio da fosorilação da TBC1D4 estimulada por insulina e necessária para translocação do GLUT 4, também identificada na comparação *TC x SC.*

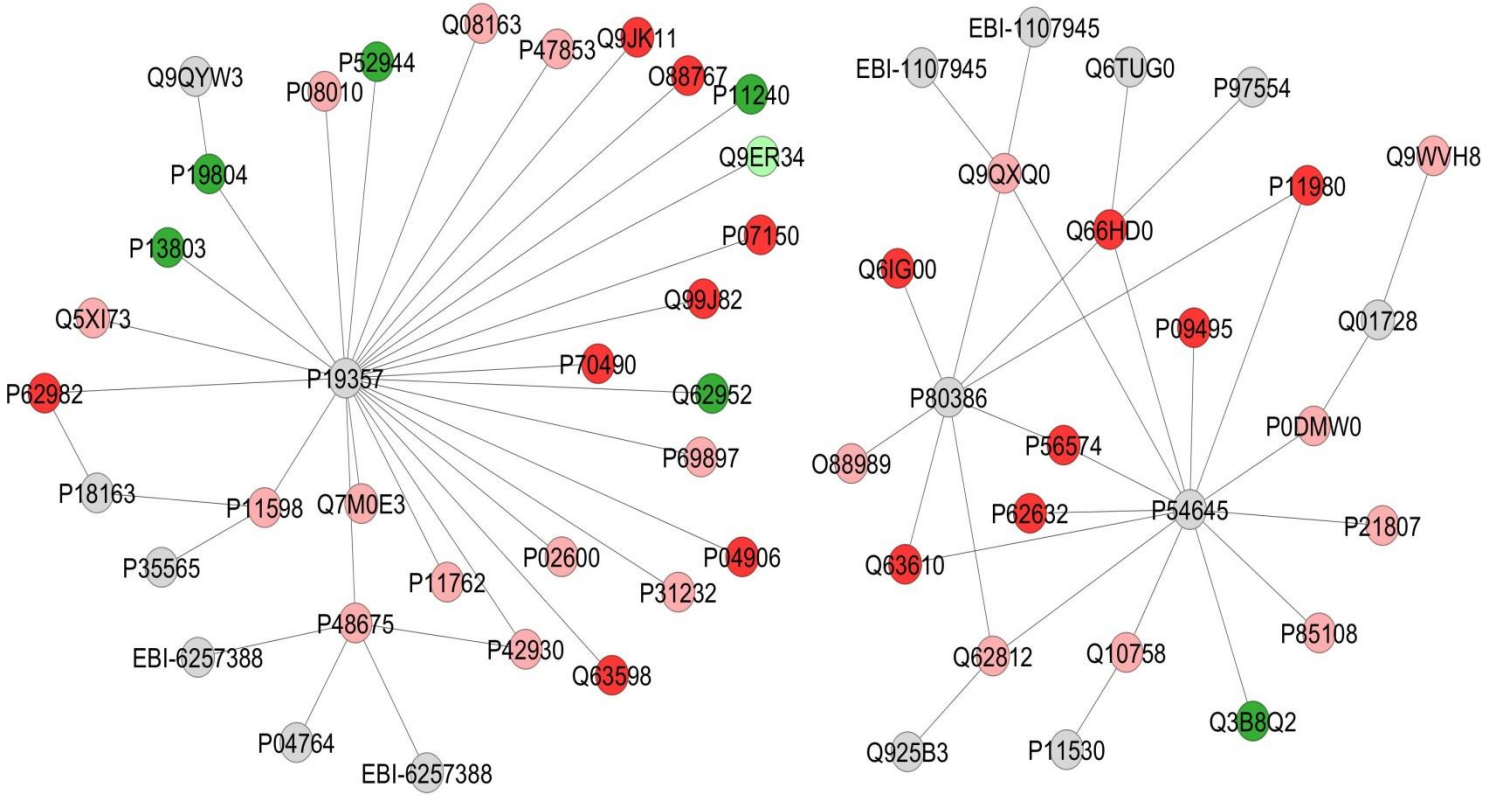

Figura 24. Subnetwork criada pelo *JactiveModules* para estabelecer a interação entre as proteínas identificadas e demonstrando a diferença de expressão da comparação *TP X SC.* As cores preenchendo as bolinhas indica essa diferença de expressão com o seu código de acesso. O rosa claro indica as proteínas *down regulation* e o verde claro *up regulation*. Aquelas em cinza indicam as proteínas, e os respectivos códigos de acesso que são de interação fornecida pelo CYTOSCAPE, as quais não foram identificadas no presente estudo. Já as verdes e vermelhas são classificadas como próprias dos grupos da comparação (TP X SC respectivamente).

7. Discussão

Os principais resultados desse estudo foram que o TF aeróbio e o tratamento com perindopril, associados ou não, foram capazes de reduzir a rigidez arterial, avaliada pela medida da VOP dos SHR, que encontrava-se aumentada. Essa redução de VOP parece estar associada com a redução da AST da camada média das arteríolas da musculatura esquelética, bem como com a menor atividade nervosa simpática para os vasos e contribuiu para a redução significativa da PA dos SHR treinados e/ou tratados. Da mesma forma, TF e/ou tratamento com perindopril melhoraram a hipertrofia cardíaca dos SHR, a qual pode estar associada com a redução da densidade de colágeno, observada no VE. Além disso, somente o tratamento com perindopril foi eficaz em melhorar significativamente a atividade do barorreflexo espontâneo dos SHR, que se encontrava reduzida em relação aos normotensos. Quando a análise proteômica da aorta foi realizada, no sentido de buscar mecanismos envolvidos na melhora da rigidez arterial, pode-se observar que os dois tratamentos, farmacológico e não farmacológico atuam por vias diferentes para a modulação do funcionamento e estrutura vascular, apesar de determinarem os mesmos efeitos na funcionalidade do vaso.

O presente estudo mostrou que o tratamento com perindopril ou o TF aeróbio não inibiram o ganho de peso dos ratos SHR (SC/SP/TC/TP). Da mesma forma, o tratamento anti-hipertensivo com perindopril não inibiu o aumento da capacidade física máxima dos animais que foram submetidos ao protocolo de treinamento durante 2 meses, confirmando a efetividade do TF aeróbio, como previamente publicado (BAREL et al., 2010; DIONISIO et al., 2014; HERRERA et al., 2016; CONSTANTINO et al., 2017; HERRERA et al., 2017).

O principal objetivo do presente estudo foi avaliar os efeitos do TF, associado ou não ao tratamento com perindopril, na rigidez arterial dos animais hipertensos e avaliar as proteínas que estavam diferentemente expressas após tratamentos. Os resultados demonstraram que a VOP estava significativamente aumentada nos SC em relação aos animais wistar, como já previamente observado (YU et al., 2015; HAMILTON et al., 2007). Este aumento de VOP pode estar associado a vários fatores, tanto neurais, hormonais, como estruturais (PIZZI et al., 2006; MULVANY et al., 2011; ECOBICI and VOICULESCU, 2016), os quais comprometem a complacência dos vasos. Neste sentido, os resultados deste estudo revelaram que os SC apresentaram maior atividade nervosa simpática para os vasos (LF abs), concordando com os achados previamente publicados, os quais demonstraram uma hiperatividade simpática controlando o tônus basal dos vasos nos animais hipertensos, tanto

em hipertensão primária (BURGI et al., 2010; CAVALCANTI et al., 2009; MARTINEZ et al., 2011;) como secundária (HERRERA et al., 2016).

A medida de VOP representa uma relação entre as ondas de pulso da carótida e femoral (MATTACE-RASO et al., 2010) ou seja, a complacência dos vasos no momento que recebe o sangue do coração (carótida) até a artéria mais distal do coração (femoral). Esta complacência pode ser direta ou indiretamente influenciada pela espessura e/ou composição da parede dos vasos. No presente estudo, as artérias carótida e femoral não foram utilizadas para análise morfométrica, no entanto, as arteríolas da microcirculação esquelética (que controlam a resistência vascular local) foram analisadas morfometricamente e os valores de AST, Diâm ext. e Diâm. int., espessura da parede, além da razão parede-luz puderam ser avaliados.

De acordo com Ross & Pawlina (2012) os vasos arteriais podem ser subdivididos de acordo com o tamanho diâmetro externo em artérias grandes (elásticas, com diâmetro > que 10.000 µm), médias (musculares, diâmetros entre 2.000-10.000 µm), artérias pequenas (diâmetros entre 0,1-2.000 µm), arteríolas (diâmetros entre 10-100 µm) e por fim, os capilares (com diâmetros entre 4-10 µm). De acordo com essas características, as arteríolas (diâmetros até 100 µm) encontradas nos cortes da musculatura esquelética do presente estudo foram subdivididas em pequenas (10-25 µm), médias (26-40 µm) e grandes (41-100 µm). Essa subdivisão se fez necessária por conta da discrepância entre os valores de AST ext. observada entre as arteríolas analisadas. As arteríolas de pequeno e médio calibre, encontradas na musculatura esquelética dos SC, não apresentaram valores estatisticamente diferentes daquelas encontradas nos Wistar. No entanto, pode-se observar que a AST da camada média das arteríolas de grande calibre estava aumentada nos SC, quando comparada a dos Wistar e seus resultados foram significativamente correlacionados com a medida de VOP, sugerindo que os ratos SHR possuíam uma alteração na estrutura dos vasos da periferia (aumento da túnica média) e que esta alteração poderia contribuir significativamente para o aumento de VOP (TOLEZANI et al., 2014).

Recentemente Lacerda et al., (2015) sugeriram em seu estudo que a VOP estaria correlacionada com biomarcadores de metaloproteinases (MMP-9 e MMP-2) e colágeno (componentes da matriz extracelular na parede dos vasos) em pacientes com doenças cardíacas hipertensivas, no entanto, estes biomarcadores foram avaliados no plasma sanguíneo. As alterações de estrutura de parede em arteríolas da microcirculação têm sido documentadas em animais SHR (AMARAL et al., 2000; MELO, MARTINHO and MICHELINI, 2003; AMARAL and MICHELINI 2011; FERNANDES et al., 2012;

MULVANY, 2011), bem como o aumento da ANS para os vasos (BURGI et al., 2010, CAVALCANTI et al., 2009; MARTINEZ et al., 2011), entretanto, até o presente momento, não havia trabalhos mostrando uma correlação entre as medidas estruturais com as funcionais de VOP em SHR. Além disso, quase nada se sabia sobre os biomarcadores presentes no vasos que poderiam estar influenciando o aumento da VOP nos SHR.

Para tanto, foi realizada a extração das proteínas presentes na aorta de ratos hipertensos e normotensos, por meio da análise proteômica desses tecidos. Esta análise permitiu detectar as proteínas que estão *up* ou *down* reguladas no organismo analisado, o que auxiliou a compressão de alterações patológicas. Ao analisar a network formada entre a comparação *SC x WISTAR (figura 18)*, pode-se verificar que existem 3 proteínas principais [*UV excision repair protein RAD23 homolog B* (Q4KMA2); *Dynein light chain 1, cytoplasmic* (P63170) e *Small ubiquitin-related modifier 3* (Q5XIF4)], que modulam uma série de outras proteínas. Dentre esta proteínas de interação, a *UV excision repair protein RAD23 homolog B* (Q4KMA2) modula aspectos de degradação proteasomal associada também com degradação do retículo endoplasmático; a *Dynein light chain 1, cytoplasmic* (P63170) atua com vários componentes acessórios do complexo citoplasmático, podendo desempenhar um papel na alteração ou manutenção da distribuição espacial das estruturas do citoesqueleto e a *Small ubiquitin-related modifier 3* (Q5XIF4), que é uma proteína do tipo ubiquinina que não está envolvida no processo degradação, mas sim no reparo nuclear e de DNA. Dentre as proteínas que estão sendo moduladas por estas 3 principais, 7 estavam supraregulada e 16 subreguladas.

Essa rede de interação pode estar proporcionando uma diminuição da expressão da proteína das *Myosin light chain 1/3 (*P02600*), Act*in*, alpha skletal muscle (*P68136*)* e *Tubulin alpha – 4ª chain (*Q5XIF6*).* A *Myosin light chain 1/3* participa da cadeia reguladora da miosina (UNIPROT) e está ligada à atividade de contração da musculatura lisa vascular e a proteína *Actin alpha skletal muscle* é uma proteína também encontrada nos tecidos musculares e pertence a um dos principais constituinte do aparato contrátel (UNIPROT). Da mesma forma, a proteína *Tubulin alpha– 4ª chain*, além de ser uma das principais constituinte dos microtúbulos, tem como função principal ligar-se a dois moles de GTP, um num sítio permutável na cadeia beta e outro num sítio não permutável na cadeia alfa (UNIPROT). Dessa forma, essa *down regulation* das proteínas acima pode estar associada com uma desestruturação do aparato contrátil e, dessa forma, comprometer a rigidez arterial encontrada em animais hipertensos. Poucos trabalhos têm analisado de uma forma mais complexa as proteínas envolvidas no processo de contração muscular de vasos e os resultados ainda são

inconclusivos. Neste sentido, Biar et al. (2007) mostraram que o aumento do fluxo sanguíneo determina um estresse na parede vascular aórtica e que isso promove um remodelamento nas células da musculatura lisa vascular *in vitro* de SHR e Wistar, o qual foi determinado por uma *up regulation* da proteína RoGDIα, via angiotensina II e receptor AT1. Os resultados do presente estudo não mostraram uma modulação significativa desta proteína, no entanto, acreditamos que ela possa estar contribuindo ou modulando outras proteínas via angiotensina II, uma vez que o tratamento com iECA melhorou a rigidez arterial.

Além dos fatores estruturais e neurais, tem sido demonstrado frequentemente que os SHR possuem atividade de SRA aumentada (VARAGIC et al., 2010; GONSALEZ et al., 2018). Neste sentido, os níveis de Ang II circulantes poderiam contribuir para aumentar tanto a atividade nervosa simpática (MILLER and ARNOLD, 2018), quanto a estrutura dos vasos (VERDECCHIA et al., 2008). O presente estudo não avaliou os níveis circulantes de Ang II, mas o tratamento com iECA reduziu significativamente a atividade nervosa simpática para os vasos, bem como a espessura e AST da camada média das arteríolas de grande calibre, concordando com os achados de Thybo et al. (1995), que demonstraram redução na espessura média da parede de artérias de pequeno calibre da região glútea (biópsia) dos pacientes hipertensos tratados com perindopril, quando comparados aqueles que foram tratados com atenolol.

O perindopril foi utilizado no presente estudo devido às diferenças nas características bioquímicas e farmacológicas entre este e os outros iECA, como, por exemplo, o captopril. Tem sido demonstrado que o perindopril, pertencente ao grupo carboxil, parece ter maior afinidade ao sítio de ligação do íon zinco na ECA, quando comparado aos fármacos do grupo dos sulfidril, como, por exemplo, o captopril. Adicionalmente, devido às diferentes formas de administração, tempo de meia vida plasmática e via de eliminação, o grupo carboxil permite uma maior biodisponibilidade quando comparado ao sulfidril (BROWN and VAUGHAN, 2003; CECONI et al., 2007). Em consonância com os resultados do presente estudo, Laurent et al. (2005) mostraram que o tratamento com perindopril foi capaz de reverter as anormalidades encontradas nos vasos de indivíduos hipertensos. Portanto, estes resultados em conjunto podem sugerir uma participação do SRA na medida de rigidez arterial nos SHR (HONG et al., 2013; NATALIN H. et al., 2016; MANCINI et al., 2016).

A análise proteômica que permitiu a comparação entre os grupos, tratado e não tratado com perindopril (*SP x SC*, Figura 21*)* mostrou que a *network* criada por essa comparação apresenta menos complexidade e que existe apenas uma única proteína de

interação, a *Mitogen- activated protein kinases* (*P21708*). Esta proteína pertence a uma sub-familia de proteínas quinases *(*Serina / treonina) que atua como um componente essencial da via de transdução de sinal da MAPK que, dependendo do contexto celular a cascata da MAPK/ ERK pode mediar diversas funções biológicas, como o crescimento celular, adesão, sobreviência e diferenciação, por meio da regulação da transcrição, tradução e rearranjo do citoesqueleto. A partir dessa proteína de interação, pode-se observar no presente estudo que está ocorrendo uma *up* regulação de 10 proteínas da network. Dentre estas 10 que foram suprareguladas, a familia das *Heat shock- related 70 Kda protein2 (P14659), Heat shock 70 Kda protein1A (P0DMW0) e Heat shock 70 Kda protein – Like (P55063)* são envolvidas em muitas funções celulares, tais como proteção da proteína contra o estresse, dobramento e transporte de polipeptídeos recém-sintetizados, ativação de proteólise de proteínas mal dobradas e a formação e dissociação de complexos proteicos. Além destas, estavam suprareguladas a proteina *Alpha –actinin-1 (Q9Z1P2),* que é uma proteína de ligação cruzada de F-actina que se acredita servir para ancorar a actina numa variedade de estruturas intracelulares e a proteína *Tubulin alpha-8chain (Q6AY56),* que é uma constituinte dos microtúbulos, cuja função principal é ligar-se a dois moles de GTP, um num sítio permutável na cadeia beta e outro num sítio não permutável na cadeia alfa. Interessante notar que estas duas últimas proteínas pertencem às mesmas famílias que estavam subreguladas na comparação anterior, ou seja, na hipertensão. Esta comparação sugere que o tratamento com perindopril esteja tentando regular algumas das proteínas relacionadas com as diversas funções biológicas, tais como crescimento celular, diferenciação por meio da regulação da transcrição, tradução e rearranjo do citoesqueleto que se encontram menos expressas nos animais hipertensos.

A partir destas comparações, pode-se notar que a categoria de genes que foi mais modificada na hipertensão (*supramolecular fiber*, 28%) foi a mesma que a observada após o tratamento com perindopril (*supramolecular fiber* 22%), no entanto, as networks demonstram que a maioria das proteínas foi subregulada na hipertensão e suprarregulada após tratamento com perindopril.

Para avaliar os efeitos do TF na rigidez arterial dos SHR, os animais foram submetidos a 2 meses de treinamento aeróbio, contínuo, na esteira, numa intensidade de 60% da capacidade física máxima e, ao mesmo tempo, foram tratados com perindopril ou salina diariamente. No presente estudo, tanto o TF como o tratamento farmacológico isoladamente, foram eficazes em reduzir significativamente a VOP dos SHR. Esta redução de VOP, de mesma magnitude entre TF e iECA, foi acompanhada de respostas reduzidas de atividade

nervosa simpática para os vasos (-53,37% e -75,75%, para TF e perindopril, respectivamente), bem como da espessura da parede (-36,62% e -34,61%, para TF e perindopril, respectivamente) e AST da camada média (-55,41% e -59,82%, para TF e perindopril, respectivamente) das arteríolas da microcirculação de grande calibre (nenhuma alteração significativa nas arteríolas de pequeno e médio calibre). Estas respostas sugerem que o TF melhorou a VOP dos SHR por um efeito, provavelmente, somatório das respostas neurais e hormonais que influenciam a funcionalidade dos vasos e, provavelmente, estas respostas parecem ser mediadas pelo SRA, uma vez que as respostas foram semelhantes às observadas após tratamento com perindopril.

Não só a estrutura dos vasos, mas a concentração dos componentes da matriz extracelular (como colágeno e elastina) podem também contribuir para alterar a rigidez dos vasos. Neste sentido, Gu et al. (2014) demonstraram que o TF aeróbio crônico era capaz de atenuar o enrijecimento aórtico por meio da redução de colágeno e aumento de elastina na aorta de ratos envelhecidos. No entanto, estudos avaliando os efeitos do TF na VOP e estrutura de vasos em SHR ainda são escassos na literatura.

Quando as duas estratégias anti-hipertensivas (não farmacológica e farmacológica) foram associadas, quase nenhuma alteração adicional foi observada nos resultados do presente estudo, nem de ANS para vasos nem de análise morfométrica. Uma única alteração foi o aumento de 62,16% observado na AST interna das arteríolas de grande calibre do grupo TP (treinamento+ tratamento). Esta pode ser uma resposta positiva do aumento de fluxo sanguíneo durante as sessões de treinamento, que promove aumento da expressão de oxido nítrico na musculatura lisa dos vasos, promovendo uma dilatação (OLVER et al., 2017). Este aumento na AST interna (luz do vaso) contribuiu para que fosse possível observar uma redução de -58,52% na razão parede-luz das arteríolas da microcirculação nos animais tratados e treinados, quando comparados com os SHR sedentários. Ao contrário de outros estudos com SHR (AMARAL et al., 2000 e MELO, MARTINHO and MICHELINI, 2003 e AMARAL and MICHELINI, 2011), este presente estudo não observou redução significativa da razão parede-luz nos SHR somente com TF, talvez pelo fato desta variável não estar muito elevada em relação aos wistar.

Ao avaliar as *networks* formadas pelos grupos *TC x SC* e *TP x SC*, pode-se observar que ambos tinham uma mesma proteína de interação, ou seja, *Solute Carrier Family 2, facilitated glucose transporter member 4 (P19357),* como demonstrado nas Figuras 22 e 24. Esta proteína é responsável por facilitar o transporte de glicose estimulado por insulina. A maioria das proteínas moduladas por esta principal de interação estava subreguladas, tanto

com o treinamento (20) quanto após o treinamento com tratamento (26). Interessante notar que o TF, em ambas as networks (TC e TP) está contraregulando as famílias das proteínas presentes na network após tratamento com perindopril, ou seja, a familia das proteínas *Heat shock,* que foram upreguladas no grupo SP [*Heat shock- related 70 Kda protein2 (P14659), Heat shock 70 Kda protein1A (P0DMW0) e Heat shock 70 Kda protein – Like (P55063)]*, agora estão subreguladas no grupo TC [(*Heat shock 70 kda protein 1B (P0DMW1) e Heat Shock, related 70 kda protein 2 (P14659)]* e no grupo TP [(*Heat Shock protein beta-1(P42930)* e *Heat Shock 70 Kda protein 1(P0DMW0*)]. Por outro lado, Hong et al. (2015) observaram resultados diferentes do presente estudo após treinamento físico de natação, onde após a análise de eletroforese bidimensional, em ratos hipertensos e normotensos, observou-se que o TF subregulou a proteína *Tubulin β-2C chain* e supraregulou a proteína *Heat shock protein β-1*. No entanto experimentos realizados na parede da aorta abdominal diferentemente do presente estudo que foi utilizado aorta toracica, sugerem diferentes alterações regionais dependentes da pressão arterial e angina, quanto a expressão gênicas de MMPs e catepsinas, desencadeando respostas distintas nas diferentes regiões da aorta (RUDDY et al., 2016). Portanto, a partir das análises de network pode-se hipotetizar que o TF aeróbio esteja modulando processos celulares diferentes que os induzidos pelo tratamento farmacológico, entretanto ambos conseguem efeitos similares na melhora da complacência arterial.

Apesar dos dois grupos que envolvem treinamento físico (TC e TP) apresentarem o mesmo comportamento de regulação de proteínas (network), o gráfico de categorias de genes demonstra compartimentos diferentes. A comparação *TC x SC* nos revela que a categoria *collagen-contaning extracelular matrix* foi a que apresentou maior número de genes sendo modificados pelo treinamento físico. Esta categoria é composta principalmente de proteínas (especialmente colágeno) e glicosaminoglicanos (principalmente proteoglicanos), que fornecem não apenas suporte físico essencial para os constituintes celulares, mas também podem iniciar reações bioquímicas e biomecânicas necessárias para a morfogênese, diferenciação e homeostase dos tecidos. Enquanto que a associação do tratamento com treinamento (*TP x SC*) revelou que a categoria de apresentou maior número de genes modificados foi a mesma que a observada após tratamento com perindopril em ratos sedentários (*supramolecular fiber*).

Adicionalmente, alguns trabalhos demonstram que o TF aeróbio, além de melhorar as características estruturais das artérias de resistência na musculatura esquelética, também promove o aumento da densidade capilar, conhecido como processo de angiogênese

(AMARAL et al., 2001; MELO, MARTINHO and MICHELINI, 2003; AMARAL et al., 2008; AMARAL et al., 2011, FERNANDES et al., 2012). Já é sabido também que esse processo angiogênico se inicia com sessões de TF de forma muito rápida, em torno de 1 - 3 dias (AMARAL et al., 2001, AMARAL et al., 2008) até 6-13 semanas (AMARAL et al., 2008; LAUGLIN and ROSSINI, 2008).

Os resultados do presente estudo, em consonância com os achados de Fernandes et al. (2012) mostraram que ratos SHR tinham uma rarefação no músculos sóleo, quando comparado a animais normotensos. Após o período de TF, a resposta angiogênica foi reestabelecida. Da mesma forma, a densidade capilar no músculo gastrocnêmico de ratas ovarectomizadas estava maior nas ratas treinadas e tratadas com perindopril quando comparadas com as sedentárias (GUO et al., 2010). Dados recentes de nosso grupo revelaram que o captopril, mas não o perindopril, inibia o processo angiogênico induzido pelo TF aeróbio no músculo tibial anterior de ratos normotensos e SHR (MACEDO, 2017). Este aumento na densidade de vasos na musculatura esquelética contribui para um maior aporte sanguíneo e de nutrientes, bem como para a remoção dos produtos do metabolismo.

Tem sido demonstrado que a VOP possa ser um fator associado com a hipertrofia cardíaca e índice de massa do VE, pois o coração realiza um esforço maior durante a sístole cardíaca para ejetar o sangue em vasos enrijecidos, no entanto, ambos podem produzir efeitos independentes um do outro (BELLO et al., 2017). Neste sentido, o presente estudo avaliou também a estrutura cardíaca dos SHR. Pode-se observar que os SHR sedentários apresentaram uma massa cardíaca 38,23% maior que os animais Wistar, indicando uma hipertrofia cardíaca, o que concorda com os achados de vários autores (BING et al., 1995; GALLEGO-DELGADO et al., 2009; ROSSONI et al., 2011; PAGAN et al., 2018). Após os tratamentos anti-hipertensivos, pode-se observar que todas as 3 estratégias (perindopril, TF e associação) foram capazes de reduzir (-14,97%, -7,38% e -18,01%, respectivamente) a massa cardíaca, quando comparada a dos SHR sedentários. Estes resultados confirmam a eficiência do TF e dos iECA em reduzir hipertrofia cardíaca, em concordância com outros estudos (TUBFULL et al., 2003; PILOTE et al., 2008; ROSSONI et al., 2011; VAN VARK et al., 2012). Estes resultados, no entanto, revelam ainda que a associação entre as duas estratégias não promoveu nenhum efeito adicional.

Dentre os mecanismos envolvidos neste remodelamento cardíaco, observado nos SHR, pode-se citar o aumento da Ang II local, ocasionando apoptose e regeneração do tecido com a substituição de tecido fibrótico (COHN, FERRARI and SHARPE, 2000), como por exemplo

o acúmulo de colágeno. Neste sentido, o presente estudo investigou a densidade de colágeno presente no coração, mais especificamente no VE e identificou que havia um aumento significativo na densidade de colágeno no grupo SHR sedentário (+136,8 %), quanto comparado ao wistar. Em concordância com as respostas observadas na massa cardíaca, os ratos que foram submetidos aos 3 tratamentos apresentaram redução significativa e similar na densidade de colágeno no VE (-36,03%, -23,64% e -31,30%, para perindopril, TF e associação). A redução de colágeno já havia sido anteriormente demonstrada em SHR treinados (PAGAN et al., 2015 ; MANCINE et al., 2016), mas este estudo é o primeiro a associar o TF com perindopril e verificar que a densidade de colágeno e hipertrofia cardíaca em SHR não apresentam respostas adicionais aos tratamentos isolados.

Recentemente, Niiranen et al. (2017) demonstraram uma incidência cumulativa, nos últimos 13 anos, de eventos cardiovasculares em pacientes com alto valores de VOP, quando comparados aqueles com valores normais. Em média, os pacientes com altos valores de VOP também apresentaram valores elevados de PA. De acordo, os resultados do presente estudo revelaram que os animais SHR sedentários apresentaram VOP e PA maiores que os normotensos. Em contrapartida, os animais que foram tratados apresentaram valores reduzidos de pressão arterial. Mais uma vez a associação das duas estratégias não promoveu efeito adicional nos SHR.

Hipertensão arterial tem sido associada com disfunção do sistema nervoso autonômico e vários autores têm demonstrado que o controle momento-a-momento da PA, realizado pela atividade barorreflexa, apresenta resposta reduzida na hipertensão (VARAGIC et al., 2010; GONSALEZ et al., 2018; SANTOS et al., 1995) e o SRA parece estar envolvido nesta resposta, uma vez que o bloqueio dos receptores de Ang II, determina melhora da atividade barorreflexa em animais hipertensos (SANTOS et al., 1995). No entanto, quase nada se sabia sobre a atividade do barorreflexo espontâneo. Este estudo avaliou as sequências *up* e sequências *down*, que indicam as respostas de bradicardia e taquicardia reflexas, respectivamente, a partir de um registro basal de pressão arterial pulsátil. Pode-se observar que a hipertensão determinou redução da atividade barorreflexa espontânea *(gain all)*, mais especificamente pela redução da bradicardia reflexa nos animais SHR, quando comparados aos Wistar. Os resultados sugerem que esta alteração na atividade barorreflexa espontânea possa estar sendo modulada pelo SRA, uma vez que o tratamento com perindopril melhorou em 73,26% a resposta de sequências totais (*gain all*). Apesar do TF melhorar a efetividade da atividade barorreflexa em normotensos e hipertensos (LOPES et al., 2016; MICHELINI L et

al., 2015; MASSON et al., 2014), os resultados do presente estudo mostram uma resposta positiva, mas não significativa. Mesmo após a associação das duas estratégias, a melhora não atinge níveis de significância (+63.09%). Em relação ao balanço autonômico para o coração, nenhum efeito significativo do TF ou tratamento farmacológico foi observado.

Por fim, os resultados sugerem que a rigidez arterial, hipertrofia cardíaca, aumento de densidade de colágeno no VE, aumento da modulação simpática para os vasos com concomitante aumento na AST da camada média das arteríolas da microcirculação e rarefação, bem como a redução da atividade espontânea do barorreflexo contribuem para manter os níveis de pressão arterial elevados nos SHR sedentários e parecem estar sendo modulados pelo aumento da atividade do SRA, uma vez que o tratamento com perindopril reverteu de forma expressiva todas estas variáveis. Da mesma forma, o TF promoveu melhora na rigidez arterial, que foi associada com redução na modulação simpática para os vasos e da AST da camada média das arteríolas da microcirculação. Além disso, o TF reduziu a hipertrofia cardíaca dos SHR, resposta esta que pode estar associada com a redução da densidade de colágeno no VE. Este estudo demonstrou pela primeira vez que a associação do TF com o tratamento farmacológico com perindopril não promoveu alterações adicionais aquelas já presentes após o TF e/ou perindopril, confrontando assim a hipótese inicial de projeto, onde associação do TF e o perindopril melhoraria a rigidez arterial e PA de ratos SHR. No entanto, apesar de não determinar resultados adicionais, somente o TF determinou aumento capilarização da musculatura esquelética, resposta esta que é importante na nutrição do tecido, remoção de metabólitos e ainda contribui (mesmo que em menor proporção) com a redução da PA.

Assim, os resultados do presente estudo sugerem que seja feita sempre a indicação do TF aeróbio de baixa a moderada intensidade como estratégia de tratamento para hipertensão, pois apesar dos benefícios hemodinâmicos e autonômicos serem semelhantes, o TF não apresenta os efeitos colaterais promovidos pela intervenção farmacológica. Além disso, o TF promove melhoras na microcirculação que não estão presentes após tratamento farmacológico. Não se pode esquecer ainda que o TF promove melhoras cognitivas que contribuem significativamente para a melhora da alta estima, depressão e ansiedade, fatores de extrema importância para a manutenção da qualidade de vida (MILKESSEN et al., 2017). Se a utilização de medicamento anti-hipertensivo for realmente necessária, este trabalho sugere que possa ser feito com perindopril, uma vez que esta associação não atenua os efeitos encontrados pelo TF em ratos espontaneamente hipertensos.

8. Conclusão

Os principais resultados desse estudo sugerem que a melhora da rigidez arterial após TF aeróbio parece estar associada com uma redução da atividade do sistema renina angiotensina, uma vez que os resultados foram semelhantes aqueles encontrados após tratamento com iECA (perindopril). Apesar das respostas funcionais serem semelhantes, os resultados da proteômica sugerem que os diferentes tratamentos modulam vias diferentes de proteínas. A redução de rigidez arterial parece estar também associada com alterações locais e neurais presentes na microcirculação da musculatura esquelética e a associação das duas estratégias não apresentou efeito sinérgico na redução da VOP ou PA nos SHR, no entanto, somente os animais treinados apresentaram angiogênese na musculatura esquelética.

REFERÊNCIAS

1. ABRAHÁM G AND DÉZSI C. The Antihypertensive Efficacy of the Triple Fixed Combination of Perindopril, Indapamide, and Amlodipine: The Results of the PETRA Study. **Adv Ther.** V..34, p.1753–1763.2017.
2. AMARAL, S.; MICHELINI, L. Effect of gender on training-induced vascular remodeling in SHR. **Braz J Med Biol Res**, v. 44, n. 9, p. 814-26, Sep 2011.
3. AMARAL, S.; ZORN, T.; MICHELINI, L. Exercise training normalizes wall-to-lumen ratio of the gracilis muscle arterioles and reduces pressure in spontaneously hypertensive rats. **J Hypertens**, v. 18, n. 11, p. 1563-72, Nov 2000. I
4. BAREL M.; PEREZ O.; GIOZZET V.; RAFACHO A.; BOSQUEIRO J.; DO AMARAL S.Exercise training prevents hyperinsulinemia, muscular glycogen loss and muscle atrophyinduced by dexamethasone treatment. **Eur J Appl Physiol,** v.108, n. 5, p. 999-1007, 2010.
5. BELLO H.; NORTON G.; BALLIM I.; LIBHABER C.; SARELI P.; WOODIWISS A. Contributions of aortic pulse wave velocity and backward wave pressure to variations in left ventricular mass are independent of each other. **J Am Soc Hypertens**. v. 11, n. 5, p. 265-274, 2017.
6. BEN-SHLOMO Y.; SPEARS M.; BOUSTRED C.; MAY M.; ANDERSON S.; BENJAMIN E.; BOUTOUYRIE P.; CAMERON J.; CHEN C.; CRUICKSHANK J.; HWANG S.; LAKATTA E.; LAURENT S.; MALDONADO J.; MITCHELL G.; NAJJAR S.; NEWMAN A.; OHISHI M.; PANNIER B.; PEREIRA T.; VASAN R.; SHOKAWA T.; SUTTON-TYRELL K.; VERBEKE F.; WANG K.; WEBB D.; WILLUM HANSEN T.; ZOUNGAS S.; MCENIERY C.; COCKCROFT J.; WILKINSON. Aortic pulse wave velocity improves cardiovascular event prediction: an individual participant meta-analysis of prospective observational data from 17,635 subjects. **J Am Coll Cardiol**. v.63, n.7,p. 636-646, 2014.
7. BERNARDO, B.C.; WEEKS, K.L.; PRETORIUS, L.; McMULLEN J.R. Molecular distinction between physiological and pathological cardiachypertrophy: experimental findings and therapeutic strategies. **Pharmacol Ther.** v.128, n.1, p.191-227, 2010.
8. BIAN Y.L.; QI Y-X.; YAN Z-Q.; LONG D-K.; SHEN B-R.; JIANG Z-L. A proteomic analysis of aorta from spontaneously hypertensive rat: RhoGDI alpha upregulation by angiotensin II via AT1 receptor. **European Journal of Cell Biology**. v.87, p.101–110..2008.
9. BINDEA G.; MLECNIK B.; TOSOLINI M.; KIRILOVSKY A.; WALDNER M.; OBENAUF A.C.; ANGELL H.; FREDRIKSEN T.; LAFONTAINE L.;BERGER A.; BRUNEVAL P.; FRIDMAN W.H.; BECKER C.; PAGÈS F.; SPEICHER M.R.; TRAJANOSKI Z.; GALON J.Spatiotemporal dynamics of intratumoral immune cells reveal the immune landscape in human cancer. **Immunity.** V.17;39, n.4, p.782-795. 2013.
10. BLACHER J.; SAFAR M.; PANNIER B.; GUERIN A.; MARCHAIS S.; LONDON G. Prognostic significance of arterial stiffness measurements in end-stage renal disease patients. **Curr Opin Nephrol Hypertens**. V.11, n.6, p. 629-634, 2002.
11. Bradford L.W.Problems of ethics and behavior in the forensic sciences. **J Forensic Sci**. v.21n.4, p.763-768. 1976.
12. BREDT D.S. Endogenous nitric oxide synthesis: biological functions and pathophysiology. **Radic Res**. V. 31, n. 6, p. 577-596,1999.
13. BROWN, N.J.; VAUGHAN D.E. Angiotensin-converting enzyme inhibitors. **Circulation**, v. 97, n. 14, p. 1411-1420.2003.
14. BURGI K.; CAVALLERI M.; ALVES A.; BRITTO L.; ANTUNES V.; MICHELINI L. Tyrosine hydroxylase immunoreactivity as indicator of sympathetic activity: simultaneousevaluation i n different tissues of hypertensive rats. **Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol**. V. 300, n. 2, p. 264-271, 2011.
15. CAVALCANTI, R.A.; DA PUREZA, D.Y.; DE MELO, M.P.; DE SOUZA, R.R.; BERGAMASCHI, C.T.; DO AMARAL, S.L.; TANG, H.; LOESCH, A.; RIBEIRO. A.A. Low-intensity treadmill exercise-related changes in the rat stellate ganglion neurons. J **Neurosci Res**. v.87, n.6, p.1334-1342, 2009.
16. CECONI C.; FRANCOLINI G.; OLIVARES A.; COMINI L.; BACHETTI T.; FERRARI R. Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors have different selectivity for bradykinin binding sites of human somatic ACE. European Journal of **Pharmacology.** v.577,p. 1–6.2007.
17. CHOBANIAN A.; BAKRIS G.; BLACK H.; CUSHMAN W.; IZZO J.; JONES D.; MATERSON B.; OPARIL S.; WRIGHT ; ROCCELLA E. Joint NationalCommittee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood

Pressure. National Heart, Lung, and Blood Institute; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. **Hypertension**. v.42, n. 6, p. 1206-1252, 2003.

18. CHRISTENSEN, K; MULVANY, M. Vasodilatation, not hypotension, improves resistance vessel design during treatment of essential hypertension: a literature survey. **J Hypertens**, v. 19, n. 6, p. 1001-6, Jun 2001.
19. COHN, J.N.; FERRARI, R.; SHARPE, N. Cardiac remodeling–concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. Behalf of an International Forum on Cardiac Remodeling. **J Am Coll Cardiol.** v.35, n.3, p.569–582, 2000.
20. CONSTANTINO, P.B.; DIONÍSIO, T.J.; DUCHATSCH, F.; HERRERA, N.A.; DUARTE, J.O.; SANTOS, C.F.; CRESTANI, C.C.; AMARAL, S.L. Exercise attenuates dexamethasone-induced hypertension through an improvement of baroreflex activity independently of the renin-angiotensin system. **Steroids.** v.128, p.147-154, 2017.
21. CORNELISSEN, V.; SMART, N. Exercise training for blood pressure: a systematic review and meta-analysis. **J Am Heart Assoc**, v. 2, n. 1, p. e004473, Feb 01 2013.
22. COSTA-FERREIRA, W.; VIEIRA, J,O.; ALMEIDA, J.; GOMES-DE-SOUZA, L.; CRESTANI, C.C. Involvement of Type 1 Angiontensin II Receptor (AT1) in Cardiovascular Changes Induced by Chronic Emotional Stress: Comparison between Homotypic and Heterotypic Stressors. **Front Pharmacol**. v.18, n. 7, p. 262, 2016.
23. CURY S.S.; FREIRE P.P.; MARTINUCCI B.; SANTOS V.C.; OLIVEIRA G.A.; FERRETTI R.; SILVA M.D.; PACAGNELLI F.; DELELLA F.K.;CARVALHO R.F. Fractal dimension analysis reveals skeletal muscle disorganization in mdx mice. **Biochemical and Biophysical Research Communications.** p.1- 7. 2018.
24. DEBBABI H.; LAURENT U.; MOURAD J.J.; SAFAR M.; LEVY B.I. AND TIBIRIÇÀ E.O. Increased Skin Capillary Density in Treated Essential Hypertensive Patients. **AJH**; n.19:477–483. 2006.
25. DIONISIO, T.J.; LOUZADA, J.C.; VISCELLI, B.A.; DIONISIO, E.J.; MARTUSCELLI, A.M.; BAREL, M.; PEREZ, O.A.; BOSQUEIRO, J.R.; BROZOSKI, D.T.; SANTOS, C.F.; AMARAL, S.L. Aerobic training prevents dexamethasone-induced peripheral insulin resistance. **Horm Metab Res**. v.7, p.484–489, 2014.
26. DUCHATSCH, F.; CONSTANTINO, P.B.; HERRERA, N.A.; FABRÍCIO, M.F.; TARDELLI, L.P.; MARTUSCELLI, A.M.; DIONÍSIO, T.J.; SANTOS, C.F.; AMARAL, S.L. Short-term exposure to dexamethasone promotes autonomic imbalance to the heart before hypertension. **J Am Soc Hypertens**. pii: S1933-1711(18)30179-7, 2018.
27. DUPREZ D.; FERDINAND K.; PURKAYASTHA D.; SAMUEL R.; WRIGHT R. Ambulatory blood pressure response to triple therapy with an angiotensin-receptor blocker(ARB), calcium-channel blocker (CCB), and HCTZ versus dual therapy with an ARB and HCTZ. **Vasc Health Risk Manag**. 2011;7:701-8.
28. ECOBICI M. and VOICULESCU M. Importance of arterial stiffness in predicting cardiovascular events. **Rom J Intern Med**. v. 1;55, n. 1, p.8-13. 2017.
29. FABRICIO M. Novo dispositivo de medida de rigidez arterial- pOpmètri ® e suas correlações com análises morfométricas e densidade de colágeno em artérias de ratos de diferentes idades. Tese apresentada a Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista "Julio de Mesquita Filho", Campus de Bauru, para obtenção do título de Mestre em Ciências Fisiológicas. Bauru. 2018.
30. FERNANDES T.; MAGALHÃES F.; ROQUE F.; PHILLIPS M.; OLIVEIRA E. Exercise training prevents the microvascular rarefaction in hypertension balancing angiogenicand apo ptotic factors: role of microRNAs-16, -21, and -126. **Hypertension**. V. 59, n.2, p. 513-20, 2012.
31. FERRARI R.; PASANISI G.; NOTARSTEFANO P.; CAMPO G.; GARDINI E.; CECONI C. Specific properties and effect of perindopril in controlling the renin-angiotensin system. **Am J Hypertens**. v.18, n. 9, p. 142-154, 2005.
32. GALLEGO-DELGADO J.; CONNOLLY S.; LÁZARO A.; SADLIER D.; KIERAN N.E.; SUGRUE D.D.; DORAN P.; BRADY H.R.; OSENDE J.; EGIDO. Transcriptome of hypertension-induced left ventricular hypertrophy and its regression by antihypertensive therapies. J **HypertensRes**. V.32, n. 5, p. 347-57,2009.
33. GKALIAGKOUSI, E.; DOUMA, S. The pathogenesis of arterial stiffness and its prognostic value in essential hypertension and cardiovascular diseases. **Hippokratia**, v. 13, n. 2, p. 70-5, 2009.
34. GONSALEZ S.; FERRÃO F.; SOUZA A.; LOWE J.; MORCILLO L. Inappropriate activity of local renin-angiotensin-aldosterone system during high salt intake: impact on the cardio-renal axis. **J Bras Nefrol**. V.40,n.2, p. 170-178, 2018.

35. GREEN D.; ROWLEY N.; SPENCE A.; CARTER H.; WHYTE G.; GEORGE K.; NAYLOR L.; CABLE N.; DAWSON E.J.; THIJSSEN D. Why isn't flow-mediated dilation enhanced in athletes?. **Med Sci Sports Exerc.** v.45, n.1, p. 75-82 2013.
36. GREEN D.; SPENCE A.; HALLIWILL J.; CABLE N.; THIJSSEN D. Exercise and vascular adaptation in asymptomatic humans. **Exp Physio**l. V. 96, n.2, p. 57-70,2011.
37. GUO Q.; MINAMI N.; MORI N.; NAGASAKA M.; ITO O.;, KUROSAWA H.;, KANAZAWA M.;, KOHZUKI M. Effects of Estradiol, Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor and Exercise Training on Exercise Capacity and Skeletal Muscle in Old Female Rats. **Clinical and Experimental Hypertension**, v.32, p.76–83, 2010.
38. GUYTON, A.; HALL, E.; JOHN, E. Tratado de Fisiologia Médica, Rio de Janeiro: Elsevier, 2011.
39. HAMILTON P.; LOCKHART C.; QUINN C.; MCVEIGH G. Arterial stiffness: clinical relevance, measurement and treatment. **Clin Sci (Lond)**. v.113, n.4, p. 157-170,2007.
40. HELAL F. AND LANE M. Transdermal delivery of Angiotensin Converting Enzyme inhibitors. **Eur J Pharmaceutics and Biopharmaceutics**. v.88, p. 1–7.2014.
41. HERRERA N.; JESUS I.; SHINOHARA A.; DIONÍSIO T.; SANTOS C.; AMARAL S. Exercise training attenuates dexamethasone-induced hypertension by improving autonomicbalance to the heart, sympathetic vascular modulation and skeletal muscle microcirculation. J **Hypertens**. v.34, n.10, p. 1967-1976.2016.
42. HEUIL J.; GRISHAM M.B.; GRANGER D.N.Nitric oxide and the gut. **Curr Gastroenterol Rep**. v.1, n.5, p.384-388. 1999.
43. HONG F.; JUNLING H.; YI S.; CHI L.; HUAN, D.; YU QING.; LINGXIA L.; YANG G.; MING L.The effects of angiotensin-converting enzyme-inhibitory peptide.2015.
44. HONG F.; JUNLING H.; YI S.; CHI L.; HUAN Z.; YU QING D.; LINGXIA L.; YANG G.; MING L. The effects of angiotensin-converting enzyme-inhibitory peptide LAP on the left common carotid artery remodeling in spontaneously hypertensive rats. **Ir J Med Sci**. v.182, n. 4, p. 711-8, 2013.
45. IKONOMIDIS I.; TZORTZIS S.; TSANTES A.; NTAI K.; TRIANTAFYLLIDI H.; TRIVILOU P.; KATSIMAGLIS G.; DIMA K.; PARISSIS J.; LEKAKIS J. The interplay between renin-angiotensin system activation, abnormal myocardial deformation and neurohumoral activation in hypertensive heart disease: a speckle tracking echocardiography study. **Int J Cardiovasc Imaging**. V.33, n.3, p. 323-329,2017.
46. ISHISE, H.; ASANOI, H.; ISHIZAKA, S.; JOHO, S.; KAMEYAMA, T.; UMENO, K.; INOUE, H. Time course of sympathovagal imbalance and left ventricular dysfunction in conscious dogs with heart failure. **J Appl Physiol**. v.84, n.4, p.1234-1241, 1985.
47. JUNQUEIRA L.C.U.; BIGNOLAS G. and BRENTANI R. R. Picrosirius staining plus polarization microscopy, a specific method for collagen detection in tissue sections. **Histochemicat Journal**. v.11, p.447-455.1979.
48. KAHAN, T. The importance of left ventricular hypertrophy in human hypertension. **J Hypertens Suppl**, v. 16, n. 7, p. S23-9, Sep 1998.
49. KHATTAR, R. S. Effects of ACE inhibitors and beta-blockers on left ventricular remodeling in chronic heart failure. **Minerva Cardioangiol**. V. 51(2), p. 143-154, 2003.
50. KOHN J.C.; BORDELEAU F.; MILLER J.; WATKINS H.C.; MODI S.; MA J.; AZAR J.; PUTNAM D.; REINHART-KING C.A. Beneficial Effects of Exercise on Subendothelial Matrix Stiffness Are Short-Lived. **J Biomech Eng.** v.1, n.7, p.140, 2018.
51. KOKKINOS, P. Physical activity, health benefits, and mortality risk. **ISRN Cardiol**, v. 2012, p. 718789, 2012.
52. KOZAKOVA M.; MORIZZO C.; BIANCHI V.; MARCHETTI S.; FEDERICO G.; PALOMBO C.Hemodynamic overload and intra-abdominal adiposity in obese children: Relationships with cardiovascular structure and function. Nutr Meta**b Cardiovasc Dis.** v.26, n.1, p-60-66.2015.
53. KURU O.; SENTÜRK U.; KOÇER G.; OZDEM S.; BAŞKURT O.; CETIN A.; YEŞILKAYA A.; GÜNDÜZ F. Effect of exercise training on resistance arteries in rats with chronic NOS inhibition. **J Appl Physiol.** v.107, n.3, p. 896-902, 2009.
54. LACERDA L.; DE FARIA P.; FONTANA V.; MORENO H.; SANDRIM V. Role Of MMP-2 and MMP-9 in Resistance to Drug Therapy in Patients with Resistant Hypertension. **Arq Bras Cardiol**. v.105, n.2, p.168-175, 2015.
55. LATARO R.; SILVA C.; TEFÉ-SILVA C.; PRADO C.; SALGADO H. Acetylcholinesterase Inhibition Attenuates the Development of Hypertension and Inflammation in Spontaneously Hypertensive Rats. **Am J Hypertens**. v.28, n.10, p. 1201-1280, 2015.
56. LAURENT S. Evidence for Benefits of Perindopril in Hypertension and Its Complications. **AJH**. v.18, p.115–162.2005.

57. LAURENT S.; BOUTOUYRIE P.; ASMAR R.; GAUTIER I.; LALOUX B.; GUIZE L.; DUCIMETIERE P.; BENETOS A. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. **Hypertension**. v.37, n. 5, p. 1236-41,2001.
58. LEITZMANN M.; PARK Y.; BLAIR A.; BALLARD-BARBASH R.; MOUW T.; HOLLENBECK A.R.; SCHATZKIN A. Physical activity recommendations and decreased risk of mortality. **Arch Intern Med**. v.167, n.22, p. 2453-60, 2007.
59. LEVY B.; AMBROSIO G.; PRIES A.; STRUIJKER-BOUDIER H. Microcirculation in hypertension: a new target for treatment?.**Circulation**. v.104, n.6, p. 735-40, 2001.
60. LOPES, P.R.; MOREIRA, M.C.S.; MARQUES, S.M.; PINTO, I.S.J.; MACEDO, L.M.; SILVA, C.C.; FREIRIA-OLIVEIRA, A.H.; REBELO, A.C.S.; REIS, A.A.S.; ROSA, D.A.; FERREIRA-NETO, M.L.; CASTRO, C.H.; PEDRINO, G.R. Association of exercise training and angiotensinconverting enzyme 2 activator improves baroreflex sensitivity of spontaneously hypertensive rat. **Braz J Med Biol Res.** v.49, n.9, 2016.
61. MACEDO, A.; G. Papel do exercício físico associado a diferentes Inibidores da Enzima de Conversão da Angiotensina (iECA) sobre o fator de crescimento endotelial de vasos – VEGF e angiogênese em ratos espontaneamente hipertensos e normotensos**.** 67 f. Tese (Doutorado) - Universidade Federal de São Carlos, 2017.
62. MALFITANO , JUNIOR A.L.; CARBONARO M.; BOLSONI-LOPES A.; FIGUEROA D.; SOUZA L.E.; SILVA K.A.S.; CONSOLIM-COLOMBO F.; CURI R AND IRIGOYEN M C. Glucose and fatty acid metabolismo in infarcted heart from streptozotocin-induced diabetic rats after 2 weeks of tissue remodeling. **Cardiovasc Diabetol.** v.14, n.149, 2015.
63. MANCIA G.; FAGARD R.; NARKIEWICZ K.; REDÁN J.; ZANCHETTI A.; BÖHM M.; CHRISTIAENS T.; CIFKOVA R.; DE BACKER G.; DOMINICZAK A.; GALDERISI M.; GROBBEE DE.; JAARSMA T.; KIRCHOF P.; KJELDSEN S.E.; LAURENT S.; MANOLIS A.J.; NILSSON P.M.; RUILOPE L.M.; SCHMIEDER R.E.; SIRNES P.A.; SLEIGHT P.; VIIGIMAA M.; WAEBER B.; ZANNAD F. 2013 Practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC): ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. **J Hypertens**. v.31, n.10, p. 1925-38, 2013.
64. MANCINI M.; SCAVONE A.; SARTORIO C.; BACCARO R.; KEINERT C.; PERNAZZA A.; BUIA; LEOPIZZI M.; D'AMAT G.; CAMICI P . Effect of different drug classes on reverse remodeling of intramural coronary arterioles in the spontaneously hypertensive rat. **Microcirculation**. v.24, n.01, 2016.
65. MARTINEZ, D. G.; NICOLAU, J.C.; LAGE, R.L.; TOSCHI-DIAS, E.; DE MATOS, L.D.; ALVES, M.J.; TROMBETTA, I.C.; DIAS DA SILVA, V.J.; MIDDJEKAUFF, H.R.; NEGRÃO, C.E.; RONDON,M.U. Effects of long-term exercise training on autonomic control in myocardial infarction patients. **Hypertension**. v.58, n.6, p.1049-1056, 2011.
66. MASSON G.; COSTA T.; YSHII L.; FERNANDES D.; SOARES P.; LAURINDO F.; SCAVONE C.; MICHELINI L. Time-dependent effects of training on cardiovascular control in spontaneously hypertensive rats: role for brain oxidative stress and inflammation and baroreflex sensitivity. **PLoS One.** n.5, p.1-9. 2014
67. MATTACE-RASO F.; VAN DER CAMMEN T.; HOFMAN A.; VAN POPELE N.; BOS M.; SCHALEKAMP M.; ASMAR R.; RENEMAN R.; HOEKS A.; BRETELER M.; WITTEMAN J. Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke: the Rotterdam Study. **Circulation**. v.113, n.05, p**.** 657-63, 2006.
68. MELO R.M.; MARTINHO E.J.R.; MICHELINI L C. Training-Induced, Pressure-Lowering Effect in SHR Wide Effects on Circulatory Profile of Exercised and Nonexercised Muscles. **Hypertension**.v.42, n.2, p. 851-857.2003.
69. Michel E Safar. Effect of angiotensin II blockade on central blood pressure and arterial stiffness in subjects with hypertension. **International Journal of Nephrology and Renovascular Disease**. v.3, p.167–173. 2010.
70. MICHELINI L.; O'LEARY D.; RAVEN P.; NÓBREGA A. Neural control of circulation and exercise: a translational approach disclosing interactions between central command, arterial baroreflex, and muscle metaboreflex. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**. v.309, n.3, p. H381-92, 2015.
71. MIKKELSEN K.; STOJANOVSKA L.; POLENAKOVIC M.; BOSEVSKI M.; APOSTOLOPOULOS V.Exercise and mental health. **Maturitas**. v.106.p. 48–56.2017.
72. MILLER A.; ARNOLD A. The renin-angiotensin system in cardiovascular autonomic control: recent developments and clinical implications. **Clin Auton Res**. 2018 Nov 9.

73. MIOTTO D.S. COMPARAÇÃO ENTRE CAPTOPRIL E PERINDOPRIL ASSOCIADOS OU NÃO A TREINAMENTO FÍSICO NA RIGIDEZ ARTERIAL DE SHR. ANAIS – X CONGRESSO NACIONAL DE EDUCAÇÃO FÍSICA – XXI REUNIÃO CIENTÍFICA. ISSN 1981-8564.2016.
74. MONS, U.; HAHMANN, H.; BRENNER, H. A reverse J-shaped association of leisure time physical activity with prognosis in patients with stable coronary heart disease: evidence from a large cohort with repeated measurements. **Heart**, v. 100, n. 13, p. 1043-1090, Jul 2014.
75. MORIMOTO S.; MAKI K.; AOTA Y.; SAKUMA T.; IWASAKA T. Beneficial effects of combination therapy with angiotensin II receptor blocker and angiotensin-converting enzyme inhibitor on vascular endothelial function. **Hypertens Res**. v.31, n.8, p. 1603-1610, 2008.
76. MOZAFFARIAN D.; BENJAMIN E.; GO A.; ARNETT D.; BLAHA M.; CUSHMAN M.; DAS S.; DE FERRANTI S.; DESPRÉS J.P.; FULLERTON H.; HOWARD V.; HUFFMAN M.; ISASI C.R.; JIMÉNEZ M.; JUDD S.; KISSELA B.; LICHTMAN J.; LISABETH L.; LIU S.; MACKEY R.; MAGID D.;, MCGUIRE D.; MOHLER E.; MOY C.;, MUNTNER P, MUSSOLINO M, NASIR K, NEUMAR R, NICHOL G, PALANIAPPAN L.; PANDEY D.; REEVES M.; RODRIGUEZ C.; ROSAMOND W.; SORLIE P.; STEIN J.; TOWFIGHI A.; TURAN T.N.; VIRANI S.S.; WOO D.; YEH R.; TURNER M. American Heart Association Statistics Committee; Stroke Statistics Subcommittee Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: A Report From the American Heart Association. **Circulation**. v.133, n.4, p.360-380, 2016.
77. MULVANY J. MICHAEL . Small Artery Remodelling in Hypertension. **Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology**. v.110, p49–55, 2011.
78. NATALIN H.; GARCIA A.; RAMALHO L.; RESTINI C. Resveratrol improves vasoprotective effects of captopril on aortic remodeling and fibrosis triggered by renovascular hypertension. **Cardiovasc Pathol**. v.25, n.2, p. 116-190, 2016.
79. NEGLIA D.; FOMMEI E.; VARELA-CARVER A.; MANCINI M.; GHIONE S.; LOMBARDI M.; PISANI P.; PARKER H.; D'AMATI G.; DONATO L.; CAMICI P.G. Perindopril and indapamide reverse coronary microvascular remodelling and improve flow in arterial hypertension. **J Hypertens**.v.29, n.2, p.364-372.2011.
80. NIIRANEN T.J.; KALESAN B.; LARSON M.; HAMBURG N.; BENJAMIN E.; MITCHELL G.; VASAN R. Aortic-Brachial Arterial Stiffness Gradient and Cardiovascular Risk in the Community: The Framingham Heart Study. **Hypertension.** v.69, n.06, p.1022-1028, 2017.
81. NIU W AND QI Y.A meta-analysis of randomized controlled trials assessing the impact of beta-blockers on arterial stiffness, peripheral blood pressure and heart rate. International Journal of Cardiology 218 109–117. (2016)
82. OLVER T.; MCDONALD M.; KLAKOTSKAIA D.; RICHARDSON R.A.; JASPERSE J.L.; MELLING C.W.J.; SCHACHTMAN T.; YANG H.; EMTER C.; LAUGHLIN M. A chronic physical activity treatment in obese rats normalizes the contributions of ET-1 and NO to insulin-mediated posterior cerebral artery vasodilation. **J Appl Physiol** (1985). v.122, n.04, p. 1040-1050, 2017.
83. PAGAN L.; DAMATTO R.; CEZAR M.; LIMA A.; BONOMO C.; CAMPOS D.; GOMES M.; MARTINEZ P.; OLIVEIRA J.; GIMENES R.; ROSA C.M.; GUIZONI D.M.; MOUKBEL Y.C.; CICOGNA A.C.; OKOSHI M.P.; OKOSHI K. Long-term low intensity physical exercise attenuates heart failure development in aging spontaneously hypertensive rats**. Cell Physiol Biochem.** v.36, n.01, p. 61-74, 2015.
84. PILOTE L.; MICHAL A.; MARK E.; KARIN H.; HASSAN B.; JACK V. T.U. Effect of different angiotensin-converting-enzyme inhibitors on mortality among elderly patients with congestive heart failure. **CMAJ**. v.178,n.10, p.1303-1311.2008
85. PIZZI O.; ANDRÉA A.; MARIA E.; ROBERTO P.; AYRTON P.B. Pulse wave velocity – methodology and prognostic implications in hypertension.**Rev Bras Hipertens.** v.13,n.1, p. 59-62, 2006.
86. RODRIGUEZ-GRANILLO G.; DE WINTER S.; BRUINING N.; LIGTHART J.M.; GARCÍA-GARCÍA H.M.; VALGIMIGLI M.; DE FEYTER P. EUROPA/PERSPECTIVE Investigators. Effect of perindopril on coronary remodelling: insights from a multicentre, randomized study. **Eur Heart** J. v.28, n.19, p**.** 2326-2331, 2007.
87. ROSS, M. H.; PAWLINA, W. Histologia: texto e atlas em correlação com a biologia celular e molecular. 6. ed. Rio de Janeiro: **Guanabara Koogan**, 2012.
88. ROSSONI, L.V.; OLIVEIRA, R.A.; CAFFARO, R.R.; MIANA, M.; SANZ-ROSA, D.; KOIKE, M.K.; DO AMARAL, S.L.; MICHELINI, L.C.; LAHERA, V.; CACHOFEIRO, V. Cardiac benefits of exercise training in aging spontaneously hypertensive rats. **J Hypertens**. v.29, n.12, p.2349-2358, 2011.

89. RUDDY, M. J.; AKERMAN A.W; KIMBROUGH D.; NADEAU E.K; STROUD R.E.; MUKHERJEE R.; IKONOMIDIS JS.; JONES J.A. Differential hypertensive protease expression in the thoracic versus abdominal aorta. **J Vasc Surg**, v.66, n.5, p.1543-1552, 2016.
90. SAKURAGI, S.; ABHAYARATNA, W. P. Arterial stiffness: methods of measurement, physiologic determinants and prediction of cardiovascular outcomes. **Int J Cardiol**, v. 138, n. 2, p. 112-118, 2010.
91. SANCHES, I. C. Controle cardiovascular em fêmeas oforectomizadas diabéticas: efeitos do treinamento físico dinâmico aeróbio. resistido ou combinado. Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade São Paulo para obtenção do título de Doutora em Ciências Programa de Fisiopatologia. São Paulo. 2012
92. SANTOS C.M.; PONTIERI V.; NETO M.L. AND MICHELIN L C. LOSARTAN IMPROVES BAROREFLEX CONTROL OF HEART RATE OF COARCTED HYPERTENSIVE RATS. **J. Physiol.** v.269, n.38, p.812-818,1995.
93. SCHIFFRIN E.L.. Vascular Remodeling in Hypertension. Mechanisms and Treatment. Hypertension. 2012;59[part 2]:367-374.)
94. SCHMIDT-OTT, K. M.; KAGIYAMA, S.; PHILLIPS, M. I. The multiple actions of angiotensin II in atherosclerosis. **Regul Pept**, v. 93, n. 1-3, p. 65-77, Sep 25 2000.
95. SCHWARTZKOPFF B.; BREHM M.; MUNDHENKE M.; STRAUER BE. Repair of coronary arterioles after treatment with perindopril in hypertensive heart disease. **Hypertension**. v.36, n.02, p. 220-225, 2000.
96. SESSO, H. D.; PAFFENBARGER, R. S., JR.; LEE, I. M. Physical activity and coronary heart disease in men: The Harvard Alumni Health Study. **Circulation**, v. 102, n. 9, p. 975-980, 2000.
97. SPIJKERS L.; JANSSEN B.; NELISSEN J.; MEENS M.; WIJESINGHE D.; CHALFANT C.; MEY J.; ALEWIJNSE A.; PETERS S. Antihypertensive treatment differentially affects vascular sphingolipid biology in spontaneoushyperte nsive rats. **PLoS One**. v.06, n.12, 2011.
98. SUGAWARA J.; OTSUKI T.; TANABE T.; HAYASHI K.; MAEDA S.; MATSUDA M. Physical activity duration, intensity, and arterial stiffening in postmenopausal women. **Am J Hypertens**. v.19, n.10, p. 1032-1036, 2006.
99. TANAKA H.; DINENNO F.; MONAHAN K.; CLEVENGER C.; DESOUZA C.; SEALS D. Aging, habitual exercise, and dynamic arterial compliance. **Circulation**. v.102, n.11, p. 1270-1275, 2000.
100. THYBO N.K.; STEPHENS N.; COOPER A.; AALKJAER C.; HEAGERTY A.M.; MULVANY M.J. Effect of antihypertensive treatment on small arteries of patients with previously untreated essential hypertension. **Hypertension**.v. 25, n.4, p.474-481. 1995.
101. TINKEN T.; THIJSSEN D.; HOPKINS N.; DAWSON E.; CABLE N.; GREEN D. Shear stress mediates endothelial adaptations to exercise training in humans. **Hypertension**. v.55, n.2, p. 312-318, 2010.
102. TOLEZANI E.; COSTA-HONG V.; CORREIA G.; MANSUR A.; DRAGER L.; BORTOLOTTO L. Determinants of Functional and Structural Properties of Large Arteries in Healthy Individuals. **Arq Bras Cardiol**. v.103, n.05, p. 426-432, 2014.
103. VAN V. L.C ;BERTRAND M.; AKKERHUIS K.M.; BRUGTS J.J.; FOX K.; MOURAD J.J.;BOERSMA E. Angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce mortality in hypertension: a meta-analysis of randomized clinical trials of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors involving 158,998 patients. **Eur Heart J**. v..33, n.16, p. 2088-2097,2012.
104. VARAGIC J.; AHMAD S.; BROSNIHAN K.B.; HABIBI J.; TILMON R.D.; SOWERS J.R.; FERRARIO C.M. Salt-induced renal injury in spontaneously hypertensive rats: effects of nebivolol. Am J Nephrol. v.32, n.06, p. 556-570, 2010.
105. VERDECCHIA P.; ANGELI F.; MAZZOTTA G; GENTILE G.; REBOLDI G. The renin angiotensin system in the development of cardiovascular disease: role of aliskiren in risk reduction. **Vasc Health Risk Manag**. v.4, n.05, p. 971-981, 2008.
106. VLACHOPOULOS, C.; AZNAOURIDIS, K.; STEFANADIS, C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. **J Am Coll Cardiol**, v. 55, n. 13, p. 1318-1327, 2010.
107. WALLACE, J. P. Exercise in hypertension. A clinical review. **Sports Med**, v. 33, n. 8, p. 585-598, 2003.
108. WHITE, H. D. Should all patients with coronary disease receive angiotensin-converting-enzyme inhibitors? .**Lancet**, v. 362, n. 9386, p. 755-757, 2003.

109. XU C.; ZARINS C.K.; PANNARAJ P.S.; BASSIOUNY H.S.; GLAGOV S. Hypercholesterolemia superimposed by experimental hypertension induces differentialdistribution of collagen and elastin. **Arterioscler Thromb Vasc Biol**. v. 20, n. 12, p**.** 2566-2572, 2000.
110. YAZAWA H.; MIYACHI M.; FURUKAWA M.; TAKAHASHI K.; TAKATSU M.; TSUBOI K.; OHTAKE M.; MURASE T.; HATTORI T.; KATO Y.; MUROHARA T. AND NAGATA K. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition Promotes Coronary Angiogenesis in the Failing Heart of Dahl Salt-Sensitive Hypertensive Rats. **Journal of Cardiac Failure.** v. 17, n. 12. 2011.
111. YU B.; XU D.; SUN H.; YANG K.; LUO M. Comparative Analysis of Mechanical Properties of PWV, NO and Ascending Aorta between WHY Rats and SHR Rats. **Acta Cardiol Sin**. v. 31, n. 05, p. 429-435, 2015.
112. ZIEMAN, S. J.; MELENOVSKY, V.; KASS, D. A. Mechanisms, pathophysiology, and therapy of arterial stiffness. **Arterioscler Thromb Vasc Biol**, v.25, n.5, p. 932-943, 2005.

Anexo 1 a. Proteínas identificas na aorta de ratos (Wistar e SHR), única de cada grupos da comparação *SC x Wistar*, com diferença de expressão (*up regulation / down regulation)* e aquelas intermediárias que não apresentaram diferença de expressão.

[a] Accession Number	Protein Name	Score	[b] Ratio SC / WISTAR	[c] Valor P >0,95 P<0,05
Q6AXQ5	2'_5'-phosphodiesterase 12	45	WISTAR	única
Q78E60	Aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator 2	61	WISTAR	única
Q03070	Beta-chimaerin	344	WISTAR	única
Q3ZB98	Breast carcinoma-amplified sequence 1 homolog	39	WISTAR	única
P0DP29	Calmodulin-1	383	WISTAR	única
P0DP30	Calmodulin-2	350	WISTAR	única
P0DP31	Calmodulin-3	350	WISTAR	única
Q08290	Calponin-1	116	WISTAR	única
O08556	C-C chemokine receptor type 5	65	WISTAR	única
O35112	CD166 antigen	139	WISTAR	única
P11442	Clathrin heavy chain 1	32	WISTAR	única
P05371	Clusterin	75	WISTAR	única
Q4KM47	Cyclin-dependent kinase 10	271	WISTAR	única
P20788	Cytochrome b-c1 complex subunit Rieske_ mitochondrial	67	WISTAR	única
P13107	Cytochrome P450 2B3	68	WISTAR	única
Q62871	Cytoplasmic dynein 1 intermediate chain 2	113	WISTAR	única
Q62952	Dihydropyrimidinase-related protein 3	93	WISTAR	única
P51400	Double-stranded RNA-specific editase 1	30	WISTAR	única
Q3B8Q2	Eukaryotic initiation factor 4A-III	58	WISTAR	única
A0JPM9	Eukaryotic translation initiation factor 3 subunit J	211	WISTAR	única
P50609	Fibromodulin	180	WISTAR	única
Q9WUH4	Four and a half LIM domains protein 1	667	WISTAR	única
P15431	Gamma-aminobutyric acid receptor subunit beta-1	73	WISTAR	única
P10860	Glutamate dehydrogenase 1_ mitochondrial	62	WISTAR	única
Q9WTT6	Guanine deaminase	64	WISTAR	única
P23899	Hepatocyte nuclear factor 1-beta	82	WISTAR	única
Q99MK2	Histone acetyltransferase KAT5	62	WISTAR	única
Q00729	Histone H2B type 1-A	1870	WISTAR	única
O35767	Homeobox protein Nkx-2.5	81	WISTAR	única
Q9ESM2	Hyaluronan and proteoglycan link protein 2	40	WISTAR	única
P97779	Hyaluronan-mediated motility receptor	34	WISTAR	única
P20762	Ig gamma-2C chain C region	98	WISTAR	única

P01835	Ig kappa chain C region_ B allele	4714	WISTAR	única
Q9QYU4	Ketimine reductase mu-crystallin	158	WISTAR	única
Q8R426	Kv channel-interacting protein 1	126	WISTAR	única
Q62733	Lamina-associated polypeptide 2_ isoform beta	58	WISTAR	única
P70615	Lamin-B1	74	WISTAR	única
Q5XI07	Lipoma-preferred partner homolog	402	WISTAR	única
Q5HZA4	LysM and putative peptidoglycan-binding domain-containing protein 1	72	WISTAR	única
Q4V8B3	Mediator of RNA polymerase II transcription subunit 24	76	WISTAR	única
O35763	Moesin	101	WISTAR	única
A0A096MK47	Muscular LMNA-interacting protein	67	WISTAR	única
P16884	Neurofilament heavy polypeptide	62	WISTAR	única
Q05982	Nucleoside diphosphate kinase A	156	WISTAR	única
P19804	Nucleoside diphosphate kinase B	156	WISTAR	única
P52944	PDZ and LIM domain protein 1	174	WISTAR	única
Q66HS7	PDZ and LIM domain protein 3	131	WISTAR	única
Q62920	PDZ and LIM domain protein 5	72	WISTAR	única
Q9Z1Z9	PDZ and LIM domain protein 7	143	WISTAR	única
Q9QYU1	Peroxisomal biogenesis factor 19	105	WISTAR	única
Q9EQP5	Prolargin	148	WISTAR	única
Q9ES87	Prostasin	225	WISTAR	única
Q9QZQ5	Protein NOV homolog	231	WISTAR	única
Q62796	RalA-binding protein 1	46	WISTAR	única
Q64604	Receptor-type tyrosine-protein phosphatase F	40	WISTAR	única
Q91Y81	Septin-2	98	WISTAR	única
P48768	Sodium/calcium exchanger 2	74	WISTAR	única
P08932	T-kininogen 2	47	WISTAR	única
Q9EQT5	Tubulointerstitial nephritis antigen-like	132	WISTAR	única
Q63357	Unconventional myosin-Id	61	WISTAR	única
P13437	3-ketoacyl-CoA thiolase_ mitochondrial	85	SC	única
P80299	Bifunctional epoxide hydrolase 2	47	SC	única
Q4V8E4	Cilia- and flagella-associated protein 36	83	SC	única
Q68FY0	Cytochrome b-c1 complex subunit 1_ mitochondrial	160	SC	única
O55096	Dipeptidyl peptidase 3	45	SC	única
Q91XQ4	DNA-directed RNA polymerase II subunit GRINL1A	69	SC	única
Q62862	Dual specificity mitogen-activated protein kinase kinase 5	67	SC	única
Q5EZ72	Ectonucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase family member 7	42	SC	única
Q68FU3	Electron transfer flavoprotein subunit beta	536	SC	única

Q66H04	F-box only protein 43	68	SC	única
P13255	Glycine N-methyltransferase	44	SC	única
Q5XHZ0	Heat shock protein 75 kDa_ mitochondrial	47	SC	única
P06762	Heme oxygenase 1	60	SC	única
Q6IE24	Inactive ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase 54	36	SC	única
E9PU28	Inosine-5'-monophosphate dehydrogenase 2 =1	79	SC	única
Q99J82	Integrin-linked protein kinase	75	SC	única
P18588	Interferon-induced GTP-binding protein Mx1	61	SC	única
Q5U2U7	mRNA cap guanine-N7 methyltransferase	99	SC	única
A7E3N2	Neutrophil cytosol factor 2	52	SC	única
P11506	Plasma membrane calcium-transporting ATPase 2	71	SC	única
O88767	Protein/nucleic acid deglycase DJ-1	229	SC	única
Q9JK11	Reticulon-4	39	SC	única
P42346	Serine/threonine-protein kinase mTOR	52	SC	única
D3ZVU1	SprT-like domain-containing protein Spartan	72	SC	única
P07632	Superoxide dismutase [Cu-Zn]	125	SC	única
P50137	Transketolase	50	SC	única
P02770	**Serum albumin**	**3896**	**1,73**	**1**
P38983	**40S ribosomal protein SA**	**72**	**1,17**	**1**
P62982	**Ubiquitin-40S ribosomal protein S27a**	**335**	**1,45**	**1**
O88989	**Malate dehydrogenase_ cytoplasmic**	**142**	**1,72**	**1**
P85973	**Purine nucleoside phosphorylase**	**395**	**1,42**	**1**
P45592	**Cofilin-1**	**751**	**1,08**	**1**
P07150	**Annexin A1**	**157**	**1,28**	**1**
P20760	**Ig gamma-2A chain C region**	**1932**	**1,45**	**1**
P85125	**Caveolae-associated protein 1**	**140**	**1,16**	**1**
P15999	**ATP synthase subunit alpha_ mitochondrial**	**511**	**2,25**	**1**
P62260	**14-3-3 protein epsilon**	**183**	**2,59**	**1**
P63018	**Heat shock cognate 71 kDa protein**	**721**	**3,78**	**1**
P50398	**Rab GDP dissociation inhibitor alpha**	**57**	**1,26**	**1**
Q6IG12	**Keratin_ type II cytoskeletal 7**	**237**	**1,55**	**1**
P02600	**Myosin light chain 1/3_ skeletal muscle isoform**	**201**	**1,51**	**1**
Q63610	**Tropomyosin alpha-3 chain**	**88**	**1,26**	**1**
P69897	**Tubulin beta-5 chain**	**1244**	**1,20**	**1**
Q5XIF6	**Tubulin alpha-4A chain**	**336**	**1,31**	**1**
P04797	**Glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase**	**722**	**2,77**	**0,99**
P04906	**Glutathione S-transferase P**	**110**	**1,32**	**0,98**
Q66HD0	**Endoplasmin**	**29**	**1,39**	**0,97**
P51886	Lumican	1174	1,21	0,95

P05065	Fructose-bisphosphate aldolase A	156	1,12	0,94
P25113	Phosphoglycerate mutase 1	190	1,88	0,94
P68511	14-3-3 protein eta	163	1,15	0,92
Q5XI73	Rho GDP-dissociation inhibitor 1	550	1,15	0,92
P47819	Glial fibrillary acidic protein	94	1,92	0,91
P62963	Profilin-1	4776	1,23	0,9
Q07936	Annexin A2	183	1,16	0,89
P85972	Vinculin	1691	1,12	0,89
P62986	Ubiquitin-60S ribosomal protein L40	335	1,07	0,88
Q00715	Histone H2B type 1	391	1,09	0,88
P02680	Fibrinogen gamma chain	110	1,14	0,87
P11884	Aldehyde dehydrogenase_ mitochondrial	137	1,07	0,87
P08010	Glutathione S-transferase Mu 2	1173	1,23	0,87
P09495	Tropomyosin alpha-4 chain	88	1,15	0,87
P02454	Collagen alpha-1(I) chain	71	1,07	0,87
P0DMW0	Heat shock 70 kDa protein 1A	580	1,17	0,87
Q6AYZ1	Tubulin alpha-1C chain	2075	1,16	0,86
Q4FZU2	Keratin_ type II cytoskeletal 6A	94	1,17	0,83
P58775	Tropomyosin beta chain	674	1,20	0,82
Q62812	Myosin-9	126	1,15	0,79
P06866	Haptoglobin	102	1,13	0,75
P48679	Prelamin-A/C	800	1,03	0,75
Q4QRB4	Tubulin beta-3 chain	680	1,05	0,75
Q6P9T8	Tubulin beta-4B chain	869	1,25	0,74
Q6IG05	Keratin_ type II cytoskeletal 75	94	1,14	0,72
P04692	Tropomyosin alpha-1 chain	666	1,09	0,72
Q4V8H8	EH domain-containing protein 2	75	1,17	0,7
Q3KRE8	Tubulin beta-2B chain	1141	1,09	0,7
P12346	Serotransferrin	288	1,09	0,69
Q7M0E3	Destrin	1860	1,06	0,67
P63102	14-3-3 protein zeta/delta	261	1,21	0,67
P14668	Annexin A5	68	1,05	0,67
P0DMW1	Heat shock 70 kDa protein 1B	580	1,03	0,67
P0CG51	Polyubiquitin-B	335	1,15	0,66
Q01129	Decorin	86	1,04	0,64
Q10758	Keratin_ type II cytoskeletal 8	237	1,05	0,64
Q9WVH8	Fibulin-5	6538	1,04	0,62
Q9QXQ0	Alpha-actinin-4	299	1,08	0,61
P11980	Pyruvate kinase PKM	87	1,01	0,61

P24090	Alpha-2-HS-glycoprotein	172	1,13	0,6
P70623	Fatty acid-binding protein_ adipocyte	328	1,08	0,6
P06399	Fibrinogen alpha chain	89	1,13	0,6
P11598	Protein disulfide-isomerase A3	70	1,25	0,58
P48675	Desmin	490	1,07	0,56
A6YP92	Homeobox protein ARX	105	1,06	0,56
P01836	Ig kappa chain C region_ A allele	530	1,01	0,54
P15800	Laminin subunit beta-2	71	1,02	0,53
Q9Z1P2	Alpha-actinin-1	356	1,04	0,52
P56574	Isocitrate dehydrogenase [NADP]_ mitochondrial	96	1,01	0,5
P02466	Collagen alpha-2(I) chain	148	1,04	0,49
P34058	**Heat shock protein HSP 90-beta**	**69**	**0,92**	**0,47**
P23565	**Alpha-internexin**	**98**	**0,91**	**0,46**
P16409	**Myosin light chain 3**	**201**	**0,98**	**0,46**
P85108	**Tubulin beta-2A chain**	**1141**	**0,95**	**0,46**
P31000	**Vimentin**	**2129**	**0,97**	**0,46**
P14480	**Fibrinogen beta chain**	**258**	**0,99**	**0,44**
Q62736	**Non-muscle caldesmon**	**207**	**0,97**	**0,44**
P62630	**Elongation factor 1-alpha 1**	**248**	**0,99**	**0,43**
Q08163	**Adenylyl cyclase-associated protein 1**	**513**	**0,98**	**0,42**
P16617	**Phosphoglycerate kinase 1**	**58**	**0,91**	**0,41**
P01026	**Complement C3**	**90**	**0,85**	**0,41**
P47942	**Dihydropyrimidinase-related protein 2**	**98**	**0,94**	**0,39**
P55063	**Heat shock 70 kDa protein 1-like**	**523**	**0,97**	**0,39**
Q64119	**Myosin light polypeptide 6**	**14590**	**0,85**	**0,37**
Q68FP1	**Gelsolin**	**140**	**0,78**	**0,37**
P50399	**Rab GDP dissociation inhibitor beta**	**100**	**0,92**	**0,36**
P14659	**Heat shock-related 70 kDa protein 2**	**575**	**0,96**	**0,35**
Q63598	**Plastin-3**	**85**	**0,87**	**0,34**
P18666	**Myosin regulatory light chain 12B**	**766**	**0,91**	**0,33**
P09117	**Fructose-bisphosphate aldolase C**	**78**	**0,96**	**0,32**
P31232	**Transgelin**	**5387**	**0,77**	**0,32**
P15429	**Beta-enolase**	**76**	**0,96**	**0,32**
P09006	**Serine protease inhibitor A3N**	**258**	**0,90**	**0,3**
P06761	**Endoplasmic reticulum chaperone BiP**	**355**	**0,96**	**0,3**
P61983	**14-3-3 protein gamma**	**155**	**0,95**	**0,28**
P21807	**Peripherin**	**213**	**0,64**	**0,27**
P01048	**T-kininogen 1**	**51**	**0,93**	**0,27**
Q9JLT0	**Myosin-10**	**73**	**0,84**	**0,27**

P10111	Peptidyl-prolyl cis-trans isomerase A	1492	0,92	0,26
P48037	Annexin A6	128	0,90	0,24
Q6IG00	Keratin_ type II cytoskeletal 4	114	0,93	0,24
Q6P6Q2	Keratin_ type II cytoskeletal 5	110	0,69	0,23
P04937	Fibronectin	707	0,95	0,22
Q63429	Polyubiquitin-C	335	0,88	0,19
P35213	14-3-3 protein beta/alpha	155	0,94	0,19
P16636	Protein-lysine 6-oxidase	281	0,90	0,19
P04764	Alpha-enolase	78	0,57	0,18
Q6P9V9	Tubulin alpha-1B chain	2106	0,83	0,18
P36201	Cysteine-rich protein 2	173	0,80	0,16
Q64122	Myosin regulatory light polypeptide 9	3264	0,90	0,14
P68370	Tubulin alpha-1A chain	2132	0,88	0,11
P47853	Biglycan	1012	0,92	0,11
P10719	ATP synthase subunit beta_ mitochondrial	564	0,84	0,1
P04636	Malate dehydrogenase_ mitochondrial	110	0,78	0,1
P47875	Cysteine and glycine-rich protein 1	1823	0,92	0,1
P68255	14-3-3 protein theta	155	0,88	0,08
P70490	Lactadherin	1000	0,90	0,08
P63259	Actin_ cytoplasmic 2	28287	0,85	0,07
Q68FR8	Tubulin alpha-3 chain	383	0,94	0,05
Q9ER34	Aconitate hydratase_ mitochondrial	71	0,87	0,04
P68035	Actin_ alpha cardiac muscle 1	47537	0,84	0,04
P68136	Actin_ alpha skeletal muscle	32690	0,85	0,02
P20759	Ig gamma-1 chain C region	58	0,76	0,01
P11762	Galectin-1	1212	0,71	0,01
P42930	Heat shock protein beta-1	1538	0,82	0
P01946	Hemoglobin subunit alpha-1/2	6753	0,79	0
P02091	Hemoglobin subunit beta-1	1027	0,81	0
P11517	Hemoglobin subunit beta-2	643	0,92	0
P20059	Hemopexin	158	0,83	0
P15650	Long-chain specific acyl-CoA dehydrogenase_ mitochondrial	107	0,82	0
Q5RKI0	WD repeat-containing protein 1	160	0,59	0
P12839	Neurofilament medium polypeptide	119	0,78	0
P13832	Myosin regulatory light chain RLC-A	766	0,59	0
P07943	Aldose reductase	74	0,41	0
P62632	Elongation factor 1-alpha 2	102	0,45	0
P20761	Ig gamma-2B chain C region	226	0,76	0
P62738	Actin_ aortic smooth muscle	48292	0,83	0

P60711	**Actin_ cytoplasmic 1**	**28287**	**0,77**	**0**
P63269	**Actin_ gamma-enteric smooth muscle**	**48292**	**0,64**	**0**
Q6AY56	**Tubulin alpha-8 chain**	**117**	**0,82**	**0**

[a] Identificação das proteínas no banco de dados do Uniprot (http://www.uniprot.org/).

[b] Proteínas de diferença de expressão significativas *up regulation (*verde) *down regulation* (vermelha) e intermediárias.

[c] valor de p.

Anexo 1 b. Proteínas identificas na aorta de ratos (Wistar e SHR), única de cada grupos da comparação *SC x Wistar*, com diferença de expressão (*up regulation / down regulation)* e aquelas intermediárias que não apresentaram diferença de expressão **(Em ordem alfabética)**.

[a] Accession Number	Protein Name	Score	[b] Ratio SC / WISTAR	[c] Valor P >0,95 P<0,05
P35213	**14-3-3 protein beta/alpha**	**155**	**0,94**	**0,19**
P62260	**14-3-3 protein epsilon**	**183**	**2,59**	**1**
P68511	14-3-3 protein eta	163	1,15	0,92
P61983	**14-3-3 protein gamma**	**155**	**0,95**	**0,28**
P68255	**14-3-3 protein theta**	**155**	**0,88**	**0,08**
P63102	14-3-3 protein zeta/delta	261	1,21	0,67
Q6AXQ5	2'_5'-phosphodiesterase 12	45	WISTAR	única
P13437	3-ketoacyl-CoA thiolase_ mitochondrial	85	SC	única
P38983	**40S ribosomal protein SA**	**72**	**1,17**	**1**
Q9ER34	**Aconitate hydratase_ mitochondrial**	**71**	**0,87**	**0,04**
P68035	**Actin_ alpha cardiac muscle 1**	**47537**	**0,84**	**0,04**
P68136	**Actin_ alpha skeletal muscle**	**32690**	**0,85**	**0,02**
P62738	**Actin_ aortic smooth muscle**	**48292**	**0,83**	**0**
P60711	**Actin_ cytoplasmic 1**	**28287**	**0,77**	**0**
P63259	**Actin_ cytoplasmic 2**	**28287**	**0,85**	**0,07**
P63269	**Actin_ gamma-enteric smooth muscle**	**48292**	**0,64**	**0**
Q08163	**Adenylyl cyclase-associated protein 1**	**513**	**0,98**	**0,42**
P11884	Aldehyde dehydrogenase_ mitochondrial	137	1,07	0,87
P07943	**Aldose reductase**	**74**	**0,41**	**0**
P24090	Alpha-2-HS-glycoprotein	172	1,13	0,6
Q9Z1P2	Alpha-actinin-1	356	1,04	0,52
Q9QXQ0	Alpha-actinin-4	299	1,08	0,61
P04764	**Alpha-enolase**	**78**	**0,57**	**0,18**
P23565	**Alpha-internexin**	**98**	**0,91**	**0,46**
P07150	**Annexin A1**	**157**	**1,28**	**1**
Q07936	Annexin A2	183	1,16	0,89
P14668	Annexin A5	68	1,05	0,67
P48037	**Annexin A6**	**128**	**0,90**	**0,24**
Q78E60	Aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator 2	61	WISTAR	única
P15999	**ATP synthase subunit alpha_ mitochondrial**	**511**	**2,25**	**1**

P10719	**ATP synthase subunit beta_ mitochondrial**	**564**	**0,84**	**0,1**
Q03070	Beta-chimaerin	344	WISTAR	única
P15429	**Beta-enolase**	**76**	**0,96**	**0,32**
P80299	Bifunctional epoxide hydrolase 2	47	SC	única
P47853	**Biglycan**	**1012**	**0,92**	**0,11**
Q3ZB98	Breast carcinoma-amplified sequence 1 homolog	39	WISTAR	única
P0DP29	Calmodulin-1	383	WISTAR	única
P0DP30	Calmodulin-2	350	WISTAR	única
P0DP31	Calmodulin-3	350	WISTAR	única
Q08290	Calponin-1	116	WISTAR	única
P85125	**Caveolae-associated protein 1**	**140**	**1,16**	**1**
O08556	C-C chemokine receptor type 5	65	WISTAR	única
O35112	CD166 antigen	139	WISTAR	única
Q4V8E4	Cilia- and flagella-associated protein 36	83	SC	única
P11442	Clathrin heavy chain 1	32	WISTAR	única
P05371	Clusterin	75	WISTAR	única
P45592	**Cofilin-1**	**751**	**1,08**	**1**
P02454	Collagen alpha-1(I) chain	71	1,07	0,87
P02466	Collagen alpha-2(I) chain	148	1,04	0,49
P01026	**Complement C3**	**90**	**0,85**	**0,41**
Q4KM47	Cyclin-dependent kinase 10	271	WISTAR	única
P47875	**Cysteine and glycine-rich protein 1**	**1823**	**0,92**	**0,1**
P36201	**Cysteine-rich protein 2**	**173**	**0,80**	**0,16**
Q68FY0	Cytochrome b-c1 complex subunit 1_ mitochondrial	160	SC	única
P20788	Cytochrome b-c1 complex subunit Rieske_ mitochondrial	67	WISTAR	única
P13107	Cytochrome P450 2B3	68	WISTAR	única
Q62871	Cytoplasmic dynein 1 intermediate chain 2	113	WISTAR	única
Q01129	Decorin	86	1,04	0,64
P48675	Desmin	490	1,07	0,56
Q7M0E3	Destrin	1860	1,06	0,67
P47942	**Dihydropyrimidinase-related protein 2**	**98**	**0,94**	**0,39**
Q62952	Dihydropyrimidinase-related protein 3	93	WISTAR	única
O55096	Dipeptidyl peptidase 3	45	SC	única
Q91XQ4	DNA-directed RNA polymerase II subunit GRINL1A	69	SC	única
P51400	Double-stranded RNA-specific editase 1	30	WISTAR	única
Q62862	Dual specificity mitogen-activated protein kinase kinase 5	67	SC	única
Q5EZ72	Ectonucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase family member 7	42	SC	única
Q4V8H8	EH domain-containing protein 2	75	1,17	0,7

Q68FU3	Electron transfer flavoprotein subunit beta	536	SC	única
P62630	**Elongation factor 1-alpha 1**	**248**	**0,99**	**0,43**
P62632	**Elongation factor 1-alpha 2**	**102**	**0,45**	**0**
P06761	**Endoplasmic reticulum chaperone BiP**	**355**	**0,96**	**0,3**
Q66HD0	**Endoplasmin**	**29**	**1,39**	**0,97**
Q3B8Q2	Eukaryotic initiation factor 4A-III	58	WISTAR	única
A0JPM9	Eukaryotic translation initiation factor 3 subunit J	211	WISTAR	única
P70623	Fatty acid-binding protein_ adipocyte	328	1,08	0,6
Q66H04	F-box only protein 43	68	SC	única
P06399	Fibrinogen alpha chain	89	1,13	0,6
P14480	**Fibrinogen beta chain**	**258**	**0,99**	**0,44**
P02680	Fibrinogen gamma chain	110	1,14	0,87
P50609	Fibromodulin	180	WISTAR	única
P04937	**Fibronectin**	**707**	**0,95**	**0,22**
Q9WVH8	Fibulin-5	6538	1,04	0,62
Q9WUH4	Four and a half LIM domains protein 1	667	WISTAR	única
P05065	Fructose-bisphosphate aldolase A	156	1,12	0,94
P09117	**Fructose-bisphosphate aldolase C**	**78**	**0,96**	**0,32**
P11762	**Galectin-1**	**1212**	**0,71**	**0,01**
P15431	Gamma-aminobutyric acid receptor subunit beta-1	73	WISTAR	única
Q68FP1	**Gelsolin**	**140**	**0,78**	**0,37**
P47819	Glial fibrillary acidic protein	94	1,92	0,91
P10860	Glutamate dehydrogenase 1_ mitochondrial	62	WISTAR	única
P08010	Glutathione S-transferase Mu 2	1173	1,23	0,87
P04906	**Glutathione S-transferase P**	**110**	**1,32**	**0,98**
P04797	**Glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase**	**722**	**2,77**	**0,99**
P13255	Glycine N-methyltransferase	44	SC	única
Q9WTT6	Guanine deaminase	64	WISTAR	única
P06866	Haptoglobin	102	1,13	0,75
P0DMW0	Heat shock 70 kDa protein 1A	580	1,17	0,87
P0DMW1	Heat shock 70 kDa protein 1B	580	1,03	0,67
P55063	**Heat shock 70 kDa protein 1-like**	**523**	**0,97**	**0,39**
P63018	**Heat shock cognate 71 kDa protein**	**721**	**3,78**	**1**
Q5XHZ0	Heat shock protein 75 kDa_ mitochondrial	47	SC	única
P42930	**Heat shock protein beta-1**	**1538**	**0,82**	**0**
P34058	**Heat shock protein HSP 90-beta**	**69**	**0,92**	**0,47**
P14659	**Heat shock-related 70 kDa protein 2**	**575**	**0,96**	**0,35**
P06762	Heme oxygenase 1	60	SC	única
P01946	**Hemoglobin subunit alpha-1/2**	**6753**	**0,79**	**0**

P02091	**Hemoglobin subunit beta-1**	**1027**	**0,81**	**0**
P11517	**Hemoglobin subunit beta-2**	**643**	**0,92**	**0**
P20059	**Hemopexin**	**158**	**0,83**	**0**
P23899	Hepatocyte nuclear factor 1-beta	82	WISTAR	única
Q99MK2	Histone acetyltransferase KAT5	62	WISTAR	única
Q00715	Histone H2B type 1	391	1,09	0,88
Q00729	Histone H2B type 1-A	1870	WISTAR	única
A6YP92	Homeobox protein ARX	105	1,06	0,56
O35767	Homeobox protein Nkx-2.5	81	WISTAR	única
Q9ESM2	Hyaluronan and proteoglycan link protein 2	40	WISTAR	única
P97779	Hyaluronan-mediated motility receptor	34	WISTAR	única
P20759	**Ig gamma-1 chain C region**	**58**	**0,76**	**0,01**
P20760	**Ig gamma-2A chain C region**	**1932**	**1,45**	**1**
P20761	**Ig gamma-2B chain C region**	**226**	**0,76**	**0**
P20762	Ig gamma-2C chain C region	98	WISTAR	única
P01836	Ig kappa chain C region_ A allele	530	1,01	0,54
P01835	Ig kappa chain C region_ B allele	4714	WISTAR	única
Q6IE24	Inactive ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase 54	36	SC	única
E9PU28	Inosine-5'-monophosphate dehydrogenase 2 =1	79	SC	única
Q99J82	Integrin-linked protein kinase	75	SC	única
P18588	Interferon-induced GTP-binding protein Mx1	61	SC	única
P56574	Isocitrate dehydrogenase [NADP]_ mitochondrial	96	1,01	0,5
Q6IG00	**Keratin_ type II cytoskeletal 4**	**114**	**0,93**	**0,24**
Q6P6Q2	**Keratin_ type II cytoskeletal 5**	**110**	**0,69**	**0,23**
Q4FZU2	Keratin_ type II cytoskeletal 6A	94	1,17	0,83
Q6IG12	**Keratin_ type II cytoskeletal 7**	**237**	**1,55**	**1**
Q6IG05	Keratin_ type II cytoskeletal 75	94	1,14	0,72
Q10758	Keratin_ type II cytoskeletal 8	237	1,05	0,64
Q9QYU4	Ketimine reductase mu-crystallin	158	WISTAR	única
Q8R426	Kv channel-interacting protein 1	126	WISTAR	única
P70490	**Lactadherin**	**1000**	**0,90**	**0,08**
Q62733	Lamina-associated polypeptide 2_ isoform beta	58	WISTAR	única
P70615	Lamin-B1	74	WISTAR	única
P15800	Laminin subunit beta-2	71	1,02	0,53
Q5XI07	Lipoma-preferred partner homolog	402	WISTAR	única
P15650	**Long-chain specific acyl-CoA dehydrogenase_ mitochondrial**	**107**	**0,82**	**0**
P51886	Lumican	1174	1,21	0,95
Q5HZA4	LysM and putative peptidoglycan-binding domain-containing protein 1	72	WISTAR	única

O88989	**Malate dehydrogenase_ cytoplasmic**	**142**	**1,72**	**1**
P04636	**Malate dehydrogenase_ mitochondrial**	**110**	**0,78**	**0,1**
Q4V8B3	Mediator of RNA polymerase II transcription subunit 24	76	WISTAR	única
O35763	Moesin	101	WISTAR	única
Q5U2U7	mRNA cap guanine-N7 methyltransferase	99	SC	única
A0A096MK47	Muscular LMNA-interacting protein	67	WISTAR	única
P02600	**Myosin light chain 1/3_ skeletal muscle isoform**	**201**	**1,51**	**1**
P16409	**Myosin light chain 3**	**201**	**0,98**	**0,46**
Q64119	**Myosin light polypeptide 6**	**14590**	**0,85**	**0,37**
P18666	**Myosin regulatory light chain 12B**	**766**	**0,91**	**0,33**
P13832	**Myosin regulatory light chain RLC-A**	**766**	**0,59**	**0**
Q64122	**Myosin regulatory light polypeptide 9**	**3264**	**0,90**	**0,14**
Q9JLT0	**Myosin-10**	**73**	**0,84**	**0,27**
Q62812	Myosin-9	126	1,15	0,79
P16884	Neurofilament heavy polypeptide	62	WISTAR	única
P12839	**Neurofilament medium polypeptide**	**119**	**0,78**	**0**
A7E3N2	Neutrophil cytosol factor 2	52	SC	única
Q62736	**Non-muscle caldesmon**	**207**	**0,97**	**0,44**
Q05982	Nucleoside diphosphate kinase A	156	WISTAR	única
P19804	Nucleoside diphosphate kinase B	156	WISTAR	única
P52944	PDZ and LIM domain protein 1	174	WISTAR	única
Q66HS7	PDZ and LIM domain protein 3	131	WISTAR	única
Q62920	PDZ and LIM domain protein 5	72	WISTAR	única
Q9Z1Z9	PDZ and LIM domain protein 7	143	WISTAR	única
P10111	**Peptidyl-prolyl cis-trans isomerase A**	**1492**	**0,92**	**0,26**
P21807	**Peripherin**	**213**	**0,64**	**0,27**
Q9QYU1	Peroxisomal biogenesis factor 19	105	WISTAR	única
P16617	**Phosphoglycerate kinase 1**	**58**	**0,91**	**0,41**
P25113	Phosphoglycerate mutase 1	190	1,88	0,94
P11506	Plasma membrane calcium-transporting ATPase 2	71	SC	única
Q63598	**Plastin-3**	**85**	**0,87**	**0,34**
P0CG51	Polyubiquitin-B	335	1,15	0,66
Q63429	**Polyubiquitin-C**	**335**	**0,88**	**0,19**
P48679	Prelamin-A/C	800	1,03	0,75
P62963	Profilin-1	4776	1,23	0,9
Q9EQP5	Prolargin	148	WISTAR	única
Q9ES87	Prostasin	225	WISTAR	única
P11598	Protein disulfide-isomerase A3	70	1,25	0,58
Q9QZQ5	Protein NOV homolog	231	WISTAR	única

O88767	Protein/nucleic acid deglycase DJ-1	229	SC	única
P16636	**Protein-lysine 6-oxidase**	**281**	**0,90**	**0,19**
P85973	**Purine nucleoside phosphorylase**	**395**	**1,42**	**1**
P11980	Pyruvate kinase PKM	87	1,01	0,61
P50398	**Rab GDP dissociation inhibitor alpha**	**57**	**1,26**	**1**
P50399	**Rab GDP dissociation inhibitor beta**	**100**	**0,92**	**0,36**
Q62796	RalA-binding protein 1	46	WISTAR	única
Q64604	Receptor-type tyrosine-protein phosphatase F	40	WISTAR	única
Q9JK11	Reticulon-4	39	SC	única
Q5XI73	Rho GDP-dissociation inhibitor 1	550	1,15	0,92
Q91Y81	Septin-2	98	WISTAR	única
P09006	**Serine protease inhibitor A3N**	**258**	**0,90**	**0,3**
P42346	Serine/threonine-protein kinase mTOR	52	SC	única
P12346	Serotransferrin	288	1,09	0,69
P02770	**Serum albumin**	**3896**	**1,73**	**1**
P48768	Sodium/calcium exchanger 2	74	WISTAR	única
D3ZVU1	SprT-like domain-containing protein Spartan	72	SC	única
P07632	Superoxide dismutase [Cu-Zn]	125	SC	única
P01048	**T-kininogen 1**	**51**	**0,93**	**0,27**
P08932	T-kininogen 2	47	WISTAR	única
P31232	**Transgelin**	**5387**	**0,77**	**0,32**
P50137	Transketolase	50	SC	única
P04692	Tropomyosin alpha-1 chain	666	1,09	0,72
Q63610	**Tropomyosin alpha-3 chain**	**88**	**1,26**	**1**
P09495	Tropomyosin alpha-4 chain	88	1,15	0,87
P58775	Tropomyosin beta chain	674	1,20	0,82
P68370	**Tubulin alpha-1A chain**	**2132**	**0,88**	**0,11**
Q6P9V9	**Tubulin alpha-1B chain**	**2106**	**0,83**	**0,18**
Q6AYZ1	Tubulin alpha-1C chain	2075	1,16	0,86
Q68FR8	**Tubulin alpha-3 chain**	**383**	**0,94**	**0,05**
Q5XIF6	**Tubulin alpha-4A chain**	**336**	**1,31**	**1**
Q6AY56	**Tubulin alpha-8 chain**	**117**	**0,82**	**0**
P85108	**Tubulin beta-2A chain**	**1141**	**0,95**	**0,46**
Q3KRE8	Tubulin beta-2B chain	1141	1,09	0,7
Q4QRB4	Tubulin beta-3 chain	680	1,05	0,75
Q6P9T8	Tubulin beta-4B chain	869	1,25	0,74
P69897	**Tubulin beta-5 chain**	**1244**	**1,20**	**1**
Q9EQT5	Tubulointerstitial nephritis antigen-like	132	WISTAR	única
P62982	**Ubiquitin-40S ribosomal protein S27a**	**335**	**1,45**	**1**

P62986	Ubiquitin-60S ribosomal protein L40	335	1,07	0,88
Q63357	Unconventional myosin-Id	61	WISTAR	única
P31000	**Vimentin**	**2129**	**0,97**	**0,46**
P85972	Vinculin	1691	1,12	0,89
Q5RKI0	**WD repeat-containing protein 1**	**160**	**0,59**	**0**

[a] Identificação das proteínas no banco de dados do Uniprot (http://www.uniprot.org/).

[b] Proteínas de diferença de expressão significativas *up regulation (*verde) *down regulation* (vermelha) e intermediárias.

[c] valor de p.

Anexo 2 a. Proteínas identificas na aorta de ratos (SHR), única de cada grupos da comparação *SP x SC*, com diferença de expressão (*up regulation / down regulation)* e aquelas intermediárias que não apresentaram diferença de expressão.

[a] Number Accession	Protein Name	Score	[b] Ratio SP / SC	[c] Valores p>0,95 p<0,05
P26772	10 kDa heat shock protein_ mitochondrial	416	SP	única
Q5XI78	2-oxoglutarate dehydrogenase_ mitochondrial	90	SP	única
P17764	Acetyl-CoA acetyltransferase_ mitochondrial	180	SP	única
Q5XIK1	Actin-related protein T1	73	SP	única
P11030	Acyl-CoA-binding protein	271	SP	única
P17475	Alpha-1-antiproteinase	149	SP	única
P10759	AMP deaminase 1	101	SP	única
Q5M9H0	Ankyrin repeat and SAM domain-containing protein 3	98	SP	única
D3ZAF6	ATP synthase subunit f_ mitochondrial	55	SP	única
Q925T8	BMP/retinoic acid-inducible neural-specific protein 1	95	SP	única
P0DP29	Calmodulin-1	145	SP	única
P0DP30	Calmodulin-2	145	SP	única
P0DP31	Calmodulin-3	145	SP	única
Q08290	Calponin-1	92	SP	única
P18418	Calreticulin	109	SP	única
P24268	Cathepsin D	117	SP	única
Q5U3Z0	Cilia- and flagella-associated protein 298	158	SP	única
P11442	Clathrin heavy chain 1	71	SP	única
P05371	Clusterin	93	SP	única
Q4KM47	Cyclin-dependent kinase 10	102	SP	única
P14841	Cystatin-C	264	SP	única
P11240	Cytochrome c oxidase subunit 5A_ mitochondrial	587	SP	única
P10818	Cytochrome c oxidase subunit 6A1_ mitochondrial	631	SP	única
Q62871	Cytoplasmic dynein 1 intermediate chain 2	109	SP	única
Q5BK18	Cytosolic iron-sulfur assembly component 3	92	SP	única
Q8K5A9	Death domain-containing membrane protein NRADD	70	SP	única
P06214	Delta-aminolevulinic acid dehydratase	75	SP	única
Q62952	Dihydropyrimidinase-related protein 3	103	SP	única
Q62967	Diphosphomevalonate decarboxylase	95	SP	única
Q66HC9	Dynein intermediate chain 2_ axonemal	95	SP	única

Q00911	Early growth response protein 4	140	SP	única
P13803	Electron transfer flavoprotein subunit alpha_ mitochondrial	189	SP	única
P05197	Elongation factor 2	108	SP	única
P14604	Enoyl-CoA hydratase_ mitochondrial	46	SP	única
Q5RKI1	Eukaryotic initiation factor 4A-II	92	SP	única
P50609	Fibromodulin	125	SP	única
Q9WUH4	Four and a half LIM domains protein 1	413	SP	única
P10860	Glutamate dehydrogenase 1_ mitochondrial	253	SP	única
Q99MZ4	Glutathione hydrolase 7	121	SP	única
Q63406	Guanine nucleotide exchange factor DBS	61	SP	única
P10824	Guanine nucleotide-binding protein G(i) subunit alpha-1	104	SP	única
P04897	Guanine nucleotide-binding protein G(i) subunit alpha-2	157	SP	única
P08753	Guanine nucleotide-binding protein G(k) subunit alpha	104	SP	única
P59215	Guanine nucleotide-binding protein G(o) subunit alpha	104	SP	única
P38406	Guanine nucleotide-binding protein G(olf) subunit alpha	104	SP	única
P63095	Guanine nucleotide-binding protein G(s) subunit alpha isoforms short	104	SP	única
Q63803	Guanine nucleotide-binding protein G(s) subunit alpha isoforms XLas	104	SP	única
P29348	Guanine nucleotide-binding protein G(t) subunit alpha-3	104	SP	única
Q63210	Guanine nucleotide-binding protein subunit alpha-12	101	SP	única
Q6Q7Y5	Guanine nucleotide-binding protein subunit alpha-13	101	SP	única
Q9Z136	Hamartin	51	SP	única
P62959	Histidine triad nucleotide-binding protein 1	223	SP	única
Q99MK2	Histone acetyltransferase KAT5	156	SP	única
Q00729	Histone H2B type 1-A	1001	SP	única
Q9ESM2	Hyaluronan and proteoglycan link protein 2	59	SP	única
P20762	Ig gamma-2C chain C region	127	SP	única
P01835	Ig kappa chain C region_ B allele	2149	SP	única
Q99NA5	Isocitrate dehydrogenase [NAD] subunit alpha_ mitochondrial	82	SP	única
Q6IFW6	Keratin_ type I cytoskeletal 10	74	SP	única
P25030	Keratin_ type I cytoskeletal 20	65	SP	única
P70615	Lamin-B1	53	SP	única
Q99MZ8	LIM and SH3 domain protein 1	97	SP	única
Q5XI07	Lipoma-preferred partner homolog	326	SP	única
A1A5P5	LisH domain-containing protein ARMC9	128	SP	única
P04642	L-lactate dehydrogenase A chain	122	SP	única
P42123	L-lactate dehydrogenase B chain	214	SP	única
P30904	Macrophage migration inhibitory factor	169	SP	única

P02761	Major urinary protein	48	SP	única
O35763	Moesin	109	SP	única
P16884	Neurofilament heavy polypeptide	96	SP	única
P19527	Neurofilament light polypeptide	89	SP	única
O08658	Nuclear pore complex protein Nup88	54	SP	única
Q05982	Nucleoside diphosphate kinase A	480	SP	única
P19804	Nucleoside diphosphate kinase B	447	SP	única
Q63371	P2Y purinoceptor 6	95	SP	única
P27657	Pancreatic triacylglycerol lipase	58	SP	única
P52944	PDZ and LIM domain protein 1	213	SP	única
Q66HS7	PDZ and LIM domain protein 3	128	SP	única
Q62920	PDZ and LIM domain protein 5	93	SP	única
Q9Z1Z9	PDZ and LIM domain protein 7	118	SP	única
Q63716	Peroxiredoxin-1	105	SP	única
Q9Z221	Polyamine-modulated factor 1-binding protein 1	106	SP	única
D4ABH7	Pre-miRNA 5'-monophosphate methyltransferase	148	SP	única
P04785	Protein disulfide-isomerase	91	SP	única
Q9QZQ5	Protein NOV homolog	256	SP	única
P05964	Protein S100-A6	1473	SP	única
P98106	P-selectin	57	SP	única
P49432	Pyruvate dehydrogenase E1 component subunit beta_ mitochondrial	53	SP	única
P29315	Ribonuclease inhibitor	58	SP	única
P57760	Serine/threonine-protein kinase 16	110	SP	única
Q9QWN8	Spectrin beta chain_ non-erythrocytic 2	54	SP	única
G3V7P1	Syntaxin-12	92	SP	única
Q63635	Syntaxin-6	91	SP	única
Q5XHX6	Thioredoxin domain-containing protein 2	55	SP	única
Q6IE14	Transmembrane protease serine 11B-like protein	106	SP	única
P02767	Transthyretin	216	SP	única
P27435	Tryptase	591	SP	única
Q9EQT5	Tubulointerstitial nephritis antigen-like	310	SP	única
Q498R7	UPF0587 protein C1orf123 homolog	79	SP	única
Q6AY86	Vacuolar protein sorting-associated protein 26A	104	SP	única
O54975	Xaa-Pro aminopeptidase 1	107	SP	única
P80299	Bifunctional epoxide hydrolase 2	47	SC	única
Q4V8E4	Cilia- and flagella-associated protein 36	83	SC	única
O55096	Dipeptidyl peptidase 3	45	SC	única
Q91XQ4	DNA-directed RNA polymerase II subunit GRINL1A	69	SC	única

Q62862	Dual specificity mitogen-activated protein kinase kinase 5	67	SC	única
Q5EZ72	Ectonucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase family member 7	42	SC	única
Q66H04	F-box only protein 43	68	SC	única
P13255	Glycine N-methyltransferase	44	SC	única
Q5XHZ0	Heat shock protein 75 kDa_ mitochondrial	47	SC	única
P06762	Heme oxygenase 1	60	SC	única
E9PU28	Inosine-5'-monophosphate dehydrogenase 2	79	SC	única
Q99J82	Integrin-linked protein kinase	75	SC	única
P18588	Interferon-induced GTP-binding protein Mx1	61	SC	única
P56574	Isocitrate dehydrogenase [NADP]_ mitochondrial	74	SC	única
Q5U2U7	mRNA cap guanine-N7 methyltransferase	99	SC	única
A7E3N2	Neutrophil cytosol factor 2	52	SC	única
O88767	Protein/nucleic acid deglycase DJ-1	229	SC	única
Q9JK11	Reticulon-4	39	SC	única
P42346	Serine/threonine-protein kinase mTOR	52	SC	única
D3ZVU1	SprT-like domain-containing protein Spartan	72	SC	única
P01048	T-kininogen 1	55	SC	única
Q9ER34	Aconitate hydratase_ mitochondrial	83	1,67	1,00
P68035	Actin_ alpha cardiac muscle 1	5542	1,07	1,00
P68136	Actin_ alpha skeletal muscle	5242	1,07	1,00
P62738	Actin_ aortic smooth muscle	5534	1,07	1,00
P60711	Actin_ cytoplasmic 1	4354	1,12	1,00
P63259	Actin_ cytoplasmic 2	4358	1,12	1,00
P63269	Actin_ gamma-enteric smooth muscle	5534	1,07	1,00
Q9Z1P2	Alpha-actinin-1	719	1,30	1,00
Q9QXQ0	Alpha-actinin-4	431	1,31	1,00
Q07936	Annexin A2	474	1,38	1,00
P15999	ATP synthase subunit alpha_ mitochondrial	175	1,54	1,00
P10719	ATP synthase subunit beta_ mitochondrial	87	1,38	1,00
P47853	Biglycan	227	1,72	1,00
P02454	Collagen alpha-1(I) chain	47	1,88	1,00
P47875	Cysteine and glycine-rich protein 1	1148	1,45	1,00
P36201	Cysteine-rich protein 2	176	1,63	1,00
P48675	Desmin	467	1,26	1,00
Q4V8H8	EH domain-containing protein 2	225	1,45	1,00
P62630	Elongation factor 1-alpha 1	298	1,62	1,00
P70623	Fatty acid-binding protein_ adipocyte	436	1,60	1,00
P06399	Fibrinogen alpha chain	112	1,32	1,00

Q9WVH8	Fibulin-5	52	1,32	1,00
P11762	Galectin-1	260	1,75	1,00
P08010	Glutathione S-transferase Mu 2	217	1,58	1,00
P0DMW0	Heat shock 70 kDa protein 1A	849	1,28	1,00
P55063	Heat shock 70 kDa protein 1-like	597	1,31	1,00
P63018	Heat shock cognate 71 kDa protein	852	1,36	1,00
P42930	Heat shock protein beta-1	848	1,54	1,00
P14659	Heat shock-related 70 kDa protein 2	691	1,39	1,00
Q6IG12	Keratin_ type II cytoskeletal 7	193	1,67	1,00
Q10758	Keratin_ type II cytoskeletal 8	193	1,70	1,00
P18666	Myosin regulatory light chain 12B	975	1,27	1,00
Q64122	Myosin regulatory light polypeptide 9	4053	1,34	1,00
Q9JLT0	Myosin-10	71	1,49	1,00
Q62812	Myosin-9	68	1,52	1,00
P10111	Peptidyl-prolyl cis-trans isomerase A	1750	1,42	1,00
P62963	Profilin-1	3064	1,19	1,00
P02770	Serum albumin	7160	1,09	1,00
P31232	Transgelin	9127	1,40	1,00
P68370	Tubulin alpha-1A chain	237	1,67	1,00
Q6P9V9	Tubulin alpha-1B chain	237	1,67	1,00
Q6AYZ1	Tubulin alpha-1C chain	237	1,68	1,00
Q68FR8	Tubulin alpha-3 chain	111	1,84	1,00
Q5XIF6	Tubulin alpha-4A chain	107	1,73	1,00
Q6AY56	Tubulin alpha-8 chain	46	2,20	1,00
P85108	Tubulin beta-2A chain	94	1,49	1,00
Q3KRE8	Tubulin beta-2B chain	94	1,49	1,00
Q4QRB4	Tubulin beta-3 chain	94	1,48	1,00
Q6P9T8	Tubulin beta-4B chain	467	1,48	1,00
P69897	Tubulin beta-5 chain	94	1,49	1,00
P31000	Vimentin	1733	1,23	1,00
Q5RKI0	WD repeat-containing protein 1	192	1,32	1,00
P07150	Annexin A1	94	1,52	0,99
P85125	Caveolae-associated protein 1	150	1,51	0,99
P06761	Endoplasmic reticulum chaperone BiP	248	1,22	0,99
P0DMW1	Heat shock 70 kDa protein 1B	845	1,30	0,99
Q00715	Histone H2B type 1	122	1,48	0,99
P15650	Long-chain specific acyl-CoA dehydrogenase_ mitochondrial	93	1,51	0,99
P02600	Myosin light chain 1/3_ skeletal muscle isoform	809	1,28	0,99
P16409	Myosin light chain 3	787	1,30	0,99

P13832	Myosin regulatory light chain RLC-A	975	1,26	0,99
P85973	Purine nucleoside phosphorylase	155	1,31	0,99
Q7M0E3	Destrin	1706	1,22	0,98
P20760	Ig gamma-2A chain C region	643	1,13	0,98
Q62736	Non-muscle caldesmon	274	1,72	0,98
P21807	Peripherin	195	1,35	0,98
P12346	Serotransferrin	1002	1,14	0,98
P63102	14-3-3 protein zeta/delta	142	1,34	0,97
Q01129	Decorin	150	1,55	0,97
P05065	Fructose-bisphosphate aldolase A	202	1,26	0,97
Q6P6Q2	Keratin_ type II cytoskeletal 5	76	1,70	0,97
P04636	Malate dehydrogenase_ mitochondrial	346	1,40	0,97
Q5XI73	Rho GDP-dissociation inhibitor 1	327	1,36	0,96
P14668	Annexin A5	145	1,25	0,95
P04797	Glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase	1896	1,13	0,95
A6YP92	Homeobox protein ARX	33	1,75	0,95
P11598	Protein disulfide-isomerase A3	100	1,42	0,95
P16636	Protein-lysine 6-oxidase	251	1,46	0,95
P50398	Rab GDP dissociation inhibitor alpha	112	1,79	0,95
Q64119	Myosin light polypeptide 6	13395	1,09	0,94
P25113	Phosphoglycerate mutase 1	276	1,55	0,94
P50137	Transketolase	50	1,40	0,94
P48037	Annexin A6	120	1,15	0,93
P34058	Heat shock protein HSP 90-beta	106	1,67	0,93
P23565	Alpha-internexin	69	1,31	0,90
P62632	Elongation factor 1-alpha 2	51	2,03	0,90
P02680	Fibrinogen gamma chain	682	1,19	0,90
P20761	Ig gamma-2B chain C region	130	1,19	0,90
P04692	Tropomyosin alpha-1 chain	736	1,19	0,90
P68511	14-3-3 protein eta	63	1,34	0,89
O88989	Malate dehydrogenase_ cytoplasmic	103	1,34	0,89
P11506	Plasma membrane calcium-transporting ATPase 2	71	1,40	0,89
P07943	Aldose reductase	254	1,17	0,88
Q68FY0	Cytochrome b-c1 complex subunit 1_ mitochondrial	160	1,35	0,87
P70490	Lactadherin	112	1,27	0,87
P58775	Tropomyosin beta chain	736	1,17	0,87
Q4FZU2	Keratin_ type II cytoskeletal 6A	76	1,54	0,86
Q08163	Adenylyl cyclase-associated protein 1	165	1,15	0,85
P16617	Phosphoglycerate kinase 1	73	1,55	0,84

P11980	Pyruvate kinase PKM	40	1,51	0,83
Q6IE24	Inactive ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase 54	36	1,13	0,82
P50399	Rab GDP dissociation inhibitor beta	52	1,65	0,81
P09495	Tropomyosin alpha-4 chain	50	1,22	0,81
Q6IG05	Keratin_ type II cytoskeletal 75	76	1,45	0,79
P47819	Glial fibrillary acidic protein	52	1,45	0,78
P01836	Ig kappa chain C region_ A allele	701	1,22	0,78
Q6IG00	Keratin_ type II cytoskeletal 4	52	1,49	0,77
P09117	Fructose-bisphosphate aldolase C	79	1,51	0,74
Q63610	Tropomyosin alpha-3 chain	50	1,17	0,74
P15800	Laminin subunit beta-2	47	1,22	0,73
P24090	Alpha-2-HS-glycoprotein	275	1,15	0,72
P14480	Fibrinogen beta chain	941	1,08	0,72
P51886	Lumican	1267	1,00	0,72
P20759	Ig gamma-1 chain C region	31	1,39	0,70
P01026	Complement C3	57	1,12	0,69
P13437	3-ketoacyl-CoA thiolase_ mitochondrial	85	1,16	0,67
P45592	Cofilin-1	297	1,06	0,67
P61983	14-3-3 protein gamma	53	1,09	0,65
P07632	Superoxide dismutase [Cu-Zn]	125	1,07	0,65
P04764	Alpha-enolase	138	1,05	0,62
P62260	14-3-3 protein epsilon	148	1,09	0,59
P11884	Aldehyde dehydrogenase_ mitochondrial	90	1,05	0,59
P20059	Hemopexin	409	1,02	0,58
P68255	14-3-3 protein theta	164	1,08	0,53
P35213	14-3-3 protein beta/alpha	164	1,03	0,43
P62982	Ubiquitin-40S ribosomal protein S27a	274	0,93	0,42
P04906	Glutathione S-transferase P	114	0,95	0,39
Q66HD0	Endoplasmin	51	0,90	0,37
Q63429	Polyubiquitin-C	274	0,92	0,35
P12839	Neurofilament medium polypeptide	79	0,92	0,34
P0CG51	Polyubiquitin-B	274	0,90	0,33
Q63598	Plastin-3	90	0,86	0,32
P62986	Ubiquitin-60S ribosomal protein L40	274	0,90	0,29
Q68FU3	Electron transfer flavoprotein subunit beta	536	0,68	0,19
P06866	Haptoglobin	335	0,88	0,17
P11517	Hemoglobin subunit beta-2	3388	0,86	0,06
P01946	Hemoglobin subunit alpha-1/2	14931	0,62	0,00
P02091	Hemoglobin subunit beta-1	10419	0,76	0,00

[a] Identificação das proteínas no banco de dados do Uniprot (http://www.uniprot.org/).

[b] Proteínas de diferença de expressão significativas *up regulation (*verde) *down regulation* (vermelha) e intermediárias.

[c] valor de p.

Anexo 2 b. Proteínas identificas na aorta de ratos (SHR), única de cada grupos da comparação *SP x SC*, com diferença de expressão (*up regulation / down regulation)* e aquelas intermediárias que não apresentaram diferença de expressão (**Em ordem alfabética).**

[a] Number Accession	Protein Name	Score	[b] Ratio SP / SC	[c] Valores p>0,95 p<0,05
P26772	10 kDa heat shock protein_ mitochondrial	416	SP	única
P35213	14-3-3 protein beta/alpha	164	1,03	0,43
P62260	14-3-3 protein epsilon	148	1,09	0,59
P68511	14-3-3 protein eta	63	1,34	0,89
P61983	14-3-3 protein gamma	53	1,09	0,65
P68255	14-3-3 protein theta	164	1,08	0,53
P63102	14-3-3 protein zeta/delta	142	1,34	0,97
Q5XI78	2-oxoglutarate dehydrogenase_ mitochondrial	90	SP	única
P13437	3-ketoacyl-CoA thiolase_ mitochondrial	85	1,16	0,67
P17764	Acetyl-CoA acetyltransferase_ mitochondrial	180	SP	única
Q9ER34	Aconitate hydratase_ mitochondrial	83	1,67	1,00
P68035	Actin_ alpha cardiac muscle 1	5542	1,07	1,00
P68136	Actin_ alpha skeletal muscle	5242	1,07	1,00
P62738	Actin_ aortic smooth muscle	5534	1,07	1,00
P60711	Actin_ cytoplasmic 1	4354	1,12	1,00
P63259	Actin_ cytoplasmic 2	4358	1,12	1,00
P63269	Actin_ gamma-enteric smooth muscle	5534	1,07	1,00
Q5XIK1	Actin-related protein T1	73	SP	única
P11030	Acyl-CoA-binding protein	271	SP	única
Q08163	Adenylyl cyclase-associated protein 1	165	1,15	0,85
P11884	Aldehyde dehydrogenase_ mitochondrial	90	1,05	0,59
P07943	Aldose reductase	254	1,17	0,88
P17475	Alpha-1-antiproteinase	149	SP	única
P24090	Alpha-2-HS-glycoprotein	275	1,15	0,72
Q9Z1P2	Alpha-actinin-1	719	1,30	1,00
Q9QXQ0	Alpha-actinin-4	431	1,31	1,00
P04764	Alpha-enolase	138	1,05	0,62
P23565	Alpha-internexin	69	1,31	0,90
P10759	AMP deaminase 1	101	SP	única
Q5M9H0	Ankyrin repeat and SAM domain-containing protein 3	98	SP	única

P07150	Annexin A1	94	1,52	0,99
Q07936	Annexin A2	474	1,38	1,00
P14668	Annexin A5	145	1,25	0,95
P48037	Annexin A6	120	1,15	0,93
P15999	ATP synthase subunit alpha_ mitochondrial	175	1,54	1,00
P10719	ATP synthase subunit beta_ mitochondrial	87	1,38	1,00
D3ZAF6	ATP synthase subunit f_ mitochondrial	55	SP	única
P80299	Bifunctional epoxide hydrolase 2	47	SC	única
P47853	Biglycan	227	1,72	1,00
Q925T8	BMP/retinoic acid-inducible neural-specific protein 1	95	SP	única
P0DP29	Calmodulin-1	145	SP	única
P0DP30	Calmodulin-2	145	SP	única
P0DP31	Calmodulin-3	145	SP	única
Q08290	Calponin-1	92	SP	única
P18418	Calreticulin	109	SP	única
P24268	Cathepsin D	117	SP	única
P85125	Caveolae-associated protein 1	150	1,51	0,99
Q5U3Z0	Cilia- and flagella-associated protein 298	158	SP	única
Q4V8E4	Cilia- and flagella-associated protein 36	83	SC	única
P11442	Clathrin heavy chain 1	71	SP	única
P05371	Clusterin	93	SP	única
P45592	Cofilin-1	297	1,06	0,67
P02454	Collagen alpha-1(I) chain	47	1,88	1,00
P01026	Complement C3	57	1,12	0,69
Q4KM47	Cyclin-dependent kinase 10	102	SP	única
P14841	Cystatin-C	264	SP	única
P47875	Cysteine and glycine-rich protein 1	1148	1,45	1,00
P36201	Cysteine-rich protein 2	176	1,63	1,00
Q68FY0	Cytochrome b-c1 complex subunit 1_ mitochondrial	160	1,35	0,87
P11240	Cytochrome c oxidase subunit 5A_ mitochondrial	587	SP	única
P10818	Cytochrome c oxidase subunit 6A1_ mitochondrial	631	SP	única
Q62871	Cytoplasmic dynein 1 intermediate chain 2	109	SP	única
Q5BK18	Cytosolic iron-sulfur assembly component 3	92	SP	única
Q8K5A9	Death domain-containing membrane protein NRADD	70	SP	única
Q01129	Decorin	150	1,55	0,97
P06214	Delta-aminolevulinic acid dehydratase	75	SP	única
P48675	Desmin	467	1,26	1,00
Q7M0E3	Destrin	1706	1,22	0,98
Q62952	Dihydropyrimidinase-related protein 3	103	SP	única

O55096	Dipeptidyl peptidase 3	45	SC	única
Q62967	Diphosphomevalonate decarboxylase	95	SP	única
Q91XQ4	DNA-directed RNA polymerase II subunit GRINL1A	69	SC	única
Q62862	Dual specificity mitogen-activated protein kinase kinase 5	67	SC	única
Q66HC9	Dynein intermediate chain 2_ axonemal	95	SP	única
Q00911	Early growth response protein 4	140	SP	única
Q5EZ72	Ectonucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase family member 7	42	SC	única
Q4V8H8	EH domain-containing protein 2	225	1,45	1,00
P13803	Electron transfer flavoprotein subunit alpha_ mitochondrial	189	SP	única
Q68FU3	Electron transfer flavoprotein subunit beta	536	0,68	0,19
P62630	Elongation factor 1-alpha 1	298	1,62	1,00
P62632	Elongation factor 1-alpha 2	51	2,03	0,90
P05197	Elongation factor 2	108	SP	única
P06761	Endoplasmic reticulum chaperone BiP	248	1,22	0,99
Q66HD0	Endoplasmin	51	0,90	0,37
P14604	Enoyl-CoA hydratase_ mitochondrial	46	SP	única
Q5RKI1	Eukaryotic initiation factor 4A-II	92	SP	única
P70623	Fatty acid-binding protein_ adipocyte	436	1,60	1,00
Q66H04	F-box only protein 43	68	SC	única
P06399	Fibrinogen alpha chain	112	1,32	1,00
P14480	Fibrinogen beta chain	941	1,08	0,72
P02680	Fibrinogen gamma chain	682	1,19	0,90
P50609	Fibromodulin	125	SP	única
Q9WVH8	Fibulin-5	52	1,32	1,00
Q9WUH4	Four and a half LIM domains protein 1	413	SP	única
P05065	Fructose-bisphosphate aldolase A	202	1,26	0,97
P09117	Fructose-bisphosphate aldolase C	79	1,51	0,74
P11762	Galectin-1	260	1,75	1,00
P47819	Glial fibrillary acidic protein	52	1,45	0,78
P10860	Glutamate dehydrogenase 1_ mitochondrial	253	SP	única
Q99MZ4	Glutathione hydrolase 7	121	SP	única
P08010	Glutathione S-transferase Mu 2	217	1,58	1,00
P04906	Glutathione S-transferase P	114	0,95	0,39
P04797	Glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase	1896	1,13	0,95
P13255	Glycine N-methyltransferase	44	SC	única
Q63406	Guanine nucleotide exchange factor DBS	61	SP	única
P10824	Guanine nucleotide-binding protein G(i) subunit alpha-1	104	SP	única
P04897	Guanine nucleotide-binding protein G(i) subunit alpha-2	157	SP	única

P08753	Guanine nucleotide-binding protein G(k) subunit alpha	104	SP	única
P59215	Guanine nucleotide-binding protein G(o) subunit alpha	104	SP	única
P38406	Guanine nucleotide-binding protein G(olf) subunit alpha	104	SP	única
P63095	Guanine nucleotide-binding protein G(s) subunit alpha isoforms short	104	SP	única
Q63803	Guanine nucleotide-binding protein G(s) subunit alpha isoforms XLas	104	SP	única
P29348	Guanine nucleotide-binding protein G(t) subunit alpha-3	104	SP	única
Q63210	Guanine nucleotide-binding protein subunit alpha-12	101	SP	única
Q6Q7Y5	Guanine nucleotide-binding protein subunit alpha-13	101	SP	única
Q9Z136	Hamartin	51	SP	única
P06866	Haptoglobin	335	0,88	0,17
P0DMW0	Heat shock 70 kDa protein 1A	849	1,28	1,00
P0DMW1	Heat shock 70 kDa protein 1B	845	1,30	0,99
P55063	Heat shock 70 kDa protein 1-like	597	1,31	1,00
P63018	Heat shock cognate 71 kDa protein	852	1,36	1,00
Q5XHZ0	Heat shock protein 75 kDa_ mitochondrial	47	SC	única
P42930	Heat shock protein beta-1	848	1,54	1,00
P34058	Heat shock protein HSP 90-beta	106	1,67	0,93
P14659	Heat shock-related 70 kDa protein 2	691	1,39	1,00
P06762	Heme oxygenase 1	60	SC	única
P01946	Hemoglobin subunit alpha-1/2	14931	0,62	0,00
P02091	Hemoglobin subunit beta-1	10419	0,76	0,00
P11517	Hemoglobin subunit beta-2	3388	0,86	0,06
P20059	Hemopexin	409	1,02	0,58
P62959	Histidine triad nucleotide-binding protein 1	223	SP	única
Q99MK2	Histone acetyltransferase KAT5	156	SP	única
Q00715	Histone H2B type 1	122	1,48	0,99
Q00729	Histone H2B type 1-A	1001	SP	única
A6YP92	Homeobox protein ARX	33	1,75	0,95
Q9ESM2	Hyaluronan and proteoglycan link protein 2	59	SP	única
P20759	Ig gamma-1 chain C region	31	1,39	0,70
P20760	Ig gamma-2A chain C region	643	1,13	0,98
P20761	Ig gamma-2B chain C region	130	1,19	0,90
P20762	Ig gamma-2C chain C region	127	SP	única
P01836	Ig kappa chain C region_ A allele	701	1,22	0,78
P01835	Ig kappa chain C region_ B allele	2149	SP	única
Q6IE24	Inactive ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase 54	36	1,13	0,82
E9PU28	Inosine-5'-monophosphate dehydrogenase 2	79	SC	única

Q99J82	Integrin-linked protein kinase	75	SC	única
P18588	Interferon-induced GTP-binding protein Mx1	61	SC	única
Q99NA5	Isocitrate dehydrogenase [NAD] subunit alpha_ mitochondrial	82	SP	única
P56574	Isocitrate dehydrogenase [NADP]_ mitochondrial	74	SC	única
Q6IFW6	Keratin_ type I cytoskeletal 10	74	SP	única
P25030	Keratin_ type I cytoskeletal 20	65	SP	única
Q6IG00	Keratin_ type II cytoskeletal 4	52	1,49	0,77
Q6P6Q2	Keratin_ type II cytoskeletal 5	76	1,70	0,97
Q4FZU2	Keratin_ type II cytoskeletal 6A	76	1,54	0,86
Q6IG12	Keratin_ type II cytoskeletal 7	193	1,67	1,00
Q6IG05	Keratin_ type II cytoskeletal 75	76	1,45	0,79
Q10758	Keratin_ type II cytoskeletal 8	193	1,70	1,00
P70490	Lactadherin	112	1,27	0,87
P70615	Lamin-B1	53	SP	única
P15800	Laminin subunit beta-2	47	1,22	0,73
Q99MZ8	LIM and SH3 domain protein 1	97	SP	única
Q5XI07	Lipoma-preferred partner homolog	326	SP	única
A1A5P5	LisH domain-containing protein ARMC9	128	SP	única
P04642	L-lactate dehydrogenase A chain	122	SP	única
P42123	L-lactate dehydrogenase B chain	214	SP	única
P15650	Long-chain specific acyl-CoA dehydrogenase_ mitochondrial	93	1,51	0,99
P51886	Lumican	1267	1,00	0,72
P30904	Macrophage migration inhibitory factor	169	SP	única
P02761	Major urinary protein	48	SP	única
O88989	Malate dehydrogenase_ cytoplasmic	103	1,34	0,89
P04636	Malate dehydrogenase_ mitochondrial	346	1,40	0,97
O35763	Moesin	109	SP	única
Q5U2U7	mRNA cap guanine-N7 methyltransferase	99	SC	única
P02600	Myosin light chain 1/3_ skeletal muscle isoform	809	1,28	0,99
P16409	Myosin light chain 3	787	1,30	0,99
Q64119	Myosin light polypeptide 6	13395	1,09	0,94
P18666	Myosin regulatory light chain 12B	975	1,27	1,00
P13832	Myosin regulatory light chain RLC-A	975	1,26	0,99
Q64122	Myosin regulatory light polypeptide 9	4053	1,34	1,00
Q9JLT0	Myosin-10	71	1,49	1,00
Q62812	Myosin-9	68	1,52	1,00
P16884	Neurofilament heavy polypeptide	96	SP	única
P19527	Neurofilament light polypeptide	89	SP	única
P12839	Neurofilament medium polypeptide	79	0,92	0,34

A7E3N2	Neutrophil cytosol factor 2	52	SC	única
Q62736	Non-muscle caldesmon	274	1,72	0,98
O08658	Nuclear pore complex protein Nup88	54	SP	única
Q05982	Nucleoside diphosphate kinase A	480	SP	única
P19804	Nucleoside diphosphate kinase B	447	SP	única
Q63371	P2Y purinoceptor 6	95	SP	única
P27657	Pancreatic triacylglycerol lipase	58	SP	única
P52944	PDZ and LIM domain protein 1	213	SP	única
Q66HS7	PDZ and LIM domain protein 3	128	SP	única
Q62920	PDZ and LIM domain protein 5	93	SP	única
Q9Z1Z9	PDZ and LIM domain protein 7	118	SP	única
P10111	Peptidyl-prolyl cis-trans isomerase A	1750	1,42	1,00
P21807	Peripherin	195	1,35	0,98
Q63716	Peroxiredoxin-1	105	SP	única
P16617	Phosphoglycerate kinase 1	73	1,55	0,84
P25113	Phosphoglycerate mutase 1	276	1,55	0,94
P11506	Plasma membrane calcium-transporting ATPase 2	71	1,40	0,89
Q63598	Plastin-3	90	0,86	0,32
Q9Z221	Polyamine-modulated factor 1-binding protein 1	106	SP	única
P0CG51	Polyubiquitin-B	274	0,90	0,33
Q63429	Polyubiquitin-C	274	0,92	0,35
D4ABH7	Pre-miRNA 5'-monophosphate methyltransferase	148	SP	única
P62963	Profilin-1	3064	1,19	1,00
P04785	Protein disulfide-isomerase	91	SP	única
P11598	Protein disulfide-isomerase A3	100	1,42	0,95
Q9QZQ5	Protein NOV homolog	256	SP	única
P05964	Protein S100-A6	1473	SP	única
O88767	Protein/nucleic acid deglycase DJ-1	229	SC	única
P16636	Protein-lysine 6-oxidase	251	1,46	0,95
P98106	P-selectin	57	SP	única
P85973	Purine nucleoside phosphorylase	155	1,31	0,99
P49432	Pyruvate dehydrogenase E1 component subunit beta_ mitochondrial	53	SP	única
P11980	Pyruvate kinase PKM	40	1,51	0,83
P50398	Rab GDP dissociation inhibitor alpha	112	1,79	0,95
P50399	Rab GDP dissociation inhibitor beta	52	1,65	0,81
Q9JK11	Reticulon-4	39	SC	única
Q5XI73	Rho GDP-dissociation inhibitor 1	327	1,36	0,96
P29315	Ribonuclease inhibitor	58	SP	única

P57760	Serine/threonine-protein kinase 16	110	SP	única
P42346	Serine/threonine-protein kinase mTOR	52	SC	única
P12346	Serotransferrin	1002	1,14	0,98
P02770	Serum albumin	7160	1,09	1,00
Q9QWN8	Spectrin beta chain_ non-erythrocytic 2	54	SP	única
D3ZVU1	SprT-like domain-containing protein Spartan	72	SC	única
P07632	Superoxide dismutase [Cu-Zn]	125	1,07	0,65
G3V7P1	Syntaxin-12	92	SP	única
Q63635	Syntaxin-6	91	SP	única
Q5XHX6	Thioredoxin domain-containing protein 2	55	SP	única
P01048	T-kininogen 1	55	SC	única
P31232	Transgelin	9127	1,40	1,00
P50137	Transketolase	50	1,40	0,94
Q6IE14	Transmembrane protease serine 11B-like protein	106	SP	única
P02767	Transthyretin	216	SP	única
P04692	Tropomyosin alpha-1 chain	736	1,19	0,90
Q63610	Tropomyosin alpha-3 chain	50	1,17	0,74
P09495	Tropomyosin alpha-4 chain	50	1,22	0,81
P58775	Tropomyosin beta chain	736	1,17	0,87
P27435	Tryptase	591	SP	única
P68370	Tubulin alpha-1A chain	237	1,67	1,00
Q6P9V9	Tubulin alpha-1B chain	237	1,67	1,00
Q6AYZ1	Tubulin alpha-1C chain	237	1,68	1,00
Q68FR8	Tubulin alpha-3 chain	111	1,84	1,00
Q5XIF6	Tubulin alpha-4A chain	107	1,73	1,00
Q6AY56	Tubulin alpha-8 chain	46	2,20	1,00
P85108	Tubulin beta-2A chain	94	1,49	1,00
Q3KRE8	Tubulin beta-2B chain	94	1,49	1,00
Q4QRB4	Tubulin beta-3 chain	94	1,48	1,00
Q6P9T8	Tubulin beta-4B chain	467	1,48	1,00
P69897	Tubulin beta-5 chain	94	1,49	1,00
Q9EQT5	Tubulointerstitial nephritis antigen-like	310	SP	única
P62982	Ubiquitin-40S ribosomal protein S27a	274	0,93	0,42
P62986	Ubiquitin-60S ribosomal protein L40	274	0,90	0,29
Q498R7	UPF0587 protein C1orf123 homolog	79	SP	única
Q6AY86	Vacuolar protein sorting-associated protein 26A	104	SP	única
P31000	Vimentin	1733	1,23	1,00
Q5RKI0	WD repeat-containing protein 1	192	1,32	1,00
O54975	Xaa-Pro aminopeptidase 1	107	SP	única

[a] Identificação das proteínas no banco de dados do Uniprot (http://www.uniprot.org/).

[b] Proteínas de diferença de expressão significativas *up regulation (*verde) *down regulation* (vermelha) e intermediárias.

[c] valor de p.

Anexo 3 a. Proteínas identificas na aorta de ratos (SHR), única de cada grupos da comparação TC *x SC*, com diferença de expressão (*up regulation / down regulation)* e aquelas intermediárias que não apresentaram diferença de expressão.

[a] Access Number	Protein Name	Score	[b] Ratio TC / SC	[c] Valor p>0,95 p<0,05
P26772	10 kDa heat shock protein_ mitochondrial	124	TC	única
B0BN56	28S ribosomal protein S31_ mitochondrial	262	TC	única
Q7TP48	Adipocyte plasma membrane-associated protein	74	TC	única
P17475	Alpha-1-antiproteinase	87	TC	única
Q78E60	Aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator 2	81	TC	única
Q701R3	Beta-galactoside alpha-2_6-sialyltransferase 2	84	TC	única
Q08290	Calponin-1	62	TC	única
P11442	Clathrin heavy chain 1	27	TC	única
P56745	Claudin-1	133	TC	única
Q62952	Dihydropyrimidinase-related protein 3	154	TC	única
Q9Z1Z3	Epsin-2	43	TC	única
Q9ERW3	Fibroblast growth factor 13	84	TC	única
P50609	Fibromodulin	241	TC	única
Q9WUH4	Four and a half LIM domains protein 1	573	TC	única
P10860	Glutamate dehydrogenase 1_ mitochondrial	113	TC	única
P97879	Glutamate receptor-interacting protein 1	85	TC	única
Q0VGK3	Glycerate kinase	118	TC	única
Q5I0D1	Glyoxalase domain-containing protein 4	57	TC	única
Q63406	Guanine nucleotide exchange factor DBS	29	TC	única
P01835	Ig kappa chain C region_ B allele	209	TC	única
D4AD37	Inositol monophosphatase 3	95	TC	única
Q566E5	KDEL motif-containing protein 2	131	TC	única
O35806	Latent-transforming growth factor beta-binding protein 2	66	TC	única
Q5XI07	Lipoma-preferred partner homolog	119	TC	única
P42123	L-lactate dehydrogenase B chain	137	TC	única
Q5BK54	Lymphocyte activation gene 3 protein	78	TC	única
P08494	Matrix Gla protein	185	TC	única
D3ZSK5	N-lysine methyltransferase SETD6	313	TC	única
Q05982	Nucleoside diphosphate kinase A	283	TC	única
P19804	Nucleoside diphosphate kinase B	256	TC	única
Q66HS7	PDZ and LIM domain protein 3	56	TC	única
O08561	Phosphatidylinositol 4-kinase beta	26	TC	única

O88422	Polypeptide N-acetylgalactosaminyltransferase 5	61	TC	única
Q9ERS0	Potassium channel subfamily K member 13	71	TC	única
Q9QZQ5	Protein NOV homolog	253	TC	única
P83900	Rap guanine nucleotide exchange factor 5	132	TC	única
I6L9G5	Reticulocalbin-3	69	TC	única
D3ZA76	Serine protease HTRA3	197	TC	única
P57760	Serine/threonine-protein kinase 16	155	TC	única
O70142	SHC-transforming protein 2	86	TC	única
Q9QWN8	Spectrin beta chain_ non-erythrocytic 2	36	TC	única
P17246	Transforming growth factor beta-1 proprotein	64	TC	única
P46462	Transitional endoplasmic reticulum ATPase	67	TC	única
O08700	Vacuolar protein sorting-associated protein 45	128	TC	única
P35213	14-3-3 protein beta/alpha	164	SC	única
P62260	14-3-3 protein epsilon	148	SC	única
P68511	14-3-3 protein eta	63	SC	única
P61983	14-3-3 protein gamma	53	SC	única
P68255	14-3-3 protein theta	164	SC	única
P11884	Aldehyde dehydrogenase_ mitochondrial	90	SC	única
P80299	Bifunctional epoxide hydrolase 2	47	SC	única
P85125	Caveolae-associated protein 1	150	SC	única
Q4V8E4	Cilia- and flagella-associated protein 36	83	SC	única
Q68FY0	Cytochrome b-c1 complex subunit 1_ mitochondrial	160	SC	única
Q01129	Decorin	150	SC	única
O55096	Dipeptidyl peptidase 3	45	SC	única
Q91XQ4	DNA-directed RNA polymerase II subunit GRINL1A	69	SC	única
Q62862	Dual specificity mitogen-activated protein kinase kinase 5	67	SC	única
Q5EZ72	Ectonucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase family member 7	42	SC	única
Q68FU3	Electron transfer flavoprotein subunit beta	536	SC	única
Q66H04	F-box only protein 43	68	SC	única
P09117	Fructose-bisphosphate aldolase C	79	SC	única
P13255	Glycine N-methyltransferase	44	SC	única
Q5XHZ0	Heat shock protein 75 kDa_ mitochondrial	47	SC	única
Q00715	Histone H2B type 1	122	SC	única
A6YP92	Homeobox protein ARX	33	SC	única
P20759	Ig gamma-1 chain C region	31	SC	única
Q6IE24	Inactive ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase 54	36	SC	única
Q99J82	Integrin-linked protein kinase	75	SC	única
P18588	Interferon-induced GTP-binding protein Mx1	61	SC	única

P15800	Laminin subunit beta-2	47	SC	única
Q5U2U7	mRNA cap guanine-N7 methyltransferase	99	SC	única
A7E3N2	Neutrophil cytosol factor 2	52	SC	única
P16617	Phosphoglycerate kinase 1	73	SC	única
P11506	Plasma membrane calcium-transporting ATPase 2	71	SC	única
O88767	Protein/nucleic acid deglycase DJ-1	229	SC	única
P50398	Rab GDP dissociation inhibitor alpha	112	SC	única
P42346	Serine/threonine-protein kinase mTOR	52	SC	única
P01048	T-kininogen 1	55	SC	única
P50137	Transketolase	50	SC	única
P68035	Actin_ alpha cardiac muscle 1	5542	1,32	1
P63269	Actin_ gamma-enteric smooth muscle	5534	1,32	1
P47853	Biglycan	227	1,57	1
P06761	Endoplasmic reticulum chaperone BiP	248	1,34	1
P70490	Lactadherin	112	3,16	1
Q6AY56	Tubulin alpha-8 chain	46	1,86	1
Q9JLT0	Myosin-10	71	1,31	0,98
P21807	Peripherin	195	1,38	0,95
Q6AYZ1	Tubulin alpha-1C chain	237	1,15	0,95
P01026	Complement C3	57	1,43	0,94
P48675	Desmin	467	1,13	0,94
P16636	Protein-lysine 6-oxidase V=2	251	1,42	0,94
Q68FR8	Tubulin alpha-3 chain	111	1,23	0,93
P58775	Tropomyosin beta chain	736	1,20	0,92
P06762	Heme oxygenase 1	60	1,54	0,89
Q62736	Non-muscle caldesmon	274	1,39	0,89
P68370	Tubulin alpha-1A chain	237	1,14	0,89
Q5XIF6	Tubulin alpha-4A chain	107	1,19	0,89
Q6P9V9	Tubulin alpha-1B chain	237	1,12	0,87
P01836	Ig kappa chain C region_ A allele	701	1,25	0,86
P23565	Alpha-internexin	69	1,20	0,85
P20761	Ig gamma-2B chain C region	130	1,19	0,85
Q63598	Plastin-3	90	1,52	0,85
P11762	Galectin-1	260	1,22	0,84
P07943	Aldose reductase OS=Rattus norvegicus	254	1,21	0,83
Q5XI73	Rho GDP-dissociation inhibitor 1	327	1,19	0,83
P04692	Tropomyosin alpha-1 chain	736	1,19	0,83
P12839	Neurofilament medium polypeptide	79	1,12	0,81
P14668	Annexin A5	145	1,15	0,8

P18666	Myosin regulatory light chain 12B	975	1,13	0,79
P13832	Myosin regulatory light chain RLC-A	975	1,11	0,78
Q6IG00	Keratin_ type II cytoskeletal 4	52	1,72	0,77
P04764	Alpha-enolase	138	1,16	0,75
P63102	14-3-3 protein zeta/delta	142	1,17	0,74
P07150	Annexin A1	94	1,20	0,74
P11598	Protein disulfide-isomerase A3	100	1,22	0,74
O88989	Malate dehydrogenase_ cytoplasmic	103	1,23	0,73
P47819	Glial fibrillary acidic protein	52	1,43	0,72
Q6IG05	Keratin_ type II cytoskeletal 75	76	1,31	0,71
E9PU28	Inosine-5'-monophosphate dehydrogenase 2	79	1,54	0,7
P09495	Tropomyosin alpha-4 chain	50	1,27	0,7
P25113	Phosphoglycerate mutase 1	276	1,25	0,68
Q3KRE8	Tubulin beta-2B chain	94	1,05	0,68
P14480	Fibrinogen beta chain	941	1,05	0,67
D3ZVU1	SprT-like domain-containing protein Spartan	72	1,13	0,67
P05065	Fructose-bisphosphate aldolase A	202	1,07	0,66
Q6P6Q2	Keratin_ type II cytoskeletal 5	76	1,16	0,66
Q63610	Tropomyosin alpha-3 chain	50	1,21	0,66
P69897	Tubulin beta-5 chain	94	1,03	0,66
Q4QRB4	Tubulin beta-3 chain	94	1,04	0,65
P08010	Glutathione S-transferase Mu 2	217	1,14	0,64
P55063	Heat shock 70 kDa protein 1-like	597	1,03	0,64
P85108	Tubulin beta-2A chain	94	1,04	0,64
Q6IG12	Keratin_ type II cytoskeletal 7	193	1,09	0,63
Q4FZU2	Keratin_ type II cytoskeletal 6A	76	1,17	0,61
Q62812	Myosin-9	68	1,03	0,6
P11980	Pyruvate kinase PKM	40	1,12	0,59
P62632	Elongation factor 1-alpha 2	51	1,28	0,58
P31232	Transgelin	9127	1,02	0,58
P34058	Heat shock protein HSP 90-beta	106	1,17	0,56
Q6P9T8	Tubulin beta-4B chain	467	1,01	0,56
P56574	Isocitrate dehydrogenase [NADP]_ mitochondrial	74	1,20	0,55
P48037	Annexin A6	120	0,99	0,52
P15999	ATP synthase subunit alpha_ mitochondrial	175	1,04	0,52
Q10758	Keratin_ type II cytoskeletal 8	193	1,04	0,52
P85973	Purine nucleoside phosphorylase	155	0,98	0,5
P14659	Heat shock-related 70 kDa protein 2	691	0,99	0,49
P20059	Hemopexin	409	0,99	0,46

P62630	Elongation factor 1-alpha 1	298	0,98	0,45
P70623	Fatty acid-binding protein_ adipocyte	436	0,94	0,4
P16409	Myosin light chain 3	787	0,95	0,4
P45592	Cofilin-1	297	0,96	0,38
P04636	Malate dehydrogenase_ mitochondrial	346	0,90	0,38
P04906	Glutathione S-transferase P	114	0,81	0,35
P07632	Superoxide dismutase [Cu-Zn]	125	0,78	0,34
P63018	Heat shock cognate 71 kDa protein	852	0,96	0,33
P62982	Ubiquitin-40S ribosomal protein S27a	274	0,82	0,31
P06399	Fibrinogen alpha chain	112	0,90	0,3
Q63429	Polyubiquitin-C	274	0,84	0,3
Q9JK11	Reticulon-4	39	0,27	0,3
Q08163	Adenylyl cyclase-associated protein 1	165	0,90	0,28
Q9ER34	Aconitate hydratase_ mitochondrial	83	0,86	0,27
P24090	Alpha-2-HS-glycoprotein	275	0,77	0,27
Q9WVH8	Fibulin-5	52	0,97	0,27
P0CG51	Polyubiquitin-B	274	0,84	0,25
Q07936	Annexin A2	474	0,88	0,24
P62986	Ubiquitin-60S ribosomal protein L40 2	274	0,83	0,24
P02680	Fibrinogen gamma chain	682	0,90	0,23
P0DMW1	Heat shock 70 kDa protein 1B	845	0,92	0,23
P02600	Myosin light chain 1/3_ skeletal muscle isoform	809	0,88	0,23
P31000	Vimentin	1733	0,96	0,21
P15650	Long-chain specific acyl-CoA dehydrogenase_ mitochondrial	93	0,84	0,18
P13437	3-ketoacyl-CoA thiolase_ mitochondrial	85	0,58	0,15
Q5RKI0	WD repeat-containing protein 1	192	0,89	0,15
Q66HD0	Endoplasmin	51	0,50	0,14
P12346	Serotransferrin	1002	0,90	0,13
P62963	Profilin-1	3064	0,90	0,11
P0DMW0	Heat shock 70 kDa protein 1A	849	0,86	0,1
Q9QXQ0	Alpha-actinin-4	431	0,88	0,08
Q4V8H8	EH domain-containing protein 2	225	0,61	0,06
P10719	ATP synthase subunit beta_ mitochondrial	87	0,84	0,05
P47875	Cysteine and glycine-rich protein 1	1148	0,84	0,04
Q7M0E3	Destrin	1706	0,81	0,04
P02454	Collagen alpha-1(I) chain	47	0,63	0,03
P06866	Haptoglobin	335	0,76	0,03
P50399	Rab GDP dissociation inhibitor beta	52	0,23	0,01
68136	Actin_ alpha skeletal muscle	5242	0,84	0

P62738	Actin_ aortic smooth muscle	5534	0,87	0
P60711	Actin_ cytoplasmic 1	4354	0,77	0
P63259	Actin_ cytoplasmic 2	4358	0,77	0
Q9Z1P2	Alpha-actinin-1	719	0,78	0
P36201	Cysteine-rich protein 2	176	0,55	0
P04797	Glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase	1896	0,65	0
P42930	Heat shock protein beta-1	848	0,76	0
P01946	Hemoglobin subunit alpha-1/2	14931	0,43	0
P02091	Hemoglobin subunit beta-1	10419	0,32	0
P11517	Hemoglobin subunit beta-2	3388	0,32	0
P20760	Ig gamma-2A chain C region	643	0,68	0
P51886	Lumican	1267	0,45	0
Q64119	Myosin light polypeptide 6	13395	0,79	0
Q64122	Myosin regulatory light polypeptide 9	4053	0,74	0
P10111	Peptidyl-prolyl cis-trans isomerase A	1750	0,72	0
P02770	Serum albumin	7160	0,74	0

[a] Identificação das proteínas no banco de dados do Uniprot (http://www.uniprot.org/).

[b] Proteínas de diferença de expressão significativas *up regulation* (verde) *down regulation* (vermelha) e intermediárias.

[c] valor de p.

Anexo 3 b. Proteínas identificas na aorta de ratos (SHR), única de cada grupos da comparação TC *x SC*, com diferença de expressão (*up regulation / down regulation)* e aquelas intermediárias que não apresentaram diferença de expressão (**Em ordem alfabética**).

[a] Access Number	Protein Name	Score	[b] Ratio TC / SC	[c] Valor p>0,95 p<0,05
P26772	10 kDa heat shock protein_ mitochondrial	124	TC	única
P35213	14-3-3 protein beta/alpha	164	SC	única
P62260	14-3-3 protein epsilon	148	SC	única
P68511	14-3-3 protein eta	63	SC	única
P61983	14-3-3 protein gamma	53	SC	única
P68255	14-3-3 protein theta	164	SC	única
P63102	14-3-3 protein zeta/delta	142	1,17	0,74
B0BN56	28S ribosomal protein S31_ mitochondrial	262	TC	única
P13437	3-ketoacyl-CoA thiolase_ mitochondrial	85	0,58	0,15
Q9ER34	Aconitate hydratase_ mitochondrial	83	0,86	0,27
P68035	Actin_ alpha cardiac muscle 1	5542	1,32	1
68136	Actin_ alpha skeletal muscle	5242	0,84	0
P62738	Actin_ aortic smooth muscle	5534	0,87	0
P60711	Actin_ cytoplasmic 1	4354	0,77	0
P63259	Actin_ cytoplasmic 2	4358	0,77	0
P63269	Actin_ gamma-enteric smooth muscle	5534	1,32	1
Q08163	Adenylyl cyclase-associated protein 1	165	0,90	0,28
Q7TP48	Adipocyte plasma membrane-associated protein	74	TC	única
P11884	Aldehyde dehydrogenase_ mitochondrial	90	SC	única
P07943	Aldose reductase OS=Rattus norvegicus	254	1,21	0,83
P17475	Alpha-1-antiproteinase	87	TC	única
P24090	Alpha-2-HS-glycoprotein	275	0,77	0,27
Q9Z1P2	Alpha-actinin-1	719	0,78	0
Q9QXQ0	Alpha-actinin-4	431	0,88	0,08
P04764	Alpha-enolase	138	1,16	0,75
P23565	Alpha-internexin	69	1,20	0,85
P07150	Annexin A1	94	1,20	0,74
Q07936	Annexin A2	474	0,88	0,24
P14668	Annexin A5	145	1,15	0,8
P48037	Annexin A6	120	0,99	0,52

Q78E60	Aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator 2	81	TC	única
P15999	ATP synthase subunit alpha_ mitochondrial	175	1,04	0,52
P10719	ATP synthase subunit beta_ mitochondrial	87	0,84	0,05
Q701R3	Beta-galactoside alpha-2_6-sialyltransferase 2	84	TC	única
P80299	Bifunctional epoxide hydrolase 2	47	SC	única
P47853	Biglycan	227	1,57	1
Q08290	Calponin-1	62	TC	única
P85125	Caveolae-associated protein 1	150	SC	única
Q4V8E4	Cilia- and flagella-associated protein 36	83	SC	única
P11442	Clathrin heavy chain 1	27	TC	única
P56745	Claudin-1	133	TC	única
P45592	Cofilin-1	297	0,96	0,38
P02454	Collagen alpha-1(I) chain	47	0,63	0,03
P01026	Complement C3	57	1,43	0,94
P47875	Cysteine and glycine-rich protein 1	1148	0,84	0,04
P36201	Cysteine-rich protein 2	176	0,55	0
Q68FY0	Cytochrome b-c1 complex subunit 1_ mitochondrial	160	SC	única
Q01129	Decorin	150	SC	única
P48675	Desmin	467	1,13	0,94
Q7M0E3	Destrin	1706	0,81	0,04
Q62952	Dihydropyrimidinase-related protein 3	154	TC	única
O55096	Dipeptidyl peptidase 3	45	SC	única
Q91XQ4	DNA-directed RNA polymerase II subunit GRINL1A	69	SC	única
Q62862	Dual specificity mitogen-activated protein kinase kinase 5	67	SC	única
Q5EZ72	Ectonucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase family member 7	42	SC	única
Q4V8H8	EH domain-containing protein 2	225	0,61	0,06
Q68FU3	Electron transfer flavoprotein subunit beta	536	SC	única
P62630	Elongation factor 1-alpha 1	298	0,98	0,45
P62632	Elongation factor 1-alpha 2	51	1,28	0,58
P06761	Endoplasmic reticulum chaperone BiP	248	1,34	1
Q66HD0	Endoplasmin	51	0,50	0,14
Q9Z1Z3	Epsin-2	43	TC	única
P70623	Fatty acid-binding protein_ adipocyte	436	0,94	0,4
Q66H04	F-box only protein 43	68	SC	única
P06399	Fibrinogen alpha chain	112	0,90	0,3
P14480	Fibrinogen beta chain	941	1,05	0,67
P02680	Fibrinogen gamma chain	682	0,90	0,23
Q9ERW3	Fibroblast growth factor 13	84	TC	única

P50609	Fibromodulin	241	TC	única
Q9WVH8	Fibulin-5	52	0,97	0,27
Q9WUH4	Four and a half LIM domains protein 1	573	TC	única
P05065	Fructose-bisphosphate aldolase A	202	1,07	0,66
P09117	Fructose-bisphosphate aldolase C	79	SC	única
P11762	Galectin-1	260	1,22	0,84
P47819	Glial fibrillary acidic protein	52	1,43	0,72
P10860	Glutamate dehydrogenase 1_ mitochondrial	113	TC	única
P97879	Glutamate receptor-interacting protein 1	85	TC	única
P08010	Glutathione S-transferase Mu 2	217	1,14	0,64
P04906	Glutathione S-transferase P	114	0,81	0,35
P04797	Glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase	1896	0,65	0
Q0VGK3	Glycerate kinase	118	TC	única
P13255	Glycine N-methyltransferase	44	SC	única
Q5I0D1	Glyoxalase domain-containing protein 4	57	TC	única
Q63406	Guanine nucleotide exchange factor DBS	29	TC	única
P06866	Haptoglobin	335	0,76	0,03
P0DMW0	Heat shock 70 kDa protein 1A	849	0,86	0,1
P0DMW1	Heat shock 70 kDa protein 1B	845	0,92	0,23
P55063	Heat shock 70 kDa protein 1-like	597	1,03	0,64
P63018	Heat shock cognate 71 kDa protein	852	0,96	0,33
Q5XHZ0	Heat shock protein 75 kDa_ mitochondrial	47	SC	única
P42930	Heat shock protein beta-1	848	0,76	0
P34058	Heat shock protein HSP 90-beta	106	1,17	0,56
P14659	Heat shock-related 70 kDa protein 2	691	0,99	0,49
P06762	Heme oxygenase 1	60	1,54	0,89
P01946	Hemoglobin subunit alpha-1/2	14931	0,43	0
P02091	Hemoglobin subunit beta-1	10419	0,32	0
P11517	Hemoglobin subunit beta-2	3388	0,32	0
P20059	Hemopexin	409	0,99	0,46
Q00715	Histone H2B type 1	122	SC	única
A6YP92	Homeobox protein ARX	33	SC	única
P20759	Ig gamma-1 chain C region	31	SC	única
P20760	Ig gamma-2A chain C region	643	0,68	0
P20761	Ig gamma-2B chain C region	130	1,19	0,85
P01836	Ig kappa chain C region_ A allele	701	1,25	0,86
P01835	Ig kappa chain C region_ B allele	209	TC	única
Q6IE24	Inactive ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase 54	36	SC	única
E9PU28	Inosine-5'-monophosphate dehydrogenase 2	79	1,54	0,7

D4AD37	Inositol monophosphatase 3	95	TC	única
Q99J82	Integrin-linked protein kinase	75	SC	única
P18588	Interferon-induced GTP-binding protein Mx1	61	SC	única
P56574	Isocitrate dehydrogenase [NADP]_ mitochondrial	74	1,20	0,55
Q566E5	KDEL motif-containing protein 2	131	TC	única
Q6IG00	Keratin_ type II cytoskeletal 4	52	1,72	0,77
Q6P6Q2	Keratin_ type II cytoskeletal 5	76	1,16	0,66
Q4FZU2	Keratin_ type II cytoskeletal 6A	76	1,17	0,61
Q6IG12	Keratin_ type II cytoskeletal 7	193	1,09	0,63
Q6IG05	Keratin_ type II cytoskeletal 75	76	1,31	0,71
Q10758	Keratin_ type II cytoskeletal 8	193	1,04	0,52
P70490	Lactadherin	112	3,16	1
P15800	Laminin subunit beta-2	47	SC	única
O35806	Latent-transforming growth factor beta-binding protein 2	66	TC	única
Q5XI07	Lipoma-preferred partner homolog	119	TC	única
P42123	L-lactate dehydrogenase B chain	137	TC	única
P15650	Long-chain specific acyl-CoA dehydrogenase_ mitochondrial	93	0,84	0,18
P51886	Lumican	1267	0,45	0
Q5BK54	Lymphocyte activation gene 3 protein	78	TC	única
O88989	Malate dehydrogenase_ cytoplasmic	103	1,23	0,73
P04636	Malate dehydrogenase_ mitochondrial	346	0,90	0,38
P08494	Matrix Gla protein	185	TC	única
Q5U2U7	mRNA cap guanine-N7 methyltransferase	99	SC	única
P02600	Myosin light chain 1/3_ skeletal muscle isoform	809	0,88	0,23
P16409	Myosin light chain 3	787	0,95	0,4
Q64119	Myosin light polypeptide 6	13395	0,79	0
P18666	Myosin regulatory light chain 12B	975	1,13	0,79
P13832	Myosin regulatory light chain RLC-A	975	1,11	0,78
Q64122	Myosin regulatory light polypeptide 9	4053	0,74	0
Q9JLT0	Myosin-10	71	1,31	0,98
Q62812	Myosin-9	68	1,03	0,6
P12839	Neurofilament medium polypeptide	79	1,12	0,81
A7E3N2	Neutrophil cytosol factor 2	52	SC	única
D3ZSK5	N-lysine methyltransferase SETD6	313	TC	única
Q62736	Non-muscle caldesmon	274	1,39	0,89
Q05982	Nucleoside diphosphate kinase A	283	TC	única
P19804	Nucleoside diphosphate kinase B	256	TC	única
Q66HS7	PDZ and LIM domain protein 3	56	TC	única
P10111	Peptidyl-prolyl cis-trans isomerase A	1750	0,72	0

P21807	Peripherin	195	1,38	0,95
O08561	Phosphatidylinositol 4-kinase beta	26	TC	única
P16617	Phosphoglycerate kinase 1	73	SC	única
P25113	Phosphoglycerate mutase 1	276	1,25	0,68
P11506	Plasma membrane calcium-transporting ATPase 2	71	SC	única
Q63598	Plastin-3	90	1,52	0,85
O88422	Polypeptide N-acetylgalactosaminyltransferase 5	61	TC	única
P0CG51	Polyubiquitin-B	274	0,84	0,25
Q63429	Polyubiquitin-C	274	0,84	0,3
Q9ERS0	Potassium channel subfamily K member 13	71	TC	única
P62963	Profilin-1	3064	0,90	0,11
P11598	Protein disulfide-isomerase A3	100	1,22	0,74
Q9QZQ5	Protein NOV homolog	253	TC	única
O88767	Protein/nucleic acid deglycase DJ-1	229	SC	única
P16636	Protein-lysine 6-oxidase V=2	251	1,42	0,94
P85973	Purine nucleoside phosphorylase	155	0,98	0,5
P11980	Pyruvate kinase PKM	40	1,12	0,59
P50398	Rab GDP dissociation inhibitor alpha	112	SC	única
P50399	Rab GDP dissociation inhibitor beta	52	0,23	0,01
P83900	Rap guanine nucleotide exchange factor 5	132	TC	única
I6L9G5	Reticulocalbin-3	69	TC	única
Q9JK11	Reticulon-4	39	0,27	0,3
Q5XI73	Rho GDP-dissociation inhibitor 1	327	1,19	0,83
D3ZA76	Serine protease HTRA3	197	TC	única
P57760	Serine/threonine-protein kinase 16	155	TC	única
P42346	Serine/threonine-protein kinase mTOR	52	SC	única
P12346	Serotransferrin	1002	0,90	0,13
P02770	Serum albumin	7160	0,74	0
O70142	SHC-transforming protein 2	86	TC	única
Q9QWN8	Spectrin beta chain_ non-erythrocytic 2	36	TC	única
D3ZVU1	SprT-like domain-containing protein Spartan	72	1,13	0,67
P07632	Superoxide dismutase [Cu-Zn]	125	0,78	0,34
P01048	T-kininogen 1	55	SC	única
P17246	Transforming growth factor beta-1 proprotein	64	TC	única
P31232	Transgelin	9127	1,02	0,58
P46462	Transitional endoplasmic reticulum ATPase	67	TC	única
P50137	Transketolase	50	SC	única
P04692	Tropomyosin alpha-1 chain	736	1,19	0,83
Q63610	Tropomyosin alpha-3 chain	50	1,21	0,66

P09495	Tropomyosin alpha-4 chain	50	1,27	0,7
P58775	Tropomyosin beta chain	736	1,20	0,92
P68370	Tubulin alpha-1A chain	237	1,14	0,89
Q6P9V9	Tubulin alpha-1B chain	237	1,12	0,87
Q6AYZ1	Tubulin alpha-1C chain	237	1,15	0,95
Q68FR8	Tubulin alpha-3 chain	111	1,23	0,93
Q5XIF6	Tubulin alpha-4A chain	107	1,19	0,89
Q6AY56	Tubulin alpha-8 chain	46	1,86	1
P85108	Tubulin beta-2A chain	94	1,04	0,64
Q3KRE8	Tubulin beta-2B chain	94	1,05	0,68
Q4QRB4	Tubulin beta-3 chain	94	1,04	0,65
Q6P9T8	Tubulin beta-4B chain	467	1,01	0,56
P69897	Tubulin beta-5 chain	94	1,03	0,66
P62982	Ubiquitin-40S ribosomal protein S27a	274	0,82	0,31
P62986	Ubiquitin-60S ribosomal protein L40 2	274	0,83	0,24
O08700	Vacuolar protein sorting-associated protein 45	128	TC	única
P31000	Vimentin	1733	0,96	0,21
Q5RKI0	WD repeat-containing protein 1	192	0,89	0,15

[a] Identificação das proteínas no banco de dados do Uniprot (http://www.uniprot.org/).

[b] Proteínas de diferença de expressão significativas *up regulation* (verde) *down regulation* (vermelha) e intermediárias.

[c] valor de p.

Anexo 4 a. Proteínas identificas na aorta de ratos (SHR), única de cada grupo da comparação TP *x SC*, com diferença de expressão (*up regulation / down regulation)* e aquelas intermediárias que não apresentaram diferença de expressão.

[a] Access Number	Protein Name	Score	[b] Ratio TP / SC	[c]Valores p>0,95 p<0,05
Q5XI78	2-oxoglutarate dehydrogenase_ mitochondrial	77	TP	única
P17764	Acetyl-CoA acetyltransferase_ mitochondrial	70	TP	única
P55260	Annexin A4	86	TP	única
Q6AYN9	Coiled-coil domain-containing protein 181	128	TP	única
Q4KM47	Cyclin-dependent kinase 10	116	TP	única
P11240	Cytochrome c oxidase subunit 5A_ mitochondrial	75	TP	única
P10818	Cytochrome c oxidase subunit 6A1_ mitochondrial	859	TP	única
P05182	Cytochrome P450 2E1	99	TP	única
Q62952	Dihydropyrimidinase-related protein 3	87	TP	única
P13803	Electron transfer flavoprotein subunit alpha_ mitochondrial	229	TP	única
Q3B8Q2	Eukaryotic initiation factor 4A-III	78	TP	única
Q5EIC4	Interferon regulatory factor 2-binding protein-like	90	TP	única
P51607	N-acylglucosamine 2-epimerase	106	TP	única
Q05982	Nucleoside diphosphate kinase A	294	TP	única
P19804	Nucleoside diphosphate kinase B	280	TP	única
P52944	PDZ and LIM domain protein 1	107	TP	única
Q66HS7	PDZ and LIM domain protein 3	102	TP	única
O08617	Receptor-type tyrosine-protein phosphatase R	53	TP	única
P35213	14-3-3 protein beta/alpha	164	SC	única
P62260	14-3-3 protein epsilon	148	SC	única
P68511	14-3-3 protein eta	63	SC	única
P61983	14-3-3 protein gamma	53	SC	única
P68255	14-3-3 protein theta	164	SC	única
P07150	Annexin A1	94	SC	única
P80299	Bifunctional epoxide hydrolase 2	47	SC	única
P85125	Caveolae-associated protein 1	150	SC	única
Q4V8E4	Cilia- and flagella-associated protein 36	83	SC	única
Q01129	Decorin	150	SC	única
O55096	Dipeptidyl peptidase 3	45	SC	única
Q91XQ4	DNA-directed RNA polymerase II subunit GRINL1A	69	SC	única

Q62862	Dual specificity mitogen-activated protein kinase kinase 5	67	SC	única
Q5EZ72	Ectonucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase family member 7	42	SC	única
P62632	Elongation factor 1-alpha 2	51	SC	única
Q66HD0	Endoplasmin	51	SC	única
Q66H04	F-box only protein 43	68	SC	única
P06399	Fibrinogen alpha chain	112	SC	única
P47819	Glial fibrillary acidic protein	52	SC	única
P04906	Glutathione S-transferase P	114	SC	única
P13255	Glycine N-methyltransferase	44	SC	única
Q5XHZ0	Heat shock protein 75 kDa_ mitochondrial	47	SC	única
P34058	Heat shock protein HSP 90-beta	106	SC	única
P06762	Heme oxygenase 1	60	SC	única
Q00715	Histone H2B type 1	122	SC	única
A6YP92	Homeobox protein ARX	33	SC	única
P20759	Ig gamma-1 chain C region	31	SC	única
P20761	Ig gamma-2B chain C region	130	SC	única
P01836	Ig kappa chain C region_ A allele	701	SC	única
Q6IE24	Inactive ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase 54	36	SC	única
E9PU28	Inosine-5'-monophosphate dehydrogenase 2	79	SC	única
Q99J82	Integrin-linked protein kinase	75	SC	única
P18588	Interferon-induced GTP-binding protein Mx1	61	SC	única
P56574	Isocitrate dehydrogenase [NADP]_ mitochondrial	74	SC	única
Q6IG00	Keratin_ type II cytoskeletal 4	52	SC	única
Q6P6Q2	Keratin_ type II cytoskeletal 5	76	SC	única
Q4FZU2	Keratin_ type II cytoskeletal 6A	76	SC	única
Q6IG05	Keratin_ type II cytoskeletal 75	76	SC	única
P70490	Lactadherin	112	SC	única
P15800	Laminin subunit beta-2	47	SC	única
Q5U2U7	mRNA cap guanine-N7 methyltransferase	99	SC	única
A7E3N2	Neutrophil cytosol factor 2	52	SC	única
P16617	Phosphoglycerate kinase 1	73	SC	única
P25113	Phosphoglycerate mutase 1	276	SC	única
P11506	Plasma membrane calcium-transporting ATPase 2	71	SC	única
Q63598	Plastin-3	90	SC	única
P0CG51	Polyubiquitin-B	274	SC	única
Q63429	Polyubiquitin-C	274	SC	única
O88767	Protein/nucleic acid deglycase DJ-1	229	SC	única
P11980	Pyruvate kinase PKM	40	SC	única

P50398	Rab GDP dissociation inhibitor alpha	112	SC	única
P50399	Rab GDP dissociation inhibitor beta	52	SC	única
Q9JK11	Reticulon-4	39	SC	única
P42346	Serine/threonine-protein kinase mTOR	52	SC	única
D3ZVU1	SprT-like domain-containing protein Spartan	72	SC	única
P01048	T-kininogen 1	55	SC	única
Q63610	Tropomyosin alpha-3 chain	50	SC	única
P09495	Tropomyosin alpha-4 chain	50	SC	única
Q6AY56	Tubulin alpha-8 chain	46	SC	única
P62982	Ubiquitin-40S ribosomal protein S27a	274	SC	única
P62986	Ubiquitin-60S ribosomal protein L40	274	SC	única
Q9ER34	Aconitate hydratase_ mitochondrial	83	2,01	1
P70623	Fatty acid-binding protein_ adipocyte	436	2,03	1
P15650	Long-chain specific acyl-CoA dehydrogenase_ mitochondrial	93	2,10	1
Q68FY0	Cytochrome b-c1 complex subunit 1_ mitochondrial	160	2,32	0,91
P50137	Transketolase	50	1,34	0,84
P04636	Malate dehydrogenase_ mitochondrial	346	1,31	0,82
P13437	3-ketoacyl-CoA thiolase_ mitochondrial	85	1,58	0,8
P10719	ATP synthase subunit beta_ mitochondrial	87	1,07	0,74
P12839	Neurofilament medium polypeptide	79	1,08	0,7
P04764	Alpha-enolase	138	1,27	0,68
Q6AYZ1	Tubulin alpha-1C chain	237	1,05	0,67
P05065	Fructose-bisphosphate aldolase A	202	1,09	0,66
P68370	Tubulin alpha-1A chain	237	1,03	0,61
P23565	Alpha-internexin	69	1,09	0,6
Q62736	Non-muscle caldesmon	274	1,07	0,59
P62963	Profilin-1	3064	1,03	0,57
Q6P9V9	Tubulin alpha-1B chain	237	1,01	0,53
Q07936	Annexin A2	474	1,02	0,51
Q3KRE8	Tubulin beta-2B chain	94	0,99	0,5
P58775	Tropomyosin beta chain	736	0,97	0,49
P48675	Desmin	467	0,99	0,46
P24090	Alpha-2-HS-glycoprotein	275	0,95	0,45
Q5XI73	Rho GDP-dissociation inhibitor 1	327	0,99	0,45
P36201	Cysteine-rich protein 2	176	0,93	0,44
P09117	Fructose-bisphosphate aldolase C	79	0,82	0,44
P85108	Tubulin beta-2A chain	94	0,99	0,44
O88989	Malate dehydrogenase_ cytoplasmic	103	0,85	0,42
P45592	Cofilin-1	297	0,92	0,41

Q68FU3	Electron transfer flavoprotein subunit beta	536	0,95	0,4
P16636	Protein-lysine 6-oxidase	251	0,92	0,39
Q6IG12	Keratin_ type II cytoskeletal 7	193	0,82	0,36
P85973	Purine nucleoside phosphorylase	155	0,87	0,36
P08010	Glutathione S-transferase Mu 2	217	0,78	0,34
P69897	Tubulin beta-5 chain	94	0,96	0,33
Q6P9T8	Tubulin beta-4B chain	467	0,92	0,32
Q10758	Keratin_ type II cytoskeletal 8	193	0,76	0,31
P11598	Protein disulfide-isomerase A3	100	0,86	0,31
P47853	Biglycan	227	0,87	0,28
P04692	Tropomyosin alpha-1 chain	736	0,89	0,28
P01026	Complement C3	57	0,74	0,26
P07943	Aldose reductase	254	0,80	0,25
P06761	Endoplasmic reticulum chaperone BiP	248	0,84	0,24
Q62812	Myosin-9	68	0,90	0,24
P21807	Peripherin	195	0,79	0,22
P11884	Aldehyde dehydrogenase_ mitochondrial	90	0,66	0,19
P07632	Superoxide dismutase [Cu-Zn]	125	0,62	0,17
P14659	Heat shock-related 70 kDa protein 2	691	0,89	0,16
P48037	Annexin A6	120	0,71	0,15
Q4QRB4	Tubulin beta-3 chain	94	0,88	0,15
P14668	Annexin A5	145	0,66	0,14
P11762	Galectin-1	260	0,74	0,14
P62630	Elongation factor 1-alpha 1	298	0,77	0,13
P15999	ATP synthase subunit alpha_ mitochondrial	175	0,71	0,12
Q9JLT0	Myosin-10	71	0,72	0,12
Q5XIF6	Tubulin alpha-4A chain	107	0,79	0,12
P18666	Myosin regulatory light chain 12B	975	0,81	0,11
Q68FR8	Tubulin alpha-3 chain	111	0,76	0,11
P55063	Heat shock 70 kDa protein 1-like	597	0,74	0,1
P02454	Collagen alpha-1(I) chain	47	0,70	0,08
P02600	Myosin light chain 1/3_ skeletal muscle isoform	809	0,73	0,08
P13832	Myosin regulatory light chain RLC-A	975	0,77	0,07
Q5RKI0	WD repeat-containing protein 1	192	0,77	0,07
P16409	Myosin light chain 3	787	0,69	0,06
Q9QXQ0	Alpha-actinin-4	431	0,79	0,05
P63102	14-3-3 protein zeta/delta	142	0,51	0,04
Q08163	Adenylyl cyclase-associated protein 1	165	0,66	0,04
P06866	Haptoglobin	335	0,53	0,04

P42930	Heat shock protein beta-1	848	0,82	0,04
Q64122	Myosin regulatory light polypeptide 9	4053	0,76	0,04
P47875	Cysteine and glycine-rich protein 1	1148	0,80	0,03
Q7M0E3	Destrin	1706	0,75	0,03
P02680	Fibrinogen gamma chain	682	0,45	0,02
P0DMW1	Heat shock 70 kDa protein 1B	845	0,76	0,02
P63018	Heat shock cognate 71 kDa protein	852	0,83	0,02
Q9Z1P2	Alpha-actinin-1	719	0,82	0,01
Q4V8H8	EH domain-containing protein 2	225	0,64	0,01
P04797	Glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase	1896	0,76	0,01
P0DMW0	Heat shock 70 kDa protein 1A	849	0,74	0,01
P68035	Actin_ alpha cardiac muscle 1	5542	0,55	0
P68136	Actin_ alpha skeletal muscle	5242	0,52	0
P62738	Actin_ aortic smooth muscle	5534	0,76	0
P60711	Actin_ cytoplasmic 1	4354	0,84	0
P63259	Actin_ cytoplasmic 2	4358	0,83	0
P63269	Actin_ gamma-enteric smooth muscle	5534	0,55	0
P14480	Fibrinogen beta chain	941	0,62	0
Q9WVH8	Fibulin-5	52	0,59	0
P01946	Hemoglobin subunit alpha-1/2	14931	0,70	0
P02091	Hemoglobin subunit beta-1	10419	0,57	0
P11517	Hemoglobin subunit beta-2	3388	0,54	0
P20059	Hemopexin	409	0,50	0
P20760	Ig gamma-2A chain C region	643	0,61	0
P51886	Lumican	1267	0,63	0
Q64119	Myosin light polypeptide 6	13395	0,83	0
P10111	Peptidyl-prolyl cis-trans isomerase A	1750	0,64	0
P12346	Serotransferrin	1002	0,65	0
P02770	Serum albumin	7160	0,59	0
P31232	Transgelin	9127	0,45	0
P31000	Vimentin	1733	0,81	0

[a] Identificação das proteínas no banco de dados do Uniprot (http://www.uniprot.org/).

[b] Proteínas de diferença de expressão significativas *up regulation* (verde) *down regulation* (vermelha) e intermediárias.

[c] valor de p.

Anexo 4 b. Proteínas identificas na aorta de ratos (SHR), única de cada grupo da comparação TP *x SC*, com diferença de expressão (*up regulation / down regulation)* e aquelas intermediárias que não apresentaram diferença de expressão (**Em ordem alfabética**).

[a] Access Number	Protein Name	Score	[b] Ratio TP / SC	[c] Valores p>0,95 p<0,05
P35213	14-3-3 protein beta/alpha	164	SC	única
P62260	14-3-3 protein epsilon	148	SC	única
P68511	14-3-3 protein eta	63	SC	única
P61983	14-3-3 protein gamma	53	SC	única
P68255	14-3-3 protein theta	164	SC	única
P63102	14-3-3 protein zeta/delta	142	0,51	0,04
Q5XI78	2-oxoglutarate dehydrogenase_ mitochondrial	77	TP	única
P13437	3-ketoacyl-CoA thiolase_ mitochondrial	85	1,58	0,8
P17764	Acetyl-CoA acetyltransferase_ mitochondrial	70	TP	única
Q9ER34	Aconitate hydratase_ mitochondrial	83	2,01	1
P68035	Actin_ alpha cardiac muscle 1	5542	0,55	0
P68136	Actin_ alpha skeletal muscle	5242	0,52	0
P62738	Actin_ aortic smooth muscle	5534	0,76	0
P60711	Actin_ cytoplasmic 1	4354	0,84	0
P63259	Actin_ cytoplasmic 2	4358	0,83	0
P63269	Actin_ gamma-enteric smooth muscle	5534	0,55	0
Q08163	Adenylyl cyclase-associated protein 1	165	0,66	0,04
P11884	Aldehyde dehydrogenase_ mitochondrial	90	0,66	0,19
P07943	Aldose reductase	254	0,80	0,25
P24090	Alpha-2-HS-glycoprotein	275	0,95	0,45
Q9Z1P2	Alpha-actinin-1	719	0,82	0,01
Q9QXQ0	Alpha-actinin-4	431	0,79	0,05
P04764	Alpha-enolase	138	1,27	0,68
P23565	Alpha-internexin	69	1,09	0,6
P07150	Annexin A1	94	SC	única
Q07936	Annexin A2	474	1,02	0,51
P55260	Annexin A4	86	TP	única
P14668	Annexin A5	145	0,66	0,14
P48037	Annexin A6	120	0,71	0,15
P15999	ATP synthase subunit alpha_ mitochondrial	175	0,71	0,12

P10719	ATP synthase subunit beta_ mitochondrial	87	1,07	0,74
P80299	Bifunctional epoxide hydrolase 2	47	SC	única
P47853	Biglycan	227	0,87	0,28
P85125	Caveolae-associated protein 1	150	SC	única
Q4V8E4	Cilia- and flagella-associated protein 36	83	SC	única
P45592	Cofilin-1	297	0,92	0,41
Q6AYN9	Coiled-coil domain-containing protein 181	128	TP	única
P02454	Collagen alpha-1(I) chain	47	0,70	0,08
P01026	Complement C3	57	0,74	0,26
Q4KM47	Cyclin-dependent kinase 10	116	TP	única
P47875	Cysteine and glycine-rich protein 1	1148	0,80	0,03
P36201	Cysteine-rich protein 2	176	0,93	0,44
Q68FY0	Cytochrome b-c1 complex subunit 1_ mitochondrial	160	2,32	0,91
P11240	Cytochrome c oxidase subunit 5A_ mitochondrial	75	TP	única
P10818	Cytochrome c oxidase subunit 6A1_ mitochondrial	859	TP	única
P05182	Cytochrome P450 2E1	99	TP	única
Q01129	Decorin	150	SC	única
P48675	Desmin	467	0,99	0,46
Q7M0E3	Destrin	1706	0,75	0,03
Q62952	Dihydropyrimidinase-related protein 3	87	TP	única
O55096	Dipeptidyl peptidase 3	45	SC	única
Q91XQ4	DNA-directed RNA polymerase II subunit GRINL1A	69	SC	única
Q62862	Dual specificity mitogen-activated protein kinase kinase 5	67	SC	única
Q5EZ72	Ectonucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase family member 7	42	SC	única
Q4V8H8	EH domain-containing protein 2	225	0,64	0,01
P13803	Electron transfer flavoprotein subunit alpha_ mitochondrial	229	TP	única
Q68FU3	Electron transfer flavoprotein subunit beta	536	0,95	0,4
P62630	Elongation factor 1-alpha 1	298	0,77	0,13
P62632	Elongation factor 1-alpha 2	51	SC	única
P06761	Endoplasmic reticulum chaperone BiP	248	0,84	0,24
Q66HD0	Endoplasmin	51	SC	única
Q3B8Q2	Eukaryotic initiation factor 4A-III	78	TP	única
P70623	Fatty acid-binding protein_ adipocyte	436	2,03	1
Q66H04	F-box only protein 43	68	SC	única
P06399	Fibrinogen alpha chain	112	SC	única
P14480	Fibrinogen beta chain	941	0,62	0
P02680	Fibrinogen gamma chain	682	0,45	0,02
Q9WVH8	Fibulin-5	52	0,59	0

P05065	Fructose-bisphosphate aldolase A	202	1,09	0,66
P09117	Fructose-bisphosphate aldolase C	79	0,82	0,44
P11762	Galectin-1	260	0,74	0,14
P47819	Glial fibrillary acidic protein	52	SC	única
P08010	Glutathione S-transferase Mu 2	217	0,78	0,34
P04906	Glutathione S-transferase P	114	SC	única
P04797	Glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase	1896	0,76	0,01
P13255	Glycine N-methyltransferase	44	SC	única
P06866	Haptoglobin	335	0,53	0,04
P0DMW0	Heat shock 70 kDa protein 1A	849	0,74	0,01
P0DMW1	Heat shock 70 kDa protein 1B	845	0,76	0,02
P55063	Heat shock 70 kDa protein 1-like	597	0,74	0,1
P63018	Heat shock cognate 71 kDa protein	852	0,83	0,02
Q5XHZ0	Heat shock protein 75 kDa_ mitochondrial	47	SC	única
P42930	Heat shock protein beta-1	848	0,82	0,04
P34058	Heat shock protein HSP 90-beta	106	SC	única
P14659	Heat shock-related 70 kDa protein 2	691	0,89	0,16
P06762	Heme oxygenase 1	60	SC	única
P01946	Hemoglobin subunit alpha-1/2	14931	0,70	0
P02091	Hemoglobin subunit beta-1	10419	0,57	0
P11517	Hemoglobin subunit beta-2	3388	0,54	0
P20059	Hemopexin	409	0,50	0
Q00715	Histone H2B type 1	122	SC	única
A6YP92	Homeobox protein ARX	33	SC	única
P20759	Ig gamma-1 chain C region	31	SC	única
P20760	Ig gamma-2A chain C region	643	0,61	0
P20761	Ig gamma-2B chain C region	130	SC	única
P01836	Ig kappa chain C region_ A allele	701	SC	única
Q6IE24	Inactive ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase 54	36	SC	única
E9PU28	Inosine-5'-monophosphate dehydrogenase 2	79	SC	única
Q99J82	Integrin-linked protein kinase	75	SC	única
Q5EIC4	Interferon regulatory factor 2-binding protein-like	90	TP	única
P18588	Interferon-induced GTP-binding protein Mx1	61	SC	única
P56574	Isocitrate dehydrogenase [NADP]_ mitochondrial	74	SC	única
Q6IG00	Keratin_ type II cytoskeletal 4	52	SC	única
Q6P6Q2	Keratin_ type II cytoskeletal 5	76	SC	única
Q4FZU2	Keratin_ type II cytoskeletal 6A	76	SC	única
Q6IG12	Keratin_ type II cytoskeletal 7	193	0,82	0,36
Q6IG05	Keratin_ type II cytoskeletal 75	76	SC	única

Q10758	Keratin_ type II cytoskeletal 8	193	0,76	0,31
P70490	Lactadherin	112	SC	única
P15800	Laminin subunit beta-2	47	SC	única
P15650	Long-chain specific acyl-CoA dehydrogenase_ mitochondrial	93	2,10	1
P51886	Lumican	1267	0,63	0
O88989	Malate dehydrogenase_ cytoplasmic	103	0,85	0,42
P04636	Malate dehydrogenase_ mitochondrial	346	1,31	0,82
Q5U2U7	mRNA cap guanine-N7 methyltransferase	99	SC	única
P02600	Myosin light chain 1/3_ skeletal muscle isoform	809	0,73	0,08
P16409	Myosin light chain 3	787	0,69	0,06
Q64119	Myosin light polypeptide 6	13395	0,83	0
P18666	Myosin regulatory light chain 12B	975	0,81	0,11
P13832	Myosin regulatory light chain RLC-A	975	0,77	0,07
Q64122	Myosin regulatory light polypeptide 9	4053	0,76	0,04
Q9JLT0	Myosin-10	71	0,72	0,12
Q62812	Myosin-9	68	0,90	0,24
P51607	N-acylglucosamine 2-epimerase	106	TP	única
P12839	Neurofilament medium polypeptide	79	1,08	0,7
A7E3N2	Neutrophil cytosol factor 2	52	SC	única
Q62736	Non-muscle caldesmon	274	1,07	0,59
Q05982	Nucleoside diphosphate kinase A	294	TP	única
P19804	Nucleoside diphosphate kinase B	280	TP	única
P52944	PDZ and LIM domain protein 1	107	TP	única
Q66HS7	PDZ and LIM domain protein 3	102	TP	única
P10111	Peptidyl-prolyl cis-trans isomerase A	1750	0,64	0
P21807	Peripherin	195	0,79	0,22
P16617	Phosphoglycerate kinase 1	73	SC	única
P25113	Phosphoglycerate mutase 1	276	SC	única
P11506	Plasma membrane calcium-transporting ATPase 2	71	SC	única
Q63598	Plastin-3	90	SC	única
P0CG51	Polyubiquitin-B	274	SC	única
Q63429	Polyubiquitin-C	274	SC	única
P62963	Profilin-1	3064	1,03	0,57
P11598	Protein disulfide-isomerase A3	100	0,86	0,31
O88767	Protein/nucleic acid deglycase DJ-1	229	SC	única
P16636	Protein-lysine 6-oxidase	251	0,92	0,39
P85973	Purine nucleoside phosphorylase	155	0,87	0,36
P11980	Pyruvate kinase PKM	40	SC	única
P50398	Rab GDP dissociation inhibitor alpha	112	SC	única

P50399	Rab GDP dissociation inhibitor beta	52	SC	única
O08617	Receptor-type tyrosine-protein phosphatase R	53	TP	única
Q9JK11	Reticulon-4	39	SC	única
Q5XI73	Rho GDP-dissociation inhibitor 1	327	0,99	0,45
P42346	Serine/threonine-protein kinase mTOR	52	SC	única
P12346	Serotransferrin	1002	0,65	0
P02770	Serum albumin	7160	0,59	0
D3ZVU1	SprT-like domain-containing protein Spartan	72	SC	única
P07632	Superoxide dismutase [Cu-Zn]	125	0,62	0,17
P01048	T-kininogen 1	55	SC	única
P31232	Transgelin	9127	0,45	0
P50137	Transketolase	50	1,34	0,84
P04692	Tropomyosin alpha-1 chain	736	0,89	0,28
Q63610	Tropomyosin alpha-3 chain	50	SC	única
P09495	Tropomyosin alpha-4 chain	50	SC	única
P58775	Tropomyosin beta chain	736	0,97	0,49
P68370	Tubulin alpha-1A chain	237	1,03	0,61
Q6P9V9	Tubulin alpha-1B chain	237	1,01	0,53
Q6AYZ1	Tubulin alpha-1C chain	237	1,05	0,67
Q68FR8	Tubulin alpha-3 chain	111	0,76	0,11
Q5XIF6	Tubulin alpha-4A chain	107	0,79	0,12
Q6AY56	Tubulin alpha-8 chain	46	SC	única
P85108	Tubulin beta-2A chain	94	0,99	0,44
Q3KRE8	Tubulin beta-2B chain	94	0,99	0,5
Q4QRB4	Tubulin beta-3 chain	94	0,88	0,15
Q6P9T8	Tubulin beta-4B chain	467	0,92	0,32
P69897	Tubulin beta-5 chain	94	0,96	0,33
P62982	Ubiquitin-40S ribosomal protein S27a	274	SC	única
P62986	Ubiquitin-60S ribosomal protein L40	274	SC	única
P31000	Vimentin	1733	0,81	0
Q5RKI0	WD repeat-containing protein 1	192	0,77	0,07

[a] Identificação das proteínas no banco de dados do Uniprot (http://www.uniprot.org/).

[b] Proteínas de diferença de expressão significativas *up regulation* (verde) *down regulation* (vermelha) e intermediárias.

[c] valor de p.

unesp UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
Câmpus de Bauru

Faculdade de Ciências

DECLARAÇÃO

Declaramos para os devidos fins, que o Projeto de Pesquisa intitulado **"Efeitos do treinamento físico, associado ou não ao tratamento com perindopril, na rigidez arterial de ratos espontaneamente hipertensos" (Processo nº 778/2017 Vol. 1)**, sob responsabilidade da Profª Drª Sandra Lia do Amaral Cardoso, foi aprovado "ad referendum" pela **Comissão de Ética no Uso de Animais** da **Faculdade de Ciências** da Universidade Estadual Paulista – UNESP, Câmpus de Bauru.

Bauru, 27 de junho de 2017.

Prof. Dr. Carlos Alberto Vicentini

Coordenador da Comissão de Ética no Uso de Animais
Faculdade de Ciências de Bauru - UNESP