

## Treinamento Físico Atenua a Atividade Simpática e Melhora a Morfometria das Arteríolas Esplênicas em Ratos Espontaneamente Hipertensos

*Exercise Training Attenuates Sympathetic Activity and Improves Morphometry of Splenic Arterioles in Spontaneously Hypertensive Rats*

Marina de Paiva Lemos,<sup>1</sup> Gustavo Ribeiro da Mota,<sup>1</sup> Moacir Marocolo,<sup>2</sup> Carla Cristina de Sordi,<sup>1</sup> Rosângela Soares Chriguer,<sup>3</sup> Octávio Barbosa Neto<sup>1</sup>

Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFMT), Uberaba, MG - Brasil<sup>1</sup>

Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF), Juiz de Fora, MG - Brasil<sup>2</sup>

Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP - Brasil<sup>3</sup>

### Resumo

**Fundamento:** Alterações na estrutura dos vasos de resistência contribuem para elevar a resistência vascular sistêmica na hipertensão, estando ligadas à hiperatividade simpática e lesões em órgãos-alvo.

**Objetivo:** Avaliar os efeitos do treinamento físico nos parâmetros hemodinâmicos e autônomos, assim como as lesões arteriolares esplênica em ratos machos Wistar Kyoto (WKY) e espontaneamente hipertensos (SHR).

**Métodos:** Ratos normotensos sedentários (WKY<sub>s</sub>) e treinados (WKY<sub>t</sub>), e ratos hipertensos sedentários (SHR<sub>s</sub>) e treinados (SHR<sub>t</sub>) foram incluídos neste estudo. Após nove semanas de aplicação do protocolo experimental (treinamento de natação ou controle sedentário), registraram-se a pressão arterial (PA) e a frequência cardíaca (FC) dos ratos em movimento livre. Avaliamos o controle autônomo do coração através de bloqueio autônomo simpático e vagal. Análises morfométricas das arteríolas esplênicas foram realizadas. Adotou-se o nível de significado estatístico de  $p < 0,05$ .

**Resultados:** Observou-se bradicardia de repouso nos dois grupos treinados (WKY<sub>t</sub>:  $328,0 \pm 7,3$  bpm; SHR<sub>t</sub>:  $337,0 \pm 5,2$  bpm) em comparação aos seus respectivos grupos sedentários (WKY<sub>s</sub>:  $353,2 \pm 8,5$  bpm; SHR<sub>s</sub>:  $412,1 \pm 10,4$  bpm;  $p < 0,001$ ). O treinamento físico atenuou a PA média apenas no grupo SHR<sub>t</sub> ( $125,9 \pm 6,2$  mmHg vs.  $182,5 \pm 4,2$  mmHg no SHR<sub>s</sub>;  $p < 0,001$ ). O grupo WKY<sub>t</sub> mostrou maior efeito vagal ( $\Delta FC$ :  $79,0 \pm 2,3$  bpm) em comparação ao grupo WKY<sub>s</sub> ( $\Delta FC$ :  $67,4 \pm 1,7$  bpm;  $p < 0,05$ ). Exercício crônico diminuiu os efeitos simpáticos em SHR<sub>t</sub> ( $\Delta FC$ :  $-62,8 \pm 2,8$  bpm) em comparação a SHR<sub>s</sub> ( $\Delta FC$ :  $-99,8 \pm 9,2$  bpm;  $p = 0,005$ ). A espessura da parede das arteríolas esplênicas nos SHR foi reduzida pelo treinamento ( $332,1 \pm 16,0 \mu m^2$  nos SHR<sub>t</sub> vs.  $502,7 \pm 36,3 \mu m^2$  nos SHR<sub>s</sub>;  $p < 0,05$ ).

**Conclusões:** O treinamento físico atenua a atividade simpática e a PA em SHR, o que pode contribuir para melhorar a morfologia das arteríolas esplênicas. (Arq Bras Cardiol. 2018; 110(3):263-269)

**Palavras-chave:** Exercício; Esforço Físico; Hipertensão; Resistência Vascular; Arteríolas; Ratos.

### Abstract

**Background:** Alterations in the structure of resistance vessels contribute to elevated systemic vascular resistance in hypertension and are linked to sympathetic hyperactivity and related lesions in target organs.

**Objective:** To assess the effects of exercise training on hemodynamic and autonomic parameters, as well as splenic arteriolar damages in male Wistar Kyoto (WKY) and Spontaneously Hypertensive Rats (SHR).

**Methods:** Normotensive sedentary (WKY<sub>s</sub>) and trained (WKY<sub>t</sub>) rats, and hypertensive sedentary (SHR<sub>s</sub>) and trained (SHR<sub>t</sub>) rats were included in this study. After 9 weeks of experimental protocol (swimming training or sedentary control), arterial pressure (AP) and heart rate (HR) were recorded in freely moving rats. We assessed the autonomic control of the heart by sympathetic and vagal autonomic blockade. Morphometric analyses of arterioles were performed in spleen tissues. The statistical significance level was set at  $p < 0.05$ .

**Results:** Resting bradycardia was observed in both trained groups (WKY<sub>t</sub>:  $328.0 \pm 7.3$  bpm; SHR<sub>t</sub>:  $337.0 \pm 5.2$  bpm) compared with their respective sedentary groups (WKY<sub>s</sub>:  $353.2 \pm 8.5$  bpm; SHR<sub>s</sub>:  $412.1 \pm 10.4$  bpm;  $p < 0.001$ ). Exercise training attenuated mean AP only in SHR<sub>t</sub> ( $125.9 \pm 6.2$  mmHg) vs. SHR<sub>s</sub> ( $182.5 \pm 4.2$  mmHg,  $p < 0.001$ ). The WKY<sub>t</sub> showed a higher vagal effect ( $\Delta HR$ :  $79.0 \pm 2.3$  bpm) compared with WKY<sub>s</sub> ( $\Delta HR$ :  $67.4 \pm 1.7$  bpm;  $p < 0.05$ ). Chronic exercise decreased sympathetic effects on SHR<sub>t</sub> ( $\Delta HR$ :  $-62.8 \pm 2.8$  bpm) in comparison with SHR<sub>s</sub> ( $\Delta HR$ :  $-99.8 \pm 9.2$  bpm;  $p = 0.005$ ). The wall thickness of splenic arterioles in SHR was reduced by training ( $332.1 \pm 16.0 \mu m^2$  in SHR<sub>t</sub> vs.  $502.7 \pm 36.3 \mu m^2$  in SHR<sub>s</sub>;  $p < 0.05$ ).

**Conclusions:** Exercise training attenuates sympathetic activity and AP in SHR, which may be contributing to the morphological improvement of the splenic arterioles. (Arq Bras Cardiol. 2018; 110(3):263-269)

**Keywords:** Exercise; Physical Exertion; Hypertension; Vascular Resistance; Arterioles; Rats.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Marina de Paiva Lemos •

Rua dos Inconfidentes, 242 apt. 102. CEP 38025-410, Nossa Senhora da Abadia, Uberaba, MG – Brasil

E-mail: marina\_plemos@hotmail.com

Artigo recebido em 23/06/2017, revisado em 06/10/2017, aceito em 06/10/2017

DOI: 10.5935/abc.20180053

## Introdução

A hipertensão essencial está intimamente relacionada aos vasos sanguíneos, sendo caracterizada por elevação crônica da resistência vascular periférica, resultando principalmente de alterações funcionais e estruturais da microcirculação. Tais lesões podem ser tanto a causa quanto a consequência da elevação da pressão arterial (PA).<sup>1</sup> As principais vias que interagem para desenvolver mudanças morfológicas nas arteríolas na hipertensão podem comprometer os vasos esplênicos (hialinose arteriolar, necrose fibrinoide), além do espaço intersticial, causando fibrose.<sup>2-5</sup> A hialinose arteriolar ocorre pela filtração das proteínas plasmáticas através do endotélio. Isso não é exclusividade de nenhuma doença, sendo observada em arteríolas no envelhecimento normal, especialmente nas do baço. Entretanto, ocorre de maneira mais precoce e intensa na hipertensão arterial.<sup>6</sup>

O sistema nervoso autônomo desempenha papel-chave na estabilização do controle da PA para manter a homeostase. Quanto a isso, a literatura mostra que o sistema nervoso simpático (SNS) pode contribuir de maneira incisiva no desenvolvimento de algumas formas de hipertensão. Há larga evidência da participação desse sistema no controle das funções cardiovascular e metabólica normais, e ainda do seu papel na gênese e manutenção de várias doenças. A importância da compreensão de como funciona o SNS e os sistemas a ele relacionados é essencial não apenas para elucidar a fisiologia de algumas doenças, mas para entender como os fármacos que atuam no sistema adrenérgico interferem com a evolução das patologias, alterando de maneira significativa o prognóstico dos pacientes.<sup>7</sup>

Há evidência experimental de que o exercício crônico produza benefícios para o sistema cardiovascular através de alterações no controle neural da circulação. Tais efeitos incluem reduções na PA, atividade simpática<sup>8</sup> e resistência vascular<sup>9</sup> concomitantemente com a atenuação da lesão em órgãos-alvo.<sup>10</sup> Se existe relação entre treinamento físico e diminuição da resistência vascular, os mecanismos pelos quais o exercício crônico melhora a morfometria arteriolar esplênica não estão bem estabelecidos. Portanto, o objetivo deste estudo foi avaliar os efeitos do treinamento físico na atividade simpática e nas lesões arteriolas no baço de ratos espontaneamente hipertensos (SHR).

## Métodos

### Modelo animal e protocolo de treinamento físico

Este estudo avaliou 40 ratos machos [SHR e Wistar Kyoto (WKY)], com idade de 45-50 semanas, que foram aleatoriamente designados para quatro grupos experimentais de 10 ratos cada: SHR<sub>T</sub> e WKY<sub>T</sub> (ratos submetidos ao protocolo de treinamento com natação); e SHR<sub>S</sub> e WKY<sub>S</sub> (ratos mantidos sedentários pelo mesmo período de tempo). O tamanho da amostra (n) foi determinado com base em estudos que avaliaram os efeitos do treinamento físico na hipertensão. Tais estudos serviram de base para a presente pesquisa para investigar os efeitos cardiovasculares do exercício acumulado.<sup>11,12</sup> Todos os animais foram mantidos em gaiolas (n = 3) em temperatura ambiente, em torno de 23°C, umidade

de 40-70% e ciclo claro/escuro de 12 horas. Procurou-se evitar desconforto desnecessário aos animais, em conformidade com o Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal. Todos os protocolos foram aprovados pelo Comitê de Uso de Animais de Experimentação (#271/2013) local, sendo realizados de acordo com as Diretrizes para Cuidado e Utilização de Animais de Experimentação dos *National Institutes of Health*.

O protocolo de natação foi realizado em um tanque de vidro com água à temperatura ambiente mantida em 30° ± 1°C. Os animais treinados foram submetidos a um período de adaptação de 20 minutos no primeiro dia, com acréscimo de 10 minutos a cada dia até se alcançar 1 hora no quinto dia.<sup>13</sup> Após esse período, os ratos treinaram 5 dias/semana com uma gradual progressão até sessões de 2 horas de duração por 9 semanas. Esse protocolo é definido como treinamento de resistência aeróbica de baixa intensidade, pois os animais nadaram sem carga adicional, correspondendo a intensidade abaixo do limiar anaeróbico de ratos.<sup>14</sup> Os animais sedentários foram colocados no tanque de natação por 10 minutos, duas vezes por semana para imitar o estresse associado com a água no protocolo experimental.

### Procedimentos cirúrgicos e registro dos parâmetros hemodinâmicos

Após 24 horas da última sessão de treinamento físico, todos os animais foram anestesiados com pentobarbital sódico (40 mg/kg ip) e cânulas de polietileno (PE-10) foram implantadas na artéria femoral, para registro cardiovascular, e na veia femoral, para infusão de fármaco. Em seguida, as cânulas de polietileno foram exteriorizadas na região posterior do pescoço do animal. Os ratos receberam alimento e água *ad libitum*, sendo estudados um dia após a inserção das cânulas. Realizou-se tratamento profilático com antibióticos e anti-inflamatórios para prevenir infecções e inflamação após a cirurgia, respectivamente.<sup>15</sup> Após 48 horas da recuperação da anestesia e cirurgia, a cânula arterial foi conectada ao transdutor de PA e ao amplificador de sinal (Modelo 8805A, Hewlett-Packard, EUA), com conversão para a placa de sinal analógico-digital (frequência de amostragem - 1000 Hz) por um sistema computadorizado de aquisição de dados (Aqdados, Tec Lynx. Eletron. SA, São Paulo, Brasil) e armazenamento no computador. Os animais foram mantidos em ambiente calmo por 15 minutos, com posterior registro contínuo de PA pulsátil adaptativa basal por 30 minutos. Durante o procedimento experimental, os seguintes parâmetros foram derivados da PA pulsátil: PA sistólica (PAS), PA diastólica (PAD), PA média (PAM) e frequência cardíaca (FC).

### Tônus cardíaco autônomo

Para avaliar a influência do treinamento físico no controle autônomo do coração, realizamos bloqueio autônomo simpático e vagal após injeções endovenosas de propranolol (5mg/kg) e atropina (4mg/kg), respectivamente, para calcular os efeitos simpático e vagal, assim como a FC intrínseca (FCi) e o índice simpatovagal.<sup>14</sup> Os bloqueadores autônomos foram administrados em sequência aleatória a intervalos de 15 minutos. Após o duplo bloqueio, os registros cardiovasculares

duraram 15 minutos. O efeito simpático foi considerado como a diferença entre a FC após bloqueio simpático e a FC de repouso. O efeito vagal foi calculado como a diferença entre a FC após bloqueio vagal e a FC de repouso. O índice simpatovagal foi obtido como a razão entre a FC de repouso e a FCi, considerando ser a FCi aquela obtida após duplo bloqueio autônomo.<sup>16</sup>

### Análise da morfometria arteriolar esplênica

Todos os animais foram anestesiados com pentobarbital sódico e sacrificados com uma dose letal de cloreto de potássio. Seus baços foram então removidos e imersos em solução salina (0,9%) para retirar o excesso de sangue. Logo depois, foram pesados em uma balança semi-analítica Gehaka BG2000®, clivados e o material colocado em um recipiente de vidro esterilizado com solução de formaldeído a 10% e posteriormente desidratado em etanol a 80%, 90% e 95% e submetido a diafanização com xilol. A seguir, o material foi colocado em recipientes contendo parafina líquida a 60°C e incluído em blocos. Cortes histológicos de 2  $\mu$ m foram realizados com um micrótomo, sendo o material montado em lâminas de vidro e corado com tricrômico de Masson. As áreas das camadas interna e externa de cada arteríola foram quantificadas usando-se o microscópio ótico comum para capturar as imagens e o programa imagej para checar a área de cada camada. Ao final da quantificação da área de cada camada, obteve-se a espessura de cada arteríola.

### Análise estatística

Os testes de Shapiro-Wilks e Levene foram usados para avaliar a normalidade e a homogeneidade da amostra. Os resultados foram expressos como média  $\pm$  desvio-padrão (para variáveis de distribuição normal) ou mediana com os quartis superior e inferior (para variáveis de distribuição não normal). Para os dados paramétricos, usou-se ANOVA de duas vias (etiologia vs. intervenção), e ainda o teste de Tukey para uma análise *post-hoc*. Os dados não paramétricos foram analisados com o teste de Mann-Whitney. Utilizou-se o coeficiente de Pearson para testar a correlação entre o efeito simpático e a área da espessura da camada externa da parede e a área da espessura total. Valores de  $P < 0,05$  foram considerados estatisticamente significativos. As análises foram realizadas usando-se o programa SigmaStat®, v. 2.03 (SPSS, Chicago, IL, EUA).

## Resultados

Os SHR<sub>s</sub> apresentaram maior FC de repouso em comparação aos WKY<sub>s</sub> ( $p < 0,001$ ). Como esperado, os dois grupos treinados apresentaram maior bradicardia de repouso do que os seus respectivos grupos sedentários ( $p < 0,001$ ; Figura 1A).

O treinamento físico também reduziu a PAS basal ( $p < 0,001$ ; Figura 1B), a PAM ( $p < 0,001$ ; Figura 1C) e a PAD ( $p < 0,001$ ; Figura 1D) nos animais hipertensos em comparação ao seu respectivo grupo sedentário. Os SHR<sub>s</sub> apresentaram níveis pressóricos mais elevados do que os WKY<sub>s</sub> ( $p < 0,001$ ) e os WKY<sub>T</sub> ( $p < 0,001$ ). Após o treinamento de nove semanas, a PA foi similar nos WKY<sub>T</sub> e WKY<sub>s</sub>.

Para avaliar a influência do exercício crônico no controle autônomo do coração, realizamos bloqueio autônomo

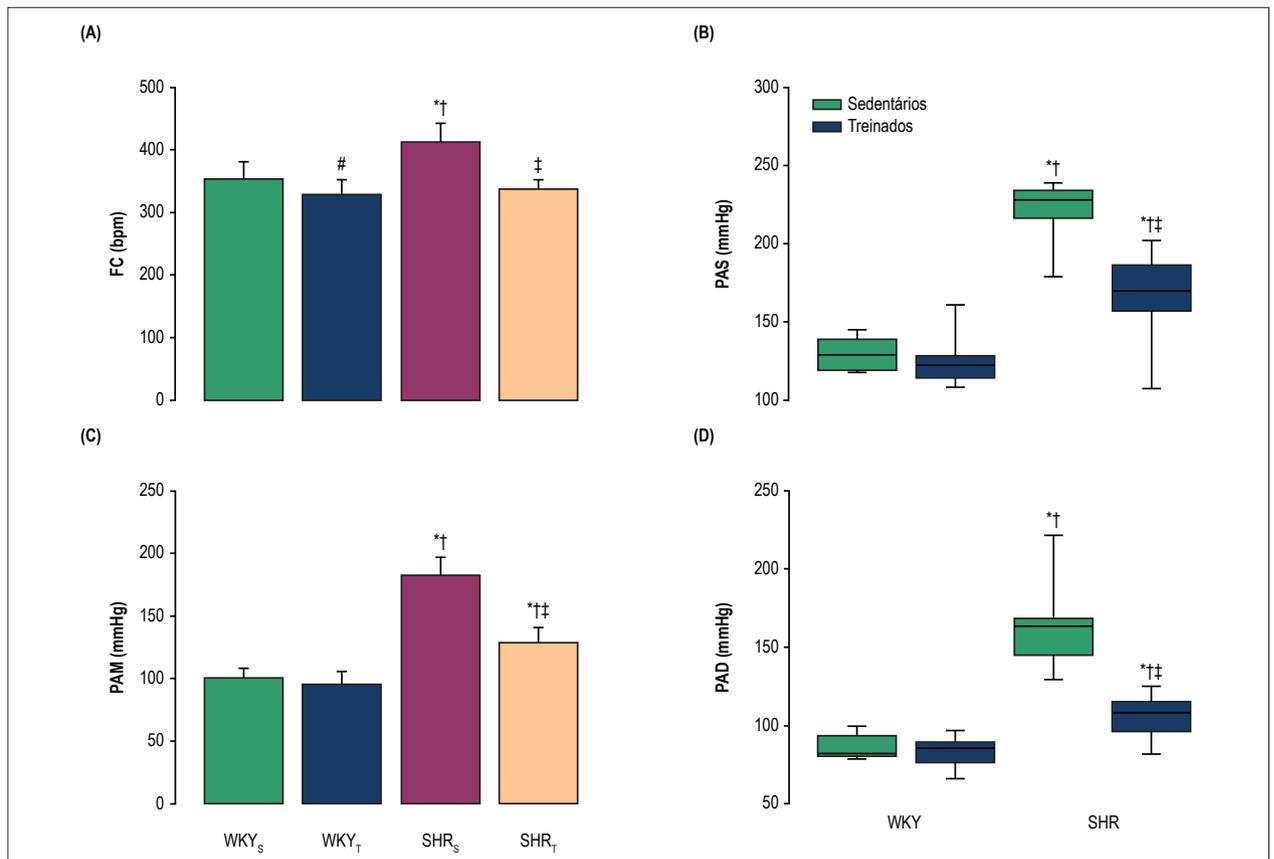
vagal e simpático com injeções de atropina e propranolol, respectivamente, para calcular os efeitos vagal (Figura 2A) e simpático (Figura 2B), assim como o índice simpatovagal (Figura 2C) e FCi (Figura 2D). Não houve diferença no efeito vagal entre os grupos hipertensos. No entanto, o grupo WKY<sub>T</sub> evidenciou um maior efeito vagal do que o grupo WKY<sub>s</sub> ( $p < 0,05$ ). Os dois grupos hipertensos apresentaram menor efeito vagal em comparação com seus respectivos grupos normotensos ( $p < 0,001$ ). Além disso, não houve diferença no efeito simpático entre os grupos normotensos ( $p = 0,563$ ). Por outro lado, o grupo SHR<sub>T</sub> mostrou menor efeito simpático do que o grupo SHR<sub>s</sub> ( $p = 0,005$ ). Os dois grupos normotensos apresentaram menor efeito simpático em comparação aos seus respectivos grupos hipertensos ( $p < 0,001$ ). O índice simpatovagal foi mais baixo no grupo SHR<sub>T</sub> do que no SHR<sub>s</sub> ( $p < 0,05$ ). Não se observou diferença entre os grupos quanto à FCi.

A análise morfométrica após o processamento histológico revelou profundas mudanças no perfil microcirculatório do baço induzidas pelo treinamento nos animais hipertensos (Tabela 1). Como esperado, as arteríolas esplênicas dos hipertensos apresentaram parede mais espessa do que as arteríolas dos normotensos ( $p < 0,001$ ). A despeito disso, nos baços analisados dos SHR, o treinamento físico mostrou-se efetivo para normalizar a relação parede/lúmen da arteríola de SHR<sub>T</sub> em comparação com a de SHR<sub>s</sub> ( $p < 0,001$ ). O grupo SHR<sub>s</sub> também apresentou maior espessura da camada externa da parede em comparação aos grupos WKY<sub>s</sub> e WKY<sub>T</sub> ( $p < 0,001$ ). Após o protocolo de treinamento físico, o grupo SHR<sub>T</sub> mostrou redução da espessura da camada externa da parede em comparação ao grupo SHR<sub>s</sub> ( $p < 0,001$ ). Resultados similares foram observados na espessura total. O grupo SHR<sub>s</sub> teve maior espessura total das arteríolas esplênicas do que os grupos normotensos ( $p < 0,005$ ). Além disso, o grupo SHR<sub>T</sub> evidenciou uma atenuação na espessura total das arteríolas esplênicas em comparação ao grupo SHR<sub>s</sub> ( $p < 0,005$ ).

Análise adicional mostrou uma significativa associação entre efeito simpático e espessura da camada externa da parede ( $r = 0,67$ ;  $p < 0,005$ ; Figura 3A), efeito simpático e espessura total ( $r = 0,52$ ;  $p < 0,05$ ; Figura 3B), índice simpatovagal e espessura da camada externa da parede ( $r = 0,72$ ;  $p < 0,001$ ; Figura 3C) e índice simpatovagal e espessura total ( $r = 0,64$ ;  $p < 0,005$ ; Figura 3D).

## Discussão

Nossos principais achados confirmam a eficácia do treinamento físico para atenuar a hiperatividade simpática e para reduzir a PA em animais hipertensos, mostrando, além disso, que o efeito de redução simpática induzido pelo treinamento se associou com normalização do diâmetro da artéria esplênica anormal, diminuindo o grau de lesão vascular no baço. A análise morfométrica dos pequenos vasos empregada no presente estudo revelou que os ajustes vasculares esplênicos são específicos para o grupo SHR<sub>T</sub>. Está bem documentado que o exercício físico crônico atenua a hiperatividade simpática<sup>10</sup> e a lesão arteriolar na hipertensão.<sup>17</sup> Até onde sabemos, entretanto, este é um dos primeiros relatos a evidenciar a associação entre a redução da lesão na arteríola esplênica e a atividade simpática.

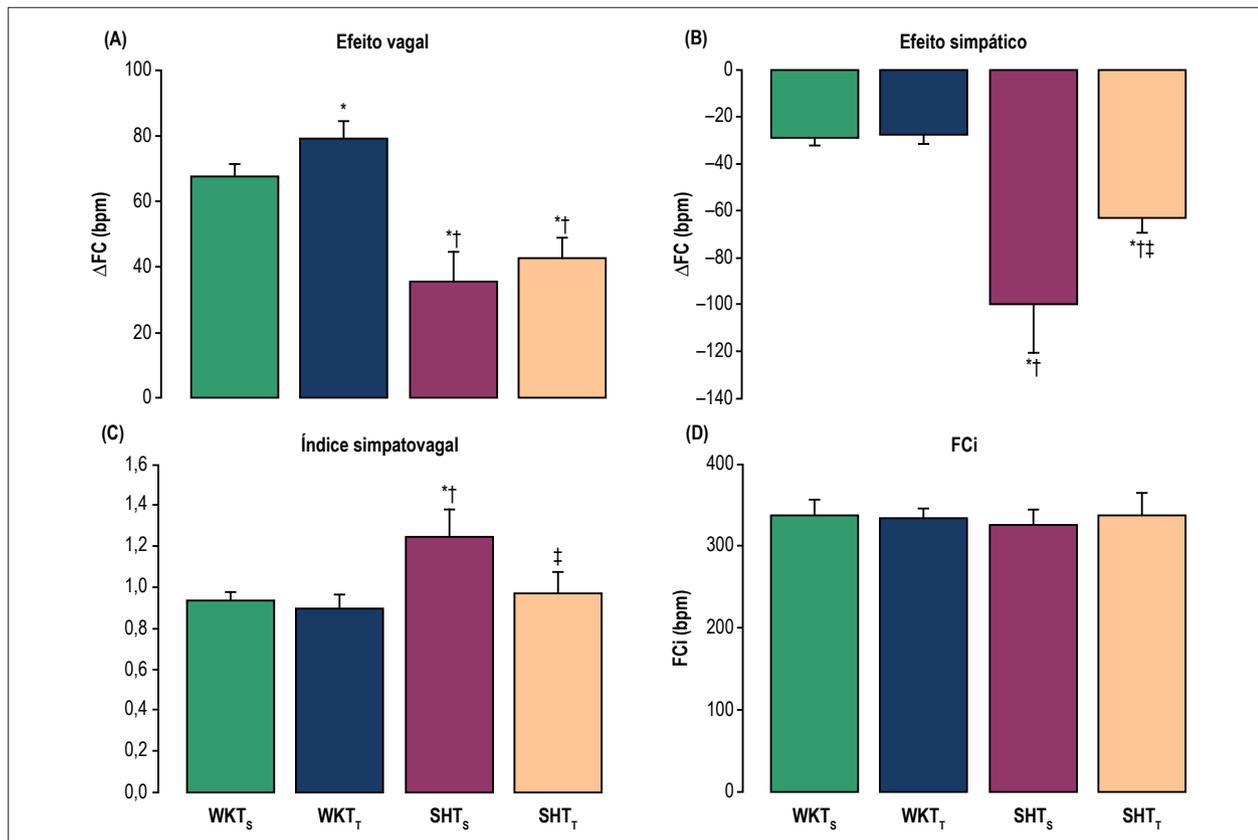


**Figura 1** – Registro basal da frequência cardíaca (1A), pressão arterial sistólica (1B), pressão arterial média (1C) e pressão arterial diastólica (1D) em ratos que se movem livremente. WKY<sub>s</sub> (ratos normotensos sedentários); WKY<sub>t</sub> (ratos normotensos treinados); SHR<sub>s</sub> (ratos hipertensos sedentários); SHR<sub>t</sub> (ratos hipertensos treinados). As barras nas figuras 1A e 1C representam média  $\pm$  desvio-padrão. Os resultados nas figuras 1B e 1D são expressos como mediana (intervalo interquartil). \* $p < 0,05$  vs. WKY<sub>s</sub>; † $p < 0,001$  vs. WKY<sub>s</sub>; ‡ $p < 0,001$  vs. WKY<sub>t</sub>; e † $p < 0,001$  vs. SHR<sub>s</sub>. FC: frequência cardíaca; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; PAM: pressão arterial média.

A relação de causa-efeito entre hipertensão e lesão arteriolar (hipertrofia) está bem estabelecida.<sup>18-20</sup> A literatura mostra que um efetivo tratamento anti-hipertensivo deve visar não apenas a reduzir a PA, mas também a corrigir as lesões associadas com a hipertensão, como a alteração da estrutura vascular. Um estudo prévio mostrou a eficácia do treinamento físico para normalizar a relação parede/lúmen da arteríola, evidenciando que tanto a resposta arteriolar quanto a redução da resistência vascular após treinamento físico correlacionaram-se significativamente com a redução da PA.<sup>21</sup> Estudo experimental mostrou que as relações parede/lúmen da arteríola foram reduzidas pelo maior diâmetro interno e/ou externo, que é um padrão característico para remodelamento vascular.<sup>21</sup> Importante notar a demonstração de que o treinamento físico, ao reverter a invasão do lúmen, normaliza a aumentada relação parede/lúmen das arteríolas em ratos hipertensos. Esses dados estão de acordo com os resultados do nosso estudo.

Estudos com modelos animais indicam que a elevação sustentada do tônus simpático estimula a hipertrofia das células musculares lisas, sugerindo que a hiperatividade simpática possa contribuir para mudanças na espessura da parede arterial.<sup>22</sup> Assim, um achado interessante do

nosso estudo foi a significativa correlação positiva entre hiperatividade simpática e espessura da parede de arteríolas esplênicas em ratos hipertensos, corroborando resultados de outros investigadores que demonstraram que a hipertensão está associada com hiperatividade simpática que altera o controle vasomotor, resultando em várias anormalidades na microcirculação, como o aumento da relação parede/lúmen arteriolar e a redução da densidade vascular, que contribuem para manter uma elevada resistência periférica total.<sup>23-28</sup> Outro importante achado do nosso estudo foi a capacidade de o treinamento físico atenuar a atividade simpática em SHR e que tal efeito associou-se com uma redução na espessura da parede da arteríola esplênica. O treinamento físico produz efeitos benéficos no sistema cardiovascular em indivíduos normais e doentes através de alterações (ou modificações) no controle neural da circulação.<sup>29,30</sup> Tais efeitos incluem reduções na PA, na descarga simpática em seres humanos,<sup>31,32</sup> assim como em modelos animais,<sup>33,34</sup> e na resistência vascular.<sup>35,36</sup> Além disso, há evidência de que o treinamento físico melhora as condições dos pequenos vasos em SHR submetidos ao protocolo de natação.<sup>37</sup> Embora este estudo não tenha contemplado os mecanismos responsáveis pelos efeitos induzidos pelo treinamento físico, pode-se especular



**Figura 2** – Efeitos do treinamento físico no controle autônomo da frequência cardíaca (FC) de ratos não anestesiados. Obteram-se efeitos (2A) vagal e (2B) simpático, respectivamente, pela diferença entre a FC de bloqueio vagal (com atropina) ou de bloqueio simpático (com propranolol) e a FC de repouso. (2C) Equilíbrio simpátovagal foi expresso pelo índice simpátovagal, que é a razão entre a FC de repouso e a FC intrínseca (FCi). (2D) A FCi (bpm) foi obtida após duplo bloqueio autônomo farmacológico. As barras representam média  $\pm$  desvio-padrão. \* $p < 0,05$  vs. WKY<sub>s</sub>; † $p < 0,05$  vs. WKY<sub>t</sub>; ‡ $p < 0,05$  vs. SHR<sub>s</sub>.

**Tabela 1** – Valores relacionados à análise morfológica da área da espessura da parede das arteríolas esplênicas

Área da espessura	WKY <sub>s</sub> (n = 10)	WKY <sub>t</sub> (n = 10)	SHR <sub>s</sub> (n = 10)	SHR <sub>t</sub> (n = 10)
Camada interna ( $\mu\text{m}^2$ )	60,5 $\pm$ 3,4	58,8 $\pm$ 2,3	87,3 $\pm$ 3,3*†	58,0 $\pm$ 2,6‡
Camada externa ( $\mu\text{m}^2$ )	419,8 $\pm$ 29,3	405,6 $\pm$ 21,7	632,4 $\pm$ 29,1*†	418,8 $\pm$ 16,4‡
Total ( $\text{m}^2$ )	335,6 $\pm$ 44,7	349,7 $\pm$ 35,8	502,7 $\pm$ 36,3*†	332,1 $\pm$ 16,0‡

Dados expressos como média  $\pm$  desvio-padrão. Abreviaturas: WKY<sub>s</sub>, ratos normotensos sedentários; WKY<sub>t</sub>, ratos normotensos treinados; SHR<sub>s</sub>, ratos hipertensos sedentários; SHR<sub>t</sub>, ratos hipertensos treinados. Dados expressos como média  $\pm$  EPM. \* $p < 0,05$  vs. WKY<sub>s</sub>; † $p < 0,05$  vs. WKY<sub>t</sub>; ‡ $p < 0,05$  vs. SHR<sub>s</sub>.

que os ajustes da arteríola são específicos do grupo (ratos hipertensos) e provavelmente não dependentes de fatores parácrinos, autócrinos, metabólicos e/ou miogênicos, pois alterações similares foram observadas em estudo prévio.<sup>17</sup>

Já foi bem estabelecido que a atividade física regular reduz a PA em indivíduos hipertensos, sem significativas mudanças pressóricas em indivíduos normotensos.<sup>38-40</sup> Na verdade, vários estudos sugeriram que a intensidade do treinamento físico influencia o efeito hipotensor, com maiores reduções sendo observadas com intensidades mais baixas de

exercício.<sup>40</sup> Não analisamos o efeito da intensidade do treinamento, mas nossos resultados mostraram claramente que o protocolo de exercício usado causou uma importante diminuição da PA apenas no grupo SHR. A redução da PA foi acompanhada por bradicardia de repouso e ajuste induzido por treinamento específico das arteríolas esplênicas de hipertensos. A bradicardia de repouso é considerada um excelente marcador da adaptação ao treinamento físico em humanos e ratos.<sup>39-40</sup> Portanto, a bradicardia encontrada nos ratos treinados demonstra claramente a efetividade do protocolo de exercício usado neste estudo.

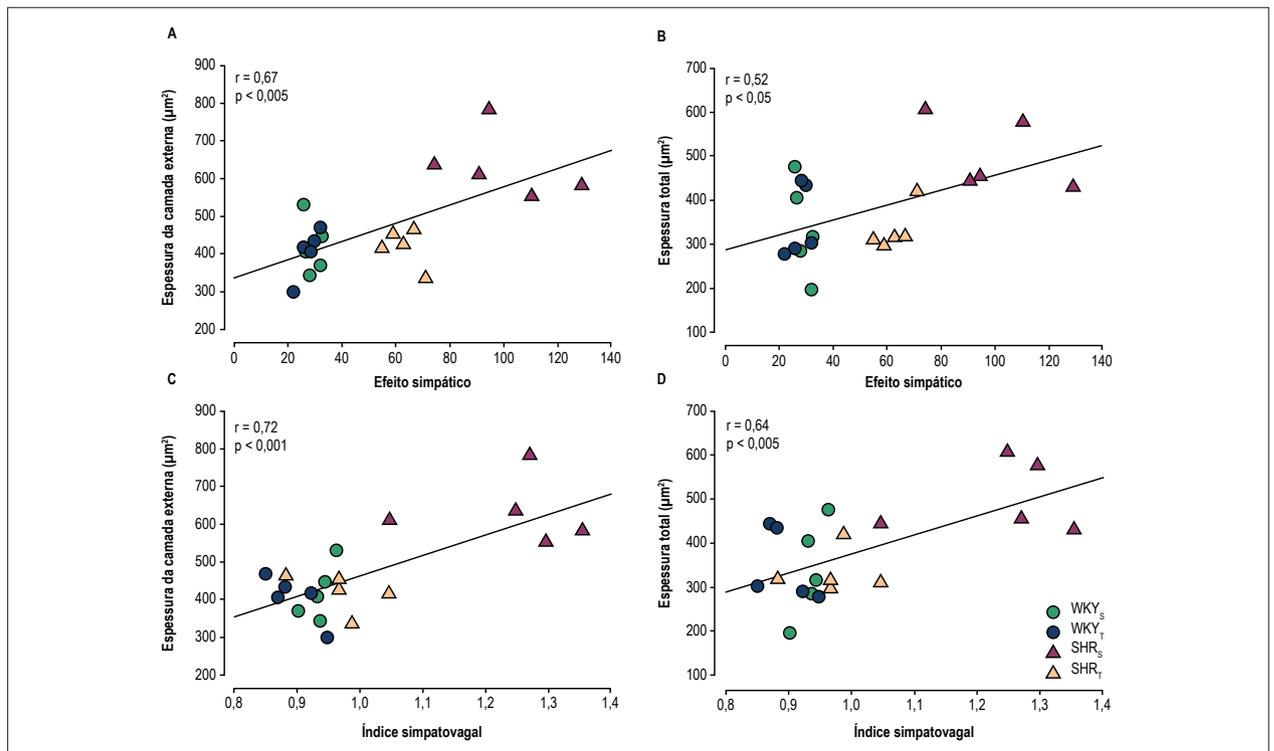


Figura 3 – Coeficiente de correlação entre efeito simpático e espessura da camada externa da parede (A), efeito simpático e espessura total (B), índice simpátovagal e espessura da camada externa da parede (C), índice simpátovagal e espessura total (D).

## Conclusão

Considerando-se nossos achados, podemos concluir que o treinamento físico foi eficaz para reduzir a PA e melhorar a morfometria arteriolar esplênica em ratos hipertensos. Tais dados sugerem fortemente que tal melhoria esteja associada com diminuição da atividade nervosa simpática. Além disso, a regressão da hipertrofia da arteríola esplênica é a resposta anatômica ao treinamento físico específico para o grupo SHR. Tais ajustes compensatórios, ao reduzirem a resistência local e aumentarem a capacidade física, contribuem para o efeito hipotensor induzido pelo treinamento observado em hipertensos.

## Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Barbosa Neto O; Obtenção de dados: Lemos MP, Sordi CC; Análise e interpretação dos dados: Lemos MP, Mota GR, Marocolo Júnior M, Sordi CC, Chriguer RS, Barbosa Neto O; Análise estatística: Lemos MP, Barbosa Neto O; Redação do manuscrito: Lemos MP; Revisão crítica do manuscrito quanto ao

conteúdo intelectual importante: Mota GR, Marocolo Júnior M, Sordi CC, Chriguer RS, Barbosa Neto O.

## Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

## Fontes de financiamento

O presente estudo foi parcialmente financiado pela Capes, CNPq e Fapemig.

## Vinculação acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

## Aprovação Ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pela Comissão de Ética em Experimentação Animal da Universidade Federal do Triângulo Mineiro sob o número de protocolo #271/2013.

## Referências

- Silvestre JS, Levy BL. [Hypertension: microvascular complications]. Arch Mal Coeur Vaiss. 2000;93(11 Suppl):1387-92. PMID: 11190285.
- Klag MJ, Whelton PK, Randall BL, Neaton JD, Brancati FL, Ford CE. Blood pressure and end-stage renal disease in men. N Engl J Med. 1996;334(1):13-18. doi: 10.1056/NEJM199601043340103.
- Preston RA, Singer I, Epstein M. Renal parenchymal hypertension: current concepts of pathogenesis and management. Arch Intern Med. 1996;156(6):602-11. doi: 10.1001/archinte.1996.00440060016002.
- Kincaid-Smith P. Clinical diagnosis of hypertensive nephrosclerosis. Nephrol Dial Transplant. 1999;14(9):2255-6. PMID: 10489246.

5. Cuspidi C, Sala C, Zanchetti A. Metabolic syndrome and target organ damage: role of blood pressure. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2008;6(5):731-43. doi: 10.1586/14779072.6.5.731.
6. Kristensen BO. Aspects of immunology and immunogenetics in human essential hypertension with special reference to vascular events. *J Hypertens.* 1984;2(5):571-9. PMID: 6396331.
7. Acampa M, Franchi M, Guideri F, Lamberti I, Bruni F, Pastorelli M, et al. Cardiac dysautonomia and arterial distensibility in essential hypertensives. *Auton Neurosci.* 2009;146(1-2):102-5. doi: 10.1016/j.autneu.2008.11.009.
8. Kramer JM, Beatty JA, Plowey ED, Waldrop TG. Exercise and hypertension: a model for central neural plasticity. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2002;29(1-2):122-6. doi: 10.1046/j.1440-1681.2002.03610X.
9. Gando Y, Yamamoto K, Murakami H, Ohmori Y, Kawakami R, Sanada K, et al. Longer time spent in light physical activity is associated with reduced arterial stiffness in older adults. *Hypertension.* 2010;56(3):540-6. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.156331.
10. Barbosa Neto O, Abate DT, Marocolo Júnior M, Mota GR, Orsatti FL, Rossi e Silva RC, et al. Exercise training improves cardiovascular autonomic activity and attenuates renal damage in spontaneously hypertensive rats. *J Sports Sci Med.* 2013;12(1):52-9. PMID: 24149725.
11. Higa-Taniguchi KT, Silva FC, Silva HM, Michelini LC, Stern JE. Exercise training-induced remodeling of paraventricular nucleus (nor)adrenergic innervation in normotensive and hypertensive rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2007;292(4):R1717-27. doi: 10.1152/ajpregu.00613.2006.
12. Gutkowska J, Aliou Y, Lavoie JL, Gaab K, Jankowski M, Broderick TL. Oxytocin decreases diurnal and nocturnal arterial blood pressure in the conscious unrestrained spontaneously hypertensive rat. *Pathophysiology.* 2016;2(2):111-21. doi: 10.1016/j.pathophys.2016.03.003.
13. Seo TB, Han LS, Yoon JH, Hong KE, Yoon SJ, Namsung UK. Involvement of Cdc2 in axonal regeneration enhanced by exercise training in rats. *Med Sci Sports Exerc.* 2006;38(7):1267-76. doi: 10.1249/01.mss.0000227311.00976.68.
14. Gobatto CA, de Mello MA, Sibuya CY, de Azevedo JR, dos Santos LA, Kokubun E. Maximal lactate steady state in rats submitted to swimming exercise. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol.* 2001;130(1):21-7. PMID: 11672680.
15. Silva FC, Guidine PA, Ribeiro MF, Fernandes LG, Xavier CH, de Menezes RC, et al. Malnutrition alters the cardiovascular responses induced by central injection of tityustoxinin Fischer rats. *Toxicol.* 2013 Dec 15;76:343-9. doi: 10.1016/j.toxicol.2013.09.015.
16. Goldberger JJ. Sympathovagal balance: how should we measure it? *Am J Physiol.* 1999;276(4 pt 2):H1273-80. PMID: 10199852.
17. Melo RM, Martinho E Jr, Michelini LC. Training-induced, pressure-lowering effect in SHR wide effects on circulatory profile of exercised and nonexercised muscles. *Hypertension.* 2003;42(4):851-7. doi: 10.1161/01.HYP.0000086201.27420.33.
18. Folkow B. Physiological aspects of primary hypertension. *Physiol Rev.* 1982;62(2):347-504. PMID: 6461865.
19. Levy BI, Ambrosio G, Pries AR, Struijker-Boudier HA. Microcirculation in hypertension: a new target for treatment? *Circulation.* 2001;104(6):735-40. doi: <https://doi.org/10.1161/hc3101.091158>.
20. Mulvany MJ. Small artery remodeling and significance in the development of hypertension. *News Physiol Sci.* 2002 Jun;17:105-9. doi: 10.1152/nips.01366.2001.
21. Amaral SL, Zorn TM, Michelini LC. Exercise training normalizes wall-to-lumen ratio of the gracilis muscle arterioles and reduces pressure in spontaneously hypertensive rats. *J Hypertens.* 2000;18(11):1563-72. PMID: 11081768.
22. Pauletto P, Scannapieco G, Pessina AC. Sympathetic drive and vascular damage in hypertension and atherosclerosis. *Hypertension.* 1991;17(4 Suppl):III75-81. PMID: 2013498.
23. Intengan HD, Schiffrin EL. Structure and mechanical properties of resistance arteries in hypertension: role of adhesion molecules and extracellular matrix determinants. *Hypertension.* 2000;36(3):312-8. PMID: 10988257.
24. Laurent S, Boutouyrie P, Lacolley P. Structural and genetic bases of arterial stiffness. *Hypertension.* 2005;45(6):1050-5. doi: 10.1161/01.HYP.0000164580.39991.3d.
25. Laurent S, Briet M, Boutouyrie P. Large and small artery cross-talk and recent morbidity-mortality trials in hypertension. *Hypertension.* 2009;54(2):388-92. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.133116.
26. Yasmin, O'Shaughnessy KM. Genetics of arterial structure and function: towards new biomarkers for aortic stiffness? *Clin Sci (Lond).* 2008;114(11):661-77. doi: 10.1042/CS20070369.
27. Martinez-Lemus LA, Hill MA, Meininger GA. The plastic nature of the vascular wall: a continuum of remodeling events contributing to control of arteriolar diameter and structure. *Physiology (Bethesda).* 2009 Feb;24:45-57. doi: 10.1152/physiol.00029.2008.
28. Cheng C, Daskalakis C, Falkner B. Alterations in capillary morphology are found in mild blood pressure elevation. *J Hypertens.* 2010;28(11):2258-66. doi: 10.1097/HJH.0b013e32833e113b.
29. Cornelissen VA, Fagard RH. Effects of endurance training on blood pressure, blood pressure-regulating mechanisms, and cardiovascular risk factors. *Hypertension.* 2005;46(4):667-75. doi: 10.1161/01.HYP.0000184225.05629.51.
30. Zucker IH, Patel KP, Schultz HD, Li YF, Wang W, Pliquet RU. Exercise training and sympathetic regulation in experimental heart failure. *Exerc Sport Sci Rev.* 2004;32(3):107-11. PMID: 15243206. Erratum in: *Exerc Sport Sci Rev.* 2004;32(4):191.
31. Iwasaki KI, Zhang R, Zuckerman JH, Levine BD. Dose-response relationship of the cardiovascular adaptation to endurance training in healthy adults: How much training for what benefit? *J Appl Physiol* (1985). 2003;95(4):1575-83. doi: 10.1152/jappphysiol.00482.2003.
32. Roveda F, Middlekauff HR, Rondon MU, Reis SF, Souza M, Nastari L, et al. The effects of exercise training on sympathetic neural activation in advanced heart failure: a randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42(5):854-60. doi: [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(03\)00831-3](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(03)00831-3).
33. Collins HL, Rodenbaugh DW, DiCarlo SE. Daily exercise attenuates the development of arterial blood pressure related cardiovascular risk factors in hypertensive rats. *Clin Exp Hypertens.* 2000;22(2):193-202. PMID: 10744359.
34. Kramer JM, Beatty JA, Plowey ED, Waldrop TG. Exercise and hypertension: a model for central neural plasticity. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2002;29(1-2):122-6. doi: 10.1046/j.1440.1681.2002.036.10X.
35. Gando Y, Yamamoto K, Murakami H, Ohmori Y, Kawakami R, Sanada K, et al. Longer time spent in light physical activity is associated with reduced arterial stiffness in older adults. *Hypertension.* 2010;56(3):540-6. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.156331.
36. Thijssen DH, Maiorana AJ, O'Driscoll C, Cable NT, Hopman MT, Green DJ. Impact of inactivity and exercise on the vasculature in humans. *Eur J Appl Physiol.* 2010;108(5):845-75. doi: 10.1007/s00421-009-1260-x.
37. Abate DT, Barbosa Neto O, Rossi e Silva RC, Faleiros AC, Correa RR, da Silva VJ, et al. Exercise-training reduced blood pressure and improve placental vascularization in pregnant spontaneously hypertensive rats – pilot study. *Fetal Pediatr Pathol.* 2012;31(6):423-31. doi: 10.3109/15513815.2012.659535.
38. Meredith IT, Jennings GL, Esler MD, Dewar EM, Bruce AM, Fazio VA. Time-course of the antihypertensive and autonomic effects of regular endurance exercise in human subjects. *J Hypertens.* 1990;8(9):859-66. PMID: 2172376.
39. Negrão CE, Irigoyen MC, Moreira ED, Brum PC, Freire PM, Krieger EM. Effect of exercise training on RSNA, baroreflex control and blood pressure responsiveness. *Am J Physiol.* 1993;265(2 Pt 2):R365-70. PMID: 8368390.
40. Gava NS, Vêras-Silva AS, Negrão CE, Krieger EM. Low-intensity exercise training attenuates cardiac beta-adrenergic tone during exercise in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension.* 1995;26(6 Pt 2):1129-33. doi: <https://doi.org/10.1161/01.HYP.26.6.1129>.

