

O Exercício Físico Atenua o Déficit Autonômico Cardíaco Induzido pelo Bloqueio da Síntese do Óxido Nítrico

Physical Exercise Attenuates the Cardiac Autonomic Deficit Induced by Nitric Oxide Synthesis Blockade

Bruno Rafael Orsini Rossi, Denise Mazer, Larissa Christina Rossit Silveira, Cynthia Pelegrino Jacinto, Thaísa Helena Roseli Di Sacco, João Henrique Dutra Blanco, Evandro José Cesarino, Hugo Celso Dutra de Souza

Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, SP - Brasil

Resumo

Fundamento: O bloqueio da síntese do óxido nítrico (NO) é caracterizado pelo aumento da atividade simpática cardíaca, e o treinamento físico promove a redução da atividade simpática.

Objetivo: Investigamos o efeito do bloqueio da síntese do NO sobre o controle autonômico cardiovascular em ratos submetidos ao exercício aeróbico durante dez semanas.

Métodos: Ratos wistar foram divididos em quatro grupos: controle tratados com ração e água *ad libitum* durante dez semanas (RC); controle tratados com N^G-nitro-L-arginine methyl ester (L-NAME) na última semana (RCL); treinados durante dez semanas em esteira motorizada (RT); treinados por dez semanas e tratados com L-NAME na última semana (RTL). O controle autonômico cardiovascular foi investigado em todos os grupos com a utilização de duplo bloqueio com metilatropina e propranolol, e análise da variabilidade.

Resultados: Os grupos RCL e RTL apresentaram hipertensão. O grupo RCL apresentou taquicardia e predomínio do tônus simpático na determinação da FC após o bloqueio autonômico farmacológico. O grupo RT apresentou bradicardia e menor frequência cardíaca (FC) intrínseca em relação aos demais. A avaliação da variabilidade da FC mostrou menores valores absolutos e normalizados na banda de baixa frequência (BF) no grupo RCL. Por sua vez, o grupo RTL apresentou elevação na banda de BF em valores absolutos. A análise da variabilidade da PAS mostrou que os grupos RCL e RTL apresentaram maiores valores na banda de BF.

Conclusão: O exercício físico prévio impediu o déficit no controle autonômico cardíaco induzido pelo tratamento com L-NAME, no entanto não impediu o aumento na variabilidade da PAS. (Arq Bras Cardiol 2009;92(1):31-38)

Palavras-chave: Exercício, óxido nítrico, hipertensão.

Summary

Background: The nitric oxide (NO) synthesis blockade is characterized by an increase in the cardiac sympathetic activity and the physical training promotes the decrease in the sympathetic activity.

Objective: We investigated the effect of the NO synthesis blockade on the autonomic cardiovascular control in rats submitted to aerobic exercises during a 10-week period.

Methods: Male Wistar rats were divided in four groups: control rats, treated with chow food and water *ad libitum* for 10 weeks (CR); control rats, treated with N^G-nitro-L-arginine methyl ester (L-NAME) during the last week (CRL); rats trained during 10 weeks on an electrical treadmill (TR); rats trained for 10 weeks and treated with L-NAME during the last week (TRL). The autonomic cardiovascular control was investigated in all groups with the use of a double blockade with methylatropine and propranolol and analysis of variability.

Results: The CRL and TRL groups presented hypertension. The CRL group presented tachycardia and predominance of the sympathetic tonus in heart rate (HR) measurement after the pharmacological autonomic blockade. The TR group presented bradycardia and lower intrinsic HR when compared to the others. The evaluation of the HR variability showed lower absolute and normalized values in the low frequency (LF) band in the CRL group. On the other hand, the TRL presented an increase in the LF band in absolute values. The analysis of variability of the systemic arterial pressure (SAP) showed that the CRL and TRL groups presented higher values in the LF band.

Conclusion: The previous physical exercise prevented the deficit in the autonomic cardiac control induced by the treatment with L-NAME, but did not prevent the increase in the SAP variability. (Arq Bras Cardiol 2009;92(1):29-36)

Key words: Exercise; nitric oxide; hypertension.

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

Correspondência: Hugo Celso Dutra de Souza •

Rua Luís Basso, 130 - Jardim Recreio - 14040-150 - Ribeirão Preto, SP - Brasil

E-mail: hugocds@fmrp.usp.br

Artigo enviado em 30/10/07; revisado recebido em 06/03/08; aceito em 10/03/08.

Introdução

Os análogos da L-arginina, como o N^G-monomethyl-L-arginine (L-NMMA) ou N^G-nitro-L-arginine methyl ester (L-NAME), promovem elevada e sustentada hipertensão arterial e têm sido muito utilizados como modelo experimental de hipertensão¹. A hipertensão ocorre porque esses análogos competem com a L-arginina endotelial, impedindo a ação do óxido nítrico sintase endotelial (eNOS) e resultando na diminuição substancial da produção do óxido nítrico (NO)². Entretanto, o aumento na pressão arterial (PA) não é somente consequência da retirada da ação vasodilatadora do NO, mas também derivada da retirada da sua influência sobre os sítios do controle autonômico cardiovascular, promovendo o aumento da atividade simpática. Essa afirmação é baseada em estudos com animais experimentais que mostraram o aumento na atividade simpática após o bloqueio da síntese do NO^{3,4}. Verificou-se também o predomínio do componente autonômico simpático sobre o componente vagal, associado à diminuição da sensibilidade barorreflexa após o bloqueio da síntese do NO⁵. Em humanos, foi observada a elevação da atividade simpática em situações patológicas como hipertensão arterial, muitas vezes associada à disfunção endotelial com conseqüente diminuição da atividade da eNOS⁶⁻⁸.

Por sua vez, muitos estudos evidenciaram que a realização de exercícios físicos também influencia o controle autonômico cardiovascular. Foi mostrado que ratos submetidos ao treinamento com exercícios físicos aeróbios apresentavam diminuição na frequência cardíaca (FC) basal, frequência cardíaca intrínseca (FCI), aumento no tônus vagal e diminuição do tônus simpático cardíaco. Além disso, observou-se também a melhora na sensibilidade barorreflexa, representada pela maior resposta taquicárdica reflexa à hipotensão induzida⁹⁻¹¹. Associado a esses efeitos, o exercício físico também parece reduzir os valores da PA e aumentar os níveis de liberação e atividade do NO¹².

No contexto clínico, também foi demonstrado que o treinamento físico melhora a função autonômica cardiovascular e vasodilatadora endotelial de modo sistêmico, promovendo efeitos benéficos cardíacos e vasculares^{13,14}. Esses benefícios, entre diversas causas, também estariam relacionados com a maior produção do NO¹⁵.

Por sua vez, a realização periódica de exercícios físicos tem sido utilizada como prevenção e terapia anti-hipertensiva, atenuando os valores da PA e reduzindo os efeitos dos fatores de risco para doenças cardiovasculares, inclusive autonômicos⁸. Contudo, os mecanismos envolvidos nesse processo ainda não estão totalmente elucidados. Portanto, o objetivo do presente estudo foi investigar o efeito do exercício físico prévio sobre as adaptações autonômicas cardíacas e vasculares em ratos submetidos ao modelo de hipertensão arterial induzida pelo bloqueio da síntese do NO. Para tanto, o presente estudo utilizou duas abordagens: a avaliação farmacológica do tônus autonômico e a análise da variabilidade da FC e PA por meio da análise espectral.

Métodos

Todos os procedimentos experimentais envolvidos neste estudo foram aprovados pelo Comitê de Ética para pesquisa

com animais da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.

Animais

Ratos wistar machos (150-180 g) foram colocados em caixas individuais sob condições de temperatura controlada (21°C) e ciclo claro/escuro de 12 horas. Os animais foram divididos em quatro grupos experimentais:

1. Grupo de ratos-controle tratados com ração e água *ad libitum* durante dez semanas (grupo RC; n = 14).
2. Grupo de ratos-controle submetidos ao tratamento com L-NAME dissolvido na água de beber (70 mg/kg) durante a última (décima) semana (grupo RCL; n = 14).
3. Grupo de ratos treinados em esteira motorizada durante dez semanas (grupo RT; n = 14).
4. Grupo de ratos treinados durante dez semanas e tratados na última semana com L-NAME dissolvido na água de beber (grupo RTL; n = 14).

Treinamento físico

Os animais dos grupos treinados foram submetidos ao protocolo de exercício aeróbio por meio de marcha forçada em esteira motorizada (Insight modelo EP-131, Ribeirão Preto, SP, Brasil) durante dez semanas. A esteira possuía seis baias individuais com altura de 15 cm, largura interna de 10 cm e comprimento de 50 cm. O treinamento foi realizado com a esteira a 0° de inclinação, velocidade de 25 m/s, cinco dias por semana.

Protocolo experimental

- *Procedimento cirúrgico* - No sexto dia da última semana, sob anestesia de tribromoethanol (250 mg/kg, i.p), todos os animais tiveram implantados, na artéria e veia femorais, cateteres (PE-50 soldado ao PE-10) preenchidos com solução salina e heparina (500 IU/ml) que eram exteriorizados na região posterior do pescoço do animal.

- *Registro da pressão arterial (PA) e frequência cardíaca (FC)* - Vinte e quatro horas após o procedimento cirúrgico, a PA e FC foram registradas por meio do sistema digital de aquisição de sinais biológicos que era composto por um transdutor de pressão (ADInstruments, Austrália - MLT0380) e amplificador de sinais (ADInstruments, Austrália - ML110) acoplado ao sistema de aquisição computadorizado (ADInstruments, Austrália - PowerLab 8/30). Durante o procedimento experimental, a pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica, pressão arterial média (PAM) e a FC eram derivadas da PA pulsátil por meio de um software (PowerLab - Chart5 - ADInstruments, Austrália).

- *Tônus simpátovagal e frequência cardíaca intrínseca de marca-passo (FCI)* - Em todos os grupos experimentais, administram-se metilatropina (4 mg/kg) e propranolol (5 mg/kg), por meio do cateter na veia femoral, para bloquear a influência vagal e simpática sobre o coração. Após o período de registro basal de 40 minutos, a metilatropina era injetada (n=7), e a PA, PAM e FC eram registradas durante 15 minutos para avaliar o efeito do bloqueio vagal sobre a FC. Em seguida, o propranolol era injetado no mesmo animal e

a FC era registrada por mais 15 minutos para determinar a FCI. Em outro subgrupo de animais (n=7), a seqüência era invertida para propranolol/metilatropina, seguindo o mesmo procedimento de registro (15/15 minutos) para cada droga. Os dados obtidos nas seqüências metilatropina/propranolol e propranolol/metilatropina foram somados (n=14, em cada grupo) para obter a FC basal (antes da injeção das drogas) e a FCI.

• *Variabilidade da freqüência cardíaca (VFC) e pressão arterial sistólica (PAS)* - A análise da variabilidade da FC e PAS foi realizada sobre o registro basal de 40 minutos obtidos antes do bloqueio farmacológico com metilatropina e propranolol. Para tanto, foram obtidos os pontos de inflexão, ciclo a ciclo, do pulso arterial, determinando os valores sistólicos da PA. A série temporal dos intervalos de pulso (IP) foi gerada a partir do sinal pulsátil da PAS, medindo-se o tempo entre os picos sistólicos adjacentes, batimento a batimento. As séries temporais geradas do IP e da PAS foram divididas em segmentos contínuos de 300 batimentos, com sobreposição de 50% entre os segmentos adjacentes. Após o cálculo das médias e da variância de cada segmento, esses foram submetidos à análise espectral por meio do método auto-regressivo, conforme descrito na literatura^{16,17}. A modelagem dos componentes oscilatórios presente nos segmentos estacionários das séries temporais da PAS e do IP foi calculada baseada no recurso de Levinson-Durbin, com o modelo escolhido de acordo com os critérios de Akaike¹⁶. Esse procedimento permite a quantificação automática do eixo da freqüência e da potência de cada componente oscilatório relevante, presentes nas séries

temporais. Os componentes oscilatórios foram classificados em: muito baixa freqüência (MBF: 0,01-0,20 Hz), baixa freqüência (BF: 0,20-0,75 Hz) e alta freqüência (AF: 0,75-2,50 Hz). A potência das oscilações de BF e AF da VFC também foi expressa em unidades normalizadas, obtida pelo cálculo da razão entre o valor da potência da banda, BF ou HF, e pela potência total após a subtração dos valores de MBF. O procedimento de normalização foi realizado para minimizar as variações da potência total nos valores absolutos dos componentes de LF e HF^{16,17}.

Análise estatística

Os resultados foram apresentados como MÉDIA ± EPM. A avaliação das variáveis normais homocedásticas foi feita utilizando-se a análise de variância ANOVA associada ao *post-hoc* teste de Tukey. Foram consideradas estatisticamente significantes as diferenças em que *p* era menor que 5% (*p* < 0,05).

Resultados

A tabela 1 mostra os valores hemodinâmicos obtidos referentes à PAM e FC basal de todos os grupos estudados. Os grupos RCL e RTL apresentaram-se hipertensos em relação aos grupos RC e RT. Quanto à FC basal, o grupo RCL apresentou-se taquicárdico, enquanto o grupo RT apresentou-se bradicárdico em relação aos demais. Os valores do bloqueio autônômico farmacológico com metilatropina e propranolol, apresentados na figura 1 e tabela 1, mostram o predomínio simpático

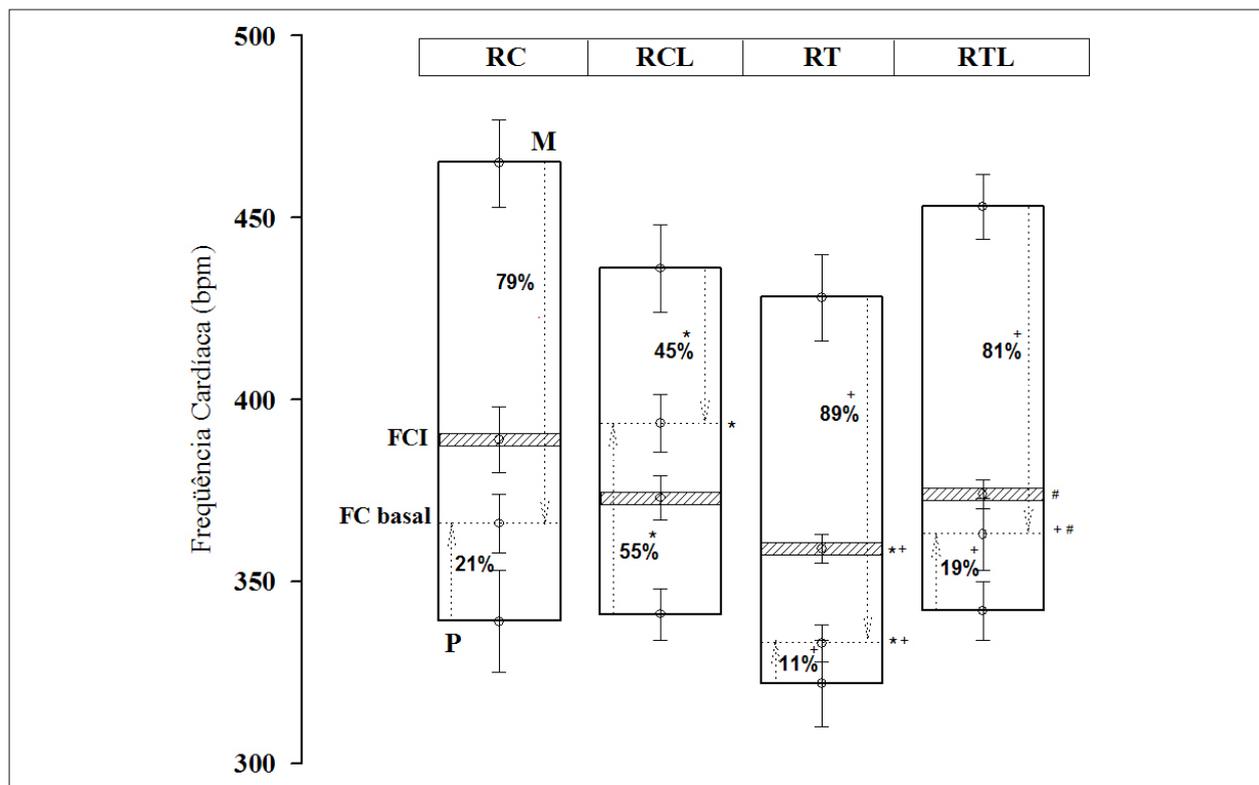


Fig. 1 - Gráfico de barras mostrando a frequência cardíaca basal (FC) (linha tracejada), frequência cardíaca intrínseca (FCI) (linhas inclinadas) e variações na FC (Δ FC) antes e após a injeção de metilatropina (M) e propranolol (P) em ratos-controle (RC), ratos-controle L-NAME (RCL), treinados (RT) e treinados L-NAME (RTL). * *P* < 0, 05 vs RC; + *P* < 0,05 vs RCL; # *P* < 0,05 vs RT.

Tabela 1 - Valores basais (média ± EPM.) da frequência cardíaca (FC), pressão arterial (PA) média e dos valores da FC após o bloqueio farmacológico dos componentes autonômicos, parassimpático (metilatropina) e simpático (propranolol), em ratos não anestesiados

	Controle		Treinado	
	RC (N = 14)	RCL (N = 14)	RT (N = 14)	RTL (N = 14)
Valores basais				
FC basal, bpm	366 ± 8	393 ± 8*	333 ± 5*+	363 ± 9+ #
PA média, mmHg	101 ± 2	144 ± 4*	94 ± 3+	137 ± 4* #
Controle autonômico tônico				
FC intrínseca, bpm	389 ± 8	373 ± 6	359 ± 4*+	374 ± 4 #
Metilatropina, bpm	465 ± 12	436 ± 12	428 ± 12*	453 ± 9
Propranolol, bpm	339 ± 14	341 ± 7	322 ± 12	342 ± 8

RC - ratos-controle; RCL - ratos-controle L-NAME; RT - ratos treinados; RTL - ratos treinados L-NAME. Todos os valores estão expressos com médias ± EPM. *P < 0,05 vs ratos-controle (RC); +P < 0,05 vs ratos-controle L-NAME (RCL); #P < 0,05 vs ratos treinados (RT).

sobre o vago na determinação da FC basal no grupo RCL, ao contrário dos demais grupos que apresentaram o predomínio vagal. Verifica-se também menor FCI no grupo RT.

A figura 2 e a tabela 2 mostram a média dos resultados da análise da VFC de todos os grupos estudados. A análise da VFC indica que o grupo RT apresentou maior variância total que os grupos RC e RCL. Também mostra que o grupo RCL apresentou menores valores absolutos e normalizados nas oscilações de baixa frequência (BF: 0,2-0,75Hz) quando comparado aos outros grupos. Por sua vez, o grupo RTL apresentou maiores oscilações na banda de BF, entretanto somente em valores absolutos. Este último também apresentou, em valores absolutos, maiores oscilações de AF em relação ao grupo RCL. Por sua vez, a figura 3 e a tabela 2 mostram a média dos resultados da análise da variabilidade da PAS em todos os grupos. A análise da variabilidade da PAS mostrou que os grupos tratados com L-NAME, RCL e RTL apresentaram maiores valores na variância total e nas oscilações da banda de BF em relação aos grupos não-tratados, RC e RT. A figura 4 apresenta os espectros representativos da VFC (intervalo de pulso) e da PAS de um animal de cada grupo, o que foi realizado por meio do método auto-regressivo.

Discussão

O exercício físico aeróbio tem sido amplamente utilizado como terapia anti-hipertensiva não-farmacológica, atenuando os valores da PA e reduzindo o risco de doenças metabólicas e cardiovasculares, muitas vezes associadas à disfunção endotelial e diminuição da atividade da eNOS¹³⁻¹⁵.

Em nosso estudo, o treinamento físico aeróbio em esteira motorizada não foi capaz de inibir ou atenuar a elevação da PA decorrente da inibição da síntese do NO. Por sua vez, alguns estudos mostraram que o treinamento aeróbio promoveria redução nos valores de PA em animais tratados

cronicamente com L-NAME. Essa redução estaria associada ao aumento da atividade da eNOS e, conseqüentemente, aumento na disponibilidade do NO^{12,18}. A não-atenuação da PA, observada em nosso estudo, pode estar associada às diferenças metodológicas, como o período de tratamento (7 dias) e dosagem do L-NAME (70 mg/kg), tempo (10 semanas) e intensidade (25 m/s) de treinamento. Contudo, é evidente, em nosso estudo, que o treinamento físico prévio promoveu adaptações, principalmente sobre o controle cardíaco.

O bloqueio da síntese do NO com L-NAME também promove importantes alterações no controle autonômico cardiovascular. Entre elas, destaca-se a inversão no balanço autonômico cardíaco, com o predomínio simpático⁵. Nossos resultados demonstraram que o treinamento físico prévio, durante dez semanas, impede a inversão do balanço autonômico cardíaco em conseqüência do bloqueio da síntese do NO por uma semana (décima), preservando o predomínio vagal. Por sua vez, o treinamento físico não preveniu o aumento na variabilidade da PA, caracterizada pela elevada oscilação na banda BF da PAS.

O tratamento dos animais não-treinados (RCL) com L-NAME promoveu proeminente taquicardia que parece ser atribuída à elevada influência simpática, uma vez que a FCI não diferiu do grupo controle não-tratado (RC). Os animais treinados e tratados com L-NAME (RTL), por sua vez, não apresentaram taquicardia, mas, sim, bradicardia como a apresentada pelo grupo de animais somente treinados. Esses achados indicam que o treinamento físico prévio foi efetivo em atenuar a taquicardia induzida pelo tratamento com L-NAME, uma vez que esses animais apresentaram a FC basal e a FCI semelhantes ao grupo controle. Esse fato se deve, possivelmente, ao efeito do exercício físico em prevenir o aumento da influência simpática cardíaca induzida pela deficiência do NO^{5,18}. Observou-se, no grupo de animais somente treinados, proeminente bradicardia basal associada à redução da FCI. Essa bradicardia parece ser causada por alguns mecanismos, inclusive com a participação do NO. Alguns estudos têm mostrado que o NO aumentaria a resposta da FC à estimulação vagal, tanto *in vitro*¹⁹ como *in vivo*²⁰. Essa resposta envolveria, possivelmente, uma via NO-GMPC, facilitando a transmissão cardíaca colinérgica. Essa facilitação também poderia ser co-responsável pela bradicardia após o treinamento físico aeróbio²¹. Em estudo posterior foi demonstrado que a transferência gênica da NOS neuronal (nNOS), dentro da parede atrial, acompanhava o fenótipo vagal induzido pelo exercício, sugerindo que a nNOS poderia ser a chave para o aumento da função cardíaca vagal²². Contudo, contrariando essa teoria, um estudo demonstrou que as alterações encontradas na automaticidade e na condução do impulso do nodo sinusal, provocadas pelo treinamento de atletas de *endurance*, seriam atribuídas à fisiologia intrínseca do coração, e não às influências autonômicas^{9,22,23}. Portanto, a bradicardia basal observada no grupo de animais treinados pode ser atribuída, principalmente, à diminuição da FCI de marca-passo, uma vez que não observamos alterações no comportamento autonômico nesse grupo.

Em relação ao controle autonômico, o presente estudo mostrou na avaliação farmacológica e na análise da VFC

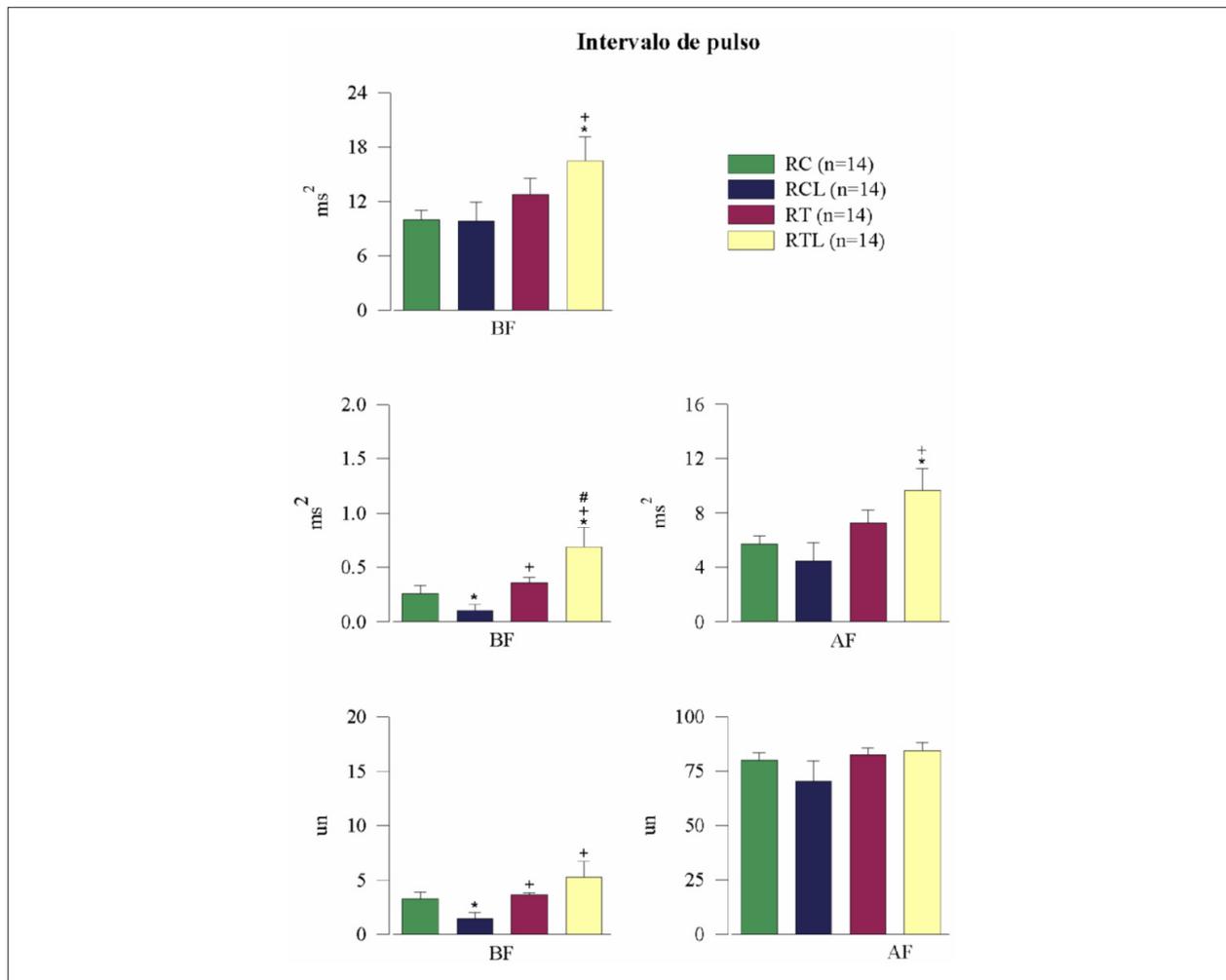


Fig. 2 - Os gráficos de barras mostram a variância total do intervalo de pulso da frequência cardíaca. A potência espectral das oscilações de baixa (BF) e alta frequência (AF) em valores absolutos (ms²) e unidades normalizadas (un) nos ratos-controle (RC), ratos-controle L-NAME (RCL), treinados (RT) e treinados L-NAME (RTL). * P < 0,05 vs RC; + P < 0,05 vs RCL; # P < 0,05 vs RT.

que o treinamento físico prévio atenua ou até impede as alterações no balanço autonômico cardíaco induzidas pelo bloqueio da síntese do NO. Na avaliação farmacológica, o tônus autonômico cardíaco manteve o predomínio do componente vagal sobre o componente autonômico simpático na determinação da FC basal, ao contrário do predomínio simpático observado nos animais não-treinados e tratados com L-NAME. No caso da avaliação da VFC, o treinamento físico prévio também foi o responsável em atenuar grande parte das alterações encontradas após o bloqueio da síntese do NO. Nesse caso, em especial, observou-se que as oscilações de BF estavam reduzidas nos animais controle tratados com L-NAME e que o treinamento físico prévio impediu essa redução. Esse paradoxo, em que o possível aumento na atividade simpática, promovendo taquicardia nos animais hipertensos tratados com L-NAME, estaria associado com a diminuição nas oscilações de BF na VFC já foi observado anteriormente, tanto em ratos⁵ quanto em outras situações com humanos que apresentavam aumento da atividade simpática, como exercício físico

pesado²⁴ ou falência cardíaca severa²⁵. Nessas situações, quando os mecanismos fisiológicos são mobilizados na sua capacidade máxima para manter a homeostase, o sistema cardiovascular não apresentaria reserva para manter sua variabilidade. De fato, a causa da redução nas oscilações de BF na VFC nesse modelo de hipertensão ainda é desconhecida, entretanto tem sido sugerido que o aumento na atividade simpática, associado às anormalidades na modulação autonômica central, a deficiência na regulação barorreflexa arterial e as alterações na sensibilidade cardíaca às catecolaminas podem ser os responsáveis pela redução das oscilações de BF na VFC^{5,25}.

O predomínio simpático, observado na análise farmacológica do tônus autonômico, e a redução nas oscilações de BF na VFC parecem refletir os efeitos da inibição da síntese do NO, principalmente no sistema nervoso central. Essa afirmação baseia-se em estudos anteriores que demonstraram que o NO atuaria em sítios centrais do controle autonômico cardiovascular. Esses estudos, realizados em diferentes espécies, sugerem que o NO influenciaria

Tabela 2 - Parâmetros espectrais do intervalo de pulso (IP) e pressão arterial sistólica (PAS) calculados das séries temporais utilizando a análise espectral auto-regressiva

	Controle		Treinado	
	RC (N = 14)	RCL (N = 14)	RT (N = 14)	RTL (N = 14)
Valores basais				
IP, ms	0,164 ± 0,004	0,153 ± 0,003*	0,181 ± 0,003**	0,167 ± 0,004* #
PAS, mmHg	115 ± 3	154 ± 4*	108 ± 2*	151 ± 4**
Parâmetros espectrais; IP				
Variância, ms ²	9,92 ± 1,11	9,76 ± 2,09*	12,71 ± 1,83	16,45 ± 2,62* #
BF, ms ²	0,26 ± 0,07	0,10 ± 0,05*	0,36 ± 0,05*	0,69 ± 0,19* #
BF, un	3,29 ± 0,59	1,45 ± 0,58*	3,62 ± 0,23*	5,24 ± 1,47*
AF, ms ²	5,71 ± 0,56	4,45 ± 1,36*	7,24 ± 0,96	9,63 ± 1,62* #
AF, un	79,89 ± 3,34	70,20 ± 9,49	82,36 ± 3,12**	84,38 ± 3,61**
BF/AF	0,18 ± 0,022	0,19 ± 0,089	0,15 ± 0,047	0,14 ± 0,028
Parâmetros espectrais; PAS				
Variância, mmHg ²	12,2 ± 1,57	22,7 ± 5,25*	12,55 ± 1,50*	23,1 ± 1,90* #
BF, mmHg ²	7,73 ± 1,96	20,1 ± 5,13*	9,19 ± 1,30*	19,75 ± 1,65* #
AF, mmHg ²	1,43 ± 0,35	1,35 ± 0,32	1,44 ± 0,16	1,70 ± 0,19

Todos os valores estão expressos com médias ± EPM. *P < 0,05 vs ratos-controle (RC); *P < 0,05 vs ratos-controle L-NAME (RCL); #P < 0,05 vs ratos treinados (RT); "un" - indica unidades normalizadas.

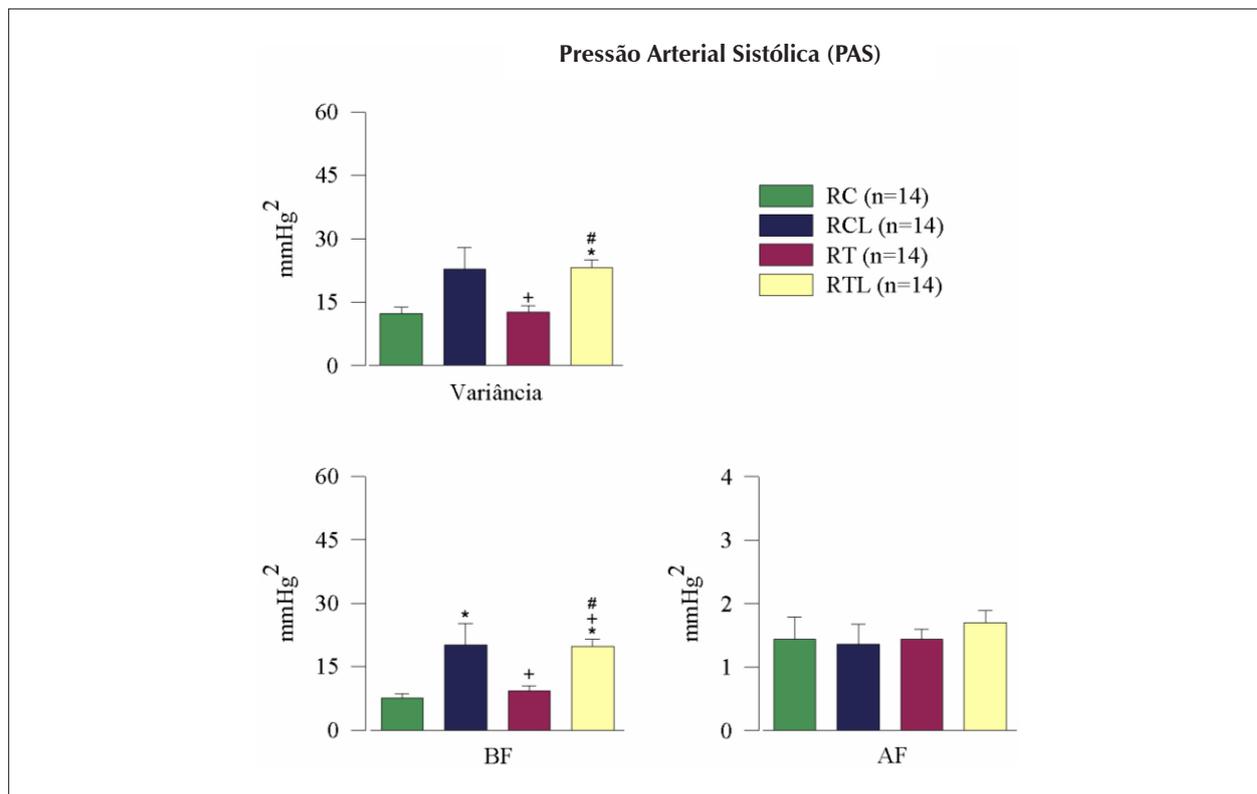


Fig. 3 - Os gráficos de barras mostram a variância total da pressão arterial sistólica (PAS). A potência espectral das oscilações de baixa (BF) e alta frequência (AF) em valores absolutos (mmHg²) nos ratos-controle (RC), ratos-controle L-NAME (RCL), treinados (RT) e treinados L-NAME (RTL). * P < 0,05 vs RC; * P < 0,05 vs RCL; # P < 0,05 vs RT.

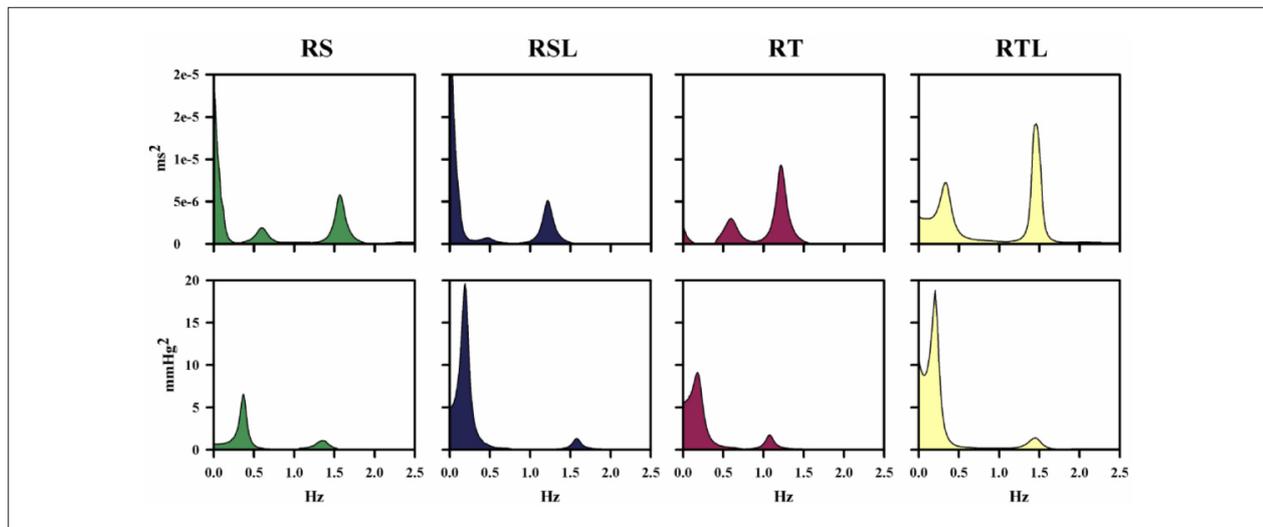


Fig. 4 - Exemplos de espectros representativos calculados das séries de intervalo de pulso (ms^2) e da pressão arterial ($mmHg^2$) dos ratos-controle (RC), ratos-controle L-NAME (RCL), treinados (RT) e treinados L-NAME (RTL).

o processamento das informações advindas da aferência barorreceptora, principalmente no núcleo do trato solitário (NTS) e na medula ventrolateral rostral (RVLM)²⁶⁻²⁹. Um estudo em ratos anestesiados mostrou que a infusão intravenosa de L-NAME reduzia a descarga neuronal do NT²⁶ e que microinjeções unilaterais de L-arginina, também no NTS, produziam proeminente resposta depressora neuronal, bradicardia e redução da atividade do nervo simpático renal²⁷. Por sua vez, microinjeções de L-NAME ou L-NMMA dentro do RVLM de ratos e gatos promoviam o aumento da PA^{28,29}. Quando o barorreflexo foi avaliado, demonstrou-se que tanto a microinjeção de L-NAME em sítios centrais de controle cardiovascular³⁰ quanto a sua administração sistêmica promoviam redução na sensibilidade do barorreflexo⁵.

Nossos achados demonstraram que o exercício físico prévio reduz o prejuízo no controle autonômico cardíaco induzido pela deficiência do NO. Os mecanismos responsáveis por esse efeito ainda são incertos, porém é notório que o exercício físico, principalmente o aeróbico, induziria adaptações em sítios centrais e periféricos no controle cardiovascular, inclusive promovendo aumento na expressão da eNOS e nNOS^{31,32}. Nesse caso, foi demonstrado em regiões centrais, como hipotálamo, NTS e RVLM, que as adaptações induzidas pelo exercício físico seriam caracterizadas pela diminuição do *drive* autonômico simpático, inclusive, sugerindo a participação do NO nessas adaptações³³⁻³⁶.

Por sua vez, a avaliação da variabilidade da PAS demonstrou que o bloqueio da síntese do NO com L-NAME promoveu acentuado aumento nas oscilações de BF, atribuídas à modulação simpática, que não foi evitado pelo treinamento físico prévio. Entre as possíveis conseqüências, o aumento nas oscilações de BF da PAS provocaria a ativação de vias mecanossensitivas e autócrinas, promovendo hipertrofia cardíaca concêntrica e maior incidência de disfunções cardiovasculares^{37,38}. Já

o NO teria ação tamponante sobre as oscilações de BF, opondo-se à modulação simpática vascular³⁹. Essa ação seria desencadeada por alterações agudas nos valores da PA, aumentando a tensão de cisalhamento nas células endoteliais e, conseqüentemente, a liberação do NO. As oscilações induzidas pela ativação simpática ocorreriam em frequências de variações entre 0,2 e 0,6 Hz, pertencentes à banda de BF, diferentemente do controle barorreflexo da variabilidade da PA, que atuaria em frequências inferiores a 0,1 Hz⁴⁰. Portanto, nossos resultados deixam evidente a participação do NO na modulação das oscilações de BF da PAS, entretanto não podemos afirmar que o exercício físico não exerce efeito sobre essa modulação ou se os mecanismos adaptativos induzidos pelo exercício físico na PA seriam totalmente dependentes da ação do NO.

Em suma, nossos resultados mostram que o treinamento físico prévio impede as alterações no controle autonômico cardíaco induzidas pelo bloqueio da síntese do NO com L-NAME. No entanto, o treinamento físico prévio não impediu o aumento das oscilações de BF na variabilidade da PAS após o bloqueio da síntese do NO.

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo foi financiado pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo - FAPESP.

Vinculação Acadêmica

Este artigo é parte de tese de Mestrado de Bruno Rafael Orsini Rossi pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.

Referências

1. Ribeiro MO, Antunes E, De Nucci G, Lovisolo SM, Zatz R. Chronic inhibition of nitric oxide synthesis: a new model of arterial hypertension. *Hypertension*. 1992; 20: 298-303.
2. Moncada S, Palmer RMJ, Higgs EA. Nitric oxide: physiology, pathophysiology and pharmacology. *Pharmacol Rev*. 1991; 43: 109-42.
3. Sakuma I, Togashi H, Yoshioka M, Saito H, Yanagida M, Tamura M, et al. N^G-Methyl-L-arginine, an inhibitor of L-arginine-derived nitric oxide synthesis, stimulates renal sympathetic nerve activity in vivo: a role for nitric oxide in the central regulation of sympathetic tone? *Circ Res*. 1992; 70: 607-11.
4. Togashi H, Sakuma I, Yoshioka M, Kobayashi T, Yasuda H, Kitabatake A, et al. A central nervous system action of nitric oxide in blood pressure regulation. *J Pharmacol Exp Ther*. 1992; 262: 343-7.
5. Souza HCD, Ballejo G, Salgado MCO, Silva VJD, Salgado HC. Cardiac sympathetic overactivity and decreased baroreflex sensitivity in L-NAME hypertensive rats. *Am J Physiol - Heart Circ Physiol*. 2001; 280: 844-50.
6. Panza JA. Endothelial dysfunction in essential hypertension. *Clin Cardiol*. 1997; 20 (11 Suppl 2): II-26-33.
7. Schlaich MP, Kaye DM, Lambert E, Somerville M, Socratous F, Esler MD. Relation between cardiac sympathetic activity and hypertensive left ventricular hypertrophy. *Circulation*. 2003; 108 (5): 560-5.
8. Arakawa K. Hypertension and exercise. *Clin Exp Hypertens*. 1993; 15 (6): 1171-9.
9. De Angelis K, Wichi RB, Jesus WR, Moreira ED, Morris M, Krieger EM, et al. Exercise training changes autonomic cardiovascular balance in mice. *J Appl Physiol*. 2004; 96 (6): 2174-8.
10. Niebauer J, Maxwell AJ, Lin PS, Wang D, Tsao PS, Cooke JP. NOS inhibition accelerates atherosclerosis: reversal by exercise. *Am J Physiol - Heart Circ Physiol*. 2003; 285 (2): 535-40.
11. Medeiros A, Oliveira EM, Gianolla R, Casarini DE, Negrão CE, Brum PC. Swimming training increases cardiac vagal activity and induces cardiac hypertrophy in rats. *Braz J Med Biol Res*. 2004; 37 (12): 1909-17.
12. Kuru O, Şentürk U, Demir N, Yeşilkaya A, Ergüler G, Erkiliç M. Effect of exercise on blood pressure in rats with chronic NOS inhibition. *Eur J Appl Physiol*. 2002; 87: 134-40.
13. Carter JB, Banister EW, Blaber AP. Effect of endurance exercise on autonomic control of heart rate. *Sports Med*. 2003; 33: 33-46.
14. Goldsmith RL, Bloomfield DM, Rosenwinkel ET. Exercise and autonomic function. *Coron Artery Dis*. 2000; 11: 129-35.
15. Maiorana A, O'Driscoll G, Taylor R, Green D. Exercise and the nitric oxide vasodilator system. *Sports Med*. 2003; 33: 1013-35.
16. Malliani A, Pagani M, Lombardi F, Cerutti S. Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. *Circulation*. 1991; 84: 482-92.
17. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of The European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation*. 1996; 93: 1043-65.
18. Husain K. Interaction of exercise training and chronic NOS inhibition on blood pressure, heart rate, NO and antioxidants in plasma of rats. *Pathophysiology*. 2003; 10: 47-56.
19. Sears CE, Choate JK, Paterson DJ. NO-cGMP pathway accentuates the decrease in heart rate caused by cardiac vagal nerve stimulation. *J Appl Physiol*. 1999; 86: 510-6.
20. Elvan A, Rubart M, Zipes DP. NO modulates autonomic effects on sinus discharge rate and AV nodal conduction in open-chest dogs. *Am J Physiol*. 1997; 272: 263-71.
21. Mohan RM, Heaton DA, Danson EJ, Krishnan SPR, Cai S, Channon KM, et al. Neuronal nitric oxide synthase gene transfer promotes cardiac vagal gain of function. *Circ Res*. 2002; 91: 1089-91.
22. Danson EJ, Paterson DJ. Enhanced neuronal nitric oxide synthase expression is central to cardiac vagal phenotype in exercise-trained mice. *J Physiol*. 2003; 546: 225-32.
23. Stein R, Medeiros CM, Rosito GA, Zimmerman LI, Ribeiro JP. Intrinsic sinus and atrioventricular node electrophysiologic adaptations in endurance athletes. *J Am Coll Cardiol*. 2002; 39 (6): 1033-8.
24. Arai Y, Saul JP, Albrecht P, Hartley LH, Lilly LS, Cohen RJ, et al. Modulation of cardiac autonomic activity during and immediately after exercise. *Am J Physiol - Heart Circ Physiol*. 1989; 256: H132-H141.
25. Van de Borne P, Montano N, Pagani M, Oren R, Somers VK. Absence of low-frequency variability of sympathetic nerve activity in severe heart failure. *Circulation*. 1997; 95: 1449-54.
26. Ma S, Abboud FM, Felder RB. Effects of L-arginine-derived nitric oxide synthesis on neuronal activity in nucleus tractus solitarius. *Am J Physiol*. 1995; 268: R487-R491.
27. Tseng CJ, Liu HY, Lin HC, Ger LP, Tung CS, Yen MH. Cardiovascular effects of nitric oxide in the brain stem nuclei of rats. *Hypertension*. 1996; 27 (1): 36-42.
28. Kagiya S, Tsuchihashi T, Abe I, Fujishima M. Cardiovascular effects of nitric oxide in the rostral ventrolateral medulla of rats. *Brain Res*. 1997; 757 (1): 155-8.
29. Shapoval LN, Sagach VF, Pobegailo LS. Nitric oxide influences ventrolateral medullary mechanisms of vasomotor control in the cat. *Neurosci Lett*. 1991; 132 (1): 47-50.
30. Dias AC, Vitela M, Colombari E, Mifflin SW. Nitric oxide modulation of glutamatergic, baroreflex, and cardiopulmonary transmission in the nucleus of the solitary tract. *Am J Physiol - Heart Circ Physiol*. 2005; 288 (1): H256-62.
31. Sessa WC, Pritchard K, Seyedi N, Wang J, Hintze TH. Chronic exercise in dogs increases coronary vascular nitric oxide production and endothelial cell nitric oxide synthase gene expression. *Circ Res*. 1994; 74 (2): 349-53.
32. Zheng H, Li Y, Cornish KG, Zucker IH, Patel KP. Exercise training improves endogenous nitric oxide mechanisms within the paraventricular nucleus in rats with heart failure. *Am J Physiol - Heart Circ Physiol*. 2005; 288: H2332-H2341.
33. Kramer JM, Plowey ED, Beatty JA, Little HR, Waldrop TG. Hypothalamus, hypertension, and exercise. *Brain Res Bull*. 2000; 53 (1): 77-85.
34. 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.
35. 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.
36. DiCarlo SE, Zheng H, Collins HL, Rodenbaugh DW, Patel KP. Daily exercise normalizes the number of diaphorase (NOS) positive neurons in the hypothalamus of hypertensive rats. *Brain Res*. 2002; 955 (1-2): 153-60.
37. Martinka P, Fielitz J, Patzak A, Regitz-Zagrosek V, Persson PB, Stauss HM. Mechanisms of blood pressure variability-induced cardiac hypertrophy and dysfunction in mice with impaired baroreflex. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2005; 288 (3): R767-76.
38. Souza HCD, Penteado DMD, Martin-Pinge MC, Neto OB, Teixeira VPA, Blanco JHD, et al. Nitric oxide synthesis blockade increases hypertrophy and cardiac fibrosis in rats submitted to aerobic training. *Arq Bras Cardiol*. 2007; 89 (2): 88-93.
39. Persson K, Johansson K, Alm P, Larsson B, Andersson KE. Morphological and functional evidence against a sensory and sympathetic origin of nitric oxide synthase-containing nerves in the rat lower urinary tract. *Neuroscience*. 1997; 77 (1): 271-81.
40. Nafz B, Wagner CD, Persson PB. Endogenous nitric oxide buffers blood pressure variability between 0.2 and 0.6 Hz in the conscious rat. *Am J Physiol*. 1997; 272: H632-7.