

## ÓXIDO NÍTRICO E EXERCÍCIO: UMA REVISÃO

### NITRIC OXIDE AND EXERCISE: A SHORT REVIEW

Tácito Pessoa de Souza Junior<sup>\*</sup>  
Ricardo Yukio Asano<sup>\*\*\*</sup>  
Jonato Prestes<sup>\*\*\*\*</sup>  
Marcelo Pereira Magalhães de Sales<sup>\*\*\*\*</sup>  
João Maurício de Oliveira Coelho<sup>\*\*\*\*</sup>  
Herbert Gustavo Simões<sup>\*\*</sup>

#### RESUMO

O óxido nítrico (NO) é um potente vasodilatador com papel importante no controle do tônus vascular. Estudos têm demonstrado a função do NO na preservação da capacidade funcional do endotélio, prevenindo aterosclerose, lesão vascular, hipertensão, entre outras. Por outro lado, fatores genotípicos e/ou fenotípicos podem diminuir sua biodisponibilidade, resultando em disfunção endotelial grave, e aumentar a resistência vascular periférica. Recentes estudos têm demonstrado que o exercício aumenta a biodisponibilidade do NO de forma aguda e crônica. Porém, a produção do conhecimento relacionado ao NO, mediado pelo exercício, ainda apresenta lacunas. Neste sentido, o objetivo desta revisão é tentar elucidar os mecanismos celulares envolvidos na síntese e regulação do NO e demonstrar o avanço do conhecimento científico relacionado à biodisponibilidade de NO mediado pelo exercício. Para tanto, para esta revisão foram utilizados livros e periódicos das bases de dados PubMed, HIGWIRE, SciELO e LILACS, utilizando as palavras-chave “nitric oxide” e “exercise” para a busca de publicações. As principais considerações do estudo foram que o exercício físico pode aumentar a biodisponibilidade de NO de forma aguda, e as adaptações crônicas do exercício em relação aos parâmetros cardiovasculares são dependentes do aumento da biodisponibilidade de NO induzida pelo exercício.

**Palavras-chave:** Óxido nítrico. Exercício.

#### INTRODUÇÃO

O óxido nítrico (NO – Nitric Oxide) vem sendo estudado por diversas áreas relacionadas à saúde, uma vez que a diminuição de sua biodisponibilidade está relacionada a doenças arteriais, coronarianas, ósseas entre outras. Por outro lado, evidências vêm demonstrando que o exercício pode ser um efetivo meio não-medicamentoso para aumentar a biodisponibilidade de NO e prevenir ou controlar as doenças correlacionadas (FARIA et

al., 2010; CUBBON et al., 2010; MASTELARI et al., 2011). Recentemente, os estudos sobre o tema vêm aumentando de forma exponencial para elucidar as lacunas nesse conhecimento (AUGERI et al., 2009; LONG et al., 2010; CHIES; ROSSIGNOLIA; DANIEL, 2010; SOUZA et al., 2007; ROSSI et al., 2009). Neste sentido, são necessários estudos para levantamento das produções já realizadas para elaboração de perspectivas futuras e possíveis aplicações clínicas do exercício na prevenção de

\* Doutor. Professor do Departamento de Educação Física da Universidade Federal do Paraná, Curitiba-PR, Brasil.

\*\*\* Professor Mestre. Centro Universitário Unirg, Gurupi-TO, Brasil.

\*\*\*\* Especialista. Programa de Pós-Graduação “Stricto Sensu” em Educação Física, Universidade Católica de Brasília, Brasília-DF, Brasil.

\*\* Doutor. Professor da Universidade Católica de Brasília, Brasília-DF, Brasil.

doenças relacionadas à diminuição da biodisponibilidade de NO.

Sendo assim, o objetivo desta revisão é elucidar os mecanismos celulares envolvidos na síntese e regulação do óxido nítrico e demonstrar o avanço do conhecimento científico relacionado à biodisponibilidade de NO mediado pelo exercício.

### ÓXIDO NÍTRICO - HISTÓRICO

O NO é uma molécula simples e pequena, talvez a menor produzida pelos mamíferos. No entanto, ele apresenta efeitos importantes desde a manutenção inicial da vida, por meio do controle da circulação placentária e regulação das contrações uterinas no trabalho de parto, como também efeitos letais demonstráveis como, por exemplo, no choque séptico (FLORA FILHO; ZILBERSTEIN, 2000). O NO age como importante e potente neurotransmissor com capacidade potencializadora que atua na memória e no aprendizado, podendo também ter ações endócrinas, autócrinas e parácrinas. A sua ação na imunorregulação está presente no processo inflamatório, bem como nos mecanismos de autoimunidade. Esta molécula tem permitido a produção e revisão de diversos paradigmas estabelecidos na medicina, principalmente em neurologia, cardiologia, nefrologia e gastroenterologia e, principalmente, na neurociência bem como nas ciências do esporte.

O NO é primeiramente referenciado como um fator de relaxamento do endotélio (FURCHGOTT; ZAWADZKI, 1980) é biossintetizado do aminoácido L-arginina, oxigênio e uma variedade de cofatores mediada pela enzima óxido nítrico sintase (NOS) (COLLIER; VALLANCE, 1991), é também um radical livre, gasoso, inorgânico, incolor, que possui sete elétrons do nitrogênio e oito do oxigênio, tendo um elétron desemparelhado (BECKMAN; KOPPENOL, 1996). Até meados da década de 1980, o NO foi considerado apenas membro de uma família de poluentes ambientais indesejáveis e carcinógenos potenciais (DUSSE; VIEIRA; CARVALHO, 2003). O interesse pelas funções biológicas do NO foi consequente ao desfecho simultâneo, de três linhas de pesquisa absolutamente independentes, que culminaram

com um ponto em comum, o envolvimento desta molécula no processo em questão.

A primeira linha de pesquisa constava da investigação do papel do endotélio vascular no processo de relaxamento do vaso sanguíneo (DUSSE; VIEIRA; CARVALHO, 2003). O interesse por esta questão teve origem nas conclusões de Furchgott e Zawadzki (1980), ou seja, a ação de alguns vasodilatadores, como a acetilcolina, era inteiramente dependente da presença do endotélio intacto e envolvia a liberação de um fator essencial para o relaxamento vascular, o qual foi denominado de *endothelial-derived relaxing factor* (EDRF).

A segunda linha de pesquisa tratava da questão da produção de óxidos de nitrogênio pelos mamíferos. Em 1994, os pesquisadores Schmidt e Walter relataram que no início do século foi sugerido que os mamíferos produziam óxidos de nitrogênio, quando se demonstrou que a quantidade eliminada destes compostos excedia a quantidade ingerida (SCHMIDT; WALTER, 1994). Contudo, de acordo com Szabó (1995), esta observação foi ignorada até o final da década de 1970. Durante todo este período acreditou-se que os óxidos de nitrogênio inorgânicos eram produzidos somente por bactérias, via reações de nitrificação e desnitrificação, e que, em mamíferos, estes compostos derivavam da dieta. A terceira linha de pesquisa referida estava associada à investigação do mecanismo de ação de neurotransmissores.

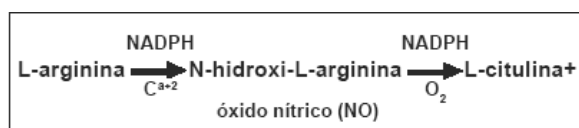
Durante o final da década de 1980 e início da década de 1990, a comunidade científica aprofundou pesquisas nesta direção, adicionando importantes conhecimentos sobre o NO como mensageiro ou sinalizador inter e intracelular, e como toxina, atuando em inúmeros processos patológicos (FLORA FILHO; ZILBERSTEIN, 2000).

Assim, em 1989, foi confirmada a produção de NO pelo sistema nervoso (BREDT; SNYDER, 1989) e demonstrou-se que o glutamato é o mediador da liberação de NO por receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) estimulados (GARTHWAITE et al., 1989). No ano seguinte, a produção de NO foi isolada do cerebelo de rato e purificada uma isoforma da enzima responsável pela formação de NO, a

óxido nítrico sintase (NOS) (FLORA FILHO; ZILBERSTEIN, 2000).

### SÍNTESE E AÇÃO DO ÓXIDO NÍTRICO

A síntese do NO resulta da oxidação de um dos dois nitrogênios guanidino da L-arginina, que é convertida em L-citrulina.. Esta reação é catalisada pela enzima NOS (MARLETTA, 1993, 1994) (figura 1).



**Figura 1** - Síntese do óxido nítrico a partir da L-arginina.

As proteínas ingeridas são degradadas até arginina, que pode ser diretamente absorvida e utilizada no ciclo da ureia no tecido hepático, ou transformada no epitélio intestinal em ornitina que, juntamente com a glutamina secretada como glutamato são convertidas em citrulina. A citrulina absorvida se transforma em arginina no ciclo renal (KONTUREK; KONTUREK, 1995). A citrulina também pode ser convertida diretamente em L-arginina no citoplasma das células endoteliais e dos macrófagos (FLORA FILHO; ZILBERSTEIN, 2000).

As funções do NO até hoje descobertas são complexas e antagônicas. Um aspecto marcante desta molécula é a sua capacidade de ser benéfica ou potencialmente tóxica conforme a concentração ou depuração tecidual. Alguns autores denominam muito apropriadamente o NO como uma “faca de dois gumes” (SCHMIDT; WALTER, 1994; DALLAIRE; MARETTE, 2004).

Segundo Busconi e Mitchel (1993), o NO é um importante mensageiro intercelular nos mamíferos mais evoluídos. O mecanismo de sinalização intercelular é, em geral, realizado por meio de receptores de membrana celular na célula alvo; estes receptores são, habitualmente, transmembranosos e apresentam contato com o citoplasma desencadeando uma “cascata” de sinais

intracelulares que provocarão em uma mudança na célula.

O NO produzido pelas células endoteliais tem papel essencial no processo de relaxamento do vaso sanguíneo. Em condições fisiológicas, o relaxamento vascular ocorre quando receptores da membrana das células endoteliais são ativados por estímulos solúveis incluindo: acetilcolina, bradicinina, adenosina difosfato, substância P, serotonina e outros, ou quando há aumento do estresse mecânico exercido pelas células circulantes sobre a camada endotelial (*shear-stress* ou estresse de cisalhamento), levando à ativação da NOS endotelial (e-NOS) presente nestas células e à consequente produção de NO (BUSCONI; MICHEL, 1993, 1994).

Uma variedade de isoformas de NOS têm sido purificadas em diferentes tecidos de mamíferos e muitas já tiveram seus genes clonados. Estudos bioquímicos e de análise sequencial de aminoácidos revelaram que estas isoformas representam uma família de proteínas e, aparentemente, são produtos de três genes distintos. Assim, as isoformas da NOS são agrupadas em três categorias: a NOS endotelial (e-NOS), produzida principalmente no endotélio e tem o vasorrelaxamento do músculo liso como principal função, a n-NOS, que tem sido identificada em todos os tecidos alvo da insulina, com exceção do tecido adiposo. A n-NOS é, particularmente, encontrada em abundância em fibras musculares do tipo II (BÉDARD; MARCOTTE; MARETTE, 1997) e coração (MUNGRUE; HUSAIN; STEWART, 2002) e o NO derivado da n-NOS modula ambos, contratilidade e função neuromuscular (REID, 2001).

Ao contrário de seus homólogos (e-NOS e n-NOS), a i-NOS não é expressa constitutivamente em tecidos alvo da insulina e precisa de fatores pró-ímmunes ou inflamatórios, como citocinas e endotoxinas para ser expressa.

O NO produzido nas células endoteliais difunde-se rapidamente para a célula muscular e para o lúmen vascular. Segundo Moncada e Higgs (2006), a difusão rápida e a facilidade com que esta molécula penetra em outras células, em razão do seu pequeno tamanho e de sua característica lipofílica são cruciais

para transpor a membrana celular de outras células e por conseguinte exercer sua função de entendimento das atividades biológicas do NO. No músculo, o NO interage com o ferro do grupo heme da enzima guanilato ciclase (GC), acarretando alteração da conformação desta enzima, tornando-a ativa (GCa). A GCa catalisa a saída de dois grupamentos fosfato da molécula de guanosina trifosfato (GTP), semelhante à adenosina trifosfato (ATP), formando a guanosina monofosfato cíclica (GMPc). O aumento da concentração de GMPc ocorre quando o NO ativa a enzima GC no interior das células. Entretanto, a produção de GMPc é interrompida segundos após a remoção do NO da enzima GC.

Como dito anteriormente, uma variedade de isoformas da enzima NOS foi identificada, sendo algumas altamente tóxicas para o organismo e outras benéficas. Por exemplo, quando a i-NOS é ativada, o processo resultante é uma ação citotóxica e citostática, promovendo destruição de micro-organismos, parasitas e até células tumorais. Sabe-se que uma das consequências do treinamento de força de alta intensidade, principalmente se o objetivo for hipertrofia muscular é um processo inflamatório que pode durar até 48h (SMITH, 1991). Assim, durante o processo inflamatório, vários compostos oxidantes são liberados, resultando da reação do NO com ferro e outros metais (TIDBALL et al., 1998). Desta forma, várias enzimas do ciclo de Krebs são inativadas, prejudicando o transporte de elétrons da cadeia respiratória (metabolismo mitocondrial), a síntese de DNA e interfere também na proliferação celular. Em processos infecciosos, células ativadas como macrófagos e neutrófilos e citocinas aumentam a produção de espécies reativas de oxigênio (ERO).

Em células musculares, as ERO, quando produzidas em baixas concentrações, exercem importantes papéis fisiológicos, como aumento da permeabilidade ao  $Ca^{2+}$ , aumento da força de contração e regulação da expressão gênica. Porém, as contrações musculares podem também aumentar a formação de NO, uma vez que altas concentrações de NOS foram encontrados em células musculares, ainda no diafragma isolado foi demonstrado que a força de contração

submáxima aumentou com a utilização de inibidores da NOS e da hemoglobina como sequestrador do NO. Ao contrário, a força submáxima foi diminuída com a utilização de doadores de NO, que exercem esse papel via diferentes mecanismos, incluindo o GMPc-dependente e GMPc-independente (KOBZIK et al., 1994).

Contudo, embora os princípios do mecanismo GMPc-dependente sejam ainda desconhecidos, a força de contração muscular é sempre reduzida por intervenções que aumentam a concentração de GMPc via aumento da produção de NO; isto é, utilizando doadores de NO, análogos de GMPc e inibidores da fosfodiesterase. Em contraste, a força de contração aumenta com experimentos que diminuem as concentrações de GMPc; isto é, utilizando inibidores da NOS e da guanilato ciclase (ABRAHAN et al., 1998).

Uma ação tóxica cooperativa do NO e do ânion superóxido ( $O_2^-$ ) resulta na formação de peroxinitrito ( $ONOO^-$ ), um poderoso oxidante de proteínas. O  $ONOO^-$  pode, posteriormente, protonar-se na presença de íon hidrogênio ( $H^+$ ), originando um radical altamente reativo e tóxico, o hidroxil ( $HO\cdot$ ), aumentando efetivamente a ação tóxica do NO e do  $O_2^-$  (BECKMAN; KOPPENOL, 1996).

O exercício físico intenso causa destruição de eritrócitos e mioglobinas, liberando ferro contido nestas células. Assim, o ferro e o cobre (reduzidos), na presença de peróxido de hidrogênio ( $H_2O_2$ ) formam  $HO\cdot$  por meio de sua decomposição catalisada por estes metais (reação de Fenton). O ferro também pode ser mobilizado dos depósitos intracelulares pela enzima xantina oxidase, provavelmente pela ação do  $O_2\cdot^-$  por ela produzido. Isto indica que uma vez formado  $O_2\cdot^-$  nas células, o ferro pode ser mobilizado dos depósitos intracelulares e participar na formação de  $HO\cdot$  nos tecidos dos organismos durante o exercício físico intenso (PEREIRA; SOUZA JUNIOR, 2002).

Segundo pesquisadores da área de patologia clínica, evidências estão se acumulando no sentido de admitir que o NO contribua para algumas condições patológicas

como asma, artrite reumatoide, lesões ateroscleróticas, tuberculose, esclerose múltipla, Alzheimer e gastrite induzida por *Helicobacter pylori* (H. pylori) (SCOTT-BURDEN; VANHOUTTE, 1994; VODOVOTZ et al., 2010).

Entretanto, apesar de todos os malefícios citados acima, o NO resultante da e-NOS tem papel importante na proteção do vaso sanguíneo. A ação dessa isoforma está associada a vários efeitos positivos, tais como manutenção do tônus vascular, regulação da pressão arterial, prevenção de agregação plaquetária (por meio da elevação da GMPc, da diminuição do Ca<sup>++</sup> e liberação de prostaciclina); d) inibição da adesão de monócitos e neutrófilos ao endotélio vascular; efeito antiproliferativo (mecanismo ainda não esclarecido) e efeito antioxidante (diminuição da produção de ONOO<sup>-</sup>) (STABLER et al., 2010).

Um estudo realizado por Koh e Tidball (1999), utilizando um modelo animal tratado com L-arginina, o substrato para produção de NO, durante uma semana, com imobilização do músculo sóleo, sugeriu que o NO derivado da e-NOS exerceu um efeito positivo na proliferação de sarcômeros em série. A hipótese se baseou na ativação de sinalizações de proteínas que influenciam a síntese do citoesqueleto e da estrutura tecidual. Outro estudo com modelo animal mostrou que a ativação das células satélites, após uma lesão induzida no músculo tibial anterior, é mediada pelo NO numa via dependente da i-NOS (ANDERSON, 2000).

## EXERCÍCIO E NO

Pesquisas recentes têm demonstrado que o estilo de vida, que inclui a realização sistemática de exercícios físicos, tem forte associação com a preservação da capacidade funcional do endotélio mediada pela preservação da capacidade de produção de NO (SOUZA et al., 2007; DOMINGUEZ et al., 2010; COLLERAN et al., 2010). Estudos investigaram os efeitos agudos e crônicos do exercício físico na biodisponibilidade do NO sobre o desempenho físico bem como na saúde, principalmente na função endotelial.

## Efeitos do exercício agudo na biodisponibilidade do NO

O exercício promove aumento da concentração de NO após uma única sessão. Esse efeito agudo do exercício sobre o NO pode induzir a ajustes positivos no sistema cardiovascular, hepático, muscular esquelético, entre outros. Faria et al. (2010) submetem ratos hipertensos a uma sessão de exercício de agachamento utilizando colete com carga e observaram diminuição da pressão arterial (PA), menor reatividade vascular e maior vasodilatação endotélio dependente mediado pelo NO após o exercício.

Augeri et al. (2009) examinaram a influência do gene T786C da e-NOS na hipotensão pós-exercício (HPE) e na concentração de NO após exercício em cicloergômetro de baixa (40% do VO<sub>2</sub>max) e moderada intensidade (60% do VO<sub>2</sub>max) em indivíduos pré-hipertensos caucasianos. Os portadores do genótipo TT responderam a uma HPE de menor magnitude quando comparado a indivíduos heterozigotos (CT) por até 9h do período pós-exercício. Além disso, um estudo recente do nosso grupo (MOTTA et al., 2010) demonstrou que após uma sessão de exercício aeróbio em cicloergômetro (20 min a 90% da carga de limiar de lactato) aumentou a atividade da caliceína plasmática, substância que media positivamente a reação para a liberação do NO.

Em recente estudo, Long et al. (2010) determinaram os efeitos preventivos do exercício no fluxo sanguíneo coronariano e aterosclerose macrovascular em porcos Yucatan, treinados aerobiamente e que foram submetidos a uma dieta com alta concentração de gordura e colesterol. Ademais, o treinamento aeróbio, em curto prazo, preservou as respostas microvasculares coronarianas do endotélio independente (adenosina) e potencializou as respostas do endotélio dependente coronariano por meio da ação da bradicinina que é um importante mediador da produção de NO, além de diminuir a possibilidade de deposição de placas de atheroma macrovasculares em porcos treinados.

Chies, Rossignolia e Daniel. (2010) avaliaram os efeitos da angiotensina II (substância vasoconstrictora) na veia Porta e na veia Cava de ratos sedentários e treinados

em repouso ou submetidos a uma sessão de exercício. Os resultados demonstraram que a exposição de animais treinados a sessões consecutivas de exercício agudo de corrida em esteira melhorou a resposta da veia Porta contra a presença de angiotensina II. Este aprimoramento parecia ser específico na veia Porta, uma vez que não foi observada na veia Cava. Os autores concluíram que os ajustes fisiológicos foram influenciados pelo NO, endotelina e prostanóides vasodilatadores.

Em relação à lesão vascular, Cubbon et al. (2010) pesquisaram a relação da liberação do NO induzido pelo exercício na proliferação e mobilização de células progenitoras circulantes (CPC), que estão associadas ao reparo muscular. A mobilização de CPC é criticamente dependente do NO. Para tanto, os autores verificaram a mobilização do CPC durante a realização de exercício de moderada intensidade e após a infusão do inibidor da NOS (L-NAME). Mediadores da vasodilatação e CPC foram menores no grupo de sul-asiáticos em relação a europeus brancos após a infusão de L-NAME. Adicionalmente, durante o exercício o CPC também foi menor no grupo asiático. Sendo assim, conclui-se que a redução na biodisponibilidade de NO L-NAME-induzida pode contribuir para o balanço inadequado entre lesão vascular e mecanismo de reparo muscular em sul-asiáticos.

Os efeitos agudos do exercício sobre o NO também são estudados em outros tecidos. No tecido muscular esquelético, Lee-Young et al. (2010) observaram que, em camundongos com ausência de e-NOS (e-NOS<sup>-/-</sup>), o ATP durante a realização do exercício agudo é reduzido aproximadamente em 25%, por conseguinte a tolerância ao exercício se mostrou menor quando comparado aos grupos de camundongos Selvagens (*Wild Type*) e e-NOS parcialmente bloqueado (e-NOS<sup>+/-</sup>).

Além do exercício, a suplementação também parece influenciar de forma aguda a disponibilidade de NO. Bailey et al. (2010) administraram L-arginina (6 g diluído em 500 mL de água) em nove adultos saudáveis, os quais foram submetidos a uma sessão de exercício de *step* de moderada ( $VO_2 = \sim 1,5 \text{ L} \cdot \text{min}^{-1}$ ) e alta intensidade ( $VO_2 = \sim 4,0 \text{ L/min}$ )

1h após a ingestão. O nitrito plasmático foi significativamente maior na sessão de exercício que foi consumido L-arginina com consequente redução de pressão arterial sistólica (PAS). Além disso, o  $VO_2$  consumido na sessão de exercício de moderada intensidade foi 7% menor quando administrado a L-arginina. No exercício de alta intensidade, a amplitude do componente lento do consumo de oxigênio foi reduzida (L-arginina:  $0,58 \pm 0,23$  vs. Placebo:  $0,76 \pm 0,29 \text{ L} \cdot \text{min}^{-1}$ ;  $p < 0,05$ ) e o tempo para a exaustão foi estendido com a suplementação de L-arginina (L-arginina:  $707 \pm 232 \text{ s}$  vs. Placebo:  $562 \pm 145 \text{ s}$ ;  $p < 0,05$ ).

Com relação à suplementação aguda de ativadores de NO, Bloomer et al. (2010) suplementaram indivíduos submetidos a um protocolo de treinamento de força com 16 gr de maltodextrina + 4,5 gr de *GlycoCarn* (suplemento ativador de NO) e verificaram que comparado ao placebo, não houve diferença significativa no desempenho de força no exercício supino, fluxo sanguíneo muscular, inchaço muscular, concentração de lactato, relação nitrato/nitrito (utilizada para indicar a produção de NO), ou malondialdeído. Os efeitos dos suplementos contendo L-arginina, combinada ou isolada, ainda são escassos em humanos e precisam avançar no que se refere à dose-resposta e efeitos colaterais. As diferenças encontradas entre os estudos podem estar relacionadas às doses utilizadas ou mesmo a combinação com outros nutrientes presentes nos suplementos.

As pesquisas apresentadas demonstram que uma sessão de exercício parece influenciar positivamente na biodisponibilidade de NO de forma aguda, o que possibilita o aumento da capacidade de regulação do tônus vascular, equilíbrio entre lesão e mecanismo de reparo muscular, bem como na prevenção de doenças como aterosclerose e hipertensão arterial (Tabela 1).

#### **Efeitos crônicos do exercício na biodisponibilidade do NO**

Os ajustes crônicos do exercício sobre a biodisponibilidade de NO e função vascular também são investigados (Tabela 2).

**Tabela 1** - Efeitos da biodisponibilidade do óxido nítrico mediada pelo exercício agudo.

|                                    | <b>Amostra</b>                        | <b>Tipo de treinamento</b>  | <b>Tempo de treinamento</b>   |
|------------------------------------|---------------------------------------|---|---|
| Faria et al. (2010)                | Ratos hipertensos                     | Agachamento utilizando colete com carga   | ↓ pressão arterial<br>↓ reatividade vascular<br>↑ relaxamento do endotélio dependente |
| Augeri et al. (2009)               | Pré-hipertensos<br>Caucasianos        | Exercício de baixa intensidade (40% do VO <sub>2</sub> max) e moderada intensidade (60% do VO <sub>2</sub> max) | < resposta do alelo TT hipotensão pós-exercício                                       |
| Long et al. (2010)                 | Porcos Yucatan treinados aerobiamente | Treinamento aeróbio em curto prazo  | ↓ possibilidade de ateromas macrovasculares   |
| Chies, Rossignolia e Daniel (2010) | Ratos treinados                       | Corrida em esteira  | ↑ resposta da veia porta de ratos contra presença de angiotensina II                  |
| Cubbon et al. (2010)               | Sul-asiáticos e europeus              | Exercício de intensidade moderada (80% do limiar de lactato) em cicloergômetro                                  | < células progenitoras circulantes após a infusão de L-NAME                           |
| Lee-Young et al. (2010)            | Camundongos com ausência de e-NOS     | Exercício aeróbio   | ↓ desempenho<br>↓ ATP   |

↓ = diminuiu ↑ = aumentou; < = menor; eNOS = Óxido nítrico sintase endotelial; VO<sub>2</sub>max = consumo máximo de oxigênio; L-NAME = inibidor da óxido nítrico sintase.

**Tabela 2** - Efeitos do aumento da biodisponibilidade do óxido nítrico em função do treinamento físico.

|                           | <b>Amostra</b>                                    | <b>Tipo de treinamento</b>                       | <b>Tempo de treinamento</b> | <b>Efeito do treinamento</b>  |
|---------------------------|---|--|-----------------------------|---|
| Souza et al. (2007)       | Ratos com inibição de NOS                         | Treinamento aeróbio de natação                   | 8 semanas                   | Adaptações cardíacas também são dependentes do NO   |
| Rossi et al. (2009)       | Ratos Wistar                                      | Exercício aeróbio                                | 10 semanas                  | Atenua o déficit autonômico cardíaco induzido pela inibição de NOS  |
| Teixeira et al. (2010)    | Ratos hipertensivos                               | Treinamento em esteira                           | 20 semanas                  | ↑ capacidade de vasodilatação do endotélio na artéria colateral   |
| Souza et al. (2009)       | Ratos Wistar                                      | Treinamento de natação                           | 8 semanas                   | ↑ nitrito plasmático, ↑ função endotelial e ↑ desempenho  |
| Mastelari et al. (2011)   | Ratos Wistar                                      | Treinamento de natação                           | 4 semanas                   | ↑ do volume dos ossos e fluxo sanguíneo medular   |
| Allen et al. (2010)       | Portadores de doença arterial periférica          | Exercícios domésticos                            | 12 semanas                  | ↓ tumorogênese do colo  |
| Dominguez et al. (2010)   | Ratos Fisher velhos                               | Corrida em esteira                               | 12 semanas                  |   |
| Aoi et al. (2010)         | Camundongos                                       | Exercício regular                                | 6 semanas                   | Proliferação de células satélites é dependente do NO<br>Efeitos do exercício não foram influenciados pelo genótipo da e-NOS |
| Kartashkina et al. (2010) | Ratos Wistar.                                     | Alongamento                                      | 14 dias                     | Idosas portadoras do alelo C apresentam NO elevado e pressão arterial mais baixa após o treinamento                         |
| Zago et al. (2010)        | Idosas pré- hipertensas                           | Treinamento aeróbio a 70% do VO <sub>2</sub> max | 12 semanas                  | Atenua o déficit autonômico cardíaco induzido pela inibição de NOS  |
| Zago et al. (2010a)       | Idosas pré-hipertensas                            | Exercício aeróbio                                | 12 semanas                  | ↑ capacidade de vasodilatação do endotélio na artéria colateral   |
| Negrão et al. (2010)      | Indivíduos homocigotos com alelo T do gene da NOS | Exercício na intensidade do limiar anaeróbio     | 18 semanas                  | ↑ vasodilatação muscular em indivíduos com genótipo TT  |

NOS = óxido nítrico sintase; NO = óxido nítrico; VO<sub>2</sub>max = consumo máximo de oxigênio.

Souza et al. (2007) estudaram o efeito de um treinamento aeróbio de natação durante oito semanas em ratos com inibição da NOS. O bloqueio em curto prazo da NOS induziu hipertensão em ratos sedentários. Além disso, nos animais treinados, a inibição da NOS resultou em hipertrofia cardíaca com aumento expressivo da fibrose miocárdica, sugerindo importante papel do NO nas adaptações teciduais cardíacas induzidas pelo treinamento físico aeróbio.

Rossi et al. (2009) investigaram o efeito do bloqueio da síntese do NO sobre o controle autonômico cardiovascular em ratos Wistar, submetidos ao exercício aeróbio durante dez semanas. Os ratos treinados foram tratados com inibidor de NOS, N<sup>G</sup>-nitro-L-arginine methyl ester (L-NAME) na última semana de treinamento. Os autores observaram que o exercício físico prévio impediu o déficit no controle autonômico cardíaco induzido pela inibição de NOS, no entanto, não impediu o aumento na variabilidade da PAS.

Souza et al. (2009) observaram que os ajustes autonômicos cardiovasculares induzidas pelo exercício de natação em ratos Wistar por oito semanas são dependentes da atividade da NOS. Nessa mesma linha, Mastelari et al. (2011) observaram que ratos Wistar submetidos a treinamento de natação durante quatro semanas possuem melhores parâmetros de modulação autonômica cardíaca que ratos sedentários e as adaptações podem ser mediadas pela influência do NO no núcleo paraventricular do hipotálamo.

Na musculatura lisa arterial, Teixeira et al. (2010) analisaram os efeitos do treinamento de baixa intensidade na remodelagem ultraestrutural e molecular da aorta em ratos hipertensos. Os ratos realizaram treinamento em esteira durante 1h, cinco dias por semana, por um período de 20 semanas. O treinamento induziu aumento na elastina, fibrilina e produtos da e-NOS na parede da aorta. Em outro estudo, Colleran et al. (2010) verificaram os efeitos do exercício nas propriedades vasomotoras de artérias colaterais periféricas isoladas. O estudo utilizou ratos com cirurgia de oclusão da artéria femoral, que realizaram três meses de exercício em esteira. O exercício aumentou a

capacidade de vasodilatação do endotélio na artéria colateral, aparentemente pelo aumento da produção de fatores hiperpolarizantes derivados do endotélio. Segundo os autores, esses achados podem contribuir para aumentos da função de veias colaterais e desenvolver tolerância ao exercício durante as sessões de exercício físico.

Allen et al. (2010) propuseram a hipótese de que o exercício crônico poderia aumentar a concentração de nitrito no plasma e a função endotelial. Os sujeitos que participaram da pesquisa eram portadores de doença arterial periférica e se exercitaram durante três meses com exercícios domésticos. Após o protocolo experimental, ocorreu aumento do tempo para o início da claudicação (dor ao caminhar pelo aporte insuficiente de O<sub>2</sub> para os músculos), tempo de caminhada, VO<sub>2pico</sub>, aumento da vasodilatação fluxo-mediada braquial e nitrito plasmático. Estes resultados sugerem que as mudanças do nitrito no plasma estão relacionados à função endotelial e predizem o desempenho no exercício em pessoas com doença arterial periférica.

Já no tecido ósseo, Dominguez et al. (2010) analisaram se o desenvolvimento funcional na vasculatura óssea está associado às propriedades ósseas após intervenção com treinamento de endurance. Os autores submeteram 344 ratos Fisher idosos à corrida em esteira durante 12 semanas. Após o protocolo experimental foi observado que o exercício induziu cronicamente a um aumento no volume dos ossos e fluxo sanguíneo medular, e a via de sinalização da NOS foi associada ao aumento do volume trabecular do fêmur.

O estudo de Aoi et al. (2010) investigou os efeitos do exercício na tumorigênese do colo associado com a i-NOS em camundongos. Os autores observaram que seis semanas de exercício regular em esteira diminuiu a i-NOS e o fator de necrose tumoral (TNF- $\alpha$ ) no colo e plasma. Os autores concluíram que o exercício regular pode prevenir, em parte, a tumorigênese do colo pela via da supressão da expressão da i-NOS associado ao efeito anti-inflamatório.

Kartashkina et al. (2010) investigaram se a atrofia muscular e a diminuição do número



de células satélites durante a descarga funcional muscular podem estar relacionadas à diminuição da concentração de NO no músculo de ratos Wistar. Foi encontrado um aumento na concentração de NO no músculo, diminuição do grau de atrofia durante descarga funcional, manutenção do número de núcleos das fibras musculares e células satélites em ratos suspensos por 14 dias que receberam L-arginina. Adicionalmente, nos ratos suspensos que foram submetidos ao alongamento muscular houve prevenção de atrofia. Os autores associaram a proliferação de células satélites ao aumento da concentração de NO.

Chen et al. (2010) suplementaram ciclistas homens com idade entre 50-73 anos durante três semanas com 5,2 g de L-arginina mais enzimas antioxidantes e verificaram melhora de 14,2% na carga de limiar anaeróbio. Por outro lado, melhoras não ocorreram no grupo placebo. No entanto, os autores ressaltam que a melhora não pode ser atribuída exclusivamente a L-arginina e que, provavelmente, os nutrientes antioxidantes também auxiliaram no processo. Este estudo enaltece os potenciais efeitos de um suplemento com L-arginina e antioxidantes na melhora do desempenho físico em indivíduos em idades de envelhecimentos e idosos.

Shelmadine et al. (2009) submeteram indivíduos jovens a 28 dias de treinamento de força periodizado combinado com suplementação de 27 g de *NO-Shotgun* (suplemento contendo creatina, beta-alanina, arginina, alfa-cetioisocaproato e leucina) administrados 30 min antes da realização de sessões de exercício. Os resultados demonstraram que o suplemento foi eficiente em aumentar a massa muscular, força, conteúdo de proteínas miofibrilares, bem como em estimular marcadores miogênicos indicativos de ativação de células satélites. No entanto, os autores comentam que o estudo não conclui sobre qual das substâncias contidas no suplemento ou mesmo a combinação das mesmas foi responsável pelas melhoras.

Estudos genéticos também têm estudado a relação do NO com o exercício. Zago et al. (2010) investigaram os efeitos do treinamento

aeróbio e do polimorfismo da e-NOS (T786C e G894T) sobre a PA e estresse oxidativo em pessoas idosas pré-hipertensas submetidas a seis meses de treinamento aeróbio a 70% do  $VO_2\max$ . O exercício aeróbio reduziu o estresse oxidativo e atividade da NOS nos carreadores dos alelos T (T786C) e C (G894T). Portanto, os efeitos do exercício na produção do NO não foram influenciados pelo polimorfismo da e-NOS.

Zago et al. (2010a) investigaram a influência do treinamento aeróbio (6 meses) e do polimorfismo T-786C da e-NOS sobre as concentrações de NO, fluxo sanguíneo (FS) e na pressão arterial (PA) de idosas pré-hipertensas. Os autores concluíram que seis meses de exercício aeróbio aumentaram a expressão de NO e FS, além de diminuir a PA de idosas portadoras do alelo C.

Negrão et al. (2010) investigaram se a vasodilatação muscular decorrente do exercício é atenuada em indivíduos homocigotos com alelo T da e-NOS e se o treinamento físico aumenta a vasodilatação muscular em resposta ao exercício em indivíduos com genótipo TT. Os sujeitos realizaram exercício na intensidade do limiar anaeróbio durante 18 semanas. A condutância vascular do antebraço e a pressão arterial média foram iguais entre os grupos, porém a condutância vascular do antebraço foi menor no grupo TT durante o exercício de preensão manual. Ademais, o  $VO_2\max$  melhorou em ambos os grupos. O treinamento aumentou a condutância vascular do antebraço em resposta ao exercício de preensão manual no grupo TT, porém não nos indivíduos carreadores dos genótipos CT e CC. Em conclusão, o treinamento físico melhorou a vasodilatação muscular em resposta ao exercício em indivíduos com genótipo TT, demonstrando que as variações genéticas influenciam os efeitos de intervenções como o treinamento.

O exercício parece aumentar cronicamente a produção e disponibilidade de NO no organismo. Entretanto, a produção do conhecimento nesse tema está apenas na sua infância, como observado pela grande quantidade de pesquisas utilizando modelo animal. Futuras pesquisas são necessárias na

tentativa de investigar diferentes marcadores biomoleculares e genéticos sobre a síntese, biodisponibilidade e sensibilidade do sistema vascular ao NO.

### Perspectivas futuras de pesquisas relacionadas ao NO e exercício

Os estudos aqui apresentados demonstram que o exercício físico pode aumentar a biodisponibilidade de NO e, conseqüentemente, mediar ajustes positivos em diversos tecidos, como por exemplo, o tecido liso e cardíaco. Porém, para a efetiva aplicação clínica desse conhecimento ainda são necessários elucidar algumas questões ainda não explorado pela ciência. Por exemplo, estudos para determinar as intensidades ótimas, bem como diferentes tipos de exercícios na biodisponibilidade de NO. Além de estudos relacionados a grupos especiais como hipertensos e diabéticos, uma vez que pesquisas relacionadas ao tema com essas populações são escassas.

### CONSIDERAÇÕES FINAIS

As pesquisas apresentadas neste estudo demonstram que os ajustes agudos e crônicos do exercício em tecidos como músculos lisos arterial, venoso, cardíaco, tecidos muscular esquelético, ósseo, retina são mediados pelo aumento da produção de NO. O aumento da biodisponibilidade de NO mediada pelo exercício é um tema de grande importância a ser estudado pela ciência, uma vez que o impacto da diminuição de NO pode acarretar no desenvolvimento de diversas doenças como hipertensão, aterosclerose, hipercolesterolemia, insuficiência vascular periférica, diabetes entre outras. Como os estudos vêm demonstrando que o exercício aumenta a biodisponibilidade de NO, este pode ser de grande utilidade como forma de prevenção e tratamento das doenças citadas acima. E concluímos, portanto, que futuras pesquisas sobre NO e exercício são necessários, principalmente em relação à intensidade e tipo de exercícios ótimos para o aumento da biodisponibilidade de NO.

---

### NITRIC OXIDE AND EXERCISE: A SHORT REVIEW

#### ABSTRACT

Nitric oxide (NO) is a potent vasodilator, and hence plays a major role in controlling the vascular tone. Studies have demonstrated the role of NO in preserving the functional capacity of the endothelium, preventing atherosclerosis, vascular injury, hypertension among others. Moreover, the genotype and/or phenotype may reduce the bioavailability of NO, resulting in severe endothelial dysfunction and increased peripheral vascular resistance. Recent research has shown that the exercise increases the bioavailability of NO in the acute and chronic forms. However, the knowledge production related to the NO-mediated exercise still has gaps. Thus, the purpose of this short review is to attempt to elucidate the cellular mechanisms involved with the NO synthesis and regulation, and to demonstrate the progress in the scientific knowledge related to the bioavailability of NO mediated by exercise. In order to carry out this review, books and periodicals were used from PubMed, HIGWIRE, SciELO and LILACS databases, using "nitric oxide" and "exercise" as keywords in the search engine. The main considerations in the study were that the exercise increases the acute bioavailability of NO, and the chronic adaptations of exercise in relation to the cardiovascular parameters are dependent on the increased bioavailability of NO induced by the exercise.

**Key words:** Nitric oxide. Exercise.

---

### REFERÊNCIAS

ABRAHAM, R. Z. et al. Cyclic GMP is a second messenger by which nitric oxide inhibits diaphragm contraction. **Comparative Biochemistry and Physiology**. Molecular & Integrative Physiology, New York, v. 119, no. 1, p. 177-183, 1998.

ANDERSON, J. E. A Role for Nitric Oxide in Muscle Repair: Nitric Oxide-mediated Activation of Muscle Satellite Cells. **Molecular Biology of the Cell**, Bethesda, v. 11, p. 1859-1874, 2000.

ALLAIRE, P.; MARETTE, A. Obesity-linked Insulin Resistance: Is Nitric Oxide the Missing Link?. **Canadian Journal of Diabetes**, Philadelphia, v. 28 no. 1, p. 59-66, 2004.

ALLEN, J. D. et al. Plasma nitrite flux predicts exercise performance in peripheral arterial disease after 3 months of exercise training. **Free Radical Biology & Medicine**, New York, v. 49, no. 6, p. 1138-1144, 2010.

AOI, W. et al. Regular exercise reduces colon tumorigenesis associated with suppression of iNOS. **Biochemical and biophysical research communications**, New York, v. 399, no 1, p.14-19, 2010.

AUGERI, A. L. et al. The endothelial nitric oxide synthase -786 T>C polymorphism and the exercise-induced blood pressure and nitric oxide responses among men with elevated blood pressure. **Atherosclerosis**, Amsterdam, v. 204, p. 28-34, 2009.

- BAILEY, S. J. et al. Acute L-arginine supplementation reduces the O<sub>2</sub> cost of moderate-intensity exercise and 3 enhances high-intensity exercise tolerance. **Journal Applied Physiology**, Washington, DC, v. 109, no. 5, p. 1394-1403, 2010.
- BECKMAN, J. S.; KOPPENOL, W. H. Nitric oxide, superoxide, and peroxynitrite: the good, the bad, and the ugly. **American journal of physiology: endocrinology and metabolism**, Bethesda, v. 271, p.1424-1437, 1996.
- BÉDARD, S.; MARCOTTE, B.; MARETTE, A. Cytokines modulate glucose transport in skeletal muscle by inducing the expression of inducible nitric oxide synthase. **The Biochemical Journal**, London, v. 325, p. 487-493, 1997.
- BLOOMER, R. J. et al. Comparison of pre-workout nitric oxide stimulating dietary supplements on skeletal muscle oxygen saturation, blood nitrate/nitrite, lipid peroxidation, and upper body exercise performance in resistance trained men. **Journal of the international society of sports nutrition**, Woodland Park, v. 7, p. 16, 2010.
- BRETT, D.S.; SNYDER, S. H. Nitric oxide mediates glutamate-linked enhancement of cGMP levels in the cerebellum. **Proceedings of the national academy of sciences of the united states of america**, Washington, DC, v. 86, p. 9030-9033, 1989.
- BUSCONI, L.; MICHEL, T. Endothelial nitric oxide synthase. N-terminal myristoylation determines subcellular localization. **The Journal of biological chemistry**, Bethesda, v. 268, no. 12, p. 8410-8413, 1993.
- BUSCONI, L.; MICHEL, T. Endothelial nitric oxide synthase membrane targeting. Evidence against involvement of a specific myristate receptor. **The Journal of biological chemistry**, Bethesda, v. 269, no.40, p. 25016-25020, 1994.
- CHEN, S. et al. Arginine and antioxidant supplement on performance in elderly male cyclists: a randomized controlled trial. **Journal of the international society of sports nutrition**, Woodland Park, v. 7, p. 13, 2010.
- CHIES, A. B.; ROSSIGNOLIA, O. S.; DANIEL, E. F. Exercise increases the angiotensin II effects in isolated portal vein of trained rats. **Peptides**, New York, v. 31, p. 883-888, 2010.
- COLLERAN, P. N. et al. Vasoresponsiveness of collateral vessels in the rat hindlimb: influence of training. **The Journal of Physiology**, Cambridge, v. 15, p. 1293-1307, 2010.
- COLLIER, J.; VALLANCE, P. Physiological importance of nitric oxide. **BMJ**, London, v. 32, p. 1289-1290, 1991.
- CUBBON, R. M. et al. Human Exercise-Induced Circulating Progenitor Cell Mobilization Is Nitric Oxide-Dependent and Is Blunted in South Asian Men. **Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology**, Dallas, v. 30, p. 878, 2010.
- DALLAIRE, P.; MARETTE, A. Obesity-linked insulin resistance: is nitric oxide the missing link?. **Canadian Journal of Diabetes**, Philadelphia, v. 28, no. 1, p. 59-66, 2004.
- DOMINGUEZ, J. M et al. Increased nitric oxide-mediated vasodilation of bone resistance arteries is associated with increased trabecular bone volume after endurance training in rats. **Bone**, New York, v. 46, p. 813-819, 2010.
- DUSSE, L. M. S.; VIEIRA, L. M.; CARVALHO, M. G. Revisão sobre óxido-nítrico. **Jornal brasileiro de patologia e medicina laboratorial**, Rio de Janeiro, v. 39, n. 4, p. 343-350, 2003.
- FARIA, T. O. et al. Acute resistance exercise reduces blood pressure and vascular reactivity, and increases endothelium-dependent relaxation in spontaneously hypertensive rats. **European journal applied physiology**, Berlin, v. 110, p. 359-366, 2010.
- FLORA FILHO, R.; ZILBERSTEIN, B. Óxido nítrico: o simples mensageiro percorrendo a complexidade. **Metabolismo, síntese e funções. Revista da Associação Médica Brasileira**, São Paulo, v. 46, n. 3, p. 265-271, 2000.
- FURCHGOTT, R. T.; ZAWADZKI, J. V. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. **Nature**, London, v. 288, p. 373-376, 1980.
- GARTHWAITE, J. et al. NMDA receptor activation induces nitric oxide synthesis from arginine in rat brain slices. **European Journal of Pharmacology**, Amsterdam, v. 172, p. 413-416, 1989
- KARTASHKINA, N. L. et al. Corresponding Member of the RAS O. I. Orlova, and T. L. Nemirovskayaa, dEffect of NO on Satellite Cell Proliferation during Functional Unloading and Muscle Stretching. **Doklady Biological Sciences**, New York, v. 432, p. 167-170, 2010.
- KOBZIK, L. et al. Nitric oxide in skeletal muscle. **Nature**, London, v. 372, n. 6506, p. 546-548, 1994.
- KOH, T. J.; TIDBALL, J. G. Nitric oxide synthase inhibitors reduce sarcomere addition in rat skeletal muscle. **Journal of Physiology**, London, v. 519, no. 1, p. 189-196, 1999.
- KONTUREK, S. K.; KONTUREK, P. C. Role of nitric oxide in the digestive system. **Digestion**, Basel, v. 56, no. 1, p. 1-13, 1995.
- KRÖNCKE, K. D. Nitric oxide: Cytotoxicity versus cytoprotection — How, why, when and where?. **Nitric oxide: biology and chemistry**, Orlando, v. 1, p. 107-120, 1997.
- KRONCKE, K. D.; FEHSEL, K.; KOLB-BACHOFEN, V. Inducible nitric oxide synthase in human diseases. **Clinical and experimental immunology**, London, v. 113, no. 2, p. 147-156, 1998.

- KRONCKE, K. D. et al. Nitric oxide generation during cellular metabolism of the diabetogenic N-methyl-N-nitroso-urea streptozotocin contributes to islet cell DNA damage. **Biological chemistry hoppe-seyler**, Berlin, v. 376, no. 3, p. 179-185, 1995.
- KRONCKE, K. D.; SUSCHEK, C. V.; KOLB-BACHOFEN, V. Implications of inducible nitric oxide synthase expression and enzyme activity. **Antioxidants & Redox Signaling**, New York, v.2, no. 3, p. 585-605, 2000.
- LEE-YOUNG, R. S. et al. Endothelial nitric oxide synthase is central to skeletal muscle metabolic regulation and enzymatic signaling during exercise in vivo. **American journal physiology: regulatory integrative comparative physiology**, Bethesda, v. 298, p. 1399-1408, 2010
- LONG, X. et al. Short-term exercise training prevents micro- and macrovascular disease following coronary stenting. **Journal Applied Physiology**, Washington, DC, v. 108. p. 1766-1774, 2010.
- MARLETTA, M. A. Nitric oxide synthase structure and mechanism. **The Journal of Biological Chemistry**, Bethesda, v. 268, no. 17, p. 12231-12234, 1993.
- MARLETTA, M. A. Nitric oxide synthase: aspects concerning structure and catalysis. **Cell**, Cambridge, v. 78, no. 6, p. 927-930, 1994.
- MASTELARI, R. B. et al. Nitric oxide inhibition in paraventricular nucleus on cardiovascular and autonomic modulation after exercise training in unanesthetized rats. **Brain Research**, Amsterdam, v. 23, no. 1375, p. 68-76, 2011.
- MONCADA, S.; HIGGS, E. A. The discovery of nitric oxide and its role in vascular biology. **British Journal of Pharmacology**, London, v. 147, p.193-201, 2006. Supplement 1.
- MUNGRUE, I. N.; HUSAIN, M.; STEWART, D. J. The role of NOS in heart failure: lessons from murine genetic models. **Heart Failure Reviews**, Norwell, v. 7, p. 407-422, 2002.
- MOTTA, D. F. et al. Effect of type 2 diabetes on plasma kallikrein activity after physical exercise and its relationship to post-exercise hypotension. **Diabetes metabolism**, New York, v. 36, no. 5, p. 363-368, 2010.
- NEGRAO, M. V. et al. Exercise training improves muscle vasodilatation in individuals with T786C polymorphism of endothelial nitric oxide synthase gene. **Physiological Genomics**, Bethesda, v. 42<sup>a</sup>, no. 1, p. 71-77, 2010.
- PEREIRA, B.; SOUZA JUNIOR, T. P. **Dimensões biológicas do treinamento físico**. São Paulo: Phorte, 2002.
- REID, M. B. Nitric oxide, reactive oxygen species and skeletal muscle contraction. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, Madison, v. 33, p. 371-376, 2001.
- ROSSI, B. R. O. et al. O Exercício físico atenua o déficit autonômico cardíaco induzido pelo bloqueio da síntese do óxido nítrico. **Arquivos brasileiro cardiologia**, Rio de Janeiro, v. 92, n. 1, p. 31-38, 2009.
- SCHMIDT, H. H. H. W.; WALTER, U. No at work. **Cell**, Cambridge, v. 78, p. 919-925, 1994.
- SCOTT-BURDEN, T.; VANHOUTTE, P. M. Regulation of smooth muscle cell growth by endothelium-derived factors. **Texas Heart Institute journal**, Houston, v. 21, no. 1, p. 91-97, 1994.
- SHELMADINE, B. et al. Effects of 28 days of resistance exercise and consuming a commercially available pre-workout supplement, NO-Shotgun(R), on body composition, muscle strength and mass, markers of satellite cell activation, and clinical safety markers in males. **Journal of the International Society of Sports Nutrition**, Woodland Park, v. 6, no. 16, jan. 2009.
- SMITH, L. L. Acute inflammation: the underlying mechanism in delayed onset muscle soreness? **Medicine and science in sports and exercise**. Madison, v. 23, p. 542-551, 1991.
- SOUZA, H. C. D. et al. O Bloqueio da síntese do óxido nítrico promove aumento da hipertrofia e da fibrose cardíaca em ratos submetidos a treinamento aeróbio. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, Rio de Janeiro, v. 89, n. 2, p. 99-104, 2007.
- SOUZA, H. C. et al. Nitric oxide synthesis blockade reduced the baroreflex sensitivity in trained rats. **Autonomic Neuroscience**, New York, v. 150, no. 1-2, p. 38-44, 2009.
- SPORN, M. B. Inducible nitric oxide synthase in tangle-bearing neurons of patients with Alzheimer's disease. **Journal of Experimental Medicine**, New York, v. 184, no. 4, p. 1425-1433, 1996.
- STABLER, T. et al. Potential mechanisms for reduced delivery of nitric oxide to peripheral tissues in diabetes mellitus. **Annals of The New York Academy of Sciences**, New York, v. 1203, p. 101-106, 2010.
- SZABÓ, C. Alterations in nitric oxide in various forms of circulatory shock. **New Horizons**, Baltimore, v. 3, no. 1, p. 2-32, 1995.
- TIDBALL, J. G. et al. Mechanical loading regulates NOS expression and activity in developing and adult skeletal muscle. **American Journal of Physiology**, Bethesda, v. 275, no. 1, p. 260-266, 1998.
- TEIXEIRA, J. A. M. et al. Exercise training enhances elastin, fibrillin and nitric oxide in the aorta wall of spontaneously hypertensive rats. **Experimental and molecular pathology**, New York, v. 89, no. 3, p. 351-357, 2010.
- VODOVOTZ, Y. et al. Plasma nitrite flux predicts exercise performance in peripheral arterial disease after 3 months of exercise training. **Free radical biology & medicine**, New York, v. 49, p. 1138-1144, 2010.

ZAGO, A. S. et al. Efeito do Exercício Físico e do Polimorfismo T-786C na Pressão Arterial e no Fluxo Sanguíneo de Idosas. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, Rio de Janeiro, v. 95, n. 4, p. 510-517, 2010.

ZAGO, A. S. et al. Effects of aerobic exercise on the blood pressure, oxidative stress and eNOS gene polymorphism in pre-hypertensive older people. **European journal applied physiology**, Berlin, v. 110, no. 4, p. 825-832, 2010a.

Recebido em 19/11/2010  
Revisado em 28/11/2011  
Aceito em 13/12/2012

---

**Endereço para correspondência:** Tácito Pessoa de Souza Junior, PhD, Centro de Pesquisa em Exercício e Esporte – Cepee, Universidade Federal do Paraná, Setor de Ciências Biológicas - Depto. de Ed.Física. Rua Coração de Maria, 92, CEP: 80215-370, Curitiba, Paraná. E-mail: tacitojr@ufpr.br