

Treinamento Resistido Controla a Pressão Arterial de Ratos Hipertensos Induzidos por L-NAME

Resistance Training Controls Arterial Blood Pressure in Rats with L-NAME- Induced Hypertension

Ayslan Jorge Santos de Araujo¹, Anne Carolline Veríssimo dos Santos¹, Karine dos Santos Souza², Marlúcia Bastos Aires², Valter Joviniano Santana-Filho³, Emerson Ticona Fioretto², Marcelo Mendonça Mota¹, Márcio Roberto Viana Santos¹

Departamento de Fisiologia, Universidade Federal de Sergipe¹; Departamento de Morfologia, Universidade Federal de Sergipe²; Departamento de Fisioterapia, Universidade Federal de Sergipe³, São Cristóvão, Sergipe – Brasil

Resumo

Fundamento: A hipertensão arterial é uma síndrome multifatorial, crônica, causada tanto por fatores congênitos ou adquiridos.

Objetivo: Avaliar os efeitos do treinamento físico resistido (TR) sobre pressão arterial, reatividade e morfologia vascular de ratos hipertensos induzidos por L-NAME.

Métodos: Ratos Wistar machos (200-250 g) foram divididos em 3 grupos: normotenso sedentário (NS), hipertenso sedentário (HS) e hipertenso treinado (HT). A hipertensão foi induzida pela administração de L-NAME (40 mg/kg) na água de beber por 4 semanas. A pressão arterial foi avaliada antes e após o TR. O TR foi realizado utilizando 50% de 1RM, em 3 séries de 10 repetições, 3 vezes por semana, durante quatro semanas. A reatividade vascular foi mensurada em artéria mesentérica superior por curvas concentração resposta ao nitroprussiato de sódio (NPS) e fenilefrina (FEN). Além disso, foram realizadas análises histológicas e estereológicas.

Resultados: O TR inibiu o aumento das pressões arteriais média e diastólica. Foi observada uma redução significativa na resposta máxima e na potência da FEN entre os grupos HS e HT. A análise histológica evidenciou aspecto normal para as túnicas íntima, média e adventícia em todos os grupos. Não houve diferença significativa nas áreas do lúmen, da túnica média e total das artérias dos grupos HS e HT em relação ao NS. A razão parede/lúmen arterial do grupo HS apresentou diferença significativa em relação ao NS ($p < 0,05$), mas esta não foi diferente do HT.

Conclusões: O TR foi capaz de prevenir a elevação da pressão arterial sob as condições deste estudo. Este controle parece envolver a regulação de mecanismo vasoconstritor e a manutenção do diâmetro luminal de ratos hipertensos induzidos por L-NAME (Arq Bras Cardiol. 2013;100(4):339-346).

Palavras-chave: Hipertensão / fisiopatologia, Exercício, Ratos, Pressão Arterial / efeito de drogas, Vasodilatação / fisiopatologia.

Abstract

Background: Arterial hypertension is a multifactorial chronic condition caused by either congenital or acquired factors.

Objective: To evaluate the effects of Resistance Training (RT) on arterial pressure, and on vascular reactivity and morphology, of L-NAME-treated hypertensive rats.

Methods: Male Wistar rats (200 – 250 g) were allocated into Sedentary Normotensive (SN), Sedentary Hypertensive (SH) and Trained Hypertensive (TH) groups. Hypertension was induced by adding L-NAME (40 mg/Kg) to the drinking water for four weeks. Arterial pressure was evaluated before and after RT. RT was performed using 50% of 1RM, 3 sets of 10 repetitions, 3 times per week for four weeks. Vascular reactivity was measured in rat mesenteric artery rings by concentration-response curves to sodium nitroprusside (SNP); phenylephrine (PHE) was also used for histological and stereological analysis.

Results: Resistance training inhibited the increase in mean and diastolic arterial pressures. Significant reduction was observed in R_{max} (maximal response) and pD_2 (potency) of PHE between SH and TH groups. Arteries demonstrated normal intima, media and adventitia layers in all groups. Stereological analysis demonstrated no significant difference in luminal, tunica media, and total areas of arteries in the SH and TH groups when compared to the SN group. Wall-to-lumen ratio of SH arteries was significantly different compared to SN arteries ($p < 0.05$) but there was no difference when compared to TH arteries.

Conclusions: RT was able to prevent an increase in blood pressure under the conditions in this study. This appears to involve a vasoconstrictor regulation mechanism and maintenance of luminal diameter in L-NAME induced hypertensive rats (Arq Bras Cardiol. 2013;100(4):339-346).

Keywords: Hypertension / physiopathology; Exercise; Rats; Arterial Pressure / drug effects; Vasodilatation / physiology.

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

Correspondência: Márcio Roberto Viana Santos •

Departamento de Fisiologia, Universidade Federal de Sergipe, São Cristóvão, Av. Marechal Rondon s/n, Roza Elze. CEP 49100-000, São Cristóvão, Sergipe - Brasil
E-mail: marcio@infonet.com.br

Artigo recebido em 16/05/12; revisado em 19/10/12; aceito em 08/11/12.

Introdução

A hipertensão arterial (HA) é uma síndrome¹ crônica multifatorial, causada por fatores congênitos ou adquiridos². Seu tratamento envolve métodos³ farmacológicos e não farmacológicos. Entre os métodos não farmacológicos, o exercício físico (EF) tem sido uma das intervenções mais importantes indicadas para a prevenção ou controle da HA^{4,5}.

Há uma relação positiva entre hipertensão e comportamentos sedentários⁶. Beunza e cols.⁶ demonstraram que o subtipo interativo dos comportamentos sedentários, tais como dirigir ou usar computador estava associado com um maior risco de hipertensão. Por outro lado, o subtipo não interativo, tal como assistir televisão e dormir não estava associado. Estes dados mostram a grande importância do EF crônico para a prevenção primária e tratamento de níveis elevados de pressão sanguínea⁴.

Muitos estudos têm focado nos efeitos do exercício aeróbico²⁻⁵, por isso eles têm sido recomendados na prescrição como adjuvantes de um tratamento anti-hipertensivo; no entanto, o conhecimento sobre os benefícios do treinamento resistido (TR) tem aumentado. Os efeitos positivos do TR crônico, tais como aumento do tônus dos músculos esqueléticos, a inibição de fatores de risco e prevenção de obesidade também foram encontrados⁷. Estudos sugerem a adoção de um treinamento de força moderado certificando que não ocorra o efeito de aumento crônico da pressão arterial (PA)⁸.

De acordo com Pollock e cols.⁹, existe um receio sobre a prescrição e execução de TR, devido a possibilidade de acidente vascular cerebral ou eventos cardíacos. Por outro lado, em normotensos, Ciolac e Guimarães¹⁰ indicam que não há nenhuma justificativa para temer a implementação de TR, contanto que se observe os efeitos negativos sobre a pressão sanguínea antes da execução do TR. Além disso, o treinamento resistido dinâmico agudo em ratos espontaneamente hipertensos diminuiu a PA de repouso e a reatividade para PHE e aumentou o relaxamento dependente do endotélio^{11,12} porém, o efeito crônico do TR na PA, reatividade vascular e morfologia ainda não foram documentados. Assim, o objetivo do presente estudo foi determinar os efeitos crônicos do TR sobre a pressão arterial, reatividade vascular e alterações no diâmetro luminal arterial de ratos hipertensos induzidos por L-NAME.

Métodos

Animais

Trinta ratos Wistar machos (200 - 250 g) foram obtidos a partir da colônia de procriação da Universidade Federal de Sergipe. Os animais foram alojados em número de quatro animais por caixa em condições de temperatura controlada (22 ± 2 °C) e ciclo de luz claro-escuro de 12 horas; comida e água foram fornecidas *ad libitum*. Os animais receberam água filtrada e foram alimentados com ração específica para roedores (Labina, Purina®, Paulínia-SP, Brasil). Todos os procedimentos descritos no presente trabalho foram aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa Animal da

Universidade Federal de Sergipe, Brasil (protocolo número 02/2010). Os animais foram arrumados em 3 grupos de 10 animais cada: normotenso sedentário (NS), hipertenso sedentário (HS) e hipertenso treinado (HT). Grupos NS e HS foram mantidos nas suas caixas sem exposição ao TR, enquanto que os animais do grupo HT foram submetidos a 4 semanas de TR.

Drogas

Cloreto de acetilcolina (ACh), L-fenilefrina (PHE), N^o-nitro-L-arginina metil éster hidrocloreto (L-NAME) e nitroprussiato de sódio (SNP) foram aplicados no presente estudo, todos obtidos da SIGMA-Aldrich (St. Louis, Missouri, EUA).

Medidas da pressão arterial

A pressão arterial do animal foi obtida ao acordar e 48 horas após a indução e períodos de exercício. Os animais foram adaptados por três dias antes da medição da pressão sanguínea. As pressões arterial média sistólica e diastólica foram determinadas pelo método manguito de cauda (*tail-cuff method*) (LETICA, LE5002, Barcelona, Espanha). Os animais foram colocados numa câmara de aquecimento a uma temperatura de 38 - 40 °C por 10 min e os valores da pressão arterial de cada animal (10 - 15) foram registrados.

Indução e manutenção de hipertensão

Durante o período de indução, os animais receberam L-NAME na água de beber, numa concentração de 0,4 mg / ml representando uma ingestão diária de 40 mg / kg¹³ por quatro semanas¹⁴. Durante o período experimental, a HA foi mantida através da administração de L-NAME dissolvido em água para acumular uma ingestão diária de 25 mg/Kg durante quatro semanas, o suficiente para manter o estado hipertensivo. A concentração de L-NAME foi diariamente ajustada para o consumo de água e peso total dos animais em cada caixa.

Protocolo de Treinamento

O protocolo de treinamento foi iniciado após a detecção da hipertensão. O TR foi realizado em um aparelho de treinamento de agachamento seguindo um modelo adaptado de Tamaki e cols.¹⁵. Os animais do grupo HT, após uma semana de adaptação, foram exercitados por três séries de dez repetições com um período de descanso de 60s a uma carga de exercício de 50% estabelecida por um teste máximo de repetição (1RM), três vezes por semana. A carga de treinamento e intensidade foram ajustadas a cada duas semanas através de um 1RM novo.

Parâmetros de estimulação elétrica foram realizados, conforme descrito por Baraúna e cols.¹⁶ e Pinter e cols.¹⁷. Os animais foram estimulados a realizar a série através da aplicação de estímulo elétrico (20 V, 0,3 s de duração, intervalos de 3 s) por eletrodos (ValuTrode, Modelo CF3200, Axelgaard, Fallbrook, CA, EUA) ligados a cauda e conectados a um eletro-estimulador (BIOSET, Physotonus Four, Modelo 3050, Rio Claro, SP, Brasl).

Estudos *in vitro*

Após o sacrifício dos animais a artéria mesentérica superior foi removida, limpa de tecido conectivo e de tecidos gordurosos e seccionada em anéis (1-2 mm). Os anéis foram suspensos pelos ganchos finos de aço inoxidável ligados a um transdutor de força (Letica, Modelo TR1210; Barcelona, Espanha) com fios de algodão em banhos de órgãos contendo 10 ml de solução de Tyrode (Composição em mM: NaCl 158.3, KCl 4.0, CaCl₂ 2.0, NaHCO₃ 10.0, C₆H₁₂O₆ 5.6, MgCl₂ 1.05 e NaH₂PO₄ 0.42). Esta solução foi continuamente gaseificada com solução de carbogênio (95% O₂ e 5% CO₂) e mantida a 37 °C sob tensão de descanso de 0,75 g por 60 min (período de estabilização). Durante este período, a solução nutritiva foi trocada a cada 15 minutos, para evitar a interferência de metabolitos¹⁸. A tensão isométrica foi registrada através do transdutor de força (TR1210, Letica, Barcelona, Espanha) acoplada a um gravador-amplificador (BD-01, AVS, SP, Brasl).

Quando necessário, o endotélio foi removido esfregando suavemente a superfície íntima dos vasos com um fino fio de aço inoxidável e a sua funcionalidade foi avaliada pela capacidade do ACh (1 μM) induzir mais de 75% de relaxamento Fen (1 μM) no tono. A ausência de relaxamento para ACh foi considerada como evidência de que os anéis foram funcionalmente despidos de endotélio¹⁹. Mudanças na reatividade vascular foram avaliadas obtendo-se curvas concentração-resposta para os agentes contrativos Fen (10⁻⁸ - 10⁻³ M), um agonista α₁-adrenérgico, e o agente relaxante NPS (10⁻⁹ - 10⁻⁴ M), um doador de óxido nítrico (NO). Agentes relaxantes foram testados em anéis pré-contraídos com Fen (1 μM).

Exame histológico dos tecidos

Três anéis de cada artéria foram imersos em paraformaldeído a 4% em solução salina tamponada de fosfato (PBS) 0,1 M pH 7,4 e mantidos a 4 °C durante 24 horas. Os anéis foram enxaguados em água destilada e mantidos em etanol a 70% durante 12 horas e seguido de acordo com protocolo histológico padrão.

Seções com 5-6 μm de espessura foram obtidas usando um micrótomo e montadas em lâminas revestidas com gelatina. Para a análise morfológica, as seções foram coradas com hematoxilina e eosina (HE) para posterior observação em microscopia de campo próximo.

Análise arterial estereológica foi realizada por meio de um teste de área que compreende um sistema de pontos equidistantes, com um total de 1000 μm² realizado no programa Image J. Duas secções aleatórias e não consecutivas de cada anel arterial (04 animais por grupo) foram analisadas através da sobreposição de imagens da área de teste, e da seção arterial. O número total de pontos da área de interesse foi estimado. Foi considerado o sentido periferia-centro, incluindo lúmen da artéria e parede arterial (camada íntima e média). A camada adventícia foi descartada, porque havia incongruência na definição dos limites para o tecido de suporte adjacente. Assim, estimou-se a área total da secção da artéria, a área seccional do lúmen do vaso, e a área seccional da parede arterial, permitindo o cálculo das zonas de densidade do lúmen arterial e da parede arterial durante a referência completa.

Análise estatística

Os valores são expressos como média ± erro padrão da média (EPM). A potência dos experimentos *in vitro* foi expressa em valores de pD₂ e calculada pelo logaritmo negativo de EC₅₀ (concentração eficaz capaz de induzir 50% da resposta máxima), obtido por meio de regressão não linear de curvas concentração-resposta. Quando necessário, o teste t de Student, ou ANOVA de medidas repetidas seguidas de pós-teste Bonferroni foram realizados para avaliar a significância das diferenças entre as médias. Os valores foram considerados estatisticamente significativos quando p < 0,05. O programa estatístico GraphPad Prism™ versão 3.02 (GraphPad Software, San Diego, CA, EUA) foi usado para todos esses procedimentos.

Resultados

Efeitos do tratamento com L-NAME no peso corporal e sobre a pressão arterial durante o período de indução

Ratos tratados por L-NAME pareceram geralmente saudáveis e com ganho de peso semelhante ao dos ratos não tratados. L-NAME aumentou significativamente PAM, PAS e PAD (p < 0,001). Não houve aumento significativo de níveis da pressão arterial no grupo não tratado (controle). (Tabela 1).

Tabela 1 - Peso corporal e pressão arterial média (PAM), sistólica (PAS) e diastólica (PAD) dos ratos no início (semana 0) e final (semana 4) do período de indução de hipertensão arterial por L-NAME em animais nos grupos controle e L-NAME

SEMANA	CONTROLE (n = 6)		L-NAME (n = 10)	
	0	4	0	4
PESO (g)	254,3 ± 2,9	289,0 ± 4,8	249,2 ± 2,4	283,9 ± 1,8
PAM (mmHg)	108,8 ± 1,7	108,2 ± 2,0	117,3 ± 1,0***	142,0 ± 0,2*** ^c
PAS (mmHg)	125,8 ± 1,9	131,5 ± 2,2	135,9 ± 1,3***	157,9 ± 0,3*** ^c
PAD (mmHg)	101,0 ± 1,7	97,6 ± 2,5	108,5 ± 1,0**	132,6 ± 0,6*** ^c

n: número de animais; Os resultados foram expressos como média ± EPM; diferenças estatísticas entre as médias foram determinadas pelo teste t de Student (intra-grupo) ou ANOVA de medidas repetidas seguido do pós-teste (inter-grupo). *** p < 0,001 vs. CONTROLE e ^c p < 0,001 vs 0 semana.

Efeitos do treinamento resistido no peso corporal e valores de pressão arterial em ratos hipertensos

Os animais NS e os grupos HS mostraram um aumento significativo ($p < 0,001$ e $p < 0,05$, respectivamente) de peso corporal durante as 4 semanas de tratamento. No entanto, o peso corporal do grupo HT não se alterou após o treinamento. L-NAME elevou a PAM, PAS e PAD no grupo HS, durante o período experimental. No entanto, o TR foi capaz de prevenir este aumento. Antes do protocolo de treinamento não houve diferenças significativas na PAM, PAS e PAD entre os grupos HT e HS. Depois de quatro semanas de treinamento, o TR reduziu significativamente a PAM ($p < 0,05$) e PAD ($p < 0,05$) (Tabela 2).

Efeito do treinamento resistido sobre a resposta à fenilefrina

A fenilefrina foi capaz de induzir a contração dos anéis de todos os grupos. A curva de concentração-resposta à fenilefrina foi significativamente deslocada para a esquerda no grupo HS ($pD_2 = 5,35 \pm 0,07$, $n = 9$) em relação ao grupo NS ($pD_2 = 4,36 \pm 0,04$, $n = 6$), com a mudança no R_{max} . TR inverteu significativamente o aumento da potência, uma vez que a sua curva de concentração-resposta à fenilefrina foi significativamente ($p < 0,001$) deslocada para a direita ($pD_2 = 4,36 \pm 0,10$, $n = 9$) em comparação com HS ($pD_2 = 5,35 \pm 0,07$; $n = 9$), sem diferença no R_{max} (Figura 1).

Tabela 2 - Peso corporal, pressão arterial média (PAM), pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD) de ratos no início do estudo (semana 0) e no fim do estudo (semana 4) do período experimental em animais dos grupos normotenso sedentário (NS), hipertenso sedentário (HS) e hipertenso treinado (HT)

SEMANA	NS (n = 6)		HS (n = 3)		HT (n = 3)	
	0	4	0	4	0	4
PESO (g)	289,0 ± 12,0	325,2 ± 12,1 ^c	280,7 ± 9,8	315,3 ± 12,5 ^a	297,3 ± 7,3	316,6 ± 15,0
PAM (mmHg)	108,5 ± 5,1	121,7 ± 4,8	135,9 ± 1,2 ^{**}	143,2 ± 1,5 ^{*a}	137,8 ± 1,8	132,7 ± 1,8 ^{##}
PAS (mmHg)	131,5 ± 5,4	146,5 ± 6,5	149,8 ± 1,8	157,7 ± 1,6 ^a	156,5 ± 3,4	150,8 ± 0,4
PAD (mmHg)	97,6 ± 6,3	110,1 ± 5,4	129,5 ± 0,9 ^{**}	136,7 ± 1,7 ^{*a}	128,7 ± 4,5	124,3 ± 2,5 [*]

n: número de animais; os resultados foram expressos como média ± EPM. Diferenças estatísticas entre as médias foram determinadas pelo teste *t* de Student (intra-grupo) ou ANOVA de medidas repetidas seguido do pós-teste (inter-grupo). * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ vs NS, and ^{##} $p < 0,01$ vs HS, ^a $p < 0,05$ e ^a $p < 0,001$ vs 0 semana.

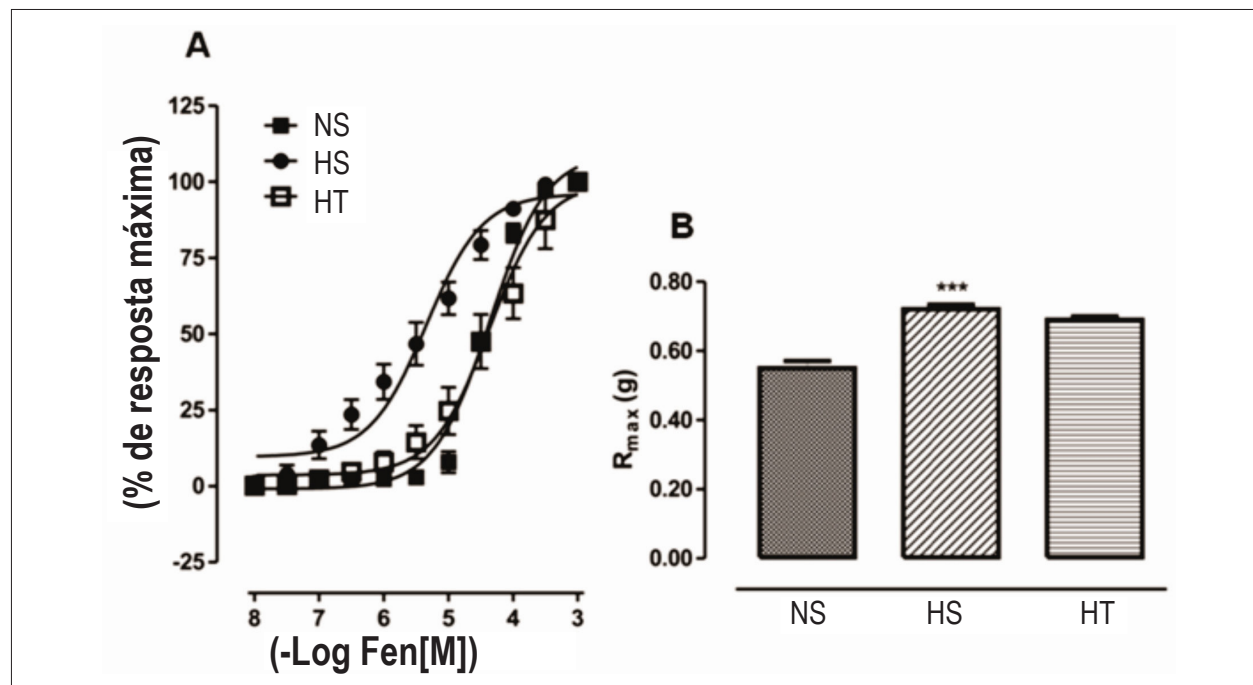


Figura 1 - Curvas concentração-resposta para a fenilefrina ($10^8 - 10^3$ M) em anéis isolados da artéria mesentérica superior, sem endotélio funcional (A). Os anéis foram obtidos a partir de normotensos sedentários (NS) $n = 6$, hipertenso sedentário (HS) $n = 9$ e hipertensos treinados (HT) $n = 9$ no grupo. As barras indicam as médias ± EPM de R_{max} (g) das contrações pré-induzidas por Fen (B). Os dados representam a média ± EPM. As diferenças estatísticas foram determinadas por ANOVA simples (one-way) seguidas do pós-teste de Bonferroni. *** $p < 0,001$ vs NS.

Efeito do treinamento resistido sobre a resposta ao nitroprussiato de sódio

A curva concentração-resposta à NPS foi significativamente deslocada para a direita no grupo HS ($pD_2 = 4,85 \pm 0,14$, $n = 3$) em relação ao grupo NS ($pD_2 = 6,18 \pm 0,13$, $n = 3$), sem diferença na R_{max} . TR reverteu parcialmente à diminuição da potência, uma vez que a sua curva de concentração-resposta para SNP foi significativamente ($p < 0,01$) deslocada para a esquerda ($pD_2 = 5,42 \pm 0,06$, $n = 3$) do que em comparação com HS ($pD_2 = 4,85 \pm 0,14$; $n = 3$). Além do mais, o R_{max} do grupo HT foi significativamente maior ($p < 0,05$) do que o grupo HS (Figura 2).

Efeito do treinamento resistido sobre a morfologia vascular

Análise dos segmentos arteriais demonstrou disposição padrão para camadas íntima, média e adventícia em todos os grupos (NS, HS, HT) (Figura 3 A-D). Endotélio na túnica íntima consistiu em tecido epitelial escamoso simples (Figura 3B), suportado por um tecido conjuntivo frouxo disperso na camada subendotelial, seguido pela membrana elástica interna, que separa a túnica íntima da túnica média. Na túnica média, havia camadas concêntricas de fibras musculares lisas entremeadas por fibras elásticas (Figura 3B). Observou-se também a presença da membrana elástica externa, que delimita a túnica média da túnica adventícia. A túnica adventícia foi constituída por tecido

conjuntivo frouxo (Figura 3B) com colágeno e fibras elásticas, vasos sanguíneos e células de gordura esparsas.

Resultados estereológicos não demonstraram nenhuma diferença significativa no lúmen, túnica média e a área total das artérias dos grupos HS e HT em relação ao grupo NS. A razão parede/lúmen das artérias do grupo HS ($p < 0,05$) foi significativamente diferente da do grupo NS (Tabela 3).

Discussão

O principal objetivo deste estudo foi avaliar os efeitos cardiovasculares promovidos pelo TR em ratos hipertensos induzidos por L-NAME. O presente estudo mostrou que o TR é eficaz na prevenção do aumento dos níveis de pressão arterial em ratos hipertensos induzidos por L-NAME, possivelmente alterando a sensibilidade do receptor α_1 -adrenérgico.

Está bem estabelecido na literatura que a síntese e a disponibilidade de óxido nítrico (NO) pelas células endoteliais desempenham um papel importante no relaxamento dos vasos e, assim, contribuem para a modulação do tono vascular. Além disso, o NO foi identificado como um agente importante na proliferação de células do músculo liso²⁰.

Reporta-se também que a inibição crônica da síntese de NO por L-NAME, e consequentemente a disponibilidade diminuída de NO, provoca um aumento na pressão sanguínea arterial^{21,22}, reduz o diâmetro interno arterial, aumenta a resposta aos componentes dos fatores contráteis derivados

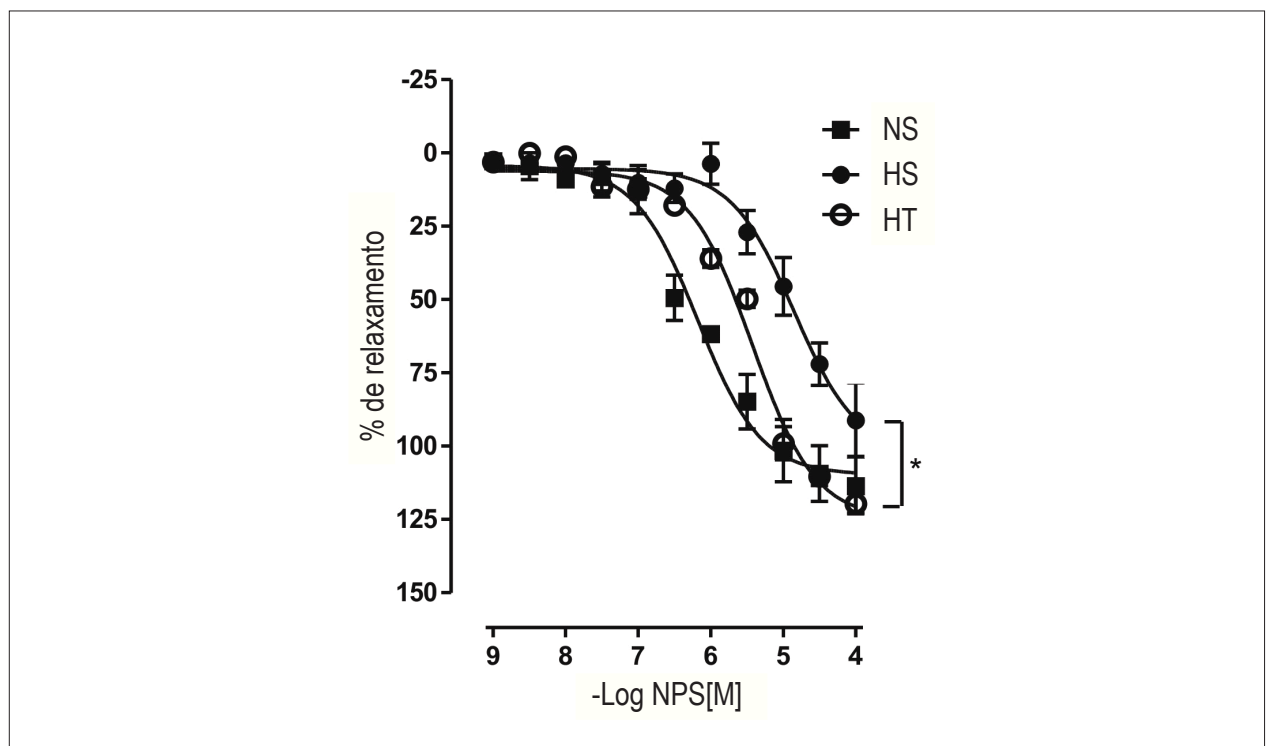


Figura 2 - Curvas de concentração-resposta para nitroprussiato de sódio (NPS, $10^9 - 10^4$ M) em anéis isolados da artéria mesentérica superior, sem endotélio funcional e pré-contraindo com Fen ($1\mu M$). Os anéis foram obtidos a partir de normotensos sedentários (NS) $n = 3$, hipertenso sedentário (HS) $n = 3$ e hipertensos treinados (HT) $n = 3$ no grupo. Os dados representam a média \pm EPM. As diferenças estatísticas foram determinadas por ANOVA simples (one-way) seguidas do pós-teste de Bonferroni.* $p < 0,05$ vs SH.

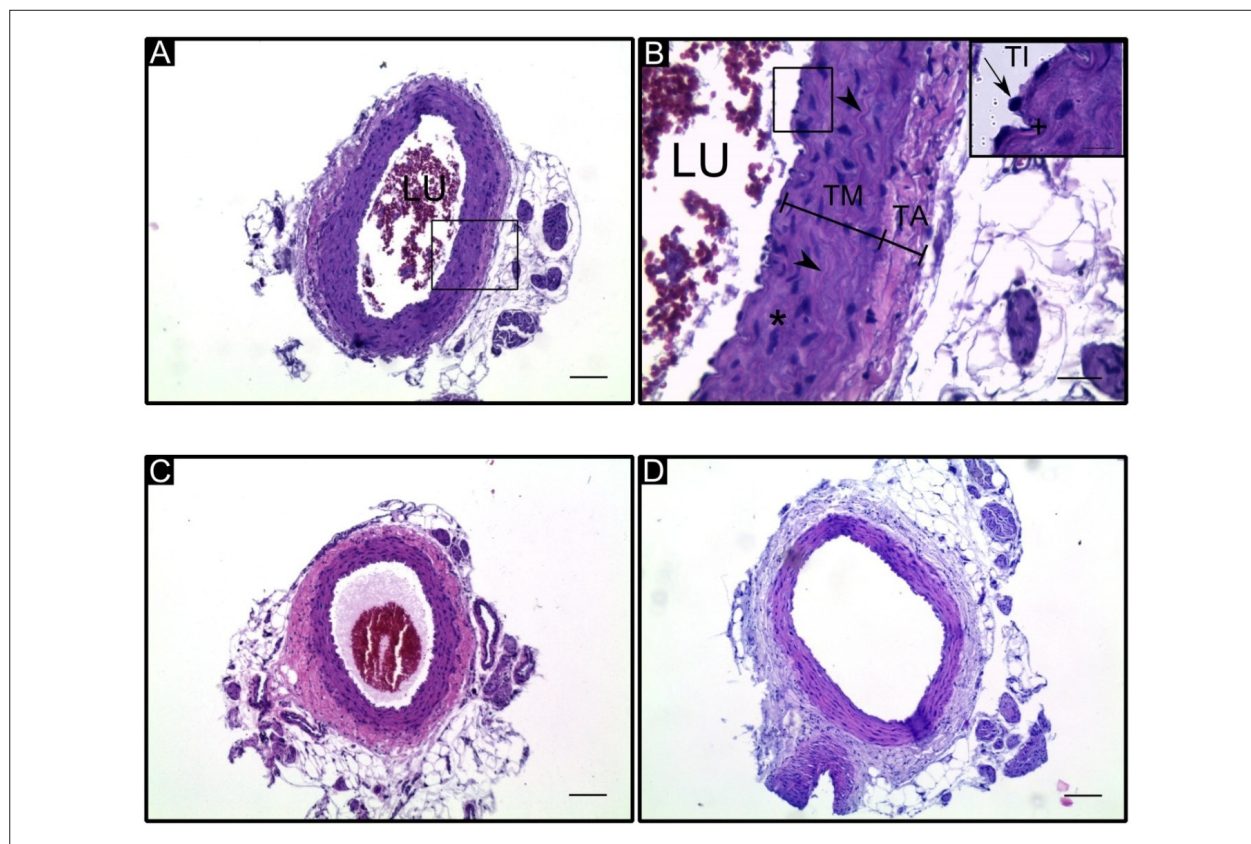


Figura 3 - Fotomicrografias representativas de artérias mesentéricas superiores no grupo de normotensos (A e B), hipertensos sedentários (C) e hipertensos treinados (D). [B]: Detalhe da artéria no qual é possível visualizar o lúmen (LU), a túnica íntima (TI), túnica média (TM) e túnica adventícia (TA). Na TI, é possível visualizar o endotélio (detalhe, seta) e a lâmina elástica interna (+). A TM é composta de músculo liso (*) e fibras elásticas (pontas de seta). Na TA, há o tecido conjuntivo frouxo. Seções de parafina, HE. Bar: 100 μm (A, C, D), 30 μm (B), 10 μm (detalhe B). Não houve diferença nos aspectos histológicos dos grupos.

Tabela 3 - Lúmen, parede e área total da artéria mesentérica superior de animais em normotensos sedentários (NS), hipertensos sedentários (HS) e hipertensos treinados (HT)

	NS (n = 4)	HS (n = 4)	HT (n = 4)
ÁREA LÚMEN (μm^2)	124,125 \pm 11,538	74,375 \pm 8,285	119,750 \pm 31,886
ÁREA PAREDE (μm^2)	99,625 \pm 8,730	90,875 \pm 7,703	113,625 \pm 17,814
ÁREA TOTAL (μm^2)	223,750 \pm 15,421	165,250 \pm 15,336	133,375 \pm 49,242
RAZÃO PAREDE/LÚMEN	0,77 \pm 0,08	1,32 \pm 0,08*	1,11 \pm 0,17

n: número de animais; os resultados foram expressos como média \pm EPM; *p < 0.05 vs grupo NS.

do endotélio e aumenta a resistência periférica¹³, causando remodelagem vascular e disfunção do endotélio²¹. Devido a isso, o método de hipertensão induzida por L-NAME tem sido usado como um modelo confiável para estudos morfológicos e funcionais do sistema cardiovascular.

No nosso estudo, o L-NAME foi capaz de induzir a hipertensão. O aumento da pressão arterial induzida por L-NAME foi inibido nos animais submetidos ao TR. Além disso, o TR não foi capaz de reduzir o ganho de peso dos animais hipertensos. Este resultado está de acordo com aquele encontrado por Baraúna e cols.¹⁶, que observaram uma redução

de 14% em PAD e 13% no PAM de ratos normotensos e, Tamaki e cols.¹⁵ que demonstraram que TR durante 4 semanas não alterou o ganho de peso nos animais.

Há evidências de que tanto o treinamento agudo como crônico reduz significativamente a pressão arterial em humanos^{23,24} e em ratos hipertensos¹¹, mas pouco se sabe sobre os mecanismos envolvidos nesta redução²⁵.

Relatos na literatura indicam que o treinamento físico (TR) tem uma relação muito forte com a função vascular sendo capaz de modificar a estrutura e função vascular das células²⁶. Estudos sugerem que o TR aumenta o fluxo sanguíneo e,

portanto, o estresse na parede vascular, fornecendo um aumento na produção de NO derivada do endotélio, daí melhorando a resposta vasodilatadora^{27,28}.

Por conseguinte, a fim de melhor compreender o possível mecanismo envolvido no controle da pressão sanguínea arterial promovida pelo TR em ratos hipertensos induzidos por L-NAME, investigamos os efeitos do TR na reatividade vascular e morfologia desses animais.

Em primeiro lugar, foi avaliada a receptividade contrátil vascular para Fen, um agonista α_1 -adrenérgico. Os resultados mostraram que a sensibilidade de receptores α_1 -adrenérgico foi significativamente aumentada em ratos hipertensos induzidos por L-NAME. Resultados semelhantes foram encontrados também por Sekiguchi²⁹, que demonstrou um aumento nos efeitos para Fen em diferentes leitos vasculares de animais treinados com natação forçada.

Curiosamente, em nosso estudo, o efeito Fen nos anéis arteriais de ratos hipertensos induzidos por L-NAME tratados com TR foi reduzido. Nosso estudo relatou que o TR é capaz de induzir ajustamento em função da distribuição do fluxo sanguíneo³⁰. Além do mais, de acordo com Convertino³¹, mudanças na sensibilidade desses receptores pode ser principalmente dependente da intensidade, duração e frequência do exercício. Embora mais experimentos sejam necessários para esclarecer os mecanismos pelos quais TR promove alterações vasculares, este estudo pode sugerir que as alterações causadas por TR sobre a hemodinâmica de animais treinados possam estar relacionadas a uma sensibilidade reduzida dos receptores adrenérgicos.

Para avaliar a resposta relaxante vascular, usamos o NPS, um doador de NO que imitam uma resposta endógena relacionada ao NO. Esta série de experimentos revelou que a sensibilidade da via NO foi significativamente diminuída em ratos hipertensos induzidos por L-NAME e o TR foi capaz de reverter parcialmente este efeito. Packer³² demonstrou que o bloqueio da produção de NO, tal como ocorre quando se utiliza L-NAME, reduz a expressão de eNOS. Além disso, relata-se também que o fator constritivo derivado do endotélio (FCDE) pode ter a sua saída aumentada, na presença de L-NAME em artérias²² periféricas.

A razão parede/lúmen das artérias é aumentada devido à redistribuição da camada média do lúmen do vaso³³. Nossos resultados mostraram aumento da razão parede/lúmen das

artérias do grupo HS, mas o protocolo TR usado não causou mudanças significativas na redução desta proporção. Melo e cols.³⁴ encontraram um resultado semelhante para mostrar que o exercício aeróbico em intensidade de 50% em SHR diminuiu PAM e a razão parede/lúmen das artérias quando comparada com o grupo sedentário, provando que o treinamento anaeróbico pode ser uma possível terapia anti-hipertensiva adjuvante. Isto reforça a importância dos estudos sobre os efeitos de TR como uma terapia preventiva ou de recuperação da hipertensão arterial, uma vez que mostra não só ser eficaz em impedir a alteração da pressão arterial, como também para proteger as alterações vasculares no modelo de hipertensão induzida por L-NAME.

Concluímos que o treinamento resistido crônico sob as condições testadas neste estudo é capaz de prevenir um aumento da pressão arterial. Este efeito parece envolver um mecanismo de regulação vasoconstritora e manutenção do diâmetro luminal de ratos hipertensos induzidos por L-NAME.

Agradecimentos

Este trabalho recebeu apoio do CNPq e FAPITEC, Brasil.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Análise e interpretação dos dados, Análise estatística, Obtenção de financiamento, Redação do manuscrito e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual: Araujo AJS, Santos ACV, Souza KS, Aires MB, Santana-Filho VJ, Fioretto ET, Mota MM, Santos MRV; Obtenção de dados: Araujo AJS, Santos ACV, Souza KS.

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo foi financiado pelo CNPq, CAPES, FAPITEC e UFS.

Vinculação Acadêmica

Este artigo é parte de dissertação de Mestrado de Ayslan Jorge Santos de Araujo pela Universidade Federal de Sergipe.

Referências

1. Péres DS, Magna JM, Viana LA. Arterial hypertension patients: attitudes, beliefs, perceptions, thoughts and practices. *Rev Saúde Pública*. 2003;37(5):635-42.
2. Zago AS, Zanescio A. Óxido nítrico, doenças cardiovasculares e exercício físico. *Arq Bras Cardiol*. 2006;87(6):264-70.
3. Mahfoud F, Himmel F, Ukena C, Schunkert H, Böhm M, Weil J. Treatment strategies for resistant arterial hypertension. *Dtsch Arztebl Int*. 2011;108(43):725-31.
4. Negrão CE, Rondon MUPB. Exercício Físico, hipertensão e controle barorreflexo da pressão arterial. *Rev Bras Hipertens*. 2001;8(1):89-95.
5. Monteiro M de F, Sobral Filho DC. Exercício físico e o controle da pressão arterial. *Rev Bras Med Esporte*. 2004;10(6):513-6.
6. Beunza JJ, Martínez-González MA, Ebrahim S, Bes-Rastrollo M, Núñez J, Martínez, et al. Sedentary behaviors and the risk of incident hypertension: the SUN Cohort. *Am J Hypertens*. 2007;20(11):1156-62.

7. Ciolac EG, Guimarães GV. Exercício físico e síndrome metabólica. *Rev Bras Med Esporte*. 2004;10(4):319-24.
8. Sharman JE, Stowasser M. Australian association for exercise and sports science position statement on exercise and hypertension. *J Sci Med Sport*. 2009;12(2):252-7.
9. Pollock ML, Franklin BA, Balady GJ, Chaitman BL, Fleg JL, Fletcher B, et al. AHA Science Advisory. Resistance exercise in individuals with and without cardiovascular disease: benefits, rationale, safety, and prescription: An advisory from the Committee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention, Council on Clinical Cardiology, American Heart Association; Position paper endorsed by the American College of Sports Medicine. *Circulation*. 2000;101(7):828-33.
10. Ciolac EG, Guimarães GV. Importância do exercício resistido para o idoso. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo*. 2002;12(supl A):15-26.
11. Faria T de O, Targueta GP, Angeli JK, Almeida EA, Stefanon I, Vassallo DV, et al. Acute resistance exercise reduces blood pressure and vascular reactivity, and increases endothelium-dependent relaxation in spontaneously hypertensive rats. *Eur J Appl Physiol*. 2010;110(2):359-66.
12. Umpierre D, Stein R. Hemodynamic and vascular effects of resistance training: implications for cardiovascular disease. *Arq Bras Cardiol*. 2007;89(4):256-62.
13. Paulis L, Pechanova O, Zicha J, Barta A, Gardlik R, Celec P, et al. Melatonin interactions with blood pressure and vascular function during L-NAME-induced hypertension. *J Pineal Res*. 2010;48(2):102-8.
14. Afkir S, Nguielefack TB, Aziz M, Zoheir J, Cuisinaud G, Bnouham M, et al. Arbutus unedo prevents cardiovascular and morphological alterations in L-NAME-induced hypertensive rats Part I: cardiovascular and renal hemodynamic effects of Arbutus unedo in L-NAME-induced hypertensive rats. *J Ethnopharmacol*. 2008;116(2):288-95.
15. Tamaki T, Uchiyama S, Nakano S. A weight-lifting exercise model for inducing hypertrophy in the hindlimb muscles of rats. *Med Sci Sports Exerc*. 1992;24(8):881-6.
16. Barauna VG, Batista ML Jr, Costa Rosa LF, Casarini DE, Krieger JE, Oliveira EM. Cardiovascular adaptations in rats submitted to a resistance-training model. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2005;32(4):249-54.
17. de Cássia Cypriano Ervati Pinter R, Padilha AS, de Oliveira EM, Vassallo DV, Fúcio Lizardo JH. Cardiovascular adaptive responses in rats submitted to moderate resistance training. *Eur J Appl Physiol*. 2008;103(5):605-13.
18. Altura BM, Altura BT. Calcium content and force of drug-induced contractions of arterial muscle during recovery in vitro. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1970;135(3):739-44.
19. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature*. 1980;288(5789):373-6.
20. Saravanakumar M, Raja B. Veratric acid, a phenolic acid attenuates blood pressure and oxidative stress in L-NAME induced hypertensive rats. *Eur J Pharmacol*. 2011;671(1-3):87-94.
21. Ribeiro MO, Antunes E, de Nucci G, Lovisollo SM, Zatz R. Chronic inhibition of nitric oxide synthesis: a new model of arterial hypertension. *Hypertension*. 1992;20(3):298-303.
22. Paulis L, Zicha J, Kunes J, Hojna S, Behuliak M, Celec P, et al. Regression of L-NAME-induced hypertension: the role of nitric oxide and endothelium-derived constricting factor. *Hypertens Res*. 2008;31(4):793-803.
23. Mediano MF, Paravidino V, Simão R, Pontes FL, Polito MD. Comportamento subagudo da pressão arterial após o treinamento de força em hipertensos controlados. *Rev Bras Med Esporte*. 2005;11(6):337-40.
24. Monteiro HL, Rolim LM, Squinca DA, Silva FC, Ticianeli CC, Amaral SL. Efetividade de um programa de exercício no condicionamento físico, perfil metabólico e pressão arterial de pacientes hipertensos. *Rev Bras Med Esporte*. 2007;13(2):107-12.
25. Rondon MU, Laterza MC, Zamo-Roth FS, Brum PC, Krieger EM. Hipertensão arterial e exercício físico aeróbico. In: Negrão CN, Barreto ACP. *Cardiologia do exercício do atleta ao cardiopata*. 3ª ed. Barueri (SP): Manole; 2010. p. 450-69.
26. Whyte JJ, Laughlin MH. The effects of acute and chronic exercise on the vasculature. *Acta Physiol (Oxf)*. 2010;199(4):441-50.
27. Higashi Y, Sasaki S, Kurisu S, Yoshimizu A, Sasaki N, Matsuura H, et al. Regular aerobic exercise augments endothelium-dependent vascular relaxation in normotensive as well as hypertensive subjects: role of endothelium-derived nitric oxide. *Circulation*. 1999;100(11):1194-202.
28. McAllister RM, Newcomer SC, Laughlin MH. Vascular nitric oxide: effects of exercise training in animals. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2008;33(1):173-8.
29. Sekiguchi F. Hypertension and impairment of endothelium-dependent relaxation of arteries from spontaneous and hypertensive and L-NAME treated wistar rats. *J Smooth Muscle*. 2001;37(2):67-9.
30. Chies AB, Oliveira AM, Pereira FC, Andrade CR, Corrêa FM. Phenylephrine-induced vasoconstriction of the rat superior mesenteric artery is decreased after repeated swimming. *J Smooth Muscle Res*. 2004;40(6):249-58.
31. Convertino VA. Evidence for altered alpha-adrenoreceptor responsiveness after a single bout of maximal exercise. *J Appl Physiol*. 2003;95(1):192-8.
32. Packer CS. Soluble guanylatecyclase (sGC) down-regulation by abnormal extracellular matrix proteins as a novel mechanism in vascular dysfunction: Implications in metabolic syndrome. *Cardiovasc Res*. 2006;69(2):302-3.
33. Mulvany MJ. Vascular remodelling in hypertension. *Eur Heart J*. 1993;14 Suppl C:2-4.
34. 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.