

Efeitos de uma Sessão de Exercício Resistido sobre o Músculo Liso Vascular de Ratos Hipertensos

Effects of One Resistance Exercise Session on Vascular Smooth Muscle of Hypertensive Rats

Tharciano Luiz Teixeira Braga da Silva¹, Marcelo Mendonça Mota¹, Milene Tavares Fontes¹, João Eliakim dos Santos Araújo¹, Vitor Oliveira Carvalho¹, Leonardo Rigoldi Bonjardim², Márcio Roberto Viana Santos¹

Universidade Federal de Sergipe¹, São Cristóvão, SE; Universidade de São Paulo², São Paulo, SP – Brasil

Resumo

Fundamento: A hipertensão é um problema de saúde pública e faz aumentar a incidência das doenças cardiovasculares.

Objetivo: Avaliar os efeitos de uma sessão de exercício resistido sobre os mecanismos contráteis e relaxantes do músculo liso vascular em artéria mesentérica de ratos hipertensos induzidos por L-NAME.

Métodos: Ratos *Wistar* foram divididos em três grupos: controle (C), hipertenso (H) e hipertenso exercitado (HE). A hipertensão foi induzida pela administração de 20 mg/kg de N^o-nitro L-arginina metil éster (L-NAME) durante sete dias antes dos protocolos experimentais. O protocolo de exercício resistido consistiu em dez séries de dez repetições e intensidade de 40% de uma repetição máxima. A reatividade do músculo liso vascular foi avaliada através de curvas concentração-resposta para a fenilefrina (FEN), cloreto de potássio (KCl) e nitroprussiato de sódio (NPS).

Resultados: Os ratos tratados com L-NAME apresentaram aumento ($p < 0,001$) da pressão arterial sistólica (PAS), da pressão arterial diastólica (PAD) e da pressão arterial média (PAM) quando comparados ao período inicial da indução. Não foi observada diferença na sensibilidade da FEN entre os grupos H e HE. O exercício resistido agudo reduziu ($p < 0,001$) a resposta contrátil induzida pelo KCl nas concentrações de 40 e 60 mM do grupo HE quando comparado ao grupo H. Foi observado maior ($p < 0,01$) sensibilidade do músculo liso ao NPS no grupo HE quando comparado ao grupo H.

Conclusão: Uma sessão de exercício resistido reduz as respostas contráteis induzidas pelo KCl, além de aumentar a sensibilidade do músculo liso ao NO em artéria mesentérica de ratos hipertensos. (Arq Bras Cardiol. 2015; 105(2):160-167)

Palavras-chave: Hipertensão; Exercício; Vasodilatação; Ratos; Músculo Liso; Artéria Mesentérica.

Abstract

Background: Hypertension is a public health problem and increases the incidence of cardiovascular diseases.

Objective: To evaluate the effects of a resistance exercise session on the contractile and relaxing mechanisms of vascular smooth muscle in mesenteric arteries of N^o-nitro L-arginine methyl ester (L-NAME)-induced hypertensive rats.

Methods: *Wistar* rats were divided into three groups: control (C), hypertensive (H), and exercised hypertensive (EH). Hypertension was induced by administration of 20 mg/kg of L-NAME for 7 days prior to experimental protocols. The resistance exercise protocol consisted of 10 sets of 10 repetitions and intensity of 40% of one repetition maximum. The reactivity of vascular smooth muscle was evaluated by concentration-response curves to phenylephrine (PHEN), potassium chloride (KCl) and sodium nitroprusside (SNP).

Results: Rats treated with L-NAME showed an increase ($p < 0.001$) in systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP) and mean arterial pressure (MAP) compared to the initial period of induction. No difference in PHEN sensitivity was observed between groups H and EH. Acute resistance exercise reduced ($p < 0.001$) the contractile response induced by KCl at concentrations of 40 and 60 mM in group EH. Greater ($p < 0.01$) smooth muscle sensitivity to NPS was observed in group EH as compared to group H.

Conclusion: One resistance exercise session reduces the contractile response induced by KCl in addition to increasing the sensitivity of smooth muscle to NO in mesenteric arteries of hypertensive rats. (Arq Bras Cardiol. 2015; 105(2):160-167)

Keywords: Hypertension; Exercise; Vasodilatation; Rats; Muscle, Smooth; Mesenteric, Artery.

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

Correspondência: Márcio Roberto Viana Santos •

Universidade Federal de Sergipe, Departamento de Fisiologia. Av. Marechal Rondon, S/N, Rosa Elze. CEP 49100-000, São Cristóvão, SE – Brasil

E-mail: marciorsantos@bol.com.br, marcio@infonet.com.br

Artigo recebido em 16/11/14; artigo revisado em 12/03/15; aceito em 23/03/15.

DOI: 10.5935/abc.20150070

Introdução

A hipertensão é um problema de saúde pública de ordem mundial e está associada com o crescente aumento da incidência das mortes por doenças cardiovasculares¹. Diversos modelos de hipertensão são desenvolvidos pelas ciências básicas para mimetizar os efeitos patológicos da hipertensão^{2,3}. Na condição experimental do bloqueio da sintase do óxido nítrico (NOS), os ratos induzidos a hipertensão com o N^G-nitro-L-arginina-metil-éster (L-NAME) desenvolvem hipertensão arterial, lesão renal, aumento da atividade simpática e disfunção endotelial⁴⁻⁸.

Apesar disso, é importante salientar que a indução de ratos hipertensos depende da dose administrada de L-NAME, da duração do tratamento, do órgão alvo estudado, da idade e do tipo de animal utilizado no estudo. Associado a esse modelo de hipertensão, estudos têm demonstrado que o exercício físico aeróbico e resistido age de forma benéfica nos aspectos relacionados à pressão arterial e à função vascular em ratos^{9,10}.

É descrito na literatura que a inibição da NOS para a produção da hipertensão aumenta a pressão arterial através de uma resposta dependente do endotélio⁷. Recentemente, nosso grupo demonstrou que o exercício resistido realizado por quatro semanas em ratos induzidos por L-NAME é capaz de reduzir a sensibilidade a fenilefrina (FEN) e de, curiosamente, aumentar a sensibilidade ao nitroprussiato de sódio (NPS) do músculo liso da artéria mesentérica superior¹⁰.

O estudo do exercício resistido em modelos animais que mimetizam a hipertensão oferece informações relevantes para os estudos clínicos que objetivam a prevenção, o tratamento e o controle da doença. Apesar dos achados do nosso grupo¹⁰, até o presente momento ainda não estão bem estabelecidos os efeitos do exercício resistido sobre os parâmetros contráteis e relaxantes que envolvem o músculo liso vascular. Recentemente, um estudo demonstrou que uma sessão de exercício resistido em ratos espontaneamente hipertensos (SHR) não altera a função vascular da artéria caudal nos relaxamentos induzidos pelo NPS, um doador exógeno de óxido nítrico (NO)¹¹. Diversas são as variáveis que podem influenciar os benefícios do exercício resistido, dentre elas podemos citar o modelo animal de doença, o tipo de artéria estudada, o tipo de exercício resistido, o volume, a intensidade e a duração do estímulo físico. Dentro desse contexto, o presente estudo objetivou avaliar os efeitos de uma sessão de exercício resistido sobre os mecanismos contráteis e relaxantes do músculo liso vascular da artéria mesentérica de ratos hipertensos induzidos pelo L-NAME.

Métodos

Animais

Ratos *Wistar* (250-300 g) foram utilizados em todos os experimentos. Os animais foram mantidos sob condições controladas de temperatura ($22 \pm 1^\circ\text{C}$) e ciclo claro-escuro de doze horas, tendo livre acesso a alimentação e água. Todos os procedimentos descritos no presente trabalho foram aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Animais da Universidade Federal de Sergipe, Brasil (Protocolo número

32/2013). Os animais foram divididos em três grupos com dez animais cada: controle sedentário (C); controle sedentário com hipertensão (H) e hipertenso exercitado (HE). Os animais dos grupos C e H foram mantidos nas caixas sem exposição ao exercício e somente o grupo HE foi submetido a uma sessão de exercício resistido.

Indução da hipertensão, medida da pressão arterial e peso corporal

Antes do início do procedimento de indução da hipertensão experimental foi aferida a pressão arterial pelo método não invasivo caudal (LETICA, LE5002, Barcelona, Espanha). Após a verificação desse parâmetro, somente os animais dos grupos H e HE foram tratados oralmente por gavagem com L-NAME (20 mg/kg, diariamente) por sete dias⁸. Ao final do período da indução, a pressão arterial foi aferida novamente em todos os grupos. Os animais com pressão arterial média > 130 mmHg foram selecionados como hipertensos. O peso corporal foi avaliado diariamente para o ajuste da dose de L-NAME.

Protocolo de exercício resistido

O exercício resistido foi realizado em aparelho de agachamento segundo modelo de Tamaki e cols.¹². Inicialmente, os animais do grupo HE foram familiarizados ao aparelho de exercício durante três dias, sendo o teste de uma repetição máxima (RM) realizado logo após. Uma RM foi determinada como o peso máximo levantado por cada rato, utilizando o aparelho de exercício¹³. Após dois dias do teste de RM, os animais foram submetidos ao protocolo de exercício resistido adaptado de Fontes e cols.¹⁴. Os ratos foram exercitados através de dez séries de dez repetições, com intervalos de repouso de 60 s, e intensidade de 40% da carga estabelecida através do teste de RM. Os parâmetros da estimulação elétrica são semelhantes aos descritos por Barauna e cols.¹⁵. Os grupos C e H não foram submetidos a nenhum desses procedimentos.

Estudo da reatividade vascular do músculo liso

Imediatamente após a sessão de exercício resistido, os ratos de todos os grupos foram sacrificados e tiveram seccionados anéis da artéria mesentérica superior livre de tecido conjuntivo (1-2 mm). O relaxamento independente de endotélio foi avaliado utilizando anéis de artéria mesentérica de rato preparados conforme descrito em Menezes e cols.¹⁶. A presença ou ausência do endotélio funcional foi verificada pela habilidade, medida em porcentagem (%), da acetilcolina (ACh; $1 \mu\text{M}$) em relaxar os anéis pré-contraídos com $1 \mu\text{M}$ de FEN. Os anéis com relaxamentos inferiores a 10% foram considerados sem endotélio funcional e automaticamente selecionados para o estudo¹⁷.

As alterações na reatividade vascular para os agentes contráteis e relaxantes foram obtidas através de curvas concentração-resposta em anéis da artéria mesentérica superior de ratos de todos os grupos. Após o período de estabilização dos anéis isolados, foram realizadas curvas para agentes contráteis: FEN (10^{-9} - 10^{-4} M), agonista α -1 adrenérgico, e KCl (20-80 mM), um agente contrátil não

específico. Também foram realizados experimentos para o agente relaxante: NPS (10^{-11} - 10^{-6} M), doador de NO, em anéis pré-contraídos com FEN ($1 \mu\text{M}$). Todos os protocolos experimentais foram executados separadamente.

Os dados das curvas concentração-resposta foram avaliados pelo ajuste de uma função logística: $E = \text{Rmáx} / ((1 + (10c/10x)^n) + \Phi)$, onde E é a resposta; Rmáx é a resposta máxima que o agonista pode produzir; c é o logaritmo da EC_{50} , que é a concentração em que o agonista produz uma resposta igual a 50% da resposta máxima; x é o logaritmo da concentração do agonista; o termo exponencial, n, é um parâmetro de ajuste de curva que define a inclinação da linha concentração-resposta; e Φ é a resposta observada na ausência do agonista adicionado. Análises de regressão não linear foram feitas para determinar os parâmetros Rmáx, EC_{50} e n, com a restrição de que $\Phi = \text{zero}$. A sensibilidade dos anéis de artéria mesentérica superior foi avaliada pela determinação do valor pD_2 de cada agonista. A pD_2 corresponde ao logaritmo negativo da concentração molar do agonista capaz de produzir 50% da resposta máxima (EC_{50}) em cada experimento.

Drogas e reagentes

N^{C} -nitro-L-arginina-metil-éster (L-NAME), cloridrato de acetilcolina (ACh), cloridrato de L-fenilefrina (FEN), Nitroprussiato de sódio (NPS), sais e reagentes utilizados no presente estudo foram obtidos da Sigma (Sigma Chemical Co, St. Louis, MO, EUA).

Análises estatísticas

Os dados foram submetidos ao teste de Kolmogorov-Smirnov, com o intuito de determinar se suas distribuições de probabilidade apresentavam-se como paramétricas ou não paramétricas. Todos os dados apresentaram uma distribuição normal. Os valores foram expressos como a média \pm erro padrão da média (EPM). Os testes t de Student pareado e análise de variância (ANOVA de "uma via" e "duas vias") seguida do pós-teste de Bonferroni foram utilizados quando necessário para avaliar a significância das diferenças entre as médias. Os valores foram considerados estatisticamente significativos quando $p < 0,05$. Em todos esses procedimentos foi utilizado o programa estatístico GraphPad Prism versão 3.02 (GraphPad Software, San Diego-CA, EUA).

Resultados

Peso corporal e pressão arterial em resposta a indução da hipertensão

Observamos que no início e no final do período de indução da hipertensão o peso corporal dos ratos foi similar em todos os grupos. Após sete dias de indução os ratos tratados com L-NAME apresentaram um aumento ($p < 0,001$) nos níveis de pressão arterial média (PAM), pressão arterial sistólica (PAS) e pressão arterial diastólica (PAD). Quando avaliado estatisticamente o final do período da indução entre os grupos, foi observado que o L-NAME induziu aumento ($p < 0,001$) de PAM, PAS e PAD nos grupos H e HE quando comparados com o grupo C (Tabela 1).

Resposta vasoconstritora do músculo liso vascular a FEN

Observamos que a FEN (10^{-9} - 10^{-4} M) induziu contração dependente da concentração nos anéis isolados da artéria mesentérica superior em todos os grupos. No entanto, não foram observadas diferenças na resposta de contração máxima em nenhum dos grupos (Figura 1A).

O L-NAME foi capaz de interferir na sensibilidade arterial das contrações induzidas por FEN nos ratos induzidos a hipertensão, tendo em vista que a pD_2 foi alterada ($p < 0,05$) no grupo H quando comparado ao grupo C (Figura 1B). Além disso, uma sessão de exercício resistido não interferiu na sensibilidade arterial e a pD_2 permaneceu inalterada quando comparado o grupo HE com o H (Figura 1B).

Resposta vasoconstritora do músculo liso vascular ao KCl

Observamos que o crescente aumento extracelular de KCl (20-80 mM) produziu tensão contrátil nos anéis isolados do músculo liso da artéria mesentérica dos ratos de todos os grupos. No entanto, as respostas máximas induzidas pelo KCl não foram diferentes entre os grupos (Figura 2). Os animais induzidos a hipertensão com L-NAME apresentaram um maior porcentagem de contração do músculo liso vascular nas concentrações de 40 e 60 mM de KCl ($p < 0,01$; $p < 0,001$, respectivamente) (Figura 2). Por outro lado, os animais hipertensos exercitados apresentaram uma menor porcentagem de contração do músculo liso vascular nas concentrações de 40 e 60 mM ($p < 0,001$) (Figura 2).

Tabela 1 – Valores do peso corporal, Pressão Arterial Média (PAM), Sistólica (PAS) e Diastólica (PAD) dos ratos no início e no final do período de indução da hipertensão arterial sistêmica.

Grupos	Período	Peso (g)	PAM (mmHg)	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)
C (n = 10)	INICIAL	253 \pm 12,0	101,6 \pm 1,8	125,0 \pm 1,6	90,0 \pm 2,0
	FINAL	258 \pm 13,7	106,3 \pm 2,1	129,0 \pm 1,4	95,0 \pm 2,2
H (n = 10)	INICIAL	257 \pm 11,6	104,3 \pm 1,4	121,0 \pm 1,5	96,0 \pm 2,1
	FINAL	263 \pm 13,6	134,3 \pm 2,0***C	147,0 \pm 1,8***C	128,0 \pm 1,9***C
HE (n = 10)	INICIAL	252 \pm 12,6	104,6 \pm 1,7	128,0 \pm 1,3	93,0 \pm 2,3
	FINAL	257 \pm 14,6	131,9 \pm 1,9***C	145,0 \pm 1,3***C	124,0 \pm 1,6***C

Os anéis foram obtidos de ratos dos grupos C: controle; H: hipertenso; HE: hipertenso exercitado. Os dados representam as médias \pm EPM. As diferenças estatísticas foram determinadas pelo teste t de Student ou ANOVA de uma via seguido do pós-teste de Bonferroni. *** $p < 0,001$ período inicial vs período final; C $p < 0,001$ vs período final do grupo controle.

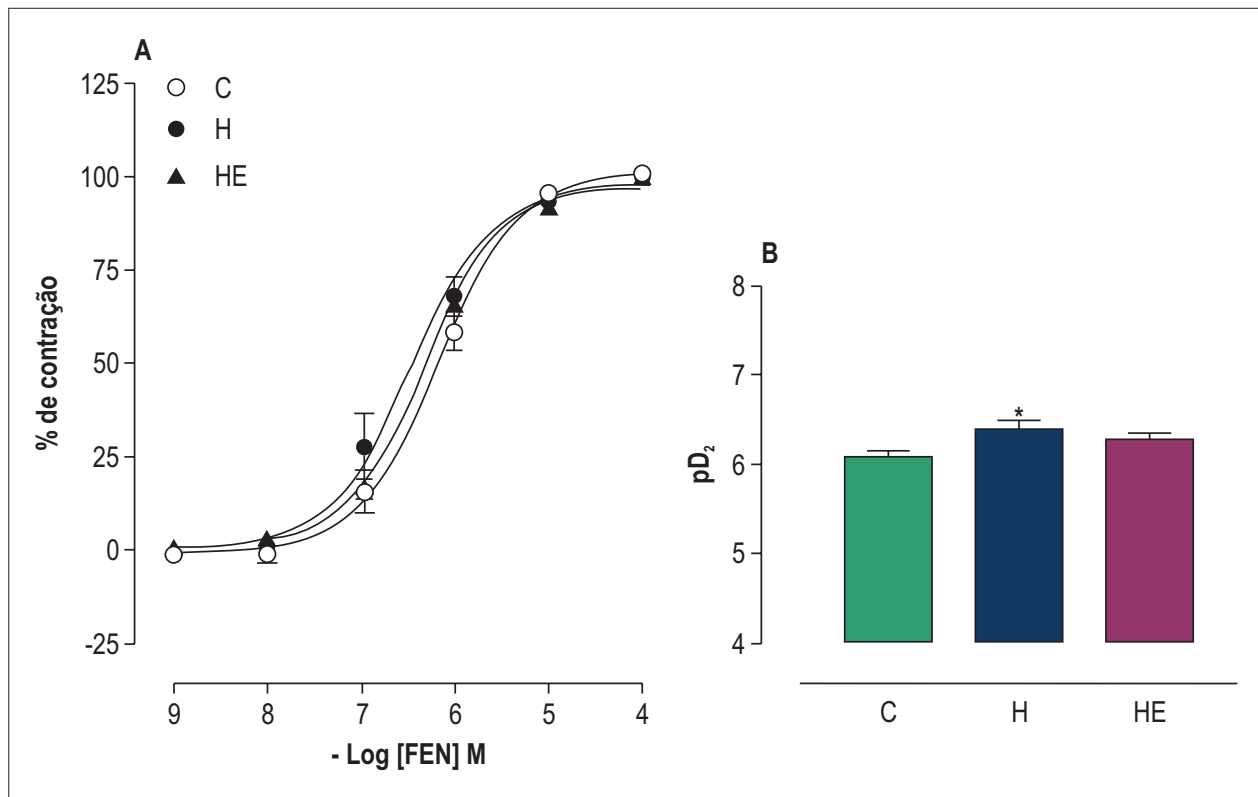


Figura 1 – Curvas concentração-resposta para fenilefrina (FEN: 10^{-9} - 10^{-4} M) em anéis isolados de artéria mesentérica superior sem endotélio funcional (Figura 1A). Os anéis foram obtidos de ratos dos grupos Controle (C), Hipertenso (H) e Hipertenso exercitado (HE). A figura 1B indica as médias \pm EPM das pD_2 das contrações induzidas por fenilefrina (B). Os dados representam as médias \pm EPM para dez experimentos em cada grupo. As diferenças estatísticas entre as médias foram determinadas pela ANOVA de duas vias seguido do pós-teste de Bonferroni (Figura 1A) e pela ANOVA de uma via seguido do pós-teste de Bonferroni (Figura 1B). * $p < 0,01$ vs C. pD_2 : logaritmo negativo da concentração molar do agonista capaz de produzir 50% da resposta máxima; EPM: erro padrão da média.

Resposta vasodilatadora do músculo liso vascular ao NPS

Observamos que o NPS (10^{-11} - 10^{-6} M) induziu relaxamento independente do endotélio nos anéis isolados da artéria mesentérica em todos os grupos (Figura 3A). As respostas vasculares máximas de relaxamento ao NPS foram semelhantes nos três grupos do estudo (Figura 3A). O L-NAME reduziu ($p < 0,05$) a sensibilidade arterial dos animais ao NPS no grupo H quando comparado ao grupo C (Figura 3B).

Inversamente, observamos que o exercício resistido foi capaz de restaurar a sensibilidade arterial ao NPS aumentando ($p < 0,01$) a pD_2 do grupo HE quando comparado ao grupo H (Figura 3B).

Discussão

Os resultados deste estudo indicaram que uma sessão de exercício resistido em ratos hipertensos induzidos por L-NAME foi capaz de promover uma redução dos mecanismos contráteis induzidos pelo KCl e aumentar a sensibilidade vasodilatadora no músculo liso da artéria mesentérica.

Evidências apontam que os níveis reduzidos de NO possuem um importante papel no desenvolvimento da hipertensão^{4,18}. O modelo de hipertensão experimental que mimetiza esse efeito é o induzido pelo bloqueio da NOS com

um inibidor não específico, o L-NAME^{4,19}. O tratamento com L-NAME está associado a modificações estruturais e funcionais dos rins, da modulação autonômica, da resistência vascular periférica, bem como ao aumento da pressão arterial^{4,6,8,20}. No presente estudo, foi observado um aumento da pressão arterial nos animais tratados durante sete dias com L-NAME. Esses dados demonstram que os níveis hipertensivos obtidos são semelhantes aos previamente observados em ratos tratados por sete dias com L-NAME^{6,8,20}.

A literatura descreve que a transmissão do sinal originado na membrana plasmática para os receptores da maquinaria contrátil do músculo liso ocorre por estímulos farmacomecânicos e/ou eletromecânicos²¹. Esses mecanismos não devem ser entendidos como sistemas inteiramente separados, e sim, compreendidos como parte de uma rede de sinalizações que interagem para a manutenção da fisiologia vascular. Os ratos tratados com L-NAME em nosso estudo apresentaram uma maior sensibilidade α -1 adrenérgica. A modulação dos receptores α -1 adrenérgicos e a redução na produção de NO possuem um importante papel para as alterações cardiovasculares em ratos hipertensos²². De forma curiosa, já foi demonstrado que a diminuição de NO desloca para a esquerda a curva de contração da FEN em aorta de ratos, mas não na artéria caudal, isso confirma que a modulação dos receptores α -1

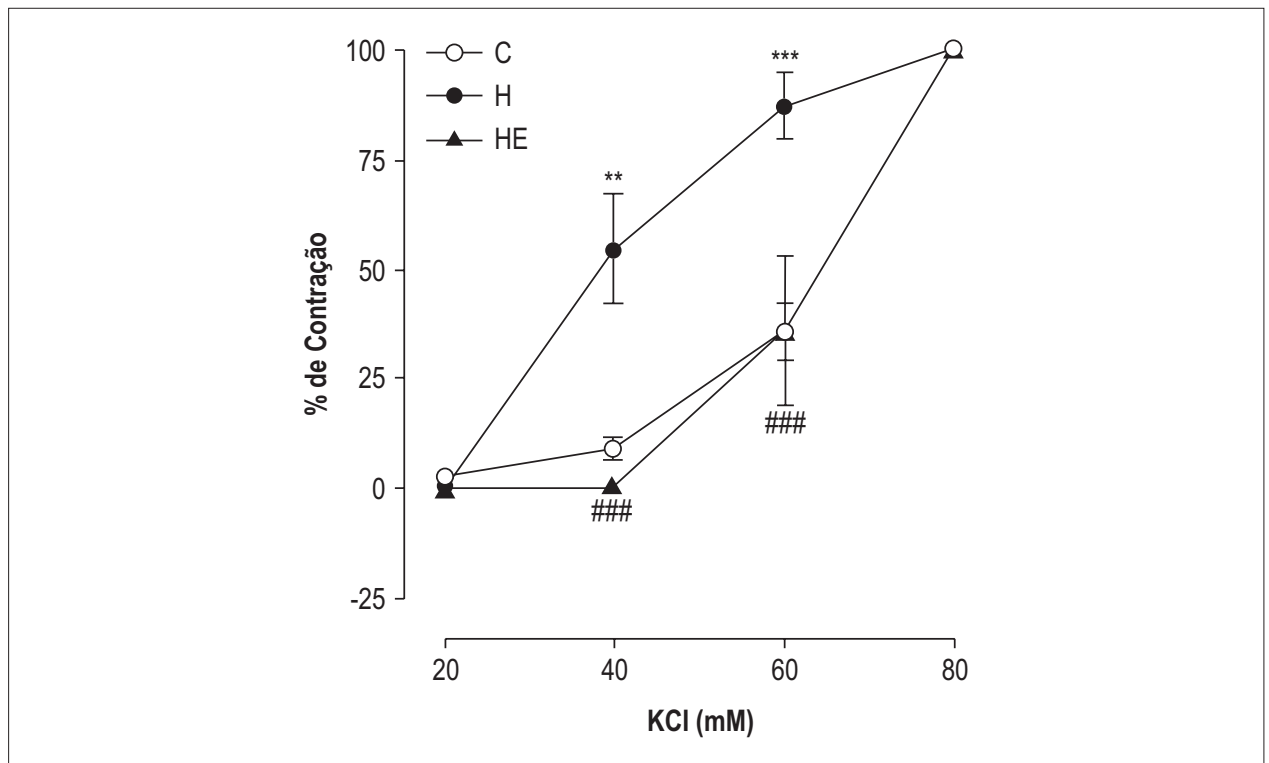


Figura 2 – Curvas concentração-resposta para cloreto de potássio (KCl: 20-80 mM) em anéis isolados de artéria mesentérica superior sem endotélio funcional. Os anéis foram obtidos de ratos dos grupos Controle (C), Hipertenso (H) e Hipertenso exercitado (HE). Os dados representam as médias \pm EPM para dez experimentos em cada grupo. As diferenças estatísticas entre as médias foram determinadas pela ANOVA de duas vias seguido do pós-teste de Bonferroni. ** $p < 0,01$ e *** $p < 0,001$ vs C; ### $p < 0,001$ vs H. EPM: erro padrão da média.

adrenérgicos em resposta ao NO parece depender do tipo de artéria estudada²³. Heijnen e cols.²⁴ trataram ratos Wistar com L-NAME (15 mg/Kg/dia) durante seis semanas e não observaram alteração para a FEN na reatividade vascular das artérias carótida e mesentérica. As inconsistências das evidências sobre a modulação dos receptores α -1 adrenérgicos em animais tratados com L-NAME podem estar associadas à forma de administração, a dose da substância, o período de tratamento e o tipo de artéria estudada.

Observamos no nosso estudo que imediatamente após uma sessão de exercício resistido com baixa intensidade de treinamento não ocorreu modificação na sensibilidade dos receptores α -1 adrenérgicos nos ratos tratados com L-NAME. Em ratos saudáveis, sessões repetidas e não uma sessão de natação forçada foi capaz de reduzir a sensibilidade α -1 adrenérgica na artéria mesentérica com endotélio danificado²⁵. Nossos resultados divergem dos obtidos por Faria e cols.¹¹ que, após uma sessão de exercício resistido (20 x 15, intensidade de 50%) demonstraram uma maior atenuação das respostas pós-exercício à FEN na artéria caudal com endotélio intacto¹¹. As diferenças em nossos resultados podem ser atribuídas ao protocolo de treinamento, ao modelo experimental de hipertensão, tipo de artéria estudada e a preservação do endotélio funcional para a avaliação da reatividade vascular. Por outro lado, um estudo prévio do nosso grupo demonstrou que o exercício resistido crônico com baixa intensidade (3 x 10, intensidade

de 50%) foi capaz de controlar a pressão arterial e reduzir a sensibilidade α -1 adrenérgica em artéria mesentérica sem endotélio funcional de ratos hipertensos induzidos por L-NAME¹⁰. Isso indica que uma sessão de exercício resistido de baixa intensidade nos ratos hipertensos induzidos por L-NAME não parece ser suficiente para causar modificações em nível de receptor α -1 adrenérgico, mas sessões sucessivas de exercício resistido podem promover uma significativa redução da sensibilidade contrátil promovida pela FEN.

Outro mecanismo que também modula a contração do músculo liso e foi avaliado no presente estudo é o acoplamento contrátil através das soluções despolarizantes de KCl. De um modo geral, o KCl produz a contração do músculo liso vascular por despolarização da membrana, causando influxo de Ca^{2+} pelos canais para Ca^{2+} operados por voltagem²⁶. É demonstrado também na literatura que as concentrações despolarizantes de KCl medeiam o aumento da concentração intracelular de Ca^{2+} ²⁷. Nossos resultados indicam que os animais tratados com L-NAME aumentaram a contração do músculo liso através da despolarização da membrana nos anéis da artéria mesentérica. Outros estudos com animais induzidos por L-NAME cronicamente demonstram uma função anormal dos canais de Ca^{2+} operados por voltagem^{5,28}. Bank e cols.²⁸ sugerem que o modelo de hipertensão induzido por L-NAME promove um aumento da tonicidade do músculo liso vascular e esse efeito ocorre devido à redução da

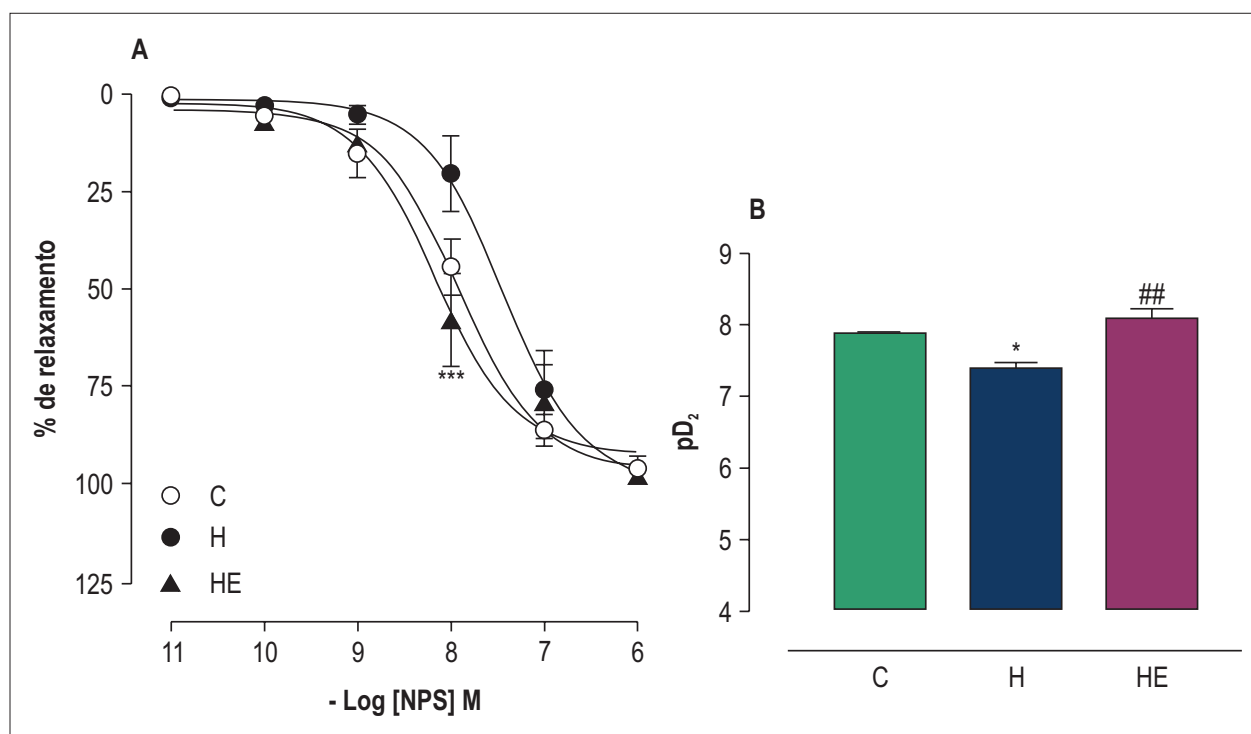


Figura 3 – Curvas concentração-resposta para nitroprussiato de sódio (NPS: 10^{-11} - 10^{-6} M) em anéis isolados de artéria mesentérica superior sem endotélio funcional e pré-contraídas com fenilefrina ($1 \mu\text{M}$) (Figura 3A). Os anéis foram obtidos de ratos dos grupos Controle (C), Hipertenso (H) e Hipertenso exercitado (HE). A figura 3B indica as médias \pm EPM das pD_2 dos relaxamentos induzidos por NPS. Os dados representam as médias \pm EPM para dez experimentos em cada grupo. As diferenças estatísticas entre as médias foram determinadas pela ANOVA de duas vias seguido do pós-teste de Bonferroni (Figura 3A) e pela ANOVA de uma via seguido do pós-teste de Bonferroni (Figura 3B). * $p < 0,05$ vs C; *** $p < 0,001$ vs H; ## $p < 0,01$ vs H. pD_2 : logaritmo negativo da concentração molar do agonista capaz de produzir 50% da resposta máxima; EPM: erro padrão da média.

disponibilidade de NOS, que pode levar a um aumento na concentração ou na sensibilidade intracelular de Ca^{2+} . Esses achados dão suporte aos nossos resultados de que o aumento da contratilidade do músculo liso encontrado nos animais induzidos por L-NAME pode estar relacionado aos mecanismos contráteis induzidos pelo KCl.

Interessantemente, quando os ratos do nosso estudo foram submetidos a uma sessão de exercício resistido eles apresentaram uma redução da resposta contrátil às soluções despolarizantes de KCl (20-80 mM). Esse resultado indica a possibilidade de que o exercício resistido altere de forma benéfica a despolarização das células do músculo liso vascular dos animais hipertensos induzidos por L-NAME. Da mesma forma, Chen e cols.²⁹ demonstraram uma redução da resposta contrátil ao KCl (15-60 mM) em anéis da artéria mesentérica após oito semanas de corrida em ratos saudáveis. Também em anéis da aorta de ratos treinados em corrida (dez a doze semanas) foi observada, ao final do protocolo, uma menor resposta contrátil às concentrações despolarizantes de KCl (10-100 mM)³⁰. Até o momento, não foram descritos na literatura os efeitos do exercício resistido sobre a resposta contrátil do músculo liso através das soluções despolarizantes de KCl. O presente estudo é o primeiro a demonstrar a eficácia de uma sessão de exercício resistido sobre diminuição da contratilidade do músculo liso através de mecanismos

independentes de receptores adrenérgicos em ratos hipertensos. Esses resultados sugerem a hipótese de que o exercício resistido de baixa intensidade quando realizado em um longo período possa ser uma importante ferramenta para combater as desordens cardiovasculares provenientes dos mecanismos contráteis do músculo liso.

Em adição a esses resultados, observamos que os ratos tratados com L-NAME apresentaram menor sensibilidade vasodilatadora ao NPS. Quando submetidos a uma sessão de exercício resistido, aumentaram a sensibilidade vasodilatadora ao NO no músculo liso dos anéis da artéria mesentérica. Em um estudo recente realizado pelo nosso grupo foi demonstrado que a sensibilidade da via NO foi diminuída em ratos hipertensos induzidos por L-NAME durante oito semanas, e que o exercício resistido crônico e de baixa intensidade foi capaz de reverter esse efeito¹⁰. Dentro dessa perspectiva, parece que os efeitos agudos e crônicos do exercício resistido sobre a resposta vasodilatadora independente do endotélio são benéficos para a função vascular em ratos hipertensos induzidos por L-NAME. Devemos salientar que, em um estudo de outro grupo que realizou uma sessão de exercício resistido em animais espontaneamente hipertensos, não foram observadas modificações nos relaxamentos induzidos por NPS em leito vascular da artéria caudal²⁵. Essas diferenças podem ser explicadas pelo modelo de indução a hipertensão e pelo protocolo de treinamento adotado.

Algumas limitações podem ser observadas no presente estudo. A primeira é que os resultados obtidos são específicos para ratos hipertensos. A segunda, não ter avaliado o efeito do exercício resistido em outras artérias, já que existe uma heterogeneidade funcional entre as artérias de diferentes leitos vasculares. A terceira foi a ausência de um grupo exercitado saudável, o que limita a extrapolação desses dados. Outro ponto a ser destacado é que o protocolo de exercício resistido adotado no presente estudo possui uma característica de alto volume e baixa intensidade. Essa característica de exercício se assemelha aos protocolos de exercícios aeróbicos indicados para o controle da pressão arterial^{1,13}. Alguns estudos demonstram que o exercício resistido de intensidade moderada é capaz de reduzir a pressão arterial e melhorar a função vascular^{1,11,31,32}. Apesar dessas vantagens, uma recente meta-análise indicou que o exercício resistido de alta intensidade está associado ao aumento da rigidez arterial em jovens saudáveis³³. Em adição, os mecanismos fisiológicos responsáveis pelas vantagens e/ou desvantagens do exercício resistido sobre a saúde vascular em animais e humanos ainda não estão estabelecidos.

Conclusão

As evidências farmacológicas deste estudo demonstraram que uma sessão de exercício resistido promoveu ajustes benéficos na função vascular de animais hipertensos induzidos por L-NAME. Esses ajustes envolvem uma redução das respostas contráteis através da despolarização celular induzida pelo KCl, independentes de receptores α -1 adrenérgicos, e uma maior sensibilidade vasodilatadora ao NO do músculo liso da artéria mesentérica de ratos hipertensos induzidos por L-NAME. Os ajustes vasculares do músculo liso promovidos após uma sessão de exercício resistido parecem benéficos para o controle do tônus vascular na hipertensão.

Referências

1. Pescatello LS, Franklin BA, Fagard R, Farquhar WB, Kelley GA, Ray CA; American College of Sports Medicine. American College of Sports Medicine position stand. Exercise and hypertension. *Med Sci Sports Exerc.* 2004;36(3):533-53.
2. Török J. Participation of nitric oxide in different models of experimental hypertension. *Physiol Res.* 2008;57(6):813-25.
3. Dornas WC, Silva ME. Animal models for the study of arterial hypertension. *J Biosci.* 2011;36(4):731-7.
4. Ribeiro MO, Antunes E, de Nucci G, Lovisolio SM, Zatz R. Chronic inhibition of nitric oxide synthesis. A new model of arterial hypertension. *Hypertension.* 1992;20(3):298-303.
5. Ribeiro MO, Antunes E, Muscará MN, De Nucci G, Zatz R. Nifedipine prevents renal injury in rats with chronic nitric oxide inhibition. *Hypertension.* 1995;26(1):150-5.
6. Souza HC, Ballejo G, Salgado MC, Da Silva VJ, Salgado HC. Cardiac sympathetic overactivity and decreased baroreflex sensitivity in L-NAME hypertensive rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2001;280(2):844-50.
7. Török J, Kristek F. Functional and morphological pattern of vascular responses in two models of experimental hypertension. *Exp Clin Cardiol.* 2001;6(3):142-8.
8. Biancardi VC, Bergamaschi CT, Lopes OU, Campos RR. Sympathetic activation in rats with L-NAME-induced hypertension. *Braz J Med Biol Res.* 2007;40(3):401-8.
9. Kuru O, Sentürk UK, Koçer G, Ozdem S, Başkurt OK, Cetin A, et al. Effect of exercise training on resistance arteries in rats with chronic NOS inhibition. *J Appl Physiol* (1985). 2009;107(3):896-902.
10. Araujo AJ, Santos AC, Souza KS, Aires MB, Santana-Filho VJ, Fioretto ET, et al. Resistance training controls arterial blood pressure from L-NAME induced hypertensive rats. *Arq Bras Cardiol.* 2013;100(4):339-46.
11. Faria Tde 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.

Agradecimentos

Agradecemos ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Capes) e à Fundação de Apoio à Pesquisa e à Inovação Tecnológica do Estado de Sergipe (Fapitec-SE) o apoio financeiro.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Silva TLTB, Mota MM, Fontes MT, Bonjardim LR, Santos MRV. Obtenção de dados: Silva TLTB, Araújo JES. Análise e interpretação dos dados: Silva TLTB, Mota MM, Fontes MT, Carvalho VO. Análise estatística: Silva TLTB, Mota MM. Obtenção de financiamento: Santos MRV. Redação do manuscrito: Silva TLTB, Mota MM, Fontes MT, Carvalho VO. Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Silva TLTB, Mota MM, Fontes MT, Bonjardim LR, Santos MRV. Supervisão / como investigador principal: Silva TLTB.

Potencial conflito de interesse

Os autores declaram não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Capes) e Fundação de Apoio à Pesquisa e à Inovação Tecnológica do Estado de Sergipe (Fapitec-SE).

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte da tese de doutorado de Tharciano Luiz Teixeira Braga da Silva pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Sergipe (UFS).

Artigo Original

12. 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.
13. Pescatello LS, Arena R, Riebe DW, Thompson PD. (editors). ACSM's guidelines for exercise testing and prescription. 9th ed. Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins; 2013.
14. Fontes MT, Silva TL, Mota MM, Barreto AS, Rossoni LV, Santos MR. Resistance exercise acutely enhances mesenteric artery insulin-induced relaxation in healthy rats. *Life Sci.* 2014;94(1):24-9.
15. 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.
16. Menezes IA, Moreira IJ, Carvalho AA, Antonioli AR, Santos MR. Cardiovascular effects of the aqueous extract from *Caesalpinia ferrea*: involvement of ATP-sensitive potassium channels. *Vascul Pharmacol.* 2007;47(1):41-7.
17. 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.
18. Holéciová A, Török J, Bernátová I, Pechánová O. Restriction of nitric oxide rather than elevated blood pressure is responsible for alterations of vascular responses in nitric oxide-deficient hypertension. *Physiol Res.* 1996;45(4):317-21.
19. Kopincová J, Púzserová A, Bernátová I. L-NAME in the cardiovascular system - nitric oxide synthase activator? *Pharmacol Rep.* 2012;64(3):511-20.
20. dos Santos FM, Martins Dias DP, da Silva CA, Fazan R Jr, Salgado HC. Sympathetic activity is not increased in L-NAME hypertensive rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2010;298(1):89-95.
21. Somlyo AP, Somlyo AV. Signal transduction and regulation in smooth muscle. *Nature.* 1994;372(6503):231-6.
22. Hong E, Larios F, Gómez-Viquez NL, Huang F, Bravo G. Role of alpha adrenoceptors and nitric oxide on cardiovascular responses in acute and chronic hypertension. *J Physiol Biochem.* 2011;67(3):427-35.
23. Taberner A, Giraldo J, Vila E. Effect of N^c-nitro-L-arginina-metil-ester (L-NAME) on functional and biochemical alpha 1-adrenoceptor-mediated responses in rat blood vessels. *Br J Pharmacol.* 1996;117(4):757-63.
24. Heijenbrok FJ, Mathy MJ, Pfaffendorf M, van Zwieten PA. The influence of chronic inhibition of nitric oxide synthesis on contractile and relaxant properties of rat carotid and mesenteric arteries. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol.* 2000;362(6):504-11.
25. Chies AB, de Oliveira AM, Pereira FC, de 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.
26. Braunstein TH, Inoue R, Cribbs L, Oike M, Ito Y, Holstein-Rathlou NH, et al. The role of L- and T-type calcium channels in local and remote calcium responses in rat mesenteric terminal arterioles. *J Vasc Res.* 2009;46(2):138-51.
27. Fellner SK, Arendshorst WJ. Complex interactions of NO/cGMP/PKG systems on Ca²⁺ signaling in afferent arteriolar vascular smooth muscle. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2010;298(1):H144-51.
28. Bank N, Aynedjian HS, Khan GA. Mechanism of vasoconstriction induced by chronic inhibition of nitric oxide in rats. *Hypertension.* 1994;24(3):322-8.
29. Chen SJ, Wu CC, Yen MH. Exercise training activates large-conductance calcium-activated K(+) channels and enhances nitric oxide production in rat mesenteric artery and thoracic aorta. *J Biomed Sci.* 2001;8(3):248-55.
30. Delp MD, McAllister RM, Laughlin MH. Exercise training alters endothelium-dependent vasoreactivity of rat abdominal aorta. *J Appl Physiol* (1985). 1993;75(3):1354-63.
31. Fagard RH, Cornelissen VA. Effect of exercise on blood pressure control in hypertensive patients. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2007;14(1):12-7.
32. Mota MM, da Silva TL, Fontes MT, Barreto AS, Araújo JE, de Oliveira AC, et al. Resistance exercise restores endothelial function and reduces blood pressure in type 1 diabetic rats. *Arq Bras Cardiol.* 2014;103(1):25-32.
33. Miyachi M. Effects of resistance training on arterial stiffness: a meta-analysis. *Br J Sports Med.* 2013;47(6):393-6.