

**EFEITOS DO L-NAME E HEXAMETÔNIO NA HIPOTENSÃO PÓS-EXERCÍCIO
RESISTIDO EM RATOS ESPONTANEAMENTE HIPERTENSOS**

Juliana Hott de Fúcio Lizardo

Dissertação de Mestrado em Ciências Fisiológicas

Fisiologia Cardiovascular

Programa de Pós-graduação em Ciências Fisiológicas

Universidade Federal do Espírito Santo

Vitória, novembro de 2005

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

**EFEITOS DO L-NAME E HEXAMETÔNIO NA HIPOTENSÃO PÓS-EXERCÍCIO
RESISTIDO EM RATOS ESPONTANEAMENTE HIPERTENSOS**

Juliana Hott de Fúcio Lizardo

Dissertação de mestrado submetida ao Programa de Pós-graduação em Ciências Fisiológicas da Universidade Federal do Espírito Santo como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências Fisiológicas – Fisiologia Cardiovascular.

Aprovado em/...../....., por:

Prof. Dr. Dalton Valentim Vassallo – Orientador, UFES

Prof^a. Dr^a. Edilamar Menezes de Oliveira – Co-orientadora, USP

Prof^a. Dr^a. Ivanita Stefanon – UFES

Prof^a. Dr^a. Luciana Carlette – Faculdade Salesiana de Vitória

Coordenador do PPGCF: _____

José Geraldo Mill

“O temor a Deus é o princípio do saber”.

(Provérbios 1:7)

Dedico esse trabalho ao meu marido Wander
e à minha mãe, Ivanete.

Agradecimentos

Ao único Deus, criador da Terra e de todo o ser vivente, quem dá a sabedoria e o conhecimento e tem o domínio sobre todas as coisas;

Ao meu marido Wander, por todo o amor, carinho, compreensão, motivação e presença em todo o tempo. Você me motiva ir cada dia mais além. A você todo o meu amor hoje e sempre;

À minha mãe querida, por ter lançado fortes alicerces para minha formação e crescimento pessoal, profissional e acadêmico. Sou eternamente grata a você. Te amo muito;

Ao meu querido orientador Prof. Dr. Dalton Valentim Vassallo, primeiramente pela oportunidade. Obrigada por ter acreditado e confiado em mim esse trabalho. Levarei sempre seus ensinamentos, os quais de uma maneira simples e eficaz foram sempre transmitidos. Ficarei também com todo carinho e amizade presentes desde o primeiro momento.

À Ivanita pelos ricos momentos de aprendizagem, pelos valiosos conselhos e pela grande atenção científica dispensada a todo momento;

Aos meus colegas do LEMC pelo aprendizado acadêmico e científico, assim como pelo grande apoio técnico;

Às minhas queridas amigas do LEMC, Edna e Aurélia, pelo grande incentivo e companheirismo no dia-a-dia;

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) pelo apoio financeiro.

SUMÁRIO

Lista de Siglas e Abreviaturas

Resumo

Abstract

1. INTRODUÇÃO	14
1.1. Hipotensão pós-exercício	16
1.1.1. Mecanismos	17
1.1.1.1. Óxido nítrico e redução da responsividade vascular	18
1.1.1.2. Adenosina	20
1.1.1.3. Prostaglandinas vasodilatadoras	21
1.1.1.4. Alterações funcionais do baroreflexo arterial e na atividade nervosa simpática eferente	22
1.1.1.4.1. GABA	25
1.1.1.4.2. Opióides	25
1.1.1.4.3. Vasopressina	26
1.1.1.4.4. Substância P	26
1.1.1.5. Termorregulação	27
1.1.2. Modalidade do exercício físico	27
2. OBJETIVOS	29
2.1. Objetivo geral	29
2.2. Objetivos específicos	29
3. MATERIAIS E MÉTODOS	30
3.1. Amostra	30
3.2. Procedimento cirúrgico	30
3.3. Mensurações experimentais	31
3.4. Protocolos experimentais	31
3.4.1. Controle	31
3.4.2. Sham	31
3.4.3. Exercício	32

3.4.4. Exercício + L-NAME	32
3.4.5. Exercício + Hexametônio	33
3.4.6. Hexametônio	33
3.4.7. L-NAME	33
3.5. Realização do exercício físico resistido	34
3.5.1. Teste de 1 RM	34
3.6. Fármacos utilizados	35
3.7. Análise estatística e descrição dos dados	35
4. RESULTADOS	36
4.1. Comparação das respostas hemodinâmicas nos grupos experimentais Ct e Sh	36
4.2. Valores de 1 RM atingidos no teste de carga máxima	37
4.3. Comparação das respostas hemodinâmicas entre os grupos experimentais Sh, Ex, Ex+LN e LN	38
4.3.1. Pressão arterial sistólica	38
4.3.2. Pressão arterial diastólica	39
4.3.3. Pressão arterial média	40
4.3.4. Frequência cardíaca	41
4.4. Comparação das respostas hemodinâmicas entre os grupos experimentais Sh, Ex, Ex+H e H	42
4.4.1. Pressão arterial sistólica	42
4.4.2. Pressão arterial diastólica	43
4.4.3. Pressão arterial média	44
4.4.4. Frequência cardíaca	45
4.5. Respostas hemodinâmicas após o exercício e após a infusão das drogas	46
4.5.1. Pressão arterial sistólica	47
4.5.2. Pressão arterial diastólica	47
4.5.3. Pressão arterial média	48
4.5.4. Frequência cardíaca	49
4. 6. Duplo-produto	50
5. DISCUSSÃO	52

5.1. Influência da atividade nervosa simpática eferente na HPE	53
5.2. Influência do óxido nítrico na HPE	55
5.3. Duplo – Produto	58
5.4. Considerações experimentais	58
5.5. Perspectivas	59
6. CONCLUSÃO	61
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	62
ANEXO	81

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

1. **AMPc** – 3'5'-monofosfato cíclico de adenosina
2. **Canais de K⁺_{ATP}** – canais de potássio sensíveis a ATP
3. **Ct** – controle
4. **CVLM** – bulbo ventrolateral caudal
5. **DC** – débito cardíaco
6. **DP** – duplo-produto
7. **eNOS** – NO sintase endotelial
8. **Ex** – exercício
9. **FC** – frequência cardíaca
10. **GABA** – ácido γ -aminobutírico
11. **GMPc** – 3'5'-monofosfato cíclico de guanosina
12. **H** – hexametônio
13. **HA** – hipertensão arterial
14. **HPE** – hipotensão pós-exercício
15. **iNOS** – NO sintase induzível
16. **LN** – L-NAME
17. **L-NAME** – N^G-nitro-L-argininina metil ester
18. **L-NMMA** – N^G-monomethyl-L-arginine
19. **MAPA** – monitorização ambulatorial da pressão arterial
20. **NO** – óxido nítrico
21. **NOS** – NO sintase
22. **nNOS** – NO sintase neuronal
23. **NTS** – núcleo do trato solitário
24. **PA** – pressão arterial
25. **PAD** – pressão arterial diastólica
26. **PAM** – pressão arterial média
27. **PAS** – pressão arterial sistólica
28. **PKG** – proteína quinase dependente de GMPc
29. **RM** – repetição máxima

- 30. **RVLM** – bulbo ventrolateral rostral
- 31. **RVP** – resistência vascular periférica
- 32. **Sh** – sham
- 33. **SHRs** – ratos espontaneamente hipertensos
- 34. **SNA** – sistema nervoso autônomo
- 35. **SNC** – sistema nervoso central
- 36. **SNS** – sistema nervoso simpático
- 37. **Tc** – temperatura corporal

RESUMO

A hipotensão pós-exercício (HPE) possui particular importância no tratamento não-farmacológico da hipertensão (HA), pois se caracteriza pela redução dos níveis pressóricos, em relação aos níveis pré-exercício, após a realização de um único período de exercício físico. Tal resposta vem sendo bastante investigada e documentada após a realização de exercício do tipo aeróbio, todavia, no que se refere ao exercício do tipo resistido os registros são escassos e os mecanismos causadores da resposta hipotensora necessitam ser melhor compreendidos para devida aplicação. Dessa forma, esse estudo objetivou a investigação do efeito hipotensor do exercício físico resistido agudo, assim como a implicação do óxido nítrico (NO) e do sistema nervoso autônomo (SNA) nessa resposta em ratos espontaneamente hipertensos (SHRs). Para isso, foram utilizados machos SHR (250-300g). Primeiramente todos os animais foram anestesiados com hidrato de cloral (400 mg/kg, ip) para canulação da artéria carótida esquerda e obtenção de registros contínuos da pressão arterial (PA) e frequência cardíaca (FC) nos animais acordados. Foi realizada também, canulação da veia jugular esquerda para infusão de drogas ou solução veículo. Após 3 a 5 dias de recuperação dos procedimentos cirúrgicos, os animais foram alocados aleatoriamente em 7 grupos experimentais, descritos a seguir: 1. Controle (Ct): os animais tiveram suas variáveis hemodinâmicas mensuradas durante 150 min e receberam uma infusão de solução veículo (salina 0,9%, 100 µl, iv); 2. Sham (Sh): as variáveis hemodinâmicas foram aferidas durante 30 min (período pré-exercício fictício). Em seguida os animais foram submetidos a uma sessão fictícia de exercício físico resistido. Imediatamente após, receberam infusão de solução veículo (salina 0,9%, 100 µl, iv) e as variáveis foram mensuradas durante 120 min (período pós-exercício fictício); 3. Exercício (Ex): durante 30 min (período pré-exercício) os animais foram submetidos a registros das variáveis hemodinâmicas. Em seguida executaram uma sessão de exercício físico do tipo resistido (70% de uma repetição máxima, 20 séries, 10 repetições, pausa de 30 s entre as séries, sendo que a cada conjunto de 5 séries foi permitida pausa de 2 min). Logo após o término do exercício os animais receberam infusão de solução veículo (salina 0,9%, 100 µl, iv) e as mensurações continuaram sendo realizadas por 120 min (período pós-exercício); 4. Exercício + L-NAME (Ex+LN): procedimentos

experimentais semelhantes ao anterior foram feitos, contudo, imediatamente ao término do exercício os animais receberam a infusão de hidrocloreto de N^G-nitro-L-arginina metil ester (L-NAME, 15 mg/kg, iv); 5. Exercício + Hexametônio (Ex+H): intervenções experimentais semelhantes à anterior foram realizadas, porém, imediatamente ao término do exercício os animais receberam a infusão de hexametônio (20 mg/kg, iv); 6. Hexametônio (H): após 30 min de registros hemodinâmicos em condições basais, os animais receberam infusão de hexametônio (20 mg/kg, iv) e a partir de então, as variáveis foram mensuradas durante 120 min; 7. L-NAME (LN): foram realizadas intervenções experimentais semelhantes à anterior, porém, a droga infundida foi L-NAME (15 mg/kg, iv). Os resultados obtidos evidenciam que exercício resistido agudo foi capaz de promover pronunciado declínio nos níveis de pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD) e pressão arterial média (PAM) em relação aos níveis pré-exercício e ao grupo Sh ($-37 \pm 1,3$; $-8 \pm 0,8$ e $-22 \pm 0,6$ mmHg, respectivamente, $P < 0,05$), o qual foi abolido na presença do L-NAME. A redução pressórica sistólica causada pelo exercício ($-37 \pm 1,3$ mmHg) não foi alterada na presença do hexametônio ($-38 \pm 2,1$ mmHg, $P > 0,05$), no entanto, a PAD (Ex = $-8 \pm 0,8$ vs. Ex+H = $-26 \pm 0,7$ mmHg, $P < 0,05$) e PAM (Ex = $-22 \pm 0,6$ vs. Ex+H = $-50 \pm 1,8$ mmHg, $P < 0,05$) apresentaram reduções de maiores magnitudes na presença do hexametônio quando comparadas aos declínios causados apenas pelo exercício. Concluímos que o exercício resistido agudo possui importante efeito hipotensor em SHRs e que o NO desempenha papel primordial em tal resposta.

ABSTRACT

The post-exercise hypotension (PEH) has an important role in the non-pharmacological treatment of hypertension, since it is characterized by a decrease of the pressor levels after a single exercise bout in relation to pre-exercise levels. The PEH has been investigated and it is well documented following endurance exercise, nevertheless, results regarding resistance exercise are insufficient and the mechanisms that cause PEH need to be better understood for suitable application. Therefore, this study investigated the hypotensive effect after acute resistance exercise as well as the influence of the nitric oxide (NO) and the autonomic nervous system (ANS) in this phenomenon in spontaneously hypertension rats (SHR). Experiments were performed in 44 male SHR (250-300 g). Previously, the rats were anesthetized and a catheter was inserted into the left common carotid artery for measurements of arterial pressure (AP) and heart rate (HR) and into the left jugular vein for drug or vehicle infusion in conscious animals. After recover for 3-5 days, animals were randomly distributed in 7 experimental protocols - 1. Control (Ct): AP and HR were measured during 150 min and received infusion of vehicle solution (saline 0,9%, 100 µl, iv); 2. Sham (Sh): AP and HR were measured during 30 min. Subsequently the animals performed the single fictitious resistance exercise session. After fictitious exercise the animal received infusion of vehicle solution (saline 0,9%, 100 µl, iv) and hemodynamics variables were measured during 120 min; 3. Exercise (Ex): AP and HR were measured during 30 min (pre-exercise bout). Subsequently the rats performed the acute session of resistance exercise. Just after receiving the infusion of vehicle solution (saline 0,9%, 100 µl, iv) hemodynamics variables were measured during 120 min (post-exercise bout); 4. Exercise + L-NAME (Ex+LN): AP and HR were measured during 30 min. Subsequently the rats performed the acute session of resistance exercise. Just after receiving infusion of N^G-nitro-L-argininine methyl ester hydrochloride (L-NAME, 15 mg/kg, iv) hemodynamics variables were measured during 120 min; 5. Exercise + hexamethonium (Ex+H): AP and HR were measured during 30 min. Subsequently the rats performed the acute session of resistance exercise. Just after receiving the infusion of hexamethonium (20 mg/kg, iv) hemodynamics variables were measured during 120 min; 6. Hexamethonium (H): AP and HR were measured during 30 min. Subsequently the rats received infusion of

hexamethonium (20 mg/kg, iv) and hemodynamics variables were measured during 120 min; 7. L-NAME (LN): AP and HR were measured during 30 min. Subsequently the rats received the infusion of L-NAME (15 mg/kg, iv) and hemodynamics variables were measured during 120 min. Results suggested that the acute resistance exercise was capable to promote pronounced reduction of the systolic arterial pressure (SAP), diastolic arterial pressure (DAP) and mean arterial pressure (MAP) in relation to pre-exercise levels and Sh group ($-37 \pm 1,3$; $-8 \pm 0,8$ e $-22 \pm 0,6$ mmHg, respectively, $P < 0,05$) that was suppressed with L-NAME. The decrease of the SAP caused by exercise ($-37 \pm 1,3$ mmHg) was not altered with hexamethonium administration ($-38 \pm 2,1$ mmHg, $P > 0,05$), although DAP (Ex = $-8 \pm 0,8$ vs. Ex+H = $-26 \pm 0,7$ mmHg, $P < 0,05$) and MAP (Ex = $-22 \pm 0,6$ vs. Ex+H = $-50 \pm 1,8$ mmHg, $P < 0,05$) showed a decrease of higher magnitude with hexamethonium when compared to the decay caused by exercise alone. We conclude that acute resistance exercise has an important hypotensive effect on SHR and NO play a crucial role in this response.

1. INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial (HA) constitui atualmente o distúrbio clínico crônico mais comum no mundo desenvolvido. Dependendo dos critérios para diagnóstico, pode-se afirmar que a HA está presente em 20-30% da população adulta, tornando-se rapidamente um problema de suma importância em saúde pública. A HA não deve ser considerada tão somente como uma doença, mas como um dos mais significativo e importante fator de risco modificável de morte prematura decorrente de doenças cardiovasculares e cerebrovasculares. Desde a década de 50 já se reconhecia que para indivíduos da mesma faixa etária quanto maior o nível pressórico menor a expectativa de vida (Beevers & MacGregor, 2000). De acordo, Perry et al. (1994) 95% dos pacientes hipertensos são portadores de hipertensão “primária ou essencial”, nos quais não pode ser imediatamente evidenciada uma causa básica renal ou adrenal para elevação da pressão arterial (PA). Basicamente a hipertensão primária é decorrente de inter-relacionamentos entre fatores genéticos e ambientais. Numa minoria de pacientes hipertensos, o processo hipertensivo se deve a uma doença renal ou arterial renal, excesso de hormônios corticais ou medulares adrenais, uso de medicamentos ou arterite sistêmica.

A elevação da PA em hipertensos está relacionada diretamente com o valor da resistência vascular periférica (RVP). Na hipertensão essencial, o débito cardíaco (DC) encontra-se normal até que a lesão cardíaca o faça diminuir. O aumento da RVP se deve a dois fatores intimamente correlacionados: constrição da musculatura lisa arteriolar e crescimento e proliferação das células musculares lisas. Sabe-se que a RVP é controlada por fatores circulantes, intrínsecos, humorais e também pelo sistema nervoso autônomo (SNA). Este último, particularmente o sistema nervoso simpático (SNS), pode causar tanto constrição quanto dilatação do músculo liso arteriolar por intermédio de inervação direta. Grande parte da noradrenalina circulante tem origem nos gânglios simpáticos periféricos ou terminações nervosas, onde ela é um importante neurotransmissor. Agentes que bloqueiam o SNS, como α e β -bloqueadores, reduzem os níveis pressóricos tanto em indivíduos normotensos quanto em hipertensos, demonstrando claramente o importante papel que o SNA tem em manter a RVP e a PA. Diante disso, a exagerada atividade do SNS tem sido sugerida como uma possível causa da hipertensão (Folkow, 1978).

Sabe-se que o tratamento da HA essencial se dá através de intervenções farmacológicas, assim como abordagens não-farmacológicas. Esta última consiste em modificações no estilo de vida que além de tratar, também previnem e controlam a hipertensão, sendo recomendadas isoladamente ou em associação com a terapia medicamentosa, dependendo do estágio da hipertensão. O “Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure” (1997), preconiza, em alguns casos de hipertensão limítrofe (130-139 / 85-89 mmHg) e hipertensão estágio 1 (140-159 / 90-99 mmHg) apenas a adoção de modificações no estilo de vida, sem a introdução do tratamento farmacológico. Dentre tais intervenções não-farmacológicas, as Sociedades Brasileiras de Hipertensão, de Cardiologia e de Nefrologia (VII Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial, 2002), assim como o Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (1997), e a Organização Mundial de Saúde (WHO, 1992) recomendam o exercício físico regular de intensidade moderada, tanto de resistência aeróbia, quanto do tipo resistido como meio terapêutico e preventivo do processo hipertensivo. Estudos randomizados bem controlados têm evidenciado que a prática regular de exercício físico exerce significativo efeito anti-hipertensivo, reduzindo a incidência de HA em diversas populações (Fagard, 2001; Whelton et al., 2002; Pescatello et al., 2004). Haapanen et al. (1997) demonstrou que a quantidade de exercício físico está inversamente relacionada com riscos futuros de desenvolvimento de HA em homens de meia-idade. Além disso, os resultados do importante estudo clínico “Atherosclerosis Risk in Communities Study” mostram que a incidência de HA é reduzida em indivíduos com níveis maiores de exercício em relação a indivíduos que possuem menores níveis de exercício (Pereira et al., 1999).

Recentemente maior atenção tem sido dada não somente ao treinamento físico, mas também ao exercício físico realizado de forma aguda, ou seja, a execução de um único período de exercício. Tem sido demonstrado que exercício agudo é capaz de promover redução dos níveis pressóricos pós-exercício em relação aos níveis pressóricos pré-exercício, de variável duração (MacDonald, 2002). Tal resposta é denominada Hipotensão Pós-Exercício (HPE) e vem sendo amplamente investigada, tendo em vista a sua grande importância no tratamento e prevenção do processo hipertensivo (Pescatello et al., 2004). Uma única sessão de exercício físico pode promover o retorno da PA a níveis normais, podendo persistir

até 22 h após a realização do exercício (Rondon et al., 2002). O entendimento dos mecanismos envolvidos na HPE pode ser o primeiro passo para o aumento das estratégias de controle da HA, permitindo que maior ênfase seja dada à prática da atividade física.

1.1. Hipotensão pós-exercício

A hipotensão pós-exercício foi documentada pela primeira vez por Hill (1897), em homens após a realização de uma corrida. Algum tempo depois, Gordon (1907) observou o efeito hipotensivo do exercício agudo em atletas. Mais tarde, em 1966, Krául et al. (1966) também demonstraram redução imediata da PA após um único período de exercício dinâmico. Contudo, tal resposta começou a ser melhor investigada somente a partir do estudo de Fitzgerald (1981), o qual descobriu, coincidentemente, que após um período agudo de exercício aeróbio ocorria diminuição dos valores pressóricos por diversas horas em homens hipertensos. Diante das diversas evidências que vieram surgindo, o termo *Hipotensão Pós-Exercício* foi estabelecido por Kenney & Seals (1993), para conceituar a redução dos valores de PA após uma única sessão de exercício físico em relação aos valores pressóricos pré-exercício.

A HPE é observada em humanos hipertensos (MacDonald et al., 2002; Wark et al., 2003) e normotensos (Hayes et al., 2000; Williams et al., 2004; Williams et al., 2005), independentemente do grau de treinamento físico, idade ou gênero (Legramante et al., 2002; Senitko et al., 2002; Williamson et al., 2004). Todavia há indícios de que o efeito hipotensivo do exercício é de maior magnitude e duração em humanos hipertensos (Kaufman et al., 1987; Forjaz et al., 2000; MacDonald, 2002; Rondon et al., 2002). Em animais, tal resposta vem sendo investigada principalmente em ratos, nos quais não há registros da resposta hipotensora em normotensos (Chandler & DiCarlo, 1998). Em contrapartida, em ratos espontaneamente hipertensos (SHR), a HPE vem sendo amplamente documentada (Overton et al., 1988; Chen et al., 1995; Rao et al., 2002; Beatty et al., 2005). O efeito hipotensivo pode ser verificado até mesmo após um período de exercício de apenas 10 min de duração (MacDonald et al., 2000), no entanto, a grande maioria das investigações tem utilizado exercício com duração entre 20 e 60 min (Hagberg et

al., 1987; Rueckert et al., 1996; MacDonald et al., 1999; Raine et al., 2001; Williamson et al., 2004; Lockwood et al., 2005)

A duração da HPE é um parâmetro que possui extrema significância clínica. Grande parte dos estudos documentando o efeito hipotensor tem mensurado os níveis pressóricos somente por um período de 1 a 2 h após o exercício (Overton et al., 1988; Piepoli et al., 1993; Halliwill et al., 1996; Rueckert et al., 1996; Forjaz et al., 1998; Kulics et al., 1999; Hayes et al., 2000; Collins et al., 2001; MacDonald et al., 2002; Williams et al., 2004; Lockwood et al., 2005). Sendo assim, de imensa importância tem sido os estudos que vêm utilizando a monitorização ambulatorial da PA (MAPA), possibilitando registros de declínios pressóricos durante grandes períodos de tempo após o exercício agudo (Pescatello et al., 1991; Rueckert et al., 1996; Forjaz et al., 2000; Rondon et al., 2002). Rondon et al. (2002), por exemplo, demonstraram diminuição da PA durante 22 h após exercício em bicicleta ergométrica em indivíduos hipertensos. Utilizando o mesmo tipo de exercício, Pescatello et al. (1991) registraram 12,7 h de duração da resposta hipotensora pós-exercício em hipertensos. MacDonald et al. (2001) verificaram, em hipertensos, que a redução pressora após o exercício agudo permanece durante a realização de suas atividades diárias, proporcionando assim, grandes benefícios clínicos a esses indivíduos, tendo em vista o fato de terem seus níveis de PA transitoriamente reduzidos durante grande parte do dia.

1.1.1. Mecanismos

Diversas são as investigações que vêm sendo realizadas com a finalidade de compreender e determinar os mecanismos causais da HPE. Sabe-se que o efeito hipotensivo após o exercício agudo tem como mecanismo a diminuição na RVP regional e sistêmica, levando a sustentado aumento na condutância vascular sistêmica, sendo bastante controverso se mudanças no débito cardíaco (DC) também poderiam contribuir para a HPE (Hagberg et al., 1987; Cléroux et al., 1992; MacDonald, 2002). É conhecido que a persistência da vasodilatação muscular pós-exercício é devido à redução na atividade neural simpática para o leito vascular do músculo esquelético exercitado, assim como, diminuição da responsividade de receptores α -adrenérgicos vasculares. Ocorre, portanto, uma notável atenuação da

relação entre atividade simpática e resistência vascular após o exercício agudo (Halliwill et al., 1996) . Dessa forma, fatores neurais, vasculares e humorais vêm sendo analisados com intuito de explicar o efeito hipotensor do exercício agudo (Boone et al., 1992; Hara & Floras, 1992; Boone et al., 1996; Halliwill et al., 1996; Kajekar et al., 2002). Embora alguns desses fatores já estejam bem estudados, os precisos mecanismos causadores das alterações hemodinâmicas responsáveis pela resposta hipotensora após o exercício ainda não estão completamente esclarecidos. Abordaremos a seguir os principais fatores potencialmente causais da HPE, como a diminuição da atividade nervosa eferente simpática, alterações funcionais do barorreflexo, redução da responsividade vascular por agentes locais, dentre outros.

1.1.1.1. Óxido nítrico e redução da responsividade vascular

O óxido nítrico (NO) é um radical livre, gasoso, produzido a partir da L-arginina pela ação da enzima NO sintase (NOS), sendo universalmente aceito como um importante regulador do tônus vascular, permeabilidade capilar e adesão plaquetária (Palmer et al., 1988). Existem pelo menos 3 isoenzimas da NOS: NOS tipo I, neuronal (nNOS), presente em algumas terminações nervosas centrais e periféricas; NOS tipo II, induzível (iNOS) e NOS tipo III, endotelial (eNOS), localizada no endotélio vascular. A iNOS é expressa, sobretudo em condições patológicas, como em processos inflamatórios, enquanto as outras duas isoenzimas são constitutivas, sendo ativadas pelo complexo cálcio-calmodulina (Knowles & Moncada, 1994). O NO é produzido em condições normais pelo endotélio vascular de todos os vasos sangüíneos através do estresse de cisalhamento entre o fluxo sangüíneo e o endotélio da parede vascular. Sendo assim, mudanças na produção desse agente vasoativo podem ser evocadas em função de forças mecânicas atuantes na parede vascular (Busse et al., 1993). Alterações na PA levam a correspondentes mudanças no estresse de cisalhamento vascular, o que por sua vez causa aumento dos níveis citosólicos de cálcio (Ca^{+2}) nas células endoteliais. Através do complexo Ca^{+2} -calmodulina a atividade da eNOS é aumentada com conseqüente formação de NO, o qual se difunde para as células musculares lisas vasculares adjacentes, ativando a enzima guanilato ciclase solúvel. Esta promove elevação dos níveis de 3'5'-monofosfato cíclico de guanosina (GMPc) através da

hidrólise de moléculas de 5'-trifosfato de guanosina (GTP). O GMPc tem sua ação através da ativação da proteína quinase dependente de GMPc (PKG) que produz a fosforilação de diversas proteínas que agem no sentido de reduzir a concentração de Ca^{+2} livre intracelular, ocorrendo o efeito vasorelaxante (Katsuki et al., 1977; Rapoport & Murad, 1983). A produção de NO pode também ser estimulada também por fatores humorais e fatores de crescimento, incluindo acetilcolina, bradicinina, estrogênio, angiotensina II e substância P, dentre outros (Furchgott & Zawadzki, 1980; Moncada et al., 1991; Hisamoto et al., 2001).

Sabe-se que, apesar da alta atividade nervosa simpática presente na musculatura esquelética ativa durante a realização do exercício físico (Mark et al., 1985; DiCarlo et al., 1996), a resposta vascular da musculatura esquelética à estimulação simpática α -adrenérgica se encontra bastante atenuada, fenômeno conhecido como “simpatólise funcional” (Remensnyder et al., 1962). Substâncias vasodilatadoras locais têm sido apontadas como responsáveis por tal fenômeno, dentre elas o NO seria a principal (Thomas & Victor, 1997; Chavoshan et al., 2002), embora isso não seja consenso (Frandsen et al., 2001; Dineno & Joyner, 2003).

O papel do NO como regulador do tônus vasomotor vem sendo amplamente investigado no músculo esquelético no repouso e durante o exercício físico (Vallance et al., 1989; Radegran & Saltin, 1999; Momken et al., 2004). Tem sido bem demonstrado que a produção de NO se encontra aumentada durante o exercício no leito vascular do músculo esquelético exercitado, em função do aumento da atividade da NOS (Robert et al., 1999; Momken et al., 2004), promovendo assim, o controle do fluxo sangüíneo durante a realização de trabalho muscular (Andersen & Saltin, 1985; Balon & Nadler, 1994; Hirai et al., 1994; Gilligan et al., 1994; Katz et al., 1996; Shoemaker et al., 1997). Evidências mostram que o NO envolvido na simpatólise durante o exercício é proveniente da eNOS (Shoemaker et al., 1997) e da nNOS no músculo esquelético. Camundongos deficientes para a nNOS não apresentam tal resposta durante o exercício, da mesma forma que indivíduos portadores de distrofia muscular, os quais possuem deficiência funcional nessa isoforma enzimática (Thomas et al., 1998; Sander et al., 2000). Acredita-se que o aumento da liberação do cálcio a partir da contração muscular estimula a atividade da nNOS, a qual subsequente aumenta a síntese de NO e sua liberação (Hansen et al., 2000). O mecanismo pelo qual o NO age para promover redução do tônus vascular é bastante conhecido, envolvendo a redução na fosforilação da

cadeia leve regulatória da miosina no músculo liso vascular, causando prejuízo funcional na contração vascular (Ralymaekers et al., 1988), assim como a abertura de canais de K^+ dependentes de ATP (K^+_{ATP}) (Quayle & Standen, 1994; Thomas et al., 1997). Além disso, o NO pode agir não somente na atenuação da responsividade dos receptores adrenérgicos, mas também dos receptores purinérgicos para ATP, os quais têm sua responsividade reduzida durante e após o exercício (Howard et al., 1992; Howard & DiCarlo, 1992; Patil et al. 1993; VanNess et al., 1996; Shoemaker et al., 1997; Rao et al., 2002).

Rao et al. (2002) demonstraram redução da resposta vasoconstritora à fenilefrina mediada pelo NO após realização de exercício agudo em SHR machos, o que por sua vez desencadeou redução da resposta pressora após o exercício agudo. Apesar de não terem objetivado o estudo do efeito hipotensivo do exercício, Shoemaker et al. (1997) verificaram abolição da resposta vasodilatadora no antebraço de indivíduos normotensos após exercício agudo diante da inibição da síntese de NO, em relação aos indivíduos que não receberam N^G -monomethyl-L-arginina (L-NMMA), um inibidor da NOS. Suportando esses achados, Radegran & Saltin (1999), observaram, em voluntários normotensos, diminuição do fluxo sanguíneo femoral juntamente com abolição da HPE após a infusão de L-NMMA, concluindo, portanto, que o NO possui importante papel na regulação do fluxo sanguíneo após o exercício. Todavia, Halliwill et al. (2000) ao inibir a síntese de NO após o exercício agudo em humanos normotensos, os níveis de PA continuaram reduzidos, indicando que nesses indivíduos a HPE não é devida ao NO.

1.1.1.2. Adenosina

A adenosina, um nucleosídeo purinérgico endógeno, é formada pela defosforilação do AMP pela ectoenzima 5'-nucleotidase, sendo responsável por diversas respostas fisiológicas teciduais, dentre elas, a regulação do tônus vascular (Daval et al., 1991). Suas ações se dão através de quatro subtipos de receptores: A_1 , A_{2a} , A_{2b} e A_3 (Collis & Hourani, 1993). A ativação dos receptores A_2 , na maioria dos leitos vasculares, causa vasodilatação através da estimulação da adenilato ciclase, podendo envolver também estimulação da produção de NO, promovendo

assim, a abertura de canais de K^+ dependentes de ATP (K^+_{ATP}). (Abebe et al., 1995; Daval et al., 1996).

No músculo esquelético, a adenosina é um potente metabólito vasoativo, desenvolvendo importante papel na vasodilatação e controle do fluxo sanguíneo muscular durante o exercício (Sparks, 1980; Radegran & Hellsten, 2000). De fato, tem sido demonstrado que quanto maior a intensidade e quantidade de fluxo sanguíneo, maior é a concentração de adenosina no interstício muscular (Hellsten et al., 1998). De acordo com Radegran & Calbet (2001) a adenosina controla pelo menos 20% da resposta vasodilatadora muscular ao exercício submáximo em humanos. Além disso, Sparks (1980), estudando a resposta vasodilatadora após o exercício em cães, sugere que a adenosina é responsável pelo início desse efeito, no entanto, nenhum estudo verificou especificamente a contribuição desse metabólito na resposta hipotensora pós-exercício. Sendo assim, existe a hipótese de que a adenosina tenha participação na HPE.

1.1.1.3. Prostaglandinas vasodilatadoras

As prostaglandinas, dentre outros, são formadas praticamente em todas as células orgânicas a partir do ácido araquidônico pela ação da enzima ciclooxigenase. As prostaglandinas causam relaxamento do músculo liso vascular através de sua ligação a receptores específicos na membrana acoplados à proteína G, causando aumento do AMPc (Narumiya et al., 1999). Dentre os fatores capazes de promover sua síntese está o aumento do estresse de cisalhamento causado pela elevação do fluxo sanguíneo (Koller & Kaley, 1990), como ocorre no exercício. De fato, há diversas evidências apontando a contribuição das prostaglandinas no efeito vasorelaxante durante e após o exercício (Young et al., 1980; Wilson & Kapoor 1993; Duffy et al., 1999; Boushel et al., 2002). Cowley et al. (1984), ao investigarem os efeitos da administração de aspirina após o exercício, em indivíduos normotensos, registraram acentuada redução da vasodilatação, com conseqüente diminuição do fluxo sanguíneo no antebraço exercitado. Da mesma forma, Wilson & Kapoor (1993) obtiveram resultados semelhantes diante da inibição da ciclooxigenase após o exercício. Além disso, Morganroth et al. (1977) investigaram, em cães, o papel das prostaglandinas durante 60 min após o exercício e concluíram

que estas são responsáveis pelo efeito vasodilatador observado no período de recuperação pós-exercício. Somente o estudo de Lockwood et al. (2005) indicou que a vasodilatação dependente de prostaglandinas não estaria envolvida na HPE, pois demonstrou que o aumento na condutância vascular e a queda de PA após exercício agudo permaneceram inalterados diante da inibição da ciclooxigenase.

1.1.1.4. Alterações funcionais do baroreflexo arterial e na atividade nervosa simpática eferente

O baroreflexo é um dos importantes mecanismos reflexos envolvidos no controle rápido da PA. Sua via aferente se inicia nos barorreceptores localizados principalmente no arco aórtico e nos seios carotídeos, os quais detectam alterações na tensão das paredes dessas grandes artérias, promovidas por aumento da PA (Cowley et al., 1973) . Uma vez que tais alterações de tensão estimulam os barorreceptores, impulsos nervosos são gerados e transmitidos para o nervo vago e glossofaríngeo. Estes por sua vez fazem sinapse com os neurônios do núcleo do trato solitário (NTS), localizados no SNC, na região dorsal do bulbo (Ciriello et al., 1981). Os estímulos aferentes provenientes dos barorreceptores que chegam ao NTS promovem a ativação de vias neurais para o núcleo ambíguo (NA) e para a área bulbar ventrolateral caudal (CVLM) e desta para a área bulbar ventrolateral rostral (RVLM). Isso resulta em alterações reflexas na FC e no tônus vascular, mediadas por mudanças no tônus nervoso simpático e parassimpático (Palkovitz & Zaborszky, 1977). Dessa forma, o baroreflexo regula a PA em torno de valores fisiológicos, denominado ponto de operação.

O NTS possui também conexões sinápticas com o núcleo parabraquial, núcleo paraventricular hipotálamo, hipotálamo lateral, substância cinzenta periaquedutal, núcleo caudal da rafe e área postrema (Palkovitz & Zaborszky, 1977).

Evidências mostram que a atividade eferente simpática cardiovascular é gerada e modulada pelos neurônios do RVLM (Guertzenstein & Silver, 1974) e o tônus simpático e a PA são ajustados de acordo com os impulsos que chegam ao RVLM oriundos dos barorreceptores (Guyenet et al., 1989). Além disso, a atividade dos neurônios do RVLM está normalmente sob inibição tônica, mediada, principalmente, pelo ácido γ -aminobutírico (GABA), o qual tem sua liberação

potencializada a partir das vias barorreflexas através do NTS e CVLM (Guyenet et al., 1989), dentre outras (Lipski et al., 1996).

Durante a realização do exercício físico ocorre elevação simultânea na PA, FC e atividade nervosa simpática. Tal resposta, aparentemente contraditória, pode ser explicada pelo aumento no ponto de operação do baroreflexo para altas pressões (DiCarlo & Bishop, 1992; Burger & Chandler, 1998), ou seja, o reflexo passa a operar ao redor de um novo valor pressórico, mais alto que o valor basal. Outro possível mecanismo, observado principalmente em ratos, seria a redução do ganho ou sensibilidade do baroreflexo arterial. Nesse caso, a elevação na PA induzida pelo exercício não é suficiente para desencadear bradicardia reflexa (Burger & Chandler, 1998; Chandler et al., 1998). De forma similar, tem sido sugerido que após o exercício ocorre diminuição do ponto de operação do baroreflexo para valores pressóricos menores, podendo estar associado ou não com a redução do seu ganho. Tais mecanismos têm sido apontados como responsáveis pela redução da PA e do tônus simpático após o exercício. (Halliwill et al., 1996; Chandler et al., 1998). De acordo com Terziotti et al. (2001), aos 15 min após a realização de exercício agudo, houve diminuição da sensibilidade barorreflexa com concomitante hipotensão em indivíduos normotensos. Chandler & DiCarlo (1997) observaram que a desnervação sino-aórtica realizada em SHR previne a HPE e a atenuação do tônus simpático. De maneira similar, Chandler et al. (1998) verificaram em SHR, após a realização de uma sessão aguda de exercício, redução do ponto de operação do baroreflexo e diminuição do ganho espontâneo do controle baroreflexo da FC. Nesses animais tanto a PA quanto a FC foram reduzidas após o exercício. Howard et al. (2000), ao investigarem a HPE em coelhos normotensos, concluíram que esses animais não apresentaram tal resposta após o exercício devido à elevação do ponto de operação do baroreflexo observada após o exercício. Em contrapartida, outras investigações demonstraram aumento da sensibilidade do baroreflexo após o exercício associado à redução pressórica (Bennett et al., 1984; Somers et al., 1985).

Como mencionado anteriormente, ao contrário do que ocorre durante a realização da atividade física (DiCarlo et al., 1996; Buckwalter et al., 1997), estudos em humanos e animais têm demonstrado redução do tônus nervoso simpático após o exercício, não somente no leito vascular da musculatura exercitada, mas também em outros leitos vasculares, com conseqüente aumento na condutância vascular

sistêmica. Tais alterações hemodinâmicas estão diretamente relacionadas com a resposta hipotensora pós-exercício, como demonstra algumas investigações (Halliwill et al., 1996; Kulics et al., 1999; Wilkins et al., 2004), podendo ter como mecanismo causal a diminuição do ponto de operação do barorreflexo para valores pressóricos menores, como explicado anteriormente. Halliwill et al. (1996), observaram, através do nervo fibular, atenuação da atividade nervosa simpática durante 2 h após exercício com simultânea queda de PA em voluntários normotensos. De forma semelhante, Floras et al. (1989) registraram diretamente a atividade nervosa simpática a partir do nervo fibular em hipertensos limítrofes antes e após o exercício. Esses investigadores evidenciaram que uma sessão de exercício aeróbio causou redução de 42% na atividade nervosa simpática e HPE. Chandler & DiCarlo (1998) demonstraram que a redução da PA em ratos hipertensos após o exercício foi associada com diminuição do tônus simpático, determinado pela variabilidade da FC. Da mesma forma, Kulics et al., (1999) verificaram redução da PA e da atividade nervosa simpática lombar após exercício agudo em SHR. Achados semelhantes em animais, evidenciando a associação entre HPE e redução do tônus simpático têm sido documentados (Chen et al., 1995; Chen et al., 1997). Em alguns estudos o exercício agudo não reduziu a atividade nervosa simpática e os níveis plasmáticos de noradrenalina em humanos e animais normotensos (Floras & Senn, 1991; Hara & Floras, 1992; Chandler & DiCarlo, 1998; Howard et al., 2000; Terziotti et al., 2001), sugerindo que a diminuição no tônus simpático pode ser modulada pelos níveis de PA em repouso. Dessa forma, as respostas hemodinâmicas pós-exercício em normotensos e hipertensos podem ser mediadas por diferentes mecanismos (Chen et al., 1995; Chandler & DiCarlo, 1998; Howard et al., 2000).

A redução da atividade nervosa simpática em diversos leitos vasculares, associadas a alterações funcionais do barorreflexo durante a HPE pode ter origem nos neurônios simpáticos cardiovasculares do RVLM, como demonstram Kajekar et al. (2002). Esses autores verificaram notável redução dos disparos espontâneos dos neurônios simpáticos cardiovasculares no RVLM com simultâneo declínio da atividade nervosa simpática lombar durante a HPE em SHR. Recentemente, estudos vêm sendo realizados com o intuito de esclarecer os mecanismos centrais envolvidos na HPE, havendo evidências da participação de alguns neurotransmissores e hormônios, como os opióides endógenos, o GABA, a

vasopressina e a substância P. Apesar de haverem poucas investigações sobre a participação de tais agentes na HPE, alguns achados merecem atenção.

1.1.1.4.1. GABA

Sabe-se que os neurônios do RVLM possuem receptores GABA_A (Sun & Guyenet, 1986), no entanto, apenas o estudo de Kajekar et al. (2002) se destinou à investigação da participação do GABA na resposta hipotensora pós-exercício. Eles demonstraram que a diminuição dos disparos espontâneos dos neurônios cardiovasculares simpáticos do RVLM associada à redução da atividade nervosa simpática lombar durante a HPE, foi em parte mediada pela interação do GABA com receptores GABA_A dessa área bulbar. Além disso, os autores mostraram que o controle barorreflexo da atividade simpática cardiovascular do RVLM operou com grande redução do ganho durante a HPE, sugerindo, portanto, que o GABA tem participação na diminuição pressórica após o exercício agudo.

1.1.1.4.2. Opióides

Apesar de resultados contraditórios (Hara & Floras, 1992) tem sido demonstrado que a HPE é abolida em humanos e SHR após a infusão intravenosa de naloxone, um antagonista de receptores opióides (Shyu & Thóren, 1976; Boone et al., 1992). Já foi documentado também que a expressão gênica de encefalina (opióide com propriedade analgésica) se encontra elevada no NTS, RVLM e CVLM após exercício agudo em SHR, o que seria responsável pela HPE apresentada por esses animais (Boone & Corry, 1996). Receptores opióides são localizados nos neurônios cardiovasculares simpáticos do RVLM juntamente com os receptores GABA_A (Kalyuzhny et al., 2000) e a ativação desses receptores poderiam promover diminuição da atividade simpática eferente (Boone et al., 1992) após o exercício, causando assim redução da PA. Hara e Floras (1995) demonstraram que os opióides endógenos participam da HPE em indivíduos normotensos, mas não em indivíduos hipertensos, corroborando assim com a hipótese de que a liberação de

opióides durante o exercício estaria prejudicada em hipertensos. Estudos adicionais são necessários para melhor elucidação da participação dos opióides na HPE.

1.1.1.4.3. Vasopressina

A vasopressina ativa neurônios na área postrema que se projetam para o NTS, promovendo maior responsividade dos neurônios desse núcleo aos sinais aferentes do barorreflexo, o que por sua vez, pode modificar o ponto de operação do baroreflexo para baixas pressões arteriais (Hasser et al., 1997). Sendo assim, a vasopressina poderia mediar a HPE pelo aumento da responsividade do NTS às aferências barorreceptoras (Qu et al., 1997; Collins et al., 2001). Esses achados corroboram com os resultados obtidos por Collins et al. (2001), os quais demonstraram que a injeção intracerebroventricular de bloqueador dos receptores V_1 de vasopressina preveniu a redução da PA após exercício agudo em SHR, comparado com os animais controles. Em contrapartida, Wilcox et al. (1982) não observaram correlação entre os níveis de vasopressina e a HPE.

1.1.1.4.4. Substância P

A substância P é um neurotransmissor excitatório e modulatório das vias aferentes cardiovasculares através do NTS (Dampney, 1994). Esse neuropeptídeo é liberado no NTS através de fibras aferentes barorreceptoras (Potts & Fuchs, 2001), exercendo, portanto, importante papel na regulação cardiovascular, tanto no repouso quanto no exercício. (Chen et al., 2002). Além disso, Davis & Smith (1997) mostraram que aplicação exógena de substância P no NTS promove aumento da inibição tônica dos neurônios simpáticos no RVLM de hamsters. No entanto, somente o estudo de Chen et al. (2002) verificou a implicação da substância P na HPE. Esses autores observaram que microinjeções de antagonista da substância P no NTS atenuou em 37% a HPE em SHR, com relação aos animais controles. Tais achados sugerem que a HPE pode ser mediada, pelo menos em parte, pela ação da substância P no NTS.

1.1.1.5. Termoregulação

O trabalho realizado pelo músculo durante o exercício físico causa elevação na temperatura corporal (T_C) de magnitude proporcional à intensidade do exercício (Saltin & Hermansen, 1966). Esse aumento na T_C persiste por mais de 60 min após o exercício, podendo estar associado a elevação concomitante no fluxo sanguíneo cutâneo para devida dissipação de calor (Claremont et al., 1975; Wilkins et al., 2004). Sendo assim, a elevação na condutância vascular cutânea poderia contribuir para o sustentado aumento na condutância vascular sistêmica, levando à HPE (Franklin et al., 1993; Wilkins et al. 2004). Franklin et al. (1993), após submeterem indivíduos normotensos a um período de recuperação pós-exercício agudo em diferentes condições de temperatura ambiental, concluíram que a magnitude da HPE é dependente das alterações no fluxo sanguíneo cutâneo induzidas pela temperatura do ambiente, pois a hipotensão se manifestou apenas no grupo exposto ao ambiente quente. No entanto, Wilkins et al. (2004) observaram elevação transitória na condutância vascular cutânea após o exercício, concluindo que sob condições termoneutras, mudanças na condutância vascular cutânea não desempenham papel na HPE. Poucos são os estudos destinados à investigação da influência dos mecanismos termorregulatórios na HPE, portanto, análises adicionais são necessárias para obtenção de resultados conclusivos e devida compreensão de tais mecanismos.

1.1.2. Modalidade do exercício físico

A grande maioria dos estudos objetivando a investigação da HPE tem utilizado exercícios de resistência aeróbia. Sendo assim, tal resposta vem sendo bastante documentada em humanos e animais após a realização desse tipo de exercício. Contudo, poucos são os achados sobre a implicação do exercício do tipo resistido nos níveis pressóricos.

Embora alguns estudos não tenham verificado o efeito hipotensivo após a realização do exercício resistido agudo (Focht & Koltyn, 1999; Roltsch et al., 2001; O'Connor et al., 1993), outros têm registrado redução dos níveis de PA após esse tipo de exercício em indivíduos normotensos e hipertensos (Brown et al., 1994;

Hardy & Tucker, 1998; MacDonald et al., 1999; Fischer, 2001; Polito et al., 2003). Além disso, parece que não há diferença entre a magnitude do declínio pressórico observado após o exercício agudo aeróbio e resistido (Brown et al., 1994; MacDonald et al., 1999).

Em animais, todas as investigações objetivando a análise da HPE utilizaram-se de exercícios aeróbios, portanto, não há estudos da resposta hipotensora após o exercício agudo resistido em animais. Diante disso torna-se extremamente importante a investigação da resposta hipotensora em animais após a realização de exercícios resistidos, objetivando o esclarecimento e a adequada aplicação clínica de seus mecanismos. SHR parece ser o modelo animal ideal, pois apresentam HPE de duração e magnitude semelhantes às observadas em humanos hipertensos. Além disso, o modelo animal fornece, dentre outras, a possibilidade de procedimentos invasivos necessários para aquisição de informações que nos permitam a determinação de intervenções preventivas e terapêuticas.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo geral

Investigar o comportamento da resposta pressora após a realização de um único período de exercício resistido em SHRs.

2.2. Objetivos específicos

2.2.1. Verificar se ocorre HPE resistido em SHR;

2.2.2. Averiguar os efeitos da inibição do NO na resposta pressórica após o exercício resistido agudo em SHR;

2.2.3. Avaliar a participação do SNA na HPE resistido em SHR.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1. Amostra

Foram utilizados ratos espontaneamente hipertensos (SHR), machos, com 250 a 300 g de peso e aproximadamente 3 meses de idade. Os animais foram cedidos pelo biotério do Programa de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas da Universidade Federal do Espírito Santo e mantidos em gaiolas, sob condições controle de temperatura e ciclo claro-escuro de 12 horas, tendo livre acesso à água e alimentação.

3.2. Procedimento cirúrgico

Toda a instrumentação foi realizada utilizando procedimentos cirúrgicos assépticos. Os ratos foram anestesiados com hidrato de cloral (400 mg/kg, ip) e doses suplementares foram administradas quando necessário. Depois de anestesiados, a artéria carótida esquerda e veia jugular esquerda foram cuidadosamente dissecadas e expostas para evitar danos aos nervos localizados nas proximidades. Um catéter de polietileno (PE 50, *Clay-Adams*) preenchido com heparina (100 UI/ml) foi inserido na veia jugular esquerda e artéria carótida esquerda para infusão de drogas e registros de hemodinâmicos, respectivamente. Os catéteres foram posicionados subcutaneamente e exteriorizados na face dorsal do pescoço. Ao término da cirurgia os animais receberam benzetacil intramuscular (100 µl) para prevenção de infecções. Em seguida os animais foram colocados em gaiolas individuais e tiveram um tempo de recuperação de 3 a 5 dias. Durante o período de recuperação, os animais foram cuidadosamente monitorados quanto a sinais de infecção e perda de peso, sendo familiarizados com o ambiente de realização de exercícios.

3.3. Mensurações experimentais

PAS, PAD, PAM e FC foram registradas nos animais acordados, continuamente, em tempo real pela conexão do catéter arterial ao transdutor de pressão (*Stathan P23 AA*) acoplado a um pré-amplificador (*MP100, Funbec, São Paulo, SP*), que por sua vez, conectava-se a um conversor análogo digital (*MP100 Biopac Systems, Inc; CA*). Durante todos os registros hemodinâmicos cada animal permanecia livremente no interior de sua gaiola.

Com o objetivo de estimar o consumo de oxigênio pelo miocárdio (Kitamura et al., 1972; Gobel et al., 1978) o duplo-produto (DP) foi determinado como produto da FC e PAS.

3.4. Protocolos experimentais

Todos os experimentos foram realizados sob condições semelhantes de temperatura ($\cong 24^{\circ}$ C). Previamente às intervenções experimentais os animais permaneciam de 30 a 60 min no ambiente do laboratório para devida familiarização. Os animais foram então, aleatoriamente alocados em um dos sete protocolos experimentais descritos a seguir.

3.4.1. Controle (Ct, $n=06$)

Os animais apenas tiveram suas variáveis hemodinâmicas registradas durante 150 min. Aos 60 min de mensuração, solução veículo (salina 0,9%, 100 μ l, iv) foi infundida em bolus.

3.4.2. Sham (Sh, $n=08$)

Mensurações hemodinâmicas foram realizadas durante 30 min em condições basais (período pré-exercício fictício). Em seguida os animais foram submetidos a um período de exercício físico fictício – da mesma forma que os animais do grupo

exercício, os animais Sh foram colocados no aparelho de exercício físico e receberam estímulo elétrico na cauda em intervalos de tempo e intensidade semelhantes, entretanto o aparelho não continha pesos e se encontrava na posição de descanso, impossibilitando, dessa forma, a execução do esforço. Imediatamente ao término da realização do exercício fictício, os animais receberam infusão em bolus de solução veículo (salina 0,9%, 100 µl, iv) e as variáveis hemodinâmicas foram aferidas durante 120 min (período pós-exercício fictício).

3.4.3. Exercício (Ex, n=08)

As variáveis hemodinâmicas foram aferidas durante 30 min (período pré-exercício). Em seguida os animais executaram uma sessão de exercício físico resistido e imediatamente após, receberam infusão em bolus de solução veículo (salina 0,9%, 100 µl, iv). Em seguida, as variáveis hemodinâmicas foram aferidas durante 120 min (período pós-exercício).

3.4.4. Exercício + L-NAME (Ex+LN, n=06)

Intervenções experimentais semelhantes às do grupo Ex foram realizados, contudo, imediatamente ao término do exercício, os animais receberam a infusão em bolus de L-NAME (15 mg/kg, iv, em volumes de 30 a 36 µl).

Sabe-se que a síntese de NO está aumentada no leito vascular da musculatura esquelética exercitada durante e após o exercício físico (Vallance et al., 1989; Gilligan et al., 1994). O efeito vasorelaxante causado pelo NO após o exercício poderia estar relacionado com a ocorrência da HPE. Sendo assim, foi utilizado L-NAME, um potente inibidor competitivo das isoformas constitutivas da NOS (Vargas et al., 1991), com o objetivo de verificar a participação do NO no comportamento pressórico após o exercício. A dose de L-NAME escolhida foi baseada em doses utilizadas em prévios estudos e em testes feitos em nosso laboratório, como será descrito posteriormente.

3.4.5. Exercício + Hexametônio (Ex+H, n=06)

Procedimentos experimentais semelhantes aos do grupo Ex foram realizados, todavia, imediatamente ao término do exercício, os animais receberam a infusão em bolus de hexametônio (20 mg/kg, iv, em volumes de 40 a 48 µl).

Tendo em vista o fato de que um dos potenciais mecanismos causadores da HPE possam ser alterações do tônus nervoso eferente simpático para coração e vasos, nesse protocolo experimental foi utilizado hexametônio, um antagonista dos receptores nicotínicos ganglionares autonômicos, o qual promove inibição da atividade nervosa eferente simpática. Dessa forma, foi possível analisar a influência do SNA nos níveis de PA após o exercício.

3.4.6. Hexametônio (H, n=06)

Após 30 min de mensuração hemodinâmica em condições basais os animais receberam infusão em bolus de hexametônio (20 mg/kg, iv, em volumes de 40 a 48 µl) e a partir de então as variáveis hemodinâmicas continuaram sendo mensuradas pelo período de 120 min.

A dose de hexametônio escolhida (20 mg/kg) foi baseada em testes feitos em nosso laboratório. No teste foram utilizadas 3 doses crescentes do fármaco (10 mg/kg, 15 mg/kg e 20 mg/kg). A efetividade do bloqueio autonômico foi constatada pelo declínio da PA não acompanhado de aumento reflexo na FC. Dessa forma, a dose elegida foi a capaz de promover tal efeito durante 120 min após sua infusão.

3.4.7. L-NAME (LN, n=05)

Após 30 min de mensuração hemodinâmica em condições basais os animais receberam infusão em bolus de L-NAME (15 mg/kg, iv, em volumes de 30 a 36 µl) e a partir de então variáveis hemodinâmicas continuaram a serem mensuradas pelo período de 120 min.

A dose de L-NAME escolhida foi baseada em doses utilizadas em prévios estudos e em testes feitos em nosso laboratório. A efetividade do bloqueio da

síntese de NO foi determinada pela elevação nos valores de PA durante 120 min, ou seja, a dose elegida (15 mg/kg) foi a capaz de manter os níveis de PA aumentados durante 120 min após a infusão da droga.

3.5. Realização do exercício físico resistido

O exercício físico resistido foi executado através de um aparelho de agachamento adaptado por Oliveira et al. a partir de Tamaki & Uchiyama (1992). Os animais foram vestidos com um colete para impedir a flexão do tronco e em seguida colocados no aparelho de agachamento (Anexo 1). Estímulo elétrico (25 V; 0,5 s de duração; 3 s de intervalo) foi dado na cauda do animal através de um eletrodo e como resultado eles estendiam suas pernas repetidamente, levantando assim o peso acoplado ao braço do aparelho. Durante o repouso o braço do aparelho era apoiado num suporte localizado abaixo, assegurando o relaxamento dos membros inferiores do animal.

Foram executadas 20 séries de exercícios a intensidade 70% de (1 RM), sendo cada série composta de 10 repetições. Entre cada série foi realizada pausa de 30 s, sendo que a cada 5 séries executadas foi permitida pausa de 2 min.

3.5.1. Teste de 1 RM

Antes do início do teste os animais permaneciam no ambiente do laboratório de 30 min a 2 h para devida familiarização. O teste de 1 RM ou teste de carga máxima foi executado aproximadamente 48 horas antes da realização da sessão de exercícios resistidos pelos animais dos grupos Ex, Ex+LN e Ex+H. Primeiramente o animal era posicionado no aparelho de exercício resistido sem carga e recebia estímulo elétrico para devida adaptação e correto posicionamento. Em seguida foi escolhida uma carga inicial (g) abaixo daquela habitualmente levantada pelos animais do nosso laboratório no início do treinamento, executando-se uma série de 5 repetições. A carga era, então, aumentada progressivamente nas séries subseqüentes, sendo permitida pausa de 2 a 3 minutos entre os aumentos de carga.

O valor de 1 RM foi determinado como a maior carga que os animais pudessem levantar apenas uma vez.

3.6. Fármacos utilizados

- L-NAME (*Sigma*);
- Hexametônio (*Sigma*).

Os fármacos foram dissolvidos em solução salina (0,9%) e mantidos a -20° C.

3.7. Análise estatística e descrição dos dados

Os resultados estão expressos em média \pm erro padrão da média (epm). As variáveis hemodinâmicas são apresentadas em intervalos de 10 min durante os períodos de mensuração. Foram calculadas as diferenças absolutas (Δ) entre as variáveis hemodinâmicas após as intervenções experimentais e antes dos procedimentos experimentais.

Análise de Variância (ANOVA) uma via para medidas repetidas foi utilizada para comparação das variáveis hemodinâmicas a cada 10 min antes e após o exercício e/ou infusão de droga. A comparação das variáveis em intervalos de 10 min entre os grupos foi realizada através da ANOVA 2 vias para medidas repetidas. Foi utilizada também ANOVA 1 via para comparação dos Δ e do DP entre os grupos experimentais. Teste *post-hoc* de Fisher's foi utilizado. $P < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

Os programas estatísticos *GraphPad Prism Software* e *GB-Stat v65* foram utilizados para análise e apresentação gráfica dos dados obtidos.

4. RESULTADOS

4.1. Comparação das respostas hemodinâmicas nos grupos experimentais Ct e Sh

A figura 1 apresenta o comportamento da PAS, PAD e PAM em intervalos de 10 min durante 30 min (-30 a 0 min) pré-exercício fictício e durante 120 min (0 a 120 min) após o exercício fictício no grupo experimental Sh. A figura 1 demonstra ainda os valores dessas variáveis hemodinâmicas durante 150 min (-30 a 120 min) de repouso no grupo experimental Ct. O comportamento da FC dos grupos Ct e Sh nessas condições experimentais está apresentado na figura 2. Não houve diferença nos valores das variáveis hemodinâmicas ao longo dos 150 min nos animais Ct ($P > 0,05$) e entre as condições pré e pós-exercício fictício nos animais Sh ($P > 0,05$), evidenciando, portanto, que não ocorreu alteração dos níveis pressóricos e da FC em função do tempo e que o estímulo elétrico sofrido pelos animais durante o exercício não exerce influência nos valores hemodinâmicos. Além disso, não foram observadas diferenças na comparação dos níveis pressóricos e de FC entre os animais do grupo C e Sh ($P > 0,05$). Dessa forma, para a análise comparativa com os demais grupos experimentais serão utilizados apenas os animais do grupo experimental Sh.

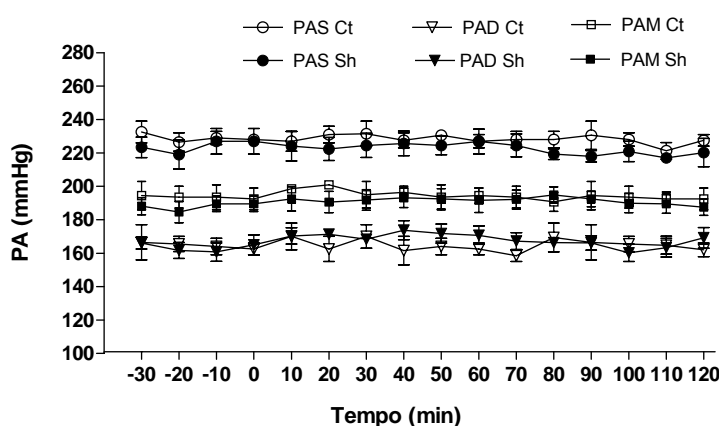


Figura 1. Pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD) e pressão arterial média (PAM) durante 150 min (-30 a 120 min) de repouso no grupo controle (Ct) e antes (-30 a 0 min) e após (0 a 120 min) o exercício fictício no grupo sham (Sh). $P > 0,05$ durante 150 min para o Ct; antes e após o exercício fictício para o Sh; Sh vs. Ct. Valores: média \pm epm. Teste estatístico: Anova 1 via para medidas repetidas para comparação intra-grupo e Anova 2 vias para medidas repetidas para comparação inter-grupo. Teste *post-hoc* de Fisher's.

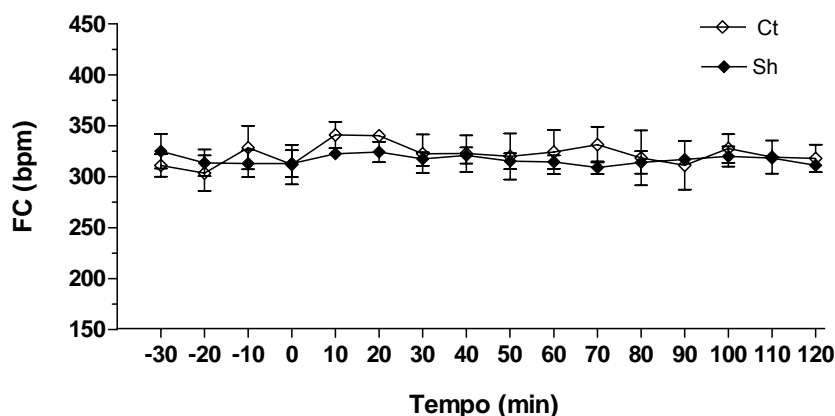


Figura 2. Frequência cardíaca (FC) durante 150 min (-30 a 120 min) de repouso no grupo controle (Ct) e antes (-30 a 0 min) e após (0 a 120 min) o exercício fictício no grupo sham (Sh). $P > 0,05$ durante 150 min para o Ct; antes e após o exercício fictício para o Sh; Sh vs. Ct. Valores: média \pm epm. Teste estatístico: Anova 1 via para medidas repetidas para comparação intra-grupo e Anova 2 vias para medidas repetidas para comparação inter-grupo. Teste *post-hoc* de Fisher's.

4.2. Valores de 1 RM atingidos no teste de carga máxima

A tabela 1 apresenta os valores médios (\pm epm) de 1 RM dos animais Ex, Ex+LN e Ex+H atingidos no teste de carga máxima. Não foram verificadas diferenças nos valores de 1 RM entre os grupos.

Tabela 1. 1 RM obtido no teste de carga máxima nos grupos exercício (Ex), exercício+L-NAME (Ex+LN) e exercício + hexametônio (Ex+H).

	Grupo Ex	Grupo Ex+LN	Grupo Ex+H
1 RM (g)	787 \pm 34	719 \pm 19	777 \pm 37

$P > 0,05$ entre os grupos. Valores: médias \pm epm. Teste estatístico: Anova 1 via; teste *post-hoc* Fisher's.

4.3. Comparação das respostas hemodinâmicas entre os grupos experimentais Sh, Ex, Ex+LN e LN

As figuras 3, 4, 5 e 6 apresentam, respectivamente, os valores da PAS, PAD, PAM e FC em intervalos de 10 min nos períodos pré e pós-exercício fictício no grupo Sh, nos períodos pré e pós-exercício no grupo Ex, nos períodos pré e pós-exercício e infusão de L-NAME no grupo Ex+LN e pré e pós-infusão de L-NAME no grupo LN.

4.3.1. Pressão arterial sistólica

O grupo Sh não apresentou diferença nos valores de PAS após o exercício fictício em relação aos valores pré-exercício. Da mesma forma, não houve variação dos níveis pressóricos antes e após o exercício e infusão de droga no grupo Ex+LN ($P > 0,05$). Os grupos Sh e Ex+LN demonstraram semelhante comportamento da PAS durante todos os períodos de mensuração ($P > 0,05$). Os animais Ex apresentaram queda pressórica durante todo o período pós-exercício em relação ao período pré-exercício ($P < 0,05$), evidenciando o efeito hipotensor do exercício resistido agudo. Dessa forma, ao comparar os níveis de PAS após o exercício do grupo Ex com os valores de PAS após as intervenções nos demais grupos, os animais Ex apresentaram significativo declínio pressórico ($P < 0,05$). É interessante notar que a queda de PA após o exercício observada nos animais Ex foi abolida na presença do L-NAME, fazendo com que os animais Ex+LN tenham comportamento pressórico semelhante aos animais Sh. Além disso, o grupo LN apresentou grande elevação ($P < 0,05$) pressórica durante os 120 min após a infusão de L-NAME, diferindo ($P < 0,05$), portanto, dos demais grupos ($P < 0,05$) após as intervenções. A hipertensão sistólica após a infusão de L-NAME demonstra que este foi eficaz em promover o bloqueio da síntese de NO (Cooke & Dzau, 1987).

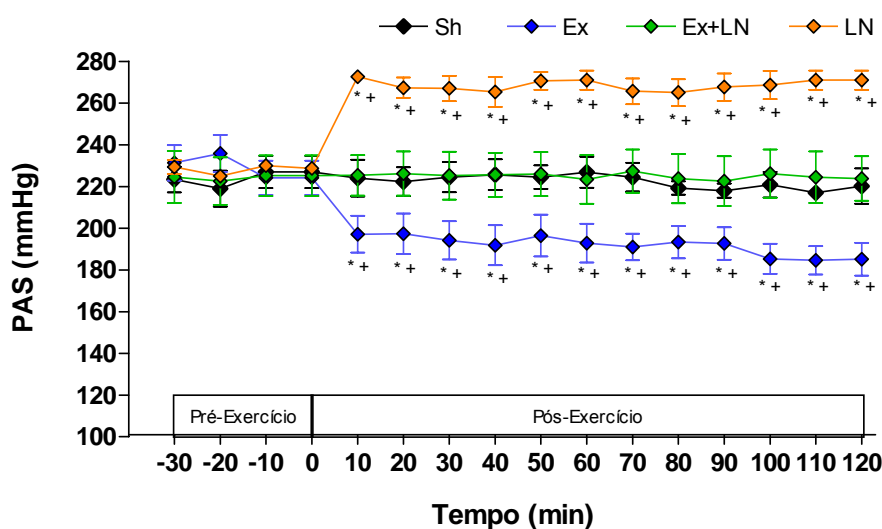


Figura 3. Pressão arterial sistólica (PAS) nos períodos pré e pós exercício e/ou infusão de L-NAME nos grupos sham (Sh), exercício (Ex), exercício + L-NAME (Ex+LN) e L-NAME (LN). $P > 0,05$ pré vs. pós nos grupos Sh e Ex+LN; Sh vs. Ex+LN. * $P < 0,05$ pós vs. pré. + $P < 0,05$ vs. Sh, Ex+LN. Valores: média \pm epm. Anova 1 e 2 vias medidas repetidas para comparação *intra* e *inter-grupos*, respectivamente. Teste *post-hoc* Fisher's.

4.3.2. Pressão arterial diastólica

Da mesma forma, os grupos Sh e Ex+LN não apresentaram variação da PAD antes e após o exercício fictício e antes e após o exercício e infusão de L-NAME ($P > 0,05$), respectivamente, sendo verificado semelhante comportamento pressórico entre tais grupos experimentais ($P > 0,05$). Houve queda da PAD durante todo o período pós-exercício em relação os níveis pré-exercício ($P < 0,05$) nos animais Ex, porém estes diferiram dos animais Sh e Ex+LN apenas aos 30 min do período pós-exercício ($P < 0,05$). No grupo LN houve aumento da PAD após a infusão de L-NAME em relação às condições basais ($P < 0,05$), contudo, tal elevação não foi diferente dos níveis pressóricos dos grupos Sh e Ex+LN ($P > 0,05$). Sendo assim, o grupo LN apresentou elevação da PAD após a infusão da droga apenas em relação ao grupo Ex, aos 20, 30, 50, 70 e 80 min após o exercício.

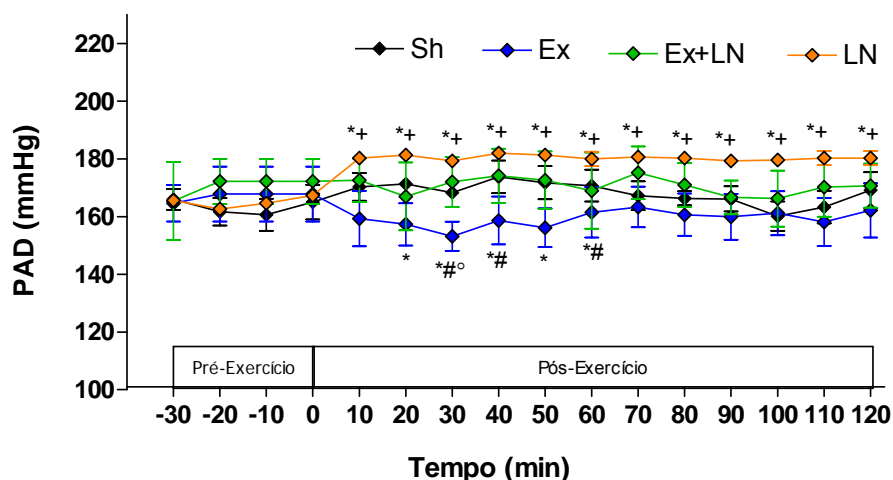


Figura 4. Pressão arterial diastólica (PAD) nos períodos pré e pós exercício e/ou infusão de L-NAME nos grupos sham (Sh), exercício (Ex), exercício + L-NAME (Ex+LN) e L-NAME (LN). $P > 0,05$ pré vs. pós nos grupos Sh e Ex+LN; Sh vs. Ex+LN; $*P < 0,05$ pós vs. pré para os grupos Ex e LN; # $P < 0,05$ Ex vs. Sh; ° $P < 0,05$ Ex vs. Ex+LN; + $P < 0,05$ LN vs. Ex. Valores: Médias \pm epm. Anova 1 e 2 vias medidas repetidas para comparação intra e inter-grupos, respectivamente. Teste post-hoc Fisher's.

4.3.3. Pressão arterial média

Não foram observadas diferenças no comportamento da PAM após o exercício fictício em relação ao período pré-exercício nos animais Sh, o mesmo ocorrendo no grupo Ex+LN, os quais não apresentaram alteração dos valores pressóricos após o exercício e infusão de L-NAME em relação ao período pré-exercício e infusão de L-NAME ($P > 0,05$). O comportamento da PAM entre esses grupos experimentais foi semelhante ($P > 0,05$). De maneira semelhante ao que foi observado em relação à PAS e PAD, o exercício físico causou redução da PAM em relação aos valores pré-exercício ($P < 0,05$), a qual foi abolida na presença do L-NAME. Os valores pressóricos pós-exercício nos animais Ex foram semelhantes aos verificados nos animais Sh ($P > 0,05$), sendo menores que os apresentados pelos animais Ex+LN apenas a partir do 100º min ($P < 0,05$). A infusão de L-NAME promoveu considerável aumento da PAM em relação aos valores basais e em relação aos valores pressóricos após as intervenções nos demais grupos ($P < 0,05$).

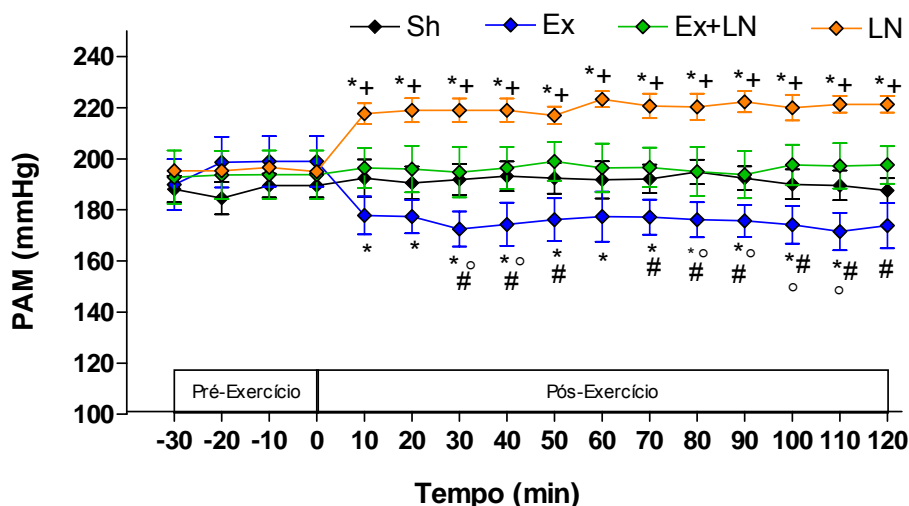


Figura 5. Pressão arterial média (PAM) nos períodos pré e pós exercício e/ou infusão de L-NAME nos grupos sham (Sh), exercício (Ex), exercício + L-NAME (Ex+LN) e L-NAME (LN). $P > 0,05$ pré vs. pós nos grupos Sh e Ex+LN; Sh vs. Ex+LN; * $P < 0,05$ pós vs. pré para o grupo Ex e LN; ° $P < 0,05$ Ex vs. Sh; # $P < 0,05$ Ex vs. Ex+LN. + $P < 0,05$ demais grupos. Valores: média \pm epm. Anova 1 e 2 vias medidas repetidas para comparação intra e inter-grupos, respectivamente. Teste post-hoc Fisher's.

4.3.4. Frequência cardíaca

O comportamento da FC nos animais Sh não sofreu alteração após o exercício em relação ao período pré-exercício ($P > 0,05$). Os animais Ex apresentaram elevação ($P < 0,05$) dos níveis de FC durante quase todo o período pós-exercício em relação aos valores pré-exercício. O grupo Ex+LN apresentou aumento da FC no período após o exercício e infusão da droga somente aos 60 e 110 min em relação ao pré-exercício e infusão de droga ($P < 0,05$). Ao comparar com os animais Sh, o grupo Ex+LN demonstrou elevação dos valores de FC do 50° ao 70° min, assim como aos 100 e 110 min ($P < 0,05$). Foi observado também aumento da FC nos animais Ex+LN em relação aos animais LN aos 60 min e do 90° ao 110° min. No que diz respeito ao grupo LN, a FC apresentou redução do 20° ao 60° min e do 80° ao 120° min em relação aos níveis de FC antes da infusão de L-NAME ($P < 0,05$), sendo assim, nesses animais a FC foi menor que a apresentada pelos animais Ex durante quase todo o período após as intervenções ($P < 0,05$).

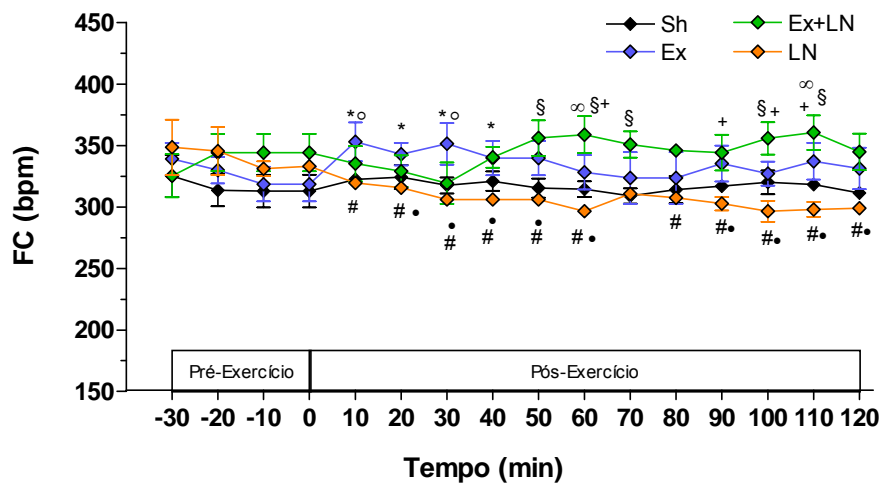


Figura 6. Frequência cardíaca (FC) nos períodos pré e pós exercício e/ou infusão de L-NAME nos grupos sham (Sh), exercício (Ex), exercício + L-NAME (Ex+LN) e L-NAME (LN). $P > 0,05$ pré vs. pós no grupo Sh. * $P < 0,05$ pós vs. pré no grupo Ex. ∞ $P < 0,05$ pós vs. pré no grupo Ex+LN. # $P < 0,05$ pós vs. pré no grupo LN. ° $P < 0,05$ Ex vs. Sh. • $P < 0,05$ LN vs. Ex. § $P < 0,05$ Ex+LN vs. Sh. + $P < 0,05$ Ex+LN vs. LN. Valores: média \pm epm. Anova 1 e 2 vias medidas repetidas para comparação intra e inter-grupos, respectivamente. Teste post-hoc Fisher's.

4.4. Comparação das respostas hemodinâmicas entre os grupos experimentais Sh, Ex, Ex+H e H

As figuras 7, 8, 9 e 10 apresentam, respectivamente, os valores da PAS, PAD, PAM e FC em intervalos de 10 min, nos períodos pré e pós-exercício fictício no grupo Sh, nos períodos pré e pós-exercício no grupo Ex, nos períodos pré e pós-exercício e infusão de hexametônio no grupo Ex+H e pré e pós-infusão de hexametônio no grupo H.

4.4.1. Pressão arterial sistólica

Os animais Ex+H e H apresentaram significativo declínio dos valores pressóricos após as intervenções em relação aos valores basais e também em relação aos animais Sh ($P < 0,05$). Os animais Ex, Ex+H e H demonstraram semelhantes quedas de PAS durante quase todo o período após as intervenções (P

> 0,05), evidenciando, dessa forma, que a hipotensão sistólica causada pelo exercício não difere da hipotensão causada pelo hexametônio.

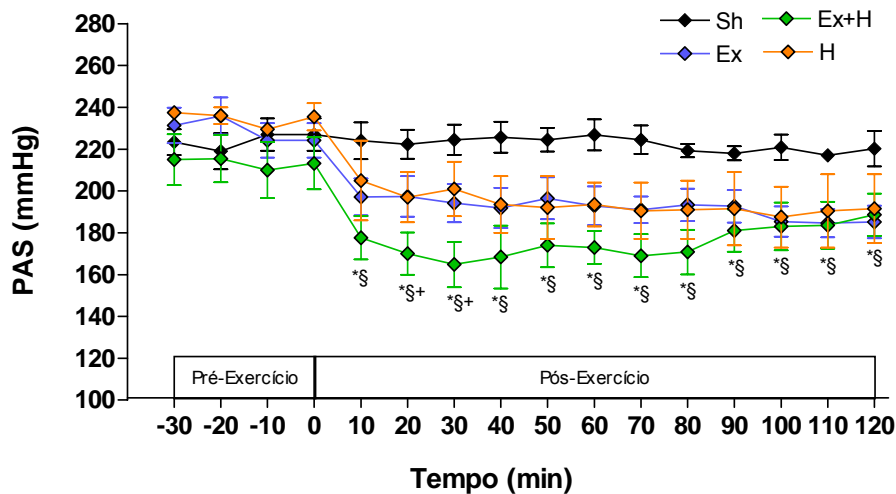


Figura 7. Pressão arterial sistólica (PAS) nos períodos pré e pós-exercício e/ou infusão de hexametônio nos grupos sham (Sh), exercício (Ex), exercício + hexametônio (Ex+H) e hexametônio (H). $P > 0,05$ pré vs. pós no grupo Sh. * $P < 0,05$ pós vs. pré nos grupos Ex, Ex+H e H. § $P < 0,05$ Ex, Ex+H, H vs. Sh. + $P < 0,05$ Ex+H vs. Sh, Ex, H. Valores: média \pm epm. Teste estatístico: Anova 1 via para medidas repetidas para comparação intra-grupo e Anova 2 vias para medidas repetidas para comparação inter-grupo. Teste *post-hoc* de Fisher's.

4.4.2. Pressão arterial diastólica

Semelhantermente ao comportamento da PAS, a PAD apresentou queda após as intervenções em relação às condições pressóricas basais nos animais Ex+H e H, diferindo assim dos animais Sh e Ex ($P < 0,05$). Nos animais Ex foi observado declínio dos níveis de PAD em relação aos animais do grupo Sh somente aos 20 e 30 min após o exercício ($P < 0,05$).

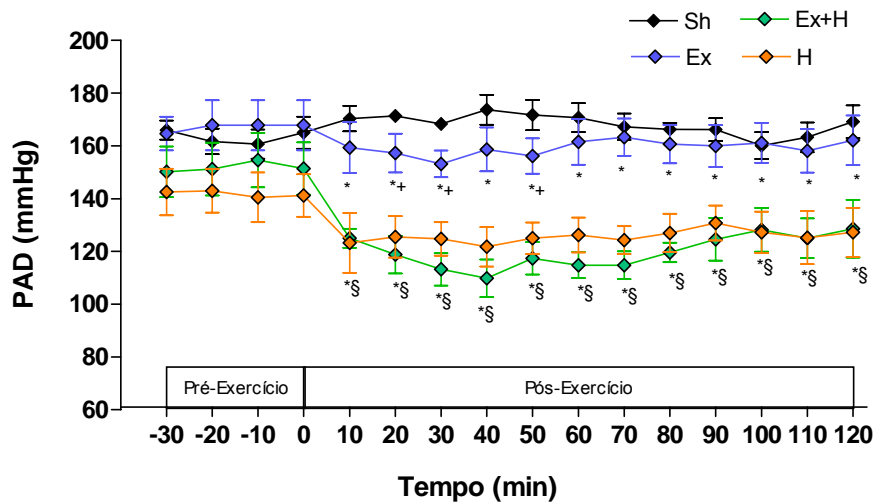


Figura 8. Pressão arterial diastólica (PAD) nos períodos pré e pós exercício e/ou infusão de hexametônio nos grupos sham (Sh), exercício (Ex), exercício + hexametônio (Ex+H) e hexametônio (H). $P > 0,05$ pré vs. pós no grupo Sh. * $P < 0,05$ pós vs. pré nos grupos Ex, Ex+H e H. + $P < 0,05$ Ex vs. Sh. § $P < 0,05$ Ex+H e H vs. Sh e Ex. Valores: média \pm epm. Anova 1 e 2 vias medidas repetidas para comparação intra e inter-grupos, respectivamente. Teste post-hoc Fisher's.

4.4.3. Pressão arterial média

Os animais dos grupos Ex+H e H apresentaram redução dos níveis de PAM após as intervenções e semelhantemente à PAD, tal redução foi maior que a apresentada pelos grupos Sh e Ex ($P < 0,05$) na maior parte do tempo no período após os procedimentos experimentais.

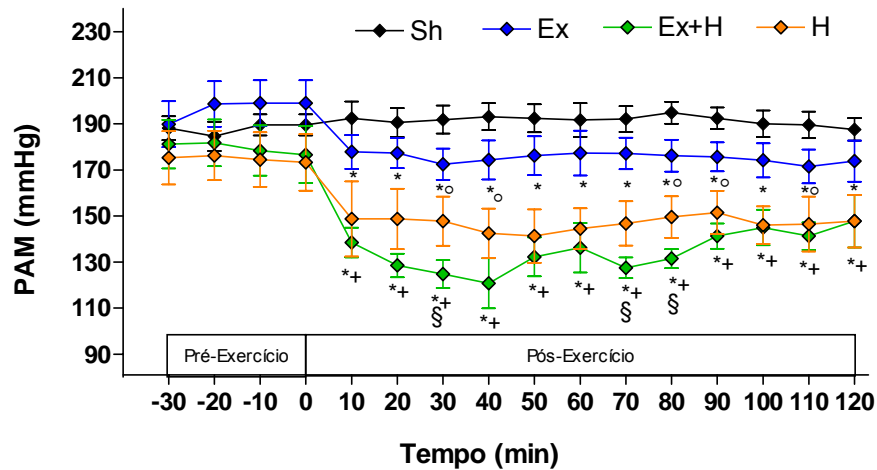


Figura 9. Pressão arterial média (PAM) nos períodos pré e pós exercício e/ou infusão de hexametônio nos grupos sham (Sh), exercício (Ex), exercício + hexametônio (Ex+H) e hexametônio (H). $P > 0,05$ pré vs. pós no grupo Sh. * $P < 0,05$ pós vs. pré nos grupos Ex, Ex+H e H. ° $P < 0,05$ Ex vs. Sh. § $P < 0,05$ Ex+H vs. H; + $P < 0,05$ Ex+H e H vs. Sh e Ex. Valores: médias \pm epm. Anova 1 e 2 vias medidas repetidas para comparação intra e inter-grupos, respectivamente. Teste post-hoc Fisher's.

4.4.4. Frequência cardíaca

A FC dos animais Ex+H apresentou redução somente aos 90 min e do 110° ao 120° em relação às condições de FC antes do exercício e da infusão de hexametônio. ($P < 0,05$). O grupo H também apresentou queda da FC no período após a infusão da droga em relação ao basal, a partir do 80° min ($P < 0,05$). As quedas de FC observadas nesses grupos experimentais foram semelhantes entre si ($P > 0,05$).

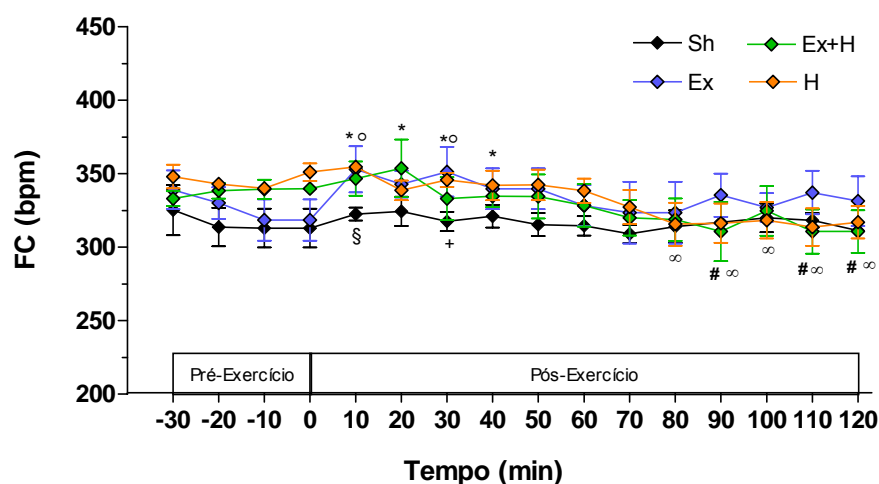


Figura 10. Frequência cardíaca (FC) nos períodos pré e pós exercício e/ou infusão de hexametônio nos grupos sham (Sh), exercício (Ex), exercício + hexametônio (Ex+H) e hexametônio (H). $P > 0,05$ pré vs. pós no grupo Sh. * $P < 0,05$ pós vs. pré no grupo Ex. # $P < 0,05$ pré vs. pós no grupo Ex+H; ∞ $P < 0,05$ pós vs. pré no grupo H. ° $P < 0,05$ Ex. Sh. § $P < 0,05$ Sh. vs. Ex+H e H. + $P < 0,05$ H vs. Sh. Valores: média \pm epm. Teste estatístico: Anova 1 via para medidas repetidas para comparação intra-grupo e Anova 2 vias para medidas repetidas para comparação inter-grupo. Teste *post-hoc* de Fisher's.

4.5. Respostas hemodinâmicas após o exercício e após a infusão das drogas

As figuras 11, 12, 13 e 14 apresentam, respectivamente, as diferenças absolutas (Δ) entre os valores de PAS, PAD, PAM e FC após as intervenções experimentais e antes dos procedimentos experimentais em todos os grupos de animais estudados. Dessa forma, tais figuras demonstram o comportamento hemodinâmico após o exercício fictício nos animais do grupo Sh; após o exercício nos animais do grupo Ex; após o exercício e após a infusão de L-NAME nos animais do grupo Ex+LN; após o exercício e após a infusão de hexametônio nos animais do grupo Ex+H; após a infusão de L-NAME nos animais do grupo LN e após a infusão de hexametônio nos animais do grupo H.

4.5.1. Pressão arterial sistólica

Como observado na figura 11, não houve diferença no declínio pressórico entre os grupos Sh e Ex+LN ($\Delta = -2,0 \pm 0,8$; $+1 \pm 0,4$ mmHg, respectivamente; $P > 0,05$). Os animais Ex, Ex+H e H apresentaram acentuada redução da PAS ($\Delta = -37 \pm 1,3$; $-38 \pm 2,1$; $-40 \pm 0,7$ mmHg, respectivamente; $P < 0,05$) em relação aos animais Sh, Ex+LN e LN. Em contrapartida, os animais LN apresentaram elevação da PAS ($\Delta = +40 \pm 0,7$; $P < 0,05$) em relação aos demais grupos experimentais.

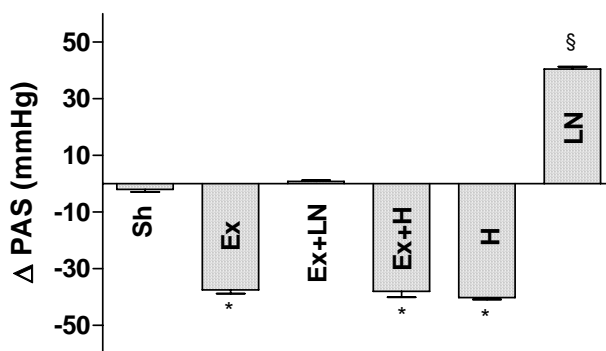


Figura 11. Diferenças absolutas (Δ) na pressão arterial sistólica (PAS) após o exercício e infusão de droga em relação aos valores de PAS pré-exercício e infusão de drogas nos grupos sham (Sh), exercício (Ex), exercício + L-NAME (Ex+LN), exercício + hexametônio (Ex+H), hexametônio (H) e L-NAME (LN). * $P < 0,05$ vs. Sh e Ex+LN; § $P < 0,05$ vs. demais grupos. Valores: médias \pm epm. Teste estatístico: Anova 1 via. Teste *post-hoc* de Fisher's.

4.5.2. Pressão arterial diastólica

A figura 12 demonstra que os valores dos deltas de PAD também não diferiram entre os animais Sh e Ex+LN ($\Delta = +4 \pm 1,0$; $0 \pm 0,8$ mmHg, respectivamente; $P > 0,05$). A queda de PAD após o exercício apresentada pelo grupo Ex foi maior ($\Delta = -8,0 \pm 0,8$ mmHg; $P < 0,05$) que a apresentada pelos grupos Sh e Ex+LN e menor ($P < 0,05$) que a observada nos grupos Ex+H e H ($\Delta = -32 \pm 1,8$; $-16 \pm 0,6$ mmHg, respectivamente). Os animais Ex+H obtiveram a mais acentuada redução de PAD ($P < 0,05$), enquanto o grupo LN demonstrou aumento da PAD ($\Delta = +15 \pm 0,2$ mmHg; $P < 0,05$) em relação aos demais grupos de animais.

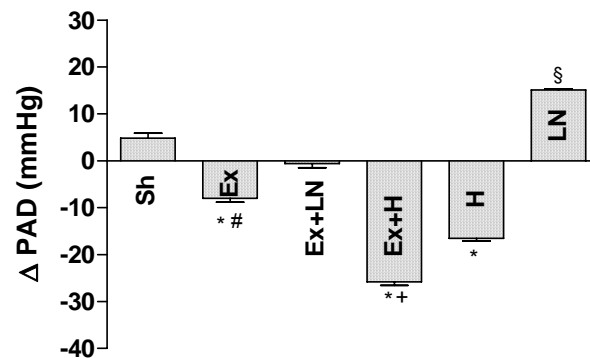


Figura 12. Diferenças absolutas (Δ) na pressão arterial sistólica (PAS) após o exercício e infusão de droga em relação aos valores de PAS pré-exercício e infusão de drogas nos grupos sham (Sh), exercício (Ex), exercício + L-NAME (Ex+LN), exercício + hexametônio (Ex+H), hexametônio (H) e L-NAME (LN). * $P < 0,05$ vs. Sh e Ex+LN; # $P < 0,05$ vs Ex+H e H; + $P < 0,05$ vs.H; § $P < 0,05$ vs. demais grupos. Valores: médias \pm epm. Teste estatístico: Anova 1 via. Teste *post-hoc* de Fisher's.

4.5.3. Pressão arterial média

Da mesma forma que nas variáveis anteriores, o comportamento dos deltas de PAM apresentados pelos animais Sh e Ex+LN (figura 13) foram semelhantes ($\Delta = +3 \pm 0,5$; $+3 \pm 0,4$ mmHg, respectivamente; $P > 0,05$). Os animais Ex, Ex+H e H apresentaram pronunciada queda da PAM ($\Delta = -22 \pm 0,6$; $-37 \pm 2,2$; $-28 \pm 0,8$ mmHg, respectivamente; $P < 0,05$) em relação aos outros grupos, sendo de maior magnitude o declínio verificado nos animais Ex+H. O aumento de PAM após a infusão de L-NAME nos animais LN foi de $+24 \pm 0,4$ em relação aos seus valores basais, diferindo, assim, consideravelmente dos demais grupos experimentais ($P < 0,05$).

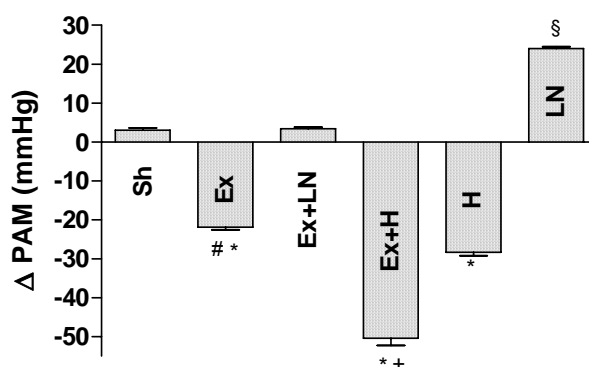


Figura 13. Diferenças absolutas (Δ) na pressão arterial sistólica (PAS) após o exercício e infusão de droga em relação aos valores de PAS pré-exercício e infusão de drogas nos grupos sham (Sh), exercício (Ex), exercício + L-NAME (Ex+LN), exercício + hexametônio (Ex+H), hexametônio (H) e L-NAME (LN). * $P < 0,05$ vs. Sh e Ex+LN; # $P < 0,05$ vs Ex+H e H; + $P < 0,05$ vs.H; § $P < 0,05$ vs. demais grupos. Valores: médias \pm epm. Teste estatístico: Anova 1 via. Teste *post-hoc* de Fisher's.

4.5.4. Frequência cardíaca

Após o exercício foi observada elevação da FC nos animais Ex ($\Delta = +8 \pm 2,8$ mmHg; $P < 0,05$) em relação aos demais grupos experimentais (figura 14). Em contrapartida, os animais Ex+H, H e LN apresentaram queda ($\Delta = -10 \pm 4,0$; $-11 \pm 3,8$; $-16 \pm 2,3$ mmHg, respectivamente; $P < 0,05$) de FC em relação aos demais grupos. As variações de FC entre os animais Sh e Ex+LN foram semelhantes ($\Delta = -0,1 \pm 0,5$; $+2,5 \pm 1,7$ mmHg, respectivamente; $P > 0,05$).

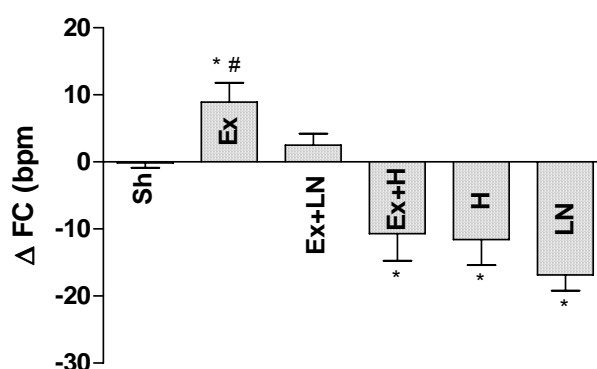


Figura 14. Diferenças absolutas (Δ) na pressão arterial sistólica (PAS) após o exercício e infusão de droga em relação aos valores de PAS pré-exercício e infusão de drogas nos grupos sham (Sh), exercício (Ex), exercício + L-NAME (Ex+LN), exercício + hexametônio (Ex+H), hexametônio (H) e L-NAME (LN). * $P < 0,05$ vs. Sh e Ex+LN; # $P < 0,05$ vs Ex+H, H e LN. Valores: médias \pm epm. Teste estatístico: Anova 1 via. Teste *post-hoc* de Fisher's.

4. 6. Duplo-produto

A tabela 2 apresenta os valores do DP obtidos antes e após o exercício e infusão de drogas. Todos os grupos de animais demonstraram semelhantes resultados do DP antes das intervenções experimentais ($P > 0,05$). Em relação aos valores pré-exercício e infusão de drogas, apenas os grupos Sh e Ex+LN não apresentaram alterações dos níveis do DP ($P > 0,05$). Dessa forma, os grupos Ex, Ex+H e H demonstram significativo declínio dos valores de DP no período pós-exercício e infusão de droga (76970 ± 1692 vs. 63665 ± 992 ; 76696 ± 1581 vs. 57830 ± 919 ; 78926 ± 2195 vs. 64567 ± 1476 bpm. mmHg, respectivamente, $P < 0,05$) em relação os valores pré-exercício e infusão de drogas. Em contrapartida, os animais LN apresentaram elevação dessa variável após a infusão de L-NAME (77522 ± 1121 vs. 82204 ± 831 bpm. mmHg, $P < 0,05$). O maior declínio do DP foi observado no grupo Ex+H após o exercício e infusão de hexametônio (76696 ± 1581 vs. 57830 ± 919 ; $P < 0,05$).

Tabela 2. Duplo-produto (mmHg. bpm) nas condições pré e pós-exercício e infusão de drogas nos grupos Sham (Sh), Exercício (Ex), Exercício+L-NAME (Ex+LN), Exercício + Hexametônio (Ex+H), hexametônio (H) e L-NAME (LN).

	Duplo-produto (mmHg. bpm)		
	Sh	Ex	Ex+LN
Pré-exercício / Pré-droga	69748 ± 2186	76970 ± 1692	71971 ± 1952
Pós-exercício / Pós-droga	71173 ± 1122	63665 ± 992 *§	75471 ± 1416
	Ex+H	H	LN
Pré-exercício / Pré-droga	76696 ± 1581	78926 ± 2195	77522 ± 1121
Pós-exercício / Pós-droga	57830 ± 919 *§ #+	64567 ± 1476 *§	82204 ± 831*†

* $P < 0,05$ Pré vs. Pós-exercício / Pós-droga; § $P < 0,05$ vs. Sh e Ex+LN Pós-exercício / Pós-droga; # $P < 0,05$ vs. Ex pós-exercício; † $P < 0,05$ vs. demais grupos Pós-exercício / Pós-droga; + $P < 0,05$ vs. H pós. Valores: médias ± epm. Teste estatístico: Anova 1 via para comparação intra-grupo e Anova 2 vias para comparação inter-grupo. Teste *post-hoc* de Fisher's.

5. DISCUSSÃO

Os dados obtidos nesse estudo demonstram que um único período de exercício resistido promove importante redução dos níveis pressóricos em SHR. Além disso, os achados apontam o NO como mediador da HPE resistido nesses animais.

Apesar de nos últimos anos diversos estudos terem registrado a ocorrência do efeito hipotensivo pós-exercício, tanto em humanos quanto em animais (MacDonald et al., 2002), até o presente momento nenhuma investigação havia se destinado à análise da reposta hipotensora após exercício agudo do tipo resistido em modelo animal. Os achados existentes sobre HPE resistido na literatura são assim, referentes apenas à humanos. Portanto, esse é o primeiro estudo a documentar os efeitos agudos desse tipo de exercício em animais, especificamente SHRs. Embora seja bastante conflitante a ocorrência de queda pressórica após o exercício agudo resistido (O'Connor et al., 1993; MacDonald et al., 1999; Roltsch et al., 2001), tal resposta, observada no presente estudo corrobora com alguns resultados obtidos em humanos (Brown et al., 1994; MacDonald et al., 1999; Fisher 2001). Fisher (2001), por exemplo, verificou declínio dos níveis de PA após exercício agudo resistido realizado a 50% de 1 RM em indivíduos hipertensos e normotensos. Da mesma forma, Brown et al. (1994) e MacDonald et al. (1999) documentaram significativo efeito hipotensivo em normotensos após a realização de exercício resistido a 40 e 70% de 1 RM e a 65% de 1 RM, respectivamente.

A magnitude da queda pressórica observada após o exercício no presente estudo (Δ PAM = $-22 \pm 0,6$ mmHg) foi semelhante aos valores obtidos em outros estudos utilizando exercício agudo de resistência aeróbia em SHRs acordados (Overton et al., 1988; Chandler et al., 1998; Kulics et al., 1999; Collins et al., 2001; Chen et al., 2002; Rao et al., 2000). A magnitude média de queda na PAM após exercício é de 3 mmHg em humanos normotensos, 11 mmHg em hipertensos limítrofes e 8 mmHg em hipertensos, (Halliwill et al., 1996; MacDonald et al., 1999; MacDonald, 2002; Halliwill et al., 2003; Wilkins et al., 2004), enquanto animais normotensos não exibem queda pressórica após a realização do exercício (Chandler & DiCarlo, 1998; Howard et al., 2000).

Quanto ao comportamento da FC após o exercício agudo, os achados são diversos e pouco conclusivos. Enquanto alguns estudos em humanos e animais normotensos e hipertensos têm observado redução da FC após o exercício agudo aeróbio de baixa e moderada intensidade (Chandler & DiCarlo, 1998; Forjaz et al., 1998; Rueckert et al., 1996; Collins et al., 2001), outros não têm observado nenhuma alteração (Kulics et al., 1999; Rao et al., 2002; Rondon et al., 2002; McCord et al., 2005). Em contrapartida, há investigações que têm demonstrado aumento da FC após o exercício agudo aeróbio de baixa e moderada intensidade em normotensos e hipertensos (Hagberg et al., 1987; Howard et al., 2000; Pricher et al., 2004). Considerando que a FC é influenciada por fatores como intensidade e modalidade do exercício, temperatura do ambiente, posição corporal e grupos musculares exercitados, dentre outros, os discrepantes resultados relacionados à FC podem ser justificados por tais fatores. Entretanto, as variações de FC após o exercício parecem não se relacionarem com a HPE (Chandler & DiCarlo, 1998; Forjaz et al., 1998). Nossos resultados demonstraram elevação da FC durante os 40 min iniciais no período após o exercício. É interessante notar que mesmo mediante aumento da FC após o exercício (Figura 14), a PAS apresenta importante redução (Figura 11), se assemelhando à queda pressórica promovida pela inibição do tônus simpático com hexametônio. Essa resposta de FC observada no presente estudo corrobora com alguns resultados obtidos em humanos após uma única sessão de exercício resistido (MacDonald et al., 1999; Focht & Koltyn, 2000).

5.1. Influência da atividade nervosa simpática eferente na HPE

O aumento na FC verificado em nossos animais no início do período de recuperação pós-exercício (Figura 6 e 10) pode ser devido ao aumento da atividade nervosa simpática eferente para o coração, pois mediante o bloqueio autonômico ganglionar essa resposta não é mais observada. Sabe-se que durante o exercício ocorre aumento da atividade nervosa simpática para o sistema cardiovascular. Esse efeito é mediado em parte por reflexos ativados pela estimulação mecânica e metabólica de terminais nervosos aferentes musculares, caracterizando o “reflexo pressor do exercício” (Mitchell, 1990). No entanto, apesar do aumento do tônus simpático vascular, a musculatura esquelética exercitada apresenta importante

vasodilatação decorrente da redução da responsividade α -adrenérgica, caracterizando o fenômeno denominado “simpatólise funcional” (Remensnyder et al., 1962). Ao término do exercício o acúmulo de metabólitos locais no leito vascular exercitado pode continuar estimulando os metaborreceptores, promovendo assim, a persistência do aumento do tônus simpático (Hansen et al., 1994). Considerando que os metabólitos locais não têm ação prolongada no período pós-exercício, a ação desses metabólitos poderia explicar o aumento de FC observado nos nossos animais nos períodos iniciais de recuperação após o exercício. Além disso, Halliwill et al. (1996) demonstraram que após exercício agudo aeróbio ocorreu redução dos níveis de PA juntamente com aumento do tônus simpático para o coração e redução do tônus simpático para vasos sangüíneos. Isso também explicaria a elevação de FC encontrada no presente estudo nos períodos iniciais pós-exercício. Todavia, é desconhecido o mecanismo responsável por tal discrepância entre coração e vasos. A ação do barorreflexo poderia ser responsável pelo aumento da FC e como tal resposta não foi suficiente para compensar a queda de PA, poderíamos inferir que esse reflexo poderia estar operando com baixa sensibilidade, como têm demonstrado muitos estudos em SHRs (Chandler et al., 1998; Burger & Chandler, 1998). De fato a redução da sensibilidade barorreflexa pode estar presente em nossos animais, pois durante o restante do tempo de recuperação pós-exercício os níveis pressóricos continuaram reduzidos e os valores de FC retornaram aos valores pré-exercício.

Algumas investigações têm registrado redução da atividade de nervos periféricos simpáticos após o exercício agudo em humanos e animais (Floras et al. 1989; Halliwill et al. 1996; Kulics et al., 1999). Muitos autores acreditam que esse fenômeno seria um fator determinante da presença de HPE devido à redução na RVP promovida (Halliwill et al. 1996; Chen et al., 1995; Chandler & DiCarlo, 1998; Kulics, 1999). O declínio apresentado pela PAD e PAM após o exercício pelos nossos animais indica reduzida RVP, o que pode levar à diminuição do retorno venoso e conseqüentemente da pré-carga e DC. Esse seria um possível mecanismo responsável pela queda de PAS, tendo em vista a *Lei de Frank-Starling do Coração* ou *Regulação Heterométrica do Coração*, a qual tem como princípio a relação comprimento-tensão da fibra miocárdica (Starling, 1897). A força de contração miocárdica durante a sístole depende então do estiramento ao qual os miócitos foram submetidos durante a diástole. Dessa forma, se a pré-carga se encontra

reduzida, a força gerada pelo miócito durante a sístole também será reduzida, promovendo assim diminuição da pressão gerada. A queda na RVP pós-exercício pode ser causada pela redução do tônus simpático eferente para o sistema vascular, como já fora dito e também pela ação de agentes locais vasodilatadores (NO, adenosina, prostaglandinas PGI₂ e PGE₂ e íons K⁺) na microcirculação da musculatura esquelética exercitada. No entanto, de acordo com os resultados obtidos, parece que o SNA não tem participação na HPE resistido, pois o efeito hipotensor do exercício é completamente abolido pelo L-NAME, ou seja, se o SNA fosse responsável pela redução pressórica pós-exercício dos nossos animais, tal resposta seria abolida apenas parcialmente na presença do L-NAME e não assumiria valores semelhantes aos valores controle, como foi verificado nesse estudo. Esse achado vai de encontro a alguns resultados verificados em humanos e animais hipertensos após a realização de exercício aeróbio. Considerando que as respostas hemodinâmicas promovidas pelo exercício resistido são distintas das respostas geradas pelo exercício aeróbio, os fatores responsáveis pela HPE podem diferir entre as modalidades de exercício, explicando assim tais diferenças apresentadas entre as modalidades de exercício e atividade do SNA. Como não existem registros da atividade de nervos simpáticos após exercício agudo resistido, são necessárias investigações adicionais para devido esclarecimento.

5.2. Influência do óxido nítrico na HPE

A presente investigação demonstrou que o declínio pressórico causado por um único período de exercício resistido foi abolido na presença de L-NAME. Isso nos permite sugerir que a HPE observada nos animais foi mediada pelo NO. Juntamente com os achados do nosso estudo, resultados prévios contribuem com a hipótese de que o NO foi o agente mediador da HPE resistido observada nos SHRs. Balon & Nadler (1994) foram os primeiros a demonstrarem aumento na liberação de NO a partir de fibras musculares esqueléticas estimuladas eletricamente. A partir de então surgiram alguns estudos evidenciando que a produção de NO se encontra aumentada durante e após o exercício no músculo esquelético exercitado (Thomas & Victor, 1997; Roberts et al., 1999) e até mesmo em outros órgãos (Miyachi et al., 2003). Shoemaker et al. (1997) também demonstraram em normotensos que o NO

contribui para regulação do fluxo sangüíneo não somente no repouso, mas também durante o exercício e no período de recuperação pós-exercício.

Apesar de não ter sido alvo do nosso estudo, alguns mecanismos, analisados a seguir, podem estar envolvidos na ação do NO em desencadear o efeito hipotensor pós-exercício que fora observado. Sabe-se que a produção de NO endotelial se encontra aumentada durante e após o exercício físico no leito vascular dos músculos esqueléticos exercitados em função do aumento do estresse de cisalhamento causado pela elevação do fluxo sangüíneo (Rubanyi et al. 1986). Isso leva a importante diminuição na RVP, aumento da condutância vascular e conseqüentemente à queda pressórica (Vallance et al., 1989; Radegran & Saltin, 1999), como foi discutido anteriormente com mais detalhes. A produção de NO pode ser estimulada também por hipóxia (Pohl & Busse, 1989) e por ativação de receptores endoteliais α_2 -adrenérgicos (Vanhoutte & Miller, 1989), fenômenos estes que estão presentes durante e podendo persistir após o exercício (Patil et al., 1993; Thomas & Victor, 1997).

Os mecanismos moleculares envolvidos na ação vasorelaxante do NO vem sendo alvo de diversos estudos (Katsuki et al., 1977; Rapoport & Murad, 1983; Davisson et al., 1994; Chavosham et al., 2002). É bem conhecido que o NO ativa a guanilato ciclase intracelular, a qual por sua vez aumenta a concentração GMPc, levando à ativação da PKG e esta, através da fosforilação de algumas proteínas, promove redução dos níveis de Ca^{+2} intracelular, levando ao relaxamento do músculo liso vascular (Katsuki et al., 1977). A PKG realiza a fosforilação e conseqüentemente a ativação de canais de K_{ATP} , resultando no efluxo de íons K^+ , promovendo hiperpolarização do músculo liso vascular, redução do influxo de íons Ca^{+2} através de canais de cálcio sensíveis a voltagem e, portanto, o efeito vasorelaxante (Quayle & Standen, 1994). O NO pode atuar também, através da PKG, diminuindo a fosforilação da cadeia leve regulatória da miosina no músculo liso vascular, causando um prejuízo funcional na contração vascular (Ralymaekers et al., 1988). Além disso, o estudo de Davisson et al. (1994) demonstra que a estimulação elétrica de terminais nervosos simpáticos lombares liberam NO, resultando em dilatação no leito vascular do membro posterior de ratos. Outra ação do NO que pode contribuir também para a HPE observada nos nossos animais é a atenuação da resposta vasoconstritora α -adrenérgica no leito muscular esquelético. Esse fenômeno está presente durante e após o exercício, como têm demonstrado alguns

estudos (Remensnyder et al., 1962; Thomas e Victor, 1997; Reed et al., 2000). Rao et al. (2002) observaram que a HPE em SHR está associada à importante redução da responsividade dos receptores α_1 -adrenérgicos à fenilefrina, a qual foi mediada pelo NO. Semelhantemente, VanNess et al. (1996) ao examinarem a resposta pressora à fenilefrina antes e após um único período de exercício dinâmico em ratos sensíveis ao sal, observaram que tal resposta foi reduzida durante o período de HPE. É interessante notar que, em animais normotensos, a atenuação da responsividade vascular à fenilefrina causada pelo exercício não foi associada com HPE (Howard & DiCarlo, 1992; Patil et al., 1993), podendo ser este um possível mecanismo pelo qual animais normotensos não apresentam redução dos níveis de PA após o exercício. Rao et al. (2002) sugerem que nesses animais, mediante a ausência de HPE e redução da resposta vascular à fenilefrina, uma alta atividade nervosa simpática eferente pode estar sendo requerida para manutenção da PA. De fato, Howard et al. (2000) registraram elevação da atividade nervosa simpática renal em coelhos normotensos após o exercício. Isso demonstra que as respostas autonômicas pós-exercício podem ser diferentes em normotensos e hipertensos (Chandler & DiCarlo, 1998; Rao et al., 2002).

Tanto a eNOS quanto a nNOS são expressas no músculo esquelético (Kobzik et al., 1994). A eNOS é uniformemente distribuída no sarcolema das fibras musculares, assim como no endotélio vascular. A nNOS localiza-se na junção neuromuscular, em nervos perivasculares e em regiões subsarcolemais de fibras musculares de contração rápida, principalmente (Yoshida et al., 1993; Kobzik et al., 1994; Kobzik et al., 1995). Dessa forma, a síntese aumentada de NO após o exercício pode ser oriunda tanto da eNOS quanto da nNOS, como sugerem alguns autores (Thomas & Victor, 1997; Reed et al., 2000).

Uma vez que a vasodilatação dependente do endotélio está intimamente associada à produção de NO e sabendo que a HA é fortemente relacionada à disfunção endotelial, os achados obtidos no nosso estudo referentes ao NO são de extrema importância clínica para hipertensos. Já foi bem demonstrado que, através do aumento na síntese de NO, o treinamento com exercício melhora a vasodilatação endotelial tanto em normotensos quanto em hipertensos (Yen et al., 1995; Kingwell et al., 1996; Higashi et al., 1999). Baseado nos resultados oriundos da presente investigação, parece que o exercício resistido agudo também influencia positivamente a função endotelial através do aumento na produção de NO levando à

HPE. Alguns resultados referentes à função endotelial em animais hipertensos após exercício agudo aeróbio (VanNess et al., 1996; Rao et al., 2002) corroboram com nossos achados, no entanto, até o presente momento nenhuma investigação havia averiguado a participação do endotélio na HPE resistido, tornando clara a importância de estudos que visem o entendimento dessa resposta após o exercício do tipo resistido.

5.3. Duplo – Produto

Estudos demonstram que o DP se correlaciona significativamente com o consumo de oxigênio miocárdico, sendo assim, o DP pode ser utilizado como uma medida indireta do consumo de pelo miocárdio (Kitamura et al., 1972; Gobel et al., 1978). O presente estudo demonstrou que um único período de exercício resistido causou redução dos níveis do DP em SHR, indicando que o exercício foi capaz de reduzir o consumo de oxigênio pelo miocárdio. A diminuição dos valores do DP foi devida à queda da PAS, uma vez que o exercício desencadeou elevação da FC durante o período pós-exercício, em relação aos valores observados antes do exercício, como demonstrado pelos animais Ex (Figura 14). Esse é um relevante efeito cardíaco proporcionado pelo exercício, principalmente em hipertensos, os quais, devido aos elevados níveis de PAS que possuem, têm altos valores do DP mesmo em repouso. Além disso, já foi verificado que o nível de depressão do segmento ST é bem correlacionado com o DP em pacientes portadores de doença coronariana (Dentry et al., 1970), portanto, o risco de alterações cardiovasculares aumenta com maiores valores do DP nesses pacientes. Dessa forma, a redução do DP e conseqüentemente do consumo de oxigênio pelo miocárdio pode agir no sentido de diminuir o risco de algum evento cardiovascular após a realização do exercício resistido agudo.

5.4. Considerações experimentais

A falta de registro direto da atividade nervosa eferente simpática não nos permite afirmar de maneira precisa que alterações do tônus simpático não estejam

envolvidas no efeito hipotensor do exercício. O bloqueio farmacológico com hexametônio apenas nos serviu como parâmetro comparativo para o declínio pressórico após o exercício, permitindo-nos fazer algumas sugestões sobre a participação dos SNA na HPE.

Apesar de estudos prévios demonstrarem que animais normotensos não apresentam HPE (Chandler & DiCarlo, 1998; Howard et al., 2000), a ausência de um grupo controle normotenso nos limita quanto ao entendimento dos mecanismos envolvidos na HPE resistido em hipertensos e levanta alguns questionamentos, como por exemplo, se os níveis basais de PA poderiam exercer influência na queda pressórica pós-exercício, como já demonstrado após exercício agudo aeróbio.

Considerando que o L-NAME é o mais potente inibidor das isoformas constitutivas da NOS, a infusão sistêmica de L-NAME promove inibição tanto da eNOS quanto da nNOS (Vargas et al., 1991; Sander et al., 1999). Dessa forma, através dos procedimentos experimentais utilizados no presente estudo, não é possível discernir precisamente a fonte da síntese de NO, possivelmente responsável pela redução pressórica pós-exercício. Alguns estudos têm demonstrado, através do uso de L-NMMA, inibidor da eNOS preferencialmente, que o NO oriundo dessa isoforma contribui para o controle do fluxo sanguíneo no repouso, durante o exercício e no período de recuperação pós-exercício (Vallance et al., 1989; Shoemaker et al., 1997; Radegran & Saltin, 1999), enquanto a nNOS parece ter participação somente na vasodilatação presente durante o exercício, como verificado em outras investigações (Thomas et al., 1998; Sander et al., 2000). Baseado em tais achados o NO sintetizado a partir da eNOS poderia ser responsável pela HPE observada nos nossos animais.

5.5. Perspectivas

Os efeitos do exercício resistido em animais hipertensos não havia sido objetivo de nenhuma investigação até o presente momento. De maneira semelhante ao que ocorre após exercício agudo de resistência aeróbia, nossos resultados evidenciaram importante HPE resistido, a qual parece ter como agente responsável o NO. Porém há necessidade de investigação de outros mecanismos, pois a HPE resistido pode ter fatores causais diferentes da HPE de resistência aeróbia, uma vez

que essas modalidades de exercício geram respostas hemodinâmicas diferentes. Um importante aspecto que deve ser levado em consideração é a compressão transitória dos vasos sanguíneos na musculatura submetida ao exercício resistido. Isso promove importante redução do fluxo sanguíneo para o grupamento muscular em exercício, podendo potencializar a liberação de NO, uma vez que a hipóxia é um importante estímulo para síntese de NO (Pohl & Busse, 1989). Estudos nesse sentido são necessários, pois se essa hipótese for confirmada, o exercício do tipo resistido pode ter grande relevância clínica mediante melhora da função endotelial. Dessa forma, o devido esclarecimento dos benefícios da realização do exercício resistido reforça a importância dessa modalidade de esforço como ferramenta preventiva e terapêutica no tratamento da HA humana.

6. CONCLUSÃO

Nossos resultados permitem concluir que uma única sessão de exercícios resistidos promove pronunciada queda dos níveis de PA em SHRs. Esse efeito parece ter como agente responsável o NO.

Os resultados obtidos são de grande importância, uma vez que até o presente momento nenhum estudo havia investigado os efeitos do exercício resistido agudo em animais hipertensos. Considerando que os mecanismos hemodinâmicos responsáveis pela HPE em SHRs parecem ser similares aos observados em humanos hipertensos, os achados obtidos a partir do modelo animal podem ter grande importância clínica no tratamento da HA, uma vez que indivíduos hipertensos podem ter seus níveis pressóricos reduzidos, mesmo que transitoriamente, proporcionando assim efeitos protetores cardíacos e vasculares.

Além disso, nossa investigação demonstrou a viabilidade e a validade do modelo animal para o estudo da HPE resistido, tornando possível a realização de procedimentos invasivos necessários para aquisição de informações, objetivando o entendimento e esclarecimentos dos mecanismos envolvidos na queda pressórica pós-exercício resistido. A partir de então, podem ser desenvolvidas estratégias e intervenções que visem a prevenção de morbidades e da mortalidade associadas com o processo hipertensivo.

7. REFERÊNCIAS

Abebe W, Hussain T, Olanrewaju H, Mustafa SJ. Role of nitric oxide in adenosine receptor-mediated relaxation of porcine coronary artery. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 1995; 269: H1672-H1678.

Andersen P & Saltin B. Maximal perfusion of skeletal muscle in man. *J Physiol*, 1985; 366:233-249.

Balon TW & Nadler JL. Nitric oxide release is present from incubated skeletal muscle preparations. *J Appl Physiol*, 1994; 77:2519-2521.

Barauna VG, Junior ML, Costa Rosa LF, Casarini DE, Krieger JE, Oliveira EM. Cardiovascular adaptations in rats submitted to a resistance-training model. *Clin Exper Pharmacol and Physiol*, 2005; 32: 249-254.

Beatty JA, Kramer JM, Plowey ED, Waldrop TG. Physical exercise decreases neuronal activity in the posterior hypothalamic area of spontaneously hypertensive rats. *J Appl Physiol*, 2005; 98:572-578.

Beevers DG, MacGregor GA. Hipertensão na prática. 3ª ed. Rio de Janeiro. Editora Guanabara Koogan, 2000.

Bennett T, Wilcox RG, MacDonald IA. Post-exercise reduction of blood pressure in hypertensive men is not due to acute impairment of baroreflex function. *Clin Sci (Colch)*, 1984; 67: 97-103.

Boone JB, Corry JM. Proenkephalin gene expression in the brainstem regulates postexercise hypotension. *Brain Res Mol Brain Res*, 1996; 42: 31-38.

Boone JB Jr, Levine M, Flynn MG, Pizza FX, Kubitz ER, Andres FF. Opioid receptor modulation of postexercise hypotension. *Med Sci Sports Exerc*, 1992; 24: 1108-1113.

Boushel R, Langberg H, Gemmer C, Oleson J, Cramer R, Scheede C, Sander M, Kjaer M. Combined inhibition of nitric oxide and prostaglandins reduces human skeletal muscle blood flow during exercise. *J Physiol*, 2002; 543: 691-698.

Brown SP, Clemons JM, He Q, Liu S. Effects of resistance exercise and cycling on recovery blood pressure. *J Sports Sci*, 1994; 12: 463-468.

Buckwalter JB, Mueller PJ, Clifford PS. α_1 -adrenergic receptor responsiveness in skeletal muscle during dynamic exercise. *J Appl Physiol*, 1998; 85: 2277-2283.

Buckwalter JB, John B., J  ssica C., Taylor, Jason J. Hamann and Philip S. Clifford. Role of nitric oxide in exercise sympatholysis. *J Appl Physiol*, 2004; 97: 417-423.

Buckwalter JB, Mueller PJ, Clifford PS. Sympathetic vasoconstriction in active skeletal muscles during dynamic exercise. *J Appl Physiol*, 1997; 83: 1575-1580.

Burger HR, Chandler MP. Dynamic exercise shifts the operating point and reduces the gain of the arterial baroreflex in rats. *Am J Physiol Integrative Comp Physiol*, 1998; 275: R2043-R2048.

Busse R, M  lsch A, Fleming I, Hecker M. Mechanisms of nitric oxide release from the vascular endothelium. *Circulation*, 1993; 87: S18-S25.

Chandler MP, DiCarlo SE. Acute exercise and gender alter cardiac autonomic tonus differently in hypertensive and normotensive rats. *Am J Physiol Integrative Comp Physiol*, 1998; 274: R510-R516.

Chandler MP, DiCarlo SE. Sinoartical denervation prevents postexercise reductions in arterial pressure and cardiac sympathetic tonus. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 1997; 273: H2738-H2745.

Chandler MP, Rodenbaugh DW, DiCarlo SE. Arterial baroreflex resetting mediates postexercise reductions in arterial pressure and heart rate. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 1998; 275: H1627-H1634.

Chavoshan B, Sander M, Sybert TE, Victor RG, Thomas GD. Nitric oxide-dependent modulation of sympathetic vasoconstriction in the microvasculature of exercising human skeletal muscle. *J Physiol*, 2002; 540: 377-386.

Chen CY, Chandler MP, DiCarlo SE. Acute exercise attenuates cardiac autonomic regulation in hypertensive rats. *Hypertension*, 1995; 26: 676-683.

Chen CY, Chandler MP, DiCarlo SE. Daily exercise and gender influence postexercise cardiac autonomic response in hypertensive rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 1997; 272: H1412: H1418.

Chen CY, Munch PA, Quail AW, Bonham AC. Postexercise hypotension in conscious SHR is attenuated by blockade of substance P receptors in NTS. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2002; 283: H1856: H1862.

Ciriello J, Hryciyshyn AW, Calaresu FR. Horseradish peroxidase study of brain stem projections of carotid sinus and aortic depressor nerves in the cat. *J Auton Nerv Syst*, 1981; 4: 43-61.

Claremont AD, Nagle F, Redden WD, Brooks GA. Comparison of metabolic temperature, heart rate and ventilatory response to exercise in extreme ambient temperatures (0 ° C and 35 ° C)., 1975; 7: 150-154.

Cl  roux J, kouam   NG, Nadeau A, Coulombe D, Lacourci  re Y. Aftereffects of exercise on regional and systemic hemodynamics in hypertension. *Hypertens*, 1992; 19: 183-191.

Collis MG, Hourani SMO. Adenosine receptor subtypes. *Trends Pharmacol*, 1993; 14:360-366.

Collins HL, Rodenbaugh DW, DiCarlo SE. Central blockade of vasopressin V1 receptors attenuates postexercise hypotension. *Am J Physiol Integrative Comp Physiol*, 2001; 281: R375-R380.

Cooke JP, Dzau VJ. Nitric oxide synthase: role in the genesis of vascular disease. *Annu Rev Med*, 1987; 48: 489-509.

Cowley A Jr, Liard JF, Guyton AC. Role of the baroreceptor reflex in daily control of arterial blood pressure and other variables in dog. *Cir Res*, 1973; 32: 564-576.

Cowley AJ, Stainer K, Rowley JM, Hanley SP. The effect of aspirin on peripheral haemodynamic changes following submaximal exercise in normal volunteers. *Cardiovasc Res*, 1984; 18:511-513.

Dampney RA. Functional organization of central pathways regulating the cardiovascular system. *Physiol Rev*, 1994; 74: 323-364.

Daval JJ, Nehlig A, Nicolas F. Physiological and pharmacological properties of adenosine: therapeutics implications. *Life Sci*, 1991; 49: 1435-1453.

Daval JL, Nicolas F, Doriat JF. Adenosine physiology and pharmacology: how about A₂ receptors? *Pharmacol Ther*, 1996; 71: 325-335.

Davis BJ, Smith DV. Substances P modulates taste responses in the nucleus of the solitary tract of the hamster. *Neuroreport*, 1997; 8: 1723-1727.

Davisson BL, Johnson AK, Lewis SJ. Nitrosyl factors mediate active neurogenic hindquarter vasodilation in the conscious rat. *Hypertension*, 1994; 23: 962-966.

DiCarlo SE, Bishop VS. Onset of exercise shifts operating point of arterial baroreflex to higher pressures. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 262: H303-H307, 1992.

DiCarlo SE, Chen CY, Collins HL. Onset of exercise increases lumbar sympathetic nerve activity in rats. *Med Sci Sports Exerc*, 1996; 28:677-684.

Dineno FA, Joyner MJ. Blunted sympathetic vasoconstriction in contracting skeletal muscle of healthy humans: is nitric oxide obligatory? *J Physiol*, 2003; 553:281-292.

Duffy SJ, New G, Tran BT, Harper RW, Meredith IT. Relative contribution of vasodilator prostanoids and NO to metabolic vasodilation in the humans forearm. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 1999; 276: H663-H670.

Fagard RH. Exercise characteristics and the blood pressure response to dynamic physical training. *Med Sci Sports Exerc*, 2001; 33:S 484-S 492.

Fisher MM. The effect of resistance exercise on recovery blood pressure in normotensive and borderline hypertensive women. *J Strength Cond Res*, 2001; 15: 210-6.

Fitzgerald W. Labile hypertension and jogging: new diagnostic tool or spurious discovery? *Br Med J Clin Res Ed*, 1981; 282: 542-544.

Floras JS, Senn BL. Absence of postexercise hypotension and sympathoinhibition in normal subjects: additional evidence for increased sympathetic outflow in borderline hypertension. *Can J Cardiol*, 1991; 7: 253-258.

Floras JS, Sinkey CA, Aylward PE, Seals DR, Thóren PN, Mark AL. Postexercise hypotension and sympathoinhibition in boderline hypertensive men. *Hypertens*, 1989; 14: 28-35.

Focht BC, Koltyn KF. Influence of resistance exercise of different intensities on state anxiety and blood pressure. *Med Sci Spots Exerc*, 1999; 31: 456-63.

Folkow B. Cardiovascular structural adaptation; its role in the initiation and maintenance of primary hypertension. *Clin Sci*, 1978; 55:3-22.

Forjaz CLM, Matsudaira Y, Rodrigues FB, Nunes N, Negrão CE. Post-exercise changes in blood pressure, heart rate and rate pressure product at different exercise intensities in normotensive humans. *Braz J Med Biol Res*, 1998; 31: 1247-1255.

Forjaz CLM, Tinnuci T, Ortega KC, Santaella DF, Mion D, Negrão CE. Factors affecting post-exercise hypotension in normotensive and hypertensive humans. *Blood Press Monit*, 2000; 5: 255-262.

Frandsen U, Bangsbo J, Sander M, Höffner L, Betak A, Saltin B, Hellsten Y. Exercise-induced hyperaemia and leg oxygen uptake are not altered during effective inhibition of nitric oxide synthase with N^G-nitro-L-arginina methyl ester in humans. *J Physiol*, 2001; 531:257-264.

Franklin PJ, Green DJ, Cable NT. The influence of thermoregulatory mechanisms on post-exercise hypotension in humans. *J Physiol*, 1993; 470: 231-241.

Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature*, 1980; 288: 373-376.

Gilligan DM, Panza JA, Kilcoyne CM, Waclawiw MA, Casino PR, Quyyumi AA. Contribution of endothelium-derived nitric oxide to exercise-induced vasodilatation. *Circulation*, 1994; 90:2853-2858.

Gobel FL, Nordstrom LA, Nelson RR, Jorgensen CR, Wang Y. The rate pressure product as an index of myocardial oxygen consumption during exercise in patients with angina pectoris. *Circulation*, 1978; 57: 549-556.

Gordon GA. Observations on the effect of prolonged and severe exertion on the blood pressure in healthy athletes. *Edinb Med J*, 1907; 22: 53-56.

Grange RW, Isotani E, Lau Ks, Kamm KE, Huang PL, Stull JT. Nitric oxide contributes to vascular smooth muscle relaxation in contracting fast-twitch muscles. *Physiol Genomics*, 2001; 5: 35-44.

Guertzenstein PG, Silver A. Fall in blood pressure produced from discrete regions of the ventral surface of the medulla by glycine and lesions. *J Physiol*, 1974; 242: 489-503

Guyenet PG, Haselton JR, Sun MK. Sympathoexcitatory neurons of the rostroventrolateral medulla and the origin of the sympathetic vasomotor tone. *Prog Brain Res*, 1989; 81: 105-116.

Haapanen NS, Miilunpalo S, Vuori I, Oja P, Pasanen M. Association of leisure time physical activity with the risk of coronary heart disease, hypertension and diabetes in middle-aged men and women. *Int J Epidemiol*, 1997; 26:739-747.

Hagberg JM, Montain SJ, Martin WH. Blood pressure and hemodynamic responses after exercise in older hypertensives. *J Appl Physiol*, 1987; 63: 270-276.

Halliwill JR, Dineno FA, Dietz NM. α -adrenergic vascular responsiveness during postexercise hypotension in humans. *J Physiol*, 2003; 550:279-286.

Halliwill JR, Minson CT, Joyner MJ. Effect of systemic nitric oxide synthase inhibition on postexercise hypotension in humans. *J Appl Physiol*, 2000; 89: 1830-1836.

Halliwill JR, Taylor JA, Eckberg DL. Impaired sympathetic vascular regulation in humans after acute dynamic exercise. *J Physiol*, 1996; 495: 279-288.

Halliwill JR, Taylor JA, Hartwig TD, Eckberg DL. Augmented baroreflex heart rate gain after moderate-intensity, dynamic exercise. *Am J Physiol Regul Integr Compl Physiol*, 1996; 270: R420- R426.

Hansen J, Thomas GD, Jacobsen TN, Victor RG. Muscle metaboreflex triggers parallel sympathetic activation in exercising and resting human skeletal muscle. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 1994; 266: H2508- H2514.

Hansen J, Sander M, Thomas GD. Metabolic modulation of sympathetic vasoconstriction in exercising skeletal muscle. *Acta Physiol Scand*, 2000; 168: 489-503.

Hara K, Floras JS. Effects of naloxone on hemodynamics and sympathetic activity after exercise. *J Appl Physiol*, 1992; 73: 2028-2035.

Hara K, Floras JS. Influence of naloxone on muscle sympathetic nerve activity, systemic and calf haemodynamics and ambulatory blood pressure after exercise in mild essential hypertension. *J Hypertens*, 1995; 13: 447-461.

Hardy DO, Tucker LA. The effects of a single bout of strength training on ambulatory blood pressure levels in 24 mildly hypertensive men. *Am J Health Promot*, 1998; 13: 69-72.

Hasser EM, Bishop VS, Hay M. Interactions between vasopressin and baroreflex control of the sympathetic nervous system. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 1997; 24: 102-108.

Hayes PM, Lucas JC, Shi X. Importance of post-exercise hypotension in plasma volume restoration. *Acta Physiol Scand*, 2000; 169: 115-124.

Hellsten Y, Maclean D, Radegran G, Saltin B, Bangsbo J. Adenosine concentrations in the interstitium of resting and contracting human skeletal muscle. *Circulation*, 1998; 98: 6-8.

Higashi Y, Sasaki S, Kurisu S, Yoshimizu A, Sasaki N, Matsuura H, Kajiyama G, Oshima T. Regular aerobic exercise augments endothelium dependent vascular relaxation in normotensive as well as hypertensive subjects: role of endothelium-derived nitric oxide. *Circulation*, 1999; 100: 1194-1202.

Hill L. Arterial pressure in man while sleeping, resting, working and bathing. *J Physiol Lond*, 1897; 22:16-29.

Hirai T, Visneski MD, Kearns KJ, Zelis R, Musch TI. Effects of NO synthase inhibition on the muscular blood flow response to treadmill exercise in rats. *J Appl Physiol*, 1994; 77: 1288-1293.

Hisamoto K, Ohmichi M, Kurachi H, Hayakawa J, Kanda Y, Nishio Y, Adachi K, Tasaka K, Miyoshi E, Fujiwara N, Taniguchi N, Murata Y. Estrogen induces the Akt-dependent activation of endothelial cells. *J Biol Chem*, 2001; 276: 3459-3467.

Howard MG, Collins HL, DiCarlo SE. Postexercise elevations in sympathetic nerve activity and baroreflex functions in normotensive rabbits. *Clin Exper Hypertension*, 2000; 22: 431-444.

Howard MG, DiCarlo SE. Reduced vascular responsiveness after a single bout of dynamic exercise in the conscious rabbit. *J. Appl Physiol*, 1992; 73:2662-2667.

Howard MG, DiCarlo SE, Stallone JN. Acute exercise attenuates phenylephrine-induced contraction of rabbit isolated aortic rings. *Med Sci Sports Exerc*, 1992; 24:1102-1107.

Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and treatment of High Blood Pressure. The 6th report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and treatment of High Blood Pressure (JNC VI). *Arch Intern Med*, 1997; 157: 2413-2446.

Kajekar R, Chen CY, Mutoh T, Bonham AC. GABA_A receptor activation at medullary sympathetic neurons contributes to postexercise hypotension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2002; 282: H1615: H1624.

Kalyuzhny AE, Dooyema J, Wessendorf MW. Opioid and GABA (A)-receptors are co-expressed by neurons in rat brain. *Neuroreport*, 2000; 11: 2625-2628.

Katsuki SA et al. Stimulation of guanylate cyclase by sodium nitroprusside, nitroglycerin and nitric oxide in various tissue preparations and comparison to the effects of sodium azide and hydroxylamine. *J. Cyclic Nucleotide Res*, 1977; 3:23-25.

Katz SD, Krum K, Kahn T, Knecht M. Exercise induced vasodilation in forearm circulation of normal subjects and patients with congestive heart failure: role of endothelium-derived nitric oxide. *J Am Coll Cardiol*, 1996; 28:585-590.

Kaufman FL, Hughson RL, Schaman JP. Effect of exercise on recovery blood pressure in normotensive and hypertensive subjects. *Med Sci Sports Exerc*, 1987; 19: 17-20.

Kenney MJ, Seals DR. Postexercise hypotension: key features, mechanisms and clinical significance. *Hypertens*, 1993; 22:653-664.

Kingwell BA, Tran B, Cameron JD, Jennings GL, Dart AM. Enhanced vasodilation to acetylcholine in athletes is associated with lower plasma cholesterol. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 1996; 270: H2008: H2013.

Kitamura K, Jorgensen CR, Gobel FL, Taylor HL, Wang Y. Hemodynamic correlates of myocardial oxygen consumption during upright exercise. *J Appl Physiol*, 1972; 32: 516-522.

Knowles RG, Moncada S. Nitric oxide synthases in mammals. *Biochem J*, 1994; 298: 249-258.

Kobzik L, Reid MB, Bredt DS, Stamler JS. Nitric oxide in skeletal muscle. *Nature*, 1994; 372: 546-548.

Kobzik L, Stringer JL, Balligand MB, Reid MB; Stamler JS. Endothelial type nitric oxide synthase in skeletal muscle fibers: mitochondrial relationships. *Biochem Biophys Res Commun*, 1995; 211: 375-381.

Koller A, Kaley G. Prostaglandins mediate arteriolar dilation to increased blood flow velocity in skeletal muscle microcirculation. *Circ Res*, 1990; 67: 529-534.

Krául J, Chraster J, Adamirova J. The hypotensive effect of physical activity. In: *Prevention of Ischemic Heart Disease: Principles and Practice*, W. Rabb (Ed.). Springfield, IL: Charles C Thomas, 1996, p. 359-371.

Kulics JM, Collins HL, DiCarlo SE. Postexercise hypotension is mediated by reductions in sympathetic nerve activity. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 276: H27-H32, 1999.

Legramante JM, Galante A, Massaro M, Attanasio A, Raimondi G, Pigozzi F, Iellamo F. Hemodynamic and autonomic correlates of postexercise hypotension in patients

with mild hypertension. *Am J Physiol Regul Integr Compl Physiol*, 2002; 282: 1037-1043.

Lipski J, Kanjhan R, Kruszewska B, Rong W. Properties of presympathetic neurones in the rostral ventrolateral medulla in the rat: an intracellular study "in vivo". *J Physiol (Lond)*, 1996; 490: 729-744.

Lockwood JM, Pricher MP, Wilkins BW, Holowatz LA, Halliwill JR. Postexercise hypotension is not explained by a prostaglandin-dependent peripheral vasodilation. *J Appl Physiol*, 2005; 98: 447-453.

McCord JL, Beasley JM, Halliwill JR. H₂-mediated vasodilation contributes to postexercise hypotension. *J Appl Physiol*. (September 1, 2005)

MacDonald JR. Potential causes, mechanisms and implications of post exercise hypotension. *J Hum Hypertension*, 2002; 16: 225-236.

MacDonald JR, Hogben CD, Tarnopolsky MA, MacDougall JD. Post exercise hypotension is sustained during subsequent bouts of mild exercise and simulated activities of daily living. *J Hum Hypertension*, 2001; 15: 567-571.

MacDonald JR, MacDougall, JD, Hogben CD. The effects of exercise duration on post-exercise hypotension. *J Hum Hypertension*, 2000; 14: 125-129.

MacDonald JR, MacDougall JD, Interisano SA, Smith KM, McCartney N, Moroz JS, Younglai EV, Tarnopolsky MA. Hypotension following mild bouts of resistance exercise and submaximal dynamic exercise. *Eur J Appl Physiol*, 1999; 79: 148-154.

MacDonald JR, MacDougall JD, Hogben CD. The effects of exercise duration on post-exercise hypotension. *J Hum Hypertension*, 2000; 14: 125-129.

MacDonald JR., Rosenfeld JM, Tarnopolsky MA, Hogben CD, Ballantyne CS, MacDougall JD. Post-exercise hypotension is not mediated by the serotonergic system in borderline hypertensive individuals. *J Hum Hypertension*, 2002; 16: 33-39.

Mark AL, Victor RG, Nerhed C, Wallin BG. Microneurographic studies of the mechanisms of sympathetic nerve responses to static exercise in humans. *Circ Res*, 1985; 57:461-469.

Mitchell JH. J. B. Wolfe memorial lecture. Neural control of the circulation during exercise. *Med Sci Sports Exerc*, 1990; 22: 141-154.

Miyauchi T, Maeda S, Iemitsu M, Kobayashi T, Kumagai Y, Yamaguchi I, Matsuda M. Exercise causes a tissue-specific change of NO production in the kidney and lung. *J Appl Physiol*, 2003; 94: 60-68.

Momken I, Lechene P, Ventura-Clapier R, Veksler V. Voluntary physical activity alterations in endothelial nitric oxide synthase knockout mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2004; 287: H914-H920.

Moncada S, Palmer RMJ, Higgs EA. Nitric oxide: physiology, pathophysiology and pharmacology. *Pharmacological*, 1991; 43:109-142.

Morganroth ML, Young EW, Sparks HV. Prostaglandin and histaminergic mediation of prolonged vasodilation after exercise. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 1977; 233:H27-H33.

Narumiya S, Sugimoto Y, Ushikubi F. Prostanoid receptor: structure, properties and function. *Physiol Reviews*, 1999; 70: 1193-1226.

O'Connor PJ; Bryant CX; Veltri JP; Gebhardt SM. State anxiety and ambulatory blood pressure following resistance exercise in females. *Med Sci Sports Exerc*, 1993; 25: 516-521.

Overton JM, Joyner MJ, Tipton CM. Reductions in blood pressure after acute exercise by hypertensive rats. *J Appl Physiol*, 1988; 64:748-752.

Palmer RMJ, Ashton DS, Moncada S. Vascular endothelial cells synthesize nitric oxide from L-arginine. *Nature*, 1988; 333:664-666.

Palkovitz M, Zaborszky L. Neuroanatomy of central cardiovascular control. Nucleus tractus solitari: afferent and efferent neuronal connections in relation to the baroreceptor reflex arc. *Prog Brain Res*, 1977; 47: 9-31.

Patil RD, DiCarlo SE, Collins HL. Acute exercise enhances nitric oxide modulation of vascular response to phenylephrine. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 1993, 265: H1184-H1188.

Pereira MA, Folsom AR, McGovern PG. Physical activity and incident hypertension in black and white adults: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Prev Med*, 1999; 28:304-312.

Pescatello LS, Fargo AE, Leach CN, Scherzer HH. Short-term effect of dynamic exercise on arterial blood pressure. *Circulation*, 1991; 83: 1557-1561.

Pescatello LS, Franklin BA, Fagard RH, Farquhar WB, Kelley GA, Ray CA. Exercise and hypertension: Position stand of American College of Sports Medicine. *Med Sci Sports Exerc*, 2004; 36: 533-553.

Perry IJ, Whincup PH, Shaper AG. Environmental factors in the development of essential hypertension. *Br Med Bull*, 1994; 50:246-59.

Piepoli M, Coats AJS, Adamopoulos S, Bernardi L, Feng YH, Conway J, Sleight P. Persistent peripheral vasodilatation and sympathetic activity in hypotension after maximal exercise. *J Appl Physiol*, 1993; 75: 1807-1811.

Pohl U, Busse R. Hypoxia stimulates release of endothelium-derived relaxant factor. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 1989; 256: H1595-H1600.

Polito MD, Simão R, Senna GW, Farinatti PTV. Efeito hipotensivo do exercício de força realizado em intensidades diferentes e mesmo volume de trabalho. *Rev Bras Med Esporte*, 2003; 9: 69-73.

Potts JT, Fuchs IE. Naturalistic activation of barosensitive afferents release substance P in the nucleus tractus solitarius of the cat. *Brain Res*, 2001; 893: 155-164.

Pricher MP, Holowatz LA, Williams JT, Lockwood JM, Halliwill JR. Regional hemodynamics during postexercise hypotension I. Splanchnic and renal circulations. *J Appl Physiol*, 2004; 97; 2065-2070.

Quayle JM, Standen NB. K^+_{ATP} channels in vascular smooth muscle. *Cardiovasc Res*, 1994; 28: 797-804.

Qu L, Hay M, Bishop VS. Administration of AVP to the area postrema alters response of NTS neurons to afferent inputs. *Am J Physiol Integrative Comp Physiol*, 1997; 272: R519-R525.

Radegran G, Calbet JAL. Role of adenosine in exercise-induced human skeletal muscle vasodilatation. *Acta Physiol Scand*, 2001; 171: 117-185.

Radegran G, Hellsten Y. Adenosine and nitric oxide in exercise-induced human skeletal muscle vasodilatation. *Acta Physiol Scand*, 2000; 168: 575-591.

Radegran G, Saltin B. Nitric oxide in the regulation of vasomotor tone in human skeletal. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 1999; 276: H1951-H1960.

Raine NM, Cable NT, George KP, Campbell IG. The influence of recovery posture on post-exercise hypotension in normotensive men. *Med Sci Sports Exerc*, 2001; 33: 404-412.

Ralymaekers L, Hofmann F, Casteels R. Cyclic GMP-dependent protein kinase phosphorylates phospholamban in isolated sarcoplasmic reticulum from cardiac and smooth muscle cells. *Biochemistry Journal*, 1988; 252: 269-273.

Rao SP, Collins HL, DiCarlo SE. Postexercise α -adrenergic receptor hyporesponsiveness in hypertensive rats is due to nitric oxide. *Am J Physiol Integrative Comp Physiol*, 2002; 282: R960-R968.

Rapoport RM, Murad F. Agonist-induced endothelium-dependent relaxation in the aorta may be mediated through cGMP. *Circ Res*, 1983; 52:353-357.

Reed AS, Tschakovsky ME, Minson CT, Halliwill JR, Torp KD, Nauss LA, Joyner MJ. Skeletal muscle vasodilatation during sympathoexcitation is not neurally mediated in humans. *J Physiol*, 2000; 525: 253-262.

Remensnyder JP, Mitchell JH, Sarnoff SJ. Functional sympatholysis during muscular activity. *Circ Res*, 1962; 11:370-380.

Roberts CK, Barnard RJ, Jasman A, Balon TW. Acute exercise increases nitric oxide synthase activity in skeletal muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 1999; 277:390-394.

Roltsch MH; Mendez T; Wilund KR; Hagberg JM. Acute resistive exercise does not affect ambulatory blood pressure in young men and women. *Med Sci Sports Exerc*, 2001; 33:881-886.

Rondon et al. Postexercise blood pressure reduction in elderly hypertensive patients. *Hypertens*, 2002; 39:676-82.

Rubanyi GM, Romero JC, Vanhoutte PM. Flow-induced release of endothelium – derived relaxing factor. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*; 1986; 250: H1145-1149.

Rueckert PA, Slane PR, Lillis DL, Hanson P. et al. Hemodynamic patterns and duration of post-dynamic exercise hypotension in hypertensive humans. *Med Sci Sports Exerc*, 1996; 28: 24-32.

Saltin B, Hermansen G. Esophageal, rectal and muscle temperature during exercise. *J Appl Physiol*, 1966; 21: 1757-1752.

Sander M, Chavoshan B, Harris SA, Iannaccone ST, Stull JT, Thomas GD, Victor RG. Functional muscle ischemia in neuronal nitric oxide synthase-deficient skeletal muscle of children with Duchenne muscular dystrophy. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000; 97: 13818-13823.

Sander M, Chavoshan B, Victor RG. A large blood pressure-raising effect of nitric oxide synthase inhibition in humans. *Hypertens*, 1999; 33: 937-942.

Senitko AN, Charkoudian N, Halliwill JR. Influence of endurance exercise training status and gender on post-exercise hypotension. *J Appl Physiol*, 2002; 92: 2368-2374.

Shoemaker JK, Halliwill JR, Hughson RL, Joyner MJ. Contributions of acetylcholine and nitric oxide to forearm blood flow at exercise onset and recovery. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 1997; 273: H2388-2395.

Shyu BC, Thorén P. Circulatory events following spontaneous muscle exercise in normotensive and hypertensive rats. *Acta Physiol Scand*, 1976; 128: 515-524.

Sparks HV. Mechanism of vasodilation during and after ischemic exercise. *Fed Proc*, 1980; 39:1487-1490.

Somers VK, Conway J, LeWinter M, Sleight P. The role of baroreflex sensitivity in post-exercise hypotension. *J Hypertens*, 1985; 3 (Suppl): S129-S130.

Starling EH. The arris and Gale lectures on some points in the pathology of heart disease. Lecture I. The compensating mechanism of the heart. *Lancet*, 1897; 569-572.

Sun MK, Guyenet PG. Medullospinal sympathoexcitatory neurons in normotensive and spontaneously hypertensive rats. *Am J Physiol Regulatory Integrative Comp Physiol*, 1986; 250: R910-R917.

Tamaki T, Uchiyama S. A weight-lifting exercise model for inducing hypertrophy in the hindlimb muscles of rats. *Med Sci Sports Exerc*, 1992; 24: 881-886.

Terziotti P, Schena F, Gulli G, Gevese A. Post-exercise recovery of autonomic cardiovascular control: a study by spectrum and cross-spectrum analysis in humans. *Eur J Appl Physiol*, 2001; 84: 187-194.

Thomas GD, Segal SS. Neural control of muscle blood flow during exercise. *J Appl Physiol* 97: 731-738, 2004.

Thomas GD, Sander M, Lau KS, Huang PL, Stull JT, Victor RG. Impaired metabolic modulation of α -adrenergic vasoconstriction in dystrophin-deficient skeletal muscle. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1998; 95: 15090-15095.

Thomas GD, Victor RG. Nitric oxide mediates contraction-induced attenuation of sympathetic vasoconstriction in rat skeletal muscle. *J Physiol*, 1997; 506: 817-826.

Thorén P, Floras JS, Hoffman P, Seals DR. Endorphins and exercise: physiological mechanisms and clinical implications. *Med Sci Sports Exerc*, 1990; 22: 417-428.

Vallance P, Collier J, Moncada S. Effects of endothelium-derived nitric oxide on peripheral arteriolar tone in man. *Lancet*, 1989; 28: 997-1000.

Vanhoutte PM, Miller VM. α_2 -adrenoceptors and endothelium-derived relaxing factor. *Am J Med*, 1989; 87: 1S-5S.

VanNess JM, Takata HJ, Overton JM. Attenuated blood pressure responsiveness during post-exercise hypotension. *Clin Exp Hypertens*, 1996: 891-900.

Vargas HM, Cuevas JM, Ignarro LJ, Chaudhuri G. Comparison of the inhibitory potencies of N^G-methyl-L-arginine, N^G-nitro-L-arginine and N^G-amino-L-arginine on EDRF function in the rat: evidence for continuous basal EDRF release. *J Pharmacol Exper Therap*, 1991; 257: 1208-1215.

Wark AL, Blanchard BE, Guidry MA, Kerr AJ, Maresh CM, Seip RL, Pescatello LS. Brachial artery reactivity and exercise intensity modulate postexercise hypotension. *Med Sci Sports Exerc*, 2003; 35: S118.

Whelton SP, Chin A, Xin X, He J. Effect of aerobic exercise on blood pressure: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med*, 2002; 136:493-503.

Wilcox RG, Bennett T, Brown AM, MacDonald IA. Is exercise good for high blood pressure? *Br Med J (Clin Res Ed)*, 1982; 285: 767-769.

Wilkins BW, Minson CT, Halliwill JR. Regional hemodynamics during postexercise hypotension II. Cutaneous circulation. *J Appl Physiol*. 2004; 97: 2071-2076.

Williams B, Poulter NR, Brown MJ, Davis M, McInnes GT, Potter JF, Sever PS, Thom S, McG. Guidelines for management of hypertension: report of the fourth working party of the British Hypertension Society. *J Human Hypertension*, 2004; 18:139-185.

Williams JT, Pricher MP, Halliwill JR. Is postexercise hypotension related to excess postexercise oxygen consumption through changes in leg blood flow? *J Appl Physiol*, 2005; 98: 1463-1468.

Williamson JW, McColl R, Mathews D. Changes in regional cerebral blood flow distribution during postexercise hypotension in humans. *J Appl Physiol*, 2004; 96:719-724.

Wilson JR, Kapoor SC. Contribution of prostaglandins to exercise-induced vasodilation in humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 1993; 265: H171-H175.

World Health Organization (WHO)/International Society of Hypertension (ISH) statement on the management of hypertension. *J Hypertens*, 2003; 21:1983-1992.

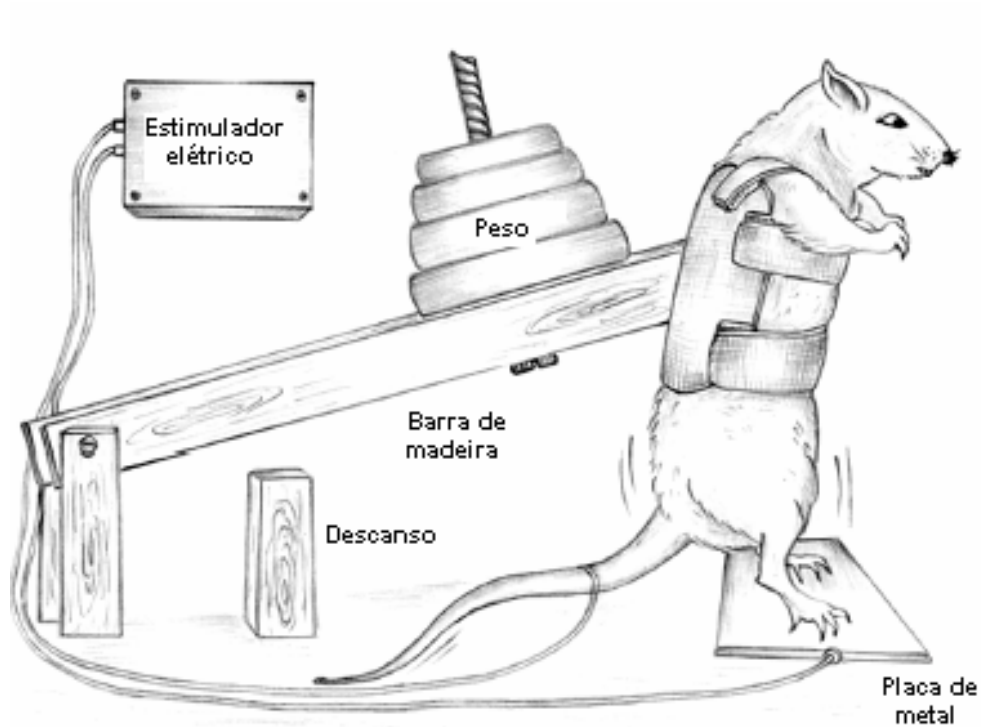
Yen MH, Yang JH, Sheu JR, Lee YM, Ding YA. Chronic exercise enhances endothelium-mediated dilation in spontaneously hypertensive rats. *Life Sci*, 1995; 57: 2205-2213.

Yoshida K, Okamura T, Kimura H, Brecht DS, Snyder SH, Toda N. Nitric oxide synthase-immunoreactive nerve fibers in dog cerebral and peripheral arteries. *Brain Res*, 1993; 629: 67-72.

Young EW, Sparks HV. Prostaglandins and exercise hyperemia of dog skeletal muscle. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 1980; 238: H190-H195.

VII Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. [http:// www.sbh.org.br](http://www.sbh.org.br), 2002.

ANEXO



Aparelho utilizado para realização do exercício resistido. Adaptado por Oliveira & cols. a partir de *Tamaki et al.* (1992). Ilustração cedida por *Baráúna et al.* (2005).

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)