

**MUNIQUE TOSTES MIRANDA**

**ANÁLISE DA RESPOSTA DE PARÂMETROS HEMODINÂMICOS À  
INFUSÃO DE TIRAMINA PÓS-TREINAMENTO FÍSICO EM RATOS  
ESPONTANEAMENTE HIPERTENSOS**

**UBERABA – MG**

**2014**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO TRIÂNGULO MINEIRO**  
**PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM EDUCAÇÃO FÍSICA**

Munique Tostes Miranda

**ANÁLISE DA RESPOSTA DE PARÂMETROS HEMODINÂMICOS À**  
**INFUSÃO DE TIRAMINA PÓS-TREINAMENTO FÍSICO EM RATOS**  
**ESPONTANEAMENTE HIPERTENSOS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Educação Física, com área de concentração em Esporte e Exercício (Linha de pesquisa: Aspectos Metabólicos e Biodinâmicos do Exercício Físico e do Esporte), da Universidade Federal do Triângulo Mineiro, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre.

**UBERABA – MG**

**2014**

**Catálogo na fonte: Biblioteca da Universidade Federal do  
Triângulo Mineiro**

M644a      Miranda, Munique Tostes  
            Análise da resposta de parâmetros hemodinâmicos à infusão de tiramina  
            pós-treinamento físico em ratos espontaneamente hipertensos / Munique  
            Tostes Miranda. -- 2014.  
            69 f. : il., fig., graf., tab.

            Dissertação (Mestrado em Educação Física) -- Universidade Federal do  
            Triângulo Mineiro, Uberaba, MG, 2014.

            Orientador: Prof. Dr. Octávio Barbosa Neto

            1. Exercício. 2. Hipertensão. 3. Sistema nervoso autônomo. 4. Resistência  
            vascular. I. Barbosa Neto, Octávio. II. Universidade Federal do Triângulo  
            Mineiro. III. Título.

CDU 613.71

**MUNIQUE TOSTES MIRANDA**

**ANÁLISE DA RESPOSTA DE PARÂMETROS HEMODINÂMICOS À  
INFUSÃO DE TIRAMINA PÓS-TREINAMENTO FÍSICO EM RATOS  
ESPONTANEAMENTE HIPERTENSOS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Educação Física, com área de concentração em Esporte e Exercício (Linha de pesquisa: Aspectos Metabólicos e Biodinâmicos do Exercício Físico e do Esporte), da Universidade Federal do Triângulo Mineiro, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre.

Aprovada em 23 de janeiro de 2014.

Banca Examinadora:

---

Prof. Dr. Octávio Barbosa Neto – Orientador  
Universidade Federal do Triângulo Mineiro

---

Prof. Dr. Marcos Luiz Ferreira Neto  
Universidade Federal de Uberlândia

---

Prof. Dr. Marcus Paulo Ribeiro Machado  
Universidade Federal do Triângulo Mineiro

## AGRADECIMENTOS

Aos meus colegas de mestrado, que me acompanharam durante a caminhada, em que crescemos profissionalmente, mas também como pessoas. Sei que sempre pude contar com vocês, especialmente Cíntia Garcia, Núbia Tomain, Karoline Cipriano, Poliana Melo e Mário Simim.

Aos meus colegas Marina Lemos, Lílian do Nascimento, Najara Zago e Thalles Ramos, que em vários momentos me auxiliaram e possibilitaram a realização da pesquisa de forma plena, participando da execução do protocolo de treinamento e na coleta dos dados.

Aos funcionários do programa de mestrado e técnicos dos laboratórios, que sempre estavam presentes e dispostos a ajudar quando imprevistos aconteciam...

Aos meus professores, que acrescentaram não apenas conhecimento científico à minha vida, mas me apresentaram uma nova perspectiva para minha formação, muitas vezes sem ao menos saber, mas funcionando como verdadeira fonte de inspiração. Em especial, professor Dr. Wagner Wey Moreira.

Ao meu orientador, professor Dr. Octávio Barbosa Neto, pela disponibilidade, presença, paciência, sabedoria e exemplo de ser humano e profissional. Graças a seu constante incentivo, sei que busquei, e continuo buscando, me aprimorar enquanto pesquisadora.

A toda minha família, em especial a meus amados pais, Renato e Cláudia, que sempre estiveram ao meu lado para tudo o que fosse preciso, com o maior amor do mundo; às minhas irmãs, Natália e Renata, que sempre fizeram os meus dias mais felizes e divertidos; e à Tíndia, que sempre foi uma segunda mãe, presente desde o primeiro minuto da minha vida. Eu amo muito vocês. E dedico cada conquista a tudo o que sempre fizeram por mim.

Ao meu marido, Wesley, que há muito tempo me acompanha, conhecendo e participando de cada passo ao longo da minha caminhada, me ouvindo, me

aconselhando, me acolhendo sempre que precisei. Sempre soube me trazer equilíbrio e paciência, mesmo sem perceber... E me enchendo de amor e carinho, tornando minha vida muito mais linda... Eu te amo muito.

A Deus, por me possibilitar viver. E viver ao lado de pessoas tão especiais, que sempre estiveram ao meu lado, apoiando, torcendo, sofrendo, esperando, rindo... Agradeço por uma vida tão bonita e por sempre me indicar, não o caminho mais fácil, mas o caminho certo para mim...

*“Cuidado com seus pensamentos, eles se tornam palavras.*

*Cuidado com suas palavras, elas se tornam ações.*

*Cuidado com suas ações, elas se tornam seu caráter.*

*Cuidado com seu caráter, ele se torna o seu destino.”*

*(Margareth Thatcher – Filme “A Dama de Ferro”)*

## RESUMO

O tônus simpático elevado e o aumento da Resistência Vascular Periférica (RVP) são características determinantes para o início e manutenção da Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS). O exercício físico é uma importante ferramenta no controle dos níveis pressóricos, porém sua influência direta no controle vasotônico periférico ainda é pouco explorada. O objetivo do presente estudo foi verificar as respostas vasopressóricas ao estímulo simpático provocado pela infusão de tiramina em ratos espontaneamente hipertensos (SHR) e seus respectivos animais normotensos controles (Wistar Kyoto – WKY), após a realização de um protocolo de treinamento físico aeróbico por natação. Para execução do trabalho, 33 ratos (48-50 semanas de idade) foram submetidos ou não a um protocolo de natação por oito semanas resultando em quatro grupos experimentais: normotensos sedentários (NS, n=7), normotensos treinados (NT, n=8), hipertensos sedentários (HS, n=9) e hipertensos treinados (HT, n=10). Pressão arterial (PA), frequência cardíaca (FC), variabilidade da FC (VFC) no domínio do tempo e da frequência e variabilidade da PA (VPA) foram registrados em condições basais. Em seguida, foi realizada a infusão de tiramina em três doses (75, 150 e 300  $\mu\text{L}/\text{Kg}$ ). Nos resultados, encontramos uma redução significativa da FC e da PA, diminuição do tônus simpático e aumento do tônus vagal, menor índice simpato-vagal, menor resposta ao estímulo com a tiramina e menor quantidade de fibrose nos tecidos hepáticos e renais do grupo hipertenso treinado ( $p < 0,05$ ). A VFC está reduzida no grupo hipertenso sedentário, associada ao alto índice do componente LF e baixo índice da banda HF, comparado ao grupo hipertenso treinado. A VPA apresentou-se aumentada no grupo HS. A resposta do grupo HT à tiramina foi significativamente menor do que no grupo HS, sugerindo uma redução da RVP. Dessa forma, concluímos que o treinamento físico aeróbico é capaz de atenuar o impacto da HAS, atuando tanto na adequação do balanço autonômico cardiovascular como reduzindo a RVP, provavelmente por estimular uma menor liberação de norepinefrina ao estímulo simpático.

**Palavras-chave:** Treinamento físico. Hipertensão Arterial. Modulação Autonômica Cardiovascular. Resistência Vascular Periférica.



## ABSTRACT

Overactivity of the sympathetic nervous system and increased peripheral vascular resistance are crucial features that promote and sustain arterial hypertension. Exercise training is an important tool in the control of blood level, nevertheless its direct influence on peripheral vascular control is still under explored. The aim of the present study was to assess the effects of exercise training by swimming in the vascular control after sympathetic stimulation mimicked by tyramine infusion in spontaneously hypertensive rats (SHR) and their normotensive controls (Wistar-Kyoto rats - WKY). Thirty three male rats (48-50 weeks-old) were submitted or not to swimming protocol during 8 weeks, resulting in four experimental groups: sedentary normotensive (SN, n=7), trained normotensive (TN, n=8), sedentary hypertensive (SH, n=9) and trained hypertensive (TH, n=10) rats. Arterial pressure (AP), heart rate (HR), heart rate variability (HRV) in time domain and frequency and AP variability (APV) were recorded in baseline conditions. Following, the infusion of tyramine in three doses (75, 150 and 300  $\mu\text{L}/\text{Kg}$ ) was administrated. Resting bradycardia was observed in both TN and TH rats compared with their respective sedentary animals ( $p<0.005$ ). Exercise training attenuated AP in TH vs. SH ( $p<0.001$ ). The variance of HRV was lower in SH vs. TH ( $p=0.018$ ). The other hand, the variance of SAPV and DAPV were higher in SH vs. TH ( $p=0.05$ ). The TN and TH presented an increased parasympathetic modulation compared with their respective sedentary groups ( $p<0.05$ ). The pressor response to tyramine was enhanced in trained SHR, but not in sedentary SHRs. This fact suggests that physical training promotes a reduction in norepinephrine release, which can be also associated with a smaller sympathetic tonus and a reduction in the vascular peripheral resistance. In conclusion, exercise training is able to attenuate the damage caused by arterial hypertension, acting both on the adequacy of cardiovascular autonomic balance as decreasing peripheral vascular resistance, probably by stimulating a lower release of norepinephrine to sympathetic stimulation.

**Key-words:** Physical exercise. Arterial hypertension. Cardiac autonomic modulation. Peripheral Vascular Resistance.

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura</b>		<b>Página</b>
1	Liberção de Norepinefrina na fenda sináptica e ação da tiramina.	35
2	Distribuição dos grupos.	39
3	Treinamento.	41
4	Canulação.	43
5	Laboratório de registro.	44
6	Frequência cardíaca por grupo.	51
7	Efeito simpático na frequência cardíaca entre os grupos.	52
8	Efeito vagal na frequência cardíaca entre os grupos.	53
9	Tônus simpático entre grupos.	54
10	Tônus vagal entre grupos.	55
11	Índice simpato-vagal entre grupos.	56
12	Frequência intrínseca de marcapasso cardíaco.	56
13	Pressão Arterial Sistólica entre grupos.	58
14	Pressão Arterial Diastólica entre grupos.	59
15	Pressão Arterial Média entre grupos.	59
16	Variação da PA em diferentes dosagens de tiramina.	61
17	Índice de fibrose hepática por grupo.	62
18	Índice de fibrose renal por grupo.	63

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela</b>		<b>Página</b>
<b>1</b>	Delineamento do protocolo de treinamento.	39
<b>2</b>	Descrição da apresentação final do número de animais por grupo.	50
<b>3</b>	Valores dos componentes da VFC nos domínios do tempo e da frequência.	57
<b>4</b>	Valores dos componentes da VPAS e da VPAD nos domínios do tempo e da frequência.	60
<b>5</b>	Variação dos níveis tensionais com a infusão de tiramina.	61

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Ca <sup>2+</sup>	Íon positivo de cálcio
DC	Débito Cardíaco
DCNT	Doenças Crônicas Não-Transmissíveis
DP	Desvio Padrão
ECA	Enzima Conversora de Angiotensina
EUA	Estados Unidos da América
FC	Frequência Cardíaca
FIMC	Frequência Intrínseca de Marcapasso Cardíaco
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HF	<i>High frequency</i> (Alta frequência)
HS	Animais hipertensos sedentários
HT	Animais hipertensos treinados
Hz	Hertz
IP	Intervalo de pulso
ISV	Índice simpato-vagal
IV	Intra-venoso
K <sup>+</sup>	Íon positivo de potássio
KS	Animais normotensos sedentários
KT	Animais normotensos treinados
LF	<i>Low frequency</i> (Baixa frequência)
Na <sup>+</sup>	Íon positivo de sódio
NE	Norepinefrina
NETs	Transportadores de Norepinefrina
NTS	Núcleo do Trato Solitário
OMS	Organização Mundial de Saúde
PA	Pressão Arterial
PAD	Pressão Arterial Diastólica
PAS	Pressão Arterial Sistólica
PS	Coloração de Picrossirus
RVP	Resistência Vascular Periférica
SHR	Ratos Espontaneamente Hipertensos
SNA	Sistema Nervoso Autônomo

SNS	Sistema Nervoso Simpático
SRAA	Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona
TS	Tônus Simpático
TV	Tônus Vagal
VFC	Variabilidade da Frequência Cardíaca
VLf	<i>Very Low Frequency</i> (Muito Baixa Frequência)
VPA	Variabilidade da Pressão Arterial
WKY	Wistar-Kyoto

## SUMÁRIO

<b>1.</b>	<b>INTRODUÇÃO</b>	<b>19</b>
1.1.	OBJETIVOS	20
1.1.1.	<b>Objetivo geral</b>	<b>20</b>
1.1.2.	<b>Objetivos específicos</b>	<b>20</b>
<b>2.</b>	<b>REFERENCIAL TEÓRICO</b>	<b>21</b>
2.1.	MODULAÇÃO AUTONÔMICA CARDÍACA	21
2.2.	PRESSÃO ARTERIAL	24
2.2.1.	<b>Controle em curto prazo da PA</b>	<b>24</b>
2.2.2.	<b>Controle em médio prazo da PA</b>	<b>26</b>
2.2.3.	<b>Controle em longo prazo da PA</b>	<b>27</b>
2.3.	HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA	27
2.3.1.	<b>Hipertensão Arterial Primária</b>	<b>28</b>
2.3.2.	<b>Hipertensão Arterial Secundária</b>	<b>29</b>
2.4.	MODELO ANIMAL PARA HAS – SHR	30
2.5.	HAS E EXERCÍCIO FÍSICO	31
2.6.	TIRAMINA E AVALIAÇÃO DA RVP	34
<b>3.</b>	<b>MÉTODOS</b>	<b>38</b>
3.1.	SELEÇÃO DOS ANIMAIS E DESENHO EXPERIMENTAL	38
3.2.	PROTOCOLO DE TREINAMENTO FÍSICO	39
3.3.	AVALIAÇÃO DOS PARÂMETROS HEMODINÂMICOS	42
3.4.	ANÁLISE DA VARIABILIDADE CARDIOVASCULAR	44
3.5.	AVALIAÇÃO DO TÔNUS AUTONÔMICO CARDÍACO	45
3.6.	INFUSÃO DE TIRAMINA	46
3.7.	ESTUDO DA MORFOLOGIA CARDÍACA, HEPÁTICA E RENAL	46
3.8.	ANÁLISE ESTATÍSTICA	47
<b>4.</b>	<b>RESULTADOS</b>	<b>50</b>
<b>5.</b>	<b>DISCUSSÃO</b>	<b>64</b>
<b>6.</b>	<b>CONCLUSÕES</b>	<b>70</b>
<b>7.</b>	<b>REFERÊNCIAS</b>	<b>71</b>

## 1. INTRODUÇÃO

A pressão arterial (PA) precisa se manter dentro de uma faixa estreita de valores, de modo que impeça modificações prejudiciais ao organismo. A hipotensão pode ocasionar baixa perfusão em tecidos e órgãos e, em contrapartida, a hipertensão leva a danos nos vasos sanguíneos e em órgãos-alvo, como rins e coração, por exemplo. Segundo o *National Heart, Lung and Blood Institute* nos EUA, essa faixa é definida por uma pressão diastólica de até 89 mmHg, e uma pressão sistólica de até 139 mmHg, sendo que, ultrapassados esses limiares, aumenta-se significativamente o risco de ocorrências cardiovasculares. (KUMAR, ABBAS, FAUSTO, 2010).

A regulação da PA é uma das funções fisiológicas mais complexas do organismo, sofrendo influência de vários sistemas. (SANJULIANNI, 2002). A disfunção de um ou mais desses sistemas pode provocar o aumento crônico da PA, caracterizando o surgimento da Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS).

Atualmente, a HAS é uma das Doenças Crônicas Não-Transmissíveis (DCNT) de maior prevalência em todo o mundo, destacando-se como um problema de saúde pública. No Brasil, dados epidemiológicos ainda são restritos pelas dificuldades encontradas na determinação da metodologia e no estabelecimento de critérios uniformes para ser possível um dado confiável para todo o país. (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2012).

A PA é determinada pelo produto do débito cardíaco (DC) e da resistência vascular periférica (RVP). Dessa forma, alterações nessas variáveis influenciam os valores da pressão. Em alguns casos, a elevação da PA é decorrente do aumento do DC e em outros, da elevação da RVP.

O uso de substâncias que modulam os padrões de resposta após a ocorrência de estímulos que alteram o controle da PA contribui para a verificação e a descrição de mecanismos inerentes a seu controle. A tiramina, por exemplo, é uma droga que promove uma elevação transitória da PA ao provocar um aumento da RVP. (BERG e JENSEN, 2013, JACOB et al., 2005; WILKINS et al., 2006). O uso dessa ferramenta permite verificar os padrões de resposta vasotônica no quadro hipertensivo, possibilitando uma análise criteriosa e descritiva.

O treinamento físico tem se estabelecido como um importante tratamento não farmacológico no controle da HAS, atuando especialmente sobre as alterações do SNA e evidenciando controle e adequação dos níveis pressóricos em diversos estudos.

Apesar da evolução do conhecimento científico sobre a HAS nos últimos anos, a descrição precisa dos mecanismos que possibilitam esse controle ainda precisa ser melhor elucidada, porém, a literatura atual fornece alguns parâmetros que permitem estabelecer os benefícios do treinamento físico. Dentre eles, a evidência da atividade reduzida do sistema nervoso simpático e a adequação da morfologia vascular reduzem a resistência ao fluxo sanguíneo de forma a reduzir, assim, a PA (McARDLE, KATCH e KATCH, 2011).

## 1.1. OBJETIVOS

### 1.1.1. Objetivo geral

Analisar as respostas vasopressoras ao estímulo simpático pré-sináptico com tiramina após a realização de um protocolo de natação por oito semanas em ratos espontaneamente hipertensos (SHR) e wistar-kyoto (WKY), e a influência morfofuncional deste protocolo em órgãos-alvo.

### 1.1.2. Objetivos específicos

Avaliar o efeito de um protocolo de natação em WKY e SHR sobre:

- níveis basais da PA e FC;
- VFC e VPA;
- tônus autonômico cardíaco;
- resposta vasopressora à infusão de tiramina;
- fibrose intersticial cardíaca, renal e hepática.



## 2. REFERENCIAL TEÓRICO

### 2.1. MODULAÇÃO AUTONÔMICA CARDIOVASCULAR

O sistema cardiovascular apresenta como característica básica a função de suprir as necessidades metabólicas dos tecidos corporais. É este o sistema que conduz nutrientes, hormônios, oxigênio até os tecidos e remove catabólitos desnecessários e prejudiciais a eles. (GUYTON e HALL, 2006). Para isso, sua regulação é uma função complexa e extremamente necessária, desempenhada principalmente pela atuação do sistema nervoso autônomo (SNA), através de seus dois componentes: o sistema nervoso simpático (SNS) e o sistema nervoso parassimpático (SNP).

Guyton e Hall (2006) destacam que o SNS é o componente mais importante na regulação nervosa do sistema cardiovascular, mas a atuação dos dois sistemas é sinérgica e complementar. (DE ANGELIS, SANTOS e IRIGOYEN, 2004).

Anatomicamente, o SNS possui fibras nervosas vasomotoras que saem da medula espinhal torácica e dos primeiros nervos lombares. Em seguida, passam por cadeias simpáticas situadas na região para-vertebral bilateralmente. A partir daí, seguem dois possíveis caminhos: os nervos simpáticos, que inervam os vasos das vísceras e do coração; ou seguem para os segmentos nervosos periféricos, que inervam a vasculatura periférica. Sabe-se que todos os vasos, à exceção dos capilares, esfíncteres pré-capilares e metarteríolas, são inervados por esse componente. Além de inervar os vasos, o SNS possui fibras que inervam o tecido cardíaco, sendo responsável pelo aumento da atividade cardíaca, principalmente pelo aumento de sua contratilidade (GUYTON e HALL, 2006).

Em contrapartida, o SNP possui fibras nervosas, através do nervo vago, que atuam diretamente sobre o nódulo sinusal e atrioventricular, controlando a frequência cardíaca (FC). Ao ser ativado, a atuação vagal provoca imediata redução da FC e, ocasionalmente, discreta diminuição da contratilidade cardíaca. (GUYTON e HALL, 2006).

A atuação combinada destes dois sistemas permite adaptações eficazes do sistema cardiovascular de acordo com as necessidades orgânicas em diferentes situações. Uma das mais importantes funções do controle nervoso da circulação é o

controle rápido da PA, através do reflexo barorreceptor. No entanto, outros receptores participam do controle autonômico cardíaco, tais como os quimioceptores e receptores cardiopulmonares, por exemplo. (VANDERLEY et al., 2009).

O ritmo cardíaco sofre, então, a influência do controle autonômico para se ajustar às alterações fisiológicas. A identificação e o estudo das características da modulação autonômica são de extrema relevância, e é possível através da análise da Variabilidade da Frequência Cardíaca (VFC).

A VFC representa as oscilações eletrocardiográficas dos intervalos R-R (iRR) entre batimentos cardíacos consecutivos, relacionados à atuação do SNA sobre o tecido cardíaco. (VANDERLEY et al., 2009). Essas oscilações são esperadas, de modo que refletem a capacidade de adaptação do sistema frente a diferentes estímulos. Dessa forma, uma elevada VFC indica um aspecto positivo, enquanto uma VFC reduzida é definida como uma característica nociva e, quando associada às doenças cardiovasculares, representa um prognóstico clínico comprometedor. (VANDERLEY et al., 2009).

De forma análoga, a Variabilidade da PA (VPA) representa as oscilações que ocorrem nos índices pressóricos. Porém, diferentemente da VFC, quanto maior a VPA, pior é o prognóstico, visto que o ideal é que os níveis tensionais se mantenham o mais próximos da taxa de normalidade, para que supra adequadamente os tecidos. (SOARES e NÓBREGA, 2005).

Atualmente, sabe-se que o estudo da VFC representa uma ferramenta não-invasiva, de fácil manuseio, com baixo custo, alta reprodutibilidade e grande aplicabilidade científica e clínica, fornecendo dados relevantes que caracterizam o funcionamento do sistema cardiovascular. (DE ANGELIS, SANTOS e IRIGOEN, 2004; VANDERLEY et al., 2009).

Para análise da VFC, foram desenvolvidos métodos capazes de identificar e caracterizar os índices do SNA atuantes sobre o sistema cardiovascular. Esses métodos são divididos entre métodos lineares e não lineares.

Os métodos lineares são, por sua vez, divididos em análises no domínio do tempo e da frequência. Vanderley e colaboradores (2009), em uma revisão sistemática, definiram a análise no domínio do tempo como a medida, em milissegundos (ms), de cada intervalo entre dois batimentos sinusais consecutivos. Para mensuração, são

utilizados métodos estatísticos ou geométricos para se indicar as flutuações na duração dos ciclos cardíacos.

No domínio da frequência realiza-se a análise da densidade de potência espectral, fornecendo informações básicas sobre como cada faixa de potência se distribui em função da frequência. (TASK FORCE, 1994). Para isso, cada espectro é decomposto em uma faixa de frequência pré-determinada (componentes oscilatórios fundamentais), associada à atuação de cada um dos componentes do SNA. De acordo com Barbosa Neto e colaboradores (2013) e Vanderley e equipe (2009), os principais componentes oscilatórios e seus respectivos valores de frequência em ratos (que compuseram a amostra deste estudo) são:

- a) Componente de alta frequência (*High-frequency* - HF): com variação entre 0,75 e 2,5 Hz; é associado à influência dos ciclos respiratórios e a atuação do nervo vago sobre o coração;
- b) Componente de baixa frequência (*Low-frequency* – LF): com variação entre 0,25 e 0,75 Hz; associado predominantemente ao componente simpático;
- c) Componente de muito baixa frequência (*Very Low-frequency* – VLF): variação entre 0,01 e 0,25 Hz; com explicação fisiológica ainda obscura, mas há indícios de relação com o sistema renina-angiotensina-aldosterona, ao tônus vasomotor periférico e à termorregulação.

Para se obter os índices espectrais, uma sequência de softwares específicos, desenvolvidos para essa finalidade, são utilizados e constroem o sinal denominado tacograma, que fornece a oscilação dos intervalos em função do tempo. Este sinal é processado por algoritmos matemáticos e, por fim, se obtém a estimativa das potências espectrais. A partir destes valores, é possível identificar o perfil autonômico. (VANDERLEY et al., 2009).

Existem inúmeros estudos relevantes que utilizaram a análise linear da VFC, porém atualmente, os métodos não lineares têm se destacado, por respeitar a característica complexa inerente aos sistemas fisiológicos e seu comportamento não linear. Dentre os métodos não lineares, podemos destacar: função de correlação, expoente de Hurst, dimensão fractal, expoente de Lyapunov e a análise simbólica. (TASK FORCE, 1994; VANDERLEY et al., 2009). No presente estudo, utilizamos o método linear de análise da VFC e da VPA.

## 2.2. PRESSÃO ARTERIAL

A pressão corresponde a uma variável física definida por uma relação entre uma força aplicada sobre uma unidade de área. A PA, portanto, depende também de fatores físicos, como o débito cardíaco (DC) – volume sanguíneo ejetado do ventrículo esquerdo por minuto – e a resistência vascular periférica (RVP), representando a capacitância da circulação. Resumidamente, a PA é definida pelo produto entre o DC e a RVP. Por sua vez, cada uma dessas variáveis é influenciada por outros fatores, caracterizando assim o aspecto multifatorial e complexo da manutenção e da variação da PA. (CAMPOS JÚNIOR, OLIVEIRA-SALES e BERGAMASHI, 2011).

A manutenção da faixa de oscilação da PA dentro de limites estreitos reflete a necessidade de manter adequada a taxa de perfusão tecidual e, ao mesmo tempo, manter a homeostase corporal, estando o indivíduo em repouso ou desempenhando diferentes atividades. Quando esses limites são ultrapassados, várias são as consequências sistêmicas, sendo que as lesões em órgãos-alvo, como encéfalo, rins e coração, são as mais evidenciadas. (KUMAR, ABBAS e FAUSTO, 2010).

O controle da PA depende de mecanismos complexos e interrelacionados, que são responsáveis por ajustes adequados da FC, do tônus vascular e da contratilidade cardíaca, elaborando uma resposta ótima às necessidades orgânicas momento a momento. Esses ajustes são didaticamente classificados em três grupos, caracterizados de acordo com o tempo de resposta para a determinação das oscilações da PA: mecanismos de regulação em curto prazo; mecanismos de regulação em médio prazo e mecanismos de regulação em longo prazo. (CAMPOS JÚNIOR, OLIVEIRA-SALES e BERGAMASHI, 2011).

### 2.2.1. Controle em curto prazo da PA

Os mecanismos neurais, dependentes, sobretudo, do SNA, são considerados mecanismos de regulação em curto prazo. O SNA é capaz de interferir nos dois principais determinantes da PA, o DC e a RVP. Os dois braços do SNA (SNS e SNP) atuam de maneira antagônica e complementar na tentativa de controlar a PA, agindo sobre essas variáveis, principalmente através do controle barorreflexo arterial.

Segundo Santos e colaboradores (2010), o controle barorreflexo é o principal mecanismo de controle neural da PA. A deformação dos pressorreceptores arteriais,

localizados na camada adventícia do arco aórtico e na bifurcação das carótidas, é suficiente para desencadear a ativação do reflexo. Esses receptores são terminações nervosas livres e sensíveis que se ramificam pela parede do vaso, favorecendo sua função de receptores mecânicos. O estímulo mecânico propiciado pela deformação do vaso é transformado em sinal elétrico por canais iônicos de sódio e cálcio ( $\text{Na}^+$  e  $\text{Ca}^{2+}$ , respectivamente) sensíveis à deformação. Ao atingir o limiar de despolarização, abre-se, então, canais de  $\text{Na}^+$  e potássio ( $\text{K}^+$ ), gerando o potencial de ação ao longo das fibras aferentes. (GUYTON e HALL, 2006; SANTOS et al., 2010).

O potencial de ação gerado atinge o sistema nervoso central (SNC), integrando as informações no núcleo do trato solitário (NTS), após trafegar através dos nervos depressor aórtico ou sinusal, que se unem aos nervos vago e glossofaríngeo, respectivamente. (SANTOS et al., 2010).

Ainda de acordo com Santos e colaboradores (2010), quando há elevação nos valores da PA, ocorre a distensão da parede do vaso e essa informação é levada ao NTS. Quando essa região é estimulada, há um aumento do tônus parassimpático, caracterizada pela ativação do núcleo dorsal motor do vago e do núcleo ambíguo, reduzindo o cronotropismo cardíaco. Simultaneamente, há a estimulação do bulbo ventrolateral caudal, inibindo o bulbo ventrolateral rostral, levando à redução do tônus simpático no coração e nos vasos. Esse fato leva a uma redução adicional da frequência e da contratilidade cardíaca.

A incidência de uma queda na PA desencadearia um processo contrário, em que haveria um aumento do tônus simpático, favorecendo o aumento da frequência e da contratilidade cardíaca, e a redução do tônus vagal, promovendo o aumento reflexo da PA.

Para exemplificar, Stanton e Koeppen (2009) descrevem o reflexo barorreceptor ressaltando que variações súbitas da PA originam respostas inversas da FC, sendo que essa resposta antagônica é mais relevante e otimizada na faixa intermediária da PA. Quando as oscilações levam a PA para uma faixa inferior à média, a atividade simpática apresenta-se intensa, enquanto a atividade parassimpática é menos pronunciada, ou, segundo os autores, “virtualmente ausente”. Quando a PA se apresenta em uma faixa acima da intermediária, ocorre o inverso, em que a ativação vagal é intensa enquanto a simpática está minimizada.

Apesar de o controle barorreflexo da PA ser o principal, existem outros importantes reflexos que contribuem para este controle. O controle reflexo cardiopulmonar é outro reflexo mecânico, iniciado pela percepção de alterações hemodinâmicas por seus receptores presentes nos átrios, ventrículos, coronárias, pericárdio, artéria pulmonar e junção da cava e veias pulmonares com os átrios. Em conjunto, esses receptores receberam o nome de receptores cardiopulmonares. (SANTOS et al., 2010). Sabe-se que, além dos mecanorreceptores constituintes desse mecanismo, há terminações quimiossensíveis, que são excitadas também por alterações metabólicas, gerando uma resposta reflexa semelhante à barorreflexa. (SANTOS et al., 2010; GUYTON e HALL, 2006). Além de sua influência no controle em curto prazo da PA, é conhecida sua importância na regulação da resistência vascular nos rins, influenciando o fluxo sanguíneo renal e conseqüentemente, o controle em longo prazo da PA. (SANTOS et al., 2010).

O controle quimiorreflexo constitui um terceiro mecanismo de controle em curto prazo da PA, caracterizado por regular a resposta ventilatória e hemodinâmica durante mudanças na pressão parcial de oxigênio e de dióxido de carbono. (SANTOS et al., 2010). Segundo a literatura, os quimiorreceptores, presentes nos corpos carotídeos e aórticos, são abundantemente vascularizados e possuem maior sensibilidade à redução da pressão parcial de oxigênio, caracterizando o quadro de hipóxia. (CAMPAGNOLE-SANTOS e HAIBARA, 2001; SANTOS et al., 2010).

### **2.2.2. Controle em médio prazo da PA**

Os mecanismos humorais são os responsáveis pelo controle em médio prazo da PA, representado, principalmente, pelo Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA).

Nesse processo, inicialmente há a liberação do angiotensinogênio pelo fígado, que é clivado pela enzima renina na circulação. A renina transforma o angiotensinogênio em angiotensina I que, por sua vez, sofre a ação da enzima conversora de angiotensina (ECA) e origina a angiotensina II. Essa substância é considerada o principal agente efetor do SRAA (CAMPOS JÚNIOR, OLIVEIRA-SALES e BERGAMASHI, 2011), e atuará sobre receptores específicos de membrana – AT<sub>1</sub> e AT<sub>2</sub>.

As ações da angiotensina relacionadas aos receptores  $AT_1$  são melhor determinadas na literatura provocando ações cardiovasculares (vasoconstrição, aumento da contratilidade cardíaca e, conseqüentemente, aumento da PA), renais (reabsorção tubular de sódio) e centrais (aumento da estimulação simpática). (CAMPOS JÚNIOR, OLIVEIRA-SALES e BERGAMASHI, 2011). Dessa forma, é possível identificar a angiotensina II como potencial para amplificar as ações do sistema simpático, tanto de forma central como periférica.

### **2.2.3. Controle em longo prazo da PA**

Em longo prazo, o controle é desempenhado pela função renal, que adequa os níveis tensionais hemodinâmicos alterando as taxas de excreção de água e sódio. É considerado um mecanismo de ação lenta, porém, bastante eficaz em adequar o volume corporal e, em conseqüência, a PA. (GUYTON e HALL, 2006).

A influência da atuação dos rins no controle dos níveis pressóricos está relacionada ao DC, determinado pela volemia e, dessa forma, pela concentração de sódio no organismo. Sendo assim, a taxa de filtração glomerular influencia o volume sanguíneo circulante. Como exemplo desta relação, podemos explicitar que quando há redução no ritmo de filtração, há um aumento na retenção de sódio e água nos túbulos renais, originando altas taxas do volume sanguíneo e conseqüentemente, do DC que, por sua vez, elevaria os níveis tensionais da PA. (KONRADIN, 2011).

## **2.3. HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA (HAS)**

Quando os mecanismos orgânicos complexos não conseguem manter o nível da PA dentro dos limites fisiológicos pré-estabelecidos, favorecendo a elevação e a manutenção em um alto nível da PA é constituída a Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS). (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2012).

Pode ser definida como uma doença complexa, poligênica e multifatorial, em que estão presentes anormalidades nos mecanismos de controle da PA, elevando seus níveis basais. (VICTOR, 2012).

Atualmente, sabe-se que HAS é um dos mais importantes fatores de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares. (NOBRE, MOURA JÚNIOR e

COELHO, 2005; VICTOR, 2012). E, apesar da evolução do conhecimento a respeito da doença nos últimos anos, ainda há certa dificuldade para se estabelecer limites aceitáveis e coerentes com a população em geral para se definir o quadro de HAS. Segundo a OMS (1999), uma PA sistólica (PAS) entre 140 e 149 mmHg e uma diastólica (PAD) entre 90 e 94 mmHg seriam os valores limítrofes para que se estabeleça a manifestação da HAS. Nobre, Moura Júnior e Coelho (2005) destacam, ainda, que o risco cardiovascular é aumentado proporcionalmente à medida em que as pressões sistólicas e diastólicas se distanciam do valores de 120 e 80 mmHg, respectivamente. Além disso, deve se levar em conta a presença de outros fatores de risco agregados, através de uma visão global de um indivíduo com elevação dos níveis da PA.

### **2.3.1 Hipertensão Arterial Primária**

O quadro complexo e multifatorial da HAS faz com que, em muitos casos, se torne difícil estabelecer a origem da manutenção dos níveis pressóricos elevados. Nesses casos, são usadas as terminações hipertensão arterial essencial, primária ou idiopática, prevalecendo o conceito de que se trata de uma síndrome multicausal. Cerca de 95% dos indivíduos hipertensos ficam classificados nessa categoria. (NOBRE, MOURA JÚNIOR e COELHO, 2005).

A característica multicausal da hipertensão primária faz com que ela se divida em três subgrupos hemodinâmicos que variam de acordo com a faixa etária. (VICTOR, 2012). Segundo esse autor, o primeiro subtipo é caracterizado por uma hipertensão sistólica em adultos jovens (17-25 anos), comumente causadas por uma hiperatividade simpática, refletindo no aumento do DC e consequente esclerose aórtica. Na hiperatividade simpática, a característica mais marcante, que pode ser desencadeada de forma central ou periférica, é representada pela não ativação de estímulos neurais inibitórios (barorreceptores, por exemplo) e pela ativação de estímulos excitatórios (aferentes renais e quimiorreceptores carotídeos). (VICTOR, 2012).

Na divisão do autor, o segundo subtipo é referente à hipertensão diastólica na meia idade (30-50 anos). Nesse caso, a pressão sistólica pode estar normal ou também elevada, padrão que constitui a hipertensão primária clássica. É caracterizada por uma elevação da RVP associada a um DC insuficiente. Victor (2012) ressalta ainda que essa



elevação na resistência vascular é ocasionada por um *drive* neuro humoral exacerbado associado à reação vascular ao aumento do volume plasmático presente nesses indivíduos, ocasionados por um prejuízo na habilidade renal de excretar sódio adequadamente.

O último subtipo é caracterizado pela presença de níveis elevados da PAS de forma isolada em adultos a partir de 55 anos. Com a idade, ocorre um enrijecimento da artéria aorta pelo acúmulo de colágeno em sua estrutura, o que ser a causa da elevação da PAS sem o aumento da PAD simultaneamente. (VICTOR, 2012).

Em geral, as alterações vasculares compõem um importante mecanismo na gênese e na progressão da hipertensão. Através de ciclos de disfunções endoteliais, caracterizados pelo prejuízo na liberação de fatores vasodilatadores e incremento na liberação de fatores vasoconstritores, pró-inflamatórios e pró-trombóticos; e remodelamento dos vasos, o quadro hipertensivo pode ser perpetuado. (GOESSLER e POLITO, 2012; KOZAKOVA, FERRANINI e PALOMBO, 2003; VICTOR, 2012).

O mecanismo hormonal de controle da PA também pode estar prejudicado e compor um importante meio para a ocorrência da HAS. No SRAA, a interação da angiotensina II com a proteína G associada ao receptor AT<sub>1</sub> ativa diferentes processos celulares que podem levar ao aumento dos níveis pressóricos. A ocorrência desses processos estabelece o quadro hipertensivo e pode acelerar o dano em órgãos-alvo, por exemplo. Dentre esses processos, são citados na literatura vasoconstrição, geração de espécies reativas de oxigênio, inflamação vascular e remodelação cardíaca e vascular. (GOESSLER e POLITO, 2012; VICTOR, 2012).

### **2.3.2. Hipertensão Arterial Secundária**

A menor parcela, correspondente a cerca de 5%, desenvolve a HAS a partir de condições pré-existent e potencialmente curáveis, caracterizando o quadro de hipertensão arterial secundária.

As doenças renais compõem o principal grupo de causas do desenvolvimento da HAS secundária, mas existem outros quadros que culminam na elevação crônica dos níveis pressóricos e suas consequências. Dentre outras possíveis causa, destacam-se as alterações endócrinas. (AGARWALL et al., 2012; SANJULIANNI, 2002; VICTOR, 2012).

Segundo Konradin (2011), existem duas formas fundamentais de hipertensão arterial por doenças renais: a hipertensão renovascular e a renoparenquimatosa. No primeiro caso, o aumento dos níveis pressóricos ocorre em decorrência da estenose da artéria renal por aterosclerose, displasia fibromuscular, trombose, vasculite ou compressão extrínseca, levando a um aumento precoce nos níveis de renina e angiotensina II, elevando os níveis da PA. O segundo caso está associado às doenças renais crônicas como glomerulonefrites, doença policística, nefropatia diabética e insuficiência renal, em que ocorre uma degeneração progressiva do parênquima renal.

As causas endócrinas associam-se frequentemente às doenças e síndromes que apresentam características que levam ao aumento da PA. Dentre estes casos, destacam-se o hiperaldosteronismo primário, em que há um adenoma no córtex da suprarrenal, produzindo mineralocorticoides, levando à retenção de sódio e água; e a Síndrome de Cushing, em que se verifica um excesso de glicocorticoides e, eventualmente, de mineralocorticoides, elevando os níveis pressóricos pelo mesmo mecanismo do primeiro caso. (KONRADIN, 2011).

Hipertensão de origem neurogênica também representa importante parcela de ocorrência da doença, e se apresenta como um quadro variado. Alterações nos barorreceptores, situações de estresse e presença de hipertensão intracraniana estão entre as principais causas relacionadas. (KONRADIN, 2011; CERONI et al., 2009).

É comum que, em estágios iniciais da doença (primária ou secundária), a sintomatologia não seja identificada claramente, caracterizando-se como uma doença silenciosa, sem evidenciar alterações nas funções cardiovasculares. A manutenção crônica de altos níveis pressóricos é a responsável pelo surgimento de alterações perceptíveis, decorrentes de mecanismos compensatórios, como a hipertrofia ventricular ou danos vasculares. Por esse motivo, se faz importante a análise dos mecanismos fisiopatológicos da doença, que possibilitam a identificação da mudança precoce das alterações sutis para os níveis de hipertensão. (CAMPAGNOLE-SANTOS e HAIBARA, 2001; NEGRÃO e RONDON, 2001). Dessa forma, a maior relevância de se identificar e controlar a HAS reside na redução de suas complicações e comorbidades.

#### 2. 4. MODELO ANIMAL PARA HAS – SHR

Para avaliação dos mecanismos fisiopatológicos que caracterizam a HAS, é necessária a seleção de modelos adequados. Nesse aspecto, a utilização de SHR tem se destacado. A linhagem destes animais foi isolada a partir da terceira geração pós-cruzamento entre ratos Wistar que apresentaram HAS e seu controle normotenso, Wistar-Kyoto, em 1963, em experimento original de Okamoto e Aoki (1963). A partir deste cruzamento, todos os ratos descendentes apresentaram índices pressóricos cronicamente elevados. Outros autores descreveram a ocorrência da HAS nesse modelo, determinando que a manifestação ocorra a partir da quarta semana de vida, apresentando o quadro hipertensivo bem estabelecido entre a sétima e a décima quinta semanas. Entre a vigésima e a vigésima oitava semana, os níveis pressóricos se estabilizam, formando um platô. Até um ano e meio de vida, esse platô é mantido e, a partir de então, é frequente a ocorrência de insuficiência cardíaca, relacionada a uma alta taxa de mortalidade entre os animais. (ABATE, 2011; DORNAS e SILVA, 2011; OKAMOTO e AOKI, 1963; YEN et al., 1974.)

Dornas e Silva (2011), em um estudo de revisão, ressaltaram a semelhança entre a HAS desenvolvida nos SHRs quando comparadas ao quadro hipertensivo em humanos, destacando que o início é espontâneo, sem intervenção fisiológica, farmacológica ou cirúrgica, mas é perceptível uma influência ambiental na manifestação do quadro.

Em SHR, os estágios iniciais da HAS são caracterizados pela elevação do DC, sem o aumento da RVP. Com a progressão da doença até a estabilização em elevados níveis pressóricos, o DC retorna a valores basais e as alterações vasculares previamente instaladas desencadeiam o aumento da RVP. (DORNAS e SILVA, 2011).

## 2. 5. HAS E TREINAMENTO FÍSICO

O exercício físico crônico tem se estabelecido como um importante tratamento não-farmacológico no controle da HAS, atuando especialmente sobre as alterações do SNA e evidenciando controle e adequação dos níveis pressóricos em diversos estudos. É bem determinado o fato de que o treinamento físico atenua a incidência de fatores de risco para doenças cardiovasculares, sendo que sua importância no controle da PA é um dos mais marcantes. (GARCIARENA et al., 2009; PESCATELLO et al., 2004).

Atualmente, é possível associar o treinamento físico a inúmeras alterações favoráveis no sistema cardiovascular em indivíduos hipertensos, como a redução da FC basal e o remodelamento cardíaco; predominância de fatores vasodilatadores sobre vasoconstrictores; neoformação de capilares e vênulas nos músculos trabalhados. (AMARAL et al., 2008; COIMBRA et al., 2008; VERAS-SILVA et al., 1997).

Negrão e Rondon desenvolveram uma série de estudos a cerca dos efeitos agudos e crônicos do exercício físico na PA, assim como dos mecanismos determinantes desses efeitos do exercício nos níveis pressóricos.

Em relação aos efeitos agudos do exercício físico, esses autores e seus colaboradores encontraram que, de forma independente da intensidade do exercício físico, há uma redução dos níveis pressóricos pós-sessão, que pode perdurar por noventa minutos, tendo relevância clínica, já que esses achados também foram encontrados em humanos em estudos posteriores. (FORJAZ et al., 1998). Diferenças foram encontradas em relação ao tempo da sessão de exercícios, sendo que sessões de 40 minutos apresentavam uma redução da PA quando comparada a uma sessão de 20 minutos. (FORJAZ et al., 1998; LATERZA, RONDON e NEGRÃO, 2007; NEGRÃO e RONDON, 2001).

Apesar das evidências favoráveis relacionadas ao efeito pós-exercício físico na PA, os principais benefícios são em relação ao efeito em longo prazo, que promove adaptações autonômicas e hemodinâmicas favoráveis ao sistema cardiovascular, de grande relevância clínica para indivíduos hipertensos. Atualmente, esses benefícios estão bem determinados na literatura científica. (LATERZA, RONDON e NEGRÃO, 2007; NEGRÃO e RONDON, 2001).

Dentre as principais adaptações promovidas pelo treinamento físico no sistema cardiovascular destacam-se a redução do DC e da FC de repouso (VÉRAS-SILVA et al., 1997); a redução da RVP (GANDO et al., 2010; THIJSEN et al., 2010); a adequação da sensibilidade dos reflexos cardiovasculares, determinante do índice de mortalidade em doenças cardiovasculares (MORTARA et al., 1997; KRIEGER, 1989); o aumento da atividade aferente pressorreceptora a variações da PA (BRUM et al., 2000); a redução da atividade simpática (COIMBRA et al., 2008; NEGRÃO e RONDON, 2001). Essas adaptações constituem as razões para a redução da PA após submissão a um protocolo de treinamento físico.

Em estudos com animais, essas adaptações também são evidenciadas, como no estudo de Medeiros e colaboradores, 2004, que avaliou os efeitos de um protocolo de natação em ratos Wistar quanto à influência vagal e simpática em parâmetros cardiovasculares. Ao final do protocolo, foi identificada redução da FC de repouso, associada ao aumento da ação vagal cardíaca nos animais treinados. Esses dados sugerem grande importância clínica, na prevenção de eventos cardiovasculares e no aumento da expectativa de vida.

Ao analisarmos as adaptações promovidas pelo treinamento físico, podemos observar a importância da modulação adequada da resposta do SNA e sua atuação simpática. Laterza, Rondon e Negrão (2007), em uma revisão sistemática destacaram que, apesar de ainda não ser totalmente elucidado o mecanismo hipotensor do treinamento físico frente à modulação neural em indivíduos hipertensos, sabe-se que há uma redução da atividade simpática. Para exemplificar a influência do modelo neural, estudos com ratos espontaneamente hipertensos evidenciaram que a redução dos níveis pressóricos pós-treinamento físico foi decorrente da diminuição do DC nesses animais. Essa redução foi, então, associada à redução da FC basal e relacionada a uma menor ativação simpática. (GAVA et al., 1995). Porém, o mecanismo que possibilita essa menor atuação simpática ainda não é totalmente conhecido. Estudos sugerem que essa ocorrência é possível devido a uma adequação do controle quimiorreflexo (LIU et al., 2000); à reestruturação da plasticidade neural, em que neurônios do centro locomotor e do centro cardiorrespiratório cerebral se remodelaram com o treinamento físico (ICHIYAMA et al., 2002; NELSON et al., 2005); e a restauração da sensibilidade barorreflexa arterial (LATERZA, RONDON e NEGRÃO, 2007).

Os efeitos do treinamento físico sobre as comorbidades relacionadas à HAS também são amplamente estudados. Dentre estas, as análises dos efeitos do treinamento sobre a função e a morfologia renal são relevantes. Em estudo recente, Agarwal e colaboradores (2012) avaliaram o efeito do treinamento físico em ratos espontaneamente hipertensos (SHR) e ratos normotensos Wistar-Kyoto (WKY) na função e na estrutura renal. Após 16 semanas de treinamento, os efeitos da HAS foram suavizados, prevenindo os efeitos inflamatórios da doença; preveniu o aumento dos níveis circulantes de angiotensina II e preservou a estrutura e a função renal em SHRs.

Em outro estudo, Barbosa Neto e colaboradores (2013) observaram redução dos níveis pressóricos, menor atividade simpática, aumento do tônus vagal e redução do

número de glomérulos escleróticos em rins de animais hipertensos após serem submetidos ao treinamento físico. Mais uma vez, foi evidenciada a eficácia do exercício físico crônico como alternativa não-farmacológica para o tratamento da HAS.

No entanto, hoje também está claro que essas alterações benéficas dependem das características inerentes à prescrição do exercício físico, como a intensidade, a duração e o tipo de exercício estabelecido.

Quanto à intensidade ideal, a maioria dos estudos preconizam atividades de baixa a moderada intensidade, em que já são evidenciadas reduções significativas dos níveis pressóricos basais. (NEGRÃO e RONDON, 2001). Nessa linha, Garcia-Pinto e colaboradores (2011) verificaram experimentalmente que atividade física de baixa intensidade é suficiente para melhorar, também, a função renal de indivíduos hipertensos. A influência na função renal é de extrema relevância, visto que as doenças renais constituem uma das principais comorbidades associadas à HAS, deteriorando o prognóstico do indivíduo.

Para avaliar o efeito do exercício na HAS, algumas drogas podem ser usadas, como a tiramina, que apresenta ação simpatomimética e pode simular a resposta simpática e evidenciar o resultado alcançado por um protocolo de treinamento físico sobre o SNA simpático.

## 2. 6. TIRAMINA E AVALIAÇÃO DA RVP

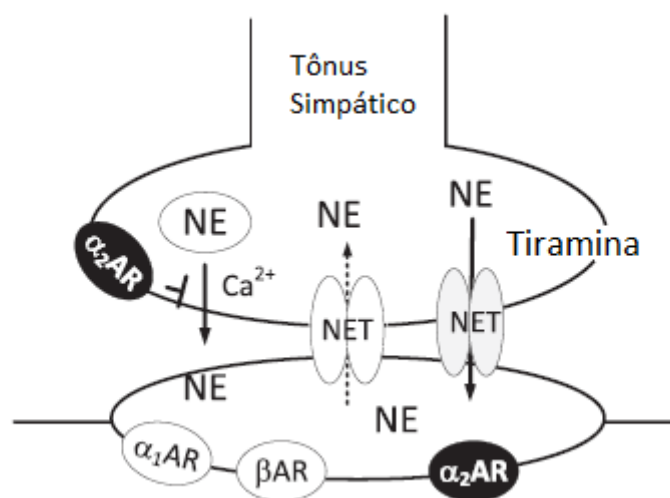
De forma geral, o achado hemodinâmico típico na hipertensão é o aumento da RVP, já que o DC elevado, mesmo que responsável pela elevação inicial dos níveis pressóricos, frequentemente não se mantém. (CAMPOS JÚNIOR, OLIVEIRA-SALES e BERGAMASHI, 2011). Sendo assim, a análise dos mecanismos que influenciam a RVP se faz relevante.

O tônus simpático elevado é uma característica importante no início e manutenção da HAS, verificado tanto em estudos com animais quanto em estudos com humanos. E uma das características identificadas que possibilitam esse tônus aumentado é uma falha na inibição da liberação de catecolaminas, como a norepinefrina (NE), contribuindo, assim, para a hiperatividade simpática. (ESLER, 2010).

A NE, das terminações nervosas simpáticas, é liberada na fenda sináptica no momento do estímulo, ativando  $\alpha$  receptores pós-sinápticos, que vão determinar as

respostas desencadeadas, como a vasoconstrição. Parte dela se liga a receptores pré-sinápticos responsáveis por modular a liberação desse neurotransmissor. A sinalização termina quando há recaptção da NE para dentro das vesículas nervosas através dos transportadores de NE (NETs). (BERG e JENSEN, 2013). Dessa forma, a inibição da recaptção da NE pelo NET pode ser uma forma indireta de simular a hiperatividade simpática, característica da HAS.

A tiramina, (cloridrato de tiramina – Sigma Aldrich), é uma amina de ação simpatomimética indireta, já que atua ativando a liberação de NE estimulando o transporte reverso dos NETs. (BERG, PIERCEY e JENSEN, 2010; MANDELA e ORDWAY, 2006). Tem sido utilizada como ferramenta para compreensão da fisiopatologia da regulação do sistema cardiovascular pelo SNA (figura 1).



**Figura 1** - Liberação de Norepinefrina (NE) na fenda sináptica e ação da tiramina. (Adaptado de Berg e Jensen, 2013). Liberação vesicular de NE é estimulada pelo Ca<sup>2+</sup> e inibida pelos adrenoceptores α<sub>2</sub>. Após liberação, a NE é recaptada pelos Transportadores de NE (NETs). A recaptção de NE pode ser revertida pela tiramina, fazendo com que os NETs liberem NE, simulando uma ativação simpática e aumentando o influxo de NE. (α<sub>1</sub>AR = Adrenoceptor α<sub>1</sub>; β<sub>1</sub>AR = Adrenoceptor β<sub>1</sub>).

Na literatura, foram evidenciados efeitos sistêmicos em decorrência da administração endovenosa da tiramina. Com sua ação simpatomimética, estudos evidenciaram aumento da FC, da RVP e da PA. (BERG e JENSEN, 2013; BERG, PIERCEY e JENSEN, 2010; JACOB et al., 2005; MECK et al., 2003; COHN, 1965).

Observando a literatura, a tiramina tem sido utilizada como ferramenta necessária para se estudar parâmetros cardiovasculares em diferentes situações. Berg e

Jensen (2013), Berg (2013, 2005), Berg, Piercey e Jensen (2010) e Lais, Shaeffer e Brody (1974), por exemplo, utilizaram a droga para avaliar a resposta do sistema cardiovascular a uma descarga simpática em ratos espontaneamente hipertensos, comparando a resposta a ratos normotensos. Os resultados obtidos possibilitaram elucidar mecanismos envolvidos na fisiopatologia da hipertensão arterial. No estudo de Wilkins e colaboradores (2006), a droga foi utilizada para avaliar a atividade vasoconstritora durante o exercício e a necessidade de suprimento sanguíneo durante o exercício físico, tornando possível a verificação deste mecanismo de ação.

Desse modo, podemos perceber a versatilidade do uso da tiramina, como substância simpatomimética, que possibilita a investigação de variados e importantes processos fisiológicos desencadeáveis por ação do SNS. Estes estudos, recentes e clássicos, atestam, então, a eficácia da tiramina como instrumento de avaliação do sistema cardiovascular.

Ao analisar os parâmetros investigados e as respostas obtidas por estudos na área, podemos pensar em uma ação predominantemente vascular para a tiramina. Ela atua aumentando a RVP, pela característica vasoconstritora da NE ao estimular os  $\alpha$ -adrenorreceptores que, associado à redução da condutância vascular, leva à redução do fluxo sanguíneo. O aumento da RVP promove a elevação dos níveis da PA. (BERG e JENSEN, 2013; BERG, 2013; BERG, 2005; JACOB et al., 2005; TSCHAKOVSKY et al., 2002).

Como padrão de uma estimulação adrenérgica, seria esperado encontrar ainda o aumento da FC após infusão da tiramina. Essa foi a resposta encontrada por Jacob e colaboradores (2005), Ruble e colaboradores (2002) e por Cohn (1965) em seus estudos. Porém, alguns artigos que avaliaram essa variável encontraram um padrão bradicárdico como resposta à tiramina. (BERG E JENSEN, 2013; BERG, 2013; BERG, PIERCEY E JENSEN, 2010). Esses autores justificaram que a redução da FC após a infusão da tiramina ocorreu em decorrência da atuação barorreflexa, na tentativa de reduzir os níveis pressóricos, elevados pela droga.

A influência da tiramina no barorreflexo foi investigada no estudo de Moak e colaboradores (2007). Nesse estudo, os autores buscaram analisar se o efeito da droga provocava alterações relacionadas à inervação simpática ou era responsável pela modulação de uma resposta barorreflexa. Ao comparar indivíduos com inervação simpática intacta, mas com resposta reflexa prejudicada, perceberam que apenas nesses



casos não havia aumento do espectro LF (*low frequency*), tradicionalmente associado à resposta adrenérgica. Dessa forma, inferiram que a tiramina, mimetizando uma estimulação simpática, atua apenas ativando o barorreflexo e que as alterações provocadas por essa ação seria consequência desta resposta. Esse fato pode ser associado aos dados encontrados por Berg e Jensen (2013), Berg, (2013) e Berg, Piercey e Jensen (2010), supondo que sua amostra apresentasse resposta barorreflexa adequada.

Sendo assim, é perceptível o valor da tiramina como ferramenta de avaliação da atuação autonômica simpática associado ao comportamento do sistema cardiovascular, sendo relevante sua utilização para avaliar a RVP.

### 3. MÉTODOS

O trabalho foi apresentado à Comissão de Ética no Uso de Animais da Universidade Federal do Triângulo Mineiro e aprovado sob protocolo de número 271.

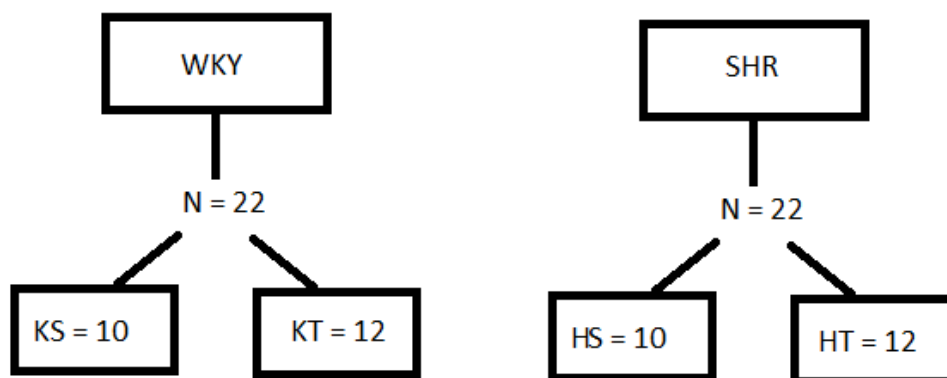
#### 3. 1. SELEÇÃO DOS ANIMAIS E DESENHO EXPERIMENTAL

Para execução do estudo, foram utilizados 44 ratos machos, com peso inicial médio de 374 g (DP = 27,56), e idade média de 48,06 semanas (DP = 0,68). Dentre estes, 22 animais eram espontaneamente hipertensos (SHR) e 22 eram Wistar-Kyoto (WKY), considerados controles para os animais hipertensos. (LAYS, SHAFFER e BRODY, 1974). Os animais envolvidos no estudo foram provenientes de uma mesma linhagem do Biotério da Disciplina de Fisiologia da Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM), onde permaneceram em gaiolas coletivas com até quatro animais. Essas gaiolas eram constituídas por polipropileno autoclavável, com 414 x 344 x 168 mm, com uma tampa (grade) em aço galvanizado com separadores em aço inoxidável.

No biotério, foram mantidos em temperatura ambiente de 22-23°C, umidade de 40-70% e fotoperíodo de 12 horas de claro e 12 horas de escuro, recebendo água e ração padrão *ad libitum*.

Os animais foram distribuídos aleatoriamente em quatro grupos, configurados da seguinte forma (figura 2):

- G1 (WKY-S): 10 animais WKY sedentários;
- G2 (WKY-T): 12 animais WKY treinados;
- G3 (SHR-S): 10 animais SHR sedentários;
- G4 (SHR-T): 12 animais SHR treinados.



**Figura 2** - Distribuição dos grupos. WKY = Ratos Wistar-Kyoto; SHR = Ratos Espontaneamente Hipertensos; n = número de animais que compõem a amostra; KS = WKY sedentários; KT = WKY treinados; HS = SHR sedentário; HT = SHR treinado.

### 3. 2. PROTOCOLO DE TREINAMENTO FÍSICO

Os animais dos grupos treinados foram submetidos a sessões de treinamento físico por natação em uma frequência de cinco vezes por semana em dias consecutivos durante oito semanas. O tempo de treinamento foi progressivo na primeira semana, como mecanismo de adaptação, iniciando com 10 minutos no primeiro dia, finalizando ao quinto dia com 50 minutos. A partir da segunda semana, o tempo permaneceu fixo, sendo de 60 minutos cada sessão, sendo que esse delineamento pode ser observado na tabela 1.

**Tabela 1** – Delineamento do protocolo de treinamento. (Adaptado LANCHÁ JÚNIOR, 1991).

Semana	1	2	3	4	5	6	7	8
<b>Duração da sessão (min)</b>	10 à 50 minutos	60 minutos	60 minutos	60 minutos	60 minutos	60 minutos	60 minutos	60 minutos
<b>Carga (%)</b>	-	-	1%	2%	3%	4%	5%	5%

Foi imposta uma sobrecarga de intensidade, calculada de acordo com o peso inicial dos animais. A sobrecarga foi imposta de forma progressiva, iniciando com 1%,

aumentando gradativamente para 5% desse peso (tabela 1). Esse protocolo de natação foi previamente caracterizado de baixa a moderada intensidade e longa duração, capaz de otimizar a capacidade oxidativa muscular. (MEDEIROS et al, 2004; MEDEIROS et al, 2000; LANCHÁ JÚNIOR, 1991).

O peso foi confeccionado manualmente pela equipe de pesquisadores envolvidos no estudo, e consistiu no agrupamento de chumbos de pesos variados, envoltos em um pequeno saco plástico atado a um elástico de borracha que, posteriormente, eram pesados em uma balança de precisão para atestar o uso adequado da sobrecarga. Os pesos eram posicionados no terço proximal da cauda dos animais, evitando-se que ficassem apertados a ponto de cessar o fluxo sanguíneo local, ou que causassem incômodo ao animal. Ao final da quarta semana foi realizada nova pesagem para readequação das cargas, quando necessário.

O protocolo de natação foi executado em um tanque de vidro, cujas dimensões correspondem a 100 cm x 50 cm x 60 cm, contendo água aquecida em  $30^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$  a uma profundidade de 40 cm, suficiente para evitar que os animais apoiassem a cauda no fundo do mesmo. Durante as sessões de treinamento, cada animal foi colocado em subáreas individuais para evitar estresse e afogamento decorrentes do acúmulo de animais em um mesmo local (Figuras 3a e 3b).



**Figura 3** – Treinamento; 3a e 3b: Imagens do tanque de vidro utilizado para realização do protocolo de natação.

O treinamento físico foi realizado sempre no mesmo período do dia, entre as 14 e as 18 horas, evitando interferência de mudanças no ciclo para os animais.

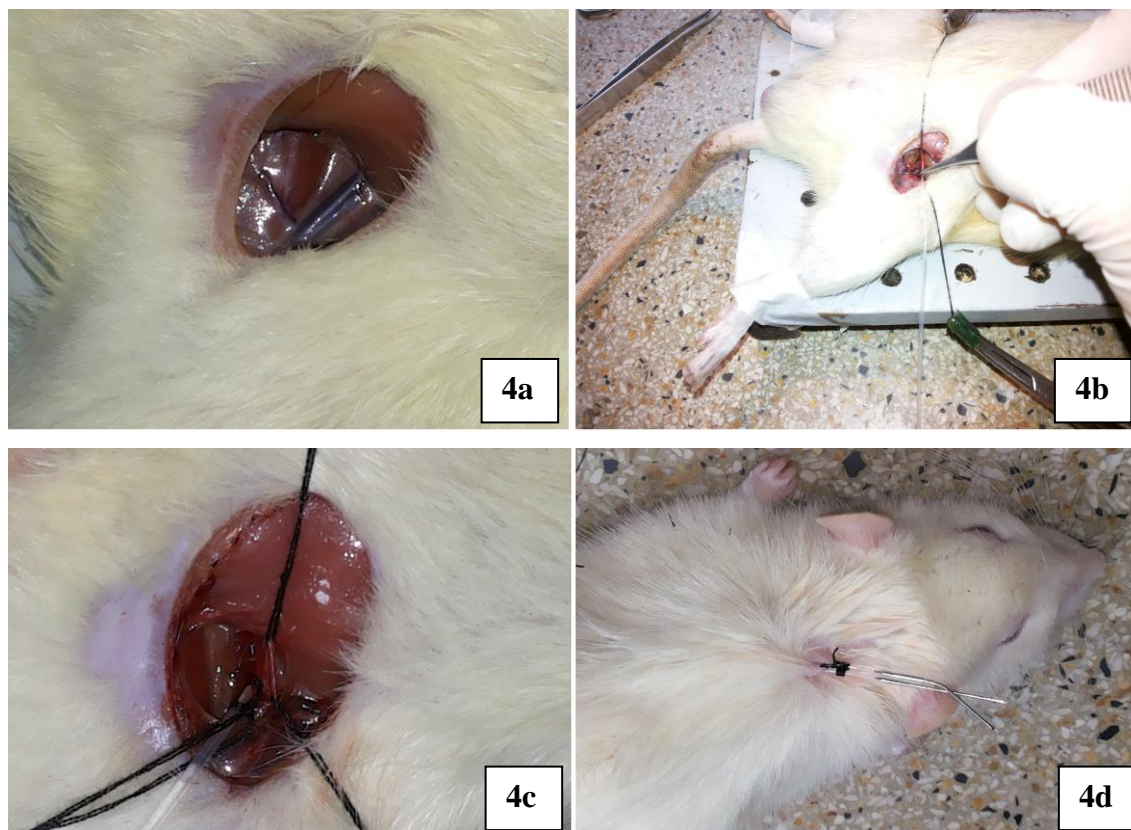
Os animais do grupo sedentário foram levados ao laboratório e colocados no tanque de natação por um período de 30 segundos por uma semana, antes de serem submetidos aos procedimentos experimentais, para efetivar o efeito do treinamento

físico nos grupos treinados e evitar possíveis erros decorrentes das alterações causadas pelo estresse aquático. (Adaptado MEDEIROS et al., 2000).

Após cada sessão de treinamento aquático, os animais foram secados individualmente com toalhas de papel para remover o excesso de água e, em seguida, permaneciam em uma caixa fechada com uma lâmpada de 40 watts por cinco minutos para otimizar a secagem. Após a secagem, eram realocados em suas respectivas caixas.

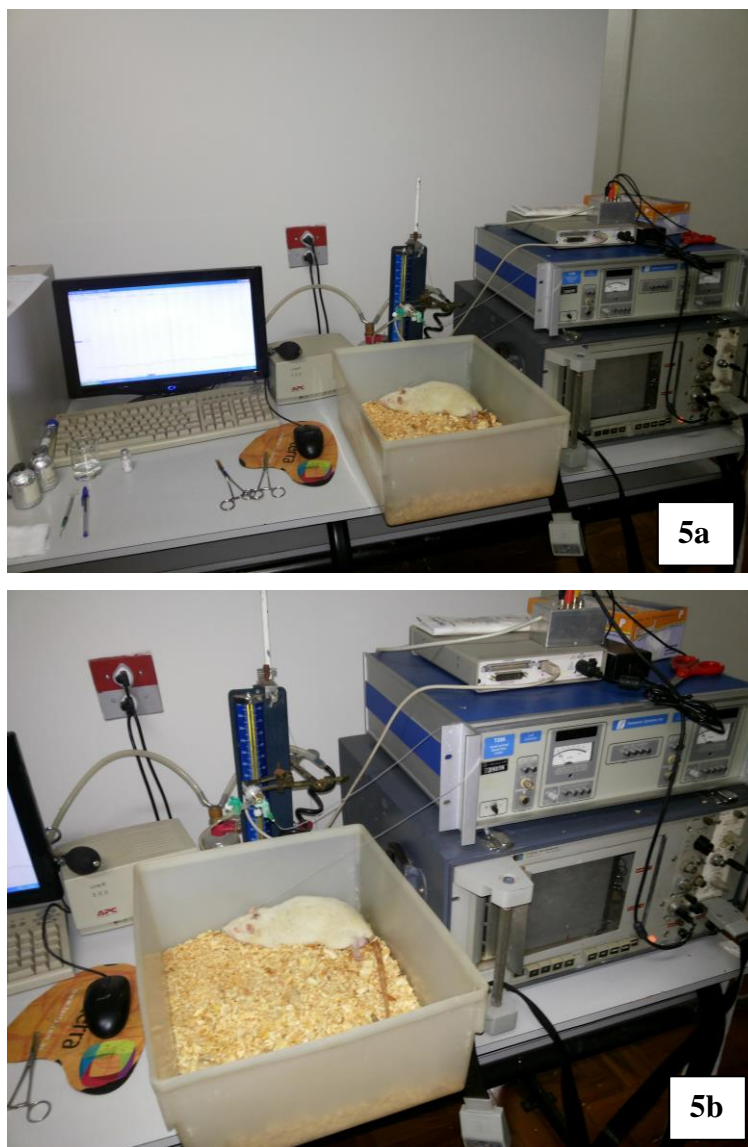
### 3. 3. AVALIAÇÃO DOS PARÂMETROS HEMODINÂMICOS

Ao final da oitava semana de treinamento, dois dias após a última sessão de natação, os animais foram submetidos ao procedimento cirúrgico para canulação da veia e da artéria femoral. Todos os animais foram inicialmente anestesiados com tiopental sódico (40 mg/kg, i.p.). Após a confirmação de que o animal estava sob o efeito da anestesia, foi posicionado em uma mesa apropriada e fixado em decúbito dorsal para o início da cirurgia. Foi realizada tricotomia e abertura do campo cirúrgico, para exposição da artéria e da veia femoral, a serem canuladas (figura 4a). Após dissecação do local e isolamento dos vasos, cateteres de polietileno (PE-10 fundido a uma extensão de PE-50; Clay Adams Brand, Polyethylene Tubing, Becton Dickinson, Sparks) foram introduzidos, primeiramente, na veia femoral esquerda para posterior infusão de drogas, e, em seguida, na artéria femoral esquerda para registro direto da PA (figuras 4b e 4c). Após a canulação, os cateteres foram exteriorizados para a região dorsal dos ratos, a fim de posicioná-los adequadamente para o momento do registro direto dos parâmetros hemodinâmicos (figura 4d).



**Figura 4** – Canulação; 4a: visualização da veia e artéria femoral; 4b: canulação da veia femoral; 4c: veia pós-canulação e destaque da artéria a ser canulada; 4d: visão final com cânulas no dorso do animal.

Após 24 horas de recuperação cirúrgica, o cateter arterial era conectado a um transdutor de PA e a um amplificador de sinais (Model 8805A<sup>®</sup>, Hewlett-Packard, EUA), onde o sinal foi convertido por placa análogo-digital (com frequência de amostragem – 1000 Hz). Em seguida, o sinal foi transferido para um sistema computadorizado de aquisição de dados (Aqdados<sup>®</sup>, Lynx Tec. Eletron. SA, São Paulo, Brasil) e posteriormente armazenado no computador. Durante o registro, os animais permaneceram em uma sala sem ruído, a uma temperatura de 27°C. Após o posicionamento do animal e conexão ao equipamento, eles passaram por um período de adaptação de 15 minutos para, em seguida, serem realizados os registros (figuras 5a e 5b).



**Figura 5** – Laboratório de registro; 5a e 5b: Instalação e conexão do equipamento para registro dos parâmetros hemodinâmicos.

Após o período de adaptação do animal e adequação da captação do sinal, iniciou-se o registro contínuo da PA pulsátil por 30 minutos, para obtenção dos valores basais da PA e FC. Posteriormente, esses valores basais foram utilizados para avaliar a VFC e VPA no domínio do tempo (variância) e no domínio da frequência (análise espectral).

### 3. 4. ANÁLISE DA VARIABILIDADE CARDIOVASCULAR

O sinal de PA, continuamente registrado ao longo do protocolo, foi processado por software específico (PRE 24), gerando séries temporais batimento-a-batimento de



intervalo de pulso (IP), PAS e PAD. A variância dos valores de IP, PAS e PAD dentro do período basal foi tomada como um índice de variabilidade no domínio do tempo.

A variabilidade do IP, PAS e PAD foi também avaliada no domínio da frequência, empregando-se o método de análise espectral autoregressivo (Malliani, 1991; Task Force, 1996). Séries temporais de IP, PAS e PAD, coletadas durante os 30 minutos basais, foram divididas em segmentos seriados de 300 batimentos, sendo que todo segmento sucessivo sobrepunha-se em 50% (100 batimentos) ao segmento anterior (método de Welch). Usando segmentos estacionários das séries temporais, parâmetros autoregressivos foram estimados através do método de Levinson-Durbin e a ordem do modelo foi selecionada de acordo com o critério de Akaike.

Em seguida, sobre cada segmento estacionário individual de 300 batimentos, a decomposição espectral foi realizada mediante uso do software adequado (LA24). Este procedimento permite automaticamente quantificar a frequência central e a potência de cada componente espectral relevante em unidades absolutas, bem como em unidades normalizadas.

O procedimento de normalização, aplicado apenas à variabilidade do IP, foi realizado pela divisão da potência do componente de baixa frequência (low frequency – LF; 0,20-0,80 Hz) ou de alta frequência (high frequency – HF; 0,80 –3,00 Hz) pela potência espectral total, da qual se subtrai a potência da banda de muito baixa frequência (very low frequency – VLF, 0,01-0,20 Hz), multiplicando-se o resultado por 100. (MALLIANI, 1991; TASK FORCE,1996). Os parâmetros espectrais obtidos para cada segmento estacionário individual de 300 batimentos foram medidos e valores médios resultantes para os 30 minutos basais foram estabelecidos para cada animal.

### 3. 5. AVALIAÇÃO DO TÔNUS AUTONÔMICO CARDÍACO

Para avaliação do tônus cardiovascular, sulfato de atropina (4 mg/Kg, i.v.) foi administrada por via intravenosa para o bloqueio da ação parassimpática sobre o coração. 15 depois, cloridrato de propranolol (5mg/Kg, i.v.) foi administrado para bloquear o sistema simpático e um registro de mais 15 minutos foi executado. Em metade dos animais, para cada grupo experimental, a ordem de bloqueio autonômico foi invertida. Tal procedimento permite a quantificação do tônus simpático (TS) e vagal (TV) cardíaco, bem como o índice simpato-vagal (ISV).

### 3. 6. INFUSÃO DE TIRAMINA

Após a avaliação do tônus autonômico, foram administradas doses endovenosas de cloridrato de tiramina (Sigma Aldrich) previamente diluídas em solução salina, nas respectivas doses para formação de uma curva dose-dependente: 75 µg/Kg, 150 µg/Kg e 300 µg/Kg. (BIANCHI, 2004). Inicialmente, foram gravados cinco minutos basais, e em seguida, a primeira, de três doses de tiramina, foi infundida. Entre cada dose, houve um intervalo de 15 minutos para retorno aos valores basais de PA e FC. Durante a infusão e o período de intervalo, foi mantida a gravação para a realização da análise completa do sinal.

### 3. 7. ESTUDO DA MASSA CARDÍACA E MORFOLOGIA HEPÁTICA E RENAL

Após a realização dos protocolos experimentais, todos os animais foram anestesiados com tiopental sódico (40 mg/Kg, i.p.) e posteriormente eutanasiados com cloreto de potássio. Imediatamente após a eutanásia, o coração, o rim e uma porção do fígado foram excisados. A excisão dos órgãos foi realizada em seis animais de cada grupo, pelo fato de ser esta uma amostra satisfatória para análise histopatológica.

O coração e o rim foram pesados individualmente em uma balança de alta precisão. Após a pesagem, foram armazenados em tubo falcon com solução de formaldeído a 10%.

Macroscopicamente, a ocorrência de hipertrofia cardíaca foi estimada através do cálculo da razão entre o peso cardíaco e o peso corpóreo do animal (peso do coração/peso corpóreo).

Na análise histológica, buscamos observar e quantificar a presença de fibrose nos tecidos coletados através da microscopia de luz. Para isso, o material foi submetido aos procedimentos de rotina até a produção dos blocos de parafina. Em seguida, os blocos foram resfriados para realização da microtomia e obtenção das lâminas com cortes de 3 µm de espessura, que foram fixados em lâminas de vidro com Poli-L Lisina<sup>®</sup>. Foram feitas três lâminas para cada animal, finalizadas com a coloração de picrossirius (P.S.), sendo que uma foi utilizada para análise e duas ficaram como lâminas reservas. Para a coloração, as lâminas foram hidratadas e coradas por 60 minutos em solução de Sirius Red a 0,1% (Direct Red 80, Sigma Aldrich<sup>®</sup>), diluída em

solução saturada de ácido pícrico. Em seguida, foi realizada lavagem em água corrente e contra-coloração com hematoxilina de Harris durante 15 minutos. (ABATE, 2012).

Para quantificarmos a fibrose tecidual, uma câmera de vídeo foi acoplada a um microscópio com luz polarizada e objetiva de 20x para capturar a imagem dos tecidos. As imagens foram visualizadas e gravadas para análise morfométrica no software específico KS-300 (Koltron-Zeiss). A quantificação foi realizada em 20 campos de cada um dos órgãos analisados, sendo que essa quantificação do número de campos foi estabelecida por meio do cálculo da média acumulada.

As imagens obtidas através da câmera destacaram o colágeno birrefringente, que aparece em cor amarelo-avermelhada, permitindo sua marcação. A marcação foi realizada sempre pelo mesmo observador, evitando-se, assim, erros pela possibilidade de diferentes percepções. Após a marcação, o software forneceu o percentual de fibrose tecidual por área do campo analisado.

No tecido renal, foi observada e marcada a fibrose túbulo-intersticial, evitando-se áreas com presença de glomérulos, que como característica inerente a eles, apresentam grande frequência de fibrose, o que superestimaria o percentual encontrado. No fígado, foi marcada a fibrose presente nos sinusóides, evitando áreas com vasos sanguíneos, assim como no coração, pelo fato de essas áreas também apresentarem comumente alta concentração fibrótica.

### 3. 8. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os resultados foram todos expressos como média  $\pm$  erro padrão da média (EPM).

Testes de Shapiro-Wilks e Levene foram empregados para a avaliação da normalidade de distribuição e homogeneidade da variância das amostras. Para dados paramétricos, como a FC, a resposta à tiramina, e os índices pressóricos, os grupos foram comparados por análise de variância para dois fatores (ANOVA two-way), seguido do pós-teste de Tukey.

Para dados não paramétricos entre os grupos, como os efeitos simpáticos e vagais, o tônus simpático e vagal e o índice simpato-vagal, foram comparados pelo teste não paramétrico de Mann-Whitney.

As diferenças entre as comparações efetuadas foram consideradas estatisticamente significantes quando a probabilidade estatística foi menor que 5% ( $p < 0,05$ ).

Todos os dados foram analisados utilizando-se o programa Sigma-stat 2.0®

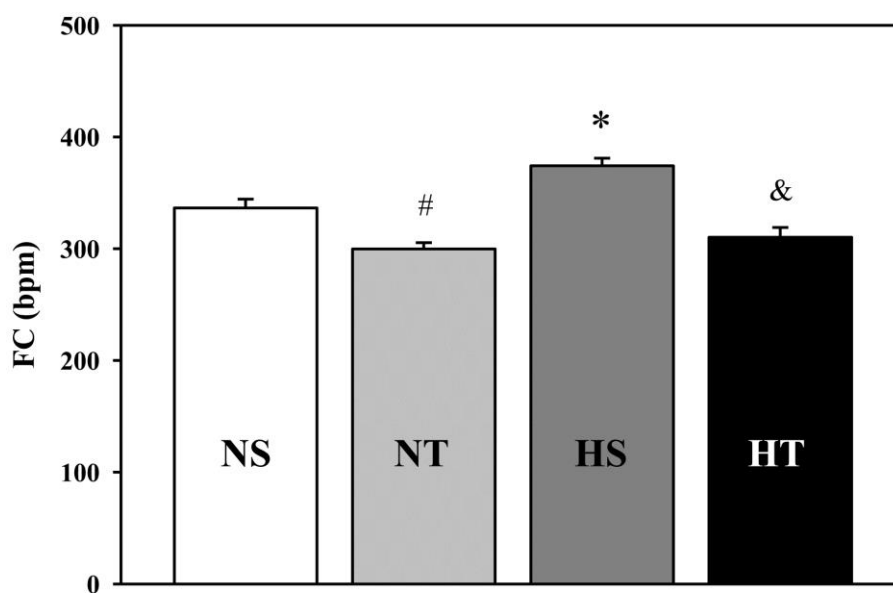
#### 4. RESULTADOS

Ao longo da execução do protocolo de natação, houve baixa no número de animais devido à intercorrências como morte súbita e afogamento, assim como na realização das cirurgias para canulação. Dessa forma, a configuração final do número de animais por grupo se apresentou diferente da inicial. A distribuição amostral final dos grupos pode ser conferida na tabela 2.

**Tabela 2** – Descrição da apresentação final do número de animais por grupo.

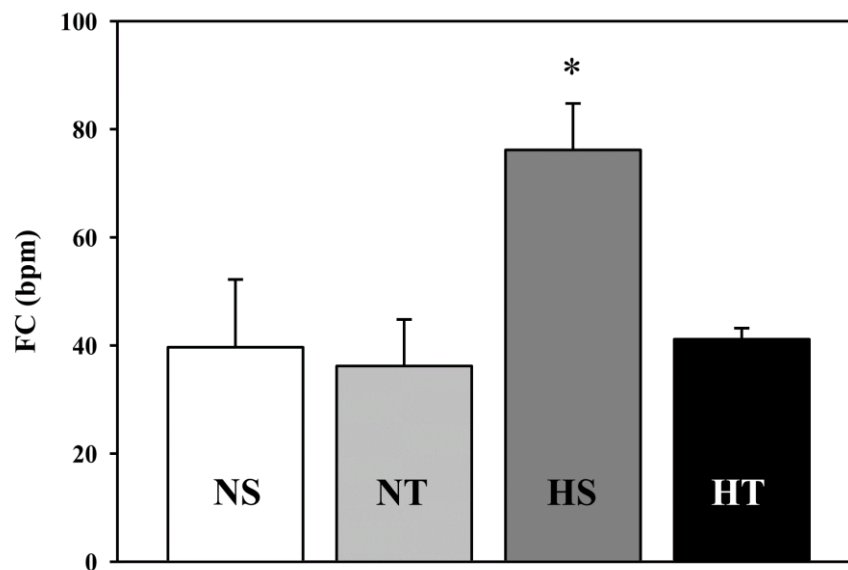
<b>Grupos</b>	<b>N inicial</b>	<b>Número de mortes</b>	<b>N final</b>
<b>HS</b>	10	1	9
<b>HT</b>	12	1	11
<b>KS</b>	10	3	7
<b>KT</b>	12	4	8

Os registros basais iniciais forneceram dados capazes de traçar o perfil da FC de repouso dos animais e os efeitos simpáticos e vagais na FC dos grupos. A FC basal no grupo HS apresentou-se maior em relação aos demais grupos avaliados ( $374,2 \pm 19,9$ ,  $p < 0,001$ ). O grupo HT ( $310,2 \pm 27,5$ ,  $p < 0,001$ ) apresentou redução na FC em relação ao controle sedentário, porém, permaneceu significativamente maior quando comparado ao grupo NT ( $299,7 \pm 15,6$ ,  $p < 0,001$ ) que, por sua vez, reduziu seu ritmo cardíaco em relação ao grupo NS ( $336,5 \pm 21$ ), configurando-se como a menor FC encontrada entre os grupos (figura 6).



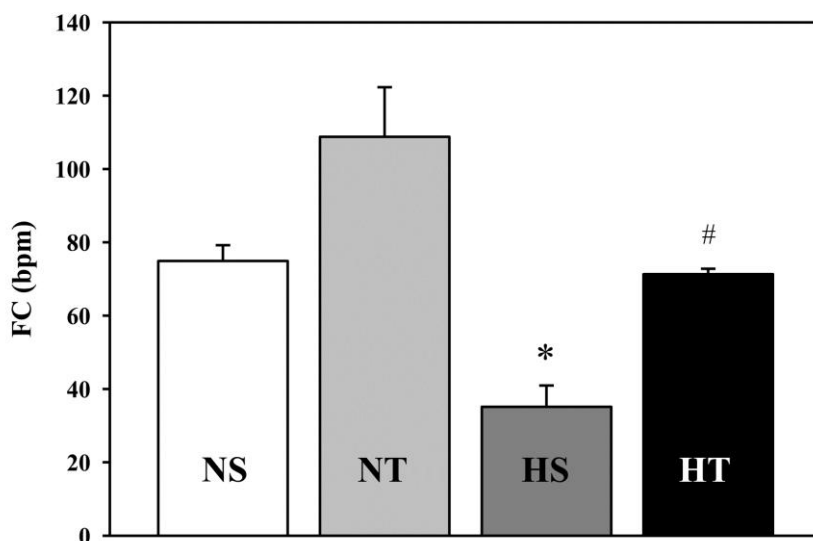
**Figura 6** – Frequência Cardíaca por grupo. NS = normotenso sedentário; NT = normotenso treinado; HS = hipertenso sedentário; HT = hipertenso treinado. Apresentados em média e EP, \*  $p < 0,005$  vs. NS, NT e HT; #  $p < 0,005$  vs. NS; &  $p < 0,002$  vs. NT.

Após análise dos registros basais, verificamos ainda uma atuação simpática significativamente maior no grupo HS ( $76,17 \pm 17,2$ ) em relação aos grupos normotensos (NS =  $39,7 \pm 21,7$ ; NT =  $26,2 \pm 17,2$ ;  $p < 0,005$ ) e também em relação ao grupo HT ( $41,13 \pm 4,7$ ;  $p < 0,005$ ). O grupo HT não apresentou diferença significativa em relação ao efeito simpático, quando comparado aos grupos normotensos (figura 7).



**Figura 7** – Efeito simpático na FC entre os grupos. NS = normotenso sedentário; NT = normotenso treinado; HS = hipertenso sedentário; HT = hipertenso treinado. Apresentados em média e EP, \*  $p < 0,005$  vs. NS, NT e HT.

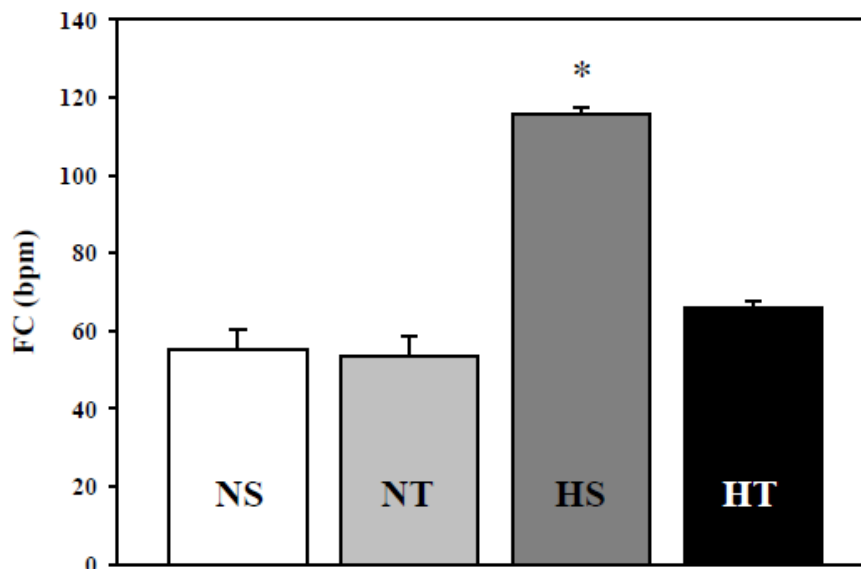
O efeito vagal apresentou-se significativamente menor no grupo HS ( $35,14 \pm 13,03$ ) em relação a todos os outros grupos, inclusive HT ( NS =  $74,9 \pm 8,6$ ; NT =  $108,76 \pm 27,02$ ; HT =  $71,3 \pm 3,34$ ;  $p < 0,005$ ). No grupo HT foi perceptível o aumento da influência parassimpática, porém os valores encontrados permaneceram significativamente menores ao serem comparados ao grupo NT (figura 8).



**Figura 8** – Efeito vagal na FC entre os grupos. NS = normotenso sedentário; NT = normotenso treinado; HS = hipertenso sedentário; HT = hipertenso treinado. Apresentados em média e EP, \*  $p < 0,005$  vs. NS, NT e HT. #  $p < 0,005$  vs. NT.

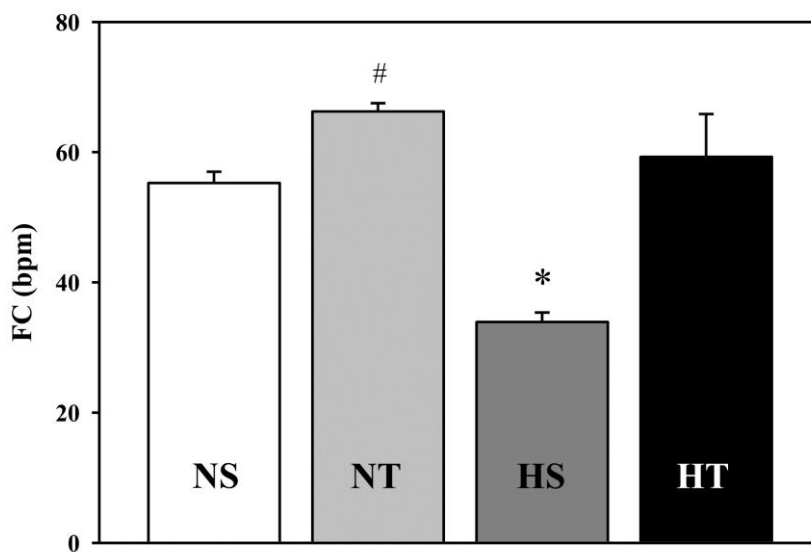
Após o registro do sinal basal, iniciamos o registro da avaliação do tônus cardíaco. Ao infundirmos atropina intra-venosa, bloqueamos a ação do sistema nervoso parassimpático, de modo que foi possível isolarmos a ação simpática. Com essa análise, obtivemos os valores de FC relacionados ao tônus simpático, avaliado entre os grupos. (Figura 9). Após análise dos dados, observamos o tônus simpático significativamente maior no grupo HS ( $115,6 \pm 3,78$ ;  $p < 0,005$ ) em relação ao NS ( $55,18 \pm 10,5$ ), NT ( $53,6 \pm 9,9$ ) e HT ( $65,8 \pm 4,22$ ). Percebemos ainda que a influência adrenérgica no grupo HT não apresentou diferença estatística quando comparado aos grupos normotensos.





**Figura 9** - Tônus simpático entre os grupos. NS = normotenso sedentário; NT = normotenso treinado; HS = hipertenso sedentário; HT = hipertenso treinado. Apresentados em média e EP, \*  $p < 0,005$  vs. NS, NT e HT.

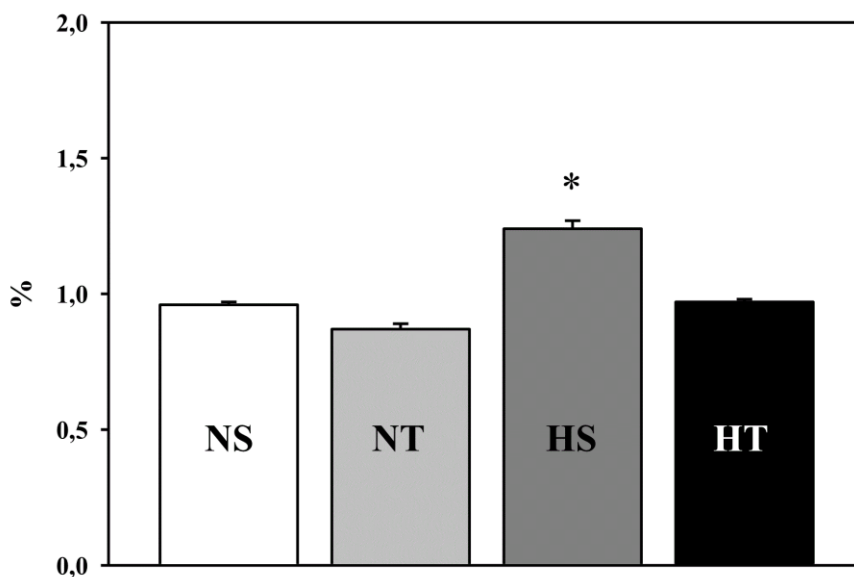
Para avaliarmos o tônus vagal, realizamos a infusão de propranolol, cuja ação bloqueia a atuação do sistema nervoso simpático, permitindo a avaliação isolada da influência do sistema nervoso parassimpático. Com a análise do sinal registrado por 15 minutos, encontramos um menor índice de atuação vagal no grupo HS ( $33,9 \pm 2,9$ ,  $p < 0,005$ ) quando comparado tanto com os grupos de animais normotensos (NS =  $46,8 \pm 18,1$ ; NT =  $74,1 \pm 2,65$ ) quanto com o grupo de animais hipertensos que passaram pelo protocolo de treinamento físico ( $59,3 \pm 14,7$ ). Constatamos ainda que o grupo NT apresentou um índice elevado do tônus vagal, com um valor significativamente mais alto do que o grupo NS ( $p < 0,005$ ) (figura 10).



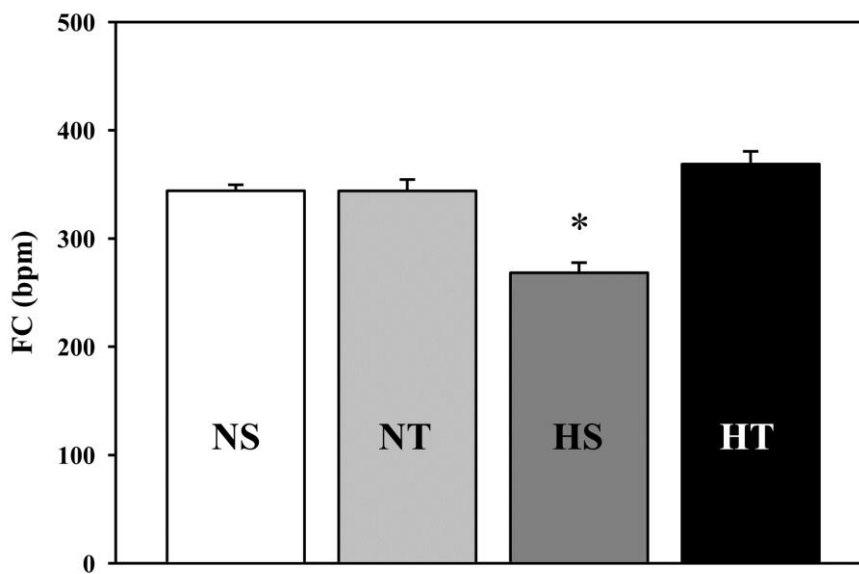
**Figura 10** – Tônus vagal entre os grupos. NS = normotenso sedentário; NT = normotenso treinado; HS = hipertenso sedentário; HT = hipertenso treinado. Apresentados em média e EP, \*  $p < 0,005$  vs. NS, NT e HT. #  $p < 0,005$  vs. NS.

Para estabelecermos as alterações absolutas e relativas entre os componentes simpáticos e vagais, calculamos o índice simpato-vagal (LF/HF), caracterizando o balanço autonômico entre os grupos. Após o cálculo do índice, verificamos que o grupo HS apresentou o maior índice ( $1,24 \pm 0,1$ ), com uma diferença significativa ao ser comparado com os demais grupos ( $p < 0,005$ ). O grupo HT apresentou um valor próximo aos grupos normotensos, sem diferença significativa entre eles (figura 11).

A frequência intrínseca de marcapasso cardíaco foi calculada, e está relacionada ao estímulo inerente ao nódulo sinusal. Ao analisarmos, verificamos um menor índice no grupo HS ( $268,34 \pm 28,02$ ), significativamente menor do que todos os demais grupos ( $p < 0,005$ ) (figura 12).



**Figura 11** – Índice simpato-vagal (ISV) entre grupos. NS = normotenso sedentário; NT = normotenso treinado; HS = hipertenso sedentário; HT = hipertenso treinado. Apresentados em média e DP, \*  $p < 0,005$  vs. NS, NT e HT.



**Figura 12** – Frequência Intrínseca de Marcapasso Cardíaco (FIMC) entre grupos. NS = normotenso sedentário; NT = normotenso treinado; HS = hipertenso sedentário; HT = hipertenso treinado. Apresentados em média e EP, \*  $p < 0,005$  vs. NS, NT e HT.

A análise no domínio da frequência forneceu os valores nos espectros de frequência LF e HF. No domínio do tempo, obtivemos os valores de IP e variância. Esses valores podem ser analisados na tabela 3.

**Tabela 3** - Valores dos componentes da VFC no domínio do tempo e da frequência.

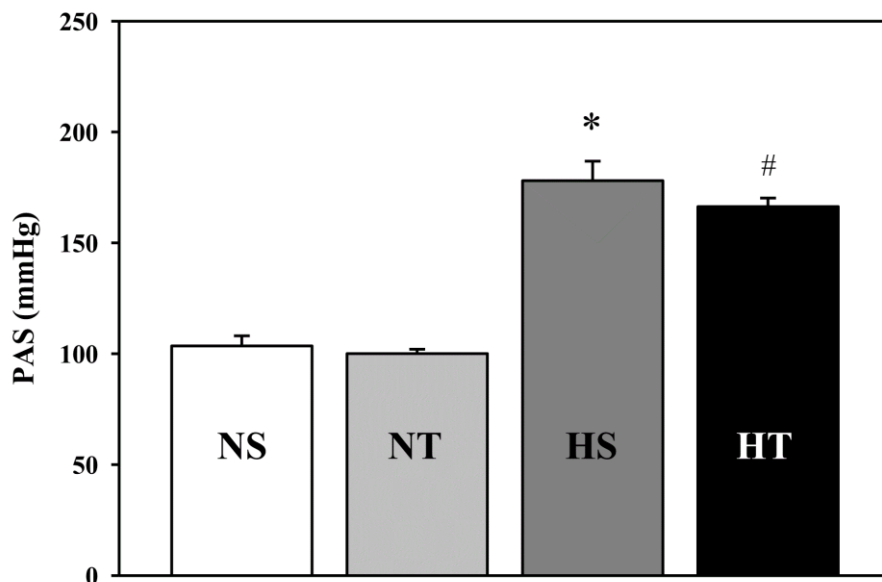
	NS	NT	HS	HT
<b>IP (ms)</b>	178,8 ± 3,9	200,6 ± 3,7 <sup>*</sup>	160,7 ± 2,9 <sup>*†</sup>	194,8 ± 5,6 <sup>#</sup>
<b>Variância (ms<sup>2</sup>)</b>	60,4 ± 17,3	64,6 ± 14,2	18,9 ± 3,0 <sup>*†</sup>	50,1 ± 2,7 <sup>#</sup>
<b>LF (ms<sup>2</sup>)</b>	6,4 ± 1,2	6,9 ± 1,2	10,4 ± 0,5 <sup>*†</sup>	6,3 ± 0,4 <sup>#</sup>
<b>LF (nu)</b>	22,5 ± 2,2	19,4 ± 1,0	75,7 ± 2,6 <sup>*†</sup>	44,5 ± 3,4 <sup>*#†</sup>
<b>HF (ms<sup>2</sup>)</b>	15,6 ± 0,9	26,6 ± 2,6 <sup>*</sup>	6,43 ± 0,9 <sup>*†</sup>	14,4 ± 3,5 <sup>#†</sup>
<b>HF (nu)</b>	70,2 ± 1,6	88,0 ± 1,8 <sup>*</sup>	68,7 ± 2,2 <sup>†</sup>	83,5 ± 3,0 <sup>#†</sup>
<b>Relação LF/HF</b>	0,4 ± 0,0	0,2 ± 0,0	1,9 ± 0,2 <sup>*†</sup>	0,6 ± 0,0 <sup>#†</sup>

Dados expressos como media (±EPM). NS = normotensos sedentários, NT = normotensos treinados, HS = hipertensos sedentários, HT = hipertensos treinados, IP = intervalo de pulso, LF banda de baixa frequência, HF = banda de alta frequência, nu = unidades normalizadas. \*p < 0,05 vs. NS; †p < 0,05 vs. NT e #p < 0,05 vs. HS.

No domínio do tempo, o grupo HS apresentou menor variância e menor taxa de IP, com uma diferença estatisticamente significativa em relação aos demais grupos (p < 0,005), inferindo menor VFC nesse grupo. Com a análise no domínio da frequência, traçamos o perfil de participação dos sistemas simpático e parassimpático, decompostos em espectros de frequência. Foi perceptível a maior atuação simpática nos grupos HS e HT em relação aos grupos normotensos, porém a atuação simpática foi significativamente menor no grupo HT quando comparado ao grupo HS (p < 0,005). Da mesma forma, a influência vagal apresentou-se significativamente menor no grupo HS em relação aos grupos treinados, tanto compostos por animais normotensos quanto hipertensos.

O perfil pressórico dos grupos e a Variabilidade da Pressão Arterial também foram obtidos a partir da análise dos registros pelo software. Os níveis da PAS apresentaram-se significativamente mais elevados após o protocolo de treinamento nos

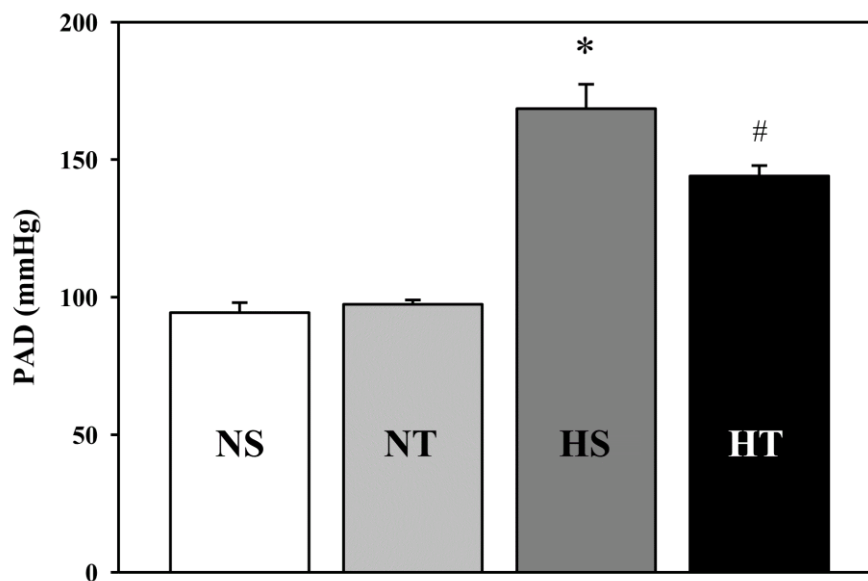
grupos HS ( $178,1 \pm 26,3$ ) e HT ( $166,4 \pm 12,3$ ) em relação aos grupos NS ( $103,5 \pm 12$ ) e NT ( $100,1 \pm 5,7$ ), como podemos verificar na figura 13.



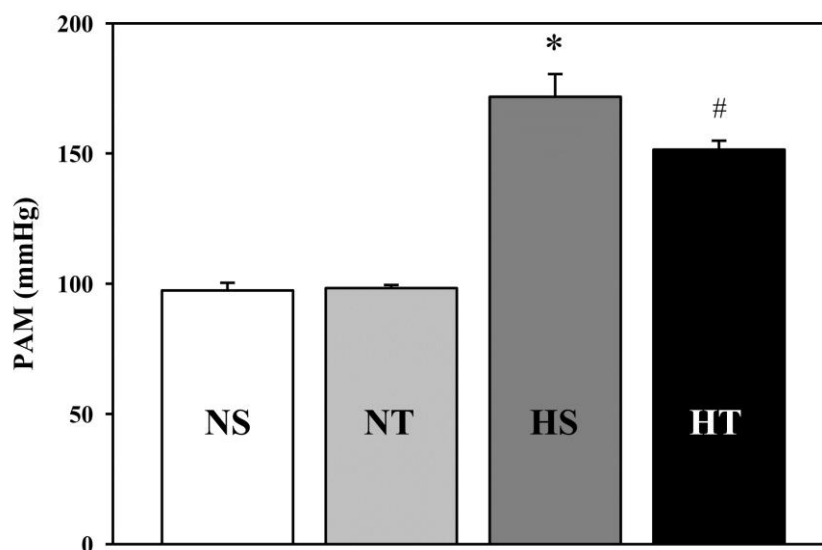
**Figura 13** – Pressão Arterial Sistólica entre grupos. NS = normotenso sedentário; NT = normotenso treinado; HS = hipertenso sedentário; HT = hipertenso treinado. Apresentados em média e EP, \*  $p < 0,005$  vs. NS, NT e HT; #  $p < 0,005$  vs. NS e NT.

A Pressão Diastólica apresentou níveis mais elevados nos grupos hipertensos (HS =  $168,5 \pm 26,5$ ; HT =  $144 \pm 11,8$ ,  $p < 0,005$ ) quando confrontados aos grupos normotensos (NS =  $94,3 \pm 9,8$ ; NT =  $97,4 \pm 4,5$ ,  $p < 0,005$ ). Porém, os níveis tensionais do grupo HT foram significativamente menores em relação ao grupo HS (figura 14).

Em relação à Pressão Arterial Média, os dados foram semelhantes, coerentes aos obtidos quanto à PAS e à PAD. Dessa forma, os grupos hipertensos apresentaram maiores níveis (HS =  $171,7 \pm 26,4$ ; HT =  $151,5 \pm 10,9$ , com  $p < 0,005$ ) em comparação aos grupos normotensos (NS =  $97,4 \pm 7,8$ ; NT =  $98,3 \pm 3,4$ ,  $p < 0,005$ ). Da mesma forma, os resultados para o grupo HT foi significativamente menor ao ser comparado ao grupo HS (figura 15).



**Figura 14** – Pressão Arterial Diastólica entre grupos. NS = normotenso sedentário; NT = normotenso treinado; HS = hipertenso sedentário; HT = hipertenso treinado. Apresentados em média e EP, \*  $p < 0,005$  vs. NS, NT e HT; #  $p < 0,005$  vs. NS e NT.



**Figura 15** – Pressão Arterial Média entre grupos. NS = normotenso sedentário; NT = normotenso treinado; HS = hipertenso sedentário; HT = hipertenso treinado. Apresentados em média e EP, \*  $p < 0,005$  vs. NS, NT e HT; #  $p < 0,005$  vs. NS e NT.

A análise da VPAS e da VPAD forneceu dados semelhantes ao se comparar os grupos. Apresentaram-se elevadas no grupos hipertensos (HS e HT) em relação aos grupos normotensos quanto à variância e ao componente LF absoluto ( $p < 0,005$ ). Porém, ao ser calculado o componente LF normalizado (nu), o grupo HT não

apresentou uma diferença significativa quanto aos grupos NS e NT, sugerindo uma aproximação à esses grupos após o treinamento físico (tabela 4).

**Tabela 4** – Valores dos components da VPAS e VPAD no domínio do tempo e da frequência nos animais NS, NT, HS e HT.

	NS	NT	HS	HT
<b>VPAS</b>				
<b>Variância</b> (mmHg <sup>2</sup> )	12,8 ± 0,7	11,4 ± 2,0	22,1 ± 4,3 <sup>*†</sup>	18,8 ± 2,9 <sup>*</sup>
<b>LF (mmHg<sup>2</sup>)</b>	8,5 ± 0,6	7,1 ± 0,8	32,1 ± 6,0 <sup>*†</sup>	25,4 ± 3,6 <sup>*†</sup>
<b>LF(nu)</b>	69,0 ± 7,2	70,2 ± 3,8	90,8 ± 2,0 <sup>*†</sup>	83,6 ± 5,0
<b>VPAD</b>				
<b>Variância</b> (mmHg <sup>2</sup> )	8,3 ± 1,9	12,7 ± 1,4	25,7 ± 3,4 <sup>*†</sup>	18,3 ± 2,0 <sup>*</sup>
<b>LF (mmHg<sup>2</sup>)</b>	5,3 ± 0,8	5,6 ± 0,8	25,8 ± 3,0 <sup>*†</sup>	14,7 ± 1,0 <sup>*†</sup>
<b>LF(nu)</b>	71,4 ± 7,6	69,9 ± 5,7	89,6 ± 1,9 <sup>*†</sup>	68,6 ± 6,6

Dados expressos como média (±EPM). Abreviaturas: NS = normotensos sedentários, NT = normotensos treinados, HS = hipertensos sedentários, HT = hipertensos treinados, IP = intervalo de pulso, LF banda de baixa frequência, nu = unidades normalizadas. \*p<0,05 vs. NS; †p<0,05 vs. NT e #p<0,05 vs. HS.

Com a infusão de tiramina, o objetivo foi avaliar a resposta pressórica causada pelo aumento da RVP decorrente da simulação de um estímulo simpático. Para isso, foram infundidas três doses da droga, e gravamos o registro do sinal por 15 minutos em cada uma das doses. Após analisarmos o sinal obtido, percebemos que a resposta pressórica é diretamente proporcional à dosagem utilizada, de modo que a maior elevação ocorreu com a infusão da maior dosagem (300 µg/Kg).

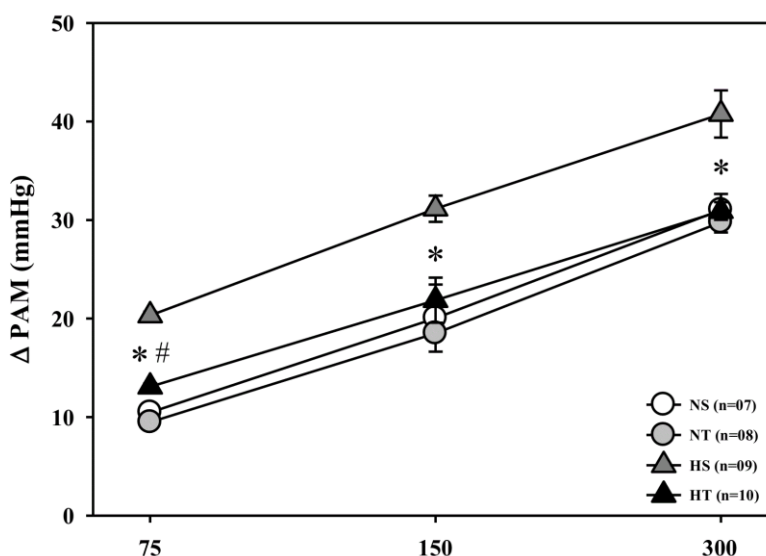
Ao compararmos os grupos, verificamos que em todas as dosagens, o grupo HS apresentou maior variação nos níveis tensionais em comparação aos demais grupos,

inclusive o grupo HT, com  $p < 0,001$ . O grupo HT apresentou uma variação significativamente maior em relação aos grupos NS e NT apenas na primeira dose, não apresentando diferença entre os grupos normotensos na segunda e na terceira infusão (tabela 5 e figura 16).

**Tabela 5** – Variação dos níveis tensionais com a infusão de tiramina.

Dose/Grupo	NS	NT	HS	HT
75 $\mu\text{g/Kg}$	10,5 $\pm$ 0,54	9,5 $\pm$ 0,35	20,3 $\pm$ 0,37*	13,09 $\pm$ 0,34 <sup>#</sup>
150 $\mu\text{g/Kg}$	20,05 $\pm$ 2,41	18,51 $\pm$ 0,61	31,2 $\pm$ 1,33*	21,9 $\pm$ 2,3
300 $\mu\text{g/Kg}$	31,02 $\pm$ 1,63	29,8 $\pm$ 1,05	40,8 $\pm$ 2,4*	31 $\pm$ 0,9

Dados expressos como média ( $\pm$ EPM). NS = normotenso sedentário; NT = normotenso treinado; HS = hipertenso sedentário; HT = hipertenso treinado. Apresentados em média e DP, \*  $p < 0,005$  vs. NS, NT e HT; #  $p < 0,001$  vs. NS, NT, HS.



**Figura 16** – Variação da PA em diferentes dosagens de tiramina. NS = normotenso sedentário; NT = normotenso treinado; HS = hipertenso sedentário; HT = hipertenso treinado. Apresentados em média e EP, \*  $p < 0,005$  vs. NS, NT e HT; #  $p < 0,005$  vs. NS, NT e HS.

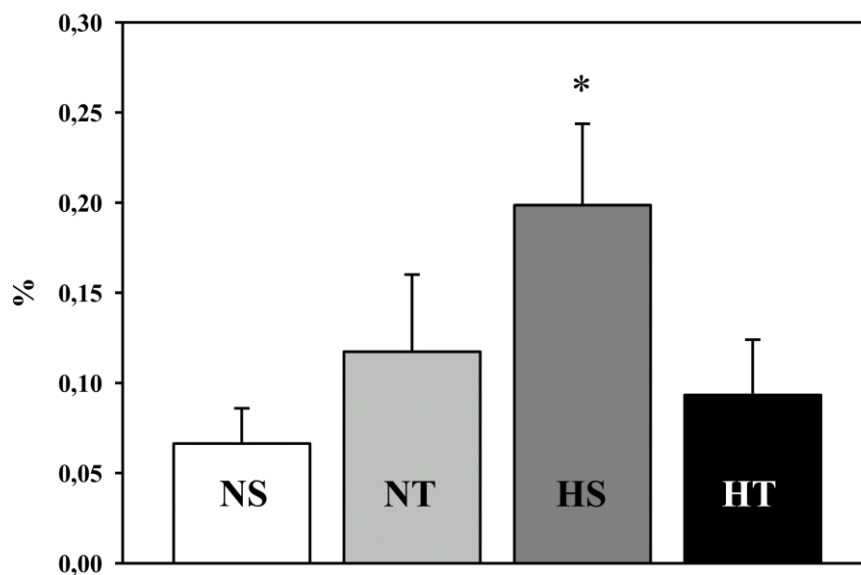
Após a execução do procedimento experimental, os animais foram eutanasiados e foi realizada a excisão do rim esquerdo, do coração e do fígado para avaliação histológica da presença e quantificação da fibrose. A análise das amostras cardíacas



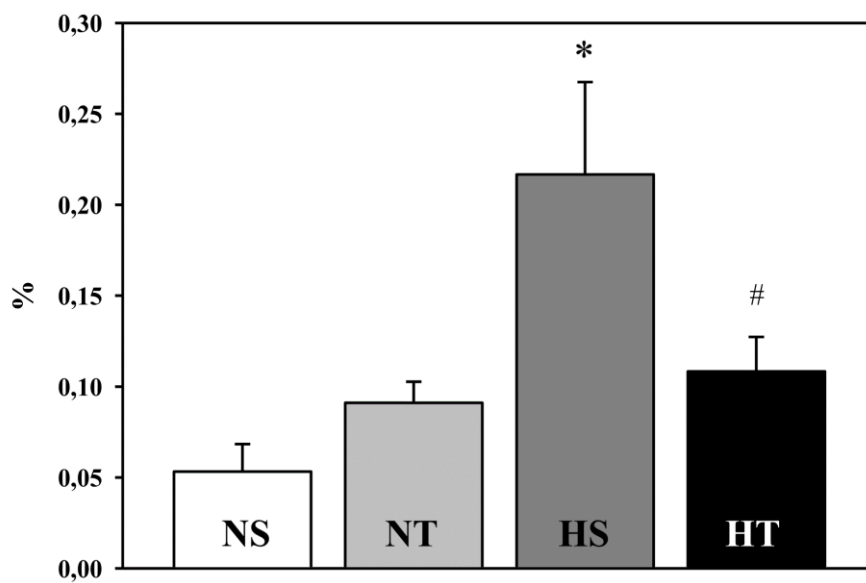
evidenciou ausência de diferenças significativas entre os grupos quanto à presença de fibrose intersticial.

A análise do tecido hepático evidenciou quantidade significativamente maior de fibrose intersticial no grupo HS ( $0,2 \pm 0,1$ ,  $p < 0,005$ ) em relação aos outros grupos (NS =  $0,06 \pm 0,04$ ; NT =  $0,12 \pm 0,1$ ; HT =  $0,09 \pm 0,07$ ). O grupo HT não apresentou diferença significativa nos índices de tecido fibrótico quando comparado aos grupos normotensos (figura 17).

No tecido renal, novamente o grupo HS apresentou maior porcentagem de fibrose intersticial ( $0,22 \pm 0,12$ ,  $p < 0,05$ ) ao ser comparado aos demais grupos (NS =  $0,05 \pm 0,03$ ; NT =  $0,09 \pm 0,03$ ; HT =  $0,1 \pm 0,04$ ). Nessa análise, o grupo HT também apresentou diferença em relação ao grupo NS (figura 18).



**Figura 17** – Índice de fibrose hepática por grupos. NS = normotenso sedentário; NT = normotenso treinado; HS = hipertenso sedentário; HT = hipertenso treinado. Apresentados em média e EP, \*  $p < 0,005$  vs. NS, NT e HT.



**Figura 18** – Índice de fibrose renal por grupos. NS = normotenso sedentário; NT = normotenso treinado; HS = hipertenso sedentário; HT = hipertenso treinado. Apresentados em média e EP, \*  $p < 0,005$  vs. NS, NT e HT, #  $p < 0,005$  vs. NS.

## 5. DISCUSSÃO

Treinamento físico é definido por Barbanti (2003) como uma sequência planejada de movimentos repetidos sistematicamente, cujo objetivo é otimizar o rendimento. Este conceito é complementado por Matos e colaboradores (2005), que o define como toda atividade física realizada com planejamento e estruturação prévios, com o intuito de manter ou melhorar aspectos relacionados à aptidão física. Esta prática sistematizada apresenta a possibilidade de planejamento de diferentes parâmetros, que determina o tipo de treinamento e suas conseqüentes alterações e adaptações fisiológicas dependentes do objetivo do treinamento.

Atualmente, a literatura científica estabelece com segurança as adaptações decorrentes do treinamento físico aeróbico no sistema cardiovascular, e as classifica como uma das mais importantes adaptações decorrentes da prática. Dentre estas adaptações, é importante ressaltar a redução de parâmetros hemodinâmicos, como o DC, a FC de repouso, a RVP, e a adequação dos mecanismos de sensibilidade barorreflexa, principalmente em indivíduos hipertensos, reduzindo os níveis tensionais da PA. (BRUM et al., 2000; GANDO et al., 2010; KRIEGER, 1989; MORTARA et al., 1997; THIJSEN et al., 2010; VÉRAS-SILVA et al., 1997).

Conhecendo a importância do treinamento físico como ferramenta não farmacológica no controle da HAS, o objetivo deste estudo foi analisar as adaptações originadas após a realização de um protocolo de treinamento físico aeróbico em parâmetros hemodinâmicos de ratos hipertensos, e suas respostas frente à simulação de um estímulo simpático, mimetizado pela infusão de cloridrato de tiramina. Para isso, a metodologia foi estabelecida de acordo com técnicas padrão, desde a determinação da amostra a ser utilizada até a avaliação dos parâmetros necessários. Após a execução do protocolo experimental e análise dos dados obtidos, verificamos resultados relevantes.

Após a realização do protocolo de treinamento físico, avaliamos e analisamos variáveis hemodinâmicas que evidenciaram padrões de resposta decorrentes da adaptação do sistema cardiovascular nos animais normotensos e hipertensos.

A análise dos sinais registrados permitiu a descrição e a quantificação das alterações relacionadas à FC, à PA e às flutuações da frequência cardíaca e da pressão arterial. De acordo com a literatura atual, esses dados possibilitam a determinação da função autonômica cardíaca e da VFC e da VPA.

De acordo com os dados obtidos, verificamos inicialmente uma maior FC de repouso no grupo HS, como era esperado, tendo em vista o fato de que indivíduos hipertensos, de modo geral, apresentam elevado tônus simpático e, conseqüentemente, maiores índices de FC. Observamos também uma redução na FC dos animais do grupo HT, sugerindo a ação benéfica do treinamento físico ao aumentar a atuação do SNP e, simultaneamente, reduzir a influência simpática, possibilitando uma menor FC de repouso.

A realização do bloqueio autonômico permitiu a avaliação isolada do tônus simpático e vagal. Com isso, identificamos a redução do tônus simpático no grupo HT e uma maior participação vagal neste grupo, o que é coerente com o achado de uma menor FC, como foi discutido anteriormente. Dessa forma, é possível inferir que o treinamento físico é, de fato, eficaz na redução da atuação simpática no sistema cardiovascular. Ao mesmo tempo, no grupo HS, o oposto foi verificado. Nossos dados apresentam-se em concordância aos dados de diversos autores, fortalecendo o efeito anti-hipertensivo do exercício físico agudo pela adequação da função autonômica em indivíduos hipertensos. (BILLMAN e KUKIELKA., 2006; LATERZA et al., 2007; TEZINI et al., 2009). Em um estudo de revisão, Laterza, Rondon e Negrão (2007) destacaram que a prevalência de HAS é inversamente proporcional ao nível de capacidade física do indivíduo.

Ao observarmos o tônus vagal nos demais grupos, foi perceptível que o grupo NT apresentou valores significativamente maiores quando comparado ao seu grupo controle (NS). Os dados relacionados às alterações no sistema cardiovascular em indivíduos normotensos são divergentes na maioria dos estudos. Medeiros e colaboradores (2000) realizaram um estudo avaliando o efeito do treinamento físico aeróbico em ratos normotensos, encontrando uma bradicardia de repouso significativa em relação ao grupo não treinado. Em indivíduos normotensos, a redução da FC é relacionada à adaptação do marcapasso cardíaco, reduzindo a FIMC. (NEGRÃO e RONDON, 2001), mas esse dado também pode estar relacionado ao aumento do tônus vagal, tendo em vista que, em nosso estudo, foi verificada redução da FC no grupo NT, mas não uma redução da FIMC, sugerindo que a bradicardia encontrada esteja relacionada à maior influência vagal neste grupo.

O Índice Simpato-Vagal ilustra o estado de equilíbrio existente entre a atuação dos dois sistemas, sendo que em indivíduos com HAS o desequilíbrio indica a presença da disfunção autonômica. (VANDERLEI et al., 2009). Esse aspecto se reflete no presente estudo, em que foi evidenciada maior taxa do índice no grupo HS, ilustrando a menor atuação vagal e a maior influência simpática. É notável o fato de que o índice simpato-vagal do grupo HT encontrado em nosso estudo não apresente diferença significativa ao ser comparado aos grupos NS e NT, sugerindo que o treinamento físico foi capaz de adequar o balanço autonômico em animais hipertensos que realizaram o protocolo de treinamento aeróbico.

A análise dos sinais registrados ao longo do tempo permitiu ainda definirmos o perfil da VFC e da VPA nos grupos estudados.

O baixo índice de VFC é caracterizado como uma característica negativa, representando uma baixa capacidade de adaptação às alterações sofridas pelo sistema cardiovascular e, conseqüente, dificuldade em manter a homeostasia do sistema. (TASK FORCE, 1996). Em humanos, essa característica determina um mau prognóstico na HAS, aumentando o risco de ocorrências cardiovasculares. (FUKUMA et al., 2012; LATERZA et al, 2007; MOSER et al., 1994). Em um estudo de revisão, Cambri e colaboradores (2008) destacaram que indivíduos hipertensos tendem a apresentar uma menor VFC que indivíduos normotensos, e quando esses indivíduos apresentam VFC diminuída apresentam maior risco de desenvolvimento de HAS. Em um importante estudo prospectivo, o baixo índice de VFC foi descrito como um preditor independente de risco de morte e morbidade em indivíduos com problemas cardíacos. (NOLAN et al., 1998).

Nossos resultados são condizentes ao exposto na literatura. Encontramos uma menor VFC no grupo dos animais hipertensos sedentários, associado a uma maior taxa de atuação da banda LF, referente à predominância da modulação simpática, e um maior índice simpato-vagal. Simultaneamente, o grupo apresentou a menor taxa, estatisticamente significativa, de atuação vagal, representada pela banda HF. Em contrapartida, o grupo HT apresentou índices significativamente diferentes do grupo HS, sugerindo que o treinamento físico é potencialmente capaz de adequar seus valores, reduzindo os fatores ligados ao mau prognóstico decorrente da baixa VFC.

A PA é outro parâmetro hemodinâmico que sofre importante influência e uma série de adaptações positivas decorrentes de um programa de treinamento físico.

Atualmente, é consenso na literatura da área, o fato de que o exercício físico aeróbico crônico leva à redução dos níveis pressóricos em repouso. Essa adaptação é especialmente pronunciada em indivíduos hipertensos, evidenciando a importância do exercício na adequação dos mecanismos que controlam a PA. (BARCELLOS et al., 2012; BRUM et al., 2000; BRUM et al., 2004; GANDO et al., 2010).

Em nosso estudo, os resultados encontrados referentes à PA foram semelhantes ao que se é preconizado atualmente. Os animais hipertensos treinados, apesar de apresentarem ao final do protocolo níveis tensionais mais elevados do que os animais normotensos, evidenciaram uma diferença significativa em relação ao grupo HS. Esse resultado demonstra que o protocolo obteve o resultado esperado, reduzindo os níveis pressóricos do grupo HT, em consonância com a redução do tônus simpático evidenciado, e com os estudos que forneceram a base para o estabelecimento do protocolo utilizado. (ABATE, 2011; LANCHÁ-JÚNIOR, 1994; MEDEIROS et al., 2004).

A infusão de cloridrato de tiramina forneceu dados interessantes. Inicialmente, percebemos que o efeito da droga é dose-dependente, de modo que com o aumento da dosagem, a resposta pressórica é maior. Esse efeito pode estar relacionado a uma maior estimulação do transporte reverso de NE por parte dos NETs, estimulados pela maior dosagem de tiramina. Em concordância com dados encontrados por um importante grupo de pesquisadores que estudam os efeitos da tiramina. (BERG, PIERCEY e JENSEN, 2010; BERG e JENSEN, 2011; BERG et al., 2012; BERG e JENSEN, 2013), a variação da pressão foi significativamente mais pronunciada no grupo HS. Os animais hipertensos treinados apresentaram variações pressóricas, decorrentes do estímulo com a droga, similares às dos grupos normotensos. Esse importante fato permite sugerirmos que o treinamento físico aeróbico promoveu uma menor liberação de NE nas terminações nervosas, apesar do estímulo da tiramina. Essa menor liberação de NE, neurotransmissor característico de uma resposta simpática, é coerente com os demais dados encontrados no presente estudo, como a redução do tônus simpático e o aumento da VFC no grupo treinado.

A estimulação simpática mimetizada pela tiramina tem ação no tônus vascular periférico, aumentando a RVP. Como a resposta no grupo HT foi significativamente menor do que no grupo HS, podemos inferir que a redução do tônus simpático e dos níveis de liberação de NE implica na redução da RVP, fato que deve estar relacionado à

redução dos níveis da PA em comparação ao grupo HS. Esse também foi um dos resultados encontrados por Berg e Jensen (2013), ao utilizar a mesma droga com objetivo semelhante. Dessa forma, podemos sugerir que o treinamento físico é uma importante ferramenta para controle da HAS, ao atuar, também, na redução dos níveis da RVP.

Os dados histológicos corroboram com os demais resultados. Após o processamento dos tecidos, preparação das lâminas e análise com o software adequado, o grupo hipertenso treinado apresentou reduzida presença de fibrose hepática e renal, comparado ao grupo com animais hipertensos sedentários. Para analisarmos a porcentagem de fibrose no fígado, excluimos os campos com vasos, que originalmente apresentam maior tendência a acumular tecido fibrótico. Apesar disso, o grupo HS apresentou altos índices de fibrose neste tecido. Além disso, o grupo HT apresentou índices de fibrose hepática próximos ao dos grupos normotensos, sem diferença significativa entre eles. Como única intervenção, esse resultado foi atribuído à realização do protocolo de exercício aeróbico, evidenciando a potencial capacidade do treinamento em diminuir a presença de fibrose intersticial.

Da mesma forma, evidenciamos altos índices de fibrose no tecido renal, no grupo HS. Como um dos principais órgãos-alvo das alterações desencadeadas pela HAS, a presença de fibrose no tecido renal leva a alterações morfológicas que culminam em modificações funcionais, elevando os índices de morbi-mortalidade associados à HAS. (KONRADIN, 2011). Por constituir grande importância clínica, essas alterações morfofuncionais nos rins têm sido amplamente exploradas no meio científico. Agarwall e colaboradores (2012), Barcellos e colaboradores (2012), Garcia-Pinto e colaboradores (2011) e Barbosa Neto e colaboradores (2013) realizaram estudos analisando a influência do exercício físico sobre animais hipertensos e a função renal. Em concordância com os resultados obtidos no presente estudo, apesar da existência de diferenças em protocolos de intervenção e parâmetros, eles observaram que o treinamento físico aeróbico reduziu os danos no tecido renal em SHRs, atenuando os efeitos sistêmicos da HAS.

No entanto, os resultados apresentados após a análise do tecido cardíaco divergiu do esperado e apresentado na literatura atual. Não houve diferença significativa entre os grupos na quantificação de fibrose no tecido cardíaco. Da mesma forma que no

tecido renal, esperávamos que houvesse redução da concentração de fibrose no grupo HT, quando comparado ao grupo HS.

Ao observarmos as relações entre os resultados apresentados pelo grupo HT, como a redução do tônus simpático e a provável redução nos níveis de resistência vascular, percebemos que o treinamento físico atua nos dois principais mecanismos de elevação da PA e manutenção destes altos níveis pressóricos: a disfunção autonômica e a elevada RVP. Além disso, atua reduzindo os efeitos da cronicidade da doença sobre os órgãos-alvo, como rins e fígado, prevenindo e atenuando a lesão tecidual. Dessa forma, o exercício físico reafirma-se como importante ferramenta de controle da HAS.



## 6. CONCLUSÕES

A tiramina foi eficiente para avaliar a resposta do tônus vascular periférico e as taxas de variação da PA nos grupos de animais envolvidos. Da mesma forma, o protocolo de treinamento físico realizado promoveu as adaptações no sistema cardiovascular esperadas e, após o treinamento e a execução dos procedimentos experimentais, foi possível sugerir que o exercício aeróbico crônico induziu uma menor liberação de norepinefrina pelas terminações nervosas nos animais hipertensos treinados, apesar do estímulo adrenérgico com a droga.

Esse fato, associado à redução do tônus simpático e a maior expressão do tônus vagal nesses animais, inferem uma potencial capacidade do treinamento físico aeróbico atuar frente aos dois principais mecanismos de início e manutenção da hipertensão arterial sistêmica: a disfunção autonômica, representada principalmente pela hiperatividade simpática, e o aumento da resistência vascular periférica. Estabelece-se, então, como importante ferramenta e alternativa terapêutica eficiente na prevenção, controle e atenuação dos efeitos característicos da doença.

## 7. REFERÊNCIAS

- ABATE, D. T. R. S. **Análise histopatológica e imunohistoquímica de rim de ratas gestantes hipertensas (SHRs) submetidas a treinamento físico**. 2012. 80 f. Tese (Doutorado em Patologia Geral) – Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Uberaba, MG, 2012.
- AGARWAL, D. et al. Chronic exercise preserves renal structure and hemodynamics in spontaneously hypertensive rats. **Antioxidants and Redox Signaling**, v. 16, n. 2, 2012.
- AMARAL, S. L. et al. Time course of training-induced microcirculatory changes and of VEGF expression in skeletal muscles of Spontaneously Hypertensive female rats. **Brazilian Journal of Medicine Biological Research**, n. 41, 2008.
- BARBANTI, V. J. **Dicionário de Educação Física e Esporte**. São Paulo: Manole, 2003.
- BARBOSA NETO, O. et al. Exercise training improves cardiovascular autonomic activity and attenuates renal damage in Spontaneously Hypertensive Rats. **Journal of Sports Science and Medicine**, n. 12, 2013.
- BARCELLOS, F. C. et al. Effects of exercise on kidney function among non-diabetic patients with hypertension and renal disease: randomized controlled trial. **Nephrology**, v. 13, n. 90, 2012.
- BERG, T. Angiotensin AT1- $\alpha$ 2c-adrenoceptor interaction disturbs  $\alpha$ 2a-auto-inhibition of catecholamine release in hypertensive rats. **Frontiers in Neurology**, v. 4, 2013.
- \_\_\_\_\_. Increased counteracting effect of eNOs and nNOS on an  $\alpha$ 1-adrenergic rise in total peripheral vascular resistance in spontaneous hypertensive rats. **Cardiovascular Research**, v. 67, 2005.
- BERG, T.; PIERCEY, B. W.; JENSEN, J. Role of  $\beta$ -adrenoceptors in blood pressure control at rest and during tyramine-induced norepinephrine release in Spontaneously Hypertensive Rats. **Hypertension**, n. 55, 2010.
- BERG, T.; JENSEN, J. Tyramine reveals failing  $\alpha$ 2-adrenoceptor control of catecholamine release and total peripheral vascular resistance in hypertensive rats. **Frontiers in Neurology**, v. 28, n. 4, 2013.
- BIANCHI, M. L. B. **Mecanismos da ação anti-adrenérgica da amiodarona em ratos normotensos e espontaneamente hipertensos**. 2004. 72 p. Dissertação (Mestrado em Patologia). Departamento de Patologia, Faculdade de Medicina do Triângulo Mineiro, Uberaba, MG, 2004.
- BILLMAN, G. E.; KUKIELKA, M. Effects of endurance exercise training on heart rate

variability and susceptibility to sudden cardiac death: protection is not due to enhanced cardiac vagal regulation. **Journal of Applied Physiology**, v. 100, 2006.

BRUM, P. C. et al. Exercise training increases baroreceptor gain-sensitivity in normal and hypertensive rats. **Hypertension**, n. 36, 2000.

BRUM, P. C. et al. Adaptações agudas e crônicas do exercício físico no sistema cardiovascular. **Revista Paulista de Educação Física**, v. 18, 2004.

CAMBRI, L. T. et al. Variabilidade da frequência cardíaca e controle metabólico. **Arquivos Sanny de Pesquisa em Saúde**, v.1, n. 1, 2008.

CAMPAGNOLE-SANTOS, M. J.; HAIBARA, A. S. Reflexos Cardiovasculares e hipertensão arterial. **Revista Brasileira Hipertensão**, n. 1, v. 8, 2001.

CAMPOS JÚNIOR, R. R.; OLIVEIRA-SALES, E.; BERGAMASHI, C. T. Regulação Neuro-humoral do Sistema Cardiovascular. In: **Livro da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo**, São Paulo, 2011.

CERONI, A. et al. Chronic absence of baroreceptor inputs prevents training-cardiovascular adjustments in normotensive and spontaneously hypertensive rats. **Experimental Physiology**, v. 94, n. 6, 2009.

COHN, J. N. Comparative cardiovascular effects of tyramine, ephedrine and neorepinephrine in man. **Circulation**, n. 16, 1965.

COIMBRA, R. et al. Is gender crucial for cardiovascular adjustments induced by exercise training in female spontaneously hypertensive rats? **Hypertension**, n. 2, 2008.

DE ANGELIS, K.; SANTOS, M. S. B.; IRIGOYEN, M. C. Sistema Nervoso Autônomo e doença cardiovascular. **Revista da Sociedade de Cardiologia do Rio Grande do Sul**, n. 3, 2004.

DORNAS, W. C.; SILVA, M. E. Animal models for the study of arterial hypertension. **Journal of Bioscience**, v. 36, n. 4, 2011.

ESLER, M. The 2009 Carl Ludwig lecture: pathophysiology of the human sympathetic nervous system in cardiovascular diseases: the transition from mechanisms to medical management. **Journal of Applied Physiology**, n. 108, 2010.

FORJAZ, C. L. M. et al. Low intensity exercise reduces post-exercise rate pressure product in humans. **Brazilian Journal of Medicine Biological Research**, n. 31, 1998.

FORJAZ, C. L. M. et al. A duração do exercício determina a magnitude e a duração da hipotensão pós-exercício. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, n. 70, 1998.

FUKUMA, N. et al. Baroreflex mechanisms and response to exercise in patients with heart disease. **Clinical Physiological Function Imaging**, v. 32, 2012.

- GANDO, Y. et al. Longer time spent in light physical activity is associated with reduced arterial stiffness in older adults. **Hypertension**, n. 56, 2010.
- GARCIA-PINTO A. B. et al. Low-intensity physical activity beneficially alters the ultrastructural renal morphology of Spontaneously Hypertensive Rats. **Clinics**, n. 66, v. 5, 2011.
- GARCIARENA, C. D. et al. Endurance training in the spontaneously hypertensive rat: conversion of pathological into physiological cardiac hypertrophy. **Hypertension**, Dallas, n. 53, 2009.
- GAVA, N. S. et al. Low-intensity exercise training attenuates cardiac  $\beta$ -adrenergic tone during exercise in Spontaneously Hypertensive Rats. **Hypertension**, v. 26, 1995.
- GOESSLER, K. F.; POLITO, M. D. Inibidor direto da renina e hipertensão arterial: uma revisão. **Revista Brasileira de Cardiologia**, v. 25, n. 3, 2012.
- GUYTON, A. C.; HALL, J. E. Regulação nervosa da circulação e controle rápido da pressão arterial. In: GUYTON, A. C.; HALL, J. E. **Tratado de Fisiologia Médica**. 11. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2006.
- ICHIYAMA, R. M. et al. Changes in the exercise activation of diencephalic and brainstem cardiorespiratory areas after training. **Brain Research**, v. 947, n. 2, 2002.
- JACOB, G. et al. Neurovascular dissociation with paradoxical forearm vasodilation during systemic tyramine administration. **Circulation**, n. 107, 2003.
- JACOB, G. et al. Tyramine-induced vasodilation mediated by dopamine contamination a paradox resolved. **Hypertension**, n. 46, 2005.
- KONRADIN, M. Vasos sanguíneos e linfáticos. In: BOGLIOLO, L. **Patologia**. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011.
- KOZAKOVA, M.; FERRANINI, E.; PALOMBO, C. Relation between left ventricular midwall function and coronary vasodilator capacity in arterial hypertension. **Hypertension**, n. 42, 2003.
- KRIEGER, E. M. Arterial baroreceptor resetting in hypertension (the J. W. McCubbin lecture). **Clinical Experimental Pharmacology and Physiology**, v. 15, 1989, Suplemento.
- KUMAR, V.; ABBAS, K. A. e FAUSTO, N. **Bases patológicas das doenças**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010.
- LAIS, L.T.; SHAFFER, R. A.; BRODY, M. J. Neurogenic and humoral factors controlling vascular resistance in the spontaneously hypertensive rat. **Circulation**, v. 35, 1974.

- LANCHA JÚNIOR, A. H. **Resistência ao esforço físico**: efeito da suplementação nutricional de carnitina, aspartato e asparagina. São Paulo, 1991, 76 p. Dissertação (Mestrado em Ciência dos Alimentos). Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo.
- LATERZA, M. C.; RONDON, M. U. P. B.; NEGRÃO, C. E. Efeito anti-hipertensivo do exercício. **Revista Brasileira de Hipertensão**, v. 14, n. 2, 2007.
- LATERZA, M. C. et al. Exercise training restores baroreflex sensitivity in never-treated hypertensive patients. **Hypertension**, v. 49, 2007.
- LIU, J. L. et al. Chronic exercise reduces sympathetic nerve activity in rabbits with pacing-induced heart failure : a role for angiotensin II. **Circulation**, v. 102, 2000.
- MALLIANI, A. et al. Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. **Circulation**, n. 84, 1991.
- MANDELA, P.; ORDWAY, G. A. The norepinephrine transporter and its regulation. **Journal of Neurochemistry**, n. 97, 2006.
- MATOS, D. C.; SILVA, J. E.; LOPES, C. S. **Dicionário de educação física, desporto e saúde**. Rio de Janeiro: Rubio, 2005.
- MCARDLE, W. D.; KATCH, F.; KATCH, V. **Fisiologia do Exercício**: Nutrição, energia e desempenho humano. 7. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011.
- MECK, J. V. et al. Pressor response to intravenous tyramine is a marker of cardiac, but not vascular, adrenergic function. **Journal of Cardiovascular Pharmacology**, Filadélfia, n. 41, 2003.
- MEDEIROS, A. et al. Efeito do treinamento físico com natação sobre o sistema cardiovascular de ratos normotensos. **Revista Paulista de Educação Física**, São Paulo, n. 14, v. 1, p. 7-15, 2000.
- MEDEIROS, A. et al. Swimming training increase cardiac vagal activity and induces cardiac hypertrophy in rats. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, n. 37, v. 12, p. 1909-1917, 2004.
- MOAK, J. P. et al. Supine low-frequency power of heart rate variability reflects baroreflex function, not cardiac sympathetic innervation. **Heart Rhythm**, v. 4, n. 12, 2007.
- MORTARA, A. et al. Arterial baroreflex modulation of heart rate in chronic heart failure: clinical and hemodynamic correlates and prognostic implications. **Circulation**, n. 10, v. 96, 1997.
- MOSER, M. et al. Heart rate variability as a prognostic tool in cardiology. A contribution to the problem from a theoretical point of view. **Circulation**, v. 90, 1994.

NEGRÃO, C. E.; RONDON, M. U. P. B. Exercício físico, hipertensão e controle barorreflexo da pressão arterial. **Revista Brasileira de Hipertensão**, v. 8, n. 1, 2001.

NELSON, A. J. et al. Neuroplastic adaptations to exercise: neuronal remodeling in cardiorespiratory and locomotor areas. **Journal of Applied Physiology**, v. 99, 2005.

NOBRE, F.; MOURA JÚNIOR, L. A.; COELHO, E. B. Hipertensão Arterial Primária. In: PORTO, C. C. **Doenças do Coração: Prevenção e Tratamento**. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005, p. 514-520.

NOLAN, J. et al. Prospective study of heart rate variability and mortality in Chronic heart failure: Results of the United Kingdom heart rate evaluation and assessment of risk trial (UK-Heart). **Circulation**, v. 98, 1998.

OKAMOTO, K.; AOKI, K. Development of a strain of spontaneously hypertensive rats. **Japanese Circulation Journal**, n. 27, 1963.

PASSOS, V. M. A.; ASSIS, T. D.; BARRETO, S. M. Hipertensão arterial no Brasil: estimativa de prevalência a partir de estudos de base populacional. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 15, n. 1, 2006.

PESCATELLO, L. S. et al. American College of Sports Medicine position stand. Exercise and hypertension. **Medicine Science Sports and Exercise**, n. 36, 2004.

RUBLE, S. B. et al. Attenuated vascular responsiveness to noradrenaline release during dynamic exercises in dogs. **Journal of Physiology**, v. 541, n. 2, 2002.

SANJULIANI, A. F. Fisiopatologia da Hipertensão Arterial: conceitos teóricos úteis para a prática clínica. **Revista da SOCERJ**, n. 4, 2002.

SANTOS, T. S. N. P. et al. Exercício físico no controle autonômico em pacientes com insuficiência cardíaca. In: NEGRÃO, C. A.; BARRETO, A. C. P. **Cardiologia do Exercício – Do atleta ao cardiopata**. 3. ed. São Paulo: Manole, 2010, p. 568-583.

SOARES, P. P. S.; NÓBREGA, A. C. L. Variabilidade da pressão arterial e exercício físico. **Revista Brasileira de Hipertensão**, v. 12, n. 1, 2005.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. VII Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 95, supl. 1, 2012.

STANTON, B. A.; KOEPPEN, B. M. **Fisiologia: Berne e Levy**. 6. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2009.

TASK FORCE OF THE EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY; THE NORTH AMERICAN SOCIETY OF PACING AND ELECTROPHYSIOLOGY. Heart Rate Variability: Standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. **European Heart Journal**, n. 17, 1996.

TEZINI G. C. et al. The effect of aerobic physical training on cardiac autonomic control of rats submitted to ovariectomy. **Menopause**, v. 16, n. 1, 2009.

THIJSEN, D. H. et al. Impact of inactivity and exercise on the vasculature in humans. **European Journal of Applied Physiology**, n. 108, 2010.

TSCHAKOVSKY, M. E. et al. Is sympathetic neural vasoconstriction blunted in vascular bed of exercising human muscle? **Journal of Physiology**, v. 542, n. 2, 2002.

VANDERLEI, L. C. M. et al. Noções básicas de variabilidade da frequência cardíaca e sua aplicabilidade clínica. **Revista Brasileira de Cirurgia Cardiovascular**, v. 24, n. 2, 2009.

VÉRAS-SILVA, A. S. et al. Low-intensity exercise training decreases cardiac output and hypertension in Spontaneously Hypertensive Rats. **American Journal of Physiology Heart and Circulation Physiology**, v. 273, n. 42, 1997.

VICTOR, R. G. Systemic hypertension: mechanisms and diagnosis. In: BONOW, R. O. et al. **Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine**. Filadélfia: Elsevier, 2012.

WILKINS, B. W. et al. Systemic hypoxia and vasoconstrictor responsiveness in exercising human muscle. **Journal of Applied Physiology**, v. 101, n. 5, 2006.

YEN, T. T. et al. A genetic study of hypertension in Okamoto-Aoki spontaneously hypertensive rats. **Heredity**, v. 33, n. 3, 1974.