



UNIVERSIDADE
ESTADUAL DE LONDRINA

SERGIO MARQUES BORGHI

**ALTERAÇÕES CARDIOVASCULARES E MODULAÇÃO
AUTONÔMICA NO ESTRESSE ORTOSTÁTICO EM ANIMAIS
SEDENTÁRIOS OU SUBMETIDOS À TREINAMENTO FÍSICO**

Londrina
2009

SERGIO MARQUES BORGHI

**ALTERAÇÕES CARDIOVASCULARES E MODULAÇÃO
AUTONÔMICA NO ESTRESSE ORTOSTÁTICO EM ANIMAIS
SEDENTÁRIOS OU SUBMETIDOS À TREINAMENTO FÍSICO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Patologia Experimental da Universidade Estadual de Londrina, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Patologia Experimental.

Orientadora: Prof^ª. Dra. Marli Cardoso
Martins Pinge

Londrina
2009

SERGIO MARQUES BORGHI

**ALTERAÇÕES CARDIOVASCULARES E MODULAÇÃO
AUTONÔMICA NO ESTRESSE ORTOSTÁTICO EM ANIMAIS
SEDENTÁRIOS OU SUBMETIDOS À TREINAMENTO FÍSICO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Patologia Experimental da Universidade Estadual de Londrina, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Patologia Experimental.

BANCA EXAMINADORA

Prof^a. Dra. Marli Cardoso Martins Pinge
Universidade Estadual de Londrina

Prof^a. Dra. Helenir Medri de Souza
Universidade Estadual de Londrina

Prof. Dr. Marco Antônio Peliky Fontes
Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG)

Londrina, ___ de _____ de 2009.

AGRADECIMENTOS

A DEUS por me guiar e iluminar durante toda esta jornada.

A Prof^a. Dr^a. Marli Cardoso Martins Pinge, pela orientação, conselhos, dedicação, paciência, e principalmente pela qualidade deste trabalho.

A Prof^a. Dr^a. Eleonora Elisia Abra Blanco, a Prof^a. Dr^a. Helenir Medri de Souza, a Prof^a. Dr^a. Gláucia Regina B. Murad, por todo apoio e companheirismo em todos os momentos.

A todos os Professores do curso de Pós-Graduação em Patologia Experimental que contribuíram direta ou indiretamente com este trabalho.

Ao curso de Pós-Graduação e idealizadores do mesmo, pela oportunidade e por valorizar a busca contínua pelo conhecimento.

Ao laboratório do Prof. Dr. Marco Antônio Peliky Fontes, pela disponibilização do modelo de estresse ortostático.

Ao Prof. Dr. Paulo Cesar Meletti, pela colaboração na implantação do modelo de estresse ortostático na UEL.

Ao Prof. Dr. Hugo Celso Dutra de Souza, pela colaboração na interpretação dos dados de análise espectral.

A todos os amigos do laboratório 3 de Fisiologia Cardiovascular.

Aos grandes amigos da turma de Pós-Graduação, Roberto, Marcelo, Juliana Laino, Tiago, Jaqueline, Fábio, Juliana Tomazi, Andréia, Tatiane e Carol.

A minha namorada Ana Paula Enumo, por estar sempre ao meu lado.

Aos meus pais Milton e Júlia, que sempre me incentivaram, e me fizeram acreditar que a realização dos sonhos é sempre possível.

**“Mede-se a capacidade de um
homem pelas incertezas que
ele é capaz de suportar”.**

Autor desconhecido

BORGHI, Sergio Marques. **Alterações cardiovasculares e balanço autonômico em animais sedentários e treinados submetidos a estresse ortostático**. 2009. 71 f. Dissertação (Mestrado em Patologia Experimental) – Universidade Estadual de Londrina, Londrina, 2009.

RESUMO

O sistema nervoso autônomo (SNA) tem como uma de suas principais funções, a manutenção dos níveis de pressão arterial (PA) durante os desafios ortostáticos. A maior parte das manifestações de intolerância ortostática nos humanos está relacionada à hipotensão arterial, no entanto, 5% da população podem apresentar aumento da PA em resposta a um estresse ortostático. Os testes ortostáticos têm sido usados como importantes ferramentas para avaliação das alterações pressóricas e para encaminhamento e tratamento clínico de pacientes que apresentam sintomas relacionados à intolerância ortostática. O treinamento físico de baixa intensidade induz bradicardia de repouso e decréscimo na pressão arterial tanto em animais quanto em humanos. Baseado nesses dados, o principal objetivo deste trabalho foi avaliar a influência do SNA e do óxido nítrico (NO) nas alterações da PA e frequência cardíaca (FC) em animais treinados (T) e sedentários (C) durante o estresse ortostático (“head up tilt test”). Para este estudo foram utilizados ratos Wistar machos adultos, pesando entre 220-240g. Os animais do grupo T foram previamente submetidos a treinamento físico por natação (1 hora/dia; 5 dias/semana; 4 semanas). Os ratos sedentários (C) e treinados (T), um dia após o término do treinamento físico, foram anestesiados para implantação de catéter na artéria e veia femorais para registro de pressão arterial média (PAM) e FC e injeção de drogas respectivamente. Depois de 24 horas, após registro dos parâmetros basais, os animais dos grupos C e/ou T acordados foram introduzidos em um tubo plástico posicionado sobre a plataforma de tilt. O “tilt teste” foi conduzido pela elevação da plataforma de tilt do lado da cabeça do animal, partindo de uma posição horizontal, para uma inclinação de 75° com duração de 15 minutos. Os grupos controle e treinado tratados com salina mostraram diferenças ($p < 0,05$) da PAM basal (C=106±2 mmHg; T=115±3 mmHg). Na FC basal foi observado bradicardia ($p < 0,05$) de repouso nos animais treinados (C=359±5 bpm; T=335±5 bpm). Após o bloqueio autonômico os animais treinados apresentaram grande aumento da pressão arterial, enquanto o grupo sedentário apresentou apenas um leve aumento. Após a infusão de L-NAME, inicialmente notou-se um maior aumento da PA nos animais sedentários acompanhada de bradicardia, e durante a fase do tilt ambos os grupos apresentaram taquicardia. Após a infusão de prazosin, os animais do grupo treinado apresentaram menor queda inicial da PA, e mostraram uma recuperação mais rápida da FC após a fase do tilt. Esses dados mostram que o animal treinado foi beneficiado com bradicardia de repouso, um fator considerado cardioprotetor, e que o SNA, juntamente com tônus vascular periférico é de vital importância para a manutenção das funções cardiovasculares durante o estresse ortostático, no entanto o NO parece ser essencial no período de recuperação, especialmente nos animais treinados.

Palavras-chave: Pressão arterial. Exercício físico. Óxido nítrico. L-NAME. Atropina. Propanolol. Prazosin. Estresse ortostático. Balanço autonômico.

BORGHI, Sergio Marques. **Cardiovascular alterations and autonomic balance in sedentary and trained animals submitted to orthostatic stress.** 2009, 71 f. Dissertation (Master's Degree in Experimental Pathology) - Universidade Estadual de Londrina, Londrina, 2009.

ABSTRACT

One of the main functions of the autonomic nervous system is the maintenance of the arterial pressure levels during the orthostatic stress. The biggest manifestation of orthostatic intolerance in humans is related to hypotension, however, 5% of the population could develop hypertension in response to orthostatic stress. The orthostatic tests have been used like an important tool to assess pressure alterations and to routing and clinic treatment of patients that exhibit symptoms related to orthostatic intolerance. The physical training of low intensity induces bradycardia rest and decrease in blood pressure both in animals and humans. Based on those statements the main objective of this work was to assess the influence of the autonomic nervous system and NO in arterial pressure and heart rate alterations in trained and control animals of during the orthostatic stress ("head up tilt test"). For this study were used adult male Wistar rats, heaving between 220-240 g. The animals of group T were previously submitted to a physical training by swimming (1 hour/day; 5 days/week; 4 weeks). The sedentary (C) and trained (T) rats, one day after the end of physical training, were anesthetized for catheter implantation in the femoral artery and vein, for recording of mean arterial pressure (MAP) and heart rate (HR) and drugs injection, respectively. 24 hours later, after the recording of baseline parameters, the animals of both C and/or T groups were placed in a plastic tube positioned over the tilt board. The tilt test was conducted by raising the head side of the tilt board from horizontal position to 75 degrees head up position for 15 minutes. The baseline parameters between C or T saline groups had shown differences ($p < 0,05$) in the average mean arterial pressure (MAP) ($C = 106 \pm 2$ mmHg, $T = 115 \pm 3$ mmHg). In the basal heart rate (HR) were observed a bradycardia ($p < 0,05$) at rest in the trained animals ($C = 359 \pm 5$ bpm; $T = 335 \pm 5$ bpm). After the autonomic blockade the trained animals exhibit a large increase in arterial pressure, while sedentary control group exhibit just a mild increase. After the L-NAME infusion initially was noted a large increase in MAP in sedentary animals accompanied by bradycardia, and during the tilt stage both groups exhibit tachycardia. After prazosin infusion, the trained animals exhibit an initial minor fall of MAP, and showed a faster recovery of HR after the tilt stage. This data demonstrate that trained animals has been enhanced by bradycardia rest, a cardio protector factor, and that autonomic nervous system together with peripheral vascular tone is of vital importance for maintenance the cardiovascular functions during the orthostatic stress, however the NO appears to be essential just in the recovery period, specially in the trained animals.

Keywords: Arterial pressure. Exercise training. Nitric oxide. L-NAME. Atropine. Propanolol. Prazosin. Orthostatic stress. Autonomic balance.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1** – Evolução temporal do peso corporal dos ratos dos grupos controle sedentário e treinado 29
- Figura 2** – Alterações em função do tempo na pressão arterial média (PAM) e na frequência cardíaca (FC), em animais sedentários, após administração de solução salina NaCl 0,9% e atropina e propanolol..... 33
- Figura 3** – Alterações em função do tempo na pressão arterial média (PAM) e na frequência cardíaca (FC), em animais sedentários, após administração de solução salina NaCl 0,9% e L-NAME 35
- Figura 4** – Alterações em função do tempo na pressão arterial média (PAM) e na frequência cardíaca (FC), em animais sedentários, após administração de solução salina NaCl 0,9% e prazosin 37
- Figura 5** – Alterações em função do tempo na pressão arterial média (PAM) e na frequência cardíaca (FC), em animais treinados, após administração de solução salina NaCl 0,9% e atropina e propanolol..... 39
- Figura 6** – Alterações em função do tempo na pressão arterial média (PAM) e na frequência cardíaca (FC), em animais treinados, após administração de solução salina NaCl 0,9% e L-NAME 41
- Figura 7** – Alterações em função do tempo na pressão arterial média (PAM) e na frequência cardíaca (FC), em animais treinados, após administração de solução salina NaCl 0,9% e prazosin 43
- Figura 8** – Alterações em função do tempo na pressão arterial média (PAM) e na frequência cardíaca (FC), após administração de solução salina NaCl 0,9% no grupo sedentário e treinado 45
- Figura 9** – Alterações em função do tempo na pressão arterial média (PAM) e na frequência cardíaca (FC), após administração de atropina e propanolol no grupo sedentário e treinado 47
- Figura 10** – Alterações em função do tempo na pressão arterial média (PAM) e na frequência cardíaca (FC), após administração de L-NAME no grupo sedentário e treinado..... 49

Figura 11 – Alterações em função do tempo na pressão arterial média (PAM) e na frequência cardíaca (FC), após administração de prazosin no grupo sedentário e treinado	51
Figura 12 – Parâmetros espectrais da frequência cardíaca em animais sedentários e treinados antes e durante o “tilt” teste	52

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1** – Valores médios de índice de massa muscular (IMM), dos grupos controle sedentário e treinado 29
- Tabela 2** – Valores basais de pressão arterial média (PAM) e frequência cardíaca (FC) dos diferentes grupos experimentais 30
- Tabela 3** – Valores máximos da pressão arterial média (PAM) e frequência cardíaca (FC) dos diferentes grupos experimentais após pré-tratamento com os bloqueadores 31

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

PA	Pressão arterial
PAM	Pressão arterial média
FC	Frequência cardíaca
VP	Volume plasmático
SNA	Sistema nervoso autônomo
RVP	Resistência vascular periférica
NO	Óxido nítrico
NOS	Óxido nítrico sintase
Cnos	Óxido nítrico sintase constitutiva
eNOS	Óxido nítrico sintase endotelial
nNOS	Óxido nítrico sintase neuronal
iNOS	Óxido nítrico sintase indutiva
L-NAME	NG-nitro-L-arginina-metil-ester
Ach	Acetilcolina
VFC	Variabilidade da frequência cardíaca
LF	Faixa de baixa frequência
HF	Faixa de alta frequência
TF	Treinamento físico
SED	Sedentário
PC	Peso corporal
PM	Peso muscular
IMM	Índice de massa muscular

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	15
2	OBJETIVOS	21
2.1	OBJETIVOS GERAIS	21
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	21
3	MATERIAIS E MÉTODOS	22
3.1	DROGAS UTILIZADAS	22
3.2	ANIMAIS.....	22
3.3	TREINAMENTO FÍSICO	23
3.4	CANULAÇÃO CRÔNICA DA ARTÉRIA E VEIA FEMORAIS.....	23
3.5	REGISTRO DA PRESSÃO ARTERIAL E FREQUÊNCIA CARDÍACA	24
3.6	PROTOCOLO EXPERIMENTAL	24
3.6.1	Teste de Estresse Ortostático	24
3.6.2	Avaliação do Tônus Simpato-vagal e da Frequência Intrínseca de Marcapasso	25
3.6.3	Bloqueio da Síntese de NO	26
3.6.4	Bloqueio dos Receptores Alfa-adrenérgicos.....	26
3.7	VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA	26
3.8	ANÁLISE DO ÍNDICE DE MASSA MUSCULAR	27
3.9	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	27
4	RESULTADOS	28
4.1	CARACTERIZAÇÃO DOS PARÂMETROS DE EFICÁCIA DO TREINAMENTO FÍSICO.....	28
4.2	ANÁLISE DOS VALORES MÁXIMOS DE PRESSÃO ARTERIAL MÉDIA (PAM) E FREQUÊNCIA CARDÍACA (Fc) NOS DIFERENTES GRUPOS EXPERIMENTAIS APÓS PRÉ-TRATAMENTO COM OS BLOQUEADORES	30
4.3	ANÁLISE DOS PARÂMETROS CARDIOVASCULARES DE PRESSÃO ARTERIAL E FREQUÊNCIA CARDÍACA EM ANIMAIS ACORDADOS SEDENTÁRIOS, SUBMETIDOS AO ESTRESSE ORTOSTÁTICO E APÓS PRÉ-TRATAMENTO COM SOLUÇÃO SALINA OU ATROPINA E PROPANOLOL	32

4.4	ANÁLISE DOS PARÂMETROS CARDIOVASCULARES DE PRESSÃO ARTERIAL E FREQUÊNCIA CARDÍACA EM ANIMAIS ACORDADOS SEDENTÁRIOS, SUBMETIDOS AO ESTRESSE ORTOSTÁTICO E APÓS PRÉ-TRATAMENTO COM SOLUÇÃO SALINA OU L-NAME	34
4.5	ANÁLISE DOS PARÂMETROS CARDIOVASCULARES DE PRESSÃO ARTERIAL E FREQUÊNCIA CARDÍACA EM ANIMAIS ACORDADOS SEDENTÁRIOS, SUBMETIDOS AO ESTRESSE ORTOSTÁTICO E APÓS PRÉ-TRATAMENTO COM SOLUÇÃO SALINA OU PRAZOSIN	36
4.6	ANÁLISE DOS PARÂMETROS CARDIOVASCULARES DE PRESSÃO ARTERIAL E FREQUÊNCIA CARDÍACA EM ANIMAIS ACORDADOS TREINADOS POR NATAÇÃO, SUBMETIDOS AO ESTRESSE ORTOSTÁTICO E APÓS PRÉ-TRATAMENTO COM SOLUÇÃO SALINA OU ATROPINA E PROPRANOLOL	38
4.7	ANÁLISE DOS PARÂMETROS CARDIOVASCULARES DE PRESSÃO ARTERIAL E FREQUÊNCIA CARDÍACA EM ANIMAIS ACORDADOS TREINADOS POR NATAÇÃO, SUBMETIDOS AO ESTRESSE ORTOSTÁTICO E APÓS PRÉ-TRATAMENTO COM SOLUÇÃO SALINA OU L-NAME	40
4.8	ANÁLISE DOS PARÂMETROS CARDIOVASCULARES DE PRESSÃO ARTERIAL E FREQUÊNCIA CARDÍACA EM ANIMAIS ACORDADOS TREINADOS POR NATAÇÃO, SUBMETIDOS AO ESTRESSE ORTOSTÁTICO E APÓS PRÉ-TRATAMENTO COM SOLUÇÃO SALINA OU PRAZOSIN	42
4.9	ANÁLISE DOS PARÂMETROS CARDIOVASCULARES DE PRESSÃO ARTERIAL E FREQUÊNCIA CARDÍACA EM ANIMAIS ACORDADOS SEDENTÁRIOS OU TREINADOS POR NATAÇÃO, SUBMETIDOS AO ESTRESSE ORTOSTÁTICO E APÓS PRÉ-TRATAMENTO COM SOLUÇÃO SALINA	44
4.10	ANÁLISE DOS PARÂMETROS CARDIOVASCULARES DE PRESSÃO ARTERIAL E FREQUÊNCIA CARDÍACA EM ANIMAIS ACORDADOS SEDENTÁRIOS OU TREINADOS POR NATAÇÃO, SUBMETIDOS AO ESTRESSE ORTOSTÁTICO E APÓS PRÉ-TRATAMENTO COM ATROPINA E PROPANOLOL	46
4.11	ANÁLISE DOS PARÂMETROS CARDIOVASCULARES DE PRESSÃO ARTERIAL E FREQUÊNCIA CARDÍACA EM ANIMAIS ACORDADOS SEDENTÁRIOS OU TREINADOS POR NATAÇÃO, SUBMETIDOS AO ESTRESSE ORTOSTÁTICO E APÓS PRÉ-TRATAMENTO COM L-NAME	48

4.12 ANÁLISE DOS PARÂMETROS CARDIOVASCULARES DE PRESSÃO ARTERIAL E FREQÜÊNCIA CARDÍACA EM ANIMAIS ACORDADOS SEDENTÁRIOS OU TREINADOS POR NATAÇÃO, SUBMETIDOS AO ESTRESSE ORTOSTÁTICO E APÓS PRÉ-TRATAMENTO COM PRAZOSIN	50
4.13 MODULAÇÃO AUTONÔMICA DURANTE O TESTE DE ESTRESSE ORTOSTÁTICO	52
5 DISCUSSÃO.....	53
6 CONCLUSÕES.....	60
REFERÊNCIAS.....	61

1 INTRODUÇÃO

Um dos principais papéis do sistema nervoso simpático em humanos é a manutenção da pressão arterial normal após um desafio ortostático (ROWELL, 1993). A distância do coração a partir da cabeça e dos pés, na posição vertical, faz com que sistemas regulatórios que mantêm o débito cardíaco e a pressão arterial sejam essenciais em um ambiente de gravidade normal. A ativação do reflexo barorreceptor pelos sinais aferentes dos baroreceptores carotídeos, aórticos e cardiopulmonares, é integrada no sistema nervoso central, resultando na resposta eferente ao coração e aos vasos sanguíneos. O resultado é manifestado como uma mudança na frequência cardíaca (FC), contratilidade do miocárdio, capacitância venosa e resistência nas arteríolas.

Os testes de ortostatismo (tilt) em humanos, como a prancha de inclinação, promovem decréscimos no volume sanguíneo central e no débito cardíaco causando aumentos reflexos na FC e na resistência vascular periférica (RVP) através da ativação das vias baroreflexas arteriais e cardiopulmonares, permitindo a manutenção da pressão arterial durante o estresse ortostático. Respostas autonômicas normais devido à ortostase parecem envolver um balanço entre a atividade vagal cardíaca eferente e atividade simpática para o coração e vasculatura (balanço simpato-vagal) (BAHJAOUI-BOUHADDI et al., 2000; PARKER-JONES et al., 2003). Dessa forma, o aumento reflexo da FC com o "tilt" envolve um decréscimo da atividade parassimpática e um aumento da atividade simpática para o coração. No entanto, a contribuição de um ou outro sistema (simpático versus parassimpático) nas mudanças posturais durante o controle cardiovascular a uma dada situação parece ser variável entre os indivíduos (CHARKOUDIAN et al., 2004; COOPER; HAINSWORTH, 2002; O'LEARY et al., 2003).

As principais manifestações de intolerância ortostática em humanos são decorrentes da hipotensão arterial. Entretanto, em cerca de 5% da população, a hipertensão ortostática também pode se desenvolver em resposta ao estresse ortostático (STREETEN, 1987). Esse paradoxo é caracterizado por uma elevação da pressão arterial quando se assume a posição ereta. Baseado nesses achados, os testes de ortostatismo têm sido usados, como ferramenta importante para detectar alterações pressóricas e encaminhar pacientes para tratamento clínico (PAYEN et

al., 1982; LAMARRE-CLICHÉ; CUSSON, 2001; VRIZ et al., 1997).

A síncope é o resultado de uma crítica hipoperfusão cerebral. A fisiopatologia desta anormalidade é multifatorial. Uma ótima perfusão cerebral depende de um funcionamento adequado dos mecanismos de controle que mantêm a oferta de oxigênio ao cérebro. Isso inclui o baroreflexo induzido pelas alterações na resistência vascular periférica, regulação do volume intravascular, e também de uma auto-regulação cerebral (BRIGNOLE et al., 2004).

Durante o tilt, a diminuição do volume sanguíneo central, e do volume de ejeção, levam a um aumento reflexo da FC e resistência vascular periférica, via ativação baroreflexa arterial e cardiopulmonar, permitindo a manutenção da pressão arterial durante o estresse ortostático (RAMÍREZ-MARRERO et al, 2007).

Inúmeros trabalhos utilizando modelos animais têm sido relatados na literatura, com o objetivo de esclarecer os diferentes aspectos dos mecanismos compensatórios cardiovasculares em resposta ao “tilt” passivo (STELLA; ZANCHETTI, 1977; STELLA et al., 1978; GOLIN et al., 1991; MOURA et al., 2005). A maioria dos experimentos nesses estudos foi realizada com animais anestesiados que embora tenham a vantagem de minimizar as variabilidades cardiovasculares dos animais conscientes, recebem a interferência da anestesia, a qual já é conhecida por alterar padrões na função cardiovascular (MAGGI; MELI, 1986). Até o momento, poucos estudos utilizando protocolos de estresse ortostático foram realizados com modelos animais em estado consciente (RAFFAI et al., 2005; RAFFAI et al., 2006; BEDETTE et al., 2008).

Sabe-se que o exercício físico regular e adequado apresenta papel importante na manutenção da saúde (BLAIR et al., 2001; KELLEY et al., 2001; KOHL et al., 2001). Por outro lado exercícios de caráter exaustivo ou de alta intensidade podem causar diversos tipos de lesão, aumentando a produção de radicais livres e causando vários danos aos órgãos. Diversos estudos têm demonstrado que o exercício regular e de intensidade moderada pode aumentar funções antioxidantes e imunológicas (MACKINNON et al., 1994; NIEMANN et al., 1993; PEDERSEN et al., 2000).

A proteção promovida pela atividade física regular em patologias cardiovasculares está bem estabelecida (RUSSEL et al., 1989; TIPTON et al., 1991; SHEPHARD; BALADY, 1999). Atualmente é conhecido que o treinamento físico de

baixa intensidade induz bradicardia de repouso e decréscimo na pressão arterial em animais e humanos hipertensos (PESCATELO et al., 2004). Vários estudos indicam que esses efeitos cardiovasculares estão relacionados às alterações induzidas pelo exercício no sistema nervoso autônomo, especialmente no componente simpático (MITCHELL; VICTOR, 1996). Além disso, o aumento na atividade nervosa simpática baroreflexa parece estar atenuado após treinamento físico, tanto em animais como em humanos (DICARLO; BISHOP, 1988; DICARLO; BISHOP, 1990; MACK et al., 1991; RAVEN; PAWELCZYK, 1993; NEGRÃO et al., 1993; CHEN; DICARLO, 1996; MCLLVEEN et al., 2001; WAKI et al., 2003) e pode ser a causa para a intolerância ortostática observada em indivíduos treinados. No entanto, a literatura também tem revelado que o treinamento físico pode melhorar a tolerância ortostática em indivíduos com síncope (VAN LIESHOUT, 2003).

Reduções na modulação do tônus vagal cardíaco e também a sensibilidade baroreflexa diminuída tem sido associadas com quedas da pressão arterial decorrentes de ortostatismo, assim como a incidência de eventos cardíacos entre populações idosas. No entanto, o treinamento físico leva ao aumento da modulação autonômica cardíaca, refletida por aumento da responsividade parassimpática em indivíduos treinados (UENO; MORITANI, 2003).

O óxido nítrico (NO) é hoje conhecido como um dos principais vasodilatadores endoteliais e seu papel na regulação cardiovascular está bem estabelecido. No entanto, o NO parece ter muitos outros papéis importantes nas funções biológicas (MONCADA et al., 2006). Vários trabalhos têm evidenciado que o NO atua na regulação hemodinâmica e metabólica durante a prática de exercícios físicos. Um possível mecanismo envolvido nesta regulação é a alteração da resposta vascular endotélio-dependente a favor da vasodilatação. Alguns estudos têm demonstrado que o exercício físico crônico aumenta a vasodilatação endotélio-dependente induzida pela acetilcolina (Ach) e reduz a vasonconstrição induzida pela norepinefrina através de um aumento na produção de NO (CHEN; LI, 1993; CHEN et al., 1994; DELP et al., 1993; PARKER et al., 1994; CHEN et al., 1996).

O exercício físico regular promove adaptações nos vários sistemas formadores de NO, os quais aumentam a sua biodisponibilidade através de uma variedade de mecanismos, incluindo aumento da expressão e atividade da NOS (KINGWELL, 2000). O NO é sintetizado tanto no endotélio vascular quanto nos neurônios do sistema nervoso central a partir do nitrogênio guanidina da L-arginina

via NO sintase (FURCHGOTT; ZAWADSKY, 1980; PALMER et al., 1987). O NO desempenha um papel crítico no controle do fluxo sanguíneo na circulação periférica (AISAKA, et al., 1989; PALMER et al., 1987; PALMER et al., 1988). No entanto, o papel do NO no controle central do sistema cardiovascular ainda permanece controverso. Enquanto, microinjeções de N^G-monomethyl-L-arginina (L-NMMA), um inibidor competitivo da NO sintase (PALMER, 1988), diretamente no núcleo do trato solitário de coelhos (HARADA et al., 1993) ou ratos (TSENG et al., 1982), ou na medula ventrolateral rostral de ratos (TSENG, et al., 1996; ZANZINGER, et al., 1995), aumentaram a pressão arterial sanguínea e atividade nervosa renal simpática (CUI et al., 2002), outros autores observaram que os efeitos da inibição do NO dependem da via de produção ser constitutiva ou indutiva (CHAN et al, 2003; MARTINS-PINGE et al., 2007). De qualquer forma, tem sido sugerido um papel tônico para o NO no controle central do sistema cardiovascular. No entanto, o ganho de atividade baroreflexa não é alterado por infusão de L-NMMA, tanto sistêmica quanto central em coelhos (HARADA, et al., 1993; JIMBO, et al., 1994; MIYANO, et al., 1997; MIYANO, et al., 1997). Cui e colaboradores (2002) demonstraram que alterações na pressão venosa central foram similares durante o desafio ortostático com ou sem infusão de L-NMMA, sugerindo importante papel do NO na manutenção tônica da PA, e efeitos menores ou não-significantes durante modulações fásicas, como o estresse ortostático.

Em animais submetidos a uma sessão de exercício agudo em esteira monitorizada, a atividade da NOS total está aumentada, principalmente no músculo esquelético (ROBERTS et al., 1999). Em outro trabalho com animais submetidos a treinamento físico por natação, a atividade da nNOS está aumentada no músculo esquelético e a eNOS está aumentada nos pulmões, átrios e na aorta (TATCHUM-TALOM et al., 2000). Uma possível explicação para o aumento da atividade da NOS com o exercício é o aumento do conteúdo de cálcio nas fibras musculares durante a contração, fazendo com que haja a ativação das vias constitutivas da NOS (nNOS e eNOS) (HIRAI et al., 1994; ROBERTS et al., 1999).

Aumentos e decréscimos no fluxo sanguíneo, associado ao “shear stress”, ativam e inibem respectivamente a produção de NO, o qual diretamente afeta a resistência vascular periférica (STAUSS; PERSSON, 2000). A inibição da síntese de NO aumenta a faixa de baixa frequência da variabilidade da pressão arterial em cães (NAFZ et al., 1996) e ratos (NAFZ et al., 1997), sugerindo um papel

primordial do NO em atenuar as mudanças na pressão arterial e na frequência das ondas de Mayer. Três principais componentes espectrais são distinguidos durante a avaliação de um espectro num registro de curto período, de 2 a 5 minutos (SAYERS, 1973; HIRSH; BISHOP, 1981; ASKELROD et al., 1981; PAGANI et al., 1986; MALLIANI et al., 1991): frequência muito baixa (VLF), frequência baixa (LF) e frequência alta (HF). A distribuição do domínio e da frequência central de LF e HF não estão fixadas, mas podem variar em relação às alterações das modulações autonômicas sobre esses períodos no coração (PAGANI et al., 1986; MALLIANI et al., 1991; FURLAN et al., 1990). A explicação fisiológica do componente VLF não está muito bem definida, e a existência de um processo fisiológico específico atribuído a alterações deste período ainda são questionados (MALIK, 1996).

As variações do intervalo R-R presente durante as condições de repouso representa uma fina regulação do controle dos mecanismos de batimento-a-batimento (ASKELROD et al., 1975; SAUL et al., 1990). Estímulos vagais eferentes levam a um reflexo de excitação da atividade eferente vagal, e inibem a atividade eferente simpática (SCHWARTZ et al., 1973). Os efeitos reflexos opostos são mediados pela estimulação da atividade aferente simpática (MALLIANI, 1982). A atividade vagal eferente também parece estar sob regulação tônica da atividade aferente simpática cardíaca (CERATI; SCHWARTZ, 1991). As atividades eferentes simpática e vagal, que agem diretamente no nodo sinoatrial são caracterizadas por descargas extensamente sincronizadas com cada ciclo cardíaco, as quais podem ser moduladas por oscilações centrais (centros respiratório e vasomotor), ou periféricas (oscilações na pressão arterial e movimentos respiratórios) (MALLIANI et al., 1991).

Segundo Stauss, 2007, a modulação simpática do tônus vascular sobre as ondas de Mayer na pressão arterial depende do tempo de resposta da vasculatura e ocorre em frequências entre 0.2 e 0.6 Hz nos ratos e entre 0.075 e 0.15 nos humanos.

A atividade vagal eferente é o maior contribuinte para o componente HF (ASKELROD et al., 1981; POMERANZ et al., 1985; MALLIANI et al., 1991). No entanto, existe maior controvérsia em relação à interpretação do componente LF, o qual é considerado por vários autores (MALLIANI et al., 1991; KAMATH; FALLEN, 1993; MONTANO et al., 1994) por apresentar notável modulação simpática, e por

outros (AKSELROD et al., 1981; APPEL et al., 1989), como um parâmetro que inclui tanto influências vagais quanto simpáticas.

A redução da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) tem sido relatada como parte de diagnóstico de diversas doenças cardíacas e de outras origens (infarto do miocárdio, tetraplegia, neuropatia diabética). A modificação da VFC após infarto do miocárdio a partir de muitas observações indica que a mortalidade cardíaca é alta entre pacientes pós-infartados que apresentavam uma VFC menor (MALIK et al., 1996).

Considerando que o treinamento físico parece promover aumento da expressão e atividade da NOS (SESSA et al., 1994; MOHAN et al., 2000); que o NO possui papel relevante na manutenção da pressão arterial estável durante o repouso (HANSEN et al., 1994; HAYNES et al., 1993), que existem controvérsias quanto ao papel do NO nas oscilações dinâmicas da pressão arterial (COOKE et al., 2002), e que o sistema nervoso autônomo participa tanto dos efeitos tônicos como fásicos da regulação cardiovascular, esta pesquisa teve como objetivo principal: analisar a modulação autonômica cardíaca e vascular através de bloqueio autonômico e da síntese de NO em ratos acordados, submetidos previamente a treinamento físico por natação, e avaliados na pressão arterial e frequência cardíaca em protocolo de estresse ortostático (“head up tilt”).

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVOS GERAIS

Avaliar a participação do NO e do SNA, através de bloqueio farmacológico, nas alterações cardiovasculares (PAM e FC) durante o estresse ortostático em ratos acordados sedentários ou submetidos previamente a treinamento físico por natação.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Caracterizar os parâmetros de eficácia do treinamento físico;

Padronizar o protocolo de estresse ortostático;

Analisar os parâmetros cardiovasculares (PAM e FC) em animais sedentários ou treinados antes e durante o protocolo de estresse ortostático;

Analisar a modulação autonômica cardíaca e vascular na PA e FC, através do bloqueio autonômico e da síntese de NO, em ambos os grupo experimentais, durante o protocolo experimental;

Realizar a análise espectral das flutuações da pressão arterial e frequência cardíaca, para caracterizar a modulação autonômica durante o teste de ortostatismo em ratos.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 DROGAS UTILIZADAS

Durante o bloqueio autonômico vagal e simpático foram utilizadas metilatropina (Sigma Chemical Company, St Louis, USA), e propanolol (Sigma Chemical Company, St Louis, USA), respectivamente. Para bloqueio da síntese de NO foi usado N^G-nitro-L-arginina methyl Ester (L-NAME) (Research Biochemicals (RBI), Natick, USA). Enquanto que para o bloqueio dos receptores alfa-adrenérgicos foi utilizado prazosin (Pfizer);

Foi usado o anestésico pentobarbital sódico (Laboratórios Cristália, Brasil), para realização dos processos cirúrgicos, e após o procedimento, heparina sódica (Laboratórios Roche, Brasil) para controle do sangramento.

3.2 ANIMAIS

Este trabalho foi realizado no Departamento de Ciências Fisiológicas (CIF) do Centro de Ciências Biológicas (CCB) da Universidade Estadual de Londrina (UEL) e todos os experimentos foram aprovados pelo Comitê de Ética em Experimentação Animal da Universidade.

Para esta pesquisa foram utilizados aproximadamente 75 ratos Wistar machos, provenientes do Biotério Central da Universidade Estadual de Londrina (UEL). Os animais tiveram peso padronizado entre 220 e 240 gramas no início do treinamento, e foram mantidos em gaiolas coletivas (máximo de seis animais) à temperatura constante de $21 \pm 2^\circ \text{C}$, com ciclo claro/escuro de 12 horas. Água e ração foram fornecidas “ad libitum”.

3.3 TREINAMENTO FÍSICO

Os animais destinados ao treinamento físico tiveram seus pesos avaliados diariamente antes do início de cada sessão. O treinamento constou de 20 sessões (4 semanas) de uma hora de natação diária, durante cinco dias por semana, de acordo com Martins-Pinge et al. (2005).

Na primeira semana houve aumento gradual do período de natação até alcançar o tempo de uma hora, iniciando com 15 minutos no primeiro dia, seguido de trinta minutos no segundo dia, 45 minutos no terceiro dia e sessenta minutos a partir do quarto dia. Durante o período de treinamento um grupo sedentário teve seu peso avaliado diariamente junto aos animais submetidos ao treinamento físico.

O treinamento físico dos animais foi realizado por natação em um tanque de vidro (100 X 60 X 50 cm) contendo água aquecida a $31 \pm 1^\circ \text{C}$ a uma profundidade de 40 cm (de água). Após cada sessão de natação diária os animais foram colocados em caixa para aquecimento e secagem. Depois de secos retornaram ao biotério.

3.4 CANULAÇÃO CRÔNICA DA ARTÉRIA E VEIA FEMORAIS

Os animais controles e treinados foram submetidos à cirurgia sob anestesia de pentobarbital sódico (50 mg/kg) por via intraperitoneal, para implantação dos cateteres na artéria e veia femorais. Durante o procedimento cirúrgico os vasos foram dissecados e cateteres de polietileno foram introduzidos na artéria e veia femorais. Os cateteres em questão foram constituídos por segmentos de polietileno PE-10 (3-4 cm) soldados a segmentos de polietileno PE-50 (12-14 cm) previamente preenchidos com solução salina e anticoagulante (15 U/mL de heparina em solução salina) e obstruídos com pinos de metal.

Após a implantação dos cateteres, os mesmos foram externalizados pela região dorsal do animal através de um trocater por via subcutânea, e fixados à pele por sutura cirúrgica.

Os cateteres, arterial e venoso foram utilizados com o objetivo de monitorização da pressão arterial e administração de fármacos, respectivamente. Após 24 horas da canulação crônica, os animais foram mantidos em caixas individuais durante todo o período pós-operatório, permitindo a recuperação dos efeitos anestésicos. Após este período os animais acordados foram submetidos ao registro basal da PAM e FC seguido do protocolo experimental.

3.5 REGISTRO DA PRESSÃO ARTERIAL E FREQUÊNCIA CARDÍACA

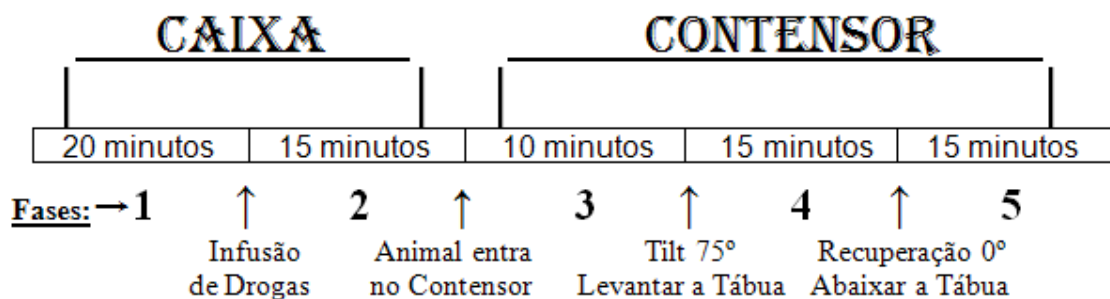
A cânula arterial do animal foi acoplada a um transdutor de pressão (MLT0380, ADInstruments) conectado a um sistema de aquisição de dados computadorizado (Powerlab, 4/20T, ADInstruments), para obtenção da pressão arterial pulsátil (PAP), pressão arterial média (PAM) e frequência cardíaca (FC). Durante o período de registro os animais foram mantidos dentro de caixas individuais em ambiente silencioso. Experimentos pilotos evidenciaram que os procedimentos utilizados neste trabalho não causam reações dolorosas ou outro tipo de comportamento que interfira no registro cardiovascular.

3.6 PROTOCOLO EXPERIMENTAL

3.6.1 Teste de Estresse Ortostático

Após a administração das drogas nos diferentes grupos, as animais foram submetidos ao teste de estresse ortostático de acordo com Bedette et al. (2008). Para tanto os animais foram estimulados a entrar em um compartimento cilíndrico de aproximadamente 30 cm, descrito como contensor, para registro das funções cardiovasculares por aproximadamente 10 minutos. O teste de inclinação (“tilt teste”) foi conduzido através da elevação da plataforma de “tilt”, pelo lado onde está posicionada a cabeça do animal de uma posição horizontal para uma inclinação

de 75°, em aproximadamente 1 segundo. Os ratos, conectados ao sistema de registro cardiovascular, foram mantidos nessa posição por 15 minutos. Após esse período, os animais retornaram a posição horizontal (em 1 segundo) e permaneceram por mais outro período de 15 minutos, até que os parâmetros cardiovasculares se estabilizassem (período de recuperação). Após a conclusão do protocolo experimental, os animais foram sacrificados com overdose de anestésico. Segue abaixo, esquema do protocolo experimental utilizado:



3.6.2 Avaliação do Tônus Simpato-vagal e da Frequência Intrínseca de Marcapasso

Este estudo foi realizado com o objetivo de se avaliar os tônus vagal e simpático nos grupos sedentário e treinado. Foram utilizados metilatropina (1 mg/kg) e propranolol (3 mg/kg) para bloquear, respectivamente, os receptores muscarínicos e β - adrenérgicos. Antes dos experimentos a FC e PAM basal foram registradas por cerca de 20 min, e a seguir através da cânula da veia femoral foram feitas as injeções de metilatropina e propranolol. O protocolo ocorreu da seguinte maneira: registrou-se a FC controle por 20 min e, logo após, foi injetada metilatropina. A FC foi acompanhada por 15 min a fim de se obter um índice do controle vagal na determinação da FC basal. A seguir, foi injetado o propranolol e acompanhou-se a FC por mais 15 min, a fim de se obter a frequência intrínseca de marcapasso.

3.6.3 Bloqueio da Síntese de NO

Em outros grupos experimentais, após o registro basal da PAM e FC (20 min), os animais do grupo sedentário e do grupo treinado foram submetidos à injeção endovenosa do inibidor da NOS: L-NAME (20 mg/kg).

3.6.4 Bloqueio dos Receptores Alfa-adrenérgicos

Em outro grupo experimental, também após registro basal da PAM e FC (20 min), os animais dos grupos sedentário e treinado foram submetidos à injeção intravenosa do bloqueador seletivo dos receptores α_1 -adrenérgicos prazosin (0,5 mg/kg), a fim de retirar a interferência do principal sistema vasoconstritor periférico.

Além experimentos com os bloqueadores acima citados, os animais sedentários ou treinados foram também tratados com solução salina 0,9%, para posterior comparação com os demais grupos.

3.7 VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA

O registro basal de 20 minutos de gravações da FC nos animais experimentais, e durante o “tilt test” na presença ou não de bloqueio farmacológico, foram submetidos à análise da VFC no domínio da frequência. As gravações foram processadas utilizando-se o software informático, que se aplica um algoritmo para detectar a inflexão dos pontos ciclo-a-ciclo de uma onda periódica, determinando os valores de cada batimento das pressões sistólica e diastólica. Os intervalos de pulso (PI) de séries temporais foram também gerados para medir o intervalo de tempo entre as leituras adjacentes da pressão diastólica. A variabilidade global dos PI foram avaliadas com base na variância das séries temporais. A variabilidade dos PI no domínio da frequência foram avaliados pela análise espectral, de acordo com RUBINI *et al.* (1993).

3.8 ANÁLISE DO ÍNDICE DE MASSA MUSCULAR

Os animais sacrificados foram submetidos à toracotomia e em seguida foi realizada a retirada do coração e dos músculos sóleo e gastrocnêmio, para análise dos pesos musculares e cálculo do índice de massa muscular (IMM), dado pela relação do peso muscular (PM) e peso corporal (PC) de cada animal multiplicado por 100 ($IMM = PM/PC \times 100$).

3.9 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os resultados foram expressos como média \pm erro padrão da média (EPM). Comparações feitas em um mesmo animal ao longo do tempo foram analisadas por Análise de Variância (ANOVA). Para as variações de tempo em um mesmo animal foi utilizado o teste t' de Student pareado. As comparações entre sedentários e treinados em um mesmo tempo foram analisadas pelo teste t' de Student não pareado. As diferenças foram consideradas significantes para um valor de $p < 0,05$.

4 RESULTADOS

4.1 CARACTERIZAÇÃO DOS PARÂMETROS DE EFICÁCIA DO TREINAMENTO FÍSICO

O acompanhamento dos pesos corporais dos animais sedentários e treinados foi avaliado diariamente e os animais treinados mostraram menor ganho de peso corpóreo, que foi estatisticamente significativa a partir do décimo dia de treinamento (figura 1). Em relação ao índice de massa muscular (IMM), houve aumento do mesmo no músculo cardíaco no grupo TF ($0,48 \pm 0,04$), quando comparado ao grupo SED ($0,37 \pm 0,01$), enquanto não foram observadas diferenças estatísticas no IMM dos músculos sóleo e gastrocnêmio (tabela 1). Os valores basais da PAM e da FC dos diferentes grupos experimentais foram obtidos a partir da média do período de registro inicial com duração de 20 minutos. A tabela 2 mostra os valores de PAM e FC de cada grupo experimental, nos quais pode ser evidenciado a bradicardia de repouso no grupo que foi submetido ao protocolo de treinamento físico (TF), quando comparado ao grupo de animais sedentários (SED) ($p < 0,05$). Estes dados somados demonstram a efetividade do treinamento físico por natação.

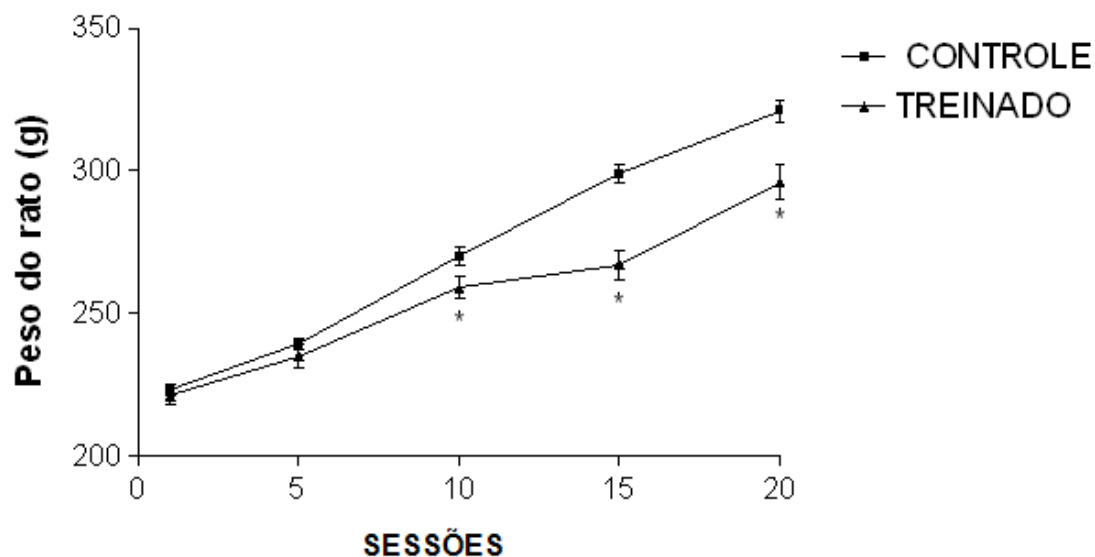


Figura 1 – Evolução temporal do peso corporal dos ratos dos grupos controle sedentário e treinado. * $p < 0.05$. Cada ponto no gráfico representa a média \pm EPM do peso corporal para ambos os grupos.

Tabela 1 – Valores médios de índice de massa muscular (IMM), dos grupos controle sedentário ($n=8$) e treinado ($n=11$). * diferença do treinado em relação ao grupo sedentário ($p < 0.05$).

	<i>SEDENTÁRIO</i>	<i>TREINADO</i>
SOLEO	0,09 \pm 0	0,09 \pm 0
GASTROCNÊMIO	0,51 \pm 0,01	0,53 \pm 0,02
CORAÇÃO	0,37 \pm 0,01	0,48 \pm 0,04 *

Tabela 2 – Valores basais de pressão arterial média (PAM) e frequência cardíaca (FC) dos diferentes grupos experimentais. * diferença do grupo treinado vs. grupo controle (sedentário) ($p < 0.05$).

	Sedentários		Treinados	
	PAM	FC	PAM	FC
Salina (ns=11, nt=7)	106 ± 2	359 ± 5	115 ± 3	335 ± 5*
Atrop+Prop (ns=12, nt=6)	105 ± 3	386 ± 15	110 ± 4	338 ± 15*
L-name (ns=11, nt=8)	114 ± 8	360 ± 10	117 ± 2	335 ± 7
Prazosin (ns=11, nt=9)	112 ± 2	373 ± 10	116 ± 3	338 ± 8*

Valores expressos como média ± EPM. * $P < 0.05$ comparados aos ratos sedentários.

4.2 ANÁLISE DOS VALORES MÁXIMOS DE PRESSÃO ARTERIAL MÉDIA (PAM) E FREQUÊNCIA CARDÍACA (FC) NOS DIFERENTES GRUPOS EXPERIMENTAIS APÓS PRÉ-TRATAMENTO COM OS BLOQUEADORES

Os grupos sedentários e treinados foram pré-tratados com um dos seguintes fármacos: inibidor da NOS (L-NAME), bloqueador dos receptores alfa-adrenérgicos (prazosin), bloqueadores do estímulo vagal e β -adrenérgico (atropina e propanolol, respectivamente), além do veículo (solução salina 0,9%) na fase subsequente ao registro dos parâmetros basais de 20 minutos de PAM e FC. As análises dos efeitos das diferentes drogas nas funções cardiovasculares pressão arterial e frequência cardíaca foram realizadas ao longo do registro e antes do início da fase do contensor, ou seja, no final da fase de administração das diferentes drogas. A relação dos valores máximos (picos de ação da droga) da pressão arterial e frequência cardíaca após a administração dos respectivos bloqueadores estão representadas na tabela 3.

Após a administração de salina, o valor máximo de PAM do grupo treinado, foi de 7 ± 4 mmHg, e o grupo sedentário apresentou um pico máximo de 8 ± 6 mmHg. A variação da FC no grupo treinado foi de 23 ± 16 bpm, enquanto que no

grupo sedentário foi de 5 ± 17 bpm. Dessa forma, a administração de salina nos animais sedentários comparados com os treinados não foi diferente.

Sob a administração de atropina e propranolol, o aumento máximo da PAM foi de 6 ± 3 mmHg para o grupo sedentário, e de 29 ± 9 mmHg para o grupo treinado ($p < 0.05$). A FC apresentou aumentos de 55 ± 9 bpm para o grupo sedentário e de 50 ± 18 bpm para o grupo treinado. Após a administração de atropina e propranolol é possível verificar a frequência cardíaca intrínseca nos dois grupos experimentais, o grupo sedentário apresentou 445 ± 16 bpm, enquanto o grupo treinado apresentou 440 ± 13 bpm, sem diferenças estatísticas.

Sob a infusão de L-NAME, ficou evidenciada um aumento na PAM atingindo o valor máximo de 39 ± 5 mmHg no grupo sedentário e 36 ± 9 mmHg no grupo treinado. A variação da FC foi de -38 ± 17 bpm para o grupo sedentário e de -45 ± 19 bpm para o grupo treinado.

Após a administração de prazosin, com a perda do tônus vascular, a variação na PAM foi de -17 ± 5 mmHg para o grupo sedentário e de -5 ± 8 mmHg para o grupo treinado, porém sem diferenças estatísticas. A variação na FC apresentou aumento de 71 ± 27 bpm para o grupo sedentário e de 40 ± 22 bpm para o grupo treinado.

Tabela 3 – Alterações máximas (delta) da pressão arterial média (PAM) e frequência cardíaca (FC) dos diferentes grupos experimentais após pré-tratamento com os bloqueadores. * diferença do grupo treinado vs. grupo controle (sedentário) ($p < 0.05$).

	Sedentários		Treinados	
	PAM	FC	PAM	FC
Salina (ns=11, nt=7)	8 ± 6	5 ± 17	7 ± 4	23 ± 16
Atrop+Prop (ns=12, nt=6)	6 ± 3	55 ± 9	$29 \pm 9^*$	50 ± 18
L-name (ns=11, nt=8)	39 ± 5	-38 ± 17	36 ± 9	-45 ± 19
Prazosin (ns=11, nt=9)	-17 ± 5	71 ± 27	-5 ± 8	40 ± 22

Valores expressos como média \pm EPM. * $P < 0.05$ comparados aos ratos sedentários.

4.3 ANÁLISE DOS PARÂMETROS CARDIOVASCULARES DE PRESSÃO ARTERIAL E FREQUÊNCIA CARDÍACA EM ANIMAIS ACORDADOS SEDENTÁRIOS, SUBMETIDOS AO ESTRESSE ORTOSTÁTICO E APÓS PRÉ-TRATAMENTO COM SOLUÇÃO SALINA OU ATROPINA E PROPANOLOL

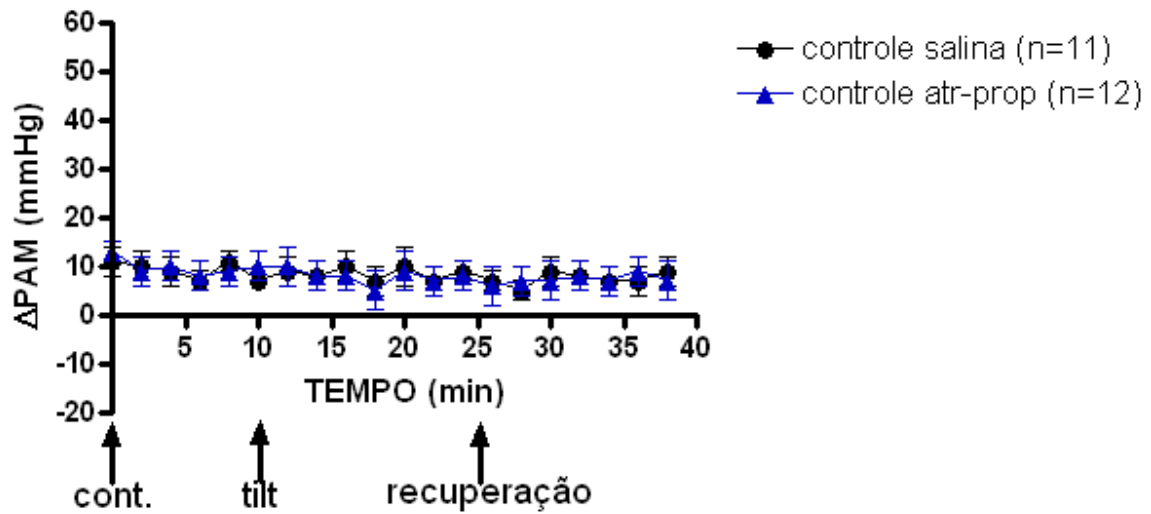
As alterações cardiovasculares na PAM e FC em animais sedentários acordados e submetidos ao estresse ortostático, após pré-tratamento com solução salina ou atropina e propranolol são mostradas na figura 2 A e B.

Na PAM, os traçados do grupo sedentário salina e sedentário com bloqueio autonômico foram semelhantes durante todo o trajeto, não apresentando alterações entre os grupos. Na FC, o registro dos dois grupos não foi diferente durante as fases do contensor e recuperação. No entanto, na fase do tilt, o grupo sedentário salina apresentou aumento da FC, enquanto o grupo de animais com bloqueio autonômico apresentou queda na FC, porém quando comparados não apresentaram diferenças estatísticas.

Na fase do contensor, o pico máximo de PAM no grupo sedentário salina foi de 11 ± 3 mmHg, enquanto no grupo sedentário bloqueio autonômico, foi de 13 ± 2 mmHg. Já na FC, o pico máximo do grupo sedentário com bloqueio autonômico foi numericamente maior (65 ± 12 bpm), quando comparado ao grupo sedentário salina (49 ± 18 bpm), embora não sendo estatisticamente diferente.

Na fase do tilt, o pico de PAM foi igual para ambos os grupos sedentário salina (10 ± 4 mmHg), e sedentário com bloqueio autonômico (10 ± 4 mmHg). A FC no grupo sedentário salina foi de 76 ± 20 bpm, enquanto no grupo sedentário com bloqueio autonômico foi de 60 ± 10 bpm.

A



B

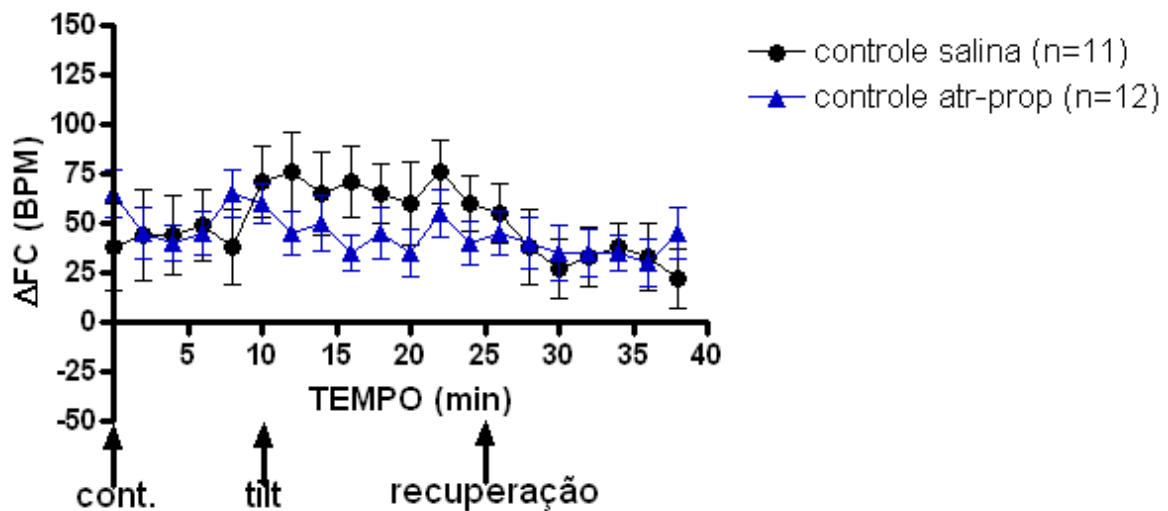


Figura 2 – Alterações em função do tempo na pressão arterial média (PAM) (A) e na frequência cardíaca (FC) (B), em animais sedentários (controle), após administração de solução salina NaCl 0,9% (n=11) e atropina e propranolol (n=12). As setas indicam o início das 3 fases do protocolo. * grupo controle (salina) vs. grupo controle (atropina e propranolol) ($p < 0.05$).

4.4 ANÁLISE DOS PARÂMETROS CARDIOVASCULARES DE PRESSÃO ARTERIAL E FREQUÊNCIA CARDÍACA EM ANIMAIS ACORDADOS SEDENTÁRIOS, SUBMETIDOS AO ESTRESSE ORTOSTÁTICO E APÓS PRÉ-TRATAMENTO COM SOLUÇÃO SALINA OU L-NAME

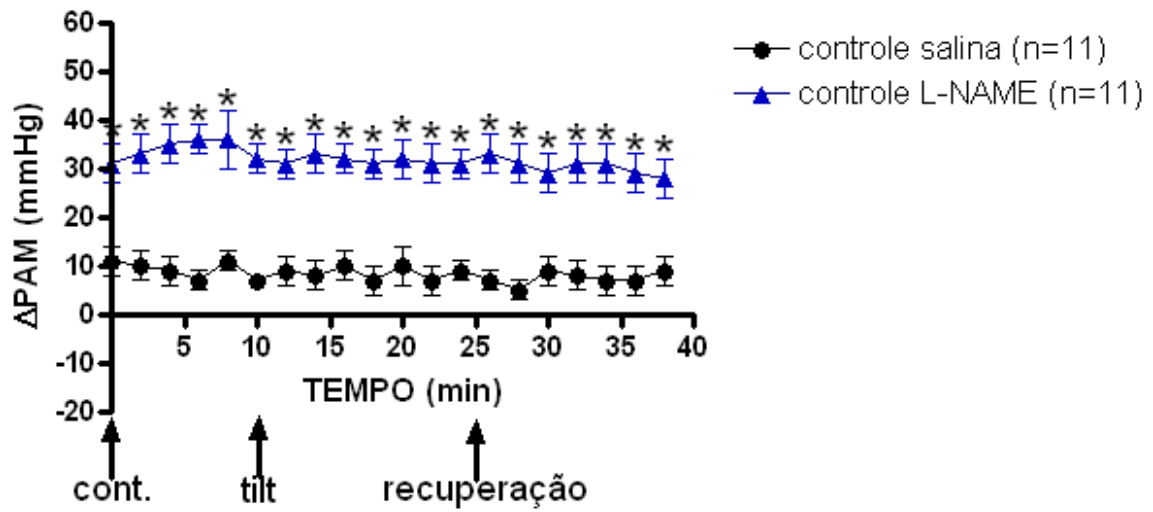
As alterações das funções cardiovasculares PAM e FC após infusão de solução salina ou L-NAME, em animais acordados sedentários e submetidos ao estresse ortostático são mostradas na figuras 3 A e B.

O grupo sedentário L-NAME apresentou aumento da PAM quando comparado ao grupo sedentário salina durante o registro das 3 fases do protocolo experimental, com $p < 0.05$ (figura 3 A). A FC do grupo sedentário salina apresentou aumento dos valores nas fases do contensor e tilt quando comparada ao grupo sedentário L-NAME ($p < 0.05$), já na fase de recuperação os valores da FC foram equivalentes em ambos os grupos, com tendência a ser maior no grupo sedentário salina. Na fase do tilt notou-se um aumento gradativo da FC nos dois grupos experimentais, especialmente no grupo sedentário L-NAME, e a partir deste ponto, no grupo em questão, a FC permaneceu elevada até o final do protocolo experimental, enquanto que o grupo sedentário salina apresentou leve queda dos valores na fase de recuperação.

Na fase do contensor, o pico máximo de PAM do grupo sedentário L-NAME (36 ± 6 mmHg) foi maior quando comparado ao grupo sedentário salina (11 ± 3 mmHg), com $p < 0.05$. O grupo sedentário L-NAME apresentou queda da frequência cardíaca, -22 ± 17 bpm, enquanto no grupo sedentário salina notou-se aumento dos valores de FC, 49 ± 18 bpm, com $p < 0.05$.

Na fase do tilt, o grupo sedentário L-NAME apresentou como valor máximo de PAM de 33 ± 4 mmHg, maior do que o grupo sedentário salina, no qual o pico máximo foi de 10 ± 4 mmHg, com $p < 0.05$. Já na FC, o pico máximo do grupo sedentário salina (76 ± 20 bpm) foi maior quando comparado com o grupo sedentário L-NAME (33 ± 19 bpm), com $p < 0.05$.

A



B

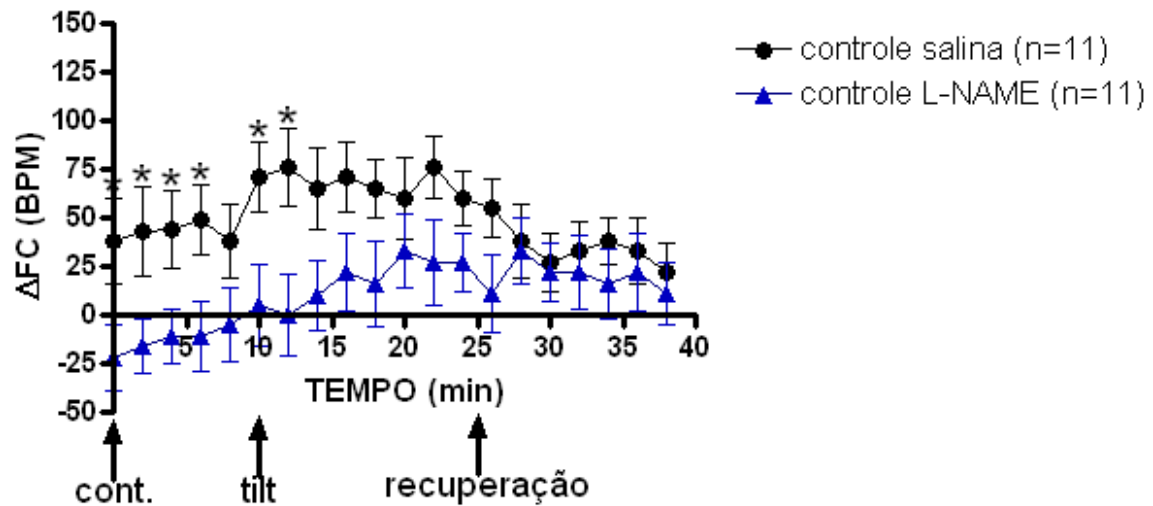


Figura 3 – Alterações em função do tempo na pressão arterial média (PAM) (A) e na frequência cardíaca (FC) (B), em animais sedentários (controle), após administração de solução salina NaCl 0,9% (n=11) e L-NAME (n=11). As setas indicam o início das 3 fases do protocolo.* grupo controle (salina) vs. grupo controle (L-NAME) ($p < 0.05$).

4.5 ANÁLISE DOS PARÂMETROS CARDIOVASCULARES DE PRESSÃO ARTERIAL E FREQUÊNCIA CARDÍACA EM ANIMAIS ACORDADOS SEDENTÁRIOS, SUBMETIDOS AO ESTRESSE ORTOSTÁTICO E APÓS PRÉ-TRATAMENTO COM SOLUÇÃO SALINA OU PRAZOSIN

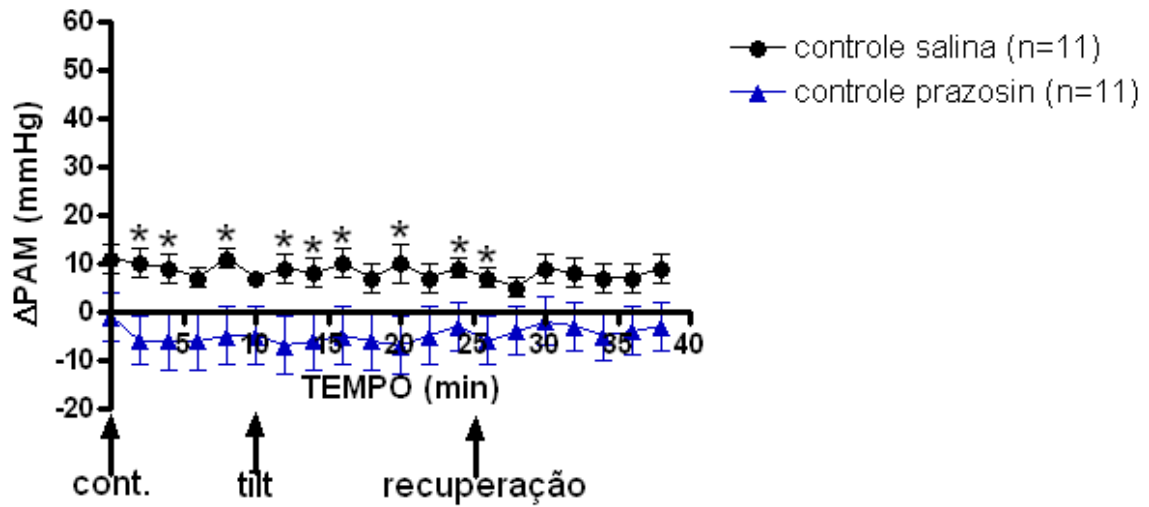
As alterações cardiovasculares na PAM e FC após administração de solução salina ou prazosin, em animais acordados sedentários e submetidos ao estresse ortostático são mostradas nas figuras 4 A e B.

O grupo controle sedentário salina apresentou um aumento na PAM no início da fase do contensor, que persistiu até o final da fase de recuperação, enquanto que o grupo controle sedentário prazosin apresentou queda da PAM no início da fase de contensor, persistindo até o final do protocolo experimental (figura 4 A), desta forma evidenciando que o sistema vascular periférico tem papel importante no balanço autonômico da pressão arterial durante o ortostatismo. No entanto, a FC aumentou no início da fase do contensor em ambos os grupos, e permaneceu alta até o final do tilt, diminuindo na fase de recuperação, principalmente no grupo sedentário salina.

Na fase do contensor, o pico do aumento da PAM no grupo sedentário salina foi de 11 ± 3 mmHg, enquanto que no grupo sedentário prazosin, o pico da queda da PAM foi de -6 ± 6 mmHg, com $p < 0.05$. Na FC, o valor máximo para o grupo sedentário salina foi de 49 ± 18 bpm, enquanto que no grupo sedentário prazosin, o valor máximo foi de 104 ± 23 bpm, porém sem diferenças estatísticas.

Na fase do tilt, o grupo sedentário salina apresentou um pico de aumento da PAM de 10 ± 4 mmHg, já o grupo sedentário prazosin apresentou um pico da queda da PAM de -7 ± 6 mmHg ($p < 0.05$). Na FC, os valores do grupo sedentário salina não foram diferentes quando comparado com o grupo sedentário prazosin (76 ± 20 bpm vs. 115 ± 22 bpm).

A



B

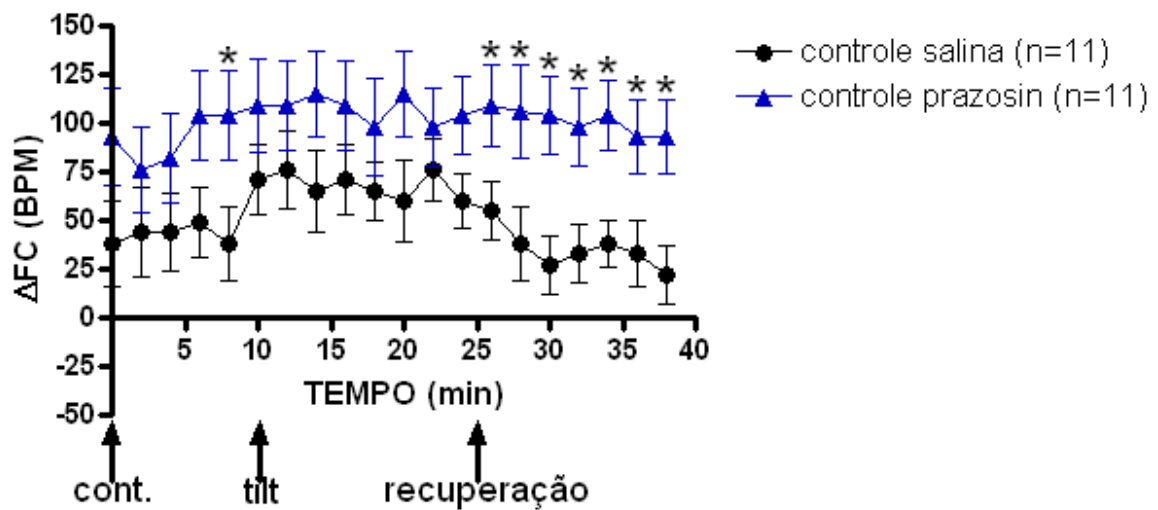


Figura 4 – Alterações em função do tempo na pressão arterial média (PAM) (A) e na frequência cardíaca (FC) (B), em animais sedentários (controle), após administração de solução salina NaCl 0,9% (n=11) e prazosin (n=11). As setas indicam o início das 3 fases do protocolo.* grupo controle (salina) vs. grupo controle (prazosin) ($p < 0.05$).

4.6 ANÁLISE DOS PARÂMETROS CARDIOVASCULARES DE PRESSÃO ARTERIAL E FREQUÊNCIA CARDÍACA EM ANIMAIS ACORDADOS TREINADOS POR NATAÇÃO, SUBMETIDOS AO ESTRESSE ORTOSTÁTICO E APÓS PRÉ-TRATAMENTO COM SOLUÇÃO SALINA OU ATROPINA E PROPRANOLOL

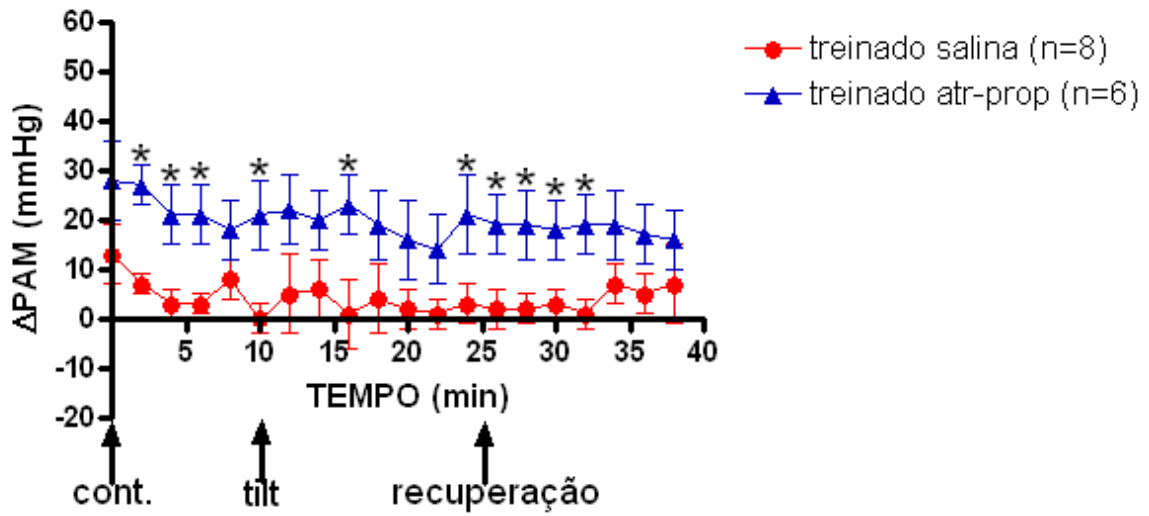
As alterações cardiovasculares na PAM e FC decorrentes da administração de solução salina e atropina e propranolol em animais acordados e treinados por natação são mostradas nas figuras 5 A e B.

Na PAM o grupo treinado atropina e propranolol apresentou maiores valores durante as 3 fases do protocolo experimental quando comparado ao grupo treinado salina, com $p < 0.05$. Já na FC, o grupo treinado atropina e propranolol apresentou bradicardia quando comparado ao grupo treinado salina, principalmente nas fases do tilt e do contensor, porém sem diferenças significativas.

Na fase do contensor, o grupo treinado atropina e propranolol apresentou maior pico na PAM, quando comparado ao grupo treinado salina (28 ± 8 mmHg vs. 13 ± 6 mmHg), com $p < 0.05$ (figura 5 A). Na FC, o grupo treinado atropina e propranolol apresentou menor pico dos valores, 30 ± 20 bpm, quando comparado ao grupo salina, 75 ± 15 bpm, porém sem diferenças significativas.

Durante a fase do tilt, o grupo treinado atropina e propranolol apresentou como pico de PAM 23 ± 6 mmHg, maior quando comparado ao grupo treinado salina, no qual o pico da PAM foi de 6 ± 6 mmHg ($p < 0.05$). Na FC, o grupo treinado atropina e propranolol teve como valor máximo 30 ± 20 bpm, sendo numericamente menor quando comparado ao grupo treinado salina, que apresentou como pico máximo 68 ± 21 bpm.

A



B

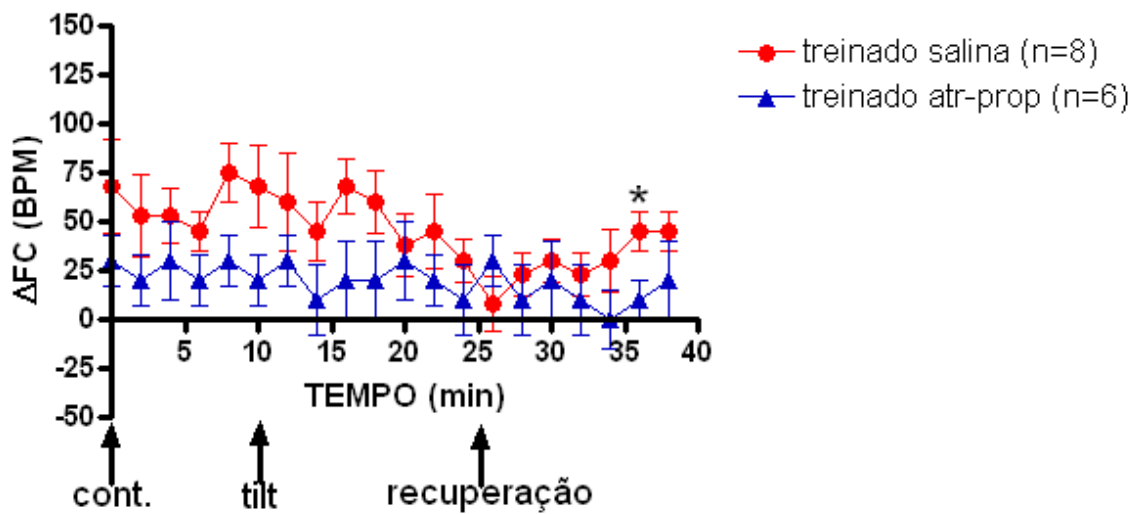


Figura 5 – Alterações em função do tempo na pressão arterial média (PAM) (A) e na frequência cardíaca (FC) (B), em animais treinados, após administração de solução salina NaCl 0,9% (n=8) e atropina e propranolol (n=6). As setas indicam o início das 3 fases do protocolo.* grupo treinado (salina) vs. grupo treinado (atropina e propranolol) ($p < 0.05$).

4.7 ANÁLISE DOS PARÂMETROS CARDIOVASCULARES DE PRESSÃO ARTERIAL E FREQUÊNCIA CARDÍACA EM ANIMAIS ACORDADOS TREINADOS POR NATAÇÃO, SUBMETIDOS AO ESTRESSE ORTOSTÁTICO E APÓS PRÉ-TRATAMENTO COM SOLUÇÃO SALINA OU L-NAME

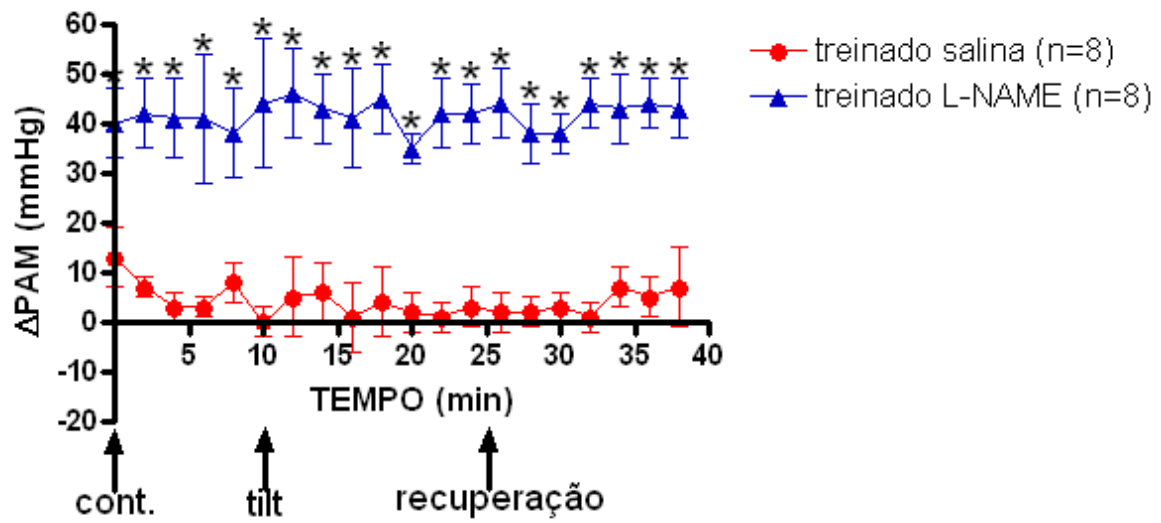
As alterações cardiovasculares na PAM e FC após administração de solução salina e L-NAME em animais acordados e treinados por natação são mostradas nas figuras 6 A e B.

O grupo treinado L-NAME apresentou aumento da PAM no início da fase do contensor, que permaneceu alta até o fim do registro do protocolo experimental, enquanto que no grupo treinado salina a PAM aumentou também no início da fase do contensor, no entanto a partir daí sofreu queda e permaneceu sem maiores alterações até o fim do protocolo experimental ($p < 0.05$). Na FC, o grupo treinado L-NAME apresentou bradicardia quando comparado ao grupo treinado salina, principalmente na fase do contensor, enquanto que a partir do tilt, a FC de ambos os grupos experimentais aumentou, com maiores valores no grupo treinado salina ($p < 0.05$). Por fim na fase de recuperação, no grupo treinado salina a FC permaneceu alta até o fim do registro, já no grupo treinado L-NAME, a FC sofreu queda retornando a valores próximos ao do início da fase de contensor ($p < 0.05$), mostrando mais uma vez que a modulação pelo NO não tem papel significativo na fase do tilt.

Na fase do contensor, o pico da PAM no grupo treinado L-NAME foi de 42 ± 7 mmHg, enquanto que no grupo treinado salina, o pico da PAM foi menor, 13 ± 6 mmHg, com $p < 0.05$. O grupo treinado L-NAME apresentou queda da FC, no entanto, o grupo treinado salina apresentou aumento dos valores de FC (-8 ± 24 bpm vs. 75 ± 15 bpm), com $p < 0.05$.

Durante a fase do tilt, o grupo treinado L-NAME apresentou como pico de PAM 46 ± 9 mmHg, maior quando comparado ao grupo treinado salina, no qual o valor máximo foi de 6 ± 6 mmHg ($p < 0.05$). Na FC, o grupo treinado L-NAME apresentou como pico máximo 45 ± 19 bpm, numericamente menor quando comparado ao grupo treinado salina, no qual o pico máximo foi de 68 ± 21 bpm.

A



B

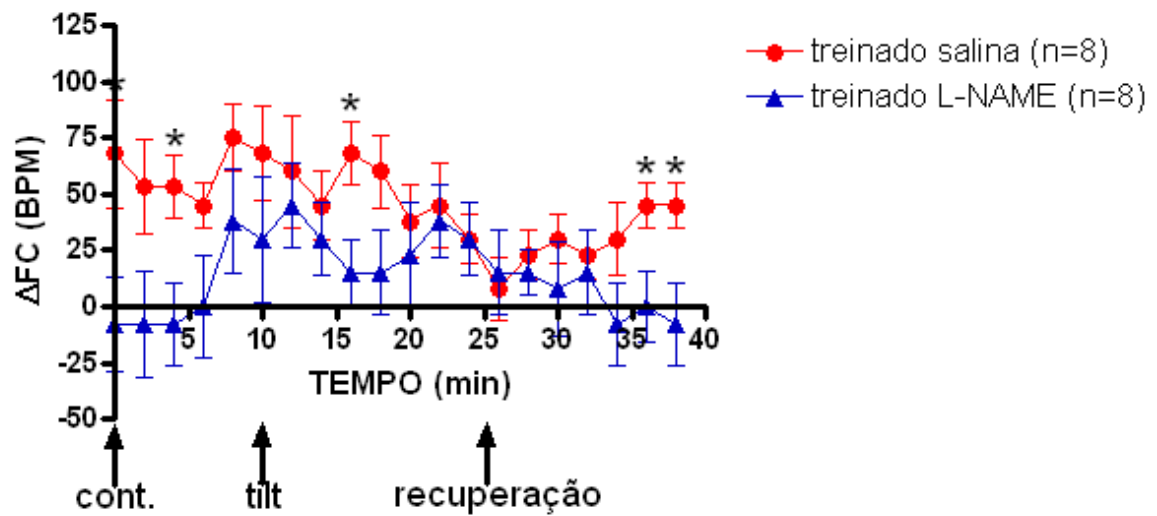


Figura 6 – Alterações em função do tempo na pressão arterial média (PAM) (A) e na frequência cardíaca (FC) (B), em animais treinados, após administração de solução salina NaCl 0,9% (n=8) e L-NAME (n=8). As setas indicam o início das 3 fases do protocolo.* grupo treinado (salina) vs. grupo treinado (L-NAME) ($p < 0.05$).

4.8 ANÁLISE DOS PARÂMETROS CARDIOVASCULARES DE PRESSÃO ARTERIAL E FREQUÊNCIA CARDÍACA EM ANIMAIS ACORDADOS TREINADOS POR NATAÇÃO, SUBMETIDOS AO ESTRESSE ORTOSTÁTICO E APÓS PRÉ-TRATAMENTO COM SOLUÇÃO SALINA OU PRAZOSIN

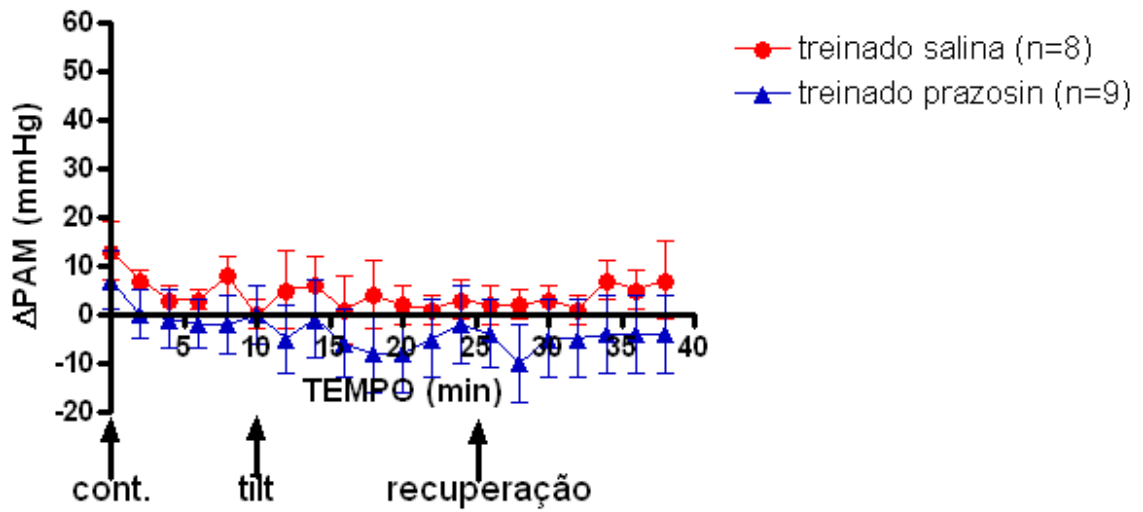
As alterações cardiovasculares na PAM e FC após administração de solução salina e prazosin em animais acordados e treinados por natação são mostradas nas figuras 7 A e B.

O grupo treinado prazosin apresentou queda na PAM na fase do contensor, na fase do tilt a PAM continuou a cair, e se manteve baixa na fase de recuperação, já no grupo treinado salina, a PAM também caiu no início da fase do contensor, e não se alterou muito ao longo do registro, permanecendo baixa até o fim do protocolo experimental, sendo numericamente maior quando comparada ao grupo treinado prazosin (figura 7 A). O grupo treinado prazosin apresentou maior aumento da FC ao longo do registro quando comparado ao grupo treinado salina, principalmente na fase do tilt, porém sem diferenças estatísticas (figura 7 B).

Na fase do contensor, o pico da queda da PAM no grupo treinado prazosin foi de -2 ± 6 mmHg, no grupo treinado salina a PAM aumentou, e teve como pico máximo 13 ± 6 mmHg, porém sem diferenças estatísticas. Na FC, o grupo treinado prazosin teve com pico máximo 87 ± 28 bpm, enquanto o pico máximo do grupo treinado salina foi de 75 ± 15 bpm.

Na fase do tilt, o grupo treinado prazosin apresentou queda da PAM, com o pico da queda apresentando o valor de -8 ± 8 mmHg. O grupo treinado salina não apresentou alteração da PAM, apresentando o valor de 0 ± 3 mmHg. Na FC, o grupo treinado prazosin apresentou maior aumento (113 ± 25 bpm) quando comparado ao grupo treinado salina (68 ± 21 bpm), sem diferenças estatísticas.

A



B

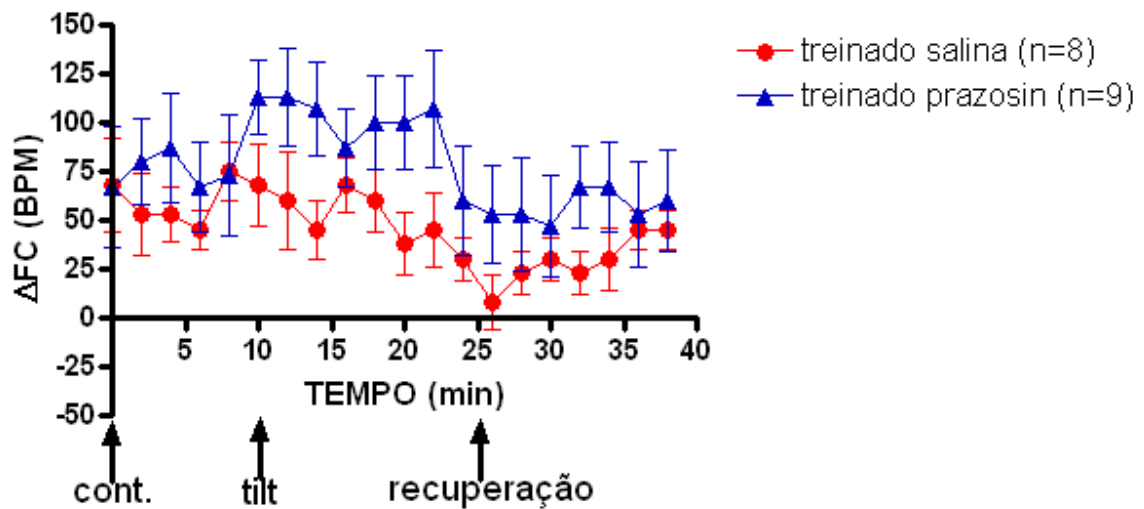


Figura 7 – Alterações em função do tempo na pressão arterial média (PAM) (A) e na frequência cardíaca (FC) (B), em animais treinados, após administração de solução salina NaCl 0,9% (n=8) e prazosin (n=9). As setas indicam o início das 3 fases do protocolo.* grupo treinado (salina) vs. grupo treinado (prazosin) ($p < 0.05$).

4.9 ANÁLISE DOS PARÂMETROS CARDIOVASCULARES DE PRESSÃO ARTERIAL E FREQUÊNCIA CARDÍACA EM ANIMAIS ACORDADOS SEDENTÁRIOS OU TREINADOS POR NATAÇÃO, SUBMETIDOS AO ESTRESSE ORTOSTÁTICO E APÓS PRÉ-TRATAMENTO COM SOLUÇÃO SALINA

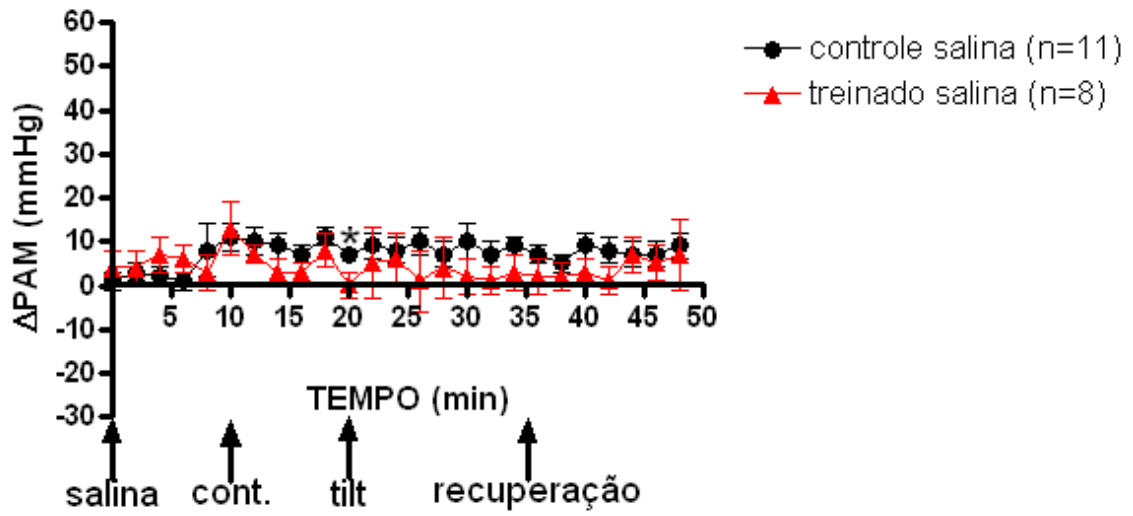
As alterações cardiovasculares na PAM e FC, dadas pela administração de solução salina em animais acordados sedentários e treinados que foram submetidos ao estresse ortostático são mostradas nas figuras 8 A e B.

Quando comparados os grupos sedentário e treinado, o primeiro apresentou uma PAM maior a partir da fase do contensor, enquanto o grupo treinado apresentou valores menores da PAM pós – tratamento com solução salina, evidenciando o benefício da atividade física nas funções cardiovasculares em condições estressantes ($p < 0.05$). Na FC os dois grupos apresentaram valores semelhantes ao longo do protocolo experimental, no entanto os animais treinados apresentaram mais rápida recuperação, apresentando diferença estatística em um dos pontos ($p < 0.05$). No entanto, na fase do tilt a FC do grupo treinado apresentou uma tendência a ser menor quando comparada ao grupo controle sedentário.

Após administração de solução salina, a variação da PAM na fase do contensor no grupo treinado foi de 13 ± 6 mmHg, enquanto que no grupo sedentário foi de 11 ± 3 mmHg. O valor máximo da variação da FC na fase de contensor foi de 75 ± 15 bpm para o grupo treinado e de 49 ± 18 bpm para o grupo controle, sem diferenças estatísticas.

Na fase do tilt, a variação máxima na PAM no grupo controle sedentário foi de 10 ± 4 mmHg, enquanto que o grupo treinado apresentou o valor máximo de 6 ± 6 mmHg, com $p < 0,05$. A variação da FC no grupo treinado foi de 68 ± 21 bpm, enquanto que o grupo controle apresentou valor máximo de 76 ± 20 bpm, sem diferenças estatísticas. Logo após o início do tilt ocorreu uma queda da PAM em ambos os grupos, no entanto a queda foi estatisticamente maior no grupo treinado ($p < 0,05$).

A



B

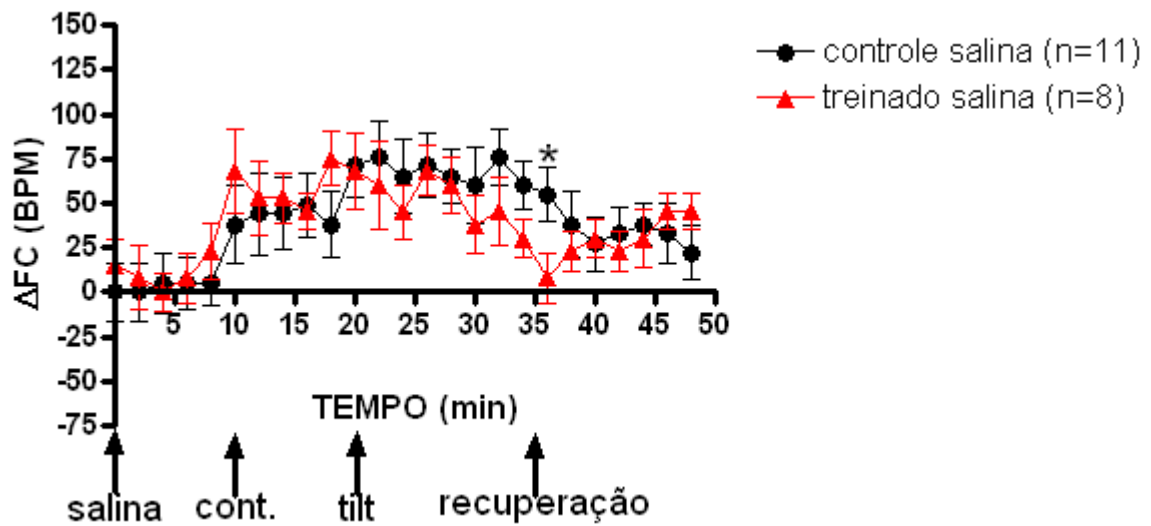


Figura 8 – Alterações em função do tempo na pressão arterial média (PAM) (A) e na frequência cardíaca (FC) (B), após administração de solução salina NaCl 0,9% no grupo sedentário (n=11) e treinado (n=8). As setas indicam o início das 4 fases do protocolo. * grupo treinado vs. grupo controle (sedentário) ($p < 0.05$).

4.10 ANÁLISE DOS PARÂMETROS CARDIOVASCULARES DE PRESSÃO ARTERIAL E FREQUÊNCIA CARDÍACA EM ANIMAIS ACORDADOS SEDENTÁRIOS OU TREINADOS POR NATAÇÃO, SUBMETIDOS AO ESTRESSE ORTOSTÁTICO E APÓS PRÉ-TRATAMENTO COM ATROPINA E PROPANOLOL

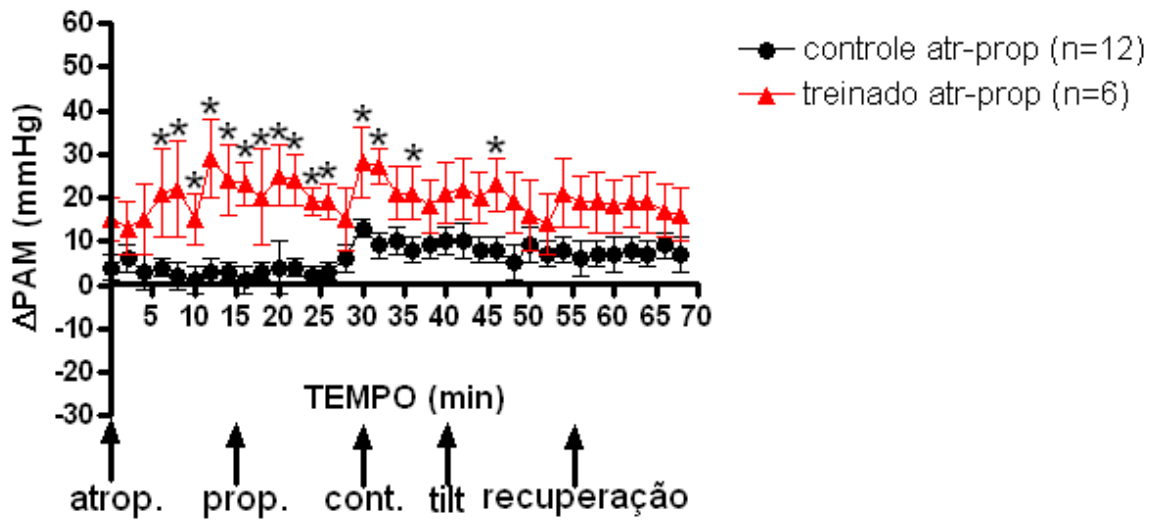
As alterações cardiovasculares na PAM e FC observadas após a administração de atropina e propranolol, no grupo sedentário controle e no grupo treinado são mostradas nas figuras 9 A e B.

Após a infusão dos bloqueadores autonômicos, o grupo treinado apresentou um efeito hipertensivo tônico superior, quando comparado com o grupo sedentário ($p < 0.05$). Nas fases seguintes, a PAM no grupo treinado permaneceu mais alta quando comparada com o grupo controle sedentário, o qual também apresentou aumento da PAM ($p < 0.05$). Além disso, o retorno aos níveis basais foi menor no grupo treinado, evidenciando a importância do autônomo nessa fase. Na FC, o grupo treinado apresentou bradicardia quando comparado ao grupo sedentário, após infusão dos bloqueadores autonômicos ($p < 0.05$). No grupo de animais sedentários, no início da fase do contensor, a FC aumentou notavelmente, e persistiu alta até o final do registro do protocolo experimental.

Na fase do contensor, após a administração dos bloqueadores autonômicos atropina e propranolol respectivamente, o pico máximo da PAM foi de 13 ± 2 mmHg para o grupo controle e de 28 ± 8 mmHg para o grupo treinado ($p < 0,05$). Já em relação à FC, os valores máximos alcançados nos grupos sedentário e treinado foram de 65 ± 12 mmHg e de 30 ± 20 mmHg respectivamente.

Durante o tilt, o Δ PAM foi de 10 ± 4 mmHg para o grupo controle sedentário, enquanto que o grupo treinado apresentou valor máximo de 23 ± 6 mmHg ($p < 0,05$). Já na FC, o grupo sedentário apresentou valor de 60 ± 10 bpm, e no grupo treinado, o pico máximo foi de 30 ± 20 bpm ($p < 0,05$). Dessa maneira, esses dados mostram um importante papel da modulação autonômica na manutenção das funções cardiovasculares durante desafios ortostáticos.

A



B

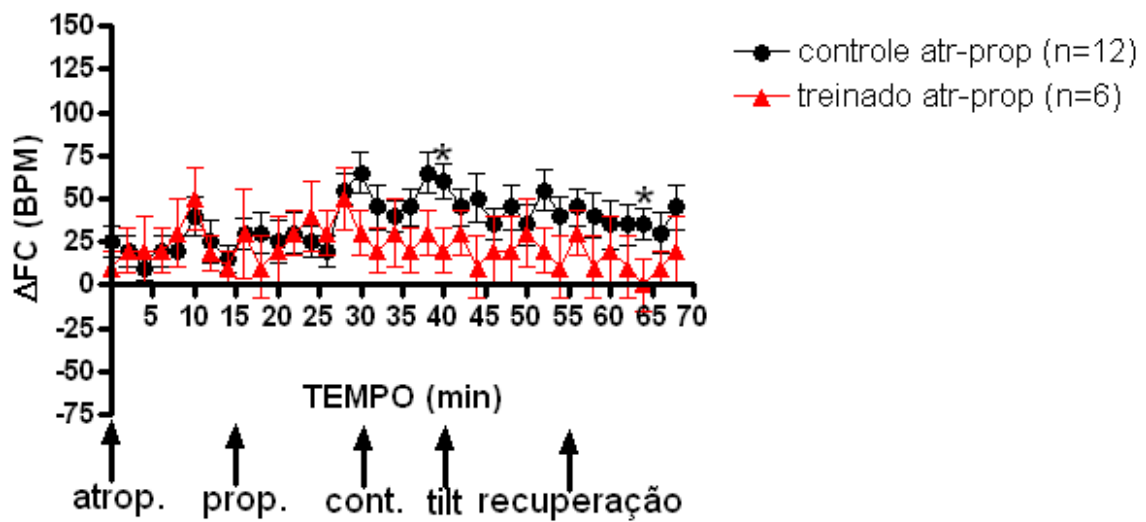


Figura 9 – Alterações em função do tempo na pressão arterial média (PAM) (A) e na frequência cardíaca (FC) (B), após administração de atropina e propanolol no grupo sedentário (n=12) e treinado (n=6). As setas indicam o início das 4 fases do protocolo. * grupo treinado vs. grupo controle (sedentário) ($p < 0.05$).

4.11 ANÁLISE DOS PARÂMETROS CARDIOVASCULARES DE PRESSÃO ARTERIAL E FREQUÊNCIA CARDÍACA EM ANIMAIS ACORDADOS SEDENTÁRIOS OU TREINADOS POR NATAÇÃO, SUBMETIDOS AO ESTRESSE ORTOSTÁTICO E APÓS PRÉ-TRATAMENTO COM L-NAME

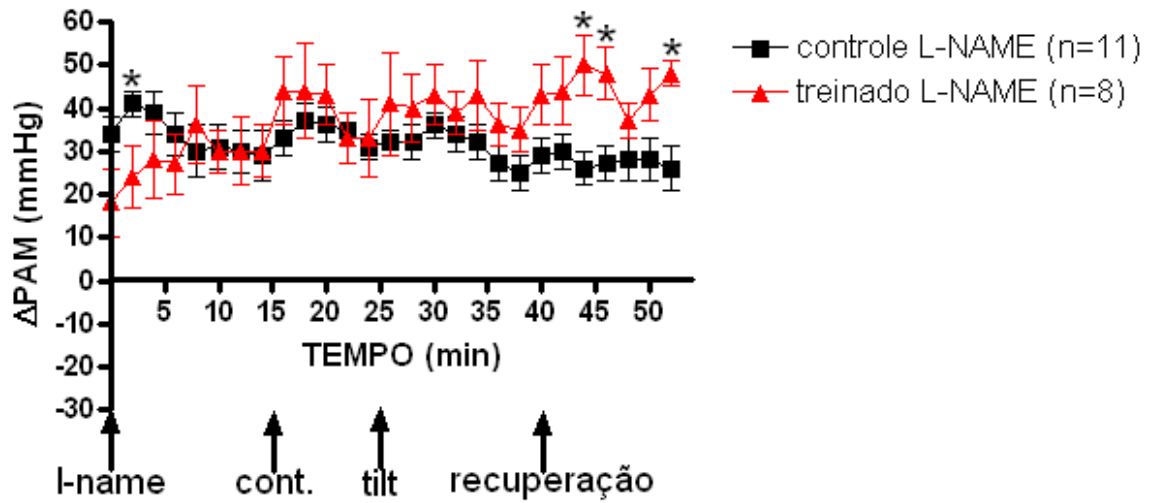
As alterações cardiovasculares na PAM e FC após a infusão de L-NAME são mostradas nas figuras 10 A e B.

Após a infusão de L-NAME, os dois grupos experimentais (sedentário e treinado) apresentaram hipertensão e bradicardia, que se atenuou na fase do contensor. No entanto na fase de tilt, a bradicardia inicial foi substituída por um aumento na frequência cardíaca que persistiu até o fim do registro (figura 10 B), sugerindo que o bloqueio do NO não acarreta grandes alterações na manutenção fásica da PA durante desafios ortostáticos.

Na fase do contensor, após a administração de L-NAME, o pico máximo da PAM foi de 37 ± 4 mmHg para o grupo sedentário, enquanto o grupo treinado apresentou como valor máximo 44 ± 11 mmHg. Já na FC, o pico máximo no grupo controle sedentário foi de -11 ± 20 bpm, enquanto no grupo treinado esse valor foi de 8 ± 18 bpm, porém sem diferenças estatísticas.

Na fase do tilt, a PAM se mostrou tendência a ser maior no grupo treinado, apresentando o pico máximo de 43 ± 8 mmHg, enquanto o grupo sedentário apresentou o valor máximo de 36 ± 3 mmHg. Já na FC, o pico máximo do grupo treinado foi de 45 ± 22 bpm, enquanto o grupo sedentário apresentou valor máximo de 38 ± 17 bpm.

A



B

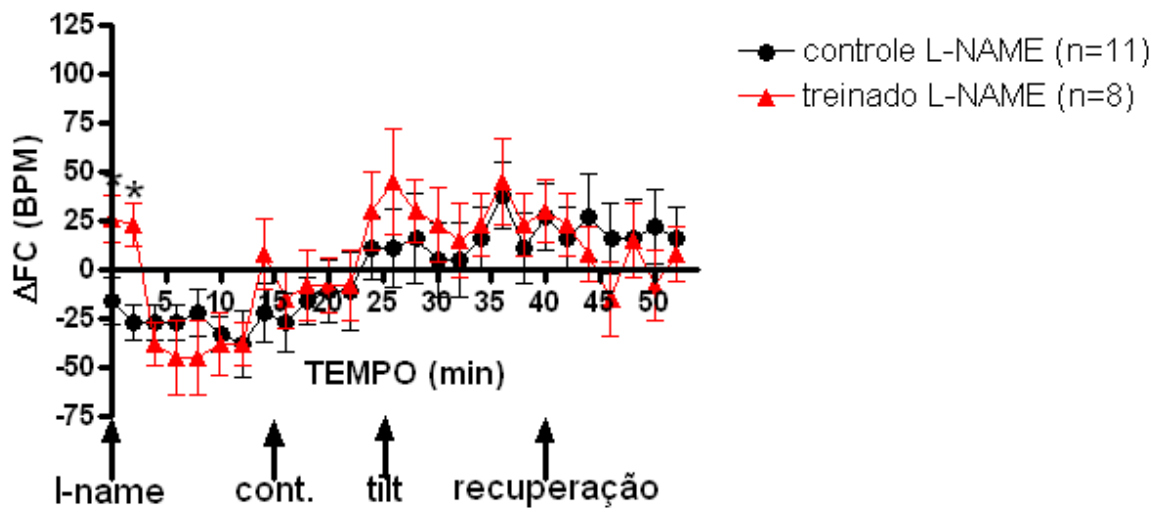


Figura 10 – Alterações em função do tempo na pressão arterial média (PAM) (A) e na frequência cardíaca (FC) (B), após administração de L-NAME no grupo sedentário (n=11) e treinado (n=8). As setas indicam o início das 4 fases do protocolo. * grupo treinado vs. grupo controle (sedentário) ($p < 0.05$).

4.12 ANÁLISE DOS PARÂMETROS CARDIOVASCULARES DE PRESSÃO ARTERIAL E FREQUÊNCIA CARDÍACA EM ANIMAIS ACORDADOS SEDENTÁRIOS OU TREINADOS POR NATAÇÃO, SUBMETIDOS AO ESTRESSE ORTOSTÁTICO E APÓS PRÉ-TRATAMENTO COM PRAZOSIN

As alterações cardiovasculares da PAM e FC, após a administração de prazosin nos grupos controle sedentário e treinado, são mostradas nas figuras 11 A e B.

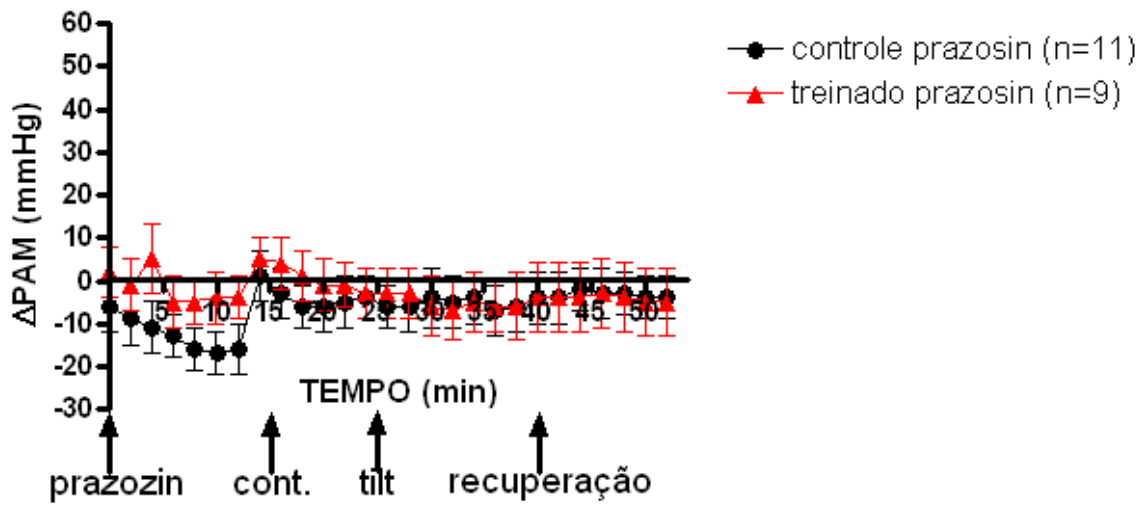
Após a administração do bloqueador alfa-adrenérgico prazosin, o grupo sedentário apresentou tendência a uma maior queda da PAM, quando comparado com o grupo de animais treinados. Na fase do contensor ocorreu um grande aumento na PAM no início da fase, especialmente para o grupo sedentário. Em seguida, a PAM caiu para ambos os grupos e permaneceu inferior aos valores basais até o final da recuperação. Já na FC, o traçado de ambos os grupos foi semelhante durante praticamente todo o registro, sendo que o grupo sedentário apresentou um aumento da FC levemente maior do que o grupo treinado, com exceção da fase de tilt, em que os traçados se sobrepõem, não evidenciando alteração alguma. Esses dados sugerem que a participação periférica via receptores alfa-adrenérgicos durante o estresse ortostático é importante para a elevação da pressão arterial tanto nos animais sedentários, quanto nos treinados.

O pico da queda da PAM na fase do contensor nos animais sedentários foi de -6 ± 6 mmHg, enquanto nos animais treinados a queda da PAM foi menor, e alcançou valores de -1 ± 6 mmHg. O pico máximo da FC no grupo sedentário durante a fase do contensor foi de 109 ± 25 bpm, enquanto o grupo treinado apresentou aumento de 93 ± 23 bpm.

Na fase do tilt, a maior queda da PAM no grupo sedentário foi de -7 ± 6 mmHg, enquanto no grupo treinado a queda da PAM foi de -7 ± 7 mmHg. Na FC o pico máximo do grupo sedentário foi de 109 ± 28 bpm, enquanto no grupo treinado foi de 120 ± 28 bpm.

Esses dados em conjunto mostram que a resposta ao estresse ortostático é diferentemente modulada no animal treinado em comparação ao animal sedentário, e também que as respostas cardiovasculares durante o tilt são dependentes do sistema vascular periférico, em ambos os grupos experimentais.

A



B

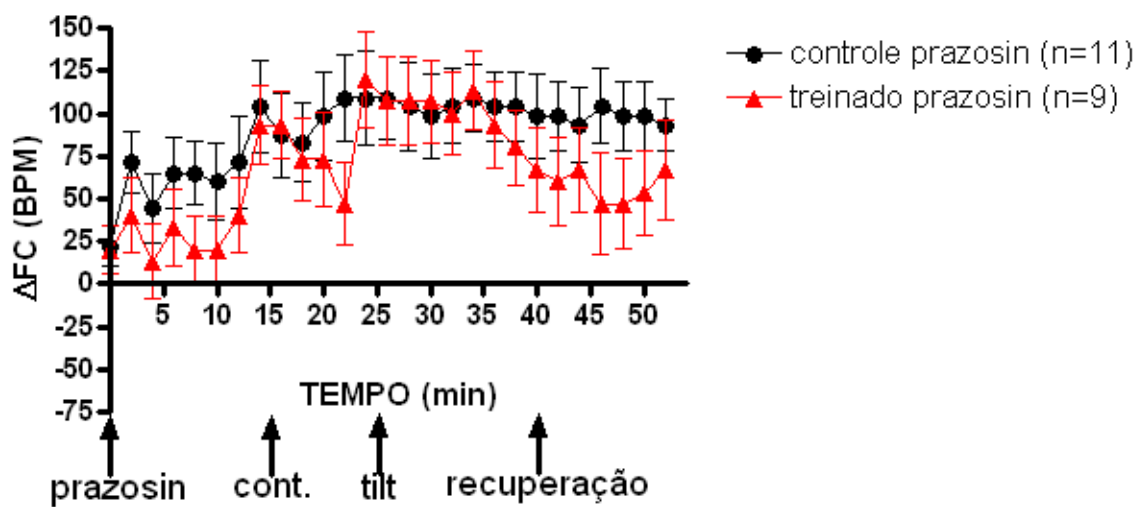


Figura 11 – Alterações em função do tempo na pressão arterial média (PAM) (A) e na frequência cardíaca (FC) (B), após administração de prazosin no grupo sedentário (n=11) e treinado (n=9). As setas indicam o início das 4 fases do protocolo. * grupo treinado vs. grupo controle (sedentário) ($p < 0.05$).

4.13 MODULAÇÃO AUTONÔMICA DURANTE O TESTE DE ESTRESSE ORTOSTÁTICO

A análise da variabilidade da frequência cardíaca no domínio da frequência permitiu caracterizar a modulação autonômica durante a realização do “tilt” teste (figura 12). Durante a fase do “tilt” a variância total mostrou-se aumentada nos animais treinados ($p < 0,05$). Em relação ao componente LF não se observou diferença entre os grupos, no entanto o componente HF mostrou-se aumentado nos animais treinados, evidenciando a predominância vagal após treinamento físico durante o estresse ortostático ($p < 0,05$).

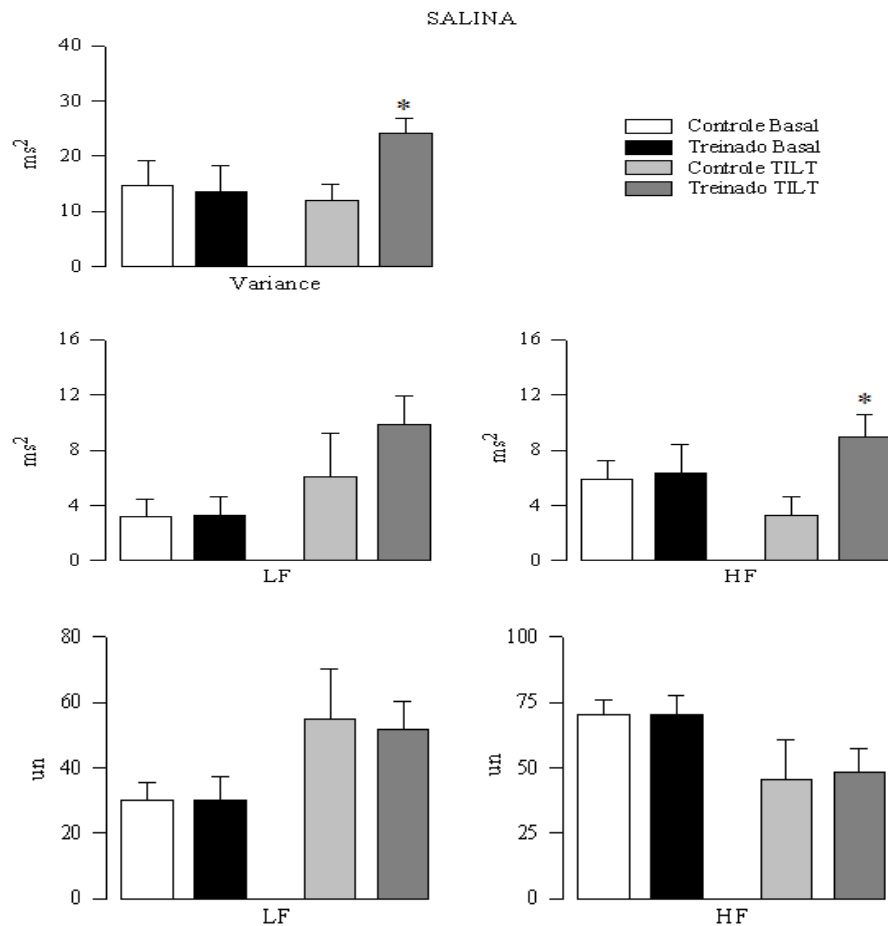


Figura 12 – Parâmetros espectrais da frequência cardíaca em animais sedentários (controle) e treinados antes e durante o “tilt” teste. LF: faixa de baixa frequência absoluta, HF: faixa de alta frequência absoluta, LFun: faixa de baixa frequência normalizada, HFun: faixa de alta frequência normalizada. * comparação entre sedentários e treinados ($p < 0,05$); un: sem interferência de nenhum outro componente.

5 DISCUSSÃO

Os principais achados deste estudo foram: o treinamento físico promoveu melhor responsividade parassimpática e menor estimulação simpática no grupo de animais treinados; esses animais apresentaram maior dependência autonômica quando comparado com os animais sedentários, evidenciada por maior aumento da PAM após bloqueio autonômico. Nosso estudo mostrou que o efeito do prazosin sob os animais treinados foi menor que nos animais sedentários, mostrando novamente modulação autonômica promovida pela atividade física.

Os mecanismos envolvidos nas adaptações ao exercício físico são complexos, e o equilíbrio entre seus efeitos benéficos e prejudiciais dependem, de maneira importante, da intensidade e duração do exercício. Os resultados do presente trabalho mostraram que a atividade física promove bradicardia de repouso, aumento do índice de massa muscular cardíaca, além de menor ganho de peso corpóreo nos animais submetidos ao treinamento físico.

Sabe-se que o sistema nervoso autônomo é essencial para a manutenção das funções cardiovasculares durante os desafios ortostáticos, e isso é bem descrito pela literatura. Distúrbios nos mecanismos fisiológicos de compensação da pressão arterial levam a intolerância ortostática, apresentando como consequência sintomas como síncope ou hipertensão ortostática. Diversos estudos experimentais têm mostrado que a liberação de NO é importante para o tônus vascular sistêmico de repouso, ou seja, pressão arterial basal, no entanto, não tem participação importante nas oscilações dinâmicas da pressão arterial (COOKE, et al., 2002), e suas ações são insignificantes ou até mesmo ausentes na regulação simpática e resistência vascular durante o tilt em humanos (CUI et al., 2003). O presente trabalho utilizou animais acordados, sem nenhuma interferência da anestesia nas funções cardiovasculares, desta forma, pode se analisar os parâmetros cardiovasculares em sua integridade, avaliação que não é possível sob o efeito de anestésicos.

Alguns estudos mostram que um treinamento físico aeróbico de intensidade baixa, como por exemplo, a natação, induz a bradicardia de repouso, que pode ser considerada como um dos principais marcadores de efetividade do treinamento físico. Um dos mecanismos propostos para a diminuição da FC nos

animais treinados seria o aumento do tônus vagal cardíaco (DE ANGELIS et al., 2004).

Existem divergências na literatura sobre se o treinamento físico melhora ou compromete a tolerância ortostática. Segundo alguns autores, o treinamento físico de intensidade moderada aumenta a tolerância ortostática em indivíduos que não apresentavam uma alta tolerância inicial, sugerindo que o treinamento pode ser valioso para pacientes não treinados com ataques de síncope devido à intolerância ortostática, melhorando os sintomas e aumentando a tolerância ortostática sem comprometer a pressão sanguínea de repouso (MTINANGI; HAINSWORTH, 1998; MTINANGI; HAINSWORTH, 2007). No entanto, Gabbett et al. (2001) mostraram que no homem adulto saudável, uma melhor VO_2 obtida por treinamento de *endurance*, pode ocorrer sem comprometer a regulação da FC, PA, concentração de noradrenalina e volume plasmático (VP) durante um estresse ortostático. O treinamento físico de longo período promove o aumento da modulação cardíaca autonômica, refletindo em melhor responsividade parassimpática nos indivíduos com esse tipo de treinamento, e isso é um indicativo de fator cardioprotetor, que pode diminuir a susceptibilidade de fibrilações ventriculares (UENO; MORITANI, 2003).

Segundo alguns autores, o treinamento físico está associado com menor consumo de oxigênio pelo músculo cardíaco, além de aumentar o volume de ejeção (MEDEIROS et al., 2004; WISLOFF et al., 2001). Outros trabalhos indicam que o treinamento físico por natação em ratos, além de promover perda de peso corporal, também promove aumento de 12 a 31% no índice de massa muscular cardíaca (SCHAIBLE et al., 1979; EVANGELISTA et al., 2003).

Costes et al. (2004) avaliaram a variabilidade da frequência cardíaca em humanos em um grupo controle, e em um grupo de indivíduos portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), antes, e após um programa de treinamento físico, e relataram que a variabilidade da frequência cardíaca caiu drasticamente nos pacientes quando comparado com os controles, tanto antes quanto após o treinamento físico, e que o balanço autonômico não apresentou alteração após o programa de treinamento físico. Estes dados estão em desacordo com os encontrados em nosso trabalho, que mostrou uma maior influência vagal nos animais treinados, quando comparado com os animais sedentários durante o

estresse ortostático. No entanto, outros pesquisadores observaram resultados semelhantes aos nossos em humanos (LEE et al., 2003; UENO; MORITANI, 2003)

Nosso estudo investigou a participação de inibidores autonômicos e do NO, nas respostas cardiovasculares em animais sedentários e treinados por natação durante o estresse ortostático. Nossos dados mostraram que o SNA é essencial na recuperação da FC durante o tilt, onde os animais com bloqueio colinérgico e β -adrenérgico não apresentaram aumento da FC durante o tilt, apresentando valores mais altos de PAM. Em contrapartida, os animais sedentários que receberam o veículo de solução salina apresentaram aumento dos valores de FC nas fases do contensor e tilt, desta forma estabilizando a PAM. O animal treinado especialmente, já na fase do contensor, aumenta menos a FC, a qual permaneceu mais baixa que o sedentário na fase do tilt, evidenciando a dependência da modulação autonômica cardíaca principalmente nos animais treinados.

O efeito de compensação do SNA é eliminado pela administração de hexametonium (bloqueador ganglionar), e a ausência de efeitos compensatórios persiste mesmo quando a pressão arterial basal é restaurada a um nível controle, ou por infusão de fenilefrina. A infusão de drogas vasoativas e também a hemorragia eliminam esses efeitos de compensação, como por exemplo, pela inibição da função baroreflexa. Desta forma, os reflexos autonômicos contribuem substancialmente para a produção de efeitos compensatórios em ratos anestesiados no estresse gravitacional imposto pelo tilt (HAKEMAN; SHERIFF, 2002). A função autonômica intacta e a pressão arterial basal normal são necessárias para expressão de efeitos compensatórios. Esses dados estão de acordo com os resultados do presente trabalho, a não ser pela utilização de fármacos anestésicos pelos autores, o que pode ter influenciado na análise dos parâmetros cardiovasculares. A literatura tem evidenciado que a maioria dos anestésicos interfere na atividade simpática e resistência vascular periférica causando hipotensão, e que as análises baroreflexas são prejudicadas pela anestesia também, sendo recomendado que se possível se façam as análises cardiovasculares em animais e humanos, no estado consciente (NEUKIRCHEN; KIENBAUM, 2008).

O treinamento físico aeróbico é conhecido por promover redução da frequência cardíaca de repouso (bradicardia de repouso), que pode ser modulada a partir de adaptações do SNA. Alguns autores especulam que estas adaptações possam ocorrer via modulação periférica da atividade simpática. Ainda não está

claro, se a modulação simpática ocorre por redução do número ou da afinidade de receptores β – cardíacos ou por redução do fluxo central simpático (DIXON et al., 1992; STONE et al., 1985). Dados do laboratório evidenciaram que após este mesmo protocolo de treinamento físico, o fluxo central simpático estaria atenuado, caracterizado por uma menor resposta pressórica ao nível do RVLm pela administração local de L-glutamato (MARTINS-PINGE et al., 2005). O nosso trabalho demonstrou que os animais do grupo sedentário que receberam solução salina apresentaram aumento na PAM, acompanhada de taquicardia na fase do tilt. Os animais treinados apresentaram menor aumento da PAM com recuperação da taquicardia mais rapidamente. Esses resultados corroboram a idéia de que ocorre menor estimulação simpática nos animais treinados, e neste caso do tilt atenuando as oscilações da PA e FC características do estresse ortostático.

Nossos dados estão de acordo com Raffai e colaboradores (2005), que também usaram animais conscientes, e demonstraram em seu estudo que os ratos respondem com uma leve, mais significativa hipertensão arterial durante o ortostatismo sustentado, e que essa resposta é independente do bloqueio da síntese de NO. Os autores também sugerem que a hipertensão não é devida ao aumento da contratilidade do miocárdio ou alteração da sensibilidade baroreflexa, nem devido ao estresse não-específico, mas provavelmente devido à ativação simpática provocada por reflexos a gravidade, os quais aumentam a resistência periférica (RAFFAI et al., 2006). Nesse trabalho (RAFFAI et al., 2005) os autores observaram que a elevação da PAM foi prevenida pela administração de prazosin. O prazosin bloqueia a neurotransmissão alfa-1 adrenérgica no músculo liso vascular e conseqüentemente diminui a resistência vascular periférica (RVP), bloqueando a vasconstrição. Em nosso trabalho também usamos o bloqueador prazosin, e observamos uma queda acentuada da PAM, acompanhada de aumento da FC em ambos os grupos experimentais. Após a administração do prazosin o grupo treinado apresentou menor queda da PAM com menor taquicardia também.

Ogoh et al. (2006) avaliaram a responsividade baroreflexa durante o estresse ortostático em humanos, e concluíram que durante a diminuição do volume sanguíneo induzida pelo tilt, o controle baroreflexo carotídeo da FC é mediado primariamente via atividade parassimpática, e que a manutenção da pressão arterial

durante os desafios posturais é mediada primariamente por regulação reflexa arterial e cardiopulmonar da atividade simpática e seus efeitos na vasculatura sistêmica.

É conhecido que o óxido nítrico (NO) tem papel importante na manutenção da pressão arterial e fluxo sanguíneo em animais e em humanos. No entanto, durante alterações posturais tem sido sugerido que o NO não participe de forma relevante nas alterações cardiovasculares (CUI et al., 2003; RAFFAI et al., 2005; COOKE, et al., 2002). Também tem sido postulado que o treinamento físico aumenta a atividade da NOS e que em indivíduos treinados ocorrem aumentos ou, em outros casos, diminuições de tolerância ortostática (SUREDA et al., 2005; GARDENGHI, et al., 2007; MTINANGI; HAINSWORTH, 2007; GABBETT et al., 2000).

Nossos dados mostraram uma resposta pressórica tônica nos grupos sedentários e treinados tratados com L-NAME (inibidor da cNOS), onde houve um aumento dos valores de PAM em relação ao basal, acompanhados de bradicardia. No grupo treinado, a administração de L-NAME, promoveu menor resposta hipertensiva quando comparada ao grupo sedentário L-NAME, com uma tendência a menores valores de FC. Vários estudos demonstraram que a administração aguda de L-NAME promove aumento da PAM e que quando este inibidor é usado de forma crônica (STRUNK et al., 2001), ocorre hipertensão em ratos normais (HUSAIN, 2004). Existem consideráveis evidências que indicam que o NO exerce um efeito inibitório no controle simpático da função cardíaca tanto em animais controle quanto em animais treinados. Vários trabalhos têm sugerido que o uso de inibidores da eNOS ou nNOS aumentam a liberação de norepinefrina durante a estimulação simpática em corações isolados de ratos, sendo que este efeito persiste mesmo em preparações onde o endotélio foi retirado, sugerindo assim, que a possível fonte de NO possa ser proveniente da via neuronal (SCHWARZ et al., 1995; SEARS et al., 1998). Estes resultados indicam que o treinamento físico aumenta a síntese e liberação de NO, e que este pode contribuir para a redução da atividade simpática e conseqüente atenuação das respostas pressoras observadas no grupo treinado pré-tratado com L-NAME, quando comparado ao grupo sedentário. SPIEKER et al. (2000) observaram em seu trabalho aumento da pressão sistólica em 24 mmHg, e na pressão diastólica, de 12 mmHg, após administração de L-NMMA, o inibidor também preveniu o aumento compensatório da frequência cardíaca, mas não a atividade nervosa simpática, durante estresse ortostático,

demonstrando uma alteração altamente específica na regulação baroreceptora da frequência cardíaca, mas não na atividade muscular simpática. Esses resultados reproduzem alterações da regulação da função baroreflexa da frequência cardíaca em condições patológicas como, por exemplo, disfunção endotelial, hipertensão arterial e falência crônica do miocárdio. A literatura tem mostrado que o treinamento físico leva ao aumento da expressão das enzimas constitutivas da NOS em vários tecidos (SESSA et al., 1994; McCALLISTER; LAUGHLIN, 2006; HUSAIN, 2004; ZHENG et al., 2005; VASSILAKOPOULOS et al., 2003). Embora não tenhamos realizado testes de quantificação da expressão gênica ou síntese protéica da NOS, nossos dados após bloqueio com atropina, evidenciaram maior aumento na PAM nos animais treinados e caracterizando um tônus vasodilatador aumentado, sugerem que o NO tenha um papel primordial na manutenção do tônus cardiovascular nos animais treinados. Nossos dados estão de acordo com outros autores, que mostraram em seus trabalhos que o NO não apresenta participação importante sobre a atividade simpática durante o tilt (CUI et al., 2003; RAFFAI et al., 2005; COOKE, et al., 2002).

No entanto, no que diz respeito às modulações físicas, outros sistemas parecem desempenhar funções mais importantes do que o NO durante os desafios ortostáticos. Borst et al. (1982) concluíram em seu trabalho que as alterações ativas e passivas em resposta aos desafios posturais iniciais resultam em diferentes efeitos cardiovasculares, e que o “comando central”, os receptores musculares, os receptores de alta e baixa pressão, e os níveis de catecolaminas plasmáticas provavelmente estão todos envolvidos nas respostas iniciais da FC ao ortostatismo.

Em resumo, as adaptações cardiovasculares promovidas pelo treinamento físico parecem ser benéficas, atenuando as anormalidades observadas durante o protocolo de estresse ortostático. Os animais treinados apresentaram bradicardia de repouso, e a modulação autonômica mostrou-se importante na reatividade da FC durante o tilt, para a estabilização da PAM. Além disso, o sistema vascular periférico mostrou-se importante na manutenção do tônus vascular, durante o tilt, pois quando bloqueada a vasoconstrição pela administração de prazosin, os animais apresentaram acentuada queda da PAM. O NO mostrou-se eficiente apenas na manutenção do tônus vascular sistêmico, enquanto que nas oscilações dinâmicas da pressão arterial não é de essencial importância. No entanto, futuros estudos

serão necessários para a compreensão dos mecanismos e sistemas envolvidos na complexa manutenção das funções cardiovasculares durante os desafios ortostáticos.

6 CONCLUSÕES

O protocolo de estresse ortostático mostrou-se uma eficiente ferramenta para observação e análise das alterações das funções cardiovasculares durante o estresse ortostático.

As alterações promovidas pelo treinamento físico mostraram-se benéficas, no sentido de se contrapor às alterações cardiovasculares observadas durante o estresse ortostático.

O treinamento físico promoveu bradicardia de repouso, considerada clinicamente um fator cardioprotetor. Além disso, o SNA íntegro se mostrou muito importante para as respostas compensatórias durante desafios ortostáticos, assim como o sistema vascular periférico que também modula a manutenção das funções cardiovasculares, levando a hipertensão ortostática durante o tilt, e isso é prevenido por uma maior modulação vagal promovida pelo treinamento físico. No entanto, no animal treinado ocorre aumento da atividade vagal e / ou diminuição da atividade simpática.

O NO parece desempenhar um importante papel na modulação das funções cardiovasculares de repouso, e também na fase de recuperação da taquicardia, porém não apresenta papel significativo durante as modulações dinâmicas das funções cardiovasculares, como por exemplo, durante o estresse ortostático.

REFERÊNCIAS

AISAKA, K. et al. NG-methyl-arginina, en inhibitor of endothelium derived nitric oxide synthesis, is a potent pressor agent in the guinea pig: does nitric oxide regulate blood pressure in vivo? **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v.169, p.881-886, 1989.

APPEL, M.L. et al. Beat to beat variability in cardiovascular variables: noise or music? **J Am Coll Cardiol.**, v.14, p.1139-1148, 1989.

ASKELROD, S. et al. Hemodynamic regulation: investigation by spectral analysis. **American Journal of Physiology**, v.249, p.H867-875, 1975.

ASKELROD, S. et al. Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat to beat cardiovascular control. **Science**, v.213, p.220-222, 1981.

BAHJAOUI-BOUHADDI, M. et al. Graded vascular autonomic control versus discontinuous cardiac control during gradual upright tilt. **Journal of Autonomic Nervous System**, v.79, p.149-155, 2000.

BEDETTE, D.; SANTOS, RAS; FONTES, MA. Cardiovascular reactivity after blockade of angiotensin AT(1) receptors in the experimental model of tilting test in conscious rats. **British Journal of Pharmacology**, in press, 2008.

BLAIR, S.N.; CHENG, Y.; HOLDER, J.S. Is physical activity or physical fitness more important in defining health benefits? **Medicine & Science in Sports & Exercise**, v.33, p.S379-S399, 2001.

BORST, C. et al. Mechanisms of initial heart rate response to postural change. **American Journal of Physiology, Heart Circulatory Physiology**, v.243, n.12, p. H676-H681, 1982.

BRIGNOLE, M. et al. Guidelines on management (diagnosis and treatment) of syncope-update 2004 executive summary. **European Heart Journal**, v.25, p.2054-2072, 2004.

CERATI, D.; SCHWARTZ, P.J. Single cardiac vagal fiber activity, acute myocardial ischemia, and risk for sudden death. **Circulatory Research**, v.69, p.1389-1401, 1991.

CHAN, S.H.; WANG, L.L.; CHAN, J.Y. Differential engagements of glutamate and gaba receptors in cardiovascular actions of endogenous nNOS or iNOS at rostralventrolateral medulla of rats. **British Journal of Pharmacology**, v.138, n.4, p.584-593, 2003.

CHARKOUDIAN, N. et al. Influence of increased central venous pressure on baroreflex control of sympathetic activity in humans. **American Journal of Physiology, Heart Circulatory Physiology**, v.287, p.H1658-H1662, 2004.

CHEN, C. Y.; DICARLO, S.E. Daily exercise and gender influence arterial baroreflex regulation of heart rate and nerve activity. **American Journal of Physiology, Heart Circulatory Physiology**, v.40, n.271, p.H1840-H1848, 1996.

CHEN, H.I.; CHINAG, I.P.; JEN, C.J. Exercise training increases acetylcholine-stimulated endothelium-derived nitric oxide release in spontaneously hypertensive rats. **Journal of Biomedical Science**, v.3, p.454-460, 1996.

CHEN, H.I.; LI, H.T. Physical conditioning can modulate endothelium-dependent vasorelaxation in rabbits. **Arteriosclerosis and Thrombosis**, v.13, p.852-856, 1993.

CHEN, H.I.; LI, H.T.; CHEN, C.C. Physical conditioning decreases norepinephrine-induced vasoconstriction in rabbits: Possible roles of norepinephrine-evoked endothelium-derived relaxing factor. **Circulation**, v.90, p.970-975, 1994.

COOKE, W.H. et al. Does nitric oxide buffer arterial blood pressure variability in humans? **Journal of Applied Physiology**, v.93, p.1466-1470, 2002.

COOPER, V.L.; HAINSWORTH, R. Effects of head-up tilt on baroreceptor control in subjects with different tolerances to orthotatic stress. **Clin Sci.**, v.103, p.221-226, 2002.

COSTES, F. et al. Influence of exercise training on cardiac baroreflex sensitivity in patients with COPD. **European Respiratory Journal**, v.93, p.396-401, 2004.

CUI, J.; WILSON, T.E.; CRANDALL, C.G. Baroreflex modulation of muscle sympathetic nerve activity during cold pressor test in humans. **American Journal of Physiology, Heart Circulatory Physiology**, v.282, p.H1717-H1723, 2002.

CUI, J. et al. Nitric oxide synthase inhibition does not affect regulation of muscle sympathetic nerve activity during head-up tilt. **American Journal of Physiology, Heart Circulatory Physiology**, v.285, p.2105-2110, 2003.

DE ANGELIS, K. et al. Exercise training changes autonomic cardiovascular balance in mice. **Journal of Applied Physiology**, v.96, p.2174-2178, 2004.

DELP, M.D.; MCALLISTER, R.M.; LAUGHLIN, M.H. Exercise training alters endothelium-dependent vasoreactivity of rat abdominal aorta. **Journal of Applied Physiology**, v.75, p.1354-1363, 1993.

DICARLO, S. E.; BISHOP, V. S. Exercise training attenuates baroreflex regulation of nerve activity in rabbits. **American Journal of Physiology, Heart Circulatory Physiology**, v.24, n.255, p.H974-H979, 1988.

DICARLO, S. E.; BISHOP, V. S. Exercise training enhances cardiac afferent inhibition of baroreflex function. **American Journal of Physiology Heart Circulatory Physiology**, v.258, p.H212-H220, 1990.

DIXON, E.M. et al. Neural regulation of heart variability in endurance athletes and sedentary controls. **Cardiovascular Research**, v.26, p.713-719, 1992.

EVANGELISTA, F.S.; BRUN, P.C.; KRIEGER, J.E. Duration-controlled swimming exercise training induces cardiac hypertrophy in mice. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research** v.52, p.1751-1759, 2003.

FURCHGOTT, R.F.; ZAWADZKY, J.V. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. **Nature**, v.288, p.373-376, 1980.

FURLAN, R. et al. Continuous 24-hours assessment of the neural regulation of systemic arterial pressure and RR variabilities in ambulant subjects. **Circulation**, v.81, p.537-547, 1990.

GABBET, T.J. et al. Does endurance training affect orthostatic response in healthy elderly men? **Medicine & Science in Sports & Exercise**, v.33, p.1279-1286, 2001.

GARDENGHI, G. et al. The effects of exercise training on arterial baroreflex sensitivity in neutrally mediated syncope patients. **European Heart Journal**, 2007.

GOLIN, R.M.A.; KEIL, L.C.; GANONG, W.F. Effect of head-up tilt on vasopressin secretion and arterial pressure in anesthetized rats. **Neuroendocrinology**, v.54, p.42-48, 1991.

HAKEMAN, A.L.; SHERIFF, D.D. Role of the autonomic nervous system in push-pull gravitational stress in anesthetized rats. **Journal Applied Physiology**, v.94, p.709-714, 2003.

HANSEN, J.; JACOBSEN, T.N.; VICTOR, R.G. Is nitric oxide involved in the tonic inhibition of central sympathetic outflow in humans? **Hypertension**, v.24, p.439-444, 1994.

HARADA, S. et al. Inhibition of nitric oxide formation in the nucleus tractus solitarius increase renal sympathetic nerve activity in rabbits. **Circulation Research**, v.72, p.511-516, 1993.

HAYNES, W.G. et al. Inhibition of nitric oxide synthesis increases blood pressure in healthy humans. **J Hypertension**, v.11, p.1375-1380, 1993.

HIRAI, T. et al. Effects of NO synthase inhibition on the muscular blood flow response to treadmill exercise in rats. **Journal Applied Physiology**, v.77, p.1288-1293, 1994.

HIRSH, J.A.; BISHOP, B. Respiratory sinus arrhythmia in humans: how breathing pattern modulates heart rate. **American Journal of Physiology**, v.241, p.H620-H629, 1981.

HUSAIN, K. Physical conditioning modulates rat cardiac vascular endothelial growth factor gene expression in nitric-oxide deficient hypertension. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v.320, p.1169-1174, 2004.

JIMBO, M. et al. Role of nitric oxide in regulation of baroreceptor reflex. **Journal of Autonomic Nervous System**, v.50, p.209-219, 1994.

KAMATH, M.V.; FALLEN, E.L. Power spectral analysis of heart rate variability: a noninvasive signature of cardiac autonomic function. **Crit Revs Biomed Eng**, v.21, p.245-311, 1993.

KELLEY, D.E.; GOODPASTER, B.H. Effects of exercise on glucose homeostasis in type 2 diabetes mellitus. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, v.33, p.S495-S501, 2001.

KOHL, H.W. III. Physical activity and cardiovascular disease: evidence for a dose response. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, v.33, p.S472-S483, 2001.

LAMARRE-CLICHE, M.; CUSSON, J. The fainting patient: value of the head-upright tilt-table test in adult patients with orthostatic intolerance. **Can Med Assoc J.**, v.164, p.372-376, 2001.

LEE, C.M.; WOOD, R.H.; WELSCH, M.A. Influence of short term endurance exercise training on heart rate variability. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, v.35, p.961-969, 2003.

MACK, G.W. et al. Diminished baroreflex control of forearm vascular resistance following training. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, v.23, p.1367-1374, 1991.

MACKINNON, L.T. Current challengers and futures expectations in exercise immunology: back to the future. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, v.26, p.191-194, 1994.

MAGGI, C.A.; MELI, A. Suitability of urethane anesthesia for physiopharmacological investigations. Part 3: Other systems and conclusions. **Experientia**, v.42, p.531-537, 1986.

MALIK, Heart rate variability. **European Heart Journal**, v.17, p.354-381, 1996.

MALLIANI, A. Cardiovascular sympathetic afferent fibers. **Rev Physiology Biochemical Pharmacology**, v.94, p.11-74, 1982.

MALLIANI, A. et al. Cardiovascular neuro regulation explored in the frequency domain. **Circulation**, v.84, p.1482-1492, 1991.

MARTINS-PINGE, M.C. et al. Attenuated pressor responses to amino acids in the rostral ventrolateral medulla after swimming training in conscious rats. **Autonomic Neuroscience**, v.122, p.21-28, 2005.

MARTINS-PINGE, M.C. et al. Differential influence of iNOS and nNOS inhibitors on rostral ventrolateral medullary mediated cardiovascular control in conscious rats. **Autonomic Neuroscience**, v.131, p.65-69, 2007.

MCALLISTER, R.M.; LAUGHLIN, M.H. Vascular nitric oxide: effects of physical activity, importance for health. **Essays in Biochemistry**, v.42, p.119-131, 2006.

MCLLVEEN, S.A.; HAYES, S.G.; KAUFMAN, M.P. Both central command and exercise pressor reflex reset carotid sinus baroreflex. **American Journal of Physiology Heart Circulatory Physiology**, v.280, p.H1454-H1463, 2001.

MEDEIROS, A. et al. Swimming training increases cardiac vagal activity and induces cardiac hypertrophy in rats. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v.81, p.1909-1917, 2004.

MITCHELL, J.; VICTOR, G. Neural control of the cardiovascular system: insights from muscle sympathetic nerve recordings in humans. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, v.28 (suppl. 10), p.S60-S69, 1996.

MIYANO, H. et al. Inhibition of NO synthesis minimally effects the dynamic baroreflex regulation of sympathetic nerve activity. **American Journal of Physiology Heart Circulatory Physiology**, v.272, p.H2446-H2452, 1997.

MIYANO, H. et al. Inhibition of NO synthesis does not potentiate dynamic cardiovascular response to sympathetic nerve activity. **American Journal of Physiology Heart Circulatory Physiology**, v.273, p.H38-H43, 1997.

MOHAN, R.M. et al. Peripheral pre-synaptic pathway reduces the heart rate response to sympathetic activation following exercise training: role of NO. **Cardiovascular Research**, v.47, p.90-98, 2000.

MONCADA, S.; HIGGS, E.A. The discovery of nitric oxide and its role in vascular biology. **British Journal of Pharmacology**, v.47, n.1, p.S193-S201, 2006.

MONTANO, N. et al. Power spectral analysis of heart rate variability to assess the changes in sympathovagal balance during graded orthostatic tilt. **Circulation**, v.90, p.1826-1831, 1994.

MOURA, M.M.; SANTOS, R.A.S.; FONTES, M.A.P. Evidence for a functional cardiac interaction between losartan and angiotensin (1-7) receptors revealed by orthostatic tilting test in rats. **British Journal Pharmacology**, v.144, p.755-760, 2005.

MTINANGI, B.L.; HAINSWORTH, R. Increase orthotatic tolerance following moderate exercise training in patients with unexplained syncope. **Heart**, v.80, p.596-600, 1998.

MTINANGI, B.L.; HAINSWORTH, R. Effects of moderate exercise training on plasma volume , baroreceptor sensitivity and orthostatic tolerance in healthy subjects. **Experimental Physiology**, v.84, p.121-130, 1999.

NAFZ, B. et al. Blood-pressure variability is buffered by nitric oxide. **Journal of Autonomic Nervous System**, v.57, p.181-183, 1996.

NAFZ, B.; WAGNER, C.D.; PERSSON, P.B. Endogenous nitric oxide buffers blood pressure variability between 0.2 and 06 Hz in the conscious rat. **American Journal of Physiology Heart Circulatory Physiology**, v.272, p.H632-H637, 1997.

NEGRÃO, C.E. et al. Effect of exercise training on RSNA, baroreflex control, and blood pressure responsiveness. **American Journal of Physiology**, v.265 p.R365-R370, 1993.

NEUKIRCHEN, M.; KIENBAUM, P. Sympathetic nervous system – Evaluation and importance for clinical general anesthesia. **Anesthesiology**, v.109, p.1113-1131, 2008.

NIEMAN, D.C. et al. Physical activity and immune function in elderly women. **Medicine & Science in Sports & Exercise**. v.25, p.823-831, 1993.

O'LEARY, D.D. et al. Differential effect of head-up tilt on cardiovagal and sympathetic baroreflex sensitivity in humans. **Experimental Physiology**, v.88, n.6, p.769-774, 2003.

OGOHO, S. et al. Carotid-cardiac baroreflex function does not influence blood pressure regulation during heas-up tilt in humans. **Journal of Physiological Science**, v.56, n.3, p.227-233, 2006.

PAGANI, M.; LOMBARDI, F.; GUZETTI, S. et al. Power spectral anlysis of heart rate and arterial pressure variability as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog. **Circulation Research**, v.59, p.178-193, 1993.

PALMER, R.M.; FERRIGE, A.G.; MONCADA, S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. **Nature**, v.327, p.524-526, 1987.

PALMER, R.M. et al. L-arginine is the physiological precursor for the formation of nitric oxide in endothelium-dependent relaxation. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v.153, p.1251-1256, 1988.

PARKER-JONES, P. et al. Baroreflex buffering is reduced with age in healthy men. **Circulation**, v.107, p.1770-1774, 2003.

PAYEN, D.M.; SAFAR, M.E.; LEVENSON, J.A. Prospective study of predictive factors determining borderline hypertensive individuals who develop sustained hypertension: prognostic value of increased diastolic orthostatic blood pressure tilt test response and subsequent weight gain. **Am Heart J.**, v.103, p.379-383, 1982.

PEDERSEN, B.K.; HOFFMAN-GOETZ, L. Exercise and immune system: regulation, integration and adaptation. **Physiological Reviews**, v.80, p.1055-1081, 2000.

PESCATELO, S. et al. American College of Sports Medicine position stand. Exercise and Hypertension, **Medicine & Science in Sports & Exercise**. v.36, n.3, p.533-553, 2004.

POMERANZ, M.; MACAULY, R.J.B.; CAUDILL, M.A. Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis. **American Journal of Physiology**, v.248, p.H151-153, 1985.

RAFFAI, G. et al. Experimental orthostasis elicits sustained hypertension which can be prevented by sympathetic blockade in the rat. **Journal of Cardiovascular Pharmacology**, v.45, p.354-361, 2005.

RAFFAI, G. et al. Inverse-orthostasis may induce elevation of blood pressure due to sympathetic activation. **Journal of Cardiovascular Pharmacology**, v.47, p.287-294, 2006.

RAMÍREZ-MARRERO, F.A. et al. Balance between sympathetic response to head-up tilt and cardiac vagal factors in healthy humans. **Clin Auton Res**, v.17, p.227-230, 2007.

RAVEN, P. B.; PAWELCZYK, J. A. Chronic endurance exercise training: a condition of inadequate blood pressure regulation and reduced tolerance to LBNP. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, v.25, p.713-721, 1993.

ROWELL, L.B. **Human cardiovascular control**. New York: Oxford Univ. Press, 1993.

RUBINI, R. et al. Power spectrum analysis of cardiovascular variability monitored by telemetry in conscious unrestrained rats, **Journal of Autonomic Nervous System**, v.45, p.181–190, 1993.

RUSSEL, J.C. et al. Prevention of myocardial disease in JCR: LA-corpulent rats by running. **Journal of Applied Physiology**, v.66, p.1649-1655, 1989.

SAUL, J.P. et al. Heart rate and muscle sympathetic nerve variability during reflex changes of autonomic activities. **American Journal of Physiology**, v.258, p.H713-721, 1990.

SAYERS, B.M. Analysis of heart rate variability. **Ergonomics**, v.16, p.17-32, 1973.

SCHAIBLE, T.F.; SCHEUER, J. Effects of physical training by running or swimming on ventricular performance of rats hearts. **Journal of Applied Physiology**, v.65, p.116-123, 1979.

SCHWARTZ, P.J. et al. A cardio-cardiac sympatho-vagal reflex in the cat. **Circulation Research**, v.32, p.215-220, 1973.

SCHWARTZ, P. et al. Endogenous and exogenous nitric oxide inhibits norepinephrine release from rat heart sympathetic nerves. **Circulation Research**, v.77, p.841-848, 1995.

SEARS, C.E.; CHOATE, J.K.; PATERSON, D.J. Effect of nitric oxide synthase inhibition on the sympatho-vagal control of heart rate. **Journal of Autonomic Nervous System**, v.73, p.63-73, 1998.

SESSA, W.C. et al. Chronic exercise in dogs increases coronary vascular nitric oxide synthase production and endothelial cell nitric oxide synthase gene expression. **Circulation Research**, v.74, p.349-353, 1994.

SHEPHARD, R.J., BALADY, G.J. Exercise and cardiovascular therapy. **Circulation**, v.99, p.963-972, 1999.

SPIEKER, L.E. et al. Baroreceptor dysfunction induced by nitric oxide synthase inhibition in humans. **Journal of the American College of Cardiology**, v.36, p.213-218, 2000.

STAUSS, H.M.; PERSSON, P.B. Role of nitric oxide in buffering short-term blood pressure fluctuations. **News Physiol Sci**, v.15, p.229-233, 2000.

STAUSS, H. M. Identification of blood pressure control mechanisms by power spectral analysis. **Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology**, v.34, p.362-368, 2007.

STELLA, A. et al. Afferent vagal control of renin release in the anesthetized cat. **Circulation Research**, v.43, p.1107-1111, 1978.

STELLA, A.; ZANCHETTI, A. Effects of renal denervation on renin release in response to tilting and furosemide. **American Journal of Physiology**, v.232, p.H500-H507, 1977.

STONE, H.L. et al. Neural regulation of cardiovascular system during exercise. **Federations Proceedings**, v.44, p.2271-2278, 1985.

STREETEN, D.H.P. **Orthostatic disorders of the circulation**. New York: Plenum Medical Book Company, 1987.

STRUNK, V. et al. Selective inhibition prevents hypotension in septic rats while preserving endothelium-dependent vasodilatation. **Anesthesia and Analgesia**, v.92, p.681-687, 2001.

SUREDA, A. et al. Blood cell NO synthesis in response to exercise. **Nitric Oxide Biology and Chemistry**, v.15, p.5-12, 2006.

TATCHUM-TALOM, R.T. et al. Upregulation of neuronal nitric oxide synthase in skeletal muscle by swim training. **American Journal of Physiology Heart Circulatory Physiology**, v.279, p.H1757-H1766, 2000.

TIPTON, C.M. et al. Chronic exercise and its hemodynamic influences on resting blood pressure of hypertensive rats. **Journal of Applied Physiology**, v.71, p.2206-2210, 1991.

TSENG, C.J. et al. Cardiovascular effects of nitric oxide in the brain stem nuclei of rats. **Hypertension**, v.27, p.36-42, 1996.

UENO, L.M.; MORITANI, T. Effects of long-term exercise training on cardiac autonomic nervous activities and baroreflex sensitivity. **Eur Journal Applied Physiology**, v.89, p.109-114, 2003.

VASSILAKOPOULOS, T. et al. Regulation of nitric oxide production in limb and ventilator muscles during chronic exercise training. **American Journal of Physiology, Lung Cellular Molecular Physiology**, v.284, p.452-457, 2003.

VRIZ, O.; SOON, G.; LU, H. Does orthostatic testing have any role in the evaluation of the young subject with mild hypertension? **Am J Hypertens**, v.10, p.546-551, 1997.

VAN LIESHOUT, J.J.; SECHER, N.H. Reflex control of sympathetic vasoconstrictor activity in vasovagal syncope. **Clin Auton Res**, v.13, p.175-177, 2003.

WAKI, H. et al. Dynamic exercise attenuates spontaneous baroreceptor reflex sensitivity in conscious rats. **Experimental Physiology**, v.88, p.517-526, 2003.

WISLOFF, U. et al. Increased contractility and calcium sensitivity in cardiac myocytes isolated from endurance trained rats. **Cardiovascular Research**, v.50, p.495-508, 2001.

ZANZINGER, J.; CZACHURSKI, J.; SELLER, H. Inhibition of basal and reflex-mediated sympathetic activity in the RVLM by nitric oxide. **Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol**, v.268, p.R958-R962, 1995.

ZHENG, H. et al. Exercise training improves endogenous nitric oxide mechanisms within the paraventricular nucleus in rats with heart failure. **American Journal of Physiology, Heart Circulatory Physiology**, v.288, p.H2332-H2341, 2005.