

**SILMARA CIAMPONE**

**AVALIAÇÃO DA PRESSÃO ARTERIAL  
E DA EXCREÇÃO RENAL DE SÓDIO EM ANIMAIS  
ESPONTANEAMENTE HIPERTENSOS (SHR)  
SUBMETIDOS À ATIVIDADE FÍSICA PROGRAMADA:  
Participação dos receptores AT1R e AT2R  
da angiotensina II em rins**

**CAMPINAS**

**Unicamp**

**2009**

**SILMARA CIAMPONE**

**AVALIAÇÃO DA PRESSÃO ARTERIAL  
E DA EXCREÇÃO RENAL DE SÓDIO EM ANIMAIS  
ESPONTANEAMENTE HIPERTENSOS (SHR)  
SUBMETIDOS À ATIVIDADE FÍSICA PROGRAMADA:  
Participação dos receptores AT1R e AT2R  
da angiotensina II em rins**

Dissertação Mestrado apresentada a Pós-Graduação da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas para obtenção do título de Mestre em Fisiopatologia Médica, área de concentração em Medicina Experimental

**ORIENTADOR: PROF. DR. JOSÉ ANTONIO ROCHA GONTIJO**

**CAMPINAS**

**Unicamp**

**2009**

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA  
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DA UNICAMP  
Bibliotecário: Sandra Lúcia Pereira – CRB-8ª / 6044

C481a Ciampone, Silmara  
Avaliação da pressão arterial e da excreção renal de sódio em animais espontaneamente hipertensos (SHR) submetidos à atividade física programada: participação dos receptores AT1R e AT2R da angiotensina II em rins / Silmara Ciampone. Campinas, SP: [s.n.], 2009.

Orientador: José Antonio Rocha Gontijo  
Dissertação (Mestrado) Universidade Estadual de Campinas.  
Faculdade de Ciências Médicas.

1. Exercício físico. 2. Sistema renina-angiotensina. 3. Pressão arterial. 4. Natriurese. I. Gontijo, José Antonio Rocha. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

**Título em inglês: Long-term exercise training attenuates arterial blood pressure responsiveness and modulates angiotensina II signal transduction and urinary sodium excretion in SHR**

**Keywords:** • Exercise  
• SHR  
• Arterial blood  
• Natriuresis

**Titulação: Mestre em Fisiopatologia Médica**

**Área de concentração: Medicina Experimental**

**Banca examinadora:**

**Prof. Dr. José Antonio Rocha Gontijo**

**Profa. Dra. Patrícia Aline Boer**

**Profa. Dra. Mara Patrícia Traina Chacon Mikahil**

**Data da defesa: 27-07-2009**

---

# Banca examinadora da Dissertação de Mestrado

Silmara Ciampone

---

---

Orientador: Prof. Dr. José Antonio Rocha Gontijo

---

---

## Membros:

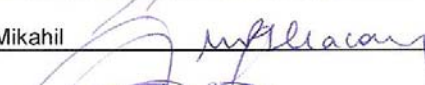
---

1. Prof. Dr. Patricia Aline Boer



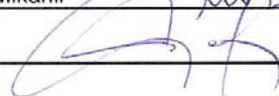
---

2. Prof. Dr. Mara Patrícia Traina Chacon Mikahil



---

3. Prof. Dr. José Antonio Rocha Gontijo



Curso de pós-graduação em Fisiopatologia Médica da Faculdade de Ciências Médicas da  
Universidade Estadual de Campinas.

---

Data: 27/07/2009

---

## **DEDICATÓRIA**

*Dedico esse trabalho aos meus pais amados Laércio Ciampone e Cecília Viola Ciampone, as pessoas mais importantes de minha vida e que eu mais amo, que me fazem uma pessoa tão feliz e realizada.*

*A minha querida irmã Suziley Ciampone, que me ajudou tanto todos os dias na realização desse trabalho, pessoa que eu mais admiro desde minha infância.*

*A uma das mais brilhantes e talentosas pessoas que eu já conheci em minha vida, Michele Bianca Zanini, com todo meu carinho e admiração pela incansável dedicação e companheirismo todos os dias de minha vida, espero que possamos continuar lutando juntas, sempre.*

## AGRADECIMENTOS

---

A Deus que esteve presente em momentos realmente complicados, me proporcionando uma misteriosa calma, fé e garra nas horas difíceis.

Ao meu orientador José Antonio Rocha Gontijo pela inestimável oportunidade de fazer pesquisa, dividindo sua imensa sabedoria, calma e sua incrível paixão pela fisiologia, sempre com muita gentileza e carinho em todos os momentos.

Ao professor José Francisco Figueiredo, por dividir conosco seu laboratório e seus brilhantes conhecimentos, sempre com muita humildade.

À Patrícia Aline Bôer por todo carinho e confiança em mim, sempre.

Aos meus amigos do laboratório de Metabolismo Hidro-Salino: Gustavo, Flavinha, Du, Marcelo, Rafael, Noemi, Ana Rita, Sonia.

À Amanda Roberta de Almeida por me ensinar tanta coisa e por todo apoio quando cheguei ao laboratório, momento que aprendi demais.

À bióloga Elizabeth Cambiucci por me levantar no momento mais difícil do mestrado não há palavras para agradecer toda força e carinho.

Ize Penha Lima, minha grande e talentosíssima amiga que foi fundamental para que eu terminasse meu trabalho com tanta calma e alegria, muito, mas muito obrigada mesmo...

À Dioze Guadagnini por dividir seus conhecimentos conosco com tanta paciência e sabedoria.

Aos meus queridos e amados irmãos que são um dos pilares de minha vida, que eu amo e admiro Solemar Aparecida Ciampone, Suziley Ciampone e Marcelo Ciampone.

Aos meus cunhados super especiais que sempre me ajudaram tanto e que eu adoro Júlio Cezar “Charminho” Catalani e Janine Tademus Ciampone.

Aos meus dois amores, que eu espero dividir minha vida com elas, minhas sobrinhas queridas Lara Catalani Ciampone e Beatriz Tademus Ciampone.

Às minhas queridas e maravilhosas madrinhas, Tia Maria de Lourdes Ciampone e tia Raquel Costa Vieira Ciampone.

Aos meus padrinhos queridos Moisés Ciampone e Ubiraci da Silva.

Às minhas tias que eu amo tanto Terezinha de Jesus Viola e Celinha Regina Viola.

Aos meus amados priminhos que estão sempre conosco, Bruna Viola da Silva e Diego Viola Lopes.

Aos meus amigos que me ajudaram o tempo todo com muito amor e extrema confiança: Tássio José, Rodrigo Campos, Juliana Suguimati, Chiu Ming, Guertrud Guerreiro Cardoso, Fabíola Zampolli, Fabiene Zampolli, Régis Cressoni, Lourdes Lopez, Dani super querida, Renatinha, Amanda, Gismara, Dedezinha, Betinha, Géssica, Bruna, Edna Cumpry, Beth Zanini, Fabiano Teodoro, Bruno Zanini e Diego Zanini.

Ao querido amigo que me ajudou com seu carinho e dedicação incansável, que eu adoro, um obrigada muito especial Thiago Guerreiro Cardoso.

A todos os alunos da academia Bioforma pela compreensão e imenso apoio nesses 2 anos de afastamento. Sem vocês seria impossível a realização desse trabalho.

A todos os amigos de Franco da Rocha que torceram silenciosamente, mas com muito carinho pelo meu sucesso.

Agradecimento especial às agências de fomento: CNPq (No. 500868/91-3), CAPES e FAPESP (06/52431-1) pelo apoio a esse trabalho.

*“O tempo é o melhor autor, sempre escolhe  
um final perfeito.*

**(Charles Chaplin)**

*“O sábio teme o céu sereno; em compensação,  
quando vem a tempestade ele caminha  
sobre as ondas e desafia o vento.”*

**(Confúcio)**



A hipertensão arterial é um dos principais fatores de risco para a alta morbidade e mortalidade cardiovascular. A prevalência mundial é estimada em 1 bilhão de indivíduos. No Brasil estima-se que essa prevalência esteja entre 20 a 44% da população, sendo 17 milhões de brasileiros portadores da patologia, acarretando um custo anual de 11 bilhões de reais para o tratamento da hipertensão. Com isso, a importância de estratégias não medicamentosas para a prevenção da patologia tem sido amplamente discutida. Dentre as várias condutas não farmacológicas utilizadas, a prática regular de atividade física é reconhecida pela literatura mundial como uma das intervenções mais importantes de prevenção e tratamento da hipertensão arterial. Diante da problemática exposta, o objetivo deste trabalho foi averiguar os efeitos da atividade física programada, com diferentes intensidades e duração do treinamento, sobre a pressão arterial sistêmica, a filtração glomerular, a manipulação renal de sódio e a expressão de angiotensina II através de seus receptores AT1 e AT2 e de suas vias de sinalização: JAK 2, STAT3, ERK 1-2 e SOCS-3, em rins de ratos espontaneamente hipertensos (SHR) e Wistar Kyoto (WKY). Os ratos foram divididos em 2 grupos SHR e WKY e depois subdivididos em sedentários e exercício, aleatoriamente. Os animais tiveram livre acesso a água e a comida. A atividade física aeróbia crônica foi realizada através de um treinamento diário com sobrecarga progressiva. Os animais foram pesados diariamente durante todo o período experimental. A aferição da pressão arterial foi realizada ao final de cada semana, ao longo das 10 semanas de treinamento, em todos os grupos. O estudo da função renal dos animais foi feito nas 2ª e 10ª semana de treinamento que correspondeu a 8ª e 16ª semana de vida, respectivamente. Os resultados mostraram que o exercício físico aeróbio promoveu significativa atenuação da pressão arterial em animais hipertensos ( $p < 0,0001$ ). Essa relevante resposta pressórica nos animais treinados pode estar relacionada à menor expressão renal dos receptores AT1 e sua subsequente via de sinalização. Uma das hipóteses

para esse acontecimento é a menor ativação da via JAK-2 apresentada por esses animais quando comparados ao grupo sedentário. A modificação do receptor e da resposta intracelular de sinalização do sistema renina-angiotensina pode ter ocasionado aumento significativo da fração de excreção de sódio (FE Na%), principalmente, nos segmentos distais do nefro. Este aumento na excreção tubular de sódio, prioritariamente no segmento espesso da alça de Henle, promoveu também maior excreção urinária de potássio. Concomitantemente, houve aumento das vias de sinalização STAT-3, ERK-1-2 e SOCS-3 nos animais hipertensos treinados. Os animais WKy não apresentaram modificações significativas nos parâmetros de massa corporal total e pressão arterial, além de não ocorrer significativas modificações na função renal e nas vias de sinalização como resposta ao treinamento crônico. Esses resultados mostraram que a atividade física aeróbia crônica promoveu positivas modificações nas respostas intracelulares em animais com níveis iniciais altos de pressão arterial.

**Palavras chave:** exercício físico, animais espontaneamente hipertensos, pressão arterial, natriurese, sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Progressive exercise training should be considered a valuable therapeutic choice in cardiovascular disease including arterial hypertension. Original observations, regarding the effects of long-term exercise training on blood pressure, renal sodium handling and renal renin-angiotensin-aldosterone (RAS) intracellular pathways in Okamoto-Aoki rats compared with appropriate age-matched WKy control subjects, arise from this study. The current study confirms that the initial body weight was slightly but significantly lower in SHR and that SHR grew less rapidly over the observation period, and significant differences were observed after the age of 8 weeks only between T<sub>WKy</sub> and S<sub>WKy</sub> subgroups. As shown in Figure 1, tail arterial pressure (in mmHg) in S<sub>SHR</sub> was higher than in T<sub>SHR</sub> from 6 to 16 weeks of age. No significant difference of the blood pressure levels was observed at same period of time to S<sub>WKy</sub> and T<sub>WKy</sub>. Also, the continuous increased blood pressure in SHR was blunted and significantly reduced by long-term swim training exercise over a 6-wk period (between the age of 6-wk and 16-wk old). The novelty of the present investigation shows, at first time, a pronounced increase in fractional urinary sodium excretion in T<sub>SHR</sub> rats compared with S<sub>SHR</sub> age-matched group. The enhanced FE<sub>Na</sub> and FE<sub>K</sub> at 16-wk-old T<sub>SHR</sub> was accompanied by an increase in FEPP<sub>Na</sub> and occurred despite significant decreased C<sub>Cr</sub>, consequently fall in the sodium filtered load, and unchanged FEP<sub>Na</sub>. Furthermore, the immunoblotting analysis in the current study also unprecedentedly demonstrates a decreased expression of AT1<sub>R</sub> and signaling protein expression in the entire kidney of T<sub>SHR</sub> rats, compared to that observed in S<sub>SHR</sub>. Conversely, the expression of the AT2<sub>R</sub> in both, sedentary or training SHR and, signaling proteins in 16-wk-old T<sub>WKy</sub> compared with the S<sub>WKy</sub> age-matched group were unchanged. The present study might indicate that, also in the kidney, long-term exercise exerts a modulator effect on AngII receptor expression. Although the precise mechanism responsible for the subsequently enhanced sodium excretion response in T<sub>SHR</sub> rats is still unclear, the current data suggest that changes in renal functions are conducive to reduction hydroelectrolyte

tubule reabsorption, and that this might attenuate the established adult hypertension. In fact, it is plausible to suppose that the present study supports the association of increasing natriuresis, reciprocal changes in renal AngII receptors and intracellular pathway protein with the fall of blood pressure levels found in T<sub>SHR</sub> compared with age-matched S<sub>SHR</sub> rats.

**Keywords:** Exercise training; SHR; arterial blood pressure; natriuresis; RAS.

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

---

AMPc	Monofosfato de adenosina cíclico
ANG II	Angiotensina II
AP Na <sup>+</sup>	Aporte proximal de Sódio
App Na <sup>+</sup>	Aporte Pós Proximal de Sódio
AT1, AT2	Receptores de ANG II 1 e 2
Ca <sup>++</sup>	Cálcio
CC	Contratilidade Cardíaca
Ccr	Clearance de Creatinina
Cr	Creatinina
Cli	Clearance de Lítio
C <sub>Na</sub>	Carga de Sódio
CE K <sup>+</sup>	Carga Excretada de Potássio
CF K <sup>+</sup>	Carga Filtrada de Potássio
CF Na <sup>+</sup>	Carga Filtrada de Sódio
CVLM	Bulbo Ventrolateral Caudal
DAG	Diacilglicerol
DC	Débito Cardíaco
DD Na <sup>+</sup>	Delivery Distal de Sódio
DP	Desvio Padrão
ECA	Enzima Convertora de Angiotensina
ERK	Quinase regulada pelo sinal extracelular
FC	Frequência Cardíaca
FE Na <sup>+</sup>	Fração de excreção de Sódio

FE K <sup>+</sup>	Fração de excreção de Potássio
FEP Na <sup>+</sup>	Fração de excreção Proximal de Sódio
FEPP Na <sup>+</sup>	Fração de excreção Pós Proximal de Sódio
FG	Filtração Glomerular
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HPE	Hipotensão Pós-esforço
IFN- $\gamma$	Interferon- $\gamma$
IL 1 $\beta$ , IL-3, IL-6	Interleucinas 1 $\beta$ , 3 e 6
IP <sub>3</sub>	Inositol Trifosfato
IR	Receptor de Insulina Inositol Trifosfato
IRS-1, IRS-2	Substratos 1 e 2 do Receptor de Insulina
JAK1, 2,3	Proteínas da família <i>Janus Kinase</i>
KDa	Quilo Dalton
K <sup>+</sup>	Potássio
LDL-ox	Lipoproteína de Baixa Densidade Oxidada
LiCl	Cloreto de Lítio
Li <sup>+</sup>	Lítio
LV	Limiar Ventilatório
M	Média
MAPA	Monitoração da Pressão Arterial Ambulatorial
MAPK	Proteína ativadora de mitogênese
NMDV	Núcleo Motor Dorsal do Vago
NO	Óxido Nítrico
NTS	Núcleo do Trato Solitário

O <sub>2</sub> <sup>-</sup>	Ânion Superóxido
PA	Pressão arterial
PAD	Pressão arterial Diastólica
PAS	Pressão arterial Sistólica
PI3-K	Fosfatidil Inositol 3 Quinase
PKC	Proteína Quinase C
Proteína Gq	Proteína G estimulatória
Proteína Gi	Proteína G inibitória
RNAm	RNA mensageiro
RVLM	Bulbo ventrolateral Rostral
SH2	<i>Src homology 2</i>
SHR	Spontaneously Hypertensive Rats
SHRS	Spontaneously Hypertensive Rats Sedentary
SHRT	Spontaneously Hypertensive Rats Training
SNS	Sistema Nervoso Simpático
SRAA	Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona
SOCS-3	Proteína supressora da sinalização de citocinas
STAT-3	Proteína transdutora de sinal e ativadora de transcrição
VS	Volume Sistólico
WKy	Wistar Kyoto
WKyS	Wistar Kyoto Sedentários
WKyT	Wistar Kyoto Treinados

## LISTA DE FIGURAS

---

	<b>PÁG.</b>
<b>Figura 1-</b> Prevalência de hipertensão arterial em homens e mulheres americanos (por sexo e idade).....	57
<b>Figura 2-</b> Prevalência de hipertensão arterial em cidades brasileiras.....	58
<b>Figura 3-</b> Determinantes primários de pressão arterial, débito cardíaco e resistência.....	62
<b>Figura 4-</b> Representação esquemática da ativação neural barorreflexa.....	64
<b>Figura 5-</b> Via de sinalização da angiotensina II.....	67
<b>Figura 6-</b> Massa corporal total dos animais WKyS versus WKyT durante o período experimental de 10 semanas.....	105
<b>Figura 7-</b> Massa corporal total dos animais SHRS versus SHRT durante o período experimental de 10 semanas.....	106
<b>Figura 8-</b> Pressão arterial WKyS versus WKyT durante o período experimental de 10 semanas.....	107
<b>Figura 9-</b> Pressão arterial SHRS versus SHRT durante o período experimental de 10 semanas.....	108
<b>Figura 10-</b> Clearance de creatinina dos animais WKyS versus WKyT na 2ª semana de treinamento.....	109
<b>Figura 11-</b> Clearance de creatinina dos animais SHRS versus SHRT na 2ª semana de treinamento.....	109
<b>Figura 12-</b> Volume urinário dos animais WKyS versus WKyT na 2ª semana de treinamento.....	110



<b>Figura 13-</b>	Volume urinário dos animais SHRS versus SHRT na 2ª semana de treinamento.....	111
<b>Figura 14-</b>	Fração de excreção de sódio dos animais WKyS versus WKyT na 2ª semana de treinamento.....	112
<b>Figura 15-</b>	Fração de excreção de sódio dos animais SHRS versus SHRT na 2ª semana de treinamento.....	112
<b>Figura 16-</b>	Fração de excreção proximal de sódio dos animais WKyS versus WKyT na 2ª semana de treinamento.....	113
<b>Figura 17-</b>	Fração de excreção proximal de sódio dos animais SHRS versus SHRT na 2ª semana de treinamento.....	114
<b>Figura 18-</b>	Fração de excreção pós proximal de sódio dos animais WKyS versus WKyT na 2ª semana de treinamento.....	115
<b>Figura 19-</b>	Fração de excreção pós proximal de sódio dos animais SHRS versus SHRT na 2ª semana de treinamento.....	115
<b>Figura 20-</b>	Fração de excreção de potássio dos animais WKyS versus WKyT na 2ª semana de treinamento.....	116
<b>Figura 21-</b>	Fração de excreção de potássio dos animais SHRS versus SHRT na 2ª semana de treinamento.....	117
<b>Figura 22-</b>	Clearance de creatinina dos animais WKyS versus WKyT na 10ª semana de treinamento.....	118
<b>Figura 23-</b>	Clearance de creatinina dos animais SHRS versus SHRT na 10ª semana de treinamento.....	118
<b>Figura 24-</b>	Volume urinário dos animais WKyS versus WKyT na 10ª semana de treinamento.....	119
<b>Figura 25-</b>	Volume urinário dos animais SHRS versus SHRT na 10ª semana de treinamento.....	120

<b>Figura 26-</b>	Fração de excreção de sódio dos animais WKyS versus WKyT na 10 <sup>a</sup> semana de treinamento.....	121
<b>Figura 27-</b>	Fração de excreção de sódio dos animais SHRS versus SHRT na 10 <sup>a</sup> semana de treinamento.....	122
<b>Figura 28-</b>	Fração de excreção proximal de sódio dos animais WKyS versus WKyT na 10 <sup>a</sup> semana de treinamento.....	123
<b>Figura 29-</b>	Fração de excreção proximal de sódio dos animais SHRS versus SHRT na 10 <sup>a</sup> semana de treinamento.....	123
<b>Figura 30-</b>	Fração de excreção pos proximal de sódio dos animais WKyS versus WKyT na 10 <sup>a</sup> semana de treinamento.....	124
<b>Figura 31-</b>	Fração de excreção pós proximal de sódio dos animais SHRS versus SHRT na 10 <sup>a</sup> semana de treinamento.....	125
<b>Figura 32-</b>	Fração de excreção de potássio dos animais WKyS versus WKyT na 10 <sup>a</sup> semana de treinamento.....	126
<b>Figura 33-</b>	Fração de excreção de potássio dos animais SHRS versus SHRT na 10 <sup>a</sup> semana de treinamento.....	126
<b>Figura 34-</b>	Nível de proteína dos receptores AT1 para os animais WKyS versus WKyT, após 10 semanas de experimento.....	127
<b>Figura 35-</b>	Nível de proteína dos receptores AT1 para os animais SHRS versus SHRT, após 10 semanas de experimento.....	128
<b>Figura 36-</b>	Nível de proteína dos receptores AT2 para os animais WKyS versus WKyT, após 10 semanas de experimento.....	129
<b>Figura 37-</b>	Nível de proteína dos receptores AT2 para os animais SHRS versus SHRT, após 10 semanas de experimento.....	129
<b>Figura 38-</b>	Nível de proteína da via intracelular JAK-2 para os animais WKyS versus WKyT, após 10 semanas de experimento.....	130

<b>Figura 39-</b>	Nível de proteína da via intracelular JAK-2 para os animais SHRS versus SHRT, após 10 semanas de experimento.....	131
<b>Figura 40-</b>	Nível de proteína da via intracelular STAT-3 para os animais WKyS versus WKyT, após 10 semanas de experimento.....	131
<b>Figura 41-</b>	Nível de proteína da via intracelular STAT-3 para os animais SHRS versus SHRT, após 10 semanas de experimento.....	132
<b>Figura 42-</b>	Nível de proteína da via intracelular ERK1-2 para os animais WKyS versus WKyT, após 10 semanas de experimento.....	133
<b>Figura 43-</b>	Nível de proteína da via intracelular ERK1-2 para os animais SHRS versus SHRT, após 10 semanas de experimento.....	133
<b>Figura 44-</b>	Nível de proteína da via intracelular SOCS-3 para os animais WKyS versus WKyT, após 10 semanas de experimento.....	134
<b>Figura 45-</b>	Nível de proteína da via intracelular SOCS-3 para os animais SHRS versus SHRT, após 10 semanas de experimento.....	135

## LISTA DE QUADROS

---

	<b>PÁG.</b>
<b>Quadro 1-</b> Classificação da pressão arterial segundo os valores da pressão.....	56
<b>Quadro 2-</b> Fórmulas dos cálculos utilizados nas dosagens de clearance.....	173
<b>Quadro 3-</b> Treinamento periodizado empregado durante o experimento.....	177

	<b>PÁG.</b>
<b>RESUMO</b> .....	xv
<b>ABSTRACT</b> .....	xvii
<b>1- INTRODUÇÃO</b> .....	43
<b>2- OBJETIVOS</b> .....	49
<b>2.1- Objetivo geral</b> .....	51
<b>2.2- Objetivo específico</b> .....	51
<b>3- REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	53
<b>3.1- Prevalência da hipertensão arterial</b> .....	55
<b>3.2- Fisiopatologia da hipertensão arterial</b> .....	60
<b>3.3- Exercício físico e hipertensão arterial</b> .....	69
3.3.1- Efeito agudo do exercício físico na hipertensão arterial.....	70
3.3.2- Efeito crônico do exercício físico na hipertensão arterial.....	75
<b>3.4- Princípios do treinamento desportivo</b> .....	81
3.4.1- Princípio da individualidade biológica.....	82
3.4.2- Princípio da adaptação.....	82
3.4.3- Princípio da sobrecarga.....	83
3.4.4- Princípio da especificidade.....	84
3.4.5- Princípio da reversibilidade.....	85
<b>3.5- Periodização do treinamento</b> .....	86
3.5.1- Macroциclo.....	86
3.5.2- Mesociclo.....	87
3.5.3- Microциclo.....	88

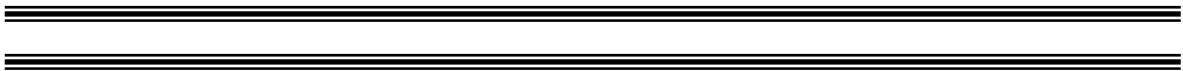
<b>4- MATERIAL E MÉTODOS.....</b>	<b>91</b>
<b>4.1- Material.....</b>	<b>93</b>
4.1.1- Animais.....	93
4.1.2- Equipamentos.....	93
<b>4.2- Métodos.....</b>	<b>94</b>
4.2.1- Protocolo de treinamento.....	94
4.2.2- Metodologia do treinamento.....	95
4.2.3- Análise das variáveis.....	97
4.2.3.1- Massa corporal total.....	98
4.2.3.2- Pressão arterial.....	98
4.2.3.3- Testes funcionais renais-clearances de creatinina e lítio.....	98
4.2.3.4- Determinação das Concentrações de Sódio, Lítio, Potássio e Creatinina Plasmáticas.....	100
4.2.3.5- Western blot.....	100
4.2.4- Análise estatística dos resultados.....	102
<b>5- RESULTADOS.....</b>	<b>103</b>
<b>5.1- Massa corporal total dos animais.....</b>	<b>105</b>
5.1.1- Massa corporal total: WKyS vs. WKyT.....	105
<b>5.2- Pressão arterial.....</b>	<b>106</b>
5.2.1- Pressão arterial: WKyS vs WKyT.....	106
<b>5.3- Função renal.....</b>	<b>108</b>
5.3.1- Função renal na 2ª semana de treinamento.....	108

5.3.1.1- Clearance de creatinina (Ccr) 2ª semana de treinamento.....	108
5.3.1.2- Volume urinário 2ª semana.....	110
5.3.1.3- Fração de excreção de sódio (FE Na+) 2ª semana..	111
5.3.1.4- Fração de excreção proximal de sódio (FEP Na +) 2ª semana.....	113
5.3.1.5- Fração de excreção pós proximal de sódio (FEPP Na+) 2ª semana.....	114
5.3.1.6- Fração de excreção de potássio (FE K+) 2ª semana.....	116
5.3.2- Função renal na 10ª semana de treinamento.....	117
5.3.2.1- Clearance de creatinina (Ccr) 10ª semana.....	117
5.3.2.2- Volume urinário 10ª semana.....	119
5.3.2.3- Fração de excreção de sódio (FE Na+) 10ª semana.....	120
5.3.2.4- Fração de excreção proximal de sódio (FEP Na +) 10ª semana.....	122
5.3.2.5- Fração de excreção pós-proximal de sódio (FEPP Na+) 10ª semana.....	124
5.3.2.6- Fração de excreção de potássio (FE K+) 10ª semana.....	125
<b>5.4- Western Blot.....</b>	<b>127</b>
5.4.1- Receptores e vias de sinalização da Angiotensina II no tecido renal.....	127
5.4.2- Receptor de angiotensina AT1 em rins.....	127

5.4.3- Receptor de angiotensina AT2 em rins.....	128
5.4.4- Via de sinalização intracelular renal (JAK-2).....	130
5.4.5- Via de sinalização intracelular renal (STAT- 3).....	131
5.4.6- Via de sinalização intracelular renal (ERK1-2).....	132
5.4.7- Via de sinalização intracelular renal (SOCS-3).....	134
<b>6- DISCUSSÃO.....</b>	<b>137</b>
<b>7- CONCLUSÕES.....</b>	<b>147</b>
<b>8- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>151</b>
<b>9- ANEXOS.....</b>	<b>169</b>
<b>Anexo 1-</b> Descrição metodológica- Dosagem de creatinina.....	171
<b>Anexo 2-</b> Descrição metodológica da dosagem dos eletrólitos plasmáticos e urinários.....	172
<b>Anexo 3-</b> Cálculos utilizados para dosagens dos Clearances de creatinina e lítio.....	173
<b>10- APÊNDICE.....</b>	<b>175</b>
<b>Apêndice 1-</b> Treinamento periodizado.....	177



# 1- INTRODUÇÃO



Durante o último século, a sociedade passou por várias mudanças nos padrões de morbi-mortalidade. A industrialização e, conseqüentemente, a massificação do trabalho, o liberalismo econômico e o alto consumo de alimentos industrializados alteraram drasticamente o estilo de vida do homem moderno (TRIGO; ROCHA; COELHO, 2000). Além desses fatores, outros como a migração da população das áreas rurais para a região urbana e o crescimento populacional, elevaram em âmbito mundial os níveis de estresse, o sedentarismo, bem como o tabagismo e o etilismo. Essa mudança comportamental do início do século XX teve uma relação diretamente proporcional à alta incidência de doenças cardíacas, obesidade, dislipidemia, diabetes melito tipo 2 e hipertensão arterial. Todas essas enfermidades associadas modificaram os padrões epidemiológicos e passaram a ser denominadas o novo “mal do século”.

Segundo dados da *American Heart Association* (2008) 18 milhões de americanos (1 em 3) apresentam um ou mais problemas cardiovasculares. É a primeira causa de morte no país, acarretando um custo direto e indireto de, aproximadamente, 450 bilhões de dólares com tratamento e prevenção.

A hipertensão arterial é uma das mais importantes causas de morte prematura em todo mundo sendo responsável por metade dos óbitos por doença cardiovascular (WHO, 2008). A prevalência mundial é estimada em 1 bilhão de indivíduos com 7,1 milhões de mortes a cada ano (VII JNC, 2004). Além disso, as conseqüências deletérias da manutenção de níveis pressóricos elevados é o surgimento assintomático de lesões em diversos órgãos-alvo (LATERZA *et al*, 2007).

Por sua alta morbi-mortalidade, a hipertensão arterial possui forte impacto sócio-econômico constituindo-se em um dos maiores problemas de saúde pública no Brasil e no mundo. Dados do Ministério da Saúde do Brasil (2006) mostram que, aproximadamente, 17 milhões de brasileiros são portadores de hipertensão, representando 35% da população acima de 40 anos.

Diferentemente do quadro norte-americano que reduziu a mortalidade por doença cérebro-vascular e arterial coronariano de 60 e 53%, respectivamente, devido ao avanço no diagnóstico e prevenção, no Brasil a redução foi de apenas 20 e 13% para as mesmas enfermidades (IV DIRETRIZES BRASILEIRA 2004).

A maior parte dos casos de hipertensão arterial não apresenta causa facilmente identificada, sendo denominada de hipertensão primária ou essencial. A hipertensão essencial é descrita como uma síndrome poligênica, em que as influências ambientais são fatores desencadeadores desse fenótipo. Dentre os possíveis fatores estão idade, sexo (mais prevalente em homens), etnia, hereditariedade, dieta rica em sal, fatores socioeconômicos, etilismo, tabagismo, obesidade, estresse e inatividade física (VII JNC, 2004). Das causas relatadas, o sedentarismo destaca-se como um dos maiores problemas da modernidade, pois 60% da população mundial são insuficientemente ativas, o que acarreta a morte de cerca 1,9 milhões de pessoas por ano. Há uma relação inversa entre grau de atividade física e incidência de hipertensão arterial (WHO, 2008; IV DIRETRIZES BRASILEIRAS DE HIPERTENSÃO ARTERIAL, 2004).

As medidas não farmacológicas de prevenção da hipertensão arterial passam, obrigatoriamente, por uma mudança no estilo de vida que incluem a adoção de uma dieta saudável, diminuição da ingestão de álcool, menor porcentagem de gordura corporal e, principalmente, o aumento dos níveis de atividade física (IV DIRETRIZES BRASILEIRAS DE HIPERTENSÃO ARTERIAL, 2004).

Os efeitos benéficos da atividade física já estão bem estabelecidos pela literatura. Segundo o VI *Joint National Committee* (1997) e *World Health Organization* (1999) os exercícios aeróbios constituem um dos principais fatores no tratamento e prevenção da hipertensão arterial essencial.

Estudos com humanos hipertensos e ratos espontaneamente hipertensos (SHR) demonstram que exercícios físicos aeróbios reduzem os níveis pressóricos pós-esforço. No entanto, para se obter essas respostas hipotensoras

o treinamento físico ideal deve ser, predominantemente, aeróbio, dinâmico, de longa duração e com intensidade leve a moderada (BOISSIERE, *et al*, 2008; GONÇALVES; SILVA; NAVARRO, 2007; LATERZA; RONDON; NEGRÃO, 2007; IRIGOYEN *et al.*, 2003).

Os mecanismos fisiológicos envolvidos na diminuição da pressão arterial através do exercício físico estão relacionados com fatores hemodinâmicos, neurais e humorais (FORJAZ; RONDON; NEGRÃO, 2005). A menor resposta pressórica desencadeada por exercícios aeróbios de intensidade leve a moderada pode estar relacionada com diminuição da atividade simpática periférica, redução do débito cardíaco, aumento do tônus parassimpático em repouso, melhora da sensibilidade dos barorreceptores, redução dos níveis de noradrenalina plasmática e aumento da produção de óxido nítrico (LATERZA; RONDON; NEGRÃO, 2007; BRUM *et al*, 2004). Entretanto, os efeitos hipotensores do treinamento físico não parecem universais. Alguns estudos mostram que determinados grupos de hipertensos não são responsivos ao exercício físico, pois não apresentam diminuição dos níveis pressóricos (IRIGOYEN *et al.*, 2003).

Outro fator relevante nas relações entre o controle da hipertensão arterial e os efeitos benéficos de exercício físico aeróbio, diz respeito ao planejamento correto das variáveis de intensidade e duração do trabalho. O treinamento deve ser intenso o suficiente para promover adaptações fisiológicas. Contudo, deve apresentar um sincronismo entre frequência (número de sessões semanais), volume (duração da atividade) e intensidade do treinamento. Essa correta aplicação dos princípios do treinamento físico denomina-se periodização (BOMPA, 2002).

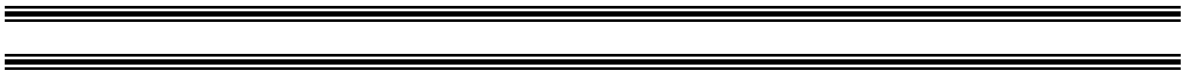
A periodização é caracterizada por um processo metodológico e científico que auxilia o atleta a atingir alto nível de desempenho, respeitando-se a fase de adaptação de maneira planejada, organizada e estruturada minimizando, assim, a abordagem aleatória e sem objetivos (BOMPA, 2002). O treinamento onde a periodização é incorretamente aplicada, ou mesmo não utilizada, pode resultar em excesso de treinamento, com os indivíduos desenvolvendo uma

síndrome denominada *overtraining* (sobretreinamento), resultando em perda das adaptações benéficas funcionais, além de prejuízos à saúde (SANTOS *et al.*, 2006).

A despeito de alguns estudos já explorarem a importância do exercício físico aeróbio na redução da pressão arterial, são raras as pesquisas que exploram os efeitos fisiológicos das respostas hipotensoras. Menor ainda é o número de estudos sobre a periodização do treinamento como fator relevante para uma efetiva resposta pressórica.

A literatura aponta claramente os diversos benefícios do exercício aeróbio e sua relação na prevenção e tratamento da hipertensão arterial (LATERZA; RONDON; NEGRÃO, 2007; BRUM *et al.*, 2004; Mc ARDLE, KATCH; KATCH, 2003; BOMPA, 2002). No entanto, a intensidade e duração ideal do exercício físico para o paciente hipertenso ainda permanecem controversas. Além disso, os efeitos do treinamento físico nos receptores de angiotensina II AT1 e AT2 e suas vias de sinalização também necessitam ser mais intensamente investigados.

## **2- OBJETIVOS**



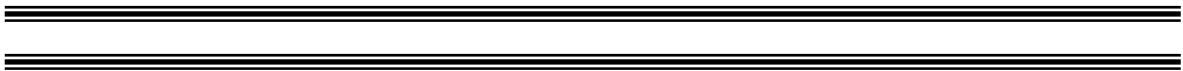
## **2.1- Objetivo geral**

Diante da problemática exposta, o objetivo do trabalho foi averiguar o efeito da atividade física programada com diferentes intensidades e duração do treinamento sobre a pressão arterial sistêmica de ratos espontaneamente hipertensos (SHR) e normotensos (WKy) e o manuseio tubular renal de sódio, assim como analisar as vias de sinalização da angiotensina II em rins.

## **2.2- Objetivo específico**

- Estudar os efeitos da atividade física programada com carga progressiva sobre a pressão arterial sistêmica ao longo das 10 semanas de experimento nos modelos SHR e WKy;
- Estudar os efeitos da atividade física programada sobre a filtração glomerular e a excreção renal de sódio, através dos “clearances” de lítio e creatinina, respectivamente.
- Avaliar as respostas desse modelo de treinamento sobre a expressão de angiotensina II e dos receptores AT1R e AT2R, além da análise das vias de sinalização JAK 2, STAT3, ERK 1-2, SOCS-3 da angiotensina II em rins através da técnica de Western-blot.

### **3- REVISÃO DA LITERATURA**





### 3.1- Prevalência da hipertensão arterial

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é uma síndrome multifatorial freqüentemente observada na população adulta que apresenta níveis tensionais elevados, levando o indivíduo a desenvolver distúrbios metabólicos, hormonais, morfológicos e funcionais (ROCHA, 2006). De acordo com a definição do Ministério da Saúde Brasileiro (2006) a HAS ocorre quando a pressão arterial sistólica é maior ou igual a 140 mmHg e a pressão arterial diastólica é maior ou igual a 90 mmHg.

Os elevados níveis pressóricos adicionados ao risco de doenças cardiovasculares e às lesões em órgãos-alvo são fatores relevantes no desenvolvimento da HAS.

São inúmeras as conseqüências deletérias da pressão arterial elevada. Dentre elas, as doenças cérebro-vascular e arterial coronariana, insuficiência cardíaca e renal crônica, além de várias complicações vasculares (V diretrizes brasileiras de hipertensão arterial, 2006, FUCHS *et al*, 2005).

Esse aumento expressivo da pressão arterial prejudica os mecanismos reflexos de controle do sistema cardiovascular, resultando em menor eficiência nos ajustes de flutuações da pressão. Essa incapacidade de tamponamento leva a um aumento de sua variabilidade ao longo do dia, prejudicando a perfusão de tecidos importantes para o organismo (GONÇALVES; SILVA; NAVARRO, 2007).

Mesmo com valores de pressão arterial considerados previamente normais, há maior risco de complicações cardiovasculares. Por esse motivo, foi estabelecida uma nova classificação para os níveis de pressão arterial, como indicado no **Quadro 1**. Essa classificação determina que em indivíduos no estágio pré-hipertensivo sem co-morbidades associadas é fundamental modificar o estilo de vida com o objetivo de reduzir o risco de hipertensão arterial no futuro. Estima-se que 37,4% da população americana apresentam um quadro de

pré-hipertensão, sendo 41,9 milhões de homens e 27,8 milhões de mulheres (AMERICAN HEART ASSOCIATION, 2008; VII JNC, 2004).

**Quadro 1-** Classificação da pressão arterial segundo os valores da pressão arterial sistólica e diastólica

<b>Pressão arterial</b>	<b>Pressão arterial sistólica (mmHg)</b>	<b>Pressão arterial diastólica (mmHg)</b>
Normal	< 120	ou < 80
Pré-hipertensão	120-139	ou 80-89
Hipertensão estágio 1	140-159	ou 90-99
Hipertensão estágio 2	≥ 160	≥ 100

Fonte: VII JCN, 2004

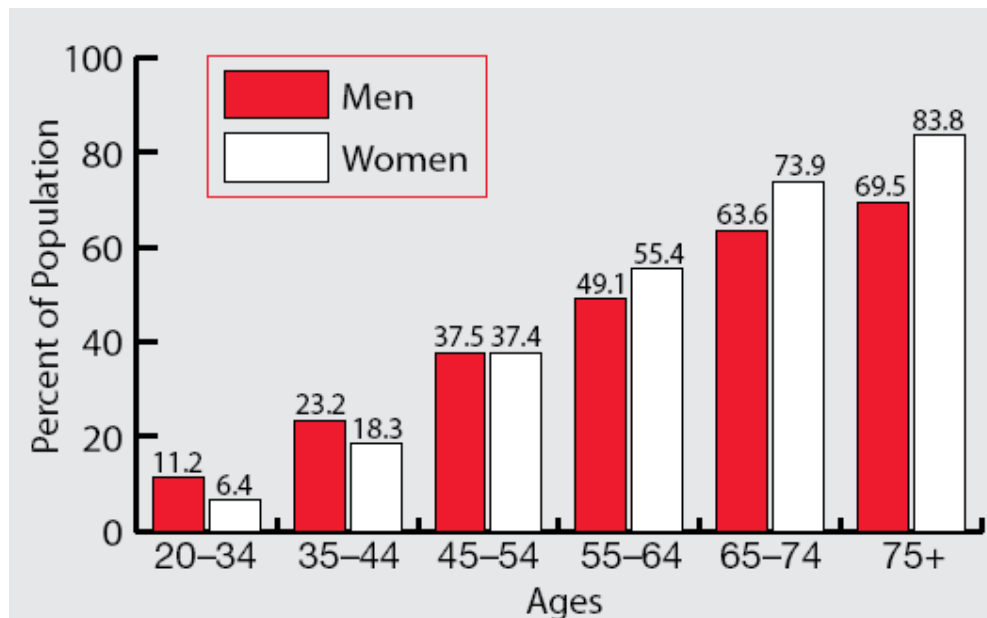
Em indivíduos com quadro de hipertensão arterial já estabelecida (estágio 1 e 2) o uso de medicamentos e mudanças no estilo de vida são imprescindíveis no tratamento. A prevalência estimada em 2005 foi de 34 milhões de homens e 39 milhões de mulheres portadores da doença. Além disso, o uso de contraceptivo oral em mulheres obesas elevou em 3 vezes o risco de desenvolver hipertensão arterial (AMERICAN HEART ASSOCIATION, 2008).

A idade é outro fator determinante na hipertensão. Homens com até 45 anos são os maiores portadores da doença quando comparados às mulheres da mesma faixa etária. Entre 45-54 anos os números são iguais entre os sexos. A partir dos 54 anos a prevalência é maior no sexo feminino. Nos indivíduos com idade entre 60-69 anos, o número de casos de HAS aumentou 50%. Já àqueles com 70 anos ou mais, esta incidência é de 75% (**Figura 1**) (AHA, 2008; VII JCN, 2004).

A etnia também é de grande importância no que se refere ao desenvolvimento de HAS. Indivíduos negros são acometidos precocemente pela doença em relação aos brancos. A prevalência de hipertensão dos negros

americanos está entre as maiores do mundo. Esse índice é potencializado por idade avançada, sobrepeso, inatividade física, baixa escolaridade, obesidade e diabetes melito tipo 2. Esses dados epidemiológicos aumentaram de 35,8% em 1994 para 41,4% em 2002 (AHA, 2008).

Os dados de prevalência de hipertensão arterial ( $\geq 140/90$  mmHg) na população urbana brasileira variou de 22,3 a 43,9% (Ministério da Saúde, 2006; V DIRETRIZES BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO, 2006).

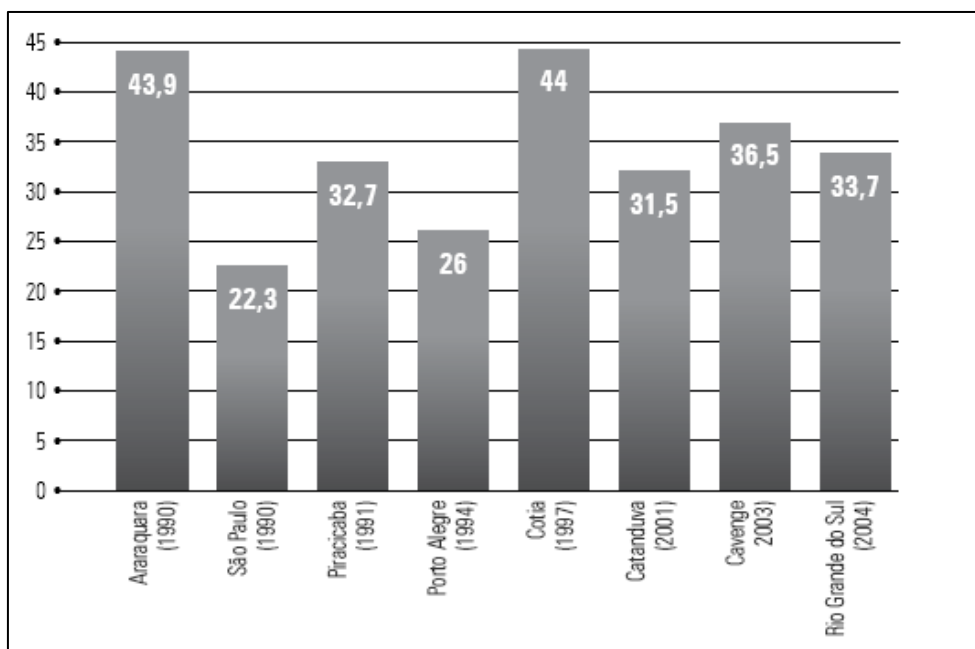


**Figura 1-** Prevalência de hipertensão arterial em homens e mulheres americanos (por sexo e idade) (Fonte: American Heart Association, 2008)

No Brasil, de acordo com dados do Ministério da Saúde, 17 milhões de brasileiros são portadores de hipertensão arterial. Estima-se que 35% da população de 40 anos ou mais sejam portadores da doença. Já entre os idosos, esses números correspondem a 65% dos casos. Na população de crianças e adolescentes a prevalência de 2 a 13%. No entanto, houve diminuição no número de mortes por doenças cardiovasculares, tais como hipertensão, doença coronária e insuficiência cardíaca com taxas anuais decrescentes de 1,2 a 1,6% para

homens e mulheres, respectivamente. Apesar desse declínio, a mortalidade no país ainda é uma das mais elevadas do mundo, sendo 40% para doença cerebrovascular e 25% para doenças coronarianas. A **Figura 2** apresenta a prevalência de hipertensão arterial em algumas cidades brasileiras.

A mortalidade relacionada a doenças cardiovasculares apresenta uma correlação positiva com o progressivo aumento da pressão arterial a partir de 115/75 mmHg (V DIRETRIZES BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO, 2006).



**Figura 2-** Prevalência de hipertensão arterial em cidades brasileiras.

(Fonte: V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial, 2006).

A hipertensão arterial pode ser classificada em hipertensão primária (ou essencial) e hipertensão secundária (PESSUTO; CARVALHO, 1998).

A hipertensão essencial é responsável por cerca de 90 a 95% dos casos e não apresenta uma causa identificável. Todavia, nos pacientes com esse tipo de hipertensão verifica-se uma forte influência genética (GUYTON, 1996). É um tipo de hipertensão considerada complexa, pois seu desenvolvimento ocorre pela sinergia entre fatores genéticos e ambientais, sendo definida como uma

síndrome poligênica (BARRETO-FILHO; KRIEGER, 2003; IRIGOYEN, *et al.*, 2005).

Dentre as alterações genéticas do indivíduo portador de HAS essencial, destaca-se o aumento do poliformismo da enzima conversora de angiotensina (ECA) e do angiotensinogênio (AGT). A mutação no gene que codifica o AGT leva a transcrição do aminoácido metionina para treonina no códon 235, caracterizando-o em M235T. Já em relação ao poliformismo da ECA, indivíduos portadores do alelo T235 e DD apresentam maior predisposição à hipertensão arterial (ROLIM; BRUM, 2005).

Outros fatores apresentados pelos portadores de HAS essencial incluem maior ativação do sistema nervoso simpático (SNS), alteração no metabolismo de glicose, resistência à insulina, hiperinsulinemia, níveis elevados de noradrenalina plasmática, aumento da sensibilidade dos receptores adrenérgicos, redução da sensibilidade dos receptores aórticos e carotídeos como causa da elevada atividade simpática e diminuição da sensibilidade barorreflexa (CONSOLIM-COLOMBO; FIORINO, 2005).

As alterações genéticas da HAS essencial ainda permanecem muito controversas, porém, sua relação com o meio ambiente é responsável por níveis elevados de pressão arterial em indivíduos predispostos. Portanto, o entendimento dessas variáveis pode indicar formas farmacológicas e não farmacológicas de prevenção, tratamento e cura (IRIGOYEN *et al.*, 2005).

Entre as influências ambientais mais importantes compreende a alta ingestão de sódio, climatério, obesidade, consumo excessivo de álcool, tabagismo, estresse e sedentarismo (FUCHS, *et al.*, 2005; V Diretrizes Brasileira de Hipertensão, 2006).

A hipertensão arterial secundária tem causa previamente conhecida e identificada, além de apresentar grande potencial de cura. Sua prevalência na população adulta brasileira é de, aproximadamente, 5 a 10% (BORTOLOTTI;

PRAXEDES, 2005). Entre as causas da hipertensão secundária estão (Ministério da Saúde, 2006):

- Doença parenquimatosa renal - glomerulopatia, pielonefrite crônica, rins policísticos, nefropatia de refluxo;
- Renovascular - aterosclerose, hiperplasia fibromuscular, poliartrite nodosa;
- Endócrina - acromegalia, síndrome Cushing, hipotireoidismo, hipertireoidismo, hiperparatireoidismo, hiperaldosteronismo primário, hiperplasia adrenal, feocromocitoma, uso de hormônios exógenos;
- Coartação de aorta;
- Hipertensão gestacional;
- Neurológicas - aumento de pressão intracraniana, apnéia do sono, quadriplegia, porfiria aguda, disautonomia familiar;
- Estresse agudo - cirurgia, hipoglicemia, queimadura, abstinência alcoólica, pós-parada cardíaca, perioperatório;
- Exógenas - abuso de álcool, nicotina, drogas imunossupressoras, intoxicação por metais pesados;
- Insuficiência aórtica, fístula artério-venosa, tireotoxicose, doença Paget e beribéri.

### **3.2- Fisiopatologia da hipertensão arterial**

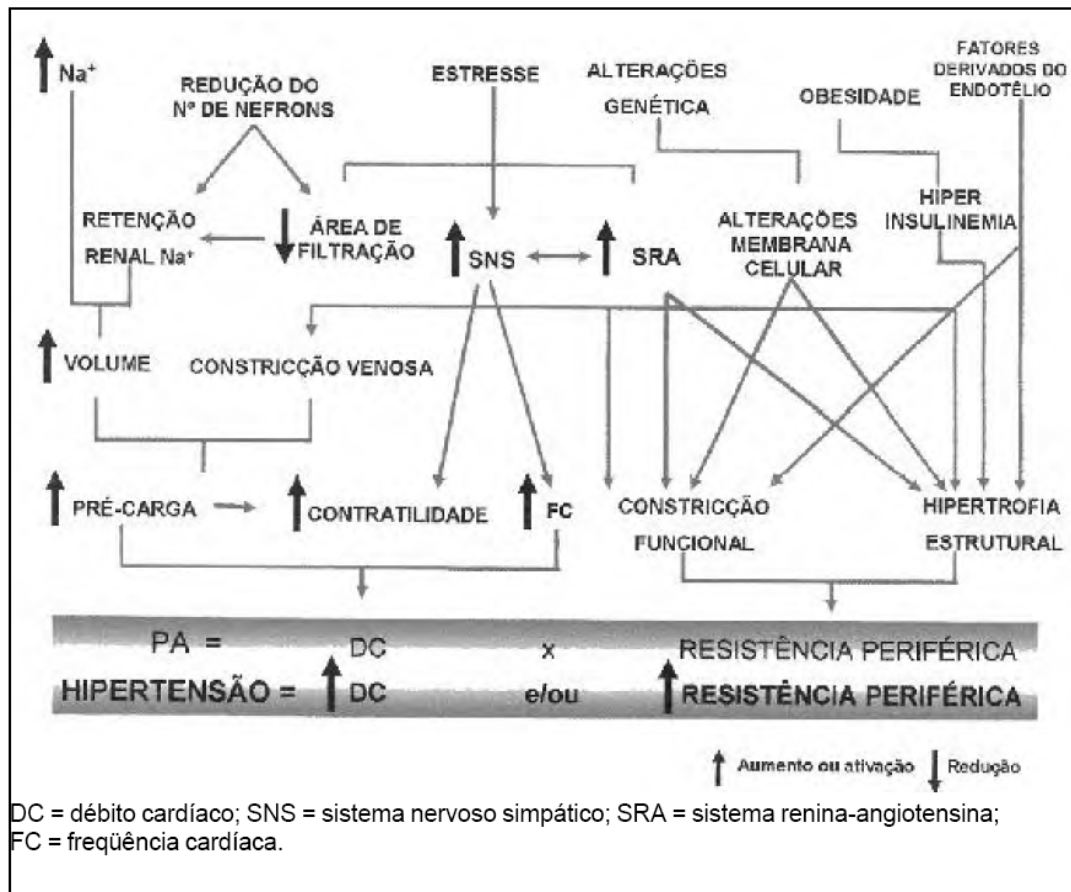
Os mecanismos fisiológicos que participam da regulação da pressão arterial são os barorreceptores, quimiorreceptores, o sistema renina-angiotensina-aldosterona e os mecanismos humorais e de controle local (BRANDÃO; PINGE, 2007; IRIGOYEN *et al*, 2003).

O fluxo sanguíneo para os tecidos periféricos é garantido pela pressão sanguínea em níveis constantes e adequados. Portanto, a pressão arterial é definida como o produto do débito cardíaco (frequência cardíaca x volume sistólico) e da resistência periférica total (BRANDÃO; PINGE, 2007; IRIGOYEN; KRIEGER; CONSOLIN-COLOMBO, 2005).

Dentre os fatores que modificam o débito cardíaco estão as alterações de volume sanguíneo, contratilidade do miocárdio, modificações na frequência cardíaca através da liberação dos neurotransmissores tais como a noradrenalina, além do aumento da resistência vascular periférica total pelo aumento da resistência das arteríolas (BRANDÃO; PINGE, 2007).

A pressão arterial pode ser regulada de maneira tônica ou fásica podendo ser influenciadas por diversos mecanismos complexos. Anormalidades no débito cardíaco, ou em suas variáveis como o volume sistólico e frequência cardíaca, além de fatores que alterem a resistência periférica podem levar a um quadro de hipertensão arterial (IRIGOYEN *et al.*, 2003). Essas alterações fisiológicas podem ocorrer por mudanças no estilo de vida, obesidade, dieta, sedentarismo e alta ingestão de álcool (FUNCHS *et al.*, 2005; IRIGOYEN *et al.*, 2003).

A **Figura 3** apresenta os mecanismos fisiológicos desencadeados pelas relações entre genética e meio ambiente, influenciados pelo estilo de vida.



**Figura 3-** Determinantes primários de pressão arterial, débito cardíaco e resistência periférica e os fatores que interagem na sua determinação. Anormalidades em um ou mais desses fatores podem levar à hipertensão. (Fonte: Revista Sociedade Cardiologia Estado de São Paulo, 2003).

O controle da pressão arterial ocorre através de dois diferentes mecanismos. O primeiro é um controle rápido e em curto prazo efetuado pelo sistema nervoso, o qual faz a regulação momento a momento da pressão. Já o segundo mecanismo ocorre através do sistema de controle em longo prazo determinado pelo sistema renina-angiotensina-aldosterona (GUYTON, 1997; IRIGOYEN *et al.*, 2003).



### 3.2.1- Mecanismos neurogênicos

O Sistema Nervoso Central (SNC) é um fator relevante no controle cardiovascular. Os reflexos que realizam ajustes na pressão arterial através do sistema nervoso simpático e parassimpático são os barorreflexo, quimiorreflexo e o reflexo cardiopulmonar (ACCORSI-MENDONÇA *et al.*, 2005; GUYTON, 1997). O controle neural da pressão arterial é feito por mecanismos fisiológicos através de receptores cardiovasculares por meio da redistribuição do fluxo sanguíneo, da contratilidade cardíaca e de um rápido controle da pressão arterial (IRIGOYEN *et al.*, 2005).

Os barorreceptores e pressoreceptores controlam a pressão arterial momento a momento. Estes receptores são terminações nervosas localizados em duas regiões do seio carotídeo. Quando são estimulados enviam impulsos através dos nervos Hering e glossofaríngeo para o núcleo do trato solitário (NTS) na área bulbar do tronco cerebral. Eles também se encontram no arco aórtico onde transmitem seus impulsos nervosos através do nervo vago para o NTS fazendo assim sua primeira sinapse (ACCORSI-MENDONÇA *et al.*, 2005; GUYTON, 1997).

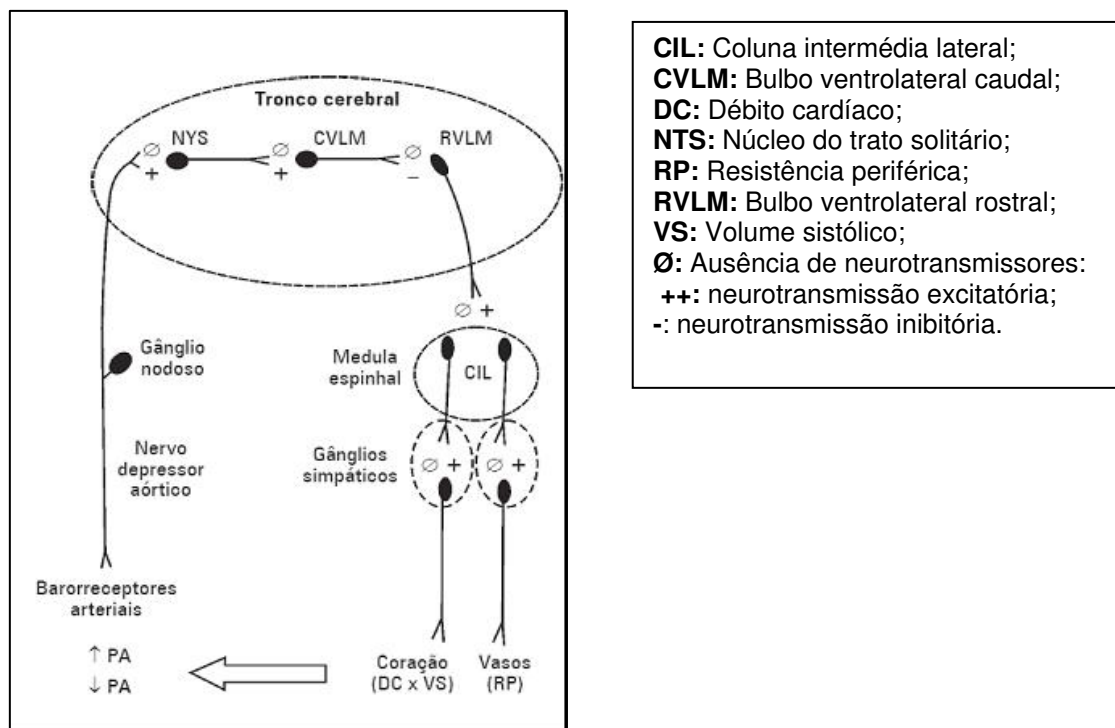
A resposta dos barorreceptores ocorre através de sua distensão. A estimulação dos barorreceptores estimula a via parassimpática pela excitação dos neurônios do NTS que se projetam para o núcleo motor dorsal vago (NMDV). Paralelamente, a inibição do sistema simpático é estimulada através da ativação do NTS que enviam impulsos para o bulbo ventrolateral caudal (CVLM) e, conseqüentemente, inibe os neurônios geradores de ativação simpática no bulbo ventrolateral rostral (RVLM). Essas respostas diminuem a freqüência, contratilidade cardíaca e resistência periférica (ZAGO; ZANESCO, 2006; ACCORSI-MENDONÇA *et al.*, 2005). A **Figura 4** apresenta um esquema da ativação neural barorreflexa.

Em um estudo com modelo de animais espontaneamente hipertensos (SHR) e humanos hipertensos, o mecanismo barorreflexo não tamponou a pressão arterial de maneira crônica. A hipertensão diminuiu a complacência

vascular através do aumento da síntese de colágeno e redução da síntese de elastina (CONSOLIM-COLOMBO; FIORINO, 2005).

Já os quimiorreceptores arteriais são estimulados por queda na pressão arterial abaixo de 80 mmHg. Esses receptores atuam prevenindo quedas adicionais nos níveis pressóricos. São sensíveis à diminuição dos níveis de oxigênio, aumento do gás carbônico e íons hidrogênio. Com a ocorrência dessas alterações os quimiorreceptores são estimulados ativando o centro vasomotor normalizando a pressão arterial (GUYTON, 1997).

Os receptores cardiopulmonares são estimulados quando ocorre a distensão mecânica dos átrios, provocando aumento da frequência cardíaca e diurese, juntamente com a vasodilatação da vasculatura esquelética. O segundo grupo de receptores cardiopulmonares apresenta função de mecanorreceptores, pois quando ativados diminuem a atividade simpática e aumentam a atividade parassimpática para o coração (IRIGOYEN *et al.*, 2005).



**Figura 4-** Representação esquemática da ativação neural barorreflexa.

(Fonte: Revista Brasileira de Hipertensão, 2005)

### 3.2.2- Mecanismos hormonais

O controle hormonal da pressão arterial é realizado principalmente pelo sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). Esse eficiente e complexo sistema de controle regula a homeostasia hidroeletrolítica através do controle do volume, ajuste da pressão arterial e da função cardiovascular (RIBEIRO; FLORÊNCIO, 2000; BARAÚNA *et al.*, 2007; IRIGOYEN *et al.*, 2003).

As diminuições no volume plasmático desencadeiam menor filtração glomerular (FG). As células da mácula densa localizadas no túbulo distal detectam essas variações de volume e filtração. Com isso, há maior absorção de sódio e cloreto no ramo ascendente da Alça de Henle restringindo o aporte de sódio na mácula densa. Dessa forma, ocorrem dois mecanismos de resposta. O primeiro é a diminuição da resistência das arteríolas aferentes e o segundo é a liberação de renina pelas células justaglomerulares (GUYTON, 1997).

A renina, uma enzima glicoproteolítica, é liberada na circulação sistêmica e cliva o angiotensinogênio, uma proteína sintetizada, principalmente, pelos lóbulos hepáticos e que também pode ser liberada pelo cérebro, artérias, rins, tecidos adiposo e coração. O angiotensinogênio forma o decapeptídeo angiotensina I (ANG I) que posteriormente é hidrolisado em um octapeptídeo pela ação da enzima de conversão (ECA) no tecido pulmonar transformando-se em angiotensina II (ANG II). Esse hormônio é um potente vasoconstritor fortemente relacionado à incidência de hipertensão arterial. Além da ação vasoconstritora, a ANG II reabsorve sódio e água no túbulo proximal renal, aumenta liberação de hormônio antidiurético (ADH) e aldosterona no córtex da supra-renal (CONTRA *et al.*, 2008; SANTOS; SAMPAIO, 2002; RIBEIRO; FLORÊNCIO, 2000; GUYTON, 1997).

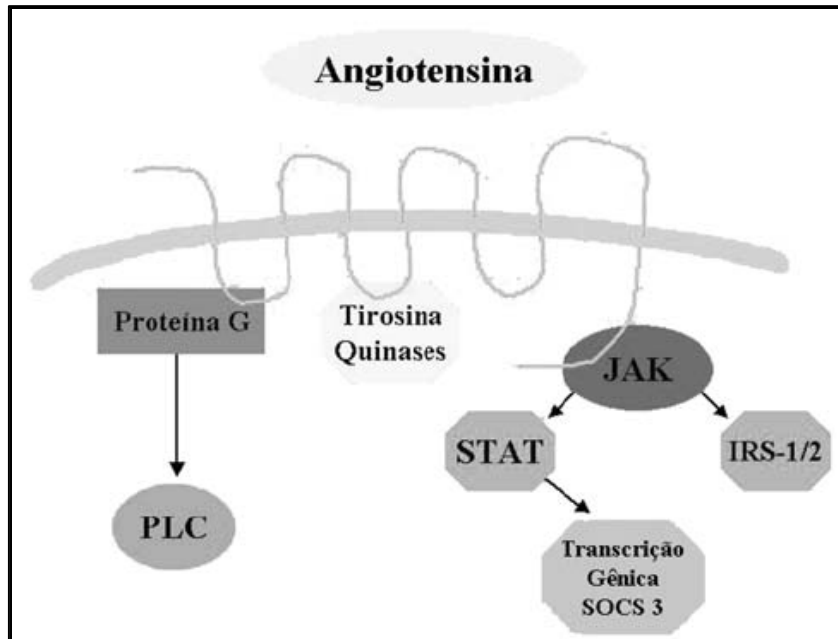
A angiotensina II é a forma ativa mais importante biologicamente, porém, outros subtipos de angiotensina com ações específicas são descritos. Dentre eles a angiotensina III e IV e, principalmente, a angiotensina (1-7). A Ang (1-7) tem sido intensamente estudado por apresentar efeitos opostos ao da Ang II.

Entre eles, maior sensibilidade barorreceptora e aumento da vasodilatação através da liberação de óxido nítrico e bradicinina (CASTRO *et al.*, 2005; LAGRANHA *et al.*, 2007).

Vários estudos experimentais investigam a possível ação da Ang II na fisiopatologia da hipertrofia e falência cardíaca, através do crescimento de cardiomiócitos e do remodelamento e dilatação ventricular, levando à insuficiência cardíaca. Isso ocorre através do estresse mecânico que estimula a liberação de Ang II pelos cardiomiócitos, acarretando síntese de angiotensinogênio reforçando o processo patológico (SANTOS; SAMPAIO, 2002; ALMEIDA *et al.*, 1999).

A angiotensina II uma vez liberada, ativa mecanismos intracelulares que estimulam a proteína G. Conseqüentemente, ocorre aumento da fosfatidilinositol-3 (PI3) com mobilização  $Ca^{2+}$  e diacilglicerol (DAG) ativando, desse modo, a proteína quinase-C (PKC). Em seguida, a cascata de transcrição nuclear calcineurina/NF-AT3 e Ras/Raf/MAPK é estimulada. Além disso, a Ang II fosforila JAKs via tirosina, resultando na transcrição das STATs e, posteriormente, à hipertrofia cardíaca (SANTOS; SAMPAIO, 2002).

O mecanismo de ação da Ang II ocorre através de sua ligação com receptor específico. Esse processo promove acoplamento com a proteína G que estimula a fosfolipase beta. Uma vez estimulada, ela induz a formação de trifosfato de inositol e DAG, liberando  $Ca^{2+}$  citoplasmático ao passo que ativa PKC e adenil-ciclase (CONTRA *et al.*, 2008; CARVALHO-FILHO *et al.*, 2007; ARAÚJO *et al.*, 2004). Após essa ligação, a angiotensina II estimula a musculatura vascular lisa através vias de sinalização, como a fosfolipase C, fosfolipase A2 e fosfolipase D. Além disso, participa da ação de inúmeras quinases, tais como tirosinaquinases, proteína quinase ativada por mitógenos (MAPKs). A Ang II também aciona a proteína ativadora-1, ativadores de transdução e transcrição (ESTEBAN, *et al.*, 2008; ARAÚJO *et al.*, 2004). Os mecanismos intracelulares da ANG II são mostrados na **Figura 5** (CARVALHO-FILHO *et al.*, 2008).



**Figura 5-** Via de sinalização da Angiotensina II

Fonte: Arquivo Brasileiro de Endocrinologia e Metabolismo, 2007

Há dois subtipos específicos de receptores da Ang II denominados receptores AT1 e AT2. Eles estão localizados na membrana celular e encontram-se, predominantemente, na supra-renal, na musculatura vascular lisa, rins, coração e no cérebro (CONTRA *et al.*, 2008; CARVALHO-FILHO *et al.*, 2007; ARAÚJO *et al.*, 2004; RIBEIRO; FLORÊNCIO, 2000).

O receptor AT1 é responsável pela maior parte das ações fisiológicas da Ang II. Dentre os efeitos do receptor AT1 estão o aumento do estresse oxidativo, através da estimulação das lipoproteínas de baixa densidade oxidadas (LDL-ox) e a ativação da NADPH oxidase, que aumenta a produção de ânion superóxido ( $O_2^-$ ) diminuindo a produção de óxido nítrico, um potente vasodilatador. Além desses fatores, a ativação da NADPH pelo receptor AT1 desencadeia o processo de crescimento e remodelamento vascular, estímulo da matriz extracelular e de colágeno, maior produção de fibronectina e apoptose das células endoteliais (ESTEBAN *et al.*, 2008; CONTRA *et al.*, 2008; ZHOU *et al.*, 2003).

De acordo com Santos e Sampaio (2002) as ações do receptor AT1 incluem também a estimulação da esteroidogênese adrenal, transporte de íons, crescimento celular, vasoconstrição eferente renal, aumento da secreção da aldosterona pela supra-renal, aumento da atividade simpática e retenção de sódio no túbulo proximal (CAREY, 2008; MOURA *et al.*, 2006; ARAÚJO *et al.*, 2004; SANTOS; SAMPAIO, 2002; RIBEIRO; FLORÊNCIO, 2000; GUYTON, 1997).

Adicionalmente, o AT1 inibe a via PI3-Akt, considerada fundamental para a ação da insulina, pois promove o transporte de glicose através da célula. Esse bloqueio acarreta um quadro de resistência à insulina que é reforçado pela ação do SRAA (SANTOS; SAMPAIO, 2002).

O receptor AT2, por sua vez, é superexpresso no período fetal com decadência no período pós-natal e são encontrados em maior quantidade nas artérias aorta e coronária, tendo uma densidade menor na supra-renal. Seus efeitos fisiológicos são antagônicos aos do receptor AT1 e incluem diversas ações, tais como vasodilatação através da liberação de óxido nítrico e bradicinina, diminuição da síntese, secreção e liberação de renina, apoptose da musculatura vascular lisa, bloqueio das ações dos radicais livres, diminuição da expressão do receptor AT1, menor apoptose em miócitos, aumento da diferenciação celular no endotélio e sistema nervoso, reparação dos tecidos, inibição do crescimento e proliferação celular (CONTRA *et al.*, 2008; CAREY, 2008; MONTEZANO; TOSTES, 2005).

Segundo Carey (2008) a ativação do receptor AT2 causa maior cardioproteção através da remodelação cardíaca pós-infarto, prevenindo ou minimizando a disfunção ventricular esquerda, além da inibição da fibrose coronária em resposta aos níveis aumentados de Ang II. Portanto, mais estudos são necessários para pontuar as ações fisiológicas dos receptores AT1 e AT2 no organismo e sua relação com o desenvolvimento e prevenção da hipertensão arterial.

### 3.3- Exercício físico e hipertensão arterial

Segundo Monteiro e Filho (2004) o exercício físico é uma atividade realizada de forma sistemática e com movimentos orientados, com aumento do consumo de oxigênio através do trabalho muscular. Representa uma atividade física planejada que provoca várias respostas fisiológicas, com o objetivo de manter a homeostasia celular em face ao aumento das demandas metabólicas.

A quebra da homeostasia funcional ocorrida através do exercício leva o organismo a adaptar-se a essa condição, ocorrendo diversas adaptações fisiológicas para suprir a demanda exigida. Os mecanismos que levam a essa nova condição ocorrem de forma aguda e crônica (BRUM *et al.*, 2004).

Os efeitos benéficos do exercício físico já estão bem estabelecidos pela literatura (MONTEIRO *et al.*, 2007; LATERZA; RONDON; NEGRÃO, 2007; BRANDÃO; PINGE, 2007; MONTEIRO; FILHO, 2004; CARVALHO *et al.*, 2004; BRUM *et al.*, 2004; DE ANGELIS; SCHAAN; IRIGOYEN, 2004; BRUM *et al.*, 2004; BROWNLEY *et al.*, 1996). A compreensão das ações fisiológicas do treinamento quando realizado de forma aguda e crônica é fundamental para o entendimento das relações do exercício físico na prevenção e tratamento da hipertensão arterial (HAMER, 2006).

As respostas agudas de uma sessão de exercícios levam às ações fisiológicas transitórias, enquanto que as respostas crônicas ocorrem com a realização de várias sessões de treinamento, produzindo diversas respostas, dentre elas podemos citar, adaptações autonômicas, morfofuncionais, neurológicas, músculo-esquelético e hemodinâmicas específicas ao longo do tempo (LATERZA; RONDON; NEGRÃO, 2007).

A diminuição da pressão arterial causada pelos exercícios realizados de forma aguda e crônica já foi comprovada por vários estudos sendo considerada uma das principais estratégias em saúde pública para a redução da morbi-mortalidade da população (MENDES e BARATA, 2008; LATERZA;

RONDON; NEGRÃO, 2007; MONTEIRO *et al*, 2007; HAMER, 2006; FORJAZ; RONDON; NEGRÃO, 2005; BRUM *et al*, 2004; BROWNLEY *et al*, 1996). Contudo, vários parâmetros tais como: a ação do exercício físico nas respostas intracelulares, o protocolo de treinamento ideal e suas relações com a magnitude da queda pressórica, em diferentes populações, ainda precisam ser mais bem compreendidos (MENDES; BARATA, 2008; MONTEIRO *et al*, 2007).

### 3.3.1- Efeito agudo do exercício físico na hipertensão arterial

Os efeitos agudos do exercício físico na hipertensão arterial são: i) resposta “agudo imediata” e ii) resposta “agudo tardia”. Os efeitos imediatos acontecem durante a sessão do exercício como, por exemplo, elevação das respostas cardiovasculares de frequência cardíaca, ventilação e sudorese. Já a resposta “agudo tardia” ocorre ao longo das vinte quatro horas até quarenta e oito horas após a sessão de treinamento (Monteiro e Filho, 2004).

Ainda em relação aos efeitos imediatos do exercício físico, há uma resposta antecipatória do comando central a partir do córtex motor, ativando o fluxo anterógrado simpático e inibição recíproca do parassimpático (Mc ARDLE; KATCH; KATCH, 2003).

Durante a realização do exercício aeróbio, o organismo faz importantes adaptações para ofertar continuamente fluxo sanguíneo para a musculatura, garantindo assim o aporte de oxigênio e nutrientes para os músculos periféricos. Com isso, são necessárias mudanças fisiológicas, tais como a ativação do sistema nervoso simpático para promover o aumento da frequência cardíaca (FC), contratilidade cardíaca (CC), volume sistólico (VS), débito cardíaco (DC) e da pressão arterial sistólica (PAS) (FORJAZ; RONDON; NEGRÃO, 2005; BRUM *et al*, 2004).

Paralelamente aos efeitos centrais, durante o exercício físico ocorre liberação periférica de substâncias vasoativas causando vasodilatação da musculatura esquelética e cardíaca. Dessa forma, há uma intensa ativação



simpática que realiza vasoconstrição de áreas inativas, evitando diminuições abruptas na pressão arterial diastólica (FORJAZ; RONDON; NEGRÃO, 2005). Além dessas respostas, há uma contínua retroalimentação dos receptores periféricos como os mecanorreceptores e metaboloceptores. Eles enviam sinais ao SNC maximizando as respostas cardiovasculares no início da atividade (BRUM *et al.*, 2004; Mc ARDLE; KATCH; KATCH, 2003).

As respostas fisiológicas aos efeitos agudos do exercício físico acarretam hipotensão após a realização de uma única sessão de atividade. Esse mecanismo fisiológico tem sido denominado “Hipotensão pós-esforço” (HPE) e caracteriza-se pela diminuição dos níveis de pressão arterial, no período imediatamente após o término da atividade em indivíduos hipertensos e normotensos (GONÇALVES; SILVA; NAVARRO, 2007; MINAMI *et al.*, 2006; CUNHA *et al.*, 2006; LIZARDO; SIMÕES, 2005; BRUM *et al.*, 2004; BERMUDES *et al.*, 2003; BROWNLEY *et al.*, 1996).

Os mecanismos causadores da HPE ainda não foram totalmente elucidados pela literatura. No entanto, os mecanismos hipotensores em jovens hipertensos parecem estar relacionados à diminuição da resistência periférica total (RPT). Já as respostas hipotensoras em idosos hipertensos sugerem melhora no débito cardíaco como principal responsável pelo HPE. Essa queda pressórica em idosos pode ocorrer pela diminuição do volume sistólico, redução da pré-carga e queda do volume plasmático (FORJAZ; RONDON; NEGRÃO, 2005).

Para Hamer (2006) após uma única sessão de exercício agudo, a pressão arterial ambulatorial foi reduzida de 3,2 e 1,8 mmHg para as pressões sistólica e diastólica, respectivamente. Essa queda permaneceu durante 24 horas após o final do exercício.

De acordo com LizarDO e Simões (2005) a menor pressão arterial pós-esforço ocorre pela redução da atividade simpática. Fatores como diminuição do débito cardíaco, menor resistência vascular periférica, alterações na volemia e aumento de substâncias vasodilatadoras liberadas durante o exercício podem estar envolvidas nessas respostas.

Segundo Monteiro e Filho (2004) dentre os benefícios hipotensores do exercício físico ainda incluem: i) melhora da sensibilidade dos pressoreceptores arteriais e cardiopulmonares; ii) redução da atividade adrenérgica, com conseqüente *down-regulation* dos receptores alfa-adrenérgicos e, iii) liberação de óxido nítrico. Tais fatores podem promover a redução do tônus simpático e maior vasodilatação periférica.

As ações fisiológicas da HPE parecem estar relacionadas ao tipo de exercício realizado, a duração do exercício, intensidade do esforço e aos níveis iniciais de pressão arterial. Pesquisas com indivíduos hipertensos que realizaram exercícios aeróbios dinâmicos, verificou-se reduções máximas de pressão arterial sistólica de 18 a 20 mmHg e diastólica de 7 a 9 mmHg, demonstrando que a magnitude da queda pressórica é maior em níveis elevados de pressão arterial (MENDES; BARATA, 2008; LATERZA; RONDON; NEGRÃO, 2007; WILLIAMSON; COLL; MATHEWS, 2003).

A pressão arterial de idosos hipertensos foi avaliada em uma única sessão de exercício físico aeróbio dinâmico com intensidades baixa a moderada. Houve redução em 20 mmHg no período de recuperação de 30 minutos pós-esforço. Para 85% dos indivíduos houve diminuição da pressão arterial após a realização do exercício, sendo que os idosos que apresentaram os maiores valores de pressão arterial obtiveram quedas pressóricas mais acentuadas (GONÇALVES; SILVA; NAVARRO, 2007).

A duração do treinamento parece ser relevante na diminuição da pressão arterial. Em animais SHR que realizaram exercício físico por 40 minutos houve queda maior e mais prolongada da pressão arterial, em relação aos exercícios realizados com duração de apenas 20 minutos (LATERZA; RONDON; NEGRÃO, 2007). Em uma pesquisa com treze indivíduos normotensos, o efeito da duração do exercício também foi investigado. Os indivíduos exercitaram-se em bicicleta ergométrica durante 15, 30 e 45 minutos em uma intensidade moderada a 70% do VO<sub>2</sub>. A pressão arterial foi aferida por monitor de pressão arterial, e apenas 10 minutos de exercício foi suficiente para reduzir significativamente a

PAS, PAD e a PAM e causar hipotensão nesses indivíduos (MacDONALD; MacDOUGALL; HOGBEN, 2000).

No trabalho reportado por Lockwood, Wilkins e Halliwill (2005) quatorze indivíduos normotensos exercitaram-se em bicicleta ergométrica a 60% do VO<sub>2</sub> de pico, com administração de um anti-histamínico (fexodenadine). Os indivíduos que ingeriram o medicamento não apresentaram, em relação ao grupo controle, vasodilatação periférica nos membros inferiores e não houve queda pressórica média após 30 minutos de exercício. Esses resultados sugerem a participação do receptor H1 como um possível mediador da vasodilatação periférica na HPE.

Em indivíduos sedentários o receptor H1 foi responsável pela hipotensão pós-esforço 30 minutos após a sessão de treinamento. Já os receptores H2 causaram a HPE entre 60-90 minutos após término do treinamento. Essa resposta de hiperemia mediada pelos receptores H1 e H2 ocorreu em homens e mulheres durante exercícios de endurance (MC CORD; HALLIWILL, 2006).

No trabalho de Brownley e colaboradores (1996) o exercício físico aeróbio moderado, em homens e mulheres hipertensos, mostrou uma modesta e prolongada redução da pressão arterial ambulatorial. Nesse estudo os autores pontuaram um efeito hipotensor mais pronunciado nas primeiras 5 horas após o término da atividade, com reduções de pressão arterial sistólica de até 6 mmHg.

Cunha e colaboradores (2006) compararam os efeitos do treinamento em intensidades variadas e constantes. Foi observada redução da pressão arterial sistólica (PAS) nos dois modelos de treinamento, com o efeito hipotensor apresentando valores de 18 e 19 mmHg, respectivamente. Em relação à pressão arterial diastólica (PAD) houve efeito hipotensor no exercício constante aos 5, 10, 15 e 30 minutos de recuperação com diminuições de 9 mmHg, não sendo observada HPE na pressão diastólica no exercício de intensidade variada.

No trabalho conduzido por Smelker e colaboradores (2004) indivíduos realizaram exercícios físicos com intensidades que variaram de 100, 90, 80 e 70% do limiar ventilatório (LV). A maior magnitude do HPE ocorreu após o exercício

realizado a 100% do LV, porém, essa redução ocorreu por um curto período de tempo, possivelmente mediado pela liberação de óxido nítrico. Esses resultados estão condizentes com a literatura que sugere que exercícios de alta intensidade são importantes hipotensores, mas somente por um período curto após a sessão de treinamento.

Em outra pesquisa, Bermudes e colaboradores (2003) estudaram 45 homens normotensos sedentários, entre 45 a 50 anos, que realizaram exercícios resistidos de circuito e aeróbios com monitorização da pressão arterial ambulatorial (MAPA). Houve redução da PAD nos períodos pós-exercício. Essa diminuição apresentou maior magnitude no período de sono após exercícios aeróbios com queda de até 2 mmHg, persistindo por 24 horas. Os exercícios resistidos também promoveram reduções dos níveis pressóricos de indivíduos normotensos durante o período do sono, quando comparado ao controle.

No trabalho de Lizardo e colaboradores (2008) uma simples sessão de exercício resistido causou significativa redução da pressão arterial em ratos SHR. Essa queda ocorreu pela maior produção endotelial de óxido nítrico, levando a uma importante redução na resistência periférica. Além disso, houve atenuação da responsividade dos receptores  $\alpha$ -adrenérgicos ocorrida durante e após a sessão de exercícios, maximizando a queda pressórica nesses animais.

Minami e colaboradores (2006) também encontraram efeito hipotensor em ratos SHR. Porém, de acordo com os autores, isso ocorreu porque o exercício dinâmico de corrida promoveu queda pressórica através do aumento significativo da sensibilidade barroflexora, que ocorreram 30 minutos após o término do treinamento.

Apesar dos diversos trabalhos encontrados na literatura terem sido de grande relevância no avanço das investigações sobre os efeitos do exercício físico na pressão arterial, há a necessidade de pesquisas na área para que se possam entender as respostas de hipotensão pós-esforço, a fim de compará-las com adaptações crônicas.

### 3.3.2- Efeito crônico do exercício físico na hipertensão arterial

O exercício físico realizado de forma crônica tem sido intensamente investigado em indivíduos normotensos e hipertensos. O treinamento faz parte de uma importante intervenção não farmacológica na prevenção e tratamento da hipertensão arterial (BRUM *et al.*, 2004).

Apesar dos exercícios resistidos também apresentarem efeito hipotensor, grande parte dos estudos epidemiológicos sugerem que os exercícios aeróbios dinâmicos que envolvem a participação de grandes grupos musculares, realizados continuamente, produzem ajustes cardiovasculares que estão envolvidos na diminuição dos níveis pressóricos e na prevenção de doenças cardiovasculares (MENDES; BARATA, 2008; MONTEIRO *et al.*, 2007; CORNELISSEN; FAGARD; 2005; ROLIM; BRUM, 2005).

As respostas dos exercícios físicos aeróbios realizados cronicamente geram diversas mudanças fisiológicas, tais como cardiovasculares, musculares, hormonais, nervosas e bioquímicas. Em longo prazo proporcionam ao organismo aumento de sua capacidade de adaptação à atividade física (OLIVEIRA; KRIEGER, 2007; PEREIRA; SOUZA, 2002). Algumas das respostas fisiológicas do exercício físico aeróbio são:

- Aumento do volume plasmático;
- Aumento da complacência ventricular, das dimensões ventriculares internas e do retorno venoso;
- Aumento do volume diastólico final e aumento da fração de ejeção;
- Aumento do volume sistólico durante o exercício e no repouso, sendo resultado de alguns fatores como o aumento do volume interno do ventrículo esquerdo, diminuição da rigidez cardíaca e maior tempo de enchimento diastólico;

- Diminuição da frequência cardíaca basal em decorrência da diminuição da inervação simpática cardíaca e predominância da atividade vagal no repouso, promovendo a bradicardia em repouso e durante o exercício submáximo;
- Aumento do número e da densidade dos capilares do tecido muscular, melhorando assim a capacidade de fluxo sanguíneo da musculatura esquelética;
- Melhora da capacidade oxidativa, através do aumento da atividade das enzimas oxidativas do ciclo de Krebs;
- Aumento do fluxo sanguíneo para os músculos ativos durante o exercício máximo, através do aumento do débito cardíaco e redistribuição do fluxo sanguíneo de áreas inativas para as áreas ativas durante o exercício físico;
- Aumento dos níveis de mioglobina;
- Aumento do número e das dimensões da mitocôndria e maior densidade mitocondrial. (MONTEIRO *et al*, 2007; LATERZA; RONDON; NEGRÃO, 2007; BRANDÃO; PINGE, 2007; MONTEIRO; FILHO, 2004; CARVALHO *et al.*, 2004; BRUM *et al*, 2004; DE ANGELIS; SCHAAN; IRIGOYEN, 2004; Mc ARDLE, KATCH.; KATCH, 2003; BOMPA, 2002).

Em concordância com os autores citados anteriormente, para Forjaz, Rondon e Negrão (2005) o exercício físico aeróbio realizado regularmente produz inúmeros benefícios ao sistema cardiovascular. Entre as principais adaptações do exercício estão a bradicardia de repouso, os aumentos do volume sistólico e a diminuição da resposta simpática renal e muscular. Também incluem a melhora da taquicardia reflexa em ratos normotensos e restaura, parcialmente, a taquicardia e a bradicardia reflexa em ratos espontaneamente hipertensos (SHR).

Diminuições nos níveis pressóricos (sistólico e diastólico) de 7 a 10 mmHg foram encontradas, respectivamente, em indivíduos portadores de hipertensão severa que fizeram exercício aeróbio dinâmico (ROLIM; BRUM, 2005). Esses resultados foram confirmados pela meta-análise realizada para determinar os efeitos do exercício físico aeróbio dinâmico realizado cronicamente. A redução pressórica foi maior em indivíduos hipertensos do que em normotensos. Essa diminuição da pressão arterial correlacionou-se com o decréscimo da resistência periférica vascular (CORNELISSEN; FAGARD, 2005).

Dentre os diversos benefícios da atividade física aeróbia na prevenção e tratamento da hipertensão arterial, a melhora da função barorreceptora parece estar sendo objeto de intensa investigação. Um trabalho realizado por Laterza, Rondon e Negrão (2007) demonstrou que o controle barorreflexo da atividade nervosa simpática muscular, assim como a frequência cardíaca, diminuíram em pacientes hipertensos após 4 meses de treinamento aeróbio. Essa melhora da sensibilidade barorreflexa teve uma correlação positiva com a diminuição da pressão arterial em pacientes hipertensos após o treinamento.

Embora a influência do exercício físico na função barorreflexa em indivíduos normais ainda permaneça controversa, o exercício parece aumentar a sensibilidade barorreflexa em indivíduos com doença cardíaca crônica e hipertensão. Isso pode ocorrer através do aumento da bioatividade do NO dentro do núcleo paraventricular e da redução da expressão de AT1 nos núcleos paraventricular e do trato solitário, assim como na medula ventrolateral rostral em pacientes com doença cardíaca (PAN *et al.*, 2007).

O exercício físico também diminuiu a atividade neuronal da área posterior hipotalâmica reduzindo a descarga neuronal dessa área em ratos SHR. Esse decréscimo da atividade reduziu o tônus simpático e diminuiu significativamente a pressão arterial (BEATTY *et al.*, 2004).

Em uma pesquisa realizada por Oliveira e Krieger (2002) o treinamento de ratos com natação aumentou a atividade da ATPase miosínica no ventrículo esquerdo com a expressão V1  $\alpha$ -MCP (miosina de cadeia pesada). Essa isoforma

da miosina apresenta maior atividade ATPásica e maior velocidade de encurtamento, com melhora da função sistólica. Além disso, houve sobrecarga volumétrica no coração dos animais levando a uma hipertrofia fisiológica ventricular esquerda excêntrica, enquanto que no treinamento físico em esteira não ocorreu essa resposta hipertrófica.

A relação do exercício físico com o aumento da expressão de  $\alpha$ -MCP foi confirmada por Konhilas e outros (2006) que verificaram que camundongos treinados em esteira durante 6 meses apresentaram menor expressão da  $\beta$ -MCP em relação a camundongos sedentários ou com 2 meses de treinamento.

Monteiro e Filho (2004) também analisaram as adaptações do exercício crônico enfatizando os principais efeitos do treinamento no aparelho cardiovascular. Dentre eles, a bradicardia de repouso, hipertrofia muscular, hipertrofia ventricular esquerda excêntrica fisiológica, aumento do VO<sub>2</sub> máx. e o aumento da angiogênese na musculatura esquelética e cardíaca.

A melhora da função cardiovascular também foi destacada por um trabalho intervalado com ratas. O treino foi realizado por 8 minutos em esteira a 85-90% do VO<sub>2</sub> máx. e 2 minutos a 50-60% do VO<sub>2</sub> máx. Os treinamentos foram realizados durante 1 hora, 5 dias na semana, por 8 semanas. Os resultados mostraram uma atenuação da hipertrofia ventricular concêntrica do miocárdio e aumento da expressão da enzima SERCA-2 nesses animais. Essas respostas podem estar relacionadas à melhora da função contrátil em animais treinados em relação ao controle. Além disso, os animais treinados apresentaram melhor VO<sub>2</sub> máx. e menor frequência cardíaca (WISLOFF *et al.*, 2002). Para Oliveira e Krieger (2002) essas respostas ocorrem porque o exercício físico aumenta a síntese de óxido nítrico (NO) em vasos coronários proporcionando, assim, um aumento crônico do fluxo coronário e maximizando a vasodilatação cardíaca.

Apesar do consenso na literatura quanto aos efeitos benéficos do exercício físico na prevenção e tratamento da hipertensão arterial, existem muitas controvérsias em relação à frequência e duração da atividade, tipo de treinamento



e, principalmente, a intensidade adequada para acarretar as adaptações positivas do exercício (WISLOFF *et al.*, 2007; GOTO *et al.*, 2003).

As diferentes respostas ao treinamento são diretamente dependentes do controle das variáveis de volume e intensidade, pois exercícios de alta intensidade têm causado efeitos deletérios em ratos treinados e diminuído a adesão ao treinamento em pacientes idosos com hipertensão (CHICCO *et al.*, 2008).

Takata, Ohta e Tanaka (2003) estudaram a duração do exercício na redução da hipertensão. O estudo foi realizado com 207 hipertensos divididos entre controle e quatro grupos treinados, com exercícios aeróbios durante 8 semanas. Os volumes de treino semanal foram de 30-60 minutos para o primeiro grupo, 61-90 minutos para o segundo grupo, 91-120 minutos para o terceiro e maior que 120 minutos, para o quarto grupo. Os 4 grupos apresentaram redução significativa das pressões arteriais sistólica e diastólica em relação ao grupo controle. Porém, em durações de 61-90 minutos de treino houve maior redução da pressão arterial sistólica se comparada aos outros grupos, não ocorrendo diminuição adicional com o aumento do volume do trabalho.

Em um experimento de Vêras-Silva e colaboradores (1997) os animais SHR treinaram em esteiras 5 vezes por semana, 60 minutos de duração, com intensidades leve (55 % do  $VO_2$  máx.) ou intensidade alta (85 %  $VO_2$  máx.). O principal achado desse estudo mostra que a pressão arterial diminuiu significativamente na intensidade leve (55 %  $VO_2$  máx.), portanto, não houve queda pressórica significativa no exercício de alta intensidade (85 %  $VO_2$  máx.). Embora os achados apresentem essa diferença pressórica, para a análise de massa corporal total não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos de treinado e controle nas diferentes intensidades.

Em outro trabalho, os animais SHR realizaram os treinamentos em esteira por 20 semanas, através do exercício progressivo, com duração de 1 hora por dia, 5 vezes por semana. Embora esse experimento tenha sido realizado de

forma crônica, não houve diferença significativa de massa corporal total neste protocolo entre os grupos SHR exercício e controle e Wistar Kyoto controle (HORTA; CARVALHO; MANDARIM-DE-LACERDA, 2005).

Em um trabalho que comparou a intensidade de treinamento, ratos treinaram em esteiras 1 hora por dia, 5 dias da semana, com treinos intervalados de alta e moderada intensidade com 85-90% e 50-60% do VO<sub>2</sub> máx., respectivamente. Houve adaptações positivas nos parâmetros relacionados ao VO<sub>2</sub> máx. e a contratilidade dos cardiomiócitos em exercícios de alta intensidade. Contudo, os exercícios de intensidade moderada pareceram melhorar a função endotelial desses animais (KEMI *et al.* 2005).

Wisloff e colaboradores (2007) estudaram um grupo de 27 pacientes pós-infarto e compararam dois modelos distintos de treinamento. O primeiro treinamento foi intervalado com picos de 90-95% do VO<sub>2</sub> máx. O segundo foi contínuo moderado a 70-75% do VO<sub>2</sub> máx. realizado 3 vezes por semana, por 12 semanas. O treinamento intervalado aumentou o VO<sub>2</sub> máx. em 46% em relação ao treino contínuo. Além disso, no grupo de treino intervalado houve aumento do limiar anaeróbio, sugerindo uma melhora da função mitocondrial indicado pelo acréscimo dos níveis de PGC-1 $\alpha$ .

Embora os benefícios cardiovasculares do treinamento intenso sejam conhecidos, os possíveis efeitos deletérios da alta intensidade do treinamento também têm sido investigados.

Goto e colaboradores (2003) analisaram 26 jovens que pedalarão durante 30 minutos, 5 a 7 vezes por semana, durante 12 semanas. O treinamento foi dividido em intensidade leve (25%), moderada (50%) e alta intensidade a (75 % VO<sub>2</sub> máx.). Os exercícios de alta intensidade aumentaram a concentração de 8-OHdG e concentração sérica de MDA-LDL, indicando a formação de radicais livres por aumento do stress oxidativo. Já nos exercícios moderados não houve aumento de indicadores de stress oxidativo. Além disso, houve aumento da produção de óxido nítrico. Esses resultados foram confirmados em uma

investigação feita por Okolow e outros (2006). Os pesquisadores realizaram um intenso treinamento em esteira, até a exaustão, com 40 animais Wistar. Esse trabalho resultou em aumento de células de apoptose nos dutos coletor cortical e medular renal em 2, 6 e 96 horas após o término do exercício, quando comparadas aos animais sedentários. Esses mecanismos de apoptose parecem estar associados com a estimulação dos receptores AT1 e AT2 pela angiotensina no exercício de alta intensidade.

Em relação aos receptores AT1 e AT2 e o exercício físico, Baraúna e outros (2008) analisaram a resposta do exercício resistido em 36 ratos Wistar. O exercício aumentou a expressão do receptor AT1 (31%) sem alterar as respostas do receptor AT2 e dos outros componentes do sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA). Além disso, através de ecocardiograma constatou-se hipertrofia ventricular concêntrica nos animais treinados em relação ao controle. Entretanto, não houve constatação de disfunção ventricular ou diminuição da cavidade cardíaca, nem aumento de nenhum marcador de hipertrofia patológica nesses animais.

O treinamento aeróbio promove adaptações crônicas benéficas autonômicas e hemodinâmicas ajudando na prevenção e tratamento da hipertensão arterial sistêmica. Esse resultado benéfico já está bem estabelecido e definido pela comunidade científica mundial. Porém, a determinação da intensidade e duração ideal do exercício, além de suas relações com a multiplicidade gênica da doença, ainda carecem de pesquisas e definições.

### **3.4- Princípios do treinamento desportivo**

Os princípios do treinamento esportivo se correlacionam em todas as modalidades esportivas e funções do treinamento. Eles são partes importantes do programa e método que será utilizado, além da organização do treinamento. Ainda, constituem parâmetros para treinador e atleta, uma vez que a utilização

consciente e complexa de normas e regularidades se relaciona em um processo de treinamento (WEINECK, 2003).

De acordo com alguns autores, os princípios do treinamento podem ser divididos em cinco etapas: i) princípio da individualidade biológica; ii) adaptação; iii) sobrecarga; iv) especificidade e v) reversibilidade (MONTEIRO, 2006; GOMES, 2002; WEINECK, 2003; BOMPA, 2002; ZATSIORSKY, 1999).

#### 3.4.1- Princípio da individualidade biológica

A individualidade biológica refere-se às diferenças entre as pessoas quanto à carga genética (genótipo) e às experiências adquiridas ao longo da vida (fenótipo). Contudo, a prescrição do treinamento deve ser realizada baseada nas características e particularidades do indivíduo, no que diz respeito aos seus hábitos diários, condições de saúde e a aptidão física de cada atleta (MONTEIRO, 2006). Essa programação individualizada tem como objetivo o maior controle das variáveis do treinamento, levando em consideração as características fisiológicas e psicológicas de cada atleta. Dessa forma, há maior entendimento das necessidades específicas de treinamento do atleta e, com isso, potencializarem os resultados (BOMPA, 2002).

#### 3.4.2- Princípio da adaptação

A adaptação ao treinamento é a soma das transformações estruturais e fisiológicas que ocorrem através dos exercícios físicos. O treinamento somente será benéfico se permitir ao organismo adaptar-se ao estresse provocado pelo esforço. Se esse agente estressor não for intenso o suficiente, não ocorrerá adaptação fisiológica. No entanto, se o trabalho ultrapassar a intensidade adequada poderá ocasionar lesões ou supertreinamento (BOMPA, 2002).

Para que ocorra adaptação fisiológica é preciso estímulos que alterem o equilíbrio homeostático causando, assim, uma série de respostas. Os estímulos do treinamento dão origem a reações diferentes que podem ser descritas como reações de alarme, resistência e exaustão. As reações de alarme ocorrem quando o estímulo de intensidade suficiente produz desequilíbrio. Isso ativa uma série de mecanismos e provoca diminuição da capacidade fisiológica do organismo. Contudo, ao término do estímulo ocorre recuperação do organismo ultrapassando o nível do equilíbrio inicial (MONTEIRO, 2006).

Quando um estímulo de trabalho quebra a homeostasia, o organismo se restabelece através do processo de adaptação. Portanto, se o estímulo apresenta uma carga excessiva a homeostasia se interrompe devido a um predomínio de processos degenerativos. As respostas fisiológicas a um estímulo de treino adequado acarretarão aumento dos processos regenerativos com o objetivo de proteger o organismo de um trabalho excessivo. Portanto, os processos regenerativos irão recuperar o nível inicial de treinamento e sobrepô-lo. Esse fenômeno é denominado supercompensação (SZMUCHROWSKI, 1999).

#### 3.4.3- Princípio da sobrecarga

O fundamento fisiológico do princípio da sobrecarga tem como resultado do treinamento, a eficiência do organismo para adaptar-se à nova carga de treino, assim como a capacidade de realizar trabalho aumenta gradativamente após um longo período. Dessa forma, o organismo somente se adaptará se a magnitude da sobrecarga do treino for maior que os níveis anteriores (BOMPA, 2002; POWERS; HOWLEY, 2000; FLECK, 1999).

Quando não há alteração da sobrecarga de treino por um longo período, não ocorre adaptação adicional. Assim, o nível de capacidade física não apresentará alterações substanciais. Uma das formas mais eficazes de se elevar a sobrecarga de treinamento é através do aumento do volume e intensidade do

exercício (MONTEIRO, 2006; WEINECK, 2003; BOMPA, 2002; ZATSIORSKY, 1999).

O volume de treinamento significa a quantidade total de atividade realizada no treino, sendo também definido como a soma do trabalho realizado em determinada sessão ou fase de treinamento. É formado por partes integrais, tais como o tempo e a duração do treino, a distância realizada, peso levantado por unidade de tempo e também pelas repetições de um exercício realizado. A frequência (número de sessões de treino por semana, mês e ano) e a duração da atividade (extensão de cada sessão de treino) têm reflexo direto sobre o volume de treinamento (BOMPA, 2002; FLECK, 1999).

A intensidade de treino corresponde ao componente qualitativo do trabalho. Quanto maior o trabalho que o atleta realiza por unidade de tempo, maior é a intensidade. Essa intensidade depende da carga, da velocidade de execução e da variação do intervalo de recuperação (WEINECK, 2003; BOMPA, 2002; GOMES, 2002).

Para o programa de treinamento eficiente, a sobrecarga progressiva ao atleta é aplicada e o tempo de recuperação é suficiente para ocorrer adaptação a cada nível solicitado (MONTEIRO, 2006).

#### 3.4.4- Princípio da especificidade

A especificidade do treinamento é descrita como uma transferência de treinamento (ZATSIORSKY, 1999). Os efeitos do treinamento são altamente específicos para as partes e sistemas corporais solicitados, sendo fundamental para pessoas com metas específicas (perda de peso, ganho de massa muscular ou aumento da capacidade aeróbia), entre outros objetivos a serem atingidos (MONTEIRO, 2006).

Verkhoshanski (2001) considera a especialização morfofuncional as aquisições estáveis de adaptação do organismo que são acondicionadas pela especificidade motora e as condições da atividade esportiva. Contudo, o organismo reage primeiro, adaptando-se ao regime locomotor através de todo complexo de sistemas que o compõe, o que representará os primeiros êxitos desportivos. Posteriormente, as mudanças de adaptações serão de orientação seletiva, condicionado pela especificidade motora do exercício e pelas influências externas que o acompanhem.

Para Powers e Howley (2000) a especificidade também se refere aos tipos de adaptação que ocorrem no músculo como resultado do treinamento. Como exemplo tem-se as adaptações no aumento de capilares, mitocôndrias e enzimas oxidativas que aumentam a capacidade aeróbia muscular em pessoas submetidas ao treinamento de endurance.

#### 3.4.5- Princípio da reversibilidade

O princípio da reversibilidade sustenta que a diminuição ou suspensão do estímulo de treino leva ao reajuste dos sistemas corporais em resposta a essa diminuição. Portanto, os efeitos do treinamento físico são transitórios e reversíveis. Essa reversibilidade significa a perda das adaptações quando o atleta interrompe o treinamento (MONTEIRO, 2006; POWERS; HOWLEY, 2000).

Zatsiorsky (1999) define esse princípio denominando-o de “acomodação”. De acordo com o autor, se os atletas realizam o treinamento com a mesma sobrecarga por um longo período, ocorrerá uma diminuição dos ganhos do desempenho.

O destreinamento ocorre pela interrupção ou redução no volume, intensidade ou frequência de treinamento, portanto, é definido como um processo de descondicionamento que afeta o desempenho através da diminuição da capacidade fisiológica (FLECK, 1999).

### **3.5- Periodização do treinamento**

De acordo com Bompa (2002) o termo “periodização” significa a aplicação correta dos conceitos de planejamento do treinamento físico. Com isso, a divisão do treino em períodos possui dois aspectos importantes. Um deles é a periodização do plano anual, dividida em fases menores para assegurar o máximo desempenho. O outro é a periodização das capacidades biomotoras, que se refere à estruturação das fases do treinamento para que sejam atingidos os maiores níveis possíveis de velocidade, força e resistência dos atletas.

A periodização é a divisão organizada do treinamento anual ou semestral dos atletas com o objetivo de prepará-los para atingir as metas previamente estabelecidas. O processo de periodização do treinamento divide a forma desportiva em períodos com duração variável, respeitando o processo de adaptação fisiológica do organismo (MONTEIRO, 2006).

Essa organização de trabalho possibilita o controle das variáveis de intensidade, volume, frequência de treino e intervalos de recuperação, proporcionando uma adaptação adequada às demandas do treinamento, potencializando a obtenção dos resultados (GOMES, 2002; BARBANTI; TRICOLI; UGRINOWISTSCHI, 2004; BOMPA, 2002). Essa divisão do treinamento é denominada organização cíclica da carga. Esses ciclos permitem a distribuição da carga de treinamento por uma semana, um mês ou por um período de meses, ou mesmo anos, sendo denominados, macrociclos, mesociclos e microciclos de treinamento (MONTEIRO, 2006).

#### **3.5.1- Macro ciclo**

O macro ciclo é a organização do tempo disponível para o treinamento. Tem como objetivo levar o atleta a um nível de desempenho previamente estabelecido. Essa etapa do treinamento pode ser de várias semanas a meses de



duração e é dividida em período de preparação, competição e transição (WEINECK, 2002).

O primeiro período é o preparatório, pois o indivíduo adquire uma base geral e específica para a melhora do rendimento. O segundo período é o competitivo e tem como principal meta a conservação dos níveis adquiridos, com a possibilidade de elevá-los através do controle das cargas de treinamento. O terceiro e último período é o de transição. Essa etapa tem como característica a diminuição do rendimento através da redução das cargas objetivando a recuperação e regeneração ativa do atleta (MONTEIRO, 2006; WEINECK, 2003; GOMES, 2002; PEREIRA; SOUZA, 2002).

### 3.5.2- Mesociclo

De acordo com vários autores (MONTEIRO, 2006; GOMES, 2002) o mesociclo corresponde a estrutura da carga que varia de 3 a 6 semanas e são divididos em:

- Mesociclo inicial: é o início do processo de preparação do macrociclo. É composto por 2 a 3 microciclos e tem como característica principal a intensidade relativamente baixa e o aumento gradual do volume dos exercícios, preparando o organismo paulatinamente para níveis mais avançados do trabalho.
- Mesociclo básico: caracteriza-se pelo aperfeiçoamento da preparação do atleta.
- Mesociclo de desenvolvimento: tem como objetivo o incremento de altas cargas de treinamento, aumento os níveis de aptidão através da maior adaptação fisiológica do organismo frente à sobrecarga. Esse mesociclo se caracteriza pelas altas cargas de treinamento.

- Mesociclo estabilizador: tem como meta principal a assimilação, estabilização e consolidação das adaptações adquiridas após uma série de cargas crescentes. Apresenta a pequena redução da sobrecarga de treinamento ou manutenção das cargas atingidas previamente. Permite ao organismo assimilar as adaptações do treinamento.
- Mesociclo recuperativo: o principal objetivo é a recuperação do organismo através da redução do volume e da intensidade das cargas de treinamento permitindo ao atleta um estado de recuperação e aumento da capacidade de melhorar os resultados.
- Mesociclo Pré-competitivo ou pré-aperfeiçoamento: tem como finalidade assegurar a preparação para a competição principal do macrociclo. As características desse mesociclo incluem a recuperação, manutenção, elevação do nível atingido além de minimizar os defeitos da fase de preparação do atleta.
- Mesociclo Competitivo ou aperfeiçoamento: representa a base do período competitivo de preparação do atleta. Sua estrutura e seu conteúdo são determinados pela especificidade da modalidade desportiva, pelo sistema de preparação competitiva escolhido, pelo calendário da competição e pelo nível de preparação do atleta.

### 3.5.3- Microciclo

Na metodologia do treinamento, o termo microciclo se refere a programação semanal do treino que se sucede ao planejamento anual. Os microciclos podem ser definidos como a menor fração do treinamento (MONTEIRO, 2006; WEINECK, 2003; BOMPA, 2002). A classificação dos microciclos já está bem estabelecida na literatura (MONTEIRO, 2006; BOMPA, 2002; GOMES, 2002) e pode ser dividida em:

- Microciclo ordinário: sua principal característica é a aplicação de cargas moderadas, cerca de 60 a 80% em relação às máximas. Normalmente consta de 2 a 3 dias de cargas médias de intensidade semelhantes.
- Microciclo de choque: tem como finalidade a aplicação de cargas máximas ou próximas da máxima, representando cerca de 80 a 100% da máxima. Normalmente é aplicado no segundo mês de preparação e tem como objetivo quebrar o limite da adaptação alcançado na fase anterior e, assim, estimular o processo ativo de adaptação fisiológica do atleta. Esse microciclo apresenta elevações repentinas das exigências de treinamento e possui um alto nível de fadiga.
- Microciclo estabilizador: o principal objetivo é assegurar a estabilidade fisiológica do atleta utilizando cargas de 40 a 60% da máxima. Esse microciclo geralmente substitui os microciclos de choque e o ordinário e é utilizado para a estabilização das adaptações obtidas nesses microciclos, assegurando as condições para a recuperação do organismo do atleta.
- Microciclo de manutenção: é aplicado nos períodos de preparação quando é necessário reduzir a magnitude das cargas e não reduzir substancialmente o nível de treinamento do atleta. Sua carga representa 30 a 40% da carga máxima, auxiliando na recuperação efetiva dos sistemas fisiológicos que ficam em um estado de fadiga.
- Microciclo recuperativo: visa a recuperação completa dos sistemas energéticos proporcionando a restauração do potencial do atleta. Utiliza cargas de 10 a 20% da carga máxima, portanto, se caracteriza por um grande número de sessões de treino com cargas baixas evitando a ocorrência de *overtraining*.

- Microciclo de controle: é planejado, geralmente, no fim das etapas de treino e tem como principal objetivo verificar a preparação do atleta e planejar novas etapas de treinamento.
- Microciclo pré-competitivo ou pré-aperfeiçoamento: é organizado em decorrência das principais competições, tem como principal função maximizar o estado físico do atleta para os dias de competição. Não são utilizadas cargas máximas nesse microciclo, pois ele se caracteriza por assegurar a recuperação do atleta. Os exercícios com altas cargas alternam-se com treinos de recuperação completa.
- Microciclo competitivo ou de aperfeiçoamento: neste modelo o objetivo principal é assegurar as adaptações positivas adquiridas no período preparatório.

## **4- MATERIAL E MÉTODOS**



## 4.1- Material

### 4.1.1- Animais

Foram utilizados 20 animais machos, com 6 semanas de vida, normotensos Wistar Kyoto (WKy, n = 10; massa corporal média de 209,5 g) e ratos espontaneamente hipertensos (SHR, n= 10; massa corporal média de 170,3 g). Os animais foram fornecidos pelo Centro de Bioterismo da Unicamp (CEMIB), Campinas-SP, mantidos em caixas individuais, sob condições controladas de temperatura (~25°C) e luminosidade (07h00min-19h00min) com livre acesso à água e dieta sólida padronizada para roedores (Nuvital, Curitiba, PR). Os experimentos seguiram as diretrizes estabelecidas pelo Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA).

Os ratos SHR foram utilizados por representar adequadamente um modelo de hipertensão arterial primária que se desenvolve entre a 4<sup>a</sup> e 12<sup>a</sup> semanas de vida pós natal (SLEIGHT et al., 1982).

Os ratos Wky são apresentados como controle adequado para este modelo hipertensivo, sendo que a linhagem SHR é descendente da linhagem Wky. Os grupos experimentais foram divididos aleatoriamente em:

- SHRT- SHR exercício 5 animais numerados de 1 a 5
- SHRS- SHR controle 5 animais numerados de 6 a 10
- WKyT- Wky exercício 5 animais numerados de 11 a 15
- WKyS- WKy controle 5 animais numerados de 16 a 19

### 4.1.2- Equipamentos

Os ratos exercitaram-se em baldes plásticos de 60 litros, os quais foram limpos diariamente com quaternário de amônia. A temperatura da água foi monitorada para sua manutenção em 34°C, cuja temperatura foi aferida periodicamente com termômetro digital.

A sobrecarga foi ajustada com chumbada de pesca que foi fixada na cauda dos animais através de esparadrapo. Para secagem dos animais foram utilizadas toalhas secas e lâmpadas de aquecimento. Os seguintes equipamentos para a assistência da aferição foram utilizados: termômetro digital, bequer de plástico para auxiliar na pesagem dos animais e cronômetro. Para situações de emergência foram utilizados: Ambú, seringa e cânula de polietileno.

Para análise de pressão arterial foi empregado um monitor computadorizado IITC MODEL 31, com esfigmomanômetro adaptado para a realização via caudal, além de uma caixa restritora para aquecimento dos animais.

Para a análise da função renal foram utilizados tubos de ensaio graduados para a coleta de urina, funis de plásticos, gaiolas metabólicas, seringa para a aplicação da gavagem com cânula de polietileno, eppendorfs para armazenamento do sangue coletado e tubos de ensaio para armazenamento da urina.

## **4.2- Métodos**

### 4.2.1- Protocolo de treinamento

O treinamento foi realizado através de um modelo periodizado, que se caracteriza pela alternância de volume e intensidade do exercício.

A periodização teve duração de 10 semanas consecutivas e foi organizada da seguinte forma: um macrociclo (treinamento total), dois mesociclos divididos em inicial (1 a 5ª semana) e desenvolvimento (6 a 10ª semana) e 10 microciclos, conforme detalhado no **Apêndice 1**. Esse modelo de treinamento propõe a correta aplicação do exercício com sobrecarga e uma recuperação fisiológica adequada dos animais (HIRATA, 2006; BOMPA, 2002; GOMES, 2002).

A pressão arterial foi determinada semanalmente. Além disso, nas 8ª e 16ª semanas de vida dos animais foi realizada análise da função tubular renal pela técnica Clearance de lítio.

Após a 10<sup>a</sup> semana de treinamento (16<sup>a</sup> semana de vida) houve a extração dos rins e, posteriormente, foi utilizada a técnica de Western blot para a análise dos receptores AT1, AT2 e suas vias de sinalização JAK2, STAT3 e SOCS3.

#### 4.2.2- Metodologia do treinamento

Na primeira semana de treinamento o objetivo principal foi a adaptação dos animais ao meio líquido e à aprendizagem motora, visto que a coordenação neuromuscular para padrões de determinados movimentos leva algum tempo para desenvolver-se (BOMPA, 2001). No primeiro dia de treino os animais nadaram por 40 minutos. Nos dias seqüenciais da semana, o trabalho realizou-se com um acréscimo diário de 5 minutos, finalizando a semana com 60 minutos de treinamento.

Na segunda semana de treinamento houve a progressão da carga, aumentando assim a intensidade do treinamento. Os animais nadaram 60 minutos três dias da semana (segunda, quarta e sextas-feiras) e 50 minutos, dois dias da semana (terças e quintas-feiras) com aumento da carga para 1% da massa corporal total do rato, por meio de chumbada de pesca e esparadrapo envoltos na cauda do animal. A alternância no tempo de exercício com os animais nadando por 50 minutos teve como objetivo a recuperação das reservas energéticas, permitindo assim um sincronismo entre volume e intensidade, favorecendo o processo de adaptação e evitando-se o excesso de treinamento (SANTOS; CAPERUTO; ROSA, 2006; BOMPA, 2002; GOMES, 2002; McARDLE; KATCH; KATCH 2003; POWERS; HOWLEY, 2000).

Na terceira semana seguiu-se a estrutura do microciclo anterior, porém, com um aumento da carga para 1,5% da massa corporal total do rato, mantendo volume de treinamento prévio, respeitando assim, o princípio da sobrecarga. Na mesma semana foi realizada a análise de função renal dos animais (Clearance).



Na quarta semana de treino foi utilizado o microciclo de manutenção, resultando em discreta diminuição da intensidade total, com o objetivo de auxiliar a recuperação efetiva dos sistemas fisiológicos (GOMES, 2002). Os animais nadaram as terças e quintas sem sobrecarga. Esse microciclo foi utilizado para que os animais se recuperassem do Clearance de lítio que foi realizado na semana.

Na quinta semana de treinamento houve um aumento da carga de treinamento para 2% da massa corporal do animal. Em três dias da semana (segunda, quarta e sexta-feira) os animais nadaram por 60 minutos com a carga em 2%. Nas terças e quintas reduziu-se o tempo de treinamento para 50 minutos para permitir a restauração das reservas energéticas, realizando uma recuperação ativa (BOMPA, 2002)

A partir da sexta semana de treinamento iniciou-se o mesociclo de desenvolvimento, com a introdução do método intervalado de treinamento e recuperação ativa sem aumentos adicionais na carga de treinamento, diversificando o treinamento em intensidades leve, moderada e alta. Nessa semana foi aplicado o princípio da sobrecarga progressiva com a carga aumentando para 2,5 % da massa corporal total do rato. Contudo, sem modificações no volume e intensidade do trabalho. Durante três dias da semana (segunda, quarta e sexta-feira) o treinamento teve característica de alta intensidade, porém, os animais treinaram por apenas 50 minutos. Nas terças e quintas o treinamento foi realizado sem carga, com o objetivo de manter um alto volume de treino com 60 minutos de duração, numa intensidade leve a moderada.

Na sétima semana de treinamento, a estrutura semanal foi mantida com o tempo de treino de 50 minutos (segunda, quarta e sexta-feira) e progressão da carga de 3%. Contudo, os animais nadaram por 25 minutos com carga alta, predominando um trabalho de alta intensidade. Nos 25 minutos finais a carga foi retirada para a recuperação dos animais. Nas terças e quintas, manteve-se a atividade aeróbia de longa duração e baixa intensidade, com 60 minutos de treinamento sem sobrecarga adicional.

Na oitava semana de treinamento foi adicionado 0,5% de carga adicional, totalizando 3,5% da massa corporal total do rato. O microciclo de treinamento com alternância de intensidade foi mantido. Os animais treinaram por 50 minutos, três dias da semana (segunda, quarta e sexta-feira) com retirada da carga nos últimos 25 minutos de treino. Nos dias alternados os animais nadaram sem carga, portanto realizaram o treinamento com 60 minutos de duração, mantendo assim a mesma estrutura do treinamento.

Na nona semana de treinamento (penúltima semana) foi mantida a estrutural semanal de treinamento aplicada nas semanas anteriores, com alternância de intensidade e duração do treinamento havendo um aumento de 4,0% da progressão da carga.

Na décima e última semana de treinamento, manteve-se a mesma estrutura da semana anterior, com os animais nadando com os 4% de carga. Porém, a característica principal foi a aplicação de um microciclo de estabilização com o objetivo de assegurar as mudanças adaptativas das semanas anteriores e, conseqüentemente, facilitar os processos de recuperação dos animais (GOMES, 2002). Esse último microciclo de recuperação teve como objetivo principal prevenir a ocorrência de *overtraining* através do controle da sobrecarga (SANTOS; CAPERUTO; ROSA, 2006).

Não foi realizado testes de  $VO_2$  ou teste  $FC_{m\acute{a}x}$ . para essa forma de prescrição de treinamento.

#### 4.2.3- Análise das variáveis

As variáveis analisadas no presente trabalho foram pressão arterial realizada semanalmente; função tubular renal através da técnica clearance lítio; determinação das concentrações de sódio, lítio, potássio e creatinina plasmáticas para analisar a excreção de creatinina, sódio e potássio; técnica de Western Blot para analisar os receptores de angiotensina e suas vias de sinalização.

#### 4.2.3.1- Massa corporal total

Os animais foram pesados diariamente para acompanhamento da evolução da massa corporal ao longo do experimento e para determinação da sobrecarga de treinamento. A massa corporal total foi realizada em balança digital semi-analítica (AL 500 Denver Instruments- USA).

#### 4.2.3.2- Pressão arterial

Os animais foram submetidos à aferição da pressão arterial antes do início do treinamento. Posteriormente, a pressão foi monitorada uma vez por semana, ao longo das 10 semanas de treinamento, através do monitor de pressão arterial.

Em princípio, o animal foi colocado dentro de uma caixa restritora, aquecida suficientemente para causar vasodilatação da artéria caudal. Um esfigmomanômetro (Narco Bio-Systems, Austin, TX) foi colocado na cauda do animal e insuflado até que o fluxo sanguíneo fosse ocluído para que, ao ser desobstruído, os primeiros picos de pressão arterial sistólica fossem captados. Foram realizadas três aferições de cada animal e considerada a média dos três valores. A calibração máxima do aparelho foi de 250 mmHg para os animais WKY treinado e controle e de 280 mmHg para os SHR treinado e controle.

#### 4.2.3.3- Testes funcionais renais-clearances de creatinina e lítio

A creatinina é liberada pelos músculos esqueléticos, sendo excretada pelos rins. Assim, após ser livremente filtrada nos glomérulos não é reabsorvida pelos túbulos renais. A carga filtrada de creatinina é igual à carga excretada. No entanto, o clearance de creatinina reflete a taxa de filtração glomerular (GONTIJO, 2002; COCKCROFT *et al*, 1976).

A técnica do clearance de lítio também é utilizada em diversos experimentos, proporcionando informações sobre a manipulação de sódio e água pelos nefros proximais e distais em diversas populações (WHITING, 1999).

No clearance de lítio, os rins são a maior via de eliminação, sendo que o clearance de lítio representa cerca de 20 - 40% da filtração glomerular, sendo dessa forma, um método indireto de avaliação funcional tubular (THOMSEM *et al*, 1968). O lítio é reabsorvido no túbulo proximal com conseqüente absorção de sódio e água, com isso, o clearance de lítio é utilizado como marcadora da manipulação de líquido e sódio provenientes do túbulo proximal (GONTIJO, 1992).

Os experimentos foram realizados nas 2<sup>a</sup> e 10<sup>a</sup> semana de treinamento (8<sup>a</sup> e 16<sup>a</sup> semana de vida, respectivamente) sempre aos finais de semana. Quatorze horas antes dos experimentos foi administrado Cloreto de Lítio 0,06 mEq/100g do peso corporal, administrados por gavagem. A seguir, cada animal foi colocado em gaiolas metabólicas individuais, sem restrição de movimentos, em jejum para ração sólida, ingerindo água *ad libitum*. Os animais foram submetidos a um período experimental de 120 minutos em estado vigil. Para a obtenção de um fluxo urinário regular e estável, neste intervalo de tempo, os animais receberam uma sobrecarga hídrica por gavagem de 10% (2 aplicações de 5% do peso corporal), sendo a primeira 14 horas após a aplicação de lítio, e a segunda gavagem de 5% 1 hora após a primeira, não ultrapassando 15 ml de volume total. Após a sobrecarga hídrica os animais foram colocados em gaiolas metabólicas individuais de aço inoxidável. Após 30 minutos de esvaziamento gástrico, teve início a coleta da urina durante 120 minutos através de funis adequadamente adaptados sob as gaiolas metabólicas, em tubos cônicos graduados com divisões de 0,2 mL. As alíquotas de urina foram congeladas (-20°C) para posteriores dosagens. Posteriormente, os animais foram anestesiados com 75mg/kg de ketamina e 10mg/kg de xilasina e submetidos à coleta de sangue através de vasos da cauda. Foram coletados 1,5 mL de sangue em eppendorfs com 20 microlitros de heparina. As amostras foram centrifugadas a 5000 rpm por 10 minutos. O

plasma aliquotado e as amostras de urina foram armazenados sob refrigeração (-20°C) para posteriores dosagens.

#### 4.2.3.4- Determinação das Concentrações de Sódio, Lítio, Potássio e Creatinina Plasmáticas

A creatinina plasmática e urinária foi determinada pelo método calorimétrico por espectrofotometria utilizando-se um espectrofotômetro Micronal (Modelo 383, São Paulo) como mostra o **Anexo I**.

As dosagens urinárias e plasmáticas de sódio ( $\text{Na}^+$ ), potássio ( $\text{K}^+$ ) e lítio ( $\text{Li}^+$ ), foram mensuradas por fotometria de chama utilizando o aparelho Micronal (modelo B262, São Paulo, Brasil) como descreve o Anexo II foi mensuradas por fotometria de chama utilizando o aparelho Micronal (modelo B262, São Paulo, Brasil) como descreve o **Anexo II**. Os metais alcalinos quando elevados a uma temperatura alta, absorvem energia da fonte de calor e passam ao estado de excitação em sua forma atômica. Quando estes átomos resfriam, voltam ao estado normal não excitado e reemitem sua energia absorvida por radiação com comprimentos de onda específicos, alguns dos quais na região visível da luz ( $\text{Na}^+$ : 589 nm,  $\text{Li}^+$ : 670 nm,  $\text{K}^+$ : 768 nm). Um metal alcalino aspirado através de uma chama de baixa temperatura, na forma nebulizada emite, depois de excitado pelo calor da chama, uma onda de frequência discreta a qual pode ser isolada por um filtro ótico. A emissão é proporcional ao número de átomos excitados e, portanto, a concentração do íon na amostra.

#### 4.2.3.5- Western blot

Após as 10 semanas de treinamento os animais foram sacrificados por deslocamento cervical. Os rins foram rapidamente removidos e colocados em eppendorfs contendo 2 mL de solução tampão que era composta por EDTA a

10 mM, Trisma base a 100 mM, pirofosfato de sódio a 10 mM, fluoreto de sódio a 100 mM, ortovanato de sódio a 10 mM, PMSF a 2 mM, aprotinina a 0,1mg/ml e posteriormente, a solução foi completada com água deionizada até o volume de 25 mL e com solução de triton a 10%. A seguir, procedeu-se a homogeneização da amostra utilizando um Polytron (modelo PT 10/35, *Brinkmann Instruments*) operando em velocidade máxima por 15 segundos. Em seguida, as amostras foram centrifugadas a 11000 rpm por 40 minutos a 4°C. O sobrenadante foi congelado em freezer (-80 °C) para posterior processamento. Com o sobrenadante foi realizada a análise de Western-blot para quantificar os receptores AT1 e suas vias de sinalização. Para essa análise foi preparado um gel de poliacrilamida com concentração de 8% para mensurar a quantidade de proteína existente nas vias de sinalização JAK-2, STAT-3, gel a 10% e 12% para AT1, ERK 1-2.

A quantificação protéica foi realizada com método de biureto, com adição de 400 µL do extrato, a 1 mL de biureto. As amostras foram lidas por espectrofotometria após a adição de 100 µL de lemire (anti-fúngico) e 0,015 mg de DTT. Após a preparação do gel, os tubos de ependorff contendo as amostras foram imersos em água fervente, por 5 minutos, antes de serem aplicados no gel. Primeiramente, foi colocado 7 µL do marcador na última casa do gel. A seguir, as amostras foram aplicadas nos respectivos poços do gel.

Após a marcação das membranas para identificação da proteína, aplicou-se 150 µL de betamercaptoetanol no tampão de corrida, antes de iniciar a corrida das proteínas. Após o término da corrida as amostras foram transferidas para uma membrana de nitrocelulose em 120 volts durante 2 horas. A seguir, as membranas foram retiradas da cuba e imersas em uma solução bloqueadora que foi preparada com 10 mL de solução basal e 0,5 g de leite em pó desnatado (Molico). Em seguida foram transferidas para um agitador rocker, onde permaneceram por 2 horas. Após essas 2 horas (tempo denominado de “bloqueio”) as membranas foram lavadas com solução basal por 3 vezes e deixadas no agitador por 10 minutos cada. Após a lavagem as membranas foram

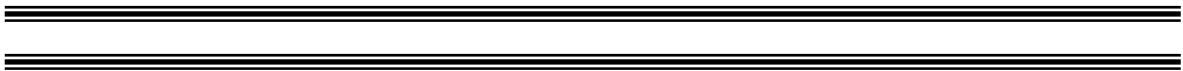
colocadas em uma cuba e pipetou-se em cada membrana uma solução que continha 10 mL de solução basal com 0,3 g de leite em pó desnatado (Molico). A seguir, pipetou-se 10  $\mu$ L de cada anticorpo a ser estudado nas membranas correspondentes as quais foram colocadas em agitador rocker a 4°C *overnight*. Na manhã seguinte, as membranas foram novamente lavadas por 3 vezes com solução basal e deixadas no rocker por 10 minutos cada. Em seguida, foram colocadas em solução com peroxidase (anticorpo secundário) por 2 horas. Por último, lavou-se as amostras com solução basal por 3 vezes com duração de 10 minutos cada. Para a revelação das membranas foi empregado um kit de quimioluminescência Supersignal West Pico Chemiluminescent Substrate da marca Thermo Scientific (número de catálogo 33080; lote JH 126930). Após as membranas ficarem expostas por 1 hora o filme foi revelado em solução reveladora e fixadora (revelador manual marca Brafox; lote 704161).

Em relação aos anticorpos, para os receptores AT1R, AT2R e JAK-2 foi utilizado anticorpo rabbit polyclonal sc- 7229, e SOCS-3 rabbit polyclonal sc-9023, marca Santa Cruz Biotechnology, Inc. (Santa Cruz, CA, USA). Os anticorpos secundários utilizados foram Vector Laboratories, Inc. (Burlingame, CA, USA).

#### 4.2.4- Análise estatística dos resultados

A análise estatística do experimento foi realizada para cada variável entre os grupos estudados através da Análise de Variância (ANOVA) e Post-hoc pelo Test de Bonferroni e Test-t student. Os resultados foram expressos com média  $\pm$  Desvio padrão e os níveis de significância para  $p < 0,05$ .

## **5- RESULTADOS**

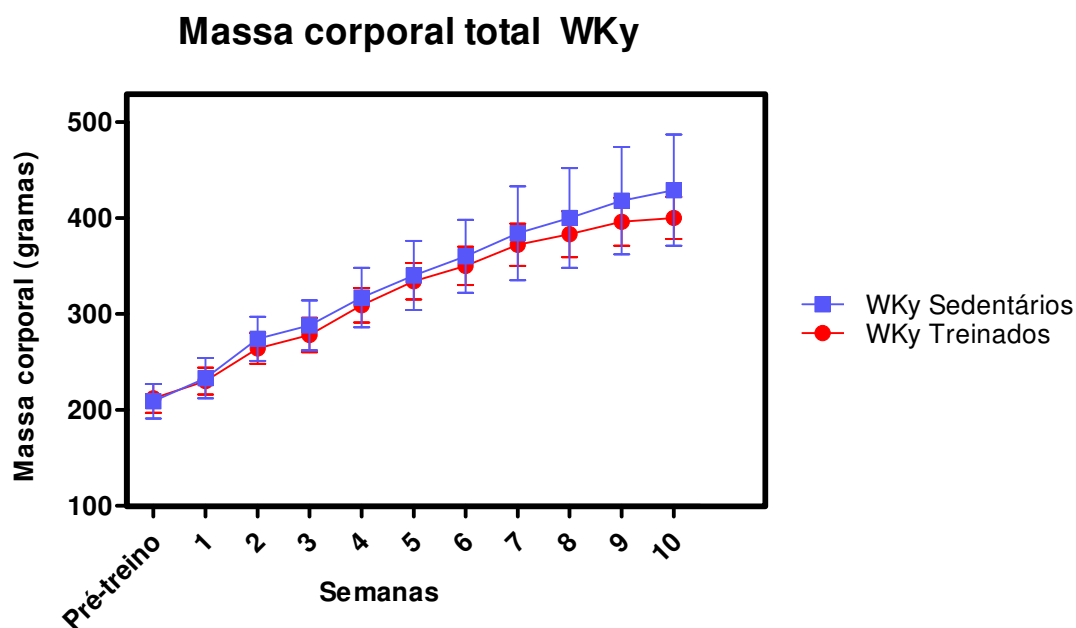




## 5.1- Massa corporal total dos animais

### 5.1.1- Massa corporal total: WKyS vs. WKyT

Para os animais normotensos (WKy) a análise de massa corporal total houve aumento contínuo dessa variável nos animais submetidos à atividade física programada (WKyT), quanto no seu grupo sedentário controle (WKyS) (**Figuras 6**) não apresentando diferença significativa entre os grupos.

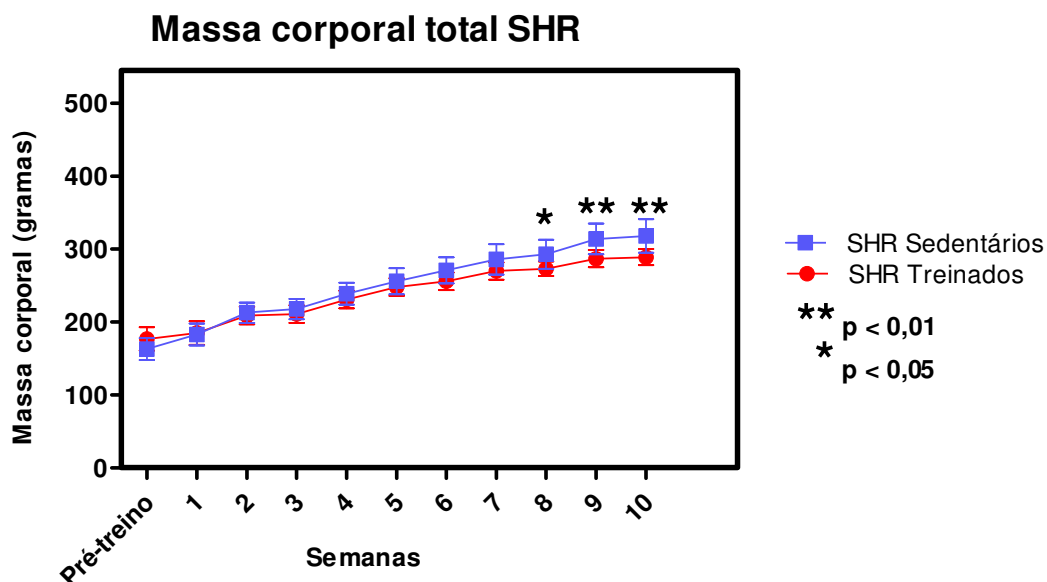


**Figura 6-** Massa corporal total dos animais WKyS versus WKyT durante o período experimental de 10 semanas.

### 5.1.2- Massa corporal total: SHRS vs. SHRT

A **Figura 7** apresenta a evolução semanal da massa corporal total durante o período experimental para os grupos SHR submetidos à atividade física (treinados – SHRT) e seu respectivo controle sedentário (SHRS). Os animais do grupo sedentário apresentaram aumento contínuo da massa corporal ao longo das 10 semanas de experimento. Para os animais treinados houve aumento contínuo

da massa corporal até a 7ª semana. No entanto, nas três últimas semanas de experimento os animais SHR treinado apresentaram estabilização do peso corporal total, demonstrando diferença significativa ( $p < 0,04$  a  $0,01$ ) com o grupo sedentário (controle).

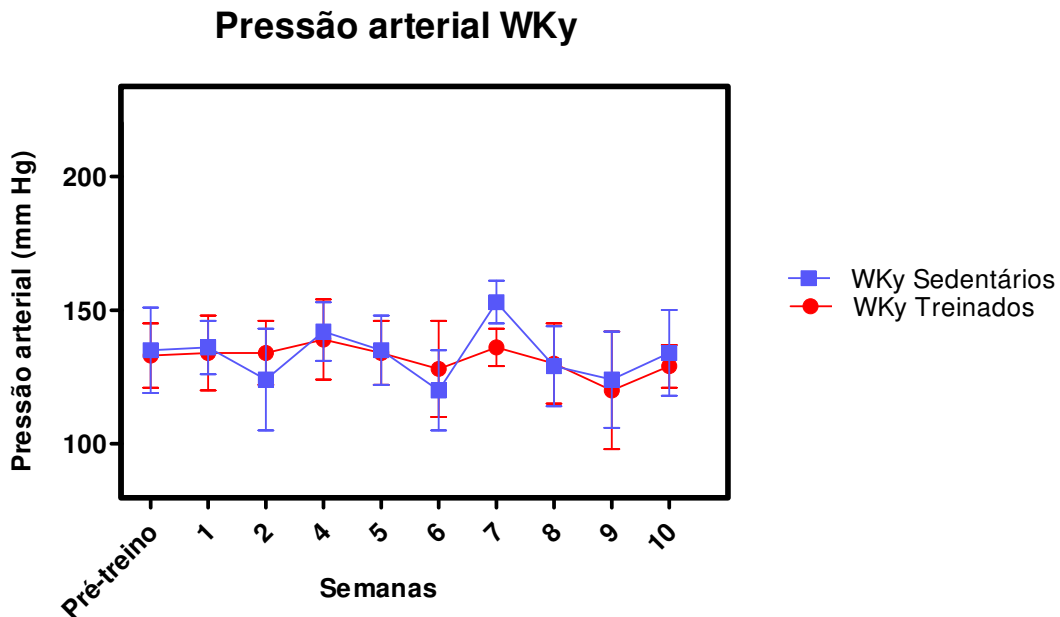


**Figura 7-** Massa corporal total dos animais SHRS versus SHRT durante o período experimental de 10 semanas.

## 5.2- Pressão arterial

### 5.2.1- Pressão arterial: WKyS vs WKyT

A pressão arterial dos animais WKy não apresentou modificações durante as 10 semanas de experimento, tanto para o grupo sedentário como para o treinado, como pode ser observado na **Figura 8**. Entretanto, no grupo treinado observou-se maior estabilização da pressão arterial ao longo das 10 semanas em relação ao grupo sedentário.

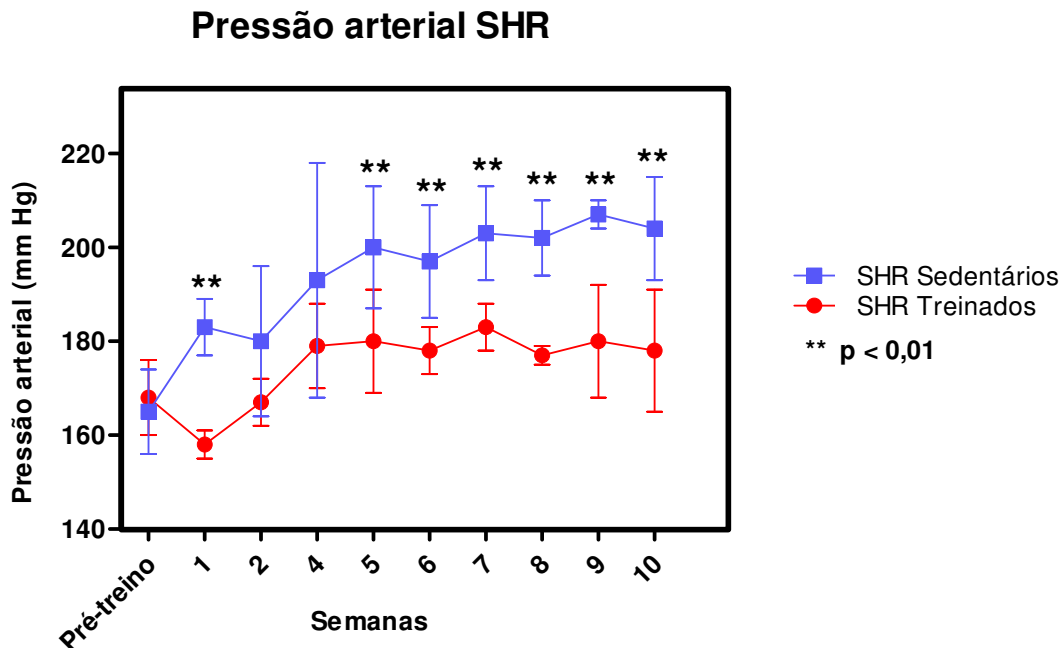


**Figura 8-** Pressão arterial WKyS versus WKyT durante o período experimental de 10 semanas.

#### 5.2.2- Pressão arterial: SHRS vs. SHRT

Conforme pode ser observado na **Figura 9**, os grupos SHRT e SHRS iniciaram os experimentos sem apresentar diferença na pressão arterial. Contudo, após a primeira semana de treinamento, os animais submetidos à atividade física apresentaram atenuação pressórica estatisticamente significativa ( $p < 0,000001$ ) em relação ao grupo sedentário. Na segunda e quarta semana de vida os animais apresentaram aumento contínuo da pressão arterial, sem diferença significativa entre os grupos. Não houve aferição na terceira semana de vida, pois os animais foram submetidos à função renal.

Após a quinta semana de treinamento, os animais submetidos à atividade física apresentaram significativo abrandamento na pressão arterial quando comparado à progressiva elevação pressórica do grupo sedentário ( $p < 0,01$ ). Essa resposta pressórica observada nos animais treinados manteve-se até o final do experimento com diferenças significativamente estatística ( $p < 0,04$  a  $p < 0,000006$ , através do *test-t* student) em relação ao grupo sedentário.



**Figura 9-** Pressão arterial SHRS versus SHRT durante o período experimental de 10 semanas.

### 5.3- Função renal

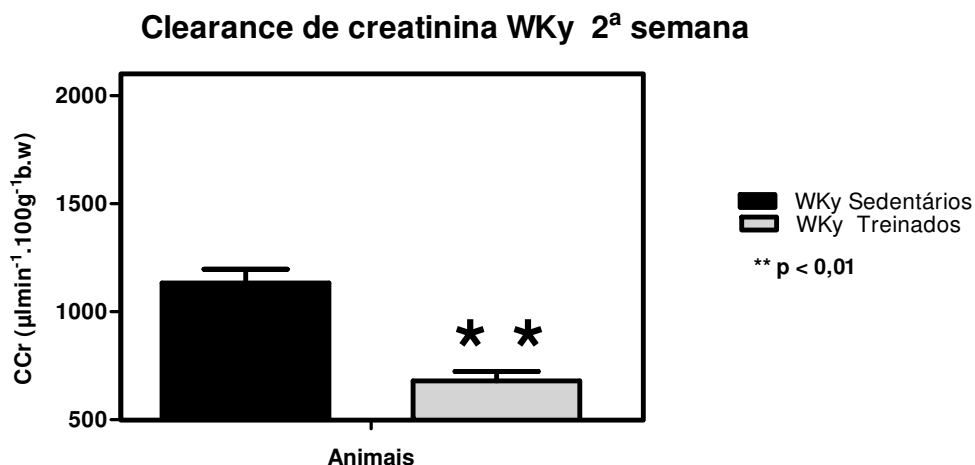
As variáveis da função renal avaliadas foram clearance de creatinina, volume urinário, fração de excreção de sódio, fração de excreção proximal e pós proximal de sódio e excreção de potássio. As análises foram realizadas nas 2ª e 10ª semana de treinamento (8ª e 16ª semanas de vida dos animais SHR e WKy treinados e sedentários).

#### 5.3.1- Função renal na 2ª semana de treinamento

##### 5.3.1.1- Clearance de creatinina (Ccr) 2ª semana de treinamento

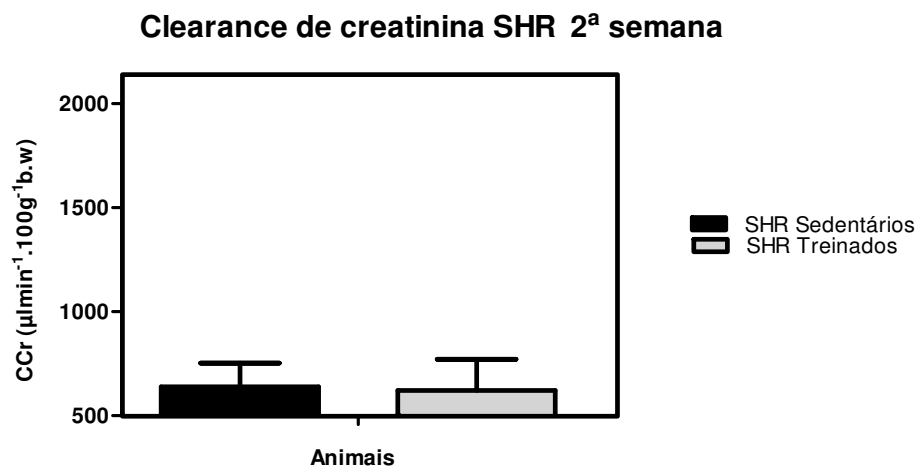
O Clearance de creatinina foi empregado para estimar a taxa de filtração glomerular dos animais treinados e seus respectivos grupos sedentários, para as linhagens SHR e WKy. Os resultados abaixo representam a função renal na 2ª semana de treinamento (8ª semana de vida).

Os animais WKy normotensos treinados apresentaram menor filtração glomerular estatisticamente significativa ( $p < 0,01$ ) em relação ao grupo sedentário de mesma linhagem na 2ª semana de treinamento (**figura 10**).



**Figura 10-** Clearance de creatinina dos animais WKyS versus WKyT na 2ª semana de treinamento.

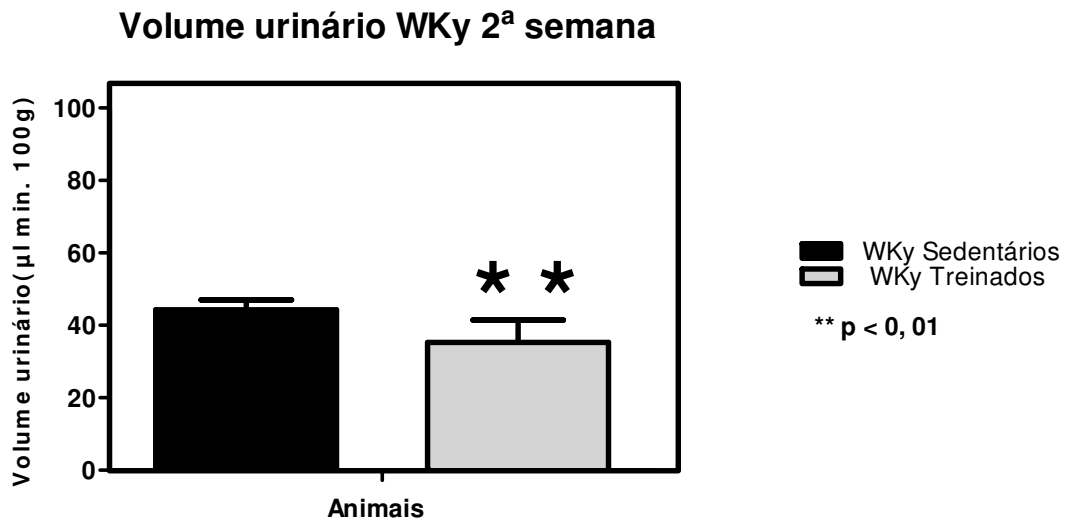
A **Figura 11** apresenta os resultados do clearance de creatinina na 2ª semana de treinamento para os animais SHR. O grupo treinado não apresentou diferença estatisticamente significativa na excreção de creatinina em relação ao grupo sedentário.



**Figura 11-** Clearance de creatinina dos animais SHRS versus SHRT na 2ª semana de treinamento.

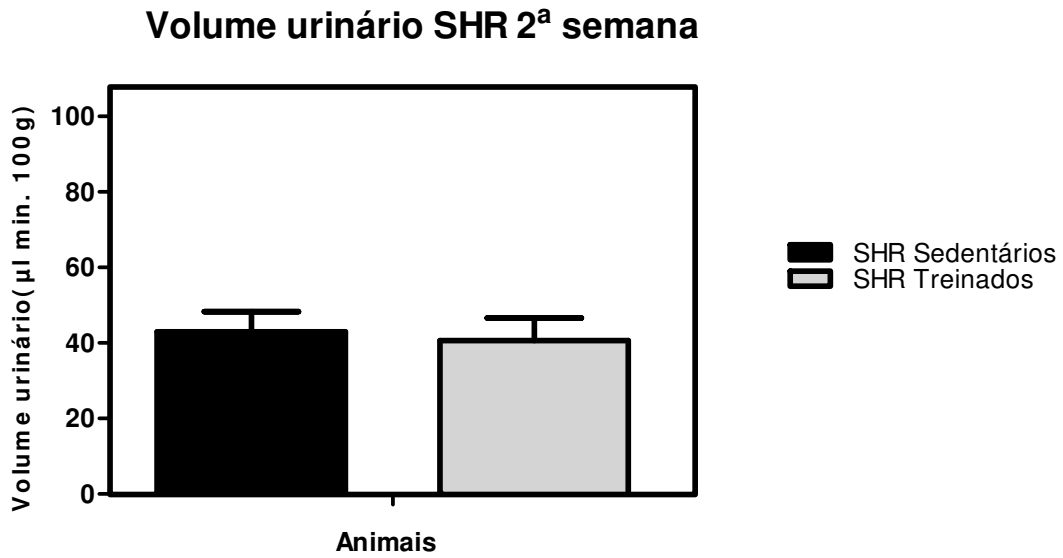
### 5.3.1.2- Volume urinário 2ª semana

O volume urinário apresentou diferentes respostas entre as linhagens de animais SHR e WKy. **A Figura 12** mostra que para os animais WKy treinado apresentaram menor volume urinário ( $p < 0,01$ ) em relação ao seu controle.



**Figura 12-** Volume urinário dos animais WKyS versus WKyT na 2ª semana de treinamento.

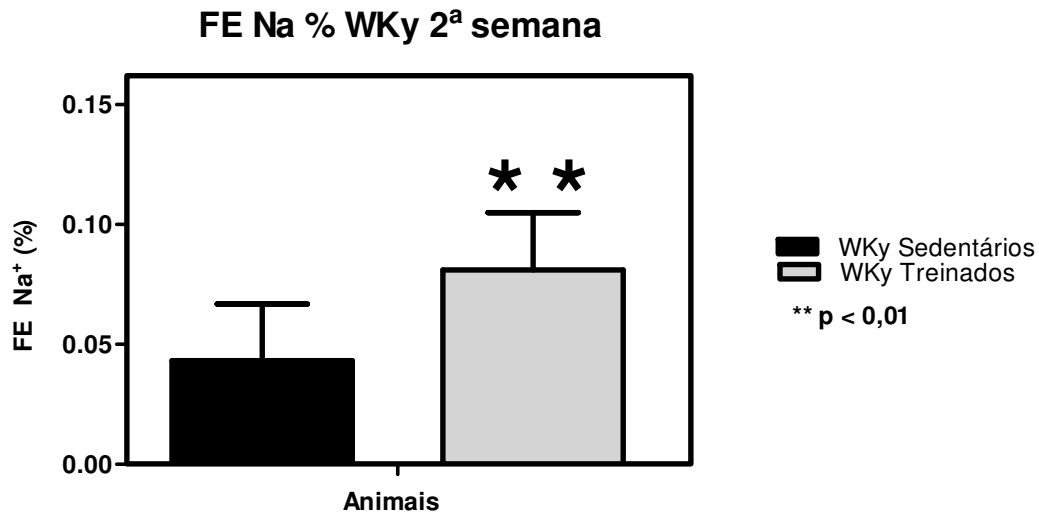
Para os animais SHR não houve diferença de volume urinário entre os grupos treinados e sedentários como mostra a **Figura 13** na 2ª semana de treinamento.



**Figura 13-** Volume urinário dos animais SHRS versus SHRT na 2ª semana de treinamento.

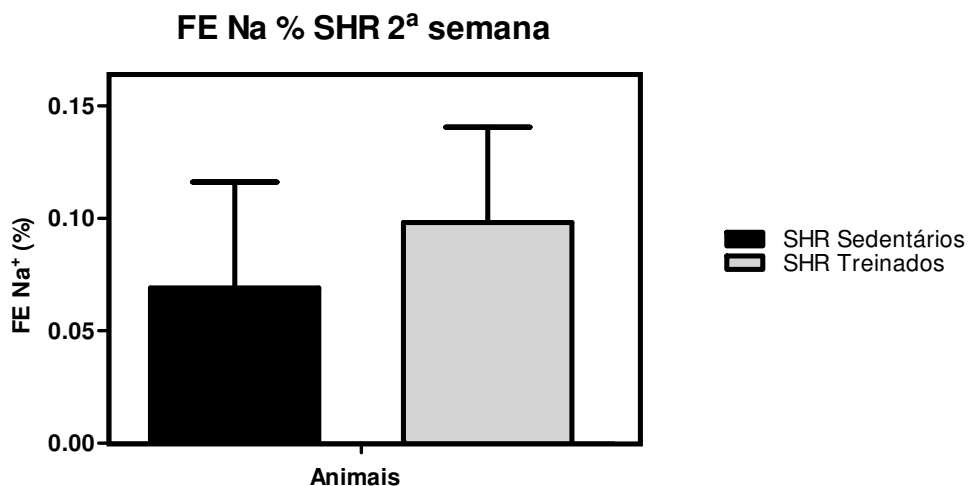
#### 5.3.1.3- Fração de excreção de sódio (FE Na<sup>+</sup>) 2ª semana

Nos animais Wky normotensos a resposta para excreção de sódio (FE Na<sup>+</sup>) como representado pela **figura 14** mostra maior excreção de sódio no grupo treinado em relação ao grupo sedentário, com diferença estatisticamente significativa ( $p < 0,006$ ) entre os grupos na 2ª semana de treino.



**Figura 14-** Fração de excreção de sódio dos animais WKyS versus WKyT na 2ª semana de treinamento.

Os resultados referentes à fração de excreção de sódio (FE Na<sup>+</sup>) mostram que entre os animais SHRT houve maior excreção de sódio em relação ao grupo sedentário, no entanto, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos (**Figura 15**) na 2ª semana de treinamento físico.

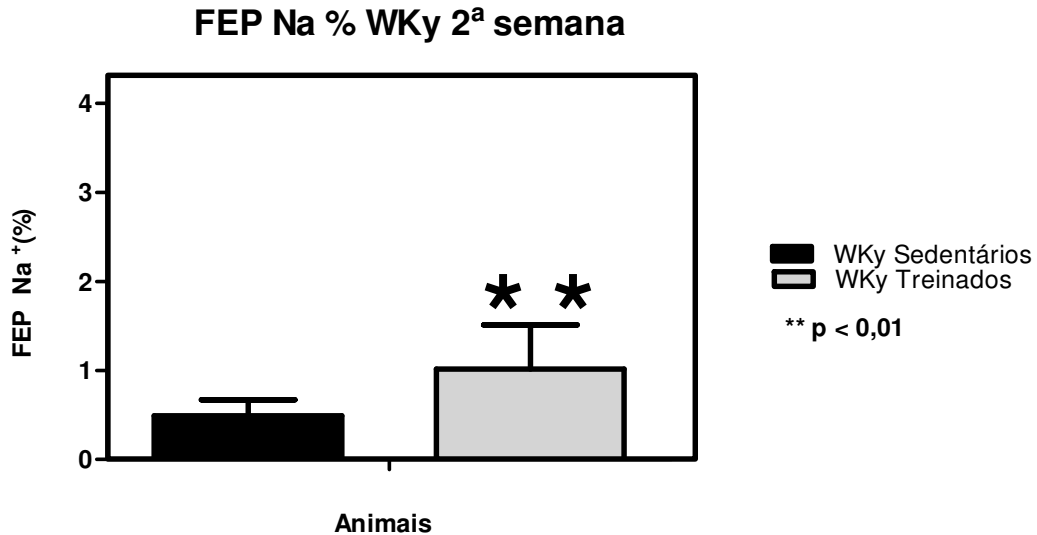


**Figura 15-** Fração de excreção de sódio dos animais SHRS versus SHRT na 2ª semana de treinamento.



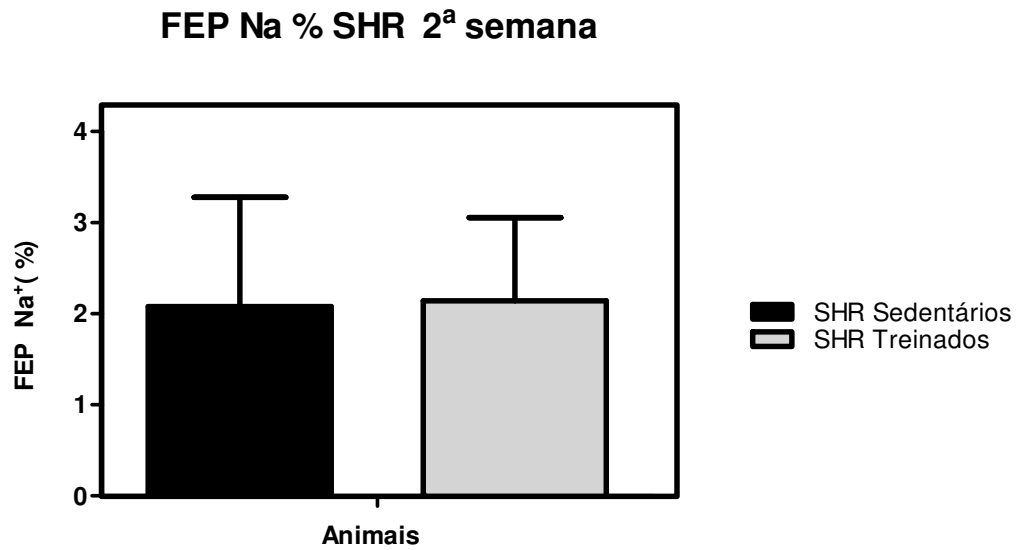
#### 5.3.1.4- Fração de excreção proximal de sódio (FEP Na<sup>+</sup>) 2ª semana

A **Figura 16** apresenta a excreção proximal sódio (FEP Na<sup>+</sup>) nos animais do grupo Wky na 2ª semana de treinamento. Os animais treinados apresentaram maior excreção proximal de sódio com diferença estatisticamente significativa ( $p < 0,01$ ) em relação aos animais sedentários.



**Figura 16-** Fração de excreção proximal de sódio dos animais WKyS versus WKyT na 2ª semana de treinamento.

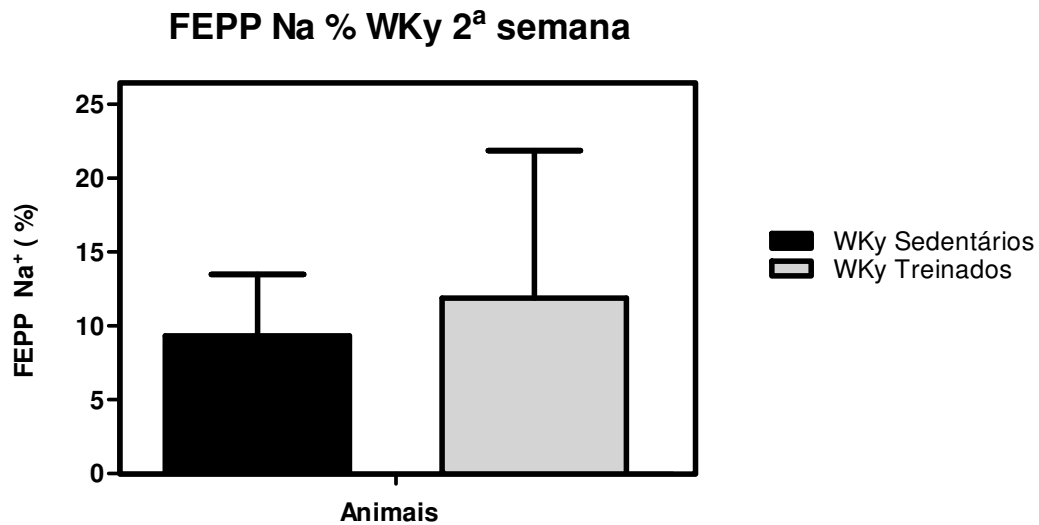
A excreção proximal de sódio (FEP Na<sup>+</sup>) nos animais SHR treinados e sedentários não apresentou diferença estatística significativa entre os grupos na 2ª semana de treino como mostra a **Figura 17**.



**Figura 17-** Fração de excreção proximal de sódio dos animais SHRS versus SHRT na 2<sup>a</sup> semana de treinamento.

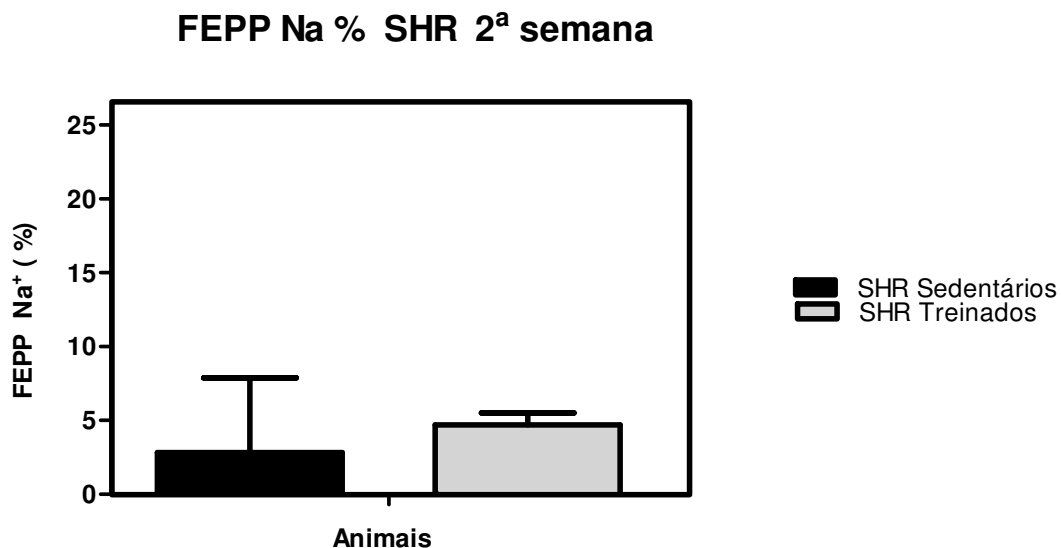
#### 5.3.1.5- Fração de excreção pós proximal de sódio (FEPP Na<sup>+</sup>) 2<sup>a</sup> semana

Os animais WKy treinados apresentaram maior excreção pós proximal de sódio (FEPP Na<sup>+</sup>) na 8<sup>a</sup> semana de vida em relação ao grupo sedentário, porém, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos (**Figura 18**).



**Figura 18-** Fração de excreção pós proximal de sódio dos animais WKyS versus WKyT na 2ª semana de treinamento.

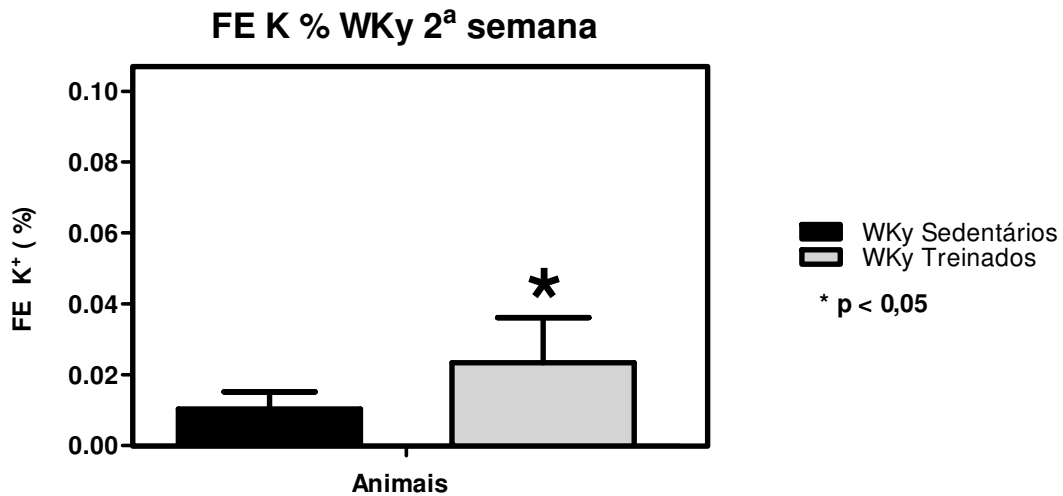
Para a fração de excreção pós proximal de sódio (FEPP Na<sup>+</sup>) na 2ª semana de treinamento, os animais SHRT apresentaram ligeira elevação em relação ao grupo sedentário, entretanto, esta diferença não foi estatisticamente significativa (**Figura 19**).



**Figura 19-** Fração de excreção pós proximal de sódio dos animais SHRS versus SHRT na 2ª semana de treinamento.

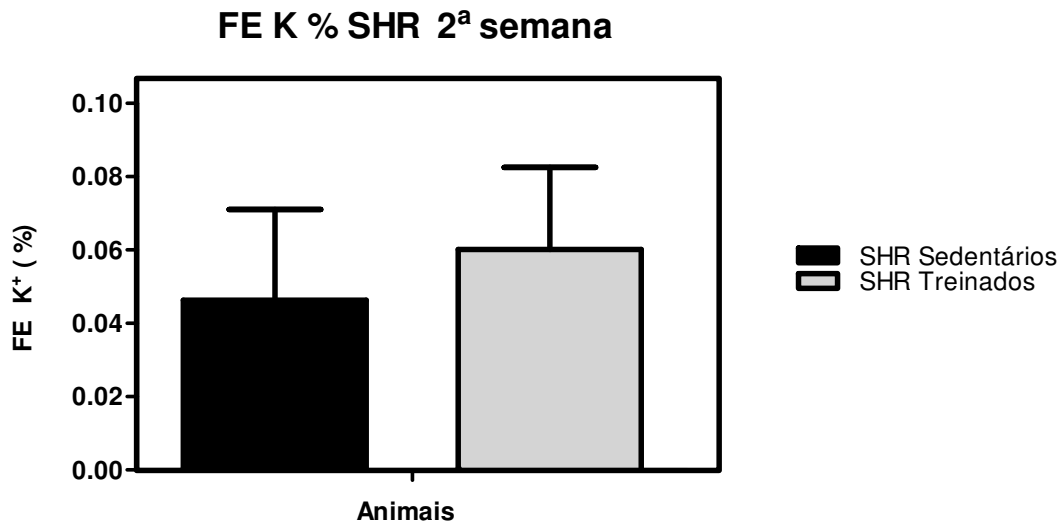
### 5.3.1.6- Fração de excreção de potássio (FE K<sup>+</sup>) 2<sup>a</sup> semana

Os animais WKy treinados, pode-se observar na **Figura 20** maior excreção de potássio (FE K<sup>+</sup>) 2<sup>a</sup> semana de treinamento de maneira significativa em relação ao grupo sedentário controle ( $p < 0,05$ ).



**Figura 20-** Fração de excreção de potássio dos animais WKyS versus WKyT na 2<sup>a</sup> semana de treinamento.

A **Figura 21** mostra a fração de excreção de potássio (FE K<sup>+</sup>) na 2<sup>a</sup> semana de treinamento físico entre os animais SHR treinados e sedentários. Para ambos os grupos não houve diferença estatística observada.



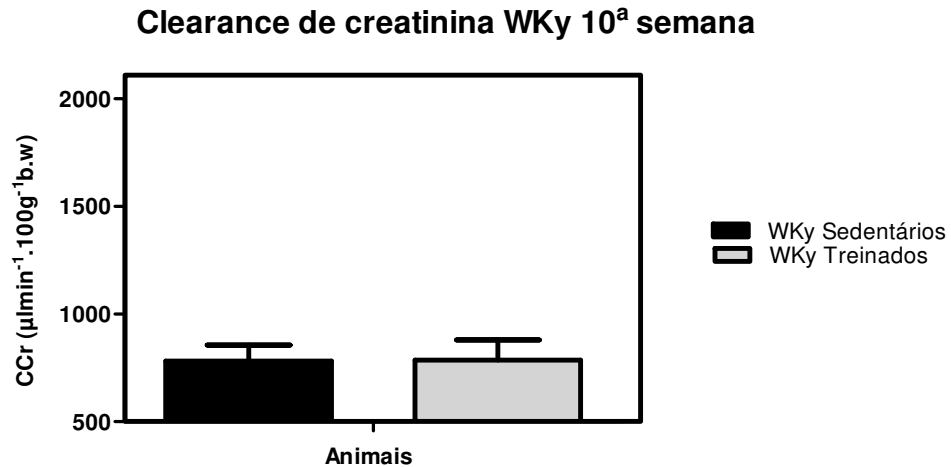
**Figura 21-** Fração de excreção de potássio dos animais SHRS versus SHRT na 2ª semana de treinamento.

### 5.3.2- Função renal na 10ª semana de treinamento

Os resultados abaixo representam a função renal na 10ª semana de treinamento físico (16ª semana de vida) nos animais WKy e SHR treinados e sedentários.

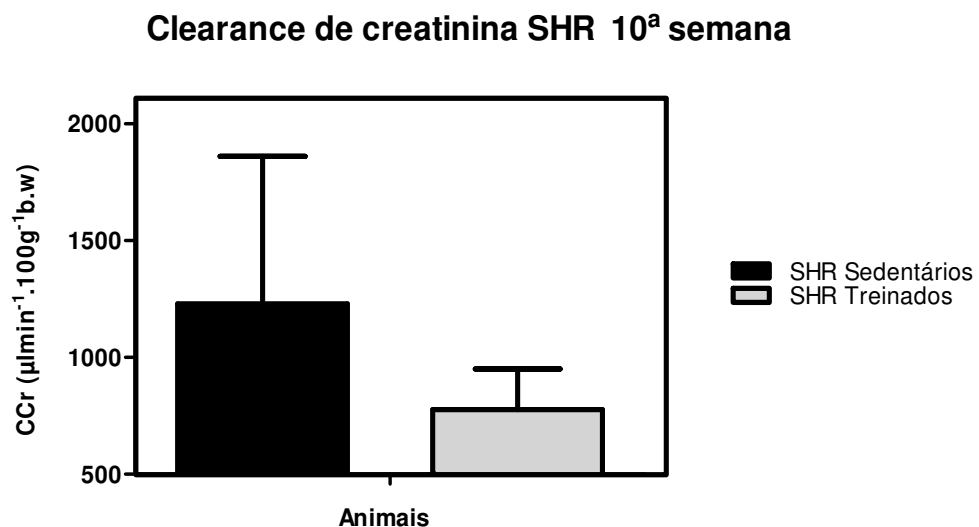
#### 5.3.2.1- Clearance de creatinina (Ccr) 10ª semana

Nos animais WKy não houve diferença significativa entre os grupos treinados e sedentários na 10ª semana de treinamento (**Figura 22**).



**Figura 22-** Clearance de creatinina dos animais WKyS versus WKyT na 10<sup>a</sup> semana de treinamento.

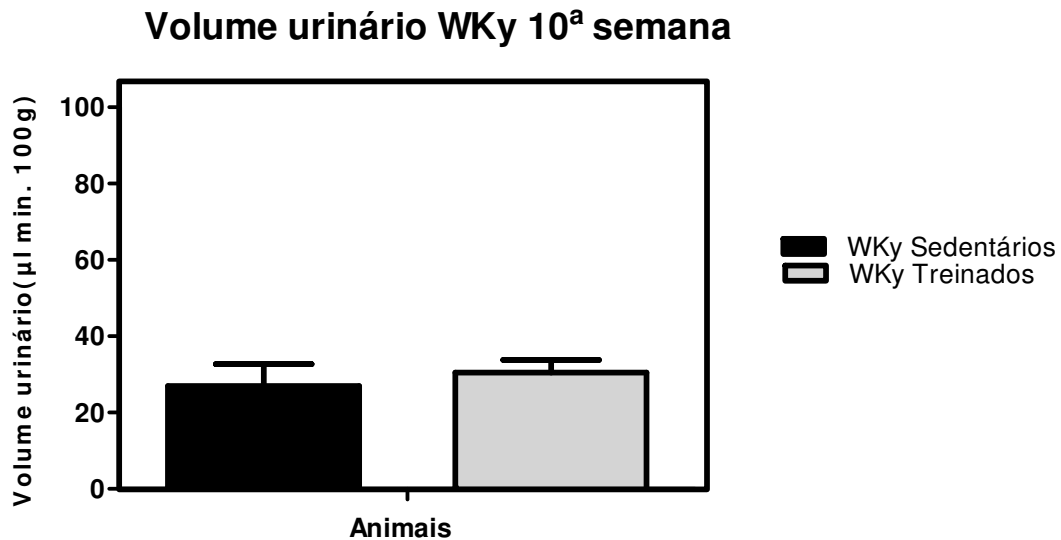
Como apresentado na **Figura 23** os animais SHR sedentário apresentaram maior excreção de creatinina em relação ao grupo treinado na 10<sup>a</sup> semana de treinamento, porém, essa diferença não foi estatisticamente significativa.



**Figura 23-** Clearance de creatinina dos animais SHRS versus SHRT na 10<sup>a</sup> semana de treinamento.

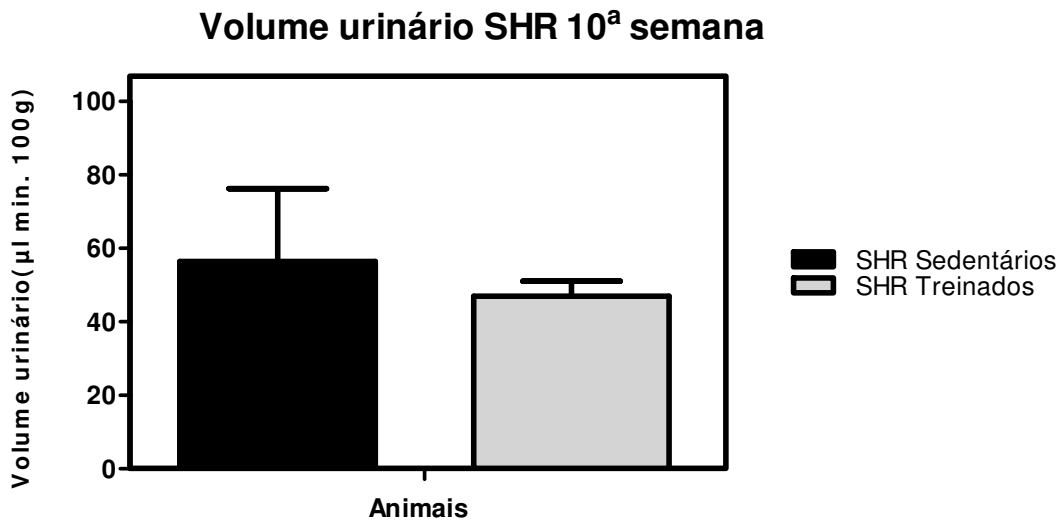
### 5.3.2.2- Volume urinário 10<sup>a</sup> semana

Como apresentado pela **Figura 24** o volume urinário dos animais WKy não apresentou diferença estatística entre os grupos treinados e sedentários na 10<sup>a</sup> semana de treino.



**Figura 24-** Volume urinário dos animais WKyS versus WKyT na 10<sup>a</sup> semana de treinamento.

Em relação ao volume urinário dos animais SHR treinados e sedentários não houve diferença estatística na 10<sup>a</sup> semana de treinamento como mostra a **Figura 25**.

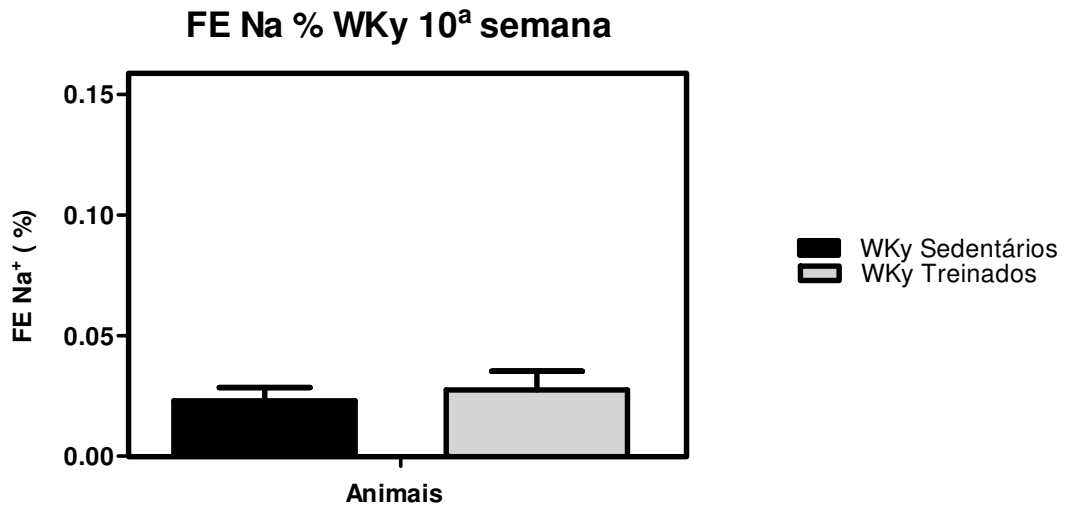


**Figura 25-** Volume urinário dos animais SHRS versus SHRT na 10<sup>a</sup> semana de treinamento.

#### 5.3.2.3- Fração de excreção de sódio (FE Na<sup>+</sup>) 10<sup>a</sup> semana

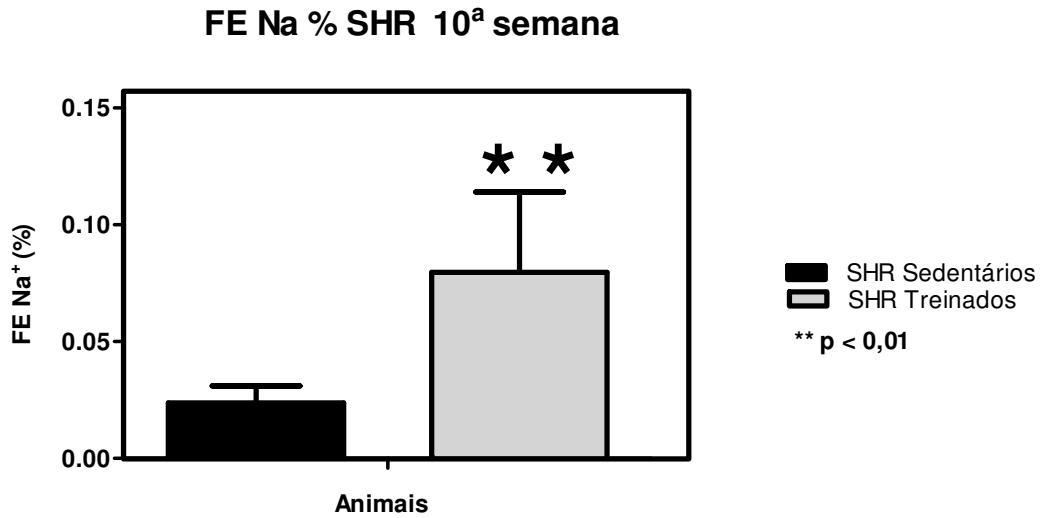
Para a fração de excreção de sódio (FE Na<sup>+</sup>) na 10<sup>a</sup> semana treinamento, a **Figura 26** mostra que os animais WKy treinados não apresentaram diferença estatisticamente significativa para a excreção de sódio em relação ao grupo sedentário controle como resposta ao exercício aeróbio crônico.





**Figura 26-** Fração de excreção de sódio dos animais WKyS versus WKyT na 10<sup>a</sup> semana de treinamento.

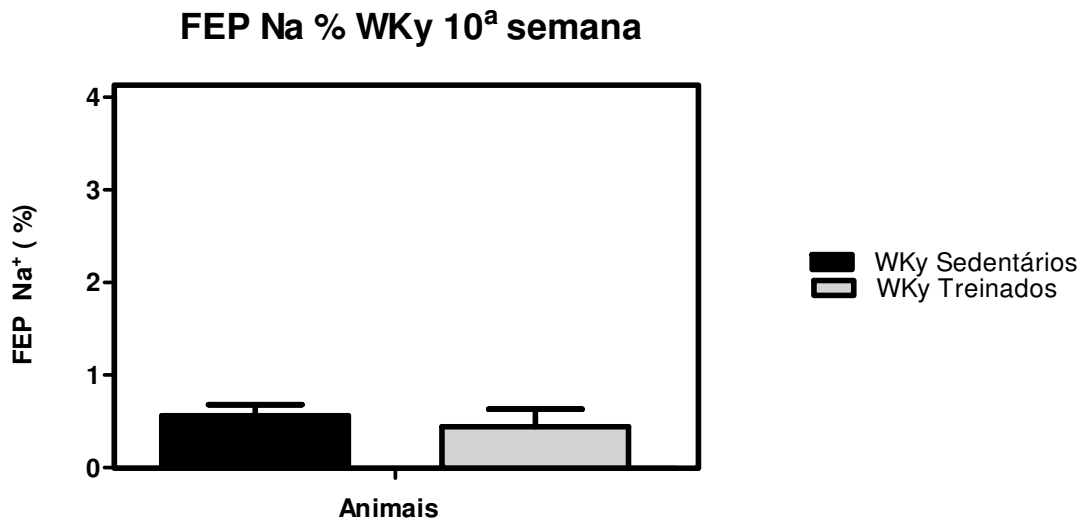
A **Figura 27** representa a fração de excreção de sódio (FE Na<sup>+</sup>) na 10<sup>a</sup> semana de treinamento mostra que os animais SHRT apresentaram maior excreção de sódio em relação ao grupo sedentário com diferença estatística significativa ( $p < 0,001$ ), evidenciando o papel do exercício físico aeróbio na excreção de sódio.



**Figura 27-** Fração de excreção de sódio dos animais SHRS versus SHRT na 10<sup>a</sup> semana de treinamento.

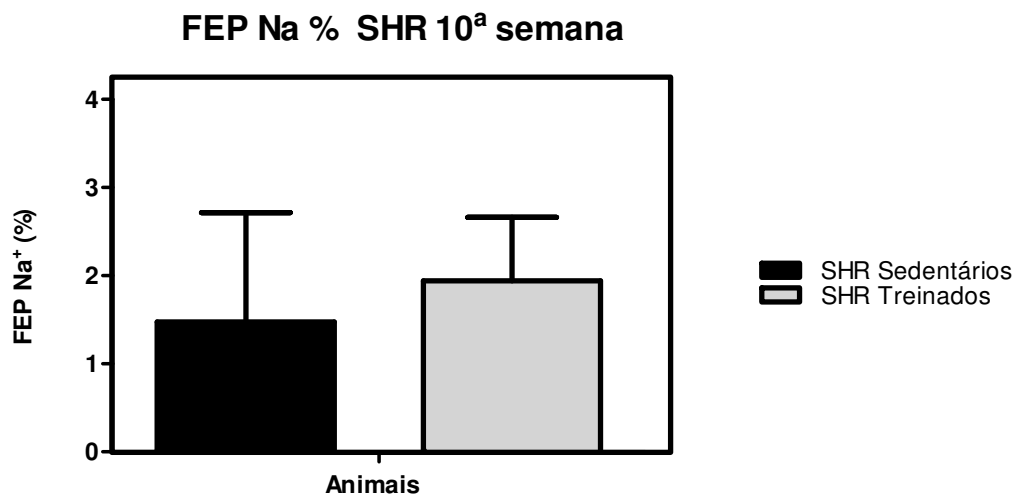
#### 5.3.2.4- Fração de excreção proximal de sódio (FEP Na +) 10<sup>a</sup> semana

A **Figura 28** representa a variável de excreção proximal de sódio (FEP Na<sup>+</sup>) na 10<sup>a</sup> semana. Os animais WKy treinado não apresentaram diferença estatisticamente significativa para a excreção proximal de sódio em relação ao grupo sedentário.



**Figura 28-** Fração de excreção proximal de sódio dos animais WKyS versus WKyT na 10<sup>a</sup> semana de treinamento.

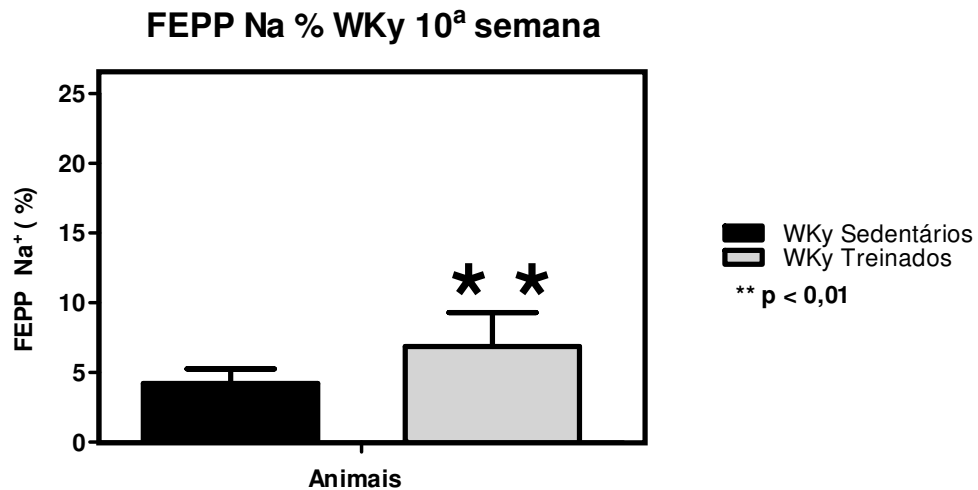
A **Figura 29** representa a excreção proximal de sódio (FEP Na<sup>+</sup>) na 10<sup>a</sup> semana de treinamento nos animais SHR. Embora a fração de excreção proximal de sódio dos animais treinados tenha apresentado elevação em relação ao grupo sedentário, não houve diferença estatística significativa entre os grupos.



**Figura 29-** Fração de excreção proximal de sódio dos animais SHRS versus SHRT na 10<sup>a</sup> semana de treinamento.

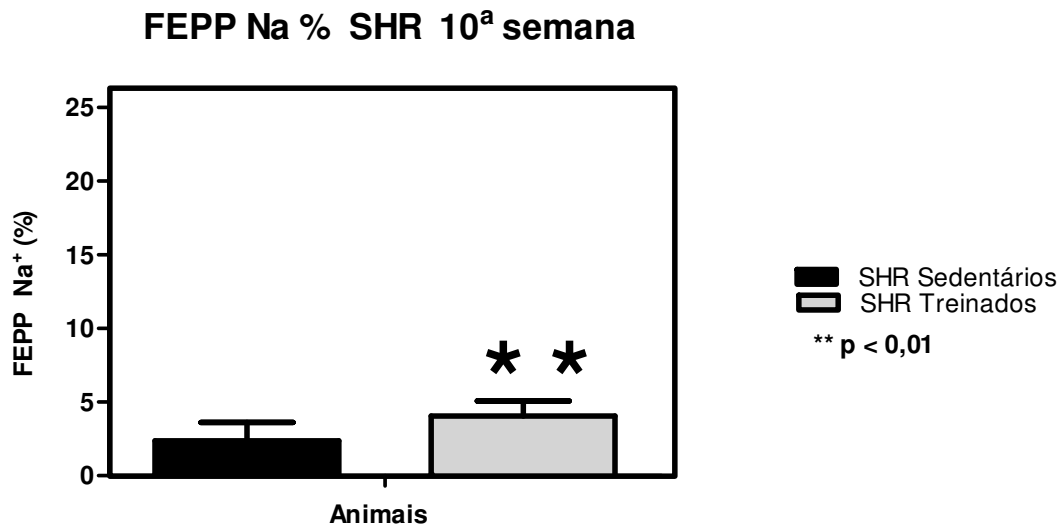
### 5.3.2.5- Fração de excreção pós-proximal de sódio (FEPP Na<sup>+</sup>) 10<sup>a</sup> semana

A **Figura 30** apresenta a excreção pós proximal de sódio (FEPP Na<sup>+</sup>) nos animais WKy na 10<sup>a</sup> semana de treinamento. Os animais WKy treinados apresentaram aumento significativo ( $p < 0,007$ ) na excreção pós-proximal de sódio.



**Figura 30-** Fração de excreção pós proximal de sódio dos animais WKyS versus WKyT na 10<sup>a</sup> semana de treinamento.

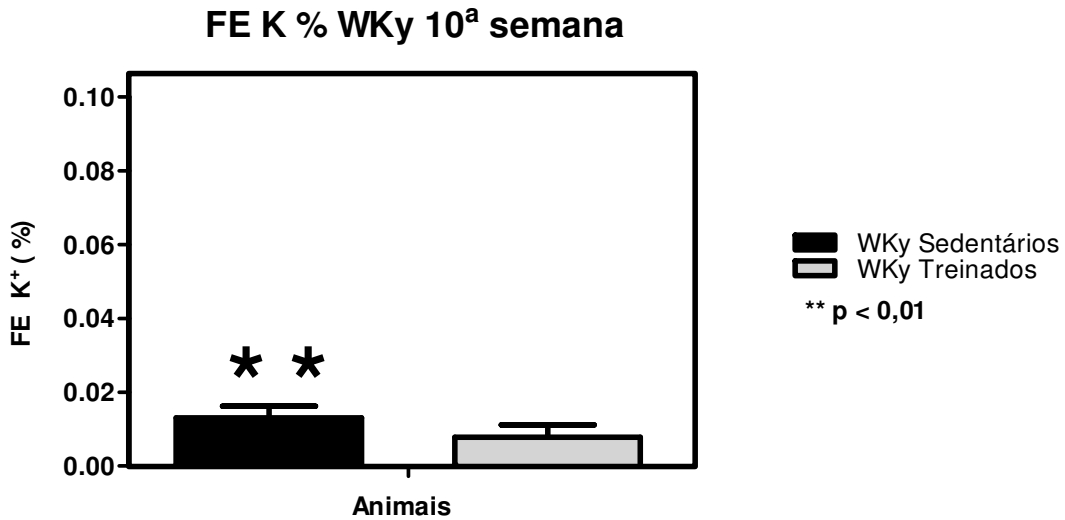
A **Figura 31** apresenta a excreção pós proximal de sódio (FEPP Na<sup>+</sup>) nos animais SHR na 10<sup>a</sup> semana de treinamento. Os animais SHR treinados apresentaram maior excreção pós-proximal de sódio com diferença estatisticamente significativa de ( $p < 0,01$ ) em relação ao grupo sedentário.



**Figura 31-** Fração de excreção pos proximal de sódio dos animais SHRS versus SHRT na 10<sup>a</sup> semana de treinamento.

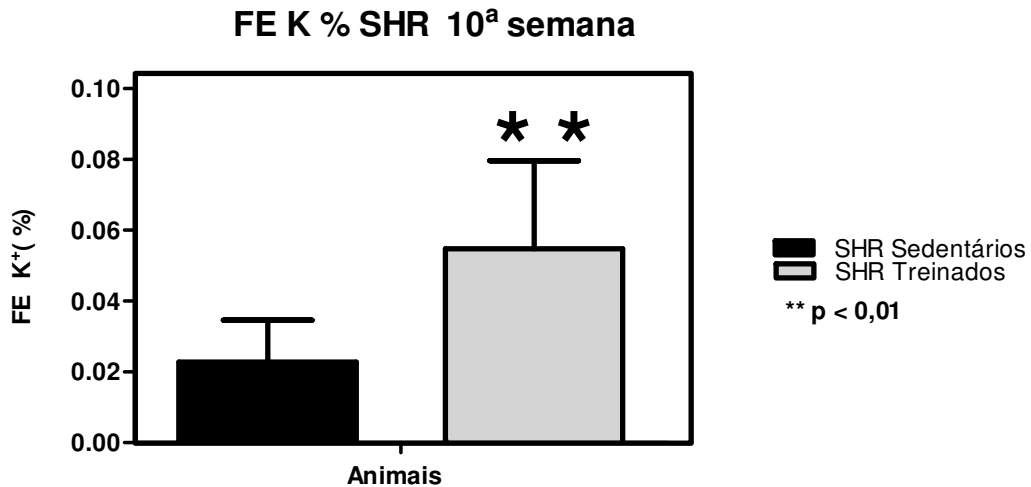
#### 5.3.2.6- Fração de excreção de potássio (FE K<sup>+</sup>) 10<sup>a</sup> semana

A **Figura 32** mostra que a fração de excreção de potássio (FE K<sup>+</sup>) apresentou aumento estatisticamente significativo nos animais WKy sedentários em relação ao grupo treinados ( $p < 0,009$ ) durante a 10<sup>a</sup> semana de treinamento.



**Figura 32-** Fração de excreção de potássio dos animais WKyS versus WKyT na 10<sup>a</sup> semana de treinamento.

A **Figura 33** mostra que a fração de excreção de potássio (FE K<sup>+</sup>) apresentou aumento estatisticamente significativo nos animais SHR treinados em relação ao grupo sedentário ( $p < 0,009$ ) durante a 10<sup>a</sup> semana de treinamento.



**Figura 33-** Fração de excreção de potássio dos animais SHRS versus SHRT na 10<sup>a</sup> semana de treinamento.

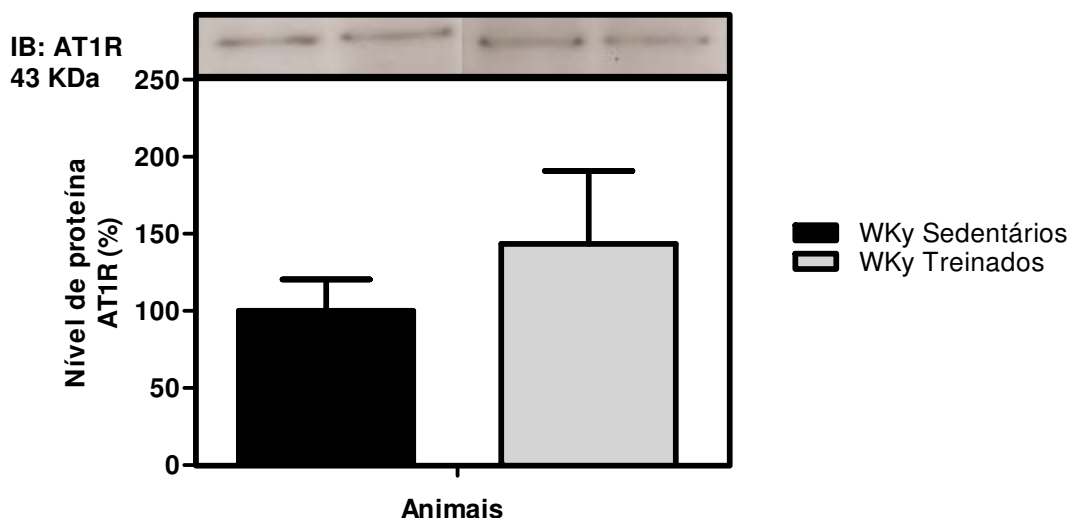
## 5.4- Western Blot

### 5.4.1- Receptores e vias de sinalização da Angiotensina II no tecido renal

Os resultados abaixo mostram a variação (%) da expressão das proteínas: AT1, AT2, JAK-2, STAT-3, ERK1-2 e SOCS-3 em rins de ratos treinados e sedentário das linhagens SHR e WKy.

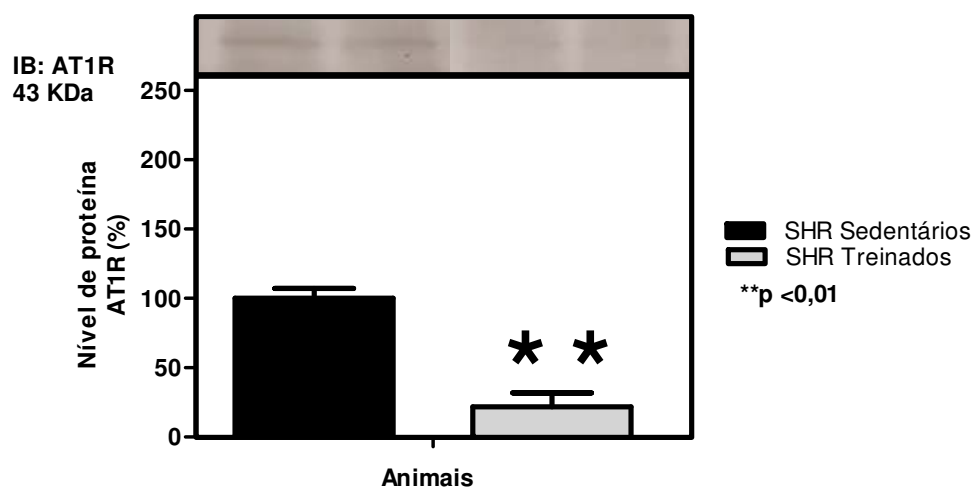
### 5.4.2- Receptor de angiotensina AT1 em rins

A **Figura 34** representa a variação (%) da expressão de proteína para AT1 em rins de ratos WKy treinados e sedentários. Os resultados demonstram que não houve diferença significativa na expressão protéica nesses animais ao final do experimento.



**Figura 34-** Nível de proteína dos receptores AT1 para os animais WKyS versus WKyT, após 10 semanas de experimento.

A **Figura 35** mostra a variação (%) da expressão de proteína para AT1 em rins de ratos SHR treinados e sedentários. Os resultados demonstram que os animais SHRT apresentaram menor expressão protéica dos receptores de angiotensina (AT1) diferença estatisticamente significativa ( $p < 0,01$ ) em relação ao seu grupo sedentário ao final do experimento.

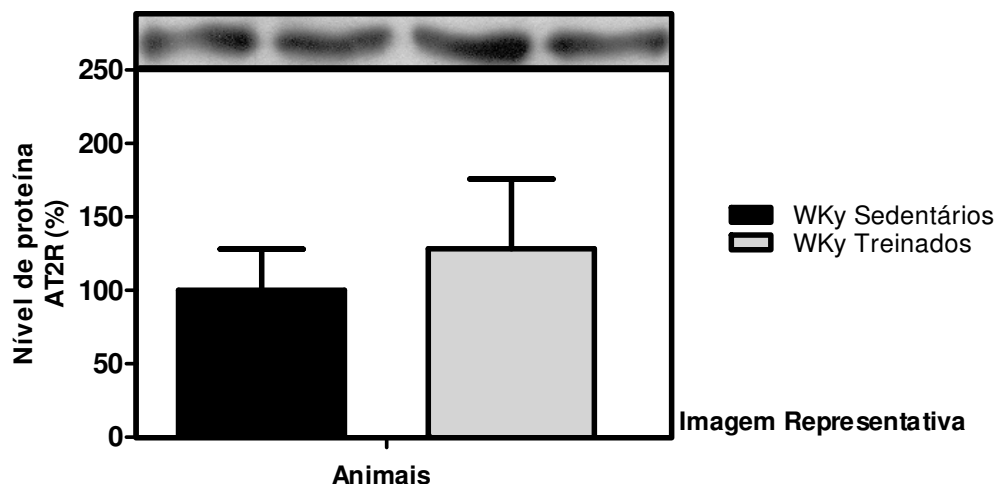


**Figura 35-** Nível de proteína dos receptores AT1R para os animais SHRS versus SHRT, após 10 semanas de experimento.

#### 5.4.3- Receptor de angiotensina AT2 em rins

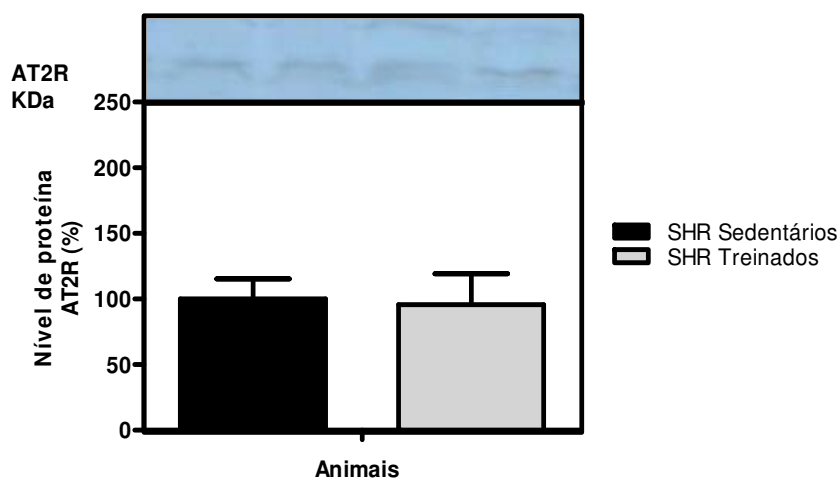
A **Figura 36** mostra a variação (%) da expressão de proteínas para AT2 em rins de animais WKy. Embora os animais WKy treinados tenham apresentado maior densidade protéica de receptores AT2 em relação ao grupo WKy sedentário, essa diferença não foi estatisticamente significativa ao final do experimento.





**Figura 36-** Nível de proteína dos receptores AT2 para os animais WKyS versus WKyT, após 10 semanas de experimento.

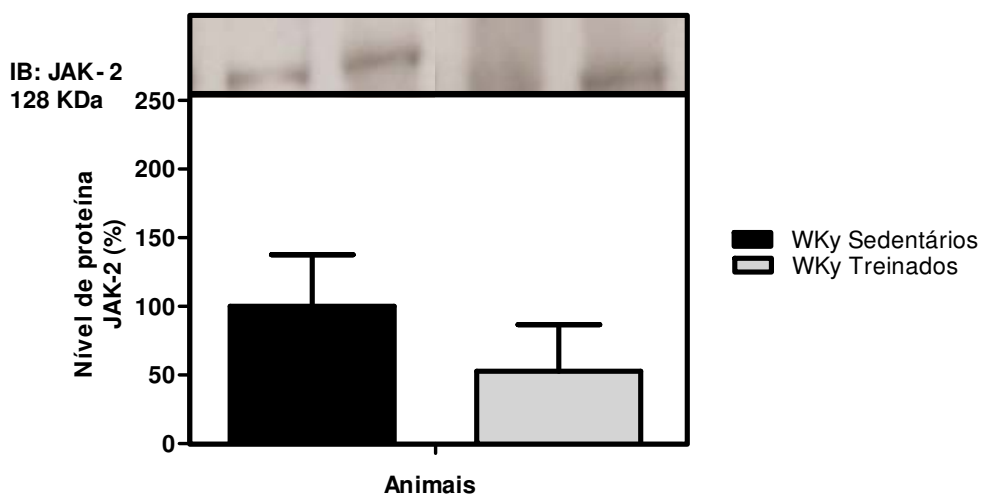
A variação (%) da expressão de proteínas dos receptores AT2 em animais SHR apresentou resultados diferentes em relação ao subtipo AT1. A **figura 37** representa a expressão protéica para o receptor AT2 em rins de ratos SHR treinados e sedentários. Os resultados demonstram que não houve diferença estatística entre os grupos treinados e sedentários ao final do experimento.



**Figura 37-** Nível de proteína dos receptores AT2 para os animais SHRS versus SHRT, após 10 semanas de experimento.

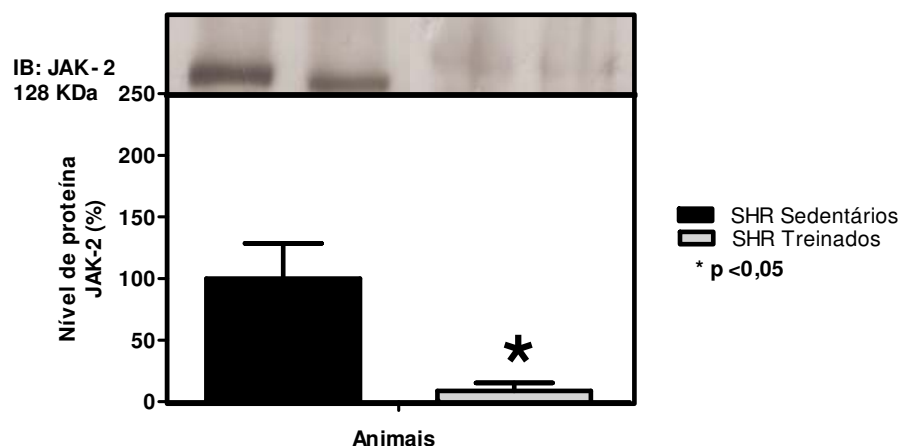
#### 5.4.4- Via de sinalização intracelular renal (JAK-2)

A **Figura 38** representa a variação (%) da expressão protéica da via de sinalização JAK-2 em rins de ratos treinados e sedentários WKy. Os resultados demonstram que os animais WKyT apresentaram menor expressão de JAK-2 no tecido renal quando comparados aos ratos sedentários de mesma linhagem, porém essa diferença não foi estatisticamente significativa ao final do experimento.



**Figura 38-** Nível de proteína da via intracelular JAK-2 para os animais WKyS versus WKyT, após 10 semanas de experimento.

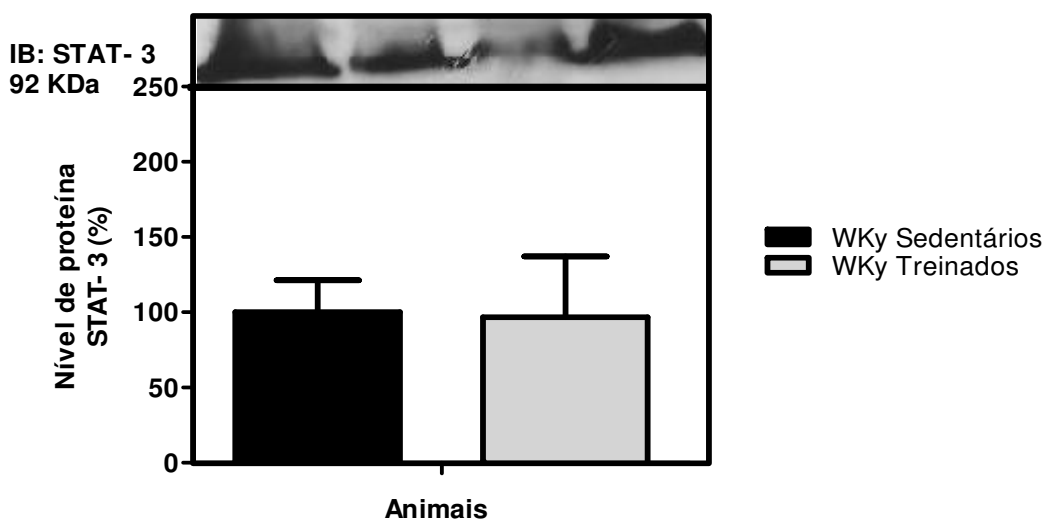
A **Figura 39** mostra a variação (%) da expressão de proteínas da via de sinalização JAK-2 em rins de ratos treinados e sedentários. Os resultados demonstram que os animais SHRT apresentaram menor expressão de JAK-2 no tecido renal com diferença estatística ( $p < 0,04$ ) quando comparados aos ratos sedentários de mesma linhagem (SHRS) ao final do experimento.



**Figura 39-** Nível de proteína da via intracelular JAK-2 para os animais SHRS versus SHRT, após 10 semanas de experimento.

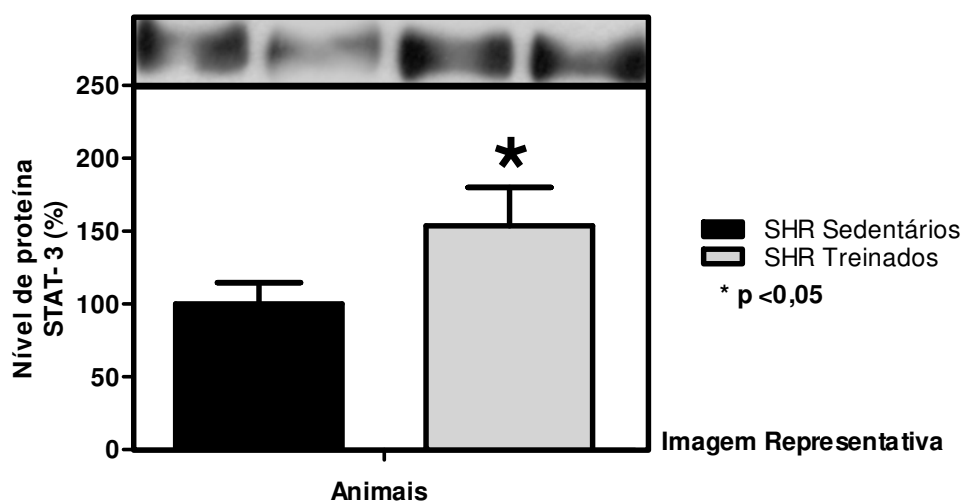
#### 5.4.5- Via de sinalização intracelular renal (STAT- 3)

A variação (%) da expressão protéica da via de sinalização STAT-3 em rins de ratos WKy treinados e sedentários é representado pela **Figura 40**. Os resultados demonstram que no final do treinamento os animais WKyT não apresentaram diferença estatística da expressão de STAT-3 no tecido renal quando comparados aos ratos sedentários (WKyS) de mesma linhagem.



**Figura 40-** Nível de proteína da via intracelular STAT-3 para os animais WKyS versus WKyT, após 10 semanas de experimento.

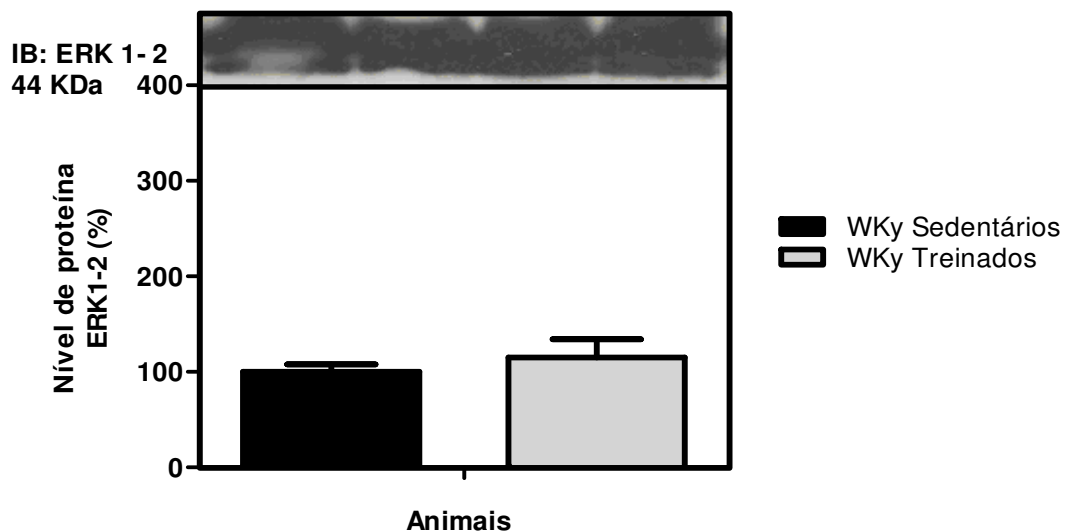
A **Figura 41** representa a variação (%) da expressão protéica da via de sinalização STAT-3 em rins de ratos treinados e sedentários. Os resultados demonstram que os animais SHRT apresentaram maior expressão de STAT-3 no tecido renal com diferença estatística ( $p < 0,03$ ) quando comparados aos ratos sedentários de mesma linhagem (SHRS) ao final do experimento.



**Figura 41-** Nível de proteína da via intracelular STAT-3 para os animais SHRS versus SHRT, após 10 semanas de experimento.

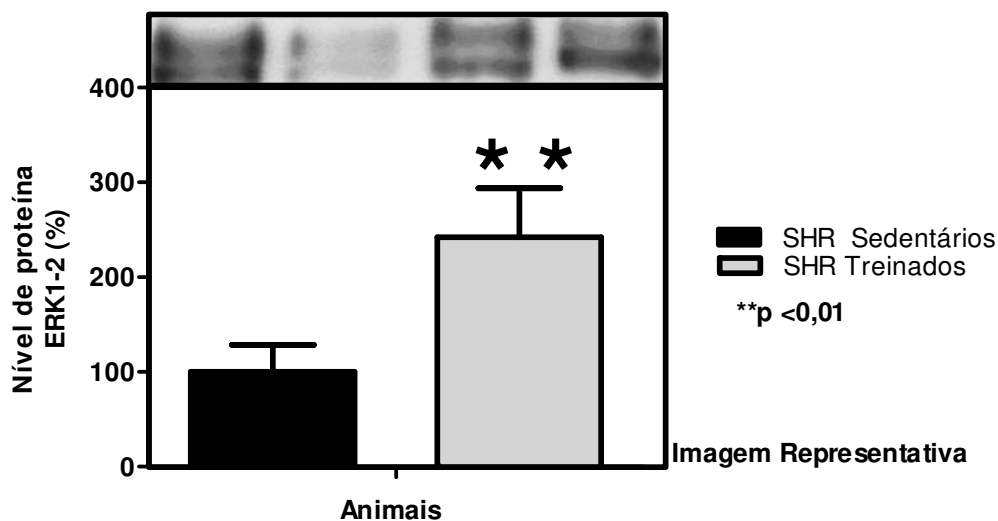
#### 5.4.6- Via de sinalização intracelular renal (ERK1-2)

A **Figura 42** demonstra a variação (%) da expressão da proteína ERK1-2 em rins de ratos WKy. Para os animais WKy não houve diferença significativa da expressão de ERK1-2 entre os grupos treinados e sedentários ao final do experimento.



**Figura 42-** Nível de proteína da via intracelular ERK1-2 para os animais WKyS versus WKyT, após 10 semanas de experimento.

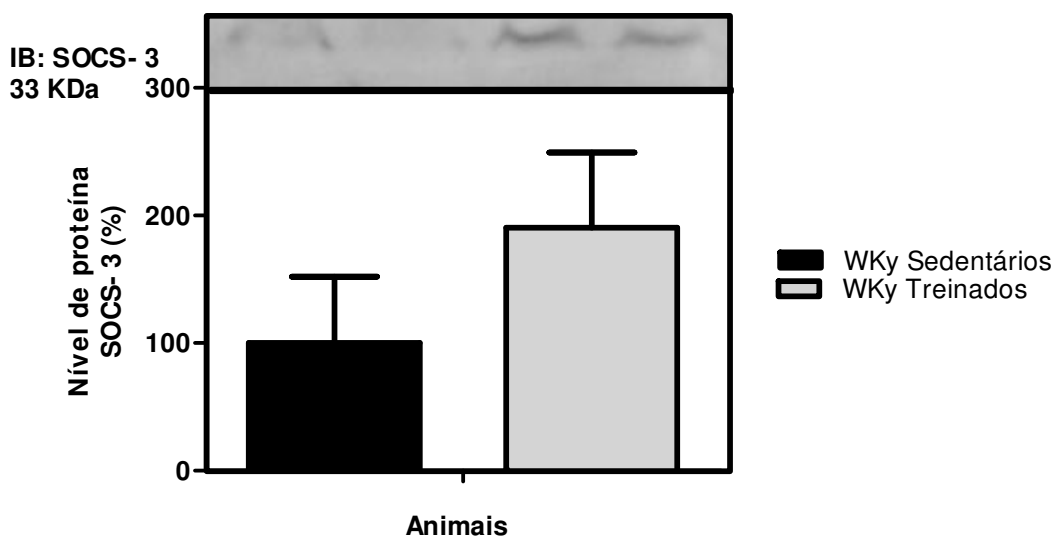
A **Figura 43** apresenta a variação (%) da expressão da proteína ERK1-2 em rins de ratos SHR. Os resultados apontam aumento estatisticamente significativo ( $p < 0,01$ ) da expressão de ERK1-2 dos animais hipertensos treinados em relação ao grupo sedentário ao final do experimento.



**Figura 43-** Nível de proteína da via intracelular ERK1-2 para os animais SHRS versus SHRT, após 10 semanas de experimento.

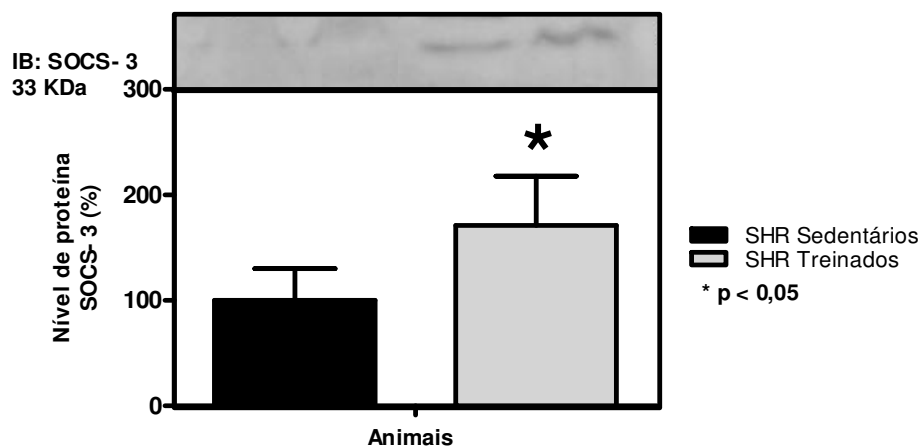
#### 5.4.7- Via de sinalização intracelular renal (SOCS-3)

A **Figura 44** representa a variação da (%) da expressão protéica para SOCS-3 em rins de ratos WKy treinados e sedentários. Os resultados não apontam diferenças estatisticamente significativa na expressão de proteínas SOCS-3 em animais normotensos (WKy) treinados quando comparados aos ratos sedentários de mesma linhagem ao final do experimento.



**Figura 44-** Nível de proteína da via intracelular SOCS-3 para os animais WKyS versus WKyT, após 10 semanas de experimento.

A **Figura 45** representa a variação da (%) da expressão protéica para SOCS-3 em rins de ratos SHR. Os resultados demonstram uma elevação da expressão de SOCS-3 ( $p < 0,04$ ) em animais hipertensos treinados quando comparados aos ratos sedentários de mesma linhagem ao final do experimento.



**Figura 45-** Nível de proteína da via intracelular SOCS-3 para os animais SHRS versus SHRT, após 10 semanas de experimento.

## **6- DISCUSSÃO**





De acordo com os resultados encontrados no presente estudo houve diferenças nas respostas pressóricas entre os animais WKy e SHR.

Os animais WKy não apresentaram diferença estatística entre os grupos sedentários e os submetidos ao exercício físico aeróbio como mostra a **Figura 8**. Já em relação aos animais SHR submetidos a atividade física programada, estes apresentaram expressiva atenuação da pressão arterial com diferença estatisticamente significativa ( $p < 0,01$ ) em relação ao grupo sedentário, na primeira semana de treinamento. Essa menor elevação pressórica encontrada nos animais hipertensos pode estar relacionada à melhora de diversos mecanismos fisiológicos. Outros autores relacionaram a atenuação e queda da pressão arterial em animais hipertensos a maior liberação de óxido nítrico, assim como a melhora da sensibilidade do sistema barorreflexo (LATERZA *et al*, 2008; HEFFERNAN *et al*, 2007; KAWAGUCHI *et al*, 2007; GAO *et al*, 2006; ZAGO; ZANESCO, 2006; FORJAZ; RONDON; NEGRÃO, 2005; MARTINS-PINGE *et al*, 2005; BRUM *et al*, 2004; LIU; KULAKOFSKY; ZUCKER, 2002). Essa diferença pressórica inicial não foi observada entre a 2ª e 4ª semanas de vida, pois os animais hipertensos apresentaram aumento contínuo da pressão arterial neste período. A partir da 5ª semana de experimento, os animais SHR que realizaram o treinamento aeróbio voltaram a apresentar relevante atenuação da pressão arterial ( $p < 0,01$ ) em relação ao grupo sedentário. Essa diferença pressórica manteve-se até o final do experimento, demonstrando a eficiência do treinamento aeróbio crônico na melhora da pressão arterial como aponta a **Figura 9**. Para Brum e outros (2004) somente o exercício aeróbio em intensidades leve a moderada pode atenuar a pressão arterial em animais com hipertensão severa. O mecanismo hemodinâmico que pode estar envolvido nessa resposta provavelmente está relacionado a redução do débito cardíaco, diminuição da frequência cardíaca de repouso e redução do tônus simpático cardíaco.

Em um interessante trabalho realizado por Melo, Martinho e Michelini (2003), animais SHR e WKy foram submetidos ao treinamento aeróbio em esteira por 13 semanas, 5 dias na semana e 1 hora de treino por dia. Os animais SHR

apresentaram queda de pressão arterial, porém, os animais WKy não apresentaram diferença estatística entre os grupos treinados e sedentários. De acordo com os citados autores, essa melhora pode ter ocorrido através do aumento da densidade capilar nos animais treinados de ambas as linhagens. Esses resultados corroboram com os resultados do presente estudo que obteve atenuação significativa na pressão arterial dos animais SHR, sem modificações na pressão dos animais WKy. Esses resultados nos animais normotensos são confirmados por um trabalho realizado por Medeiros e outros (2000) no qual os animais WKy nadaram durante 8 semanas, com aumento gradual da sobrecarga, 5 vezes por semana, 1 vez ao dia. Apesar da melhora da frequência cardíaca, com significativa bradicardia de repouso e aumento da hipertrofia cardíaca, os parâmetros de pressão arterial não se modificaram em relação ao grupo sedentário.

O treinamento físico apresenta efeitos benéficos sobre os fatores neuro-humorais, inflamatórios, metabólicos e centrais, além de respostas hemodinâmicas, bem como endoteliais, músculo esquelético e função cardiovascular, levando à melhora da capacidade funcional e qualidade de vida. A eficácia do exercício físico aeróbio contínuo sobre a capacidade funcional e qualidade de vida está bem estabelecido em curto prazo, porém os efeitos em longo prazo são ainda desconhecidos. Importantes questões surgiram a partir da presente investigação tais como: 1) Por que o exercício programado contínuo promove um aumento na natriurese e queda na hipertensão arterial em ratos adultos hipertensos; 2) simultaneamente, por que os rins dos ratos SHR treinados apresentam menor expressão de receptores AT1 e JAK -2/STAT associadas à maior expressão da proteína SOCS-3?

Quando o animal SHR em idade precoce apresentou pressão sanguínea relativamente baixa, eles excretaram menos sódio em relação aos ratos Wky de mesma idade. Após a pressão arterial aumentar, além de 12 semanas de idade, o equilíbrio de sódio não diferiu entre as cepas. Assim, a retenção de sódio pode contribuir para o desenvolvimento da hipertensão através

da interação com uma variedade de mecanismos, como a vasoconstrição (Sofola *et al.*, 2002), eficaz expansão do volume extracelular (Schafer, 2002) ou hiperatividade do sistema nervoso simpático (Strazzullo *et al.*, 2001). No entanto, os mecanismos pelos quais a retenção de sódio ocorre em ratos jovens geneticamente hipertensos permanecem desconhecidos. Evidências de mudanças funcionais da vasculatura glomerular associada com redução de taxa de filtração glomerular e fluxo sanguíneo renal, bem como o metabolismo de potássio são fornecidas por outros estudos (Dilley *et al.*, 1984; Zhou e Frohlich, 2001).

O propósito do presente trabalho foi demonstrar um acentuado aumento na excreção urinária de sódio em ratos SHR submetidos ao treinamento aeróbio em comparação com ratos SHR sedentário de mesma idade (**Figura 27**). A maior FENa e FEK na 10<sup>a</sup> semana de treinamento no animal SHR treinado foi acompanhada por um aumento na FEPPNa que ocorreu apesar da diminuição significativa taxa de filtração glomerular (CCR), conseqüentemente, houve diminuição da carga filtrada de sódio e FEPNa inalterada. Além disso, no presente estudo, as análises das vias de sinalização da angiotensina II também demonstram uma diminuição sem precedentes na expressão de AT1R e na expressão das proteínas sinalizadoras no tecido renal de animais SHR treinados, comparativamente à observada em animais SHR sedentários. Já a expressão de AT2R nas diferentes linhagens não apresentou modificações. O mecanismo preciso destes fenômenos ainda é desconhecido.

O tecido renal contém um SRAA que parece regular a pressão arterial sistêmica. A angiotensina II (Ang II) tem efeitos estimulatórios sobre o transporte de sódio em múltiplos segmentos do nefro através da ligação na membrana plasmática aos seus receptores específicos AT1R e AT2R. Os efeitos estimulatórios da AngII sobre o transporte proximal de sódio é reforçada pelos nervos renais e está associada com a internalização dos receptores basolateral e apical. No túbulo coletor cortical o AT1R estimula o transporte através dos canais de sódio e, no interior da medula, o transporte de uréia também é reforçado pela ação da AngII, contribuindo para maior reabsorção de sódio e água. o receptor

AT1R pode também estar ligada ao aumento da expressão de determinados transportadores de sódio tubular. Em contraste com os efeitos estimulatórios do AT1R no transporte de sódio, AT2R expressa no rim adulto está relacionada ao aumento da excreção urinária de sódio e, conseqüentemente, à diminuição da pressão arterial. Isto sugere que a ativação do receptor AT1R no túbulo renal serve como um mecanismo de proteção por aumentar a reabsorção de sódio e pressão arterial. A interação entre estes dois receptores no tecido renal poderia ter efeitos significativos em longo prazo no controle da pressão arterial (Burns & L, 2003).

Os mecanismos moleculares da AngII envolvidos no estímulo da reabsorção de sódio nos túbulos renais estão relacionados a troca de  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ , co-transporte basolateral de  $\text{Na}^+ - \text{HCO}_3^-$  e ativação da bomba  $\text{Na}^+/\text{K}^+ - \text{ATPase}$  no segmento proximal do nefro (EIAM-ONG *et al.*, 1993; BARRETO-CHAVES & MELLO-AYRES, 1996; WANG & GIEBISCH, 1996). Além disso, a Ang II também estimula a troca entre  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  nos segmentos distais do nefro. No presente estudo, a diminuição da expressão de AT1R e de suas vias de sinalização em animais SHR submetidos ao treinamento aeróbio sugere que os mecanismos de RAS estão envolvidos nessas respostas natriuréticas. A administração exógena de AngII induz diminuições no fluxo sanguíneo renal e taxa de filtração glomerular, aumentando a fração de filtração.

Em relação aos efeitos do AT2R, este parece regular a natriurese da pressão arterial, o desenvolvimento embrionário, a diferenciação celular e atividade antiproliferativa, reparo tecidual e apoptose. Na presente pesquisa observa-se menor proporção da razão AT1/AT2 na expressão dos receptores de AngII encontrada em animais SHR treinados, em comparação com os ratos sedentários SHR em rins. Estes achados sugerem que os principais mecanismos de *down-regulation* do receptor AT1R, associado com uma menor razão entre AT1/AT2R, podem estar envolvidos na diminuição CCR e atenuação no desenvolvimento da hipertensão em ratos SHR treinados, presumivelmente através de maior vasodilatação arterial, inclusive nos segmentos distais do nefro.

Tendo em consideração os estudos atuais e anteriores, sugere-se que as vias que explicam o aumento de FENa<sup>+</sup> e a redução de CCR podem ocorrer através da diminuição da resistência da arteríola prioritariamente nos segmentos distais do nefro, associados a um maior fluxo sanguíneo renal.

De fato, não se pode excluir que um possível mecanismo encontrado no presente trabalho é a diminuição da excreção renal de sódio. Selkurt *et al.* (1965) propôs que o aumento da pressão peritubular poderia estimular a excreção de sódio por modular a diminuição do fluxo sanguíneo. Além disso, Cowley (1997) confirmou que um aumento no volume intersticial e/ou pressão nos capilares peritubular poderia reforçar a excreção tubular de sódio. No presente trabalho observa-se que, as alterações hemodinâmicas glomerular podem ter acarretado uma diminuição na taxa de filtração e/ou aumento do fluxo sanguíneo renal, podendo ser responsável pelo aumento da excreção de sódio observado nos segmentos distais do nefro em ratos SHR treinados. As respostas de aumento da FENa observadas no presente estudo pode resultar da interação de uma grande variedade de mecanismos, tais como a vasodilatação arteriolar renal nos segmentos distais, diminuição da excitabilidade do sistema nervoso simpático, além dos efeitos diretos nos túbulos distais nos animais SHR treinados, levando assim a uma evidente atenuação da pressão arterial nesses animais. Tal como analisado acima, pode-se supor que fatores natriuréticos e anti-hipertensivos observados no presente em animais hipertensos que realizaram exercícios em longo prazo também podem ser resultado de uma menor expressão protéica renal de AT1R (e relativamente elevada expressão de AT2R) e/ou menor proporção da expressão dos receptores AT1/AT2 da angiotensina SHR encontrada em ratos hipertensos treinados em comparação com o grupo SHR sedentários.

Pelo menos duas diferentes vias intracelulares participam na transdução do sinal da AngII nas células-alvo. Em primeiro lugar, pela ativação da proteína G e, por outro, pela ativação de JAK-2, que rapidamente direciona o sinal para o núcleo através da ativação das proteínas STATs. Além disso, as proteínas SOCS transcricional estão sob o controle dos membros da família STAT

(Schindler & Darnell, 1995; Schmitz *et al.*, 2000; Torsoni *et al.*, 2004). Após a ativação da proteína SOCS-3 ocorre uma migração dessa proteína para o citoplasma, onde se interage com Tyr759, inibindo a ativação da via de sinalização JAK-2/STAT em diferentes tecidos. Na presente pesquisa foi investigada a participação da SOCS-3 no controle das vias de sinalização da Ang II no tecido renal, em ambos os grupos treinados e sedentários. Assim, é possível que a diminuição observada na expressão protéica renal de AT1R em ratos SHR treinados pode ser uma resposta adaptativa ao exercício através do aumento da expressão protéica de SOCS-3 nos segmentos distais do nefro.

Vários efeitos da Ang II são mediados através das vias MAPK (KUBO *et al.*, 2001; CHOI *et al.*, ; BALBI *et al.*, 2009). Kubo e outros (2001) relataram que a AngII provoca aumento da atividade da MAPK em culturas de células musculares lisas vasculares e que esta atividade é inibida pelo losartan. Além disso, existem evidências de que a expressão de MAPK em rins é modulada pela enzima conversora de angiotensina. Já foi demonstrado que p-ERK está relacionada com a proliferação e diferenciação celular, enquanto p-JNK e p38 MAPKs estão envolvidos na apoptose (XIA *et al.*, 1995). Portanto, a ativação da via MAPK pode resultar em apoptose, proliferação celular e diferenciação. No atual estudo, a proteína ERK também é expressa em maior intensidade em ratos hipertensos treinados (**Figura 43**). A modificação renal mais importante foi observada nos animais SHR treinados de forma crônica foi a maior excreção renal de sódio e potássio em relação aos sedentários. Esses resultados podem estar relacionados à menor densidade de receptores ATR1 sem alteração na densidade de receptores AT2R. Além dessas respostas, houve menor expressão protéica da via de sinalização JAK-2 como mostram, respectivamente, as **Figuras 35, 37 e 39**.

Em um elegante trabalho sobre os efeitos do exercício físico na expressão de AT1R Adams e outros (2004) estudaram um grupo de 45 pacientes com idade menor ou igual a 70 anos, que treinaram 3 vezes ao dia, 10 minutos cada sessão, durante 4 semanas. Foi realizada a análise Western blot para verificar a expressão de AT1R e AT2R na artéria mamária interna esquerda. A

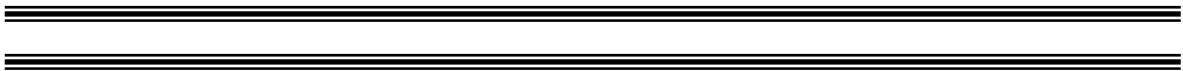
expressão dos receptores AT1R em nível de mRNA foi 77% menor no grupo treinado em relação ao grupo controle. No entanto, em relação à expressão de AT2 não houve diferença significativa entre os grupos. Essa resposta de menor expressão de AT1 pode ter ocorrido devido à diminuição de espécies reativas de oxigênio levando ao aumento da disponibilidade de óxido nítrico e melhora endotelial nesses animais. Esses resultados estão em concordância com o presente estudo. Essa menor expressão do receptor AT1 pode ter promovido aumento compensatório das vias de sinalização da insulina, com aumento da sensibilidade à ação da insulina nos animais SHR treinados. Essa resposta está evidenciada pela maior expressão da via de transcrição STAT-3 nos animais hipertensos treinados (**Figura 41**). Além disso, houve aumento da expressão de ERK1-2, sugerindo maior síntese de proteínas nesses animais, (**Figura 43**). Outra importante resposta intracelular foi o aumento da expressão proteica para SOCS-3 nos animais SHR treinados em relação ao grupo controle, (**Figura 45**). Essa maior expressão das vias de sinalização pode estar relacionada à melhora da ação da insulina em tecido renal dos animais treinados hipertensos, além de um controle adicional da pressão arterial nesses animais através da maior expressão de SOCS-3. Trabalhos prévios mostram aumento da sensibilidade à ação da insulina e menor intolerância à glicose em homens e animais submetidos ao treinamento aeróbico crônico (HAWLEY, J.A.; LESSARD, S.J., 2008; HOROWITZ, J.F, 2007; HOUMARD, J.A *et al*, 2000).

Em resumo, pode-se demonstrar que o exercício físico aeróbico em ratos SHR na 10<sup>a</sup> semana de treinamento acarreta adaptações que são reforçadas pela capacidade de excreção urinária de sódio, associada à atenuação da pressão arterial. O presente estudo indica que no tecido renal, o exercício físico, em longo prazo, exerce um efeito modulador sobre a expressão do receptor de AngII. Embora os mecanismos de excreção de sódio em resposta treinamento em ratos SHR submetidos à atividade física programadas ainda não é claro, os dados atuais sugerem que alterações na função renal são conducentes a uma redução na reabsorção tubular. Além disso, este mecanismo fisiológico poderá atenuar a pressão arterial em indivíduos adultos hipertensos. Na verdade, é plausível

teorizar que o presente estudo sustenta a associação do aumento da natriurese com as alterações renais nos receptores de AngII e proteínas intracelulares e conseqüente atenuação nos níveis de pressão arterial encontrada nos animais SHR treinados se comparado com os ratos SHR sedentários de mesma idade.



## **7- CONCLUSÕES**



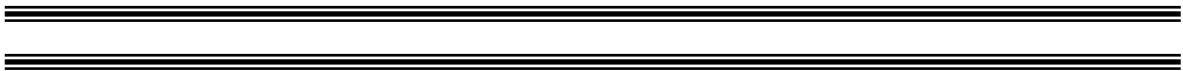
O presente trabalho estudou as respostas da atividade física programada através da periodização do treinamento alternando-se a duração e a intensidade do exercício aeróbio realizado de forma crônica. Esse tipo de metodologia mostrou-se altamente eficiente na prevenção e tratamento da hipertensão arterial através da melhora de diversos parâmetros fisiológicos. Dentre eles:

- 1- A atividade física aeróbia programada realizada de forma crônica e regular, realizada em meio líquido termoneutro com sobrecarga progressiva relativa ao peso corporal, possibilitou uma expressiva atenuação na pressão arterial dos animais espontaneamente hipertensos ao final da 1ª semana de treinamento e a partir da 5ª semana até o final do experimento. No entanto, não houve redução nos níveis pressóricos nos animais normotensos.
- 2- Os animais normotensos treinados apresentaram menor filtração glomerular, diminuição do volume urinário, aumento da excreção renal de sódio a partir do segmento proximal do nefro, acompanhada de maior excreção de potássio. Os animais SHR não apresentaram mudanças significativas na função renal na 2ª semana de treinamento (8ª semana de vida).
- 3- Os resultados de função renal na 10ª semana de treinamento (16ª semana de vida) mostraram aumento da excreção renal de sódio em ratos espontaneamente hipertensos a partir dos segmentos distais do nefro, além de maior excreção de potássio. Porém, os animais normotensos não apresentaram mudanças significativas em seus parâmetros.
- 4- As análises de Western-blot realizadas após 10 semanas de treinamento revelaram uma redução da expressão de receptores de angiotensina II AT1 e da via de sinalização JAK-2 em tecido renal de animais espontaneamente hipertensos SHR submetidos à atividade

física programada. No entanto houve aumento significativo da expressão das vias de sinalização STAT-3 e ERK 1-2 nesses animais, que sugere uma ativação intracelular compensatória, tais como a ativação através da insulina. Além disso, houve importante aumento da expressão de SOCS-3 nesses animais evidenciando uma resposta dupla de controle pressórico em animais treinados.

- 5- Os animais WKy não apresentaram modificações significativas na expressão protéica para AT1, AT2, e das vias JAK-2, STAT-3, ERK1-2 e SOCS-3.
- 6- Os níveis iniciais de pressão arterial influenciaram nas respostas de pressão arterial, função renal e expressão protéica em animais submetidos ao treinamento aeróbio crônico.

## **8- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**



ACCORSI DM, ALMADO CEL, FERNANDES LG, MACHADO, BH. Controle neural da circulação e hipertensão arterial. **Revista brasileira de hipertensão**. 2005; 12(4): 235-241.

ADAMS V, LINKE A, KRANKEL N, ERBS S, GIELEN S, WINKLER SM, GUMMERT JF, MOHR FW, SCHULER G, HAMBRECHT R. Impact of regular physical activity on the NAD (P) H oxidase and angiotensin receptor system in patients with coronary artery disease. **Circulation**. 2005; 111: 555-562.

American Heart Association. Heart Disease and Stroke statistics – Dallas, Texas: American Heart Association; 2008. 43 p.

ALBEROLA AM, SALAZAR FJ, NAKAMURA T, GRANGER JP. Interaction between angiotensin II and nitric oxide in control of renal hemodynamics in conscious dogs. **American Journal of Physiology**. 1994; 267: R1472–R1478.

ALMEIDA DR, DINIZ RVZ, SILVA AC, CARVALHO AC. Inibidores da enzima de conversão de angiotensina e/ou dos receptores da angiotensina? **Revista sociedade de cardiologia do estado de São Paulo**. 1999; 9 (1): 60-63.

AMODEO C, LIMA NKC. Tratamento não medicamentoso da hipertensão arterial. *Medicina – Ribeirão Preto*. 1996 (abr/set); 29: 239-243.

ARAÚJO MA, MENEZES BS, LOURENÇO C, CORDEIRO ER, GATTI RR, GOULART LR. O poliformismo A1166C do receptor tipo 1 da angiotensina II no infarto agudo do miocárdio. **Arquivos brasileiros de cardiologia**. 2004; 83 (5): 404-408.

BALBI APC, FRANCESCATO HDC, MARIN ECS, COSTA RS, COIMBRA TM. Roles of mitogen-activated protein kinases and angiotensin II in renal development. **Brazilian Journal of Medicine Biology Research**. 2009; 42: 38-43.

BARAÚNA VG, MAGALHÃES FC, KRIEGER JE, OLIVEIRA EM. AT<sub>1</sub> receptor participates in the cardiac hypertrophy induced by resistance training in rats. **American journal of physiology**. 2008; 295:381-387.

BARAÚNA VG, BARRETI D, FERNANDES T, NEGRÃO CE, OLIVEIRA EM. Papel do sistema renina-angiotensina nas adaptações promovidas pelo exercício físico: contribuição da renina. **Revista da sociedade brasileira de hipertensão**. 2007; 10 (2): 66-73.

BARBANTI VJ, TRICOLI V, UGRINOWITSCH C. Relevância do conhecimento científico na prática do treinamento físico. **Revista paulista de educação física**. 2004; 18: 101-109, 2004.

BARRETO-CHAVES ML, MELLO-AIRES M. Effect of luminal angiotensin II and ANP on early and late cortical distal tubule HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> reabsorption. **American Journal of Physiology**. 1996; 271: F977–F984.

BARRETO-FILHO JAS, KRIEGER JE. Genética e hipertensão arterial: conhecimento aplicado à prática clínica? **Revista da sociedade de cardiologia do estado de São Paulo**. 2003; 13 (1): 46-55.

BEATTY JA, KRAMER JM, PLOWEY ED, WALDROP TG. Physical exercise decreases neuronal activity in the posterior hypothalamic area of spontaneously hypertensive rats. **American journal of physiology**. 2005; 98: 572-578.

BELABBAS H, ZALVIDEA S, CASELLAS D, MOLÈS JP, GALBES O, MERCIER J, JOVER B. Contrasting effect of exercise and angiotensina II on in vivo and in Vitro cardiac angiogenesis in rats. **American journal of physiology**. 2008; 295: 1512-1518.

BERMUDES AMLM, VASSALO DV, VASQUEZ EC, LIMA EG. Monitorização ambulatorial da pressão arterial em indivíduos normotensos submetidos a duas sessões únicas de exercícios: resistidos e aeróbios. **Arquivos brasileiros de cardiologia**. 2003; 82 (1): 57-64.

BOER PA, MORELLI JM, FIGUEIREDO JF, GONTIJO JA. Early altered renal sodium handling determined by lithium clearance in spontaneously hypertensive rats (SHR): Role of renal nerves. **Life Science**. 2005; 76:1805-1815.

BOKEMEYER D, SOROKIN A, DUNN MJ. Multiple intracellular map kinase signaling cascades. **Kidney international**. 1996; 49: 1187-1198.

BOISSIERE J, EDER V, MACHET MC, COURTEIX D, BONNET P. Moderate exercise training does not worsen left ventricle remodeling and function in untreated severe hypertensive rats. **Journal of applied physiology**. 2008; 104: 321-327.

BOMPA TO. **Periodização: teoria e metodologia do treinamento**. São Paulo: Editora Phorte; 2002. 423p.

BOMPA TO. **A periodização no treinamento esportivo**. São Paulo: Editora Manole; 2001. 257p.

BORGES RCP. **Avaliação da atividade física sobre a pressão arterial e a função renal em ratos espontaneamente hipertensos (SHR)**. [Tese-Mestrado]. Campinas (SP): Universidade Estadual de Campinas; 2006.

BORTOLOTTO LA, PRAXEDES JN. Hipertensão secundária. *In*: NOBRE, F.; SERRANO JR CV. Eds. **Tratado de cardiologia**. São Paulo: Editora Manole; 2005. p. 487- 505.

BORTOLOTTO LA, PRAXEDES JN. Hipertensão secundária. *In*: SERRANO JR CV. Eds. **Tratado de cardiologia**. São Paulo: Editora Manole; 2005; 413- 435.

BRANDÃO AF, MARTINS-PINGE MC. Alteração do óxido nítrico na função cardiovascular pelo treinamento físico. *Semina: Ciências biológicas e da saúde, Londrina*. 2007; 28 (1): 53-68.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de atenção à saúde. Departamento de Atenção Básica. **Hipertensão Arterial Sistêmica para o Sistema Único de Saúde** / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica. Cadernos de Atenção Básica, n.15 – Brasília, Ministério da Saúde, 2006. 58 p.

BROOKS DS. **Treinamento personalizado: elaboração e montagem de programas**. São Paulo: Editora Phorte; 1998. 336p.

BROWNLEY KA, WEST SG, HINDERLITER AL, LIGHT KC. Acute aerobic exercise reduces ambulatory blood pressure in borderline hypertensive men and women. **American journal of hypertension**. 1996; v. 9, n. 3, p. 200-206.

BRUM, P.C.; FORJAZ, C.L.M.; TINUCCI, T.; NEGRÃO, C.E. Adaptações agudas e crônicas do exercício físico no sistema cardiovascular. **Revista paulista de educação física**. 2004; 18:21-31.

BURNS KD, LI N. The role of angiotensin II-stimulated renal tubular transport in hypertension. **Current Hypertension Reports**. 2003; 5: 165-171.

CAPUTO F, GRECO C C, DENADAI B S. Efeitos do estado e especificidade do treinamento aeróbio na relação % VO<sub>2</sub> max. versus % FC max. durante o ciclismo. **Arquivos brasileiros de cardiologia**. 2005; 84 (1): 20 – 23.

CAROMANO FA, THEMUDO FILHO MRF, CANDELORO JM. Efeitos fisiológicos da imersão e do exercício na água. **Revista de fisioterapia Brasil**. 2003; 4 (1): 01 – 05.

CARVALHO CC, MORAES SRA, CHALEGRE ST, TASHIRO T. Quantificação de capilares no tecido muscular esquelético em animais com insuficiência arterial periférica induzida submetida a treinamento de endurance. **Acta cirurgica brasileira**. 2004; 19(5): 487- 494.

CARVALHO-FILHO MA, CARVALHEIRA JBC, VELLOSO LA, SAAD MJA. Cross-talk das vias de insulina e angiotensina II: implicações com a associação entre diabetes mellitus e hipertensão arterial e doença cardiovascular. **Arquivo brasileiro de endocrinologia e metabolismo**. 2007; 51 (2): 195-203.

CASTRO CH, SANTOS RAS, FERREIRA AJ, BADER M, ALENINA N, ALMEIDA AP. Evidence for a functional interaction of the Angiotensin- (1-7) receptor with AT1 and AT2 receptors in the mouse heart. **Journal of the american heart association**. 2005; 46:937-942.



CHANDLER MP, DiCARLO SE. Acute exercise and gender alter cardiac autonomic tonus differently in hypertensive and normotensive rats. **American physiology society**. 1998; 274: 510-516.

CHOI BM, YOO KH, BAE IS, OH MH, HONG YS, LEE JW. Angiotensin-converting enzyme inhibition modulates mitogen-activated protein kinase family expressions in the neonatal rat kidney. **Pediatr Res**. 2005; 57: 115-123.

CHICCO AJ, McCUNE SA, EMTER CA, SPARAGNA GC, REES ML, BOLDEN DA, MARSHALL KD, MURPHY RC, MOORE RL. Low-intensity exercise training delays heart failure and improves survival in female hypertensive heart failure rats. **Hypertension**. 2008; 51:1096-1102.

CONSOLIM-COLOMBO FM, FIORINO P. Sistema nervoso simpático e hipertensão arterial sistêmica – aspectos clínicos. **Revista brasileira de hipertensão**. 2005; 12 (4): 251-255.

CONTRA HS, ESTRADA LR, CHÁVEZ AG, HERNÁNDEZ HH. O sistema renina-angiotensina-aldosterona e seu papel funcional além do controle da pressão arterial. **Revista mexicana de cardiologia**. 2008; 19 (1):21-29.

CORNELISSEN VA, FAGARD RH. Effects of endurance training on blood pressure, blood pressure-regulating mechanisms, and cardiovascular risk factors. **Hypertension**. 2005; 46: 667-675.

COWLEY AW JR. Role of the renal medulla in volume and arterial pressure regulation. **American Journal of Physiology**. 1997; 273: R1-15.

CUNHA GA, RIOS ACS, MORENO JR, BRAGA PL, CAMPBELL CSG, SIMÕES HG, DENADAI MLDR. Hipotensão pós-exercício em hipertensos submetidos ao exercício aeróbio de intensidades variadas e exercício de intensidade constante. **Revista brasileira de medicina do esporte**. 2006; 12 (6): 313-317.

DE ANGELIS K, SCHAAN BD, IRIGOYEN MC. Efeitos do treinamento físico no diabetes associado a hipertensão. **Revista de medicina UCPEL**. 2004; 2 (1): 27-31.

DILLEY JR, STIER CT, ARENDSHORST WJ. Abnormalities in glomerular function in rats developing spontaneous hypertension. **American Journal of Physiology**. 1984; 246: F12-F20.

EIAM-ONG S, HILDEN SA, JOHNS CA, MADIAS NE. Stimulation of basolateral Na<sup>+</sup>-HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> cotransporter by angiotensin II in rabbit renal cortex. **American Journal of Physiology**. 1993;265:F195–F203.

ESTEBAN V, RUPEREZ M, VITA JR, LÓPEZ ES, MEZZANO S, PLAZA JJ, EGIDO J, RUIZ-ORTEGA M. Effect of simultaneous blockade of AT1 and AT2 receptors on the NFκB pathway and renal inflammatory response. **Kidney international**. 2003; 64(86):33-38.

FELIX JVC, MICHELINI LC. Training-induced pressure fall in spontaneously hypertensive rats is associated with reduced angiotensinogen mRNA expression within the nucleus tractus solitarii. **Hypertension**. 2007; 50:780-785.

FLECK SJ. **Fundamentos do treinamento de força muscular**. Porto Alegre: Editora Artmed, 1999. 223p.

FORJAZ CLM, RONDON MUPB, NEGRÃO CE. Efeitos hipotensores e simpatolíticos do exercício aeróbio na hipertensão arterial. **Revista brasileira de hipertensão**. 2005; 12(4): 245-250.

FUCHS FD, MORAES RS, GUS M, ROSITO GA, FUCHS SC, MOREIRA LB. Hipertensão arterial sistêmica: prevalência e mecanismos fisiopatológicos. **Revista do hospital de clínicas de Porto Alegre e faculdade de medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul**. 2005; 25 (3): 36-40.

GOMES AC. **Treinamento desportivo: estrutura e periodização**. Porto Alegre: Editora Artmed; 2002. p 114-118.

GOMES IO, SILVA GJJ, NAVARRO AC. Efeito hipotensivo do exercício físico aeróbio agudo em idosos hipertensos entre 60 a 80 anos. **Revista brasileira de prescrição e fisiologia do exercício**. 2007; 1(5): 76-84.

GOTO C, HIGASHI Y, KIMURA M, MOMA K, HARA K, NAKAGAWA K, KAWAMURA M, CHAYAMA K, YOSHIKUMI M, NARA I. Effect of different intensities of exercise on endothelium-dependent vasodilation in humans: Role of endothelium-dependent nitric oxide and oxidative stress. **Circulation**. 2003; 108: 530-536.

GUYTON AC. Formação de urina pelos rins: Filtração glomerular, fluxo sanguíneo renal e seu controle. In: GUYTON, A. C.; HALL, J.E. Eds. **Tratado de fisiologia médica**. Rio de Janeiro: Editora Guanabara, 1997, 303p.

HAMER M. The anti-hypertensive effects of exercise. **American college and sports medicine**. 2006; 36 (2): 109-116.

HAWLEY JA, LESSARD SJ. Exercise training-induced improvements in insulin action. **Acta Physioly**. 2008; 192: 127-135.

HEFFERNAN KS, COLLIER SR, KELLY EE, JAE SY, FERNHALL B. Arterial stiffness and baroreflex sensitivity following bouts of aerobic and resistance exercise. **American college and sports medicine**. 2007; 28:197-203.

HOROWITZ JF. Exercise-induced alterations in muscle lipid metabolism improve insulin sensitivity. **Exercise and Sports Sciences Reviews**. 2007 (out); 35 (4): 192-196.

HORTA PP, CARVALHO JJ, MANDARIM-DE-LACERDA CA. Exercise training attenuates blood pressure elevation and adverse remodeling in the aorta of spontaneously hypertensive rats. **Life science**. 2005; 77: 3336-3343.

HOUMARD JA, COX JH, MacLEAN OS, BARAKAT, HA. Effect of short-term exercise training on leptin and insulin action. **Metabolism**. 2000; 49 (7): 858-861.

IRIGOYEN MC, LACCHINI S, DE ANGELIS K, PEREIRA AC, KRIEGER JE, KRIEGER EM. Fisiopatologia da hipertensão arterial. In: NOBRE F, IRIGOYEN MC, FIORINO P, DE ANGELIS K, KRIEGER EM. **Sistema nervoso simpático e hipertensão arterial: reflexos cardiocirculatórios**. Revista brasileira de hipertensão. 2005; 12 (4): 229-233.

IRIGOYEN MC, KRIEGER EM, CONSOLIM-COLOMBO FM. Controle fisiológico da pressão arterial pelo sistema nervoso. **Hipertensão**. 2005; 8(1):

IRIGOYEN MC, LACCHINI S, ANGELIS K, MICHELINI LC. Fisiologia da hipertensão: o que avançamos? **Revista da sociedade de cardiologia do estado de São Paulo**. 2003; 13 (1):20-45.

KAWAGUCHI LYA, NASCIMENTO ACP, LIMA MS, FRIGO L, PAULA JR AR, TIERRA-CRIOLLO CJ, LOPES-MARTINS RAB. Caracterização da variabilidade de frequência cardíaca e sensibilidade do barorreflexo em indivíduos sedentários e atletas do sexo masculino. **Revista brasileira de medicina do esporte**. 2007; 13(4):231-236.

KEMI OJ, HARAM PM, LOENNECHEN JP, OSNES JB, SKOMEDAL T, WISLOFF U, ELLINGSEN O. Moderate vs. high exercise intensity : Differential effects on aerobic fitness, cardiomyocyte contractility, and endothelial function. **Cardiovascular research**. 2005; 67:61-172.

KUBO T, IBUSUKI T, CHIBA S, KAMBE T, FUKUMORI R. Mitogenactivated protein kinase activity regulation role of angiotensin and endothelin systems in vascular smooth muscle cells. **European Journal of Pharmacology**. 2001; 411: 27-34.

LAEMMLI UK. Cleavage of structural proteins during the assembly of the head of bacteriophage T4. **Nature**. 1970; 227:680-685.

LAGRANHA CJ, FIORINO P, CASARINI DE, SCHAAN BD, IRIGOYEN MC. Bases moleculares da glomerulopatia diabética. **Arquivo brasileiro de endocrinologia e metabolismo**. 2007; 51(6): 901-912.

LaPIER TLK, RODNICK KJ. Effects of aerobic exercise on energy metabolism in the hypertensive rat heart. **Physical therapy**. 2001; 81(4), 1006-1017.

LA ROSA AF. **Direções de treinamento: Novas concepções metodológicas**. São Paulo: Editora Phorte, 2006,181-193.

LATERZA MC, RONDON MUPB, NEGRÃO CE. Efeito anti-hipertensivo do exercício. **Revista brasileira de hipertensão**. 2007; 14(2): 104-111.

LATERZA MC, MATOS LDNJ, TROMBETTA IC, BRAGA AMW, ROVEDA F, ALVES MJNN, KRIEGER EM NEGRÃO CE, RONDON MUPB. Exercise training restores baroreflex sensitivity in never-treated hypertensive patients. **Journal of the american heart association**. 2007; 49: 1298-1306.

LIU JL, KULAKOFSKY J, ZUCKER IH. Exercise training enhances baroreflex control of heart rate by a vagal mechanism in rabbits with heart failure. **American physiology society**. 2002 ; 92:2403-2408.

LOCKWOOD JM, WILKINS BW, HALLIWILL JR. H<sub>1</sub> receptor-mediated vasodilatation contributes to postexercise hypotension. **The physiological society**. 2005; 563(2):633-642.

MARTINS-PINGE MC, BECKER LK, GARCIA MRL, ZOCCAL DB, NETO RV, BASSO LS, SOUZA HCD, LOPES OU. Attenuated pressor responses to amino acids in the rostral ventrolateral medulla after swimming training in conscious rats. **Autonomic neuroscience: basic and clinical**. 2005; 122: 21-28.

MacDonald JR, Mac DOUGALL JD, HOGBEN CD. The effects of exercise duration on post-exercise hypotension. **Journal of human hypertension**. 2000; 4: 125-129.

MCARDLE WD, KATCH FI, KATCH VL. **Fisiologia do exercício: energia, nutrição e desempenho humano**. Rio de Janeiro: Editora Guanabara; 2003. 1113p.

McCORD ML, HALLIWILL JR. H<sub>1</sub> and H<sub>2</sub> receptors mediate postexercise hyperemia in sedentary and endurance exercise-trained men and women. **American physiology society**. 2006; 101:1693-1701.

MEDEIROS A, GIANOLLA R M, KALIL LMP, BACURAU RFP, ROSA LFBC, NEGRÃO CE, BRUM PC. Efeito do treinamento físico com natação sobre o sistema cardiovascular de ratos normotensos. **Revista paulista de educação física**. 2000; 14(1): 7-15.

MENDES R, BARATA JLT. Exercício aeróbio e pressão arterial no idoso. **Revista Portuguesa de clínica geral**. 2008; 24:251-257.

MINAMI N, MORI N, NAGASAKA M, ITO O, KUROSAWA H, KANAZAWA M, KAKU K, LEE E, KOHZUKI M. Mechanism behind augmentation in baroreflex sensitivity after acute exercise in spontaneously hypertensive rats. **Hypertensive research**. 2006; 29(2): 117-122.

MONTEIRO AG. **Treinamento personalizado: uma abordagem didático-metodológica**. São Paulo: Editora Phorte; 2006, 13.

MONTEIRO FM, FILHO SCD. “Exercício físico e o controle da pressão arterial”. **Revista brasileira de medicina do esporte**. 2004; 10(6): 513-515.

MOURA MSF, MELO MBM, LONGUI CA, ROCHA MN, MONTE O. Triagem de mutações nos receptores de Angiotensina II, AGTR1 e AGTR2 e avaliação dos poliformismos C573T e A1166C do gene AGTR1 em pacientes com adenoma precoce idiopática. **Arquivo brasileiro de endocrinologia e metabolismo**. 2006; 50(5): 893-900.

NEGRÃO, CE, BARRETTO ACP. **Cardiologia do exercício: do atleta ao cardiopata**. São Paulo: Editora Manole; 2006. 372p.

OKOLOW MP, DZIEGIEL P, GOMULKIEWICZ A, KISIELA D, KRAJEWSKA D, JETHON Z, CARRARO U, ZABEL M. Exercise-induced apoptosis in rat kidney is mediated by both angiotensin II AT1 and AT2 receptors. **Histology and histopathology**. 2006; 21: 459 – 466.

OLIVEIRA EM, RAMIRES PR, LANCHETA JR AH. Nutrição e bioquímica do exercício. **Revista Paulista de educação física**. 2004; 18:7-19.

OLIVEIRA EM, KRIEGER JE. Hipertrofia cardíaca e treinamento físico. **Revista brasileira de hipertensão**. 2002; 5 (2):73-78.

PAN YX, GAO L, WANG WZ, ZHENG H, LD, PATEL KP, ZUCKER IH, WANG W. Exercise training prevents arterial baroreflex dysfunction in rats treated with central angiotensin II. **Hypertension**. 2007; 49:519-527.

PEREIRA B, SOUZA JR TP. **Dimensões biológicas do treinamento físico**. São Paulo: Editora Phorte; 2002. 39-45.

PESCATELLO LS, TURNER D, RODRIGUEZ N, BLANCHARD BE, TSOLAGIS GJ, MARESH CM, DUFFY V, THOMPSON PD. Dietary calcium intake and renin angiotensin system polymorphisms alter the blood pressure response to aerobic exercise: a randomized control design. **Nutrition & metabolism**. 2007; 4:1-10.

PESSUTO J, CARVALHO EC. Fatores de risco em indivíduos com hipertensão arterial. **Revista Latino-Americana de enfermagem-Ribeirão Preto**. 1998;6(1): 33.

PEYRÉ-TARTARUGA L A, KRUEL L F. M. Corrida em piscina funda: limites e possibilidades para o alto desempenho. **Revista brasileira de medicina do esporte**. 2006; 12(5): 286-290.

POWERS SK, HOWLEY ET. **Fisiologia do exercício: Teoria e aplicação ao condicionamento e ao desempenho**. São Paulo: Editora Manole; 2000. 527p.

RIBEIRO JM, FLORÊNCIO LP. Bloqueio farmacológico do sistema renina-angiotensina-aldosterona: inibição da enzima de conversão e antagonismo do receptor de AT1. **Revista brasileira de hipertensão**. 2000; 7(3): 293-302.

ROCHA TL, COSTA PHA, MAGALHÃES JCC, EVARISTO RGS, VASCONCELOS EAR, COUTINHO MV, PAES NS, SILVA MCM, GROSSI-DE-SÁ MF. Eletroforese bidimensional e análise de proteomas. **EMBRAPA**. Comunicado técnico, ISSN 9192-0099 2005(out); 126.

SANTOS RAS, SAMPAIO WO. Sistema renina-angiotensina: aspectos fisiológicos. **Revista brasileira de hipertensão**. 2002; 5 (2): 52-58.

SANTOS RVT, CAPERUTO EC, COSTA ROSA LBP. Effects of increase of overload training on biochemical and hormonal parameters in rats. **Revista brasileira de medicina do esporte**. 2006; 12 (3):132e- 135e.

SCHINDLER C & DARNELL JE JR. Transcriptional responses to polypeptide ligands: the JAK-STAT pathway. **Annual Reviews Biochemistry**. 1995; 64: NN 621–651.

SCHMITZ J, WEISSENBACH M, HASS S, HEIRINCH PC, SCHAPER F. SOCS3 exerts its inhibitory function on interleukin-6 signal transduction through the SHP2 recruitment site of gp 130. **Journal of Biology Chemistry**. 2000; 275: 12848-12856.

SELKURT EE, WOMACK I, DAILEY WN. Mechanism of natriuresis and diuresis during elevated renal arterial pressure. **American Journal of Physiology society**. 1965; 209: 95-99.

SHARMA M, SHARMA R, GREENE AS, MCCARTHY ET, SAVIN VJ. Documentation of angiotensin II receptors in glomerular epithelial cells. **American Journal of Physiology society**. 1998; 274: F623-627.

SILVA GJJ, KRIEGER JE. Hipertrofia ventricular esquerda na hipertensão arterial. **Hipertensão**. 2000, 3(4): 156-160.

SMELKER CL, FOSTER C, MAHER MA, MARTINEZ R, PORCARI JP. **Journal of cardiopulmonary rehabilitation**. 2004; 24:269-273.

SBH (SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSAO). **Profissional/Imprensa**. Disponível em: <[http://www.sbh.org.br/novo/template2.asp?id=sbh\\_imprensa](http://www.sbh.org.br/novo/template2.asp?id=sbh_imprensa)> Acesso em set. 2007.

Sociedade Brasileira de Hipertensão. V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. **Revista Brasileira de hipertensão**. 2006; 13(4): 243-248.

SOFOLA OA, KNILL A, HAINSWORTH R, DRINKHILL M.\_Change in endothelial function in mesenteric arteries of Sprague-Dawley rats fed a high salt diet. **Journal of Physiology**. 2002; 543(Pt 1): 255-60.



SONG YJ, SAWAMURA M, IKEDA K, IGAWA S, NARA Y, YAMORI Y. Training in swimming reduces blood pressure and increases muscle glucose transport activity as well as GLUT4 contents in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. **Applied of human science**. 1998; 17(6): 275-280.

STRAZZULLO, P., BARBATO, A., VUOTTO, P., GALLETI, F.. Relationships between salt sensitivity of blood pressure and sympathetic nervous system activity: a short review of evidence. **Clinical and Experimental Hypertension**. 2001; 23: 25-33.

SZMUCHROWSKI LA. Método de registro e análise da sobrecarga do treinamento desportivo. *In*: SAMULSKI, D.M. (Ed) **Novos conceitos em treinamento esportivo**.

TAKATA K ISHIKAWA, OHTA T, TANAKA H. How much exercise is required to reduce blood pressure in essential hypertensive: A dose-response study. **American journal of hypertension**. 2003; 16 (8): 629-633.

The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. **Archives of Internal Medicine**. 1997; 157: 2413-46.

The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. **The National heart, lung, and blood institute**. 2004, p. 1-63.

THOMPSON PD. **O exercício e a cardiologia do esporte**. São Paulo: Editora Manole; 2004.485p.

TORSONI MA, CARVALHEIRA JB, CALEGARI VC, BEZERRA RM, SAAD MJ, GONTIJO JA, VELLOSO LA. Angiotensin II (AngII) induces the expression of suppressor of cytokine signaling (SOCS)-3 in rat hypothalamus - a mechanism for desensitization of AngII signaling. **Journal of Endocrinology**. 2004; 181:117-128.

TRIGO M, ROCHA EC, COELHO R. **Revista portuguesa de psicossomática**. 2000; 2(2): 150.

VÉRAS-SILVA AS, MATTOS KC, GAVA NS, BRUM PC, NEGRÃO CE, KRIEGER EM. Low-intensity exercise training decreases cardiac output and hypertension in spontaneously hypertensive rats. **American journal of physiology society**. 1997; 273:2627-2631.

VERKHOSHANSKI YV. **Treinamento desportivo: teoria e metodologia**. Porto Alegre: Editora Artmed; 2001.105-106.

WANG T, GIEBISCH G. Effects of angiotensin II on electrolyte transport in the early and late distal tubule in rat kidney. **American Journal of Physiology society**. 1996; 271: F143–F149.

WEINECK J. **Treinamento ideal**. São Paulo: Editora Manole; 2003. 62-66.

WILLIAMS MH. **Nutrição: para saúde, condicionamento físico e desempenho esportivo**. São Paulo: Editora Manole; 2002, 500p.

WISLOFF U, LOENNECHEN JP, CURRIE S et al. Aerobic exercise reduces cardiomyocyte hypertrophy and increases contractility,  $Ca^{2+}$  sensitivity and SERCA-2 in rat after myocardial infarction. **Cardiovascular research**. 2002; 54:162- 174 .

World Health Organization – International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension, **Journal of Hypertension**. 1999; 17: 151-83.

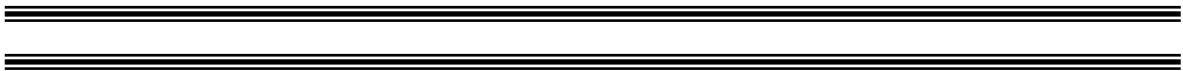
ZATSIORSKY VM. **Ciência e prática do treinamento de força**. São Paulo: Editora Phorte; 1999. 315p.

ZHOU X, FROHLICH ED. Functional and structural involvement of afferent and efferent glomerular arterioles in hypertension. **American Journal of Kidney Dis**. 2001; 37: 1092-1097.

XAVIER F, MAGALHÃES AMF, GONTIJO JAR. Effect of inhibition of nitric oxide synthase on blood pressure and renal sodium handling in renal denervated rats. **Brazilian Journal Medicine Biology Research**. 2000; 33: 347-354.

XIA Z, DICKENS M, RAINGEAUD J, DAVIS RJ, GREENBERG ME. Opposing effects of ERK and JNK-p38 MAPkinases on apoptosis. **Science**. 1995; 270: 1326-1331.

## **9- ANEXOS**



## ANEXO 1- Descrição metodológica- Dosagem de creatinina

### No aparelho com água deionizada:

Absorbância = 0

Transmitância = 100

Kit empresa CELM- Creatinina calorimétrica

A creatinina reage com o pícrato em meio alcalino tamponado (NaOH 10%), com prévia desproteinização com tungstato de sódio ácido pícrico, obtendo-se um cromógeno determinado pela leitura do espectrofotômetro em comprimento de onda de 510 nm. A amostra (plasma ou urina) foi diluída a 1:10 (100 µL de amostra +900 µL de água). Pipetou-se 500 µL da amostra diluída. Adicionou-se 2,5 mL de ácido pícrico e misturou-se no vortex. A seguir, permaneceu em repouso por 10 minutos e centrifugou-se por 5 minutos a 3000 rpm.

São feitos 3 tipos de tubos :

- 1- Branco: 0,5 mL água + 0,7 mL ácido pícrico + 0,2 mL de tampão. Utilizado para zerar o aparelho em absorbância e transmitância (duplicata).
- 2- Padrão: 0,2 mL de padrão +0,3 mL de água + 0,7 de ácido pícrico +0,2 mL de tampão. Utilizado para fazer a leitura do padrão (duplicata).
- 3- Amostra: 1,2 mL da amostra sobrenadante (plasma ou urina) que foi centrifugada com 0,2 mL de tampão (duplicata).

Homegenizou-se no vortex após adição do tampão e esperou-se 20 minutos para ser feita a leitura. Primeiramente foi realizada a leitura do padrão e, posteriormente, das amostras pareadas. Dos resultados obtidos são calculadas as médias. O valor médio obtido é multiplicado por 10 (diluição) e, em seguida, multiplicado por 2 (concentração conhecida do padrão) e dividido pela média do padrão. O valor é dado em mg/dl.

## **ANEXO 2-** Descrição metodológica da dosagem dos eletrólitos plasmáticos e urinários

### No aparelho:

Sódio-referência 140 - casa decimal 0, 001 sensibilidade II

Potássio-referência 5 – casa decimal 0,1 sensibilidade II

Lítio-referência 1,5 – casa decimal 0,1 sensibilidade II

Kit da empresa CELM-Soluções padrões para Fotometria de Chama (FC 180)

### Dosagem de Sódio e Potássio

Padrão: 1:50 Urina e Plasma

*Diluição da Urina:* 1:10 (200 µL de urina + 3,800 ml de água) duplicata

O resultado da leitura divide-se por 2,5

*Diluição do Plasma :* 1:50 (50 µL de plasma + 2,450 ml de água) duplicata

Diluição = padrão= resultado da leitura

### Dosagem de Lítio

Padrão: 1:50

*Diluição da Urina:* 1:5 (400 µL de Urina +1, 600 ml de água) duplicata

O resultado da leitura divide-se por 10

*Diluição do Plasma:* 1:50 (50 µL de plasma + 2,450 ml de água) duplicata

Diluição = padrão= resultado da leitura

Os resultados são expressos em mEq/L

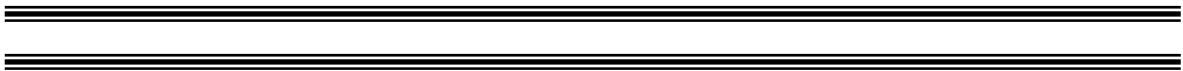
### ANEXO 3- Cálculos utilizados para dosagens dos Clearances de creatinina e lítio

Clearance renal (C) foi calculado pela fórmula padrão ( $C=UV/P$ ) usando os níveis de creatinina e lítio plasmático para cada período. O clearance de creatinina foi usado para estimar a taxa de filtração glomerular e o clearance de lítio ( $CLi^+$ ) para avaliar a manipulação tubular de sódio. As frações de excreção de sódio ( $FENa^+$ ) e potássio ( $FEK^+$ ) foram calculadas como  $CNa^+$  e  $CK^+$  são os clearances dos íons e o clearance de creatinina (Ccr). Fração de excreção proximal ( $FEPNa^+$ ) e pós-proximal ( $FEPPNa^+$ ) de sódio foram calculadas como  $CLi^+/Ccr \times 100$  e  $CNa^+/CLi^+ \times 100$ , respectivamente, e expressos em porcentagem (GONTIJO et al.,1992 ).

**Quadro 2-** Fórmulas dos cálculos utilizados nas dosagens de clearance

Variável analisada	Fórmula
Clearance de creatinina	$CF = CE_{Cr}$ $CF = [Cr]_p \times Ccr$ $CE_{Cr} = [cr]_u \times V^{(min.)}$ $Ccr = [cr]_u \times V^{(min.)} / [Cr]_p$ $Ccr = Ucr \times Pcr$
Carga excretada de creatinina	$CE_{Cr} = Ucr \times V \text{ (min)}$
Clearance de lítio	$CLi = U_{Li} \times V \text{ (min)} / P_{Li}$
Aporte distal de sódio = Delivery Distal	$ApD Na = C_{Li} \times P_{Na}$
Carga excretada de sódio	$CENa = U_{Na} \times V^{(min)}$
Carga filtrada de sódio	$CF_{Na} = P_{Na} \times Ccr$
Fração de excreção de sódio I	$CF_{Na} - DD_{Na} = RP_{Na} = \% RP. F_{Na} = (CF_{Na} - DD_{Na} / CF_{Na}) \times 100$
Fração de excreção proximal de sódio	$FEP_{Na} = 1 - [CF_{Na} - DD_{Na} / CF_{Na}] \times 100$
Fração de excreção pós proximal	$FEPP = DD_{Na} - CE_{Na}$ $FEPP = 1 - [DD_{Na} - CE_{Na} / DD_{Na}] \times 100$
Fração de excreção de potássio	$FE K = CE K / CF K \times 100$
Fração de excreção de sódio II	$FENa = CE_{Na} / CF_{Na} \times 100$
Fração de excreção de sódio III	$[U]_{Na} \times V^{(min)} / [P]_{Na} \times Ccr \times 100$
FENa	$C_{Na} / Ccr \times 100$

## **10- APÊNDICE**





## APÊNDICE 1- Treinamento periodizado

**Quadro 3:** Treinamento periodizado empregado durante o experimento.

Dias da semana	Macrociclo									
	1º Mesociclo Inicial (5 semanas iniciais)					2º Mesociclo Desenvolvimento (5 semanas finais)				
	10 Microciclos									
	1º Microciclo (1ª semana)	2º Microciclo (2ª semana)	3º Microciclo (3ª semana)	4º Microciclo (4ª semana)	5º Microciclo (5ª semana)	6º Microciclo (6ª semana)	7º Microciclo (7ª semana)	8º Microciclo (8ª semana)	9º Microciclo (9ª semana)	10º Microciclo (10ª semana)
Tempo (min)/ *Carga (%)	Tempo (min)/ *Carga (%)	Tempo (min)/ *Carga (%)	Tempo (min)/ *Carga (%)	Tempo (min)/ *Carga (%)	Tempo (min)/ *Carga (%)	Tempo (min)/ *Carga (%)	Tempo (min)/ *Carga (%)	Tempo (min)/ *Carga (%)	Tempo (min)/ *Carga (%)	Tempo (min)/ *Carga (%)
Segunda	40/0	60/1%	60/1,5%	60/1,5%	60/2%	50/2,5%	25/3% 25/0	25/3,5% 25/0	25/4% 25/0	25/4% 25/0
Terça	45/0	50/1%	50/1,5%	50/0	40/2%	60/0	60/0	60/0	60/0	60/0
Quarta	50/0	60/1%	60/1,5%	60/1,5%	60/2%	50/2,5%	25/3% 25/0	25/3,5% 25/0	25/4% 25/0	25/4% 25/0
Quinta	55/0	50/1%	50/1,5%	50/0	40/2%	60/0	60/0	60/0	60/0	60/0
Sexta	60/0	60/1%	60/1,5%	60/1,5%	60/2%	50/2,5%	25/3% 25/0	25/3,5% 25/0	25/4% 25/0	25/4% 25/0

\* Carga progressiva acrescentada à cauda dos ratos de acordo com o peso corporal de cada animal