



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA
SAÚDE**

AYSLAN JORGE SANTOS DE ARAUJO

**EFEITOS DO TREINAMENTO FÍSICO RESISTIDO NA
REATIVIDADE E MORFOLOGIA VASCULAR DE RATOS
HIPERTENSOS INDUZIDOS POR L-NAME**

ARACAJU

2012

AYSLAN JORGE SANTOS DE ARAUJO

**EFEITOS DO TREINAMENTO FÍSICO RESISTIDO NA
REATIVIDADE E MORFOLOGIA VASCULAR DE RATOS
HIPERTENSOS INDUZIDOS POR L-NAME**

Dissertação apresentada ao Núcleo de Pós-Graduação em Medicina da Universidade Federal de Sergipe como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre em Ciências da Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Márcio Roberto V. Santos

ARACAJU

2012

AYSLAN JORGE SANTOS DE ARAUJO

**EFEITOS DO TREINAMENTO FÍSICO RESISTIDO NA
REATIVIDADE E MORFOLOGIA VASCULAR DE RATOS
HIPERTENSOS INDUZIDOS POR L-NAME**

Dissertação apresentada ao Núcleo de Pós-Graduação em Medicina da Universidade Federal de Sergipe como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre em Ciências da Saúde.

Aprovada em ____/____/____

Orientador: Prof. Dr. Márcio Roberto Viana Santos
Universidade Federal de Sergipe – Orientador

1º Examinador: Profa. Dra. Marlúcia Bastos Aires
Universidade Federal de Sergipe – DMO/UFS

2º Examinador: Prof. Dr. Rogério Brandão Wichi
Universidade Federal de Sergipe – DEF/UFS

PARECER

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA DA SAÚDE
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE**

Araujo, Ayslan Jorge Santos de

A663e Efeitos do treinamento físico resistido na reatividade e morfologia vascular de ratos hipertensos induzidos por L-NAME / Ayslan Jorge Santos de Araujo. –Aracaju, 2012.

69f. : il.

Orientador: Prof. Dr. Márcio Roberto Viana Santos

Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) – Universidade Federal de Sergipe, Pró-Reitoria de Pós-Graduação e Pesquisa, Núcleo de Pós-Graduação e Pesquisa em Medicina.

1. Treinamento resistido 2. Hipertensão arterial 3. Vasodilatação 4. Morfologia 5. Pesquisa Experimental 6. Fisiologia

CDU 613.71:616.12-008.331.1

AGRADECIMENTOS

À Deus, pois sem ele não teria forças para chegar até aqui.

À minha mãe, Ioleda, que sempre me deu apoio e compartilhou da minha angústia nestes dois anos.

À minha noiva, Bruna, que incentivou e cobrou, durante esses dois anos.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Márcio Roberto Viana Santos, pela oportunidade e confiança em mim. Espero ter chegado perto de merecer a sua orientação e ter alcançado 10% de todo o potencial deste cientista.

Aos meus amigos do LAFAC, Marcelo, Tharciano, Milene, Ana Paula Barbosa, Flávia, Milene, Ana Paula Soares, Patrícia, Kátia, Gabriela, Luana, Pollyana, Ítalo.

À Carolzinha, pelos momentos divertidos. Por me fazer lembrar que eu sempre devia manter a calma para obter as soluções necessárias.

Aos meus amigos, Gustavo, Watyson, Igor, Wesley, Antenor e toda a galera que me deu apoio nesta jornada.

Aos amigos do Departamento de Morfologia, Profa. Dr. Marlúcia, Karine, Prof. Dr. Emerson, Prof. Dr. Waldeci.

Aos parceiros, Prof. Dr. Daniel Badauê, Prof. Dr. Valter.

Aos companheiros do CESAD, Prof. MsC Eduardo, Profa. Martha, Edvan, Geraldo, Deisiane, Profa. Clotildes, Prof. Fábio.

Aos membros da Fillius Mater Dei, pelo apoio.

À Clécio, Dalmira, Katiuscia, Arnaldo, Aline, Karl e Gilson, por terem entendido o meu afastamento da escola.

ARAUJO, A. J. S. **Efeitos do treinamento físico resistido na reatividade e morfologia vascular de ratos hipertensos induzidos por L-NAME**. 2012. 69f. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) – Universidade Federal de Sergipe, São Cristóvão

RESUMO

A hipertensão arterial (HA) é uma síndrome multifatorial, crônica, causada tanto por fatores congênitos ou adquiridos, como a inatividade física. Avaliar os efeitos do treinamento físico resistido (TR) sobre pressão arterial, reatividade vascular e morfologia da artéria mesentérica superior de ratos hipertensos. Ratos Wistar machos (200-250 g) foram divididos em 3 grupos: normotenso sedentário (NS), hipertenso sedentário (HS) e hipertenso treinado (HT). HA foi induzida pela administração de L-NAME (40 mg/kg) na água de beber por 4 semanas. Após o TR, a pressão arterial, reatividade vascular para nitroprussiato de sódio e fenilefrina (FEN) foram avaliados. Além disso, foram realizadas análises histológica e estereológica dos segmentos arteriais. O TR inibiu o aumento da PAM, PAS e PAD. Foi observada uma redução significativa ($p < 0,01$) na potência da FEN do grupo HT quando comparado com o HS ($5,34 \pm 0,12$ vs $6,01 \pm 0,11$). A análise histológica dos segmentos arteriais evidenciou aspecto normal para as túnicas íntima, média e adventícia em todos os grupos. Não houve diferença significativa nas áreas do lúmen, da túnica média e total das artérias dos grupos HS e HT em relação ao NS. A razão parede/lúmen arterial do grupo HT não apresentou diferença significativa em relação ao HS ($p < 0,05$), mas esta foi diferente do NS. Desta forma, pode-se concluir que o TR foi capaz de controlar a pressão arterial. Este controle parece envolver a regulação de mecanismo vasoconstritor e a manutenção do diâmetro luminal de ratos hipertensos.

Palavras-chave: Treinamento resistido; hipertensão arterial; vasodilatação, morfologia

ARAUJO, A. J. S. **Effects of resistance training on changes in vascular reactivity and morphology of L-NAME induced hypertensive rats.** 2012. 69f. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) – Universidade Federal de Sergipe, Aracaju

ABSTRACT

Arterial hypertension (AH) is a multifactorial chronic syndrome, caused by either congenital or acquired factors such as physical inactivity. To evaluate the effects of Resistance Training (RT) in arterial blood pressure, and in vascular reactivity and morphology of hypertensive rats induced by L-NAME. Male Wistar rats (200 – 250 g) were allocated into one of the following groups: Sedentary Normotensive (SN), Sedentary Hypertensive (SH) and Trained Hypertensive (TH) groups. To induce hypertension, L-NAME (40 mg/Kg) was given in the drinking water during 4 weeks. Mean arterial pressure (MAP) was evaluated before and after the RT. RT was performed with 50% of 1RM, 3 sets of 10 repetitions, 3 times for week, over 4 weeks. Superior mesenteric artery rings were obtained in order to establish concentration-response curves to sodium nitroprusside (SNP; 10^{-8} – 10^{-4} M) and phenylephrine (PHE; 10^{-8} – 10^{-3} M) as well for histological and stereological analysis. No changes in weight gain were observed at the end of experimental period. Resistance training inhibited the increase in mean, systolic and diastolic arterial pressures. Significant differences were not observed in R_{max} (maximal response) and pD_2 (potency) for SNP and PHE between SH and TH groups. Arteries demonstrated normal intima, media and adventitia layers in all groups. Stereological analysis demonstrated no significant difference in luminal, tunica media, and total areas of arteries in SH and TH groups when compared to SN. Wall-to-lumen ratio of SH arteries was significant different compared to SN ($p < 0.05$), however, not different to TH. Thus, it can be concluded that the RT, under the conditions in this study, was able to control blood pressure. This appears to involve a vasoconstrictor regulation mechanism and maintenance of luminal diameter in L-NAME induced hypertensive rats.

Keywords: resistance training, arterial hypertension, vasodilatation, morphology

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1:** Curvas concentração-resposta para fenilefrina (FEN: 10^{-8} – 10^{-3} M) em anéis isolados de artéria mesentérica superior sem endotélio funcional. As barras indicam as médias \pm E.P.M. das Emax das contrações induzidas por FEN.....44
- Figura 2:** Curvas concentração-resposta para nitroprussiato de sódio (N: 10^{-9} – 10^{-4} M) em anéis isolados de artéria mesentérica superior sem endotélio funcional e pré-contraídos com FEN (1 μ M). As barras indicam as médias \pm E.P.M.....45
- Figura 3:** Fotomicrografias representativas das artérias mesentéricas superiores do grupo normotenso (A e B), hipertenso sedentário (C) e hipertenso treinado (D). **[B]:** Detalhe da artéria na qual é possível visualizar o lúmen (LU), a túnica íntima (TI), túnica média (TM) e túnica adventícia (TA). Na túnica íntima é possível visualizar o endotélio (detalhe, seta) e a lâmina elástica interna (+). A TM é composta de musculatura lisa (*) e fibras elásticas (cabeça de seta), na TA observa-se o tecido conjuntivo frouxo. Cortes de Parafina, HE. Barra: 100 μ m (A, C, D), 30 μ m (B) 10 μ m (detalhe de B).....46
- Figure 4:** Razão parede/lúmen das artérias dos animais dos grupos normotenso (NT), hipertenso sedentário (HS) e treinado (HT). As barras indicam as médias \pm E.P.M.47

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Peso corporal e pressão arterial média (PAM), sistólica (PAS) e diastólica (PAD) dos ratos no início (semana 0) e no final (semana 4) do período de indução por L-NAME de hipertensão arterial nos animais do grupo controle e grupo L-NAME.....41

Tabela 2: Peso corporal e pressão arterial média (PAM), sistólica (PAS) e diastólica (PAD) dos ratos no início (semana 0) e no final (semana 4) do período experimental nos animais do grupo normotenso sedentário (NS), hipertenso sedentário (HS) e hipertenso treinado (HT).....42

Tabela 3: Área do lúmen, área da parede e total das artérias dos animais dos grupos normotenso (NT), hipertenso sedentário (HS) e treinado (HT). Dados apresentados como média \pm erro padrão da média. *p<0,05.....43

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

μM - Micrometros

ACh - Acetilcolina

AMPc - Adenosina monofosfato cíclico

ATP - Adenosina trifosfato

Ca^{+2} - Cálcio

CNPq - Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico

COX - Ciclooxigenase

DE - Disfunção endotelial

DM - Diabetes mellitus

ECA - Enzima conversora da angiotensina

EC50 - Concentração eficiente para gerar efeito igual a 50% da resposta máxima

eNOS - Sintase do óxido nítrico endotelial

EROs - Espécies reativas de oxigênio

FEN – Fenilefrina

FCDE – Fatores Contracturantes derivados do endotélio

FHDE - Fatores hiperpolarizantes derivados do endotélio

GMPc - Guanosina monofosfato cíclico

HA – Hipertensão Arterial

HE – Hematoxilina e Eosina

HS – Grupo hipertenso sedentário

HT – Grupo hipertenso treinado

L-NAME - N-nitro-L-arginine methyl ester

NO - Óxido nítrico

NPS - Nitroprussiato de sódio

NS - Grupo normotenso sedentário

$\text{O}_2^{\bullet-}$ - Ânion superóxido

$\text{ONOO}^{\bullet-}$ - Peroxinitrito

PAD – Pressão Arterial Diastólica

PAM – Pressão Arterial Média

PAS – Pressão Arterial Sistólica

pD_2 – Potência de uma droga

PGI₂ - Prostaciclina

E_{max} - Resposta máxima

SIAB - Sistema de Informação de Atenção Básica

SOD - Superóxido dismutase

TA – Treinamento físico aeróbio

TF - Treinamento físico

TR - Treinamento físico resistido

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	13
2 REVISÃO DA LITERATURA	16
2.1 Hipertensão Arterial.....	16
2.2 Hipertensão Experimental.....	17
2.3 Controle do tônus vascular.....	18
2.4 Treinamento Físico Resistido.....	20
2.5 Remodelação Vascular.....	21
3 OBJETIVOS	24
3.1 Objetivo geral.....	24
3.2 Objetivos específicos.....	24
4 RESULTADOS	25
4.1 Resistance Training controls arterial blood pressure from L-NAME induced hypertensive rats.....	25
5 CONCLUSÃO	48
6 PERSPECTIVAS	49
REFERÊNCIAS	50
ANEXO A - Aprovação do Comitê de Ética.....	57
ANEXO B - Normas de Publicação dos Arquivos Brasileiros de Cardiologia.....	58
ANEXO C - Comprovante de Submissão do Artigo.....	68

1 INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial (HA) é uma síndrome crônica não-transmissível (PÉRES *et al*, 2003), multifatorial (PIRES e MUSSI, 2009), de etiologia complexa que pode ser causada tanto por fatores congênitos quanto adquiridos. Os primeiros são hereditariedade, idade, raça e sexo, e os últimos são obesidade, alimentação rica em sal e gorduras, álcool, tabaco, drogas, anticoncepcionais e estresse (DELL'ACQUA *et al*, 1997) e inatividade física (ZAGO e ZANESCO, 2006).

O controle do peso, um padrão dietético rico em frutas, hortaliças, fibras, minerais e laticínios com baixos teores de gordura, a redução do consumo de sal, assim como a ingestão de ácidos graxos insaturados, fibras, proteínas de soja, laticínios, alho, a redução do consumo de álcool, cessação do tabagismo e a implementação de uma rotina de atividades físicas regulares (EDWARDS *et al*, 2011) são exemplos de tratamentos não-medicamentosos recomendados pela Sociedade Brasileira de Cardiologia (2010) com a finalidade de reduzir ou controlar a pressão arterial. Ainda sugere-se um tratamento medicamentoso objetivando não apenas a redução da pressão arterial, mas também prevenir eventos cardiovasculares fatais e não-fatais.

Na tentativa de se obter métodos preventivos e de tratamento da hipertensão arterial, é crescente o número de estudos que investigam a hipertensão arterial em populações (BOONPRASERT *et al*, 2011; SCHUTTE *et al*, 2011; TIAN *et al*, 2011; ULASI *et al*, 2011). É possível ainda encontrar pesquisas que investigam as alterações morfofuncionais relacionadas a hipertensão arterial tanto em humanos (NAKAGAWA *et al*, 2011) quanto em animais (MISBACH *et al*, 2011).

Dentre os métodos mais utilizados de indução da HA, pode ser citado o método de hipertensão induzida por N^G-nitro-L-arginina Metil Ester, L-NAME. O objetivo desse método é provocar uma alteração nos mecanismos de controle endotelial e neural do tônus vascular. O desequilíbrio interativo entre os dois mecanismos de controle supracitados pode gerar doenças cardiovasculares, como é o caso da HA (ROMERO e RECKELHOFF, 1999; TOROK, 2008).

L-NAME é um inibidor não seletivo da enzima Óxido Nítrico (NO) sintase (BERNÁTOVÁ *et al*, 2007; STEVANOVIĆ *et al*, 2009), provocando alterações morfológicas e funcionais nas células secretoras. Esta enzima é responsável por

produzir o NO nas células endoteliais por intermédio da conversão de L-arginina em L-citrulina (MONCADA, 1992; RIBEIRO *et al*, 1992). Por ser um análogo de L-arginina, a L-NAME tem papel de inibidor competitivo na síntese de NO pelo endotélio vascular. Além desse papel L-NAME inibe a formação de GMP cíclico (GMPc) no citosol endotelial e de [³H]-citrulina na presença de L-arginina e NADPH (REES *et al*, 1990)

A administração crônica de L-NAME em ratos, por um período de quatro semanas, revelou aumento potente da pressão arterial média (PAM), da resistência vascular periférica e diminuição da frequência cardíaca; efeitos estes associados a mudanças estruturais e funcionais no sistema cardiovascular (BERNÁTOVÁ *et al*, 2007; TOROK, 2008).

TOROK e KRISTEK (2002) encontraram diferença significativa entre a PAS de ratos L-NAME (172 ± 2 mmHg) e ratos controle (126 ± 2 mmHg), após 6 semanas. Corroborando aos os achados de TOROK e KRISTEK (2002), GEROVÁ *et al*, (2004) encontraram diferença significativa entre os ratos L-NAME e os ratos controle, justificando o aumento da PAS nos ratos L-NAME por diminuição da expressão e atividade de fatores relaxantes derivados do endotélio, como a Prostaciclina, o Fator hiperpolarizante derivado do endotélio (FHDE) e o Óxido nítrico (NO). Além disso, a L-NAME inibe o relaxamento provocado pela acetilcolina e aumenta a formação dos fatores constritores derivados do endotélio (PAULIS *et al*, 2008), como a Prostaglandina (PGH₂), a TXA₂, a Angiotensina II (Ang II), a ET-1.

Respostas fisiológicas geradas de modificações autonômicas e principalmente hemodinâmicas influenciam diretamente o sistema cardiovascular em todos os seus níveis, bem como no mecanismo endotelial. O treinamento físico (TF) provoca adaptações sistêmicas e pode ser utilizado como terapia preventiva e recuperativa em indivíduos normotensos e hipertensos, respectivamente. Os exercícios realizados consistem em repetições sistemáticas que impedem a manutenção da homeostase, forçando os mecanismos biológicos a rápidos ajustes. Principalmente no sistema cardiovascular pela sua função de nutrição e irrigação celular (ARAUJO, 2001; NEGRAO e RONDON, 2001; MONTEIRO e SOBRAL FILHO, 2004).

Com a realização de um TF crônico, o organismo responde apresentando diminuição da atividade simpática em nível central, que leva ao aumento da condutância vascular periférica e aumento do componente vagal. Isso ocorre,

possivelmente, devido a uma melhora na sensibilidade barorreflexa arterial (NEGRAO e RONDON, 2001). O TF diminui os níveis circulantes de angiotensina, aldosterona, vasopresina e endotelina, como também reduz os níveis das citocinas, entre elas o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e a interleucina-6, que estão diretamente associadas à maior ativação do sistema renina-angiotensina e à disfunção endotelial (LEVINE *et al*, 1990; BRAITH *et al*, 1999; MAEDA *et al*, 2001).

O aumento do fluxo sanguíneo para a musculatura esquelética durante o TF aumenta o estresse sobre a parede vascular, induzindo maior liberação de NO e, conseqüentemente, vasodilatação. Esta vasodilatação adaptativa é salutar, uma vez que se contrapõe aos fatores vasoconstritores usualmente presentes na disfunção do endotélio vascular (HIGASHI *et al*, 1999). Assim justifica-se a relação positiva entre a hipertensão e o sedentarismo, ficando evidente a grande importância do TF crônico no controle dos níveis normais de pressão arterial relacionados aos mecanismos endoteliais (FAGARD e CORNELISSEN, 2007).

Tanto o treinamento aeróbio (TA) quanto treinamento resistido (TR) têm sido utilizados para a prevenção e reabilitação de pacientes com doenças cardiovasculares (CIOLAC e GUIMARÃES, 2004; FAGARD e CORNELISSEN, 2007), porém existe um direcionamento dos indivíduos hipertensos à prática do TA em detrimento ao TR.

A quantidade de estudos sobre os efeitos crônicos do TR ainda é pequena (FAGARD e CORNELISSEN, 2007), principalmente quanto aos protocolos de treinamento, apresentando resultados conflitantes em relação ao TA, bem como no que se refere às alterações na reatividade vascular em experimentos com animais submetidos ao TR. Estudos ainda sugerem a adoção de uma intensidade moderada para o treinamento de força e afirmam que o TR não tem como efeito crônico o aumento da pressão arterial (SHARMAN e STOWASSER, 2009).

Assim, o presente estudo tem extrema importância e relevância no cenário científico, buscando somar-se à investigação das alterações na reatividade vascular de ratos hipertensos induzidos por L-NAME, submetidos ao TR.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Hipertensão Arterial

A Hipertensão arterial (HA) é geralmente combatida por drogas anti-hipertensivas. Esse tratamento farmacológico pode gerar efeitos negativos sobre a qualidade de vida, a exemplo da disfunção sexual (VON KORFF *et al*, 2011), aumento dos níveis de triglicérides e colesterol total (RATHEISE *et al*, 1992), bem como mudanças no estilo de vida (BREMNER, 2002). A intolerância ao tratamento e os efeitos negativos relatados acima são as principais causas do abandono da terapia anti-hipertensiva farmacológica de longo prazo (STUMPE, 1992). Assim, percebe-se que os tratamentos farmacológicos propostos para a hipertensão arterial são alternativas para melhorar o controle da pressão arterial, porém não estão relacionados à melhoria da qualidade de vida (VON KORFF *et al*, 2011).

A Sociedade Europeia de Hipertensão e da Sociedade Européia de Cardiologia estão desenvolvendo diretrizes contendo orientações sobre o tratamento da hipertensão arterial (ZANCHETTI e MANCIA, 2012). No Brasil a diretriz mais recente foi elaborada conjuntamente pelas Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC), Sociedade Brasileira de Hipertensão (SBH) e Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN) foi publicada no ano de 2010.

A VI Diretriz Brasileira de Hipertensão (SBC, 2010) classifica como HA valores pressóricos superiores a 130 mmHg para a pressão arterial sistólica (PAS) e superiores a 85 mmHg para a pressão arterial diastólica (PAD). Este dado vem sendo utilizado por profissionais da saúde, em busca de diagnosticar precocemente a doença que é assintomática (CÔTÉ *et al*, 2000) em sua fase inicial (FALCÃO *et al*, 2006).

Apesar de ser uma doença assintomática em sua fase inicial, a HA é diagnosticada ao se constatar uma elevação da pressão arterial. Valores de pressão aumentados representam aumento da tensão intravascular e estão relacionados com alterações tanto metabólicas quanto hormonais, além da presença de hipertrofia cardiovascular (FALCÃO *et al*, 2006). Os sintomas mais comuns da HA são cefaléias, tonturas, mal-estar vago e difuso, podendo causar lesão a vasos sanguíneos e órgãos como cérebro, coração e rins (PÉRES *et al*, 2003). A HA, além

de apresentar-se associada à lesão dos órgãos supracitados, freqüentemente apresenta-se associada a outras doenças cardiovasculares como o diabetes mellitus e a obesidade (FALCÃO *et al*, 2006).

No Brasil, a HA é uma doença que possui estrita relação com a morbidade, a mortalidade (ROMERO e RECKELHOFF, 1999) e as hospitalizações (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2006). Além de ser uma das maiores causas de diminuição da qualidade de vida, bem como da expectativa de vida de uma população (PASSOS *et al*, 2006), principalmente quando relacionada à inatividade física (APPEL *et al*, 2006; DANAEI *et al*, 2009).

Levando em consideração que a HA ocupa liderança, também, entre os fatores de risco de mortalidade cardiovascular (FERREIRA e SARNO, 2009), ela gera um custo alto aos cofres públicos, principalmente no que se refere ao tratamento da doença. Esse gasto aumenta ainda mais se forem considerados os benefícios previdenciários concedidos às pessoas acometidas dessa enfermidade: como auxílio doença, incapacidade temporária e permanente, pensões e aposentadorias. Por estar relacionada às problemáticas sociais, a doença já foi objeto de um grande número de estudos, movidos principalmente pela Sociedade Brasileira de Cardiologia e Instituto do Coração (InCor), nacionalmente, e por grupos de estudos estrangeiros como Sociedade Francesa de Hipertensão Arterial.

Esses grupos são motivados a descobrir, com precisão, toda a fisiopatologia da HA, suas causas, efeitos e principalmente o tratamento dessa doença, fato este que faz surgir no cenário mundial a necessidade de modelos experimentais em animais.

2.2 Hipertensão Experimental

Uma série de modelos experimentais tem surgido em virtude da necessidade dos estudos sobre hipertensão arterial (DORNAS e SILVA, 2011). O objetivo desses modelos experimentais é mimetizar a hipertensão arterial em animais a fim de buscar formas de intervenção medicamentosa e não-medicamentosa. Cada modelo desenvolvido objetiva estudar diferentes aspectos da doença.

A hipertensão genética é um modelo constituído por ratos Wistar que, sem qualquer alteração fisiológica, cirúrgica ou farmacológica, desenvolveram

hipertensão após cerca de 4 semanas de nascidos e é usado por ser semelhante à hipertensão essencial apresentada em humanos. Outro modelo de indução foi desenvolvido por Dahl *et al*, (1962) através de dieta com alta ingestão de sal, tendo como resultado a disfunção endotelial em nível vascular (NAGASE *et al*, 2006).

O método de indução da hipertensão arterial por L-NAME é conhecido por promover uma hipertensão persistente, através do aumento da resistência vascular periférica causado pela inibição crônica do óxido Nítrico (NO), um regulador da resistência vascular sistêmica (TOROK, 2008). Biancardi *et al* (2007) relataram que a vasoconstrição causada pelo L-NAME, na fase inicial da hipertensão arterial, é mediada pelo aumento da atividade simpática.

Um dos caminhos possíveis para se entender os mecanismos da hipertensão arterial é a melhoria da vasodilatação periférica, induzida pela disponibilização do NO, advindo das células endoteliais (PAULIS *et al*, 2010). O L-NAME, além de ser capaz de diminuir a vasodilatação dependente de NO, aumenta a vasoconstrição que depende de fatores cotractorantes derivados do endotélio (FCDE) (PAULIS *et al*, 2008), como a Endotelina 1 (ET-1), produtos da via ciclo-oxigenase como o tromboxano A₂ (TXA₂).

Segundo Dornas e Silva (2011), não existe modelo experimental animal que contemple todas as alterações ou sintomas que caracterizam a hipertensão arterial humana. Nos métodos existem variações de fatores como: tempo de exposição a fatores causais, dose da substância utilizada para indução, diferenciação entre gênero, espécies e idade no início da indução. Além destes fatores, ainda existe diferenciação nas técnicas de mensuração da pressão arterial, que também interferem nos resultados.

2.3 Controle do tônus vascular

O tônus vascular é dado pela relação entre a ação vasoconstritora e vasodilatadora. Os mecanismos pelos quais essa relação torna-se estável e equilibrada são essenciais para a manutenção de um tônus fisiológico na musculatura lisa vascular. O desequilíbrio entre as duas ações pode dar origem a doenças vasculares (SANDOW *et al*, 2012), como a hipertensão arterial.

O responsável pela liberação dos mediadores da vasoconstrição e vasodilatação é o endotélio. São exemplos de fatores constritores disponibilizados pelo endotélio: a Prostaglandina (PGH_2), a Tromboxano A_2 (TXA_2), a Angiotensina II (Ang II), a ET-1. Como fatores relaxantes, temos: a Prostaciclina, o Fator hiperpolarizante derivado do endotélio (FHDE) e o Óxido nítrico (NO).

O NO, considerado um dos fatores relaxantes derivados do endotélio (FRDE), é capaz de estimular a guanilil ciclase solúvel (GCs) das células musculares lisas, gerando o aumento da produção de monofosfato de guanosina cíclico (GMPc), porém o GMP é facilmente destruído pelo estresse oxidativo, mais especificamente, pela ação de ânions superóxido. Com o aumento da concentração de GMPc são ativadas proteínas quinases dependes de GMPc (PKG). A PKG pode participar da ativação de canais de K^+ , promovendo a diminuição do cálcio intracelular, resultando no relaxamento da musculatura lisa vascular. Essa cascata de ações pode causar mudanças no comportamento vasomotor, porém não é o único caminho.

Além do NO, os fatores hiperpolarizantes derivados do endotélio (FHDEs) e as junções comunicantes ou do tipo gap podem gerar uma hiperpolarização da musculatura lisa vascular, ocasionando o relaxamento. A hiperpolarização dependente de endotélio também pode ser iniciada pela ação da Acetilcolina (Ach), através da ativação dos receptores muscarínicos (M3), Bracinina (BK), e Substância P (SP). Agentes como o Cálcio Ionóforo (A23187) também participam da hiperpolarização da célula muscular lisa através do aumento da concentração de Cálcio intracelular endotelial (VANHOUTTE *et al*, 2009; FUJIWARA *et al*, 2012).

Uma das possibilidades de produção do NO para efeitos de relaxamento é através da conversão de L-arginina em L-citrulina, dentro das células endoteliais. Para essa reação é necessária uma enzima denominada óxido nítrico sintase (NOS). Existe mais de um tipo de NOS. No endotélio essa enzima é denominada de óxido nítrico sintase endotelial (eNOS) ou NOS tipo III. Para que a atividade da eNOS seja efetiva, é necessária a presença de alguns elementos como cálcio, calmodulina, NADPH e 5,6,7,8-tetra-hidrobiopterina (BH_4).

Quando o mecanismo de relaxamento dependente do endotélio não é funcional, ocorre o fenômeno conhecido por disfunção endotelial. Este é um marcador e um preditor de doenças cardiovasculares como diabetes mellitus e hipertensão arterial.

2.4 Treinamento Físico Resistido

O treinamento resistido (TR) reduz a pressão arterial e pode trazer benefícios a saúde (FARIA *et al*, 2010; UMPIERRE e STEIN, 2002). O TR pode ser agudo, quando é realizada apenas uma sessão de exercícios, e crônico, quando são realizadas seqüenciadas sessões de exercícios ao longo de um determinado período.

Apesar dos benefícios sobre os indivíduos hipertensos, deve-se atentar para a prescrição e forma de execução dos exercícios. A intensidade e o volume ao longo do treinamento devem ser sempre realizados dentro das condições fisiológicas do praticante. Uma sobrecarga, tanto na intensidade quanto no volume, pode ocasionar prejuízos ao organismo, tal como hipertrofia ventricular (NEGRAO e RONDON, 2001).

Já foi demonstrado que o TA traz benefícios em relação a adaptações cardiovasculares, melhoria dos fatores de risco cardiovascular e redução da pressão arterial após um treinamento agudo, porém não foram encontrados resultados após 72h da sessão de TA (CIOLAC *et al*, 2004). Todos esses resultados são somados à redução do peso corporal, melhora na capacidade antioxidante e da reatividade arterial (CIOLAC e GUIMARÃES, 2002; CIOLAC e GUIMARÃES, 2004; SASAKI e SANTOS, 2006).

Segundo POLLOCK *et al*, (2000) ainda há um grande receio quanto à prescrição e execução do TR. Isso ocorre em virtude da possibilidade de eventos encéfalovasculares ou cardíacos. No entanto, CIOLAC e GUIMARÃES (2002) indicam que não há justificativa para esse temor, pois não foram encontrados efeitos negativos sobre a pressão arterial diante da execução do TR. Efeitos positivos como aumento do tônus na musculatura esquelética, inibição de fatores de riscos e prevenção da obesidade foram encontrados após o TR crônico (CIOLAC e GUIMARÃES, 2004).

O American College of Sports Medicine recomenda padrões mínimos de intensidade, duração e freqüência do TR, utilizando grandes grupos musculares, para humanos adultos. São recomendadas 8 a 12 repetições que resultem em uma fadiga substancial, série de 8-10 exercícios e indica-se freqüência de 2 ou mais sessões semanais (HASKELL *et al*, 2007).

FAGARD e CORNELISSEN (2007) encontraram ainda em sua meta-análise que a intensidade do TR encontrada na literatura varia de 30% a 90%, de uma repetição máxima, com uma mediana de 70%, sendo que poucos estudos explicam os mecanismos responsáveis pela redução da pressão arterial sistólica e diastólica.

2.5 Remodelação Vascular

Os vasos sangüíneos são compostos por, basicamente, três camadas ou túnicas. São elas (do lúmen para a porção externa), denominadas: Túnica íntima, túnica média e túnica adventícia. JUNQUEIRA e CARNEIRO (2004) apontam que cada uma destas camadas possui características morfológicas e funcionais específicas. A túnica íntima é formada por uma camada de células endoteliais e apóia-se sobre uma camada de tecido conjuntivo frouxo que pode ou não conter células musculares lisas. Nas artérias, objeto do nosso estudo, essa túnica separa-se da túnica média por uma lâmina elástica. Mais externamente a túnica íntima, apresenta-se a túnica média que é composta por células musculares lisas (maior proporção), fibras elásticas, colágeno tipo III, proteoglicanas e glicoproteínas. Esta estrutura é a principal responsável pela contração no vaso sanguíneo e limita-se externamente pela túnica adventícia, esta, formada por fibras elásticas e por colágeno tipo I.

A partir das variáveis, diâmetro e espessura da parede vascular, é possível determinar a área de secção transversal, que é um importante fator que pode demonstrar alterações no vaso. O processo de mudança estrutural, que afete esta área, considera-se remodelação vascular (MULVANY, 1999).

A remodelação vascular ocorre em resposta, principalmente, a variações no fluxo sangüíneo (BERNARDO et al 2005), porém podem sofrer influência de substâncias vasoativas. As alterações estruturais estão relacionadas a processos celulares como: crescimento, morte e migração celulares e produção ou degradação de matriz extracelular (JATENE e BERNARDO, 2003).

Na hipertensão arterial, devido ao aumento da pressão sanguínea, é possível ocorrer uma redução do diâmetro luminal do vaso com ou sem hipertrofia da musculatura lisa associada ou não a redistribuição de elementos celulares e não celulares (HEAGERTY et al 1993; PAISLEY et al 2009). SHORT (1966) já havia

verificado que na condição de hipertensão, o diâmetro luminal de artérias de resistência era reduzido, sem a alteração na área da parede vascular. A redução do diâmetro luminal altera a razão parede/lúmen. Esta razão é um parâmetro que representa não só crescimento tecidual, como também acúmulo de matéria na porção luminal do vaso sanguíneo, ou rearranjo dos elementos celulares e não celulares ali existentes (HEAGERTY et al 1993). A razão parede/lúmen ainda é proporcional ao aumento da pressão arterial (MULVANY, 1984), portanto, espera-se na hipertensão arterial um aumento deste parâmetro.

WILKERSON et al (1999) apontaram que o aumento da área de secção da túnica média pode ser resultado da hiperplasia, quando não se verifica o aumento da quantidade de núcleos celulares, e por hipertrofia muscular onde a remodelação vascular torna-se resultado da distensão da artéria que gera uma ação contrária contra-regulatória do músculo liso vascular (HEAGERTY et al 1993).

Além disso, fatores neuro-humorais podem estar relacionados com a remodelação vascular. A angiotensina II, por exemplo, parece ser capaz de induzir a hipertrofia de células de músculo liso (RIZZONE et al 2000). O óxido nítrico (NO) tem sua disponibilidade aumentada quando um organismo é submetido ao treinamento físico crônico. (GREEN et al 2004). SUN et al (1994) demonstraram em animais normotensos submetidos a um tempo de treinamento de 2 a 4 semanas um aumento da síntese de NO endotelial em arteríolas da musculatura esquelética. O aumento da disponibilidade de NO gera efeitos benéficos ao sistema cardiovascular através da vasodilatação e da diminuição da resistência vascular periférica (PAISLEY et al 2009), com isso o NO pode estimular o aumento da área luminal, bem como inibir a hipertrofia da parede vascular.

As artérias periféricas se adaptam com mudanças na sua estrutura induzidas pelo treinamento físico na tentativa de corresponder às necessidades metabólicas da musculatura esquelética suprida por esses vasos. Essas adaptações são representadas pelo aumento do diâmetro dos vasos e no calibre das paredes arteriais.

Além das alterações funcionais o treinamento físico é capaz de promover alterações estruturais em leitos vasculares, principalmente relacionados ao calibre. O Shear stress, causado pelo treinamento físico, é apontado com um fator de estímulo ao remodelamento vascular (TUTTLE et al 2001), possivelmente, essa força mecânica seja a responsável por iniciar o processo de remodelação vascular.

Portanto, fica evidente que as mudanças hemodinâmicas, principalmente o aumento do fluxo sanguíneo, proporcionadas pelo treinamento físico podem contribuir para contrabalancear a remodelação hipotrófica causada pela hipertensão arterial, demonstrada por POURAGEAUD e DE MEY (1997) em artérias mesentéricas de ratos: diminuição do diâmetro luminal com redução do fluxo sanguíneo.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

- Avaliar os efeitos do treinamento físico resistido (TR) sobre as alterações na reatividade e na morfologia vascular de ratos hipertensos induzidos por L-NAME.

3.2 Objetivos Específicos

- Caracterizar as alterações na reatividade vascular para agentes constritores e relaxantes em anéis de artéria mesentérica superior de ratos hipertensos induzidos por L-NAME;

- Verificar o efeito do treinamento físico resistido (TR) sobre as alterações na reatividade vascular para agentes constritores e relaxantes em anéis de artéria mesentérica superior de ratos hipertensos induzidos por L-NAME;

- Identificar possíveis alterações no aspecto histológico dos anéis de artéria mesentérica superior de ratos hipertensos induzidos por L-NAME, submetidos ao treinamento físico resistido (TR);

- Verificar a existência de remodelamento vascular em anéis de artéria mesentérica superior de ratos hipertensos induzidos por L-NAME, submetidos ao treinamento físico resistido (TR).

4 RESULTADOS

Research article

Treinamento Resistido Controla a Pressão Arterial de Ratos Hipertensos Induzidos por L-NAME

Resistance Training controls arterial blood pressure from L-NAME induced hypertensive rats

Título abreviado: Treinamento resistido e ratos hipertensos.

Quantidade Total de Palavras: 4.440.

Autor de Correspondência: Márcio Roberto Viana Santos, Ph.D., Departamento de Fisiologia, Universidade Federal de Sergipe, São Cristovão, Sergipe, Brasil. Av. Marechal Rondon s/n. Roza Elze, São Cristovão, Sergipe, Brasil. Telefone: 55 79 21056842. FAX: 55 79 21056474. E-mail:marcio@infonet.com.br

ABSTRACT

Background: Arterial hypertension (AH) is a multifactorial chronic syndrome, caused by either congenital or acquired factors such as physical inactivity.

Objective: To evaluate the effects of Resistance Training (RT) in arterial blood pressure, and in vascular reactivity and morphology of hypertensive rats induced by L-NAME.

Methods: Male Wistar rats (200 – 250 g) were allocated into one of the following groups: Sedentary Normotensive (SN), Sedentary Hypertensive (SH) and Trained Hypertensive (TH) groups. To induce hypertension, L-NAME (40 mg/Kg) was given in the drinking water during 4 weeks. Mean arterial pressure (MAP) was evaluated before and after the RT. RT was performed with 50% of 1RM, 3 sets of 10 repetitions, 3 times for week, over 4 weeks. Superior mesenteric artery rings were obtained in order to establish concentration-response curves to sodium nitroprusside (SNP; 10^{-8} – 10^{-4} M) and phenylephrine (PHE; 10^{-8} – 10^{-3} M) as well for histological and stereological analysis.

Results: No changes in weight gain were observed at the end of experimental period. Resistance training inhibited the increase in mean, systolic and diastolic arterial pressures. Significant differences were not observed in Rmax (maximal response) and pD_2 (potency) for SNP and PHE between SH and TH groups. Arteries demonstrated normal intima, media and adventitia layers in all groups. Stereological analysis demonstrated no significant difference in luminal, tunica media, and total areas of arteries in SH and TH groups when compared to SN. Wall-to-lumen ratio of SH arteries was significantly different compared to SN ($p < 0.05$), however, not different to TH.

Conclusions: Thus, it can be concluded that the RT, under the conditions in this study, was able to control blood pressure. This appears to involve a vasoconstrictor regulation mechanism and maintenance of luminal diameter in L-NAME induced hypertensive rats.

Keywords: resistance training; arterial hypertension; vasodilatation; morphology

1. Introduction

Arterial hypertension (AH) is a multifactorial chronic syndrome¹, caused by either congenital or acquired factors such as physical inactivity². Its treatment involves pharmacological and non-pharmacological methods³. Among non-pharmacological methods, physical training (PT) has been one of the most important interventions indicated for preventing or controlling AH^{4,5}.

There is a positive relationship between hypertension and sedentary lifestyle, demonstrating the great importance of chronic PT in the control of normal levels of blood pressure⁶.

However, according to Pollock et al⁷, there is a great fear about the prescription and implementation of resistance training (RT), because of the possibility of brain vascular or cardiac events. In the other hand, Ciolac and Guimarães⁸ indicate that there is no justification to fear RT implementation, in as much negative effects on blood pressure before the execution of RT have been observed.

Positive effects of chronic RT such as increased tone in skeletal muscle, inhibition of risk factors and prevention of obesity were also found⁹. Studies suggest the adoption of a moderate strength training asserting not demonstrate the effect of chronically increased BP¹⁰. Besides, RT reduces blood pressure and can provide health benefits in animals^{11,12}. However, the cardiovascular effects induced by RT in hypertensive rats are not well documented in the literature. Thus the purpose of the present study was to determine the effects of RT on arterial blood pressure, vascular reactivity and morphology of L-NAME hypertensive rats.

2. Materials and methods

2.1 Animals

Thirty Male Wistar rats (200 - 250 g) were obtained from the breeding colony at the Sergipe Federal University. Animals were housed in number of 4 animals per cage under conditions of controlled temperature (22 ± 2 °C) and light-dark cycle of 12 hours, food and water were provided *ad libitum*. The animals received filtered water and fed with rodent specific (Labina, Purina ®, Paulínia-SP, Brazil). All procedures described in the present work were approved by the Animal Research Ethics Committee of the Sergipe Federal University, Brazil (Protocol number 02/2010). Animals were arranged into 3 groups with 10 animals each: sedentary normotensive (SN), sedentary hypertensive (SH) and training hypertensive (TH). SN and SH groups were kept in their cages without exposure to RT, while animals in TH group were subjected to 4 weeks of RT.

2.2 Drugs

Acetylcholine chloride (ACh), L-phenylephrine (Phe), N ω -nitro-L-arginine methyl ester hydrochloride (L-NAME) and sodium nitroprusside (SNP) were applied in this study, all from SIGMA-Aldrich (St. Louis, Missouri, USA)

2.3 Blood pressure measurements

Mean, systolic and diastolic blood pressures were determined by tail cuff method (LETICA, LE5002, Barcelona, Spain). Animals were placed in a heated chamber at a temperature of 38 – 40 °C for 10 min and from each animal, blood pressure values (10-15) were recorded.

2.4 Hypertension Induction and maintenance

During the induction period, the animals were given L-NAME in drinking water at a concentration of 0.4 mg/ml to account for a daily intake of 40 mg/kg¹³ for 4 weeks¹⁴. During the experimental period, HA was maintained by the administration of L-NAME

dissolved in water to accumulate a daily intake of 25 mg/Kg for over 4 weeks. The concentration of L-NAME was daily adjusted for water consumption and total weight of the animals in each cage.

2.5 Training Protocol

RT was fulfilled in a squat-training apparatus following a model adapted from Tamaki et al¹⁵. Animals of TH, after 1 week of adaptation, were trained by 3 sets of 10 repetitions with a 60s resting period at 50% training load set by one repetition maximum test (1RM), 3 times a week. The training load and intensity were adjusted every 2 weeks through a new 1RM.

Parameters of electrical stimulation were fulfilled as described by Barauna et al¹⁶ and Pinter et al¹⁷. Animals were encouraged to perform the series through the application of electrical stimulation (20 V, 0.3 s duration, 3 s intervals) by electrodes (ValuTrode, Model CF3200, Axelgaard, Fallbrook, CA, USA) settled at the tail and connected to an electro stimulator (BIOSET, Physiotonus Four, Model 3050, Rio Claro, SP, Brazil).

2.6 In vitro studies

After animal sacrifice the superior mesenteric artery was removed, cleaned from connective and fat tissues and sectioned into rings (1–2 mm). Rings were suspended by fine stainless hooks connected to a force transducer (Letica, Model TRI210; Barcelona, Spain) with cotton threads in organ baths containing 10 ml Tyrode's solution (Composition in mM: NaCl 158.3, KCl 4.0, CaCl₂ 2.0, NaHCO₃ 10.0, C₆H₁₂O₆ 5.6, MgCl₂ 1.05 and NaH₂PO₄ 0.42). This solution was continually gassed with carbogen (95% O₂ and 5% CO₂) and maintained at 37 °C under a resting tension of 0.75 g for 60 min (stabilization period). During this time, the nutrient solution was changed every 15 minutes to prevent the interference of metabolites¹⁸. Isometric tension was recorded through the force transducer (TRI210, Letica, Barcelona, Spain) coupled to an amplifier-recorder (BD-01, AVS, SP, Brazil).

When necessary, endothelium was removed by gently rubbing the intimal surface of the vessels with a fine stainless wire and its functionality was assessed by the ability of ACh (1 µM) to induce more than 75% relaxation of Phe (1 µM) tonus. The

absence of relaxation to ACh was taken as evidence that the rings were functionally denuded of endothelium¹⁹. Changes in vascular reactivity were assessed by obtaining concentration-response curves for the contractile agents Phe (10^{-8} - 10^{-3} M), an α_1 -adrenergic agonist; and the relaxant agent SNP (10^{-9} - 10^{-4} M), a donor nitric oxide (NO). Relaxing agents were tested on rings pre-contracted with Phe (1 μ M).

2.7 Histological examination of tissues

Three rings of each artery were immersed in a 4% paraformaldehyde in phosphate buffered saline (PBS) 0.1 M pH 7.4 and kept at 4 °C for 24 hours. Rings were rinsed in distilled water and kept in 70% ethanol for 12 hours and followed to standard histological protocol.

Sections of 5-6 μ m thickness were obtained using a microtome and mounted on slides coated with gelatin. For morphological analysis, sections were stained with hematoxylin and eosin (H.E) for further observation in bright field microscopy.

Arterial stereological analysis was performed by using a test-area comprising a system of equidistant points with a total of 1000 μm^2 performed in the Image J program. Two random and non-consecutive sections of each arterial ring (04 animals per group) were analyzed by overlaying images of test-area and arterial section. The number of total points fall in go the area of interest was estimated. A periphery to the center direction was considered including artery lumen and arterial wall (intima and tunica media). Adventitia layer was discarded, because there was incongruity in the definition of the limits to the supportive adjacent tissue. Thus, it was estimated that the total sectional area of the artery, the sectional area of the lumen of the vessel and the sectional area of the arterial wall, allowing the calculation of density areas of the arterial lumen and arterial wall over the full reference.

2.8 Statistical analysis

Values are expressed as mean \pm standard error of mean (SEM). The potency of the *in vitro* experiments were expressed in pD_2 values and calculated by the negative logarithm of EC_{50} (effective concentration able to induce 50% of maximal response) obtained by nonlinear regression of concentration-response curves. When necessary, the Student T *test* and one-way analysis of variance (ANOVA) followed by Bonferroni post-test were performed to evaluate the significance of differences between means. Values were considered statistically significant when $p < 0.05$. For all these procedures we used the statistical program Graph Pad Prism TM version 3.02 (Graph Pad Software, San Diego, CA, USA).

Financial Support:

This work was supported by grants from CNPq, CAPES, FAPITEC-SE, Ministério da Saúde, SES/SE, Brazil.

3. Results

3.1 Effects of treatment with L-NAME in body weight and on blood pressure during the induction period

L-NAME-treated rats appeared generally healthy and without gained weight regarding untreated rats, both at the start ($p = 0.2115$) and after ($p = 0.2682$) of the induction period of arterial hypertension. The MAP, SBP and DBP were significantly elevated in L-NAME group ($p < 0.001$). There was no significant elevation of blood pressure levels in the untreated group (control). (Table 1)

3.2 Effects of resistance training in body weight and blood pressure values in L-NAME induced hypertensive rats

There was no significant difference in body weight of the SH group regarding SN and TH group regarding SH group before and after the training protocol. The increasing of MAP and DBP were maintained in L-NAME treated group when compared with SN group during the experimental period. Before the training protocol there were no significant differences in MAP, SBP and DBP between the TH and SH groups. After four weeks of training, the MAP in TH group was significantly ($p < 0.01$) lower than in SH group. Similar results were found for SBP ($p < 0.01$) and DBP ($p < 0.01$) (Table 2).

3.3 Effect of resistance training on the response to phenylephrine

Phenylephrine was able to induce contraction in the rings from all groups. The concentration-response curve to phenylephrine was significantly shifted to the left in the SH group ($pD_2 = 5.35 \pm 0.07$, $n=9$) in relation to the SN group ($pD_2 = 4.36 \pm 0.04$, $n=6$), without difference in R_{max} . This increasing in the potency was significantly reverted in TH group, since its concentration-response curve to phenylephrine was significantly ($p < 0.001$) shifted to the right ($pD_2 = 4.36 \pm 0.10$, $n=9$) than compared to SH ($pD_2 = 5.35 \pm 0.07$, $n=9$), without difference in R_{max} (Fig. 1).

3.4 Effect of resistance training on the response to sodium nitroprusside

Fig. 2 shows the relaxation induced by SNP in arterial rings from all groups. The concentration-response curve to SNP was significantly ($p < 0.05$) shifted to the right in the SH group ($pD_2 = 4.85 \pm 0.14$; $n = 3$) in relation to the SN group ($pD_2 = 6.18 \pm 0.13$; $n = 3$), without difference in R_{max} . This decreasing in the potency was partially reverted in TH group, since its concentration-response curve to SNP was significantly ($p < 0.01$) shifted to the left ($pD_2 = 5.42 \pm 0.06$; $n = 3$) than compared to SH ($pD_2 = 4.85 \pm 0.14$; $n = 3$). Furthermore, the R_{max} of TH group was significantly ($p < 0.05$) bigger than SH group.

3.5 Effect of resistance training on the vascular morphology

Analysis of arterial segments demonstrated standard arrangement for intima, media and adventitia in all groups (NS, SH, TH) (Fig. 3 A-D). Endothelium in the tunica intima consisted of simple squamous epithelial tissue (Fig. 3B), supported by loose connective tissues cattered in the sub endothelial layer, followed by the internal elastic membrane that separates the tunica intima of the tunica media. In the tunica media, there were concentric layers of smooth muscle fibers intermingled with elastic fibers (Fig. 3B). It was also noted the presence of the external elastic membrane, that delimits the tunica media of the tunica adventitia. The tunica adventitia was constituted by loose connective tissue (Fig. 3B) with collagen and elastic fibers, blood vessels and sparses fat cells.

Stereological results demonstrated no significant difference in the lumen, tunica media and the total area of the arteries of SH and TH groups in relation to SN group. The wall to lumen ratio of the arteries of SH group ($p < 0.05$) was significantly different from SN group (Table 3 and Fig. 4).

4. Discussion

The main purpose of this study was to evaluate the cardiovascular effects promoted by RT in L-NAME hypertensive rats. The current study showed that the RT is effective in controlling blood pressure levels in L-NAME hypertensive rats, possibly by changing the α_1 -adrenergic receptor sensibility.

It is well established in the literature that the synthesis and the availability of nitric oxide (NO) by endothelial cells play an important role in vasorelaxation and, thus contributes for the modulation of vascular tone. Furthermore, NO has been identified as an important agent in the proliferation of smooth muscle cells²⁰.

It is related also that the chronic inhibition of NO synthesis by L-NAME, and consequently decreased availability of NO, causes an increasing in arterial blood pressure^{21,22}, reduces the arterial internal diameter, increases response to components of the endothelium-derived contracting factors and increases peripheral resistance¹³ and causes vascular remodeling and endothelial dysfunction²¹. Because this, the L-NAME-induced hypertension method has been used as a reliable model for morphological and functional studies of the cardiovascular system.

In our study, the L-NAME was able to induce hypertension and this effect was reduced in the trained animals. Furthermore, L-NAME or RT was not able to alter weight gain of the animals. This result is agreement with that found by Barauna et al¹⁶, which observed a reduction of 14% in DBP and 13% in MAP of normotensive rats, and Ribeiro et al²¹, which demonstrated that RT during 4 weeks did not alter weight gain of animals.

There is evidence that both acute and chronic physical training significantly reduce blood pressure in humans^{23,24} and in hypertensive rats¹¹, but little is known about the mechanisms involved in this reduction²⁵

Reports in the literature indicate that the physical training has a very strong relationship with vascular function being able to modify the structure and function of vascular cells²⁶. Studies suggest that the PT increases blood flow and therefore the stress on the vascular wall, providing an increase in endothelium-derived NO production, thereby improving the vasodilator response^{27,28}.

Therefore, in order to understand better the possible mechanism involved in blood arterial pressure control promoted by RT in L-NAME hypertensive rats, we investigate the effects of RT on vascular reactivity of these animals.

Firstly, we evaluated the contractile vascular responsivity for Phe, an α_1 -adrenergic agonist. The results showed that the sensitivity of α_1 -adrenergic receptor was significantly increased in L-NAME hypertensive rats. Similar results were also found by Sekiguchi et al²⁹, (2001) that demonstrated an increase in the effects for PHE in different vascular beds from animals trained with forced swimming.

Interestingly in our study, the Phe effect on arterial rings from L-NAME hypertensive rats treated with RT was reduced. It related that the RT is able to induce adjustment in function of the distribution of blood flow³⁰. Furthermore, according to Convertino³¹, changes in the sensitivity of these receptors may be primarily dependent on the intensity, duration and frequency of the exercise. Although more experiments are needed to clarify the mechanisms by which RT promotes vascular changes, this study may suggest that the changes caused by the RT on the hemodynamic of trained animals could be related to a reduced sensitivity of adrenergic receptors.

For evaluating the relaxant vascular responsivity, we use the SNP, a NO donors and that mimics an endogenous response related to the NO. This set of experiments revealed that the sensitivity of the NO pathway was significantly decreased in L-NAME hypertensive rats and the RT was able to partially reverse this effect. Packer³² demonstrated that the block of NO production, such as occurs when using L-NAME, reduces the eNOS expression. Furthermore, is related also that the endothelium-derived constricting factor (EDCF) may have its output increased in the presence of L-NAME in peripheral arteries²².

The wall to lumen ratio of the arteries is increased due to rearrangement of the medial layer of the vessel lumen³³. Our results showed increase of the wall to lumen ratio of the arteries of SH group, but the RT protocol used did not cause significant changes in the reduction of this ratio³⁴. found a similar result to show that aerobic training at 50% intensity in SHR decreased MAP and the wall to lumen ratio of the arteries when compared to the sedentary group, anaerobic training making the possibility of antihypertensive therapy. This reinforces the importance of studies on the effects of RT as a preventive or recuperative therapy of hypertension, because it shows not only effective in controlling blood pressure but also in protecting vascular changes in the model of hypertension L-NAME-induced.

In conclusion, resistance training under the tested conditions in this study, was able to control blood pressure. This effect appears to involve a mechanism that

involves vasoconstrictor regulation and maintenance of the luminal diameter in L-NAME induced hypertensive rats.

Acknowledgements

This work was supported by CNPq and FAPITEC, Brazil

References

1. Péres DS, Magna JM, Viana LA. Arterial hypertension patients: attitudes, beliefs, perceptions, thoughts and practices. *Rev Saude Publica*. 2003; 37(5): 635-42.
2. Zago AS, Zanesco A. Óxido nítrico, doenças cardiovasculares e exercício físico. *Arq Bras Cardiol*. 2006; 87(6): 264-70.
3. Mahfoud F, Himmel F, Ukena C, Schunkert H, Böhm M, Weil J. Treatment strategies for resistant arterial hypertension. *Dtsch Arztebl Int*. 2011; 108 (43): 725-31
4. Negrão CE, Rondon MUPB. Exercício Físico, hipertensão e controle barorreflexo da pressão arterial. *Rev Bras Hipertens*. 2001; 8: 89-95
5. Monteiro M de F, Sobral Filho DC. Exercício físico e o controle da pressão arterial. *Rev Bras Med Esporte*. 2004; 10(6): 513-6.
6. Fagard RH, Cornelissen VA. Effect of exercise on blood pressure control in hypertensive patients. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2007; 14(1):12-7.
7. Pollock ML, Franklin BA, Balady GJ, Chaitman BL, Fleg JL, Fletcher B, et al. AHA Science Advisory. Resistance exercise in individuals with and without cardiovascular disease: benefits, rationale, safety, and prescription: An advisory from the Committee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention, Council on Clinical Cardiology, American Heart Association; Position paper endorsed by the American College of Sports Medicine. *Circulation*. 2000; 22, 101(7): 828-33.
8. Ciolac EG, Guimarães GV. Importância do exercício resistido para o idoso. *Rev Soc Cardiol Est São Paulo*. 2002; 12: S15-26.
9. Ciolac EG, Guimarães GV. Exercício físico e síndrome metabólica. *Rev Bras Med Esporte*. 2004; 10(4): 319-324.
10. Sharman JE, Stowasser M. Australian association for exercise and sports science position statement on exercise and hypertension. *J Sci Med Sport*. 2009; 12(2): 252-7.
11. Faria T de O, Targueta GP, Angeli JK, Almeida EA, Stefanon I, Vassallo DV, et al. Acute resistance exercise reduces blood pressure and vascular reactivity, and increases endothelium-dependent relaxation in spontaneously hypertensive rats. *Eur J Appl Physiol*. 2010; 110(2): 359-66.
12. Umpierre D, Stein R. Hemodynamic and vascular effects of resistance training: implications for cardiovascular disease. *Arq Bras Cardiol*. 2007; 89(4): 256-62.

13. Paulis L, Pechanova O, Zicha J, Barta A, Gardlik R, Celec P, et al. Melatonin interactions with blood pressure and vascular function during L-NAME-induced hypertension. *J Pineal Res.* 2010; 48(2):102-8.
14. Afkir S, Nguelefack TB, Aziz M, Zoheir J, Cuisinaud G, Bnouham M, et al. *Arbutus unedo* prevents cardiovascular and morphological alterations in L-NAME-induced hypertensive rats Part I: cardiovascular and renal hemodynamic effects of *Arbutus unedo* in L-NAME-induced hypertensive rats. *J Ethnopharmacol.* 2008; 116(2): 288-95.
15. Tamaki T, Uchiyama S, Nakano S. A weight-lifting exercise model for inducing hypertrophy in the hindlimb muscles of rats. *Med Sci Sports Exerc.* 1992; 24(8): 881-6.
16. Barauna VG, Batista ML Jr, Costa Rosa LF, Casarini DE, Krieger JE, Oliveira EM. Cardiovascular adaptations in rats submitted to a resistance-training model. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2005; 32(4): 249-54.
17. Pinter R, Padilha AS, de Oliveira EM, Vassallo DV, Fúcio Lizardo JH. Cardiovascular adaptive responses in rats submitted to moderate resistance training. *Eur J Appl Physiol.* 2008 103(5): 605-13.
18. Altura BM, Altura BT. Calcium content and force of drug-induced contractions of arterial muscle during recovery in vitro. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1970; 135(3): 739-44.
19. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature.* 1980; 288(5789): 373-6.
20. Saravanakumar M, Raja B. Veratric acid, a phenolic acid attenuates blood pressure and oxidative stress in L-NAME induced hypertensive rats. *Eur J Pharmacol.* 2011; 671(1-3): 87-94.
21. Ribeiro MO, Antunes E, de Nucci G, Lovisollo SM, Zatz R. Chronic inhibition of nitric oxide synthesis. A new model of arterial hypertension. *Hypertension.* 1992; 20(3): 298-303.
22. Paulis L, Zicha J, Kunes J, Hojna S, Behuliak M, Celec P, et al. Regression of L-NAME-induced hypertension: the role of nitric oxide and endothelium-derived constricting factor. *Hypertens Res.* 2008; 31(4): 793-803.
23. Mediano MFF, Paravidino V, Simão R, Pontes FL, Polito MD. Comportamento subagudo da pressão arterial após o treinamento de força em hipertensos controlados. *Rev. Bras Med. Esporte.* 2005; 11(6): 337-340.
24. Monteiro HL, Rolim LMC, Squinca DA, Silva FC, Ticianeli CCC, Amaral SL. Efetividade de um programa de exercício no condicionamento físico, perfil

metabólico e pressão arterial de pacientes hipertensos. *Rev. Bras Med. Esporte.* 2007; 13(2): 107-12.

25. Rondon MUPB, Laterza MC, Zamo-Roth FS, Brum PC, Krieger EM. Hipertensão arterial e exercício físico aeróbico. In: Negrão CN, Barreto ACP. *Cardiologia do exercício do atleta ao cardiopata*, 3. ed, cap. 20, p. 450-469, Manole, Baurueri, SP, 2010.

26. Whyte JJ, Laughlin MH. The effects of acute and chronic exercise on the vasculature. *Acta Physiol (Oxf)*. 2010; 199(4): 441-50.

27. Higashi Y, Sasaki S, Kurisu S, Yoshimizu A, Sasaki N, Matsuura H, Kajiyama G, Oshima T. Regular aerobic exercise augments endothelium-dependent vascular relaxation in normotensive as well as hypertensive subjects: role of endothelium-derived nitric oxide. *Circulation*. 1999; 100(11): 1194-202.

28. McAllister RM, Newcomer SC, Laughlin MH. Vascular nitric oxide: effects of exercise training in animals. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2008; 33(1):173-8.

29. Sekiguchi F. Hypertension and impairment of endothelium-dependent relaxation of arteries from spontaneously hypertensive and L-NAME treated wistar rats. *J. Smooth Muscle*. 2001; 37(2): 67-9.

30. Chies AB, Oliveira AM, Pereira FC, Andrade CR, Corrêa FM. Phenylephrine-induced vasoconstriction of the rat superior mesenteric artery is decreased after repeated swimming. *J Smooth Muscle Res*. 2004; 40(6):249-58.

31. Convertino, VA. Evidence for altered alpha-adrenoreceptor responsiveness after a single bout of maximal exercise. *J Appl. Physiol*. 2003; 95: 192-8.

32. Packer CS. Soluble guanylatecyclase (sGC) down-regulation by abnormal extracellular matrix proteins as a novel mechanism in vascular dysfunction: Implications in metabolic syndrome. *Cardiovasc Res*. 2006; 69(2): 302-3.

33. Mulvany MJ. Vascular remodelling in hypertension. *Eur Heart J*. 1993; 14 Suppl C:2-4.

34. Melo RM, Martinho E Jr, Michelini LC. Training-induced, pressure-lowering effect in SHR: wide effects on circulatory profile of exercised and nonexercised muscles. *Hypertension*. 2003; 42(4): 851-7.

Figure captions

Fig. 1 - Concentration-response curves for phenylephrine (10^{-8} – 10^{-3} M) in rings isolated from the superior mesenteric artery without functional endothelium. The rings were obtained from sedentary normotensive (SN) $n = 5$, sedentary hypertensive (SH) $n = 5$ and trained hypertensive (TH) $n = 11$ group. The bars indicate the means \pm SEM of R_{max} (g) of the Phe-induced contractions (B). Data represent the mean \pm SEM. Statistical differences were determined by the one-way ANOVA followed by the Bonferroni post-test.

Fig. 2 - Concentration-response curves for sodium nitroprusside (SNP, 10^{-9} – 10^{-4} M) in rings isolated from the superior mesenteric artery without functional endothelium and the pre-contracted with Phe ($1\mu\text{M}$). The rings were obtained from sedentary normotensive (SN) $n = 3$, sedentary hypertensive (SH) $n = 3$ and trained hypertensive (TH) $n = 3$ group. Data represent the mean \pm SEM. Statistical differences were determined by the one-way ANOVA followed by the Bonferroni post-test.

Fig. 3 - Representative photomicrographs of superior mesenteric arteries in the normotensive group (A and B), sedentary hypertensive (C) and trained hypertensive (D). **[B]**: Detail of the artery in which it is possible to visualize the lumen (LU), the tunica intima (TI), tunica media (TM) and tunica adventitia (TA). In the TI is possible to visualize the endothelium (detail, arrow) and the internal elastic lamina (+). A TM is composed of smooth muscle (*) and elastic fibers (arrowheads). In the TA there is the loose connective tissue. Sections of paraffin, HE. Bar: $100\mu\text{m}$ (A, C, D), $30\mu\text{m}$ (B), $10\mu\text{m}$ (detail B).

Fig. 4: Ratio wall-to-lumen in the arteries of animals in sedentary normotensive (SN), sedentary hypertensive (SH) and trained hypertensive (TH). Data presented as mean \pm SEM. * $p < 0.05$.

Table 1 - Body weight and mean (MAP), systolic (SBP) and diastolic (DBP) arterial pressures of rats at baseline (week 0) and end (week 4) of the induction period by L-NAME induced arterial hypertension in animals the control and L-NAME groups

GROUP (N)	WEEK	WEIGHT (g)	Δ WEIGHT (g)	MAP (mmHg)	SBP (mmHg)	DBP (mmHg)
CONTROL (6)	0	254.3 \pm 2.9		108.8 \pm 1.7	125.8 \pm 1.9	101.0 \pm 1.7
	4	289.0 \pm 4.8	34.7 \pm 11.1	108.2 \pm 2.0	131.5 \pm 2.2	97.6 \pm 2.5
L-NAME (10)	0	249.2 \pm 2.4		117.3 \pm 1.0	135.9 \pm 1.3	108.5 \pm 1.0
	4	283.9 \pm 1.8	34.7 \pm 6.1	142.0 \pm 0.2***	157.9 \pm 0.3***	132.6 \pm 0.6***

N - number of animals. The results were expressed as mean \pm SEM. Statistical differences between means were determined by unpaired Student's t test *p<0.05, **p <0.01 and ***p <0.001.

Table 2 - Body weight and mean (MAP), systolic (SBP) and diastolic (DBP) arterial pressures of rats at baseline (week 0) and end (week 4) of the experimental period in animals of the sedentary normotensive (SN), sedentary hypertensive (SH) and trained hypertensive (TH) groups.

GROUP (N)	WEEK	WEIGHT (g)	Δ WEIGHT (g)	MAP (mmHg)	SBP (mmHg)	DBP (mmHg)
SN (6)	0	289.0 \pm 12.0	36.7 \pm 3.9	108.5 \pm 5.1	131.5 \pm 5.4	97.6 \pm 6.3
	4	325.2 \pm 12.1		121.7 \pm 4.8	146.5 \pm 6.5	110.1 \pm 5.4
SH (3)	0	280.7 \pm 9.8	34.7 \pm 6.2	135.9 \pm 1.2**	149.8 \pm 1.8	129.5 \pm 0.9**
	4	315.3 \pm 12.5		143.2 \pm 1.5*	157.7 \pm 1.6	136.7 \pm 1.7*
TH (3)	0	297.3 \pm 7.3	19.3 \pm 14.2	137.8 \pm 1.8	156.5 \pm 3.4	128.7 \pm 4.5
	4	316.6 \pm 15.0		132.7 \pm 1.8 [†]	150.8 \pm 0.4 [†]	124.3 \pm 2.5 [†]

N - number of animals; The results were expressed as mean \pm SEM; Statistical differences between means were determined by one way ANOVA with Bonferroni post-hoc test *p <0.05; ** p<0.01 vs. SN, and [#]p < 0.05 vs. SH.

Table 3 - Lumen, wall and total areas (μm^2) of the arteries of animals in sedentary normotensive (SN), sedentary hypertensive (SH) and trained hypertensive (TH).

GROUP (N)	LUMEN AREA (μm^2)	WALL AREA (μm^2)	TOTAL AREA (μm^2)	RATIO WALL-TO-LUMEN
SN (4)	124125 \pm 11538	99625 \pm 8730	223750 \pm 15421	0.77 \pm 0.08
SH (4)	74375 \pm 8285	90875 \pm 7703	165250 \pm 15336	1.32 \pm 0.08*
TH (4)	119750 \pm 31886	113625 \pm 17814	133375 \pm 49242	1.11 \pm 0.17

N - number of animals; The results were expressed as mean \pm SEM; *p <0.05 vs. SN group.

Fig. 1

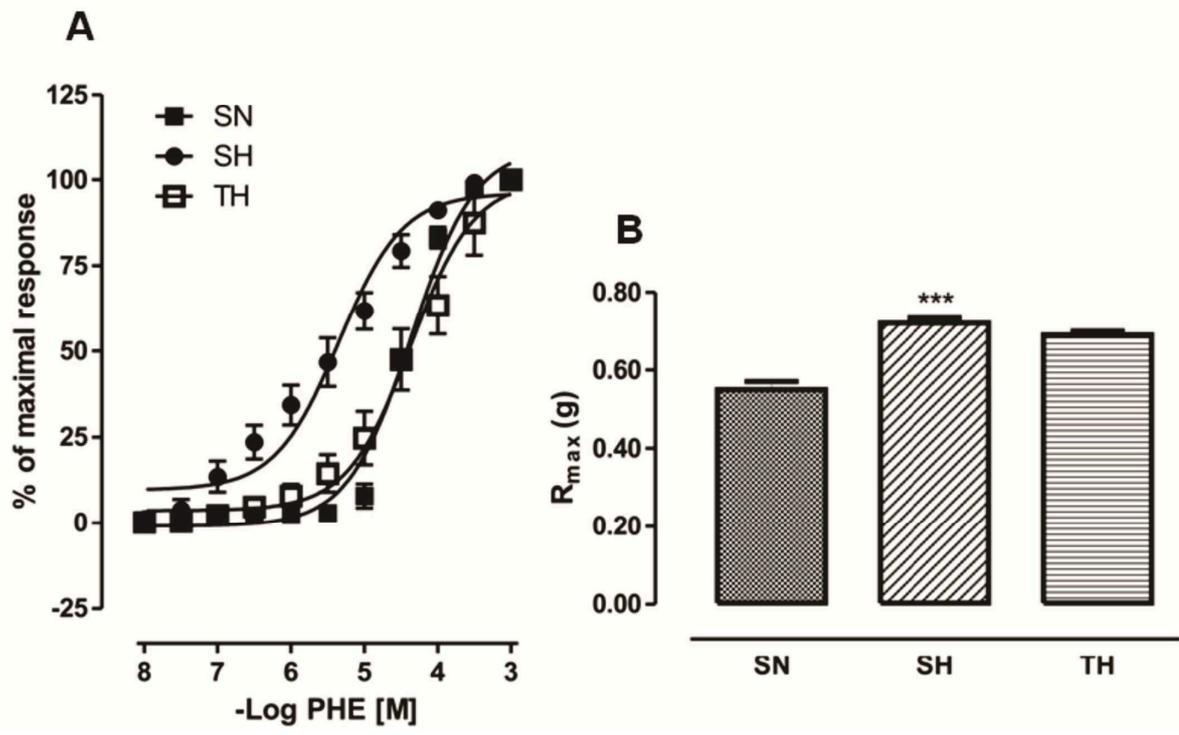


Fig. 2

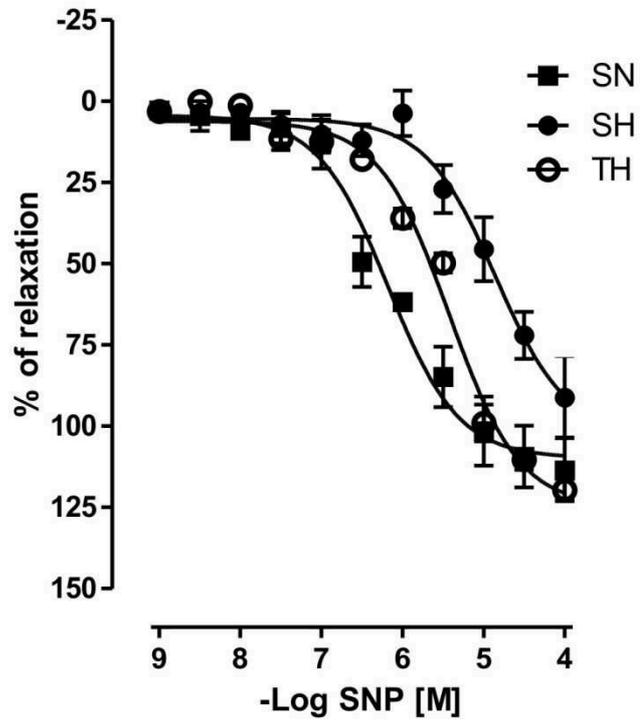


Fig. 3

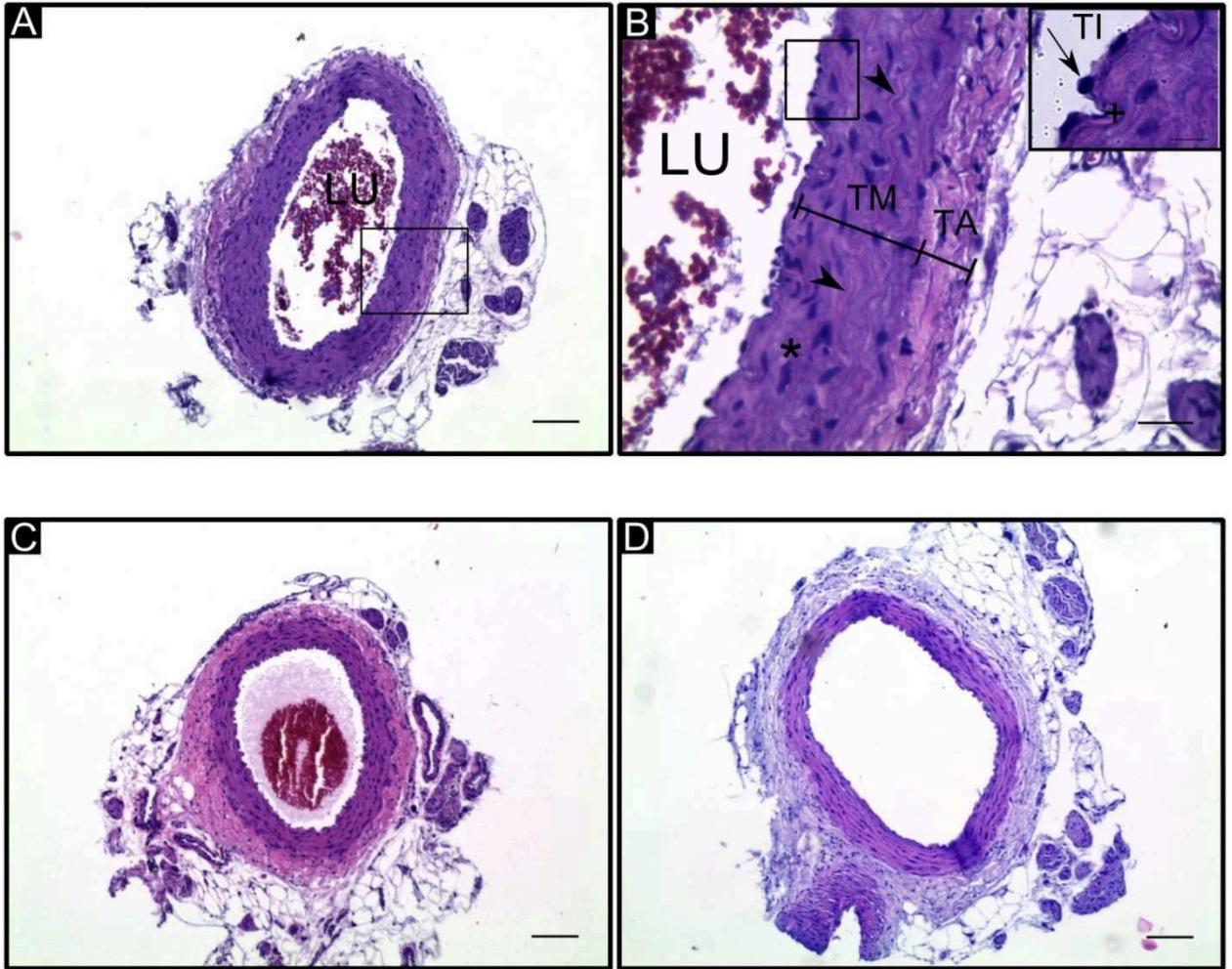
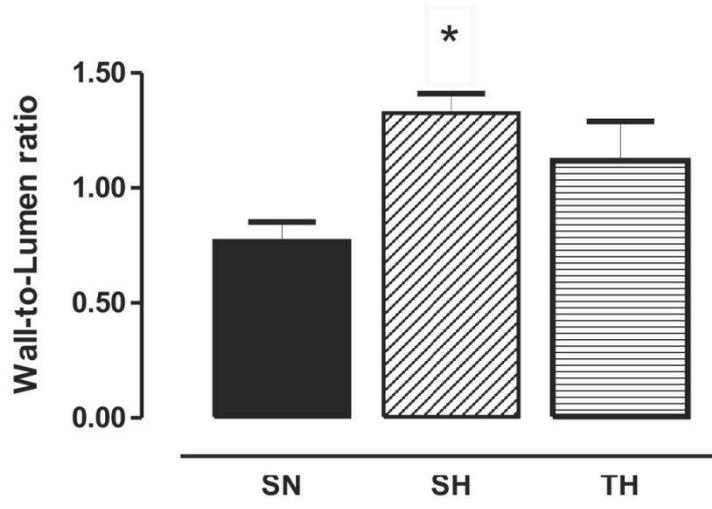


Fig. 4



5 CONCLUSÃO

Estes resultados indicam que o treinamento físico resistido é capaz de prevenir o aumento da pressão arterial por mecanismos independentes de óxido nítrico, possivelmente, pela regulação de mecanismo vasoconstrictor.

Sob condições de supressão da enzima óxido nítrico sintase, o treinamento físico resistido foi capaz de manter a estrutura vascular, através da manutenção do diâmetro luminal, porém não a função na artéria mesentérica, pela via de sinalização do óxido nítrico, demonstrando a importância da modulação da via do óxido nítrico para uma ação mais eficaz do treinamento físico resistido como terapia anti-hipertensiva.

Este estudo pode contribuir para o andamento das pesquisas que buscam terapias anti-hipertensivas eficazes.

6 PERSPECTIVAS

- Usar animais SHR ou eNOS Knockout para diminuir a mortalidade encontrada durante o período de indução.
- Verificar a reatividade na artéria aorta.
- Verificar a expressão enzimática, receptores e canais de diferentes locais anatômicos.
- Realizar a medição da PA durante o exercício através de canulação.

REFERÊNCIAS

- Afkir S, Nguelefack TB, Aziz M, Zoheir J, Cuisinaud G, Bnouham M, et al. Arbutus unedo prevents cardiovascular and morphological alterations in L-NAME-induced hypertensive rats Part I: cardiovascular and renal hemodynamic effects of Arbutus unedo in L-NAME-induced hypertensive rats. *J Ethnopharmacol.* 2008; 116(2): 288-95
- Altura BM, Altura BT. Calcium content and force of drug-induced contractions of arterial muscle during recovery in vitro. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1970; 135(3): 739-44
- Appel LJ, Brands MW, Daniels SR, Karanja N, Elmer PJ, Sacks FM; American Heart Association. Dietary approaches to prevent and treat hypertension: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension.* 2006; 47(2):296-308
- Araújo CGS, *Fisiologia do exercício físico e hipertensão arterial. Uma breve introdução.* Revista Hipertensão, 2001
- Barauna VG, Batista ML Jr, Costa Rosa LF, Casarini DE, Krieger JE, Oliveira EM. Cardiovascular adaptations in rats submitted to a resistance-training model. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2005; 32(4): 249-54
- Bernardo WM, Jatene FB, Demarchi LMMF, Capelozzi VL, Pazetti R, Rivero Dolores HRF et al. Análise da remodelação vascular na isquemia pulmonar experimental, nas fases aguda e crônica. *J. bras. pneumol.* 2005; 31(1): 25-33
- Bernátová I, Kopincová J, Púzserová A, Janega P, Babál P. Chronic low-dose L-NAME treatment increases nitric oxide production and vasorelaxation in normotensive rats. *Physiol Res.* 2007; 56 Suppl 2:S17-24
- Biancardi VC, Bergamaschi CT, Lopes OU, Campos RR. Sympathetic activation in rats with L-NAME-induced hypertension. *Braz J Med Biol Res.* 2007; 40(3):401-8
- Boonprasert K, Ruengweerayut R, Satarug S, Na-Bangchang K. Study on the association between environmental cadmium exposure, cytochrome P450-mediated 20-HETE, heme-oxygenase-1 polymorphism and hypertension in Thai population residing in a malaria endemic areas with cadmium pollution. *Environ Toxicol Pharmacol.* 2011; 31(3):416-26
- Braith RW, Welsch MA, Feigenbaum MS, Kluess HA, Pepine CJ. Neuroendocrine activation in heart failure is modified by endurance exercise training. *J Am Coll Cardiol.* 1999; (4):1170-5
- Bremner AD. Antihypertensive medication and quality of life--silent treatment of a silent killer? *Cardiovasc Drugs Ther.* 2002; 16(4):353-64
- Chies AB, Oliveira AM, Pereira FC, Andrade CR, Corrêa FM. Phenylephrine-induced vasoconstriction of the rat superior mesenteric artery is decreased after repeated swimming. *J Smooth Muscle Res.* 2004; 40(6):249-58

Ciolac EG, Guimarães GV. Importância do exercício resistido para o idoso. *Rev Soc Cardiol Est São Paulo*. 2002; 12: S15-26

Ciolac EG, Guimarães GV. Exercício físico e síndrome metabólica. *Rev Bras Med Esporte*. 2004; 10(4): 319-324

Convertino, VA. Evidence for altered alpha-adrenoreceptor responsiveness after a single bout of maximal exercise. *J Appl. Physiol*. 2003; 95: 192-8

Côté I, Grégoire JP, Moisan J. Health-related quality-of-life measurement in hypertension. A review of randomised controlled drug trials. *Pharmacoeconomics*. 2000; 18(5):435-50

Dahl LK, Heine M, Tassinari L. Role of genetic factors in susceptibility to experimental hypertension due to chronic excess salt ingestion. *Nature*. 1962; 194:480-2

Danaei G, Ding EL, Mozaffarian D, Taylor B, Rehm J, Murray CJ, Ezzati M. The preventable causes of death in the United States: comparative risk assessment of dietary, lifestyle, and metabolic risk factors. *PLoS Med*. 2009; 6(4):e1000058

Dell'acqua MCQ, Pessuto J, Bocchi SCM, Anjos RCPM. Comunicação da equipe multiprofissional e indivíduos portadores de hipertensão arterial. *Rev. latino-am. enfermagem*. 1997; 5(3): 43-48

Dornas WC, Silva ME. Animal models for the study of arterial hypertension. *J Biosci*. 2011; 36(4):731-7

Edwards KM, Wilson KL, Sadjja J, Ziegler MG, Mills PJ. Effects on blood pressure and autonomic nervous system function of a 12-week exercise or exercise plus DASH-diet intervention in individuals with elevated blood pressure. *Acta Physiol (Oxf)*. 2011; 203(3):343-50

Fagard RH, Cornelissen VA. Effect of exercise on blood pressure control in hypertensive patients.; *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2007; 14(1):12-7

Falcão LM, Guedes MVC, Silva LF. Portador de hipertensão arterial: compreensão fundamentada no Sistema Pessoal de Imogene King. *Rev. paul. Enferm*. 2006; 25(1):44-50

Faria T de O, Targueta GP, Angeli JK, Almeida EA, Stefanon I, Vassallo DV, et al. Acute resistance exercise reduces blood pressure and vascular reactivity, and increases endothelium-dependent relaxation in spontaneously hypertensive rats. *Eur J Appl Physiol*. 2010; 110(2): 359-66.

Félétou M. The Endothelium: Part 2: EDHF-Mediated Responses "The Classical Pathway". San Rafael (CA): Morgan & Claypool Life Sciences Publisher; 2011.

Ferreira SRG, Sarno F, Hipertensão arterial e obesidade: aspectos epidemiológicos. *Hipertensão*. 2009; 12(1):17-21

- Fujiwara H, Wake Y, Hashikawa-Hobara N, Makino K, Takatori S, Zamami Y, Kitamura Y, Kawasaki H. Endothelium-derived relaxing factor-mediated vasodilation in mouse mesenteric vascular beds. *J Pharmacol Sci.* 2012; 118(3):373-81
- Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature.* 1980; 288(5789): 373-6
- Gardiner SM, Kemp PA, Bennett T. Effects of NG-nitro-L-arginine methyl ester on vasodilator responses to adrenaline or BRL 38227 in conscious rats. *Br J Pharmacol.* 1991; 104(3):731-7
- Gerová M, Török J, Pecháková O, Matusková J. Rilmenidine prevents blood pressure increase in rats with compromised nitric oxide production. *Acta Pharmacol Sin.* 2004; 25(12):1640-6
- Green DJ, Maiorana A, O'Driscoll G, Taylor R. Effect of exercise training on endothelium-derived nitric oxide function in humans. *J Physiol.* 2004; 561(Pt 1):1-25
- Guzik TJ, Korb R, Adamek-Guzik T. Nitric oxide and superoxide in inflammation and immune regulation. *J Physiol Pharmacol.* 2003; 54(4):469-87
- Haskell WL, Lee IM, Pate RR, Powell KE, Blair SN, Franklin BA, Macera CA, Heath GW, Thompson PD, Bauman A; American College of Sports Medicine; American Heart Association. Physical activity and public health: updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Circulation.* 2007; 116(9):1081-93
- Heagerty AM, Aalkjaer C, Bund SJ, Korsgaard N, Mulvany MJ. Small artery structure in hypertension. Dual processes of remodeling and growth. *Hypertension.* 1993; 21(4):391-7
- Higashi Y, Sasaki S, Kurisu S, Yoshimizu A, Sasaki N, Matsuura H, Kajiyama G, Oshima T. Regular aerobic exercise augments endothelium-dependent vascular relaxation in normotensive as well as hypertensive subjects: role of endothelium-derived nitric oxide. *Circulation.* 1999; 100(11):1194-202
- Jatene FB, Bernardo WM. Isquemia pulmonar embólica: aspectos clínicos e experimentais. *Rev. Assoc. Med. Bras.* 2003; 49(3): 342-348
- Junqueira LC, Carneiro J. *Histologia Básica.* 10 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004.
- Levine B, Kalman J, Mayer L, Fillit HM, Packer M. Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure. *N Engl J Med.* 1990; 323(4):236-41
- Maeda S, Miyauchi T, Kakiyama T, Sugawara J, Iemitsu M, Irukayama-Tomobe Y, Murakami H, Kumagai Y, Kuno S, Matsuda M. Effects of exercise training of 8 weeks and detraining on plasma levels of endothelium-derived factors, endothelin-1 and nitric oxide, in healthy young humans. *Life Sci.* 2001; 69(9):1005-16

Mahfoud F, Himmel F, Ukena C, Schunkert H, Böhm M, Weil J. Treatment strategies for resistant arterial hypertension. *Dtsch Arztebl Int.* 2011; (43):725-31

McAllister RM, Newcomer SC, Laughlin MH. Vascular nitric oxide: effects of exercise training in animals. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2008; 33(1):173-8

Mediano MFF, Paravidino V, Simão R, Pontes FL, Polito MD. Comportamento subagudo da pressão arterial após o treinamento de força em hipertensos controlados. *Rev. Bras Med. Esporte.* 2005; 11(6): 337-340

Melo RM, Martinho E Jr, Michelini LC. Training-induced, pressure-lowering effect in SHR: wide effects on circulatory profile of exercised and nonexercised muscles. *Hypertension.* 2003; 42(4): 851-7

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Envelhecimento e saúde da pessoa idosa. *Cadernos de Atenção Básica.* Brasília, 19: 192, 2006

Misbach C, Gouni V, Tissier R, Trehiou-Sechi E, Petit AM, Carlos Sampedrano C, Pouchelon JL, Chetboul V. Echocardiographic and tissue Doppler imaging alterations associated with spontaneous canine systemic hypertension. *J Vet Intern Med.* 2011; 25(5):1025-35

Monteiro HL, Rolim LMC, Squinca DA, Silva FC, Ticianeli CCC, Amaral SL. Efetividade de um programa de exercício no condicionamento físico, perfil metabólico e pressão arterial de pacientes hipertensos. *Rev. Bras Med. Esporte.* 2007; 13(2): 107-12

Monteiro M de F, Sobral Filho DC. Exercício físico e o controle da pressão arterial. *Rev Bras Med Esporte.* 2004; 10(6): 513-6

Mulvany MJ. Determinants of vascular hemodynamic characteristics. *Hypertension.* 1984; 6(6 Pt 2):III13-8

Mulvany MJ. Vascular remodelling in hypertension. *Eur Heart J.* 1993; 14 Suppl C:2-4

Mulvany MJ. Vascular remodelling of resistance vessels: can we define this? *Cardiovasc Res.* 1999; 41(1):9-13

Nagase M, Shibata S, Yoshida S, Nagase T, Gotoda T, Fujita T. Podocyte injury underlies the glomerulopathy of Dahl salt-hypertensive rats and is reversed by aldosterone blocker. *Hypertension.* 2006; 47(6):1084-93

Nakagawa N, Fujino T, Kabara M, Matsuki M, Chinda J, Kikuchi K, Hasebe N; NICE-Combi Study Group. Angiotensin II receptor blocker and long-acting calcium channel blocker combination therapy decreases urinary albumin excretion while maintaining glomerular filtration rate. *Hypertens Res.* 2011; 34(10):1121-6

Negrão CE, Rondon MUPB. Exercício Físico, hipertensão e controle barorreflexo da pressão arterial. *Rev Bras Hipertens.* 2001; 8: 89-95

- Packer CS. Soluble guanylatecyclase (sGC) down-regulation by abnormal extracellular matrix proteins as a novel mechanism in vascular dysfunction: Implications in metabolic syndrome. *Cardiovasc Res.* 2006; 69(2): 302-3
- Paisley AN, Izzard AS, Gemmell I, Cruickshank K, Trainer PJ, Heagerty AM. Small vessel remodeling and impaired endothelial-dependent dilatation in subcutaneous resistance arteries from patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94(4):1111-7
- Passos VM de A, Assis TD, Barreto SM, Hipertensão arterial no Brasil: estimativa de prevalência a partir de estudos de base populacional. *Epidemiologia e Serviços de Saúde.* 2006; 5(1): 35-45
- Paulis L, Pechanova O, Zicha J, Barta A, Gardlik R, Celec P, et al. Melatonin interactions with blood pressure and vascular function during L-NAME-induced hypertension. *J Pineal Res.* 2010; 48(2):102-8
- Paulis L, Zicha J, Kunes J, Hojna S, Behuliak M, Celec P, et al. Regression of L-NAME-induced hypertension: the role of nitric oxide and endothelium-derived constricting factor. *Hypertens Res.* 2008; 31(4): 793-803
- Péres DS, Magna JM, Viana LA. Arterial hypertension patients: attitudes, beliefs, perceptions, thoughts and practices. *Rev Saude Publica.* 2003; 37(5): 635-42
- Pinter R, Padilha AS, de Oliveira EM, Vassallo DV, Fúcio Lizardo JH. Cardiovascular adaptive responses in rats submitted to moderate resistance training. *Eur J Appl Physiol.* 2008; 103(5): 605-13
- Pires CG da S, Mussi FC. Crenças em saúde para o controle da hipertensão arterial. *Ciênc. saúde coletiva*, Rio de Janeiro, 2009.
- Pollock ML, Franklin BA, Balady GJ, Chaitman BL, Fleg JL, Fletcher B, et al. AHA Science Advisory. Resistance exercise in individuals with and without cardiovascular disease: benefits, rationale, safety, and prescription: An advisory from the Committee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention, Council on Clinical Cardiology, American Heart Association; Position paper endorsed by the American College of Sports Medicine. *Circulation.* 2000; 22, 101(7): 828-33
- Pourageaud F, De Mey JG. Structural properties of rat mesenteric small arteries after 4-wk exposure to elevated or reduced blood flow. *Am J Physiol.* 1997; 273(4 Pt 2):H1699-706
- Ratheiser K, Dusleag J, Seitzl K, Titscher G, Klein W. A "lipo-protective" effect of a fixed combination of captopril and hydrochlorothiazide in antihypertensive therapy. *Clin Cardiol.* 1992; 15(9):647-54
- Rees DD, Palmer RM, Schulz R, Hodson HF, Moncada S. Characterization of three inhibitors of endothelial nitric oxide synthase in vitro and in vivo. *Br J Pharmacol.* 1990; 101(3):746-52

- Ribeiro MO, Antunes E, de Nucci G, Lovisolo SM, Zatz R. Chronic inhibition of nitric oxide synthesis. A new model of arterial hypertension. *Hypertension*. 1992; 20(3): 298-303
- Rizzoni D, Porteri E, Guelfi D, Muiesan ML, Valentini U, Cimino A et al. Structural alterations in subcutaneous small arteries of normotensive and hypertensive patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Circulation*. 2001; 103(9):1238-44
- Romero JC, Reckelhoff JF. State-of-the-Art lecture. Role of angiotensin and oxidative stress in essential hypertension. *Hypertension*. 1999; 34(4 Pt 2):943-9
- Rondon MUPB, Laterza MC, Zamo-Roth FS, Brum PC, Krieger EM. Hipertensão arterial e exercício físico aeróbico. In: Negrão CN, Barreto ACP. *Cardiologia do exercício do atleta ao cardiopata*, 3. ed, cap. 20, p. 450-469, Manole, Baurueri, SP, 2010.
- Sadow SL, Senadheera S, Grayson TH, Welsh DG, Murphy TV. Calcium and endothelium-mediated vasodilator signaling. *Adv Exp Med Biol*. 2012; 740:811-31
- Saravanakumar M, Raja B. Veratric acid, a phenolic acid attenuates blood pressure and oxidative stress in L-NAME induced hypertensive rats. *Eur J Pharmacol*. 2011; 671(1-3): 87-94
- Schutte AE, Schutte R, Huisman HW, van Rooyen JM, Fourie CM, Malan NT, Malan L. Blood pressure variability is significantly associated with ECG left ventricular mass in normotensive Africans: the SABPA Study. *Hypertens Res*. 2011; 34(10):1127-34
- Sekiguchi F, Miyake Y, Hirakawa A, Nakahira T, Yamaoka M, Shimamura K, et al. Hypertension and impairment of endothelium-dependent relaxation of arteries from spontaneously hypertensive and L-NAME-treated Wistar rats. *J Smooth Muscle Res*. 2001; 37(2):67-79
- Sharman JE, Stowasser M. Australian association for exercise and sports science position statement on exercise and hypertension. *J Sci Med Sport*. 2009; 12(2): 252-7
- Short D. The vascular fault in chronic hypertension with particular reference to the role of medial hypertrophy. *Lancet*. 1966; 1(7450):1302-4
- Sociedade Brasileira de Cardiologia; Sociedade Brasileira de Hipertensão; Sociedade Brasileira de Nefrologia. [VI Brazilian Guidelines on Hypertension]. *Arq Bras Cardiol*. 2010; 95(1 Suppl):1-51
- Stevanović ID, Jovanović MD, Jelenković A, Colić M, Stojanović I, Ninković M. Effects of L-NAME, a non-specific nitric oxide synthase inhibitor, on AlCl₃-induced toxicity in the rat forebrain cortex. *J Vet Sci*. 2009; 10(1):15-22
- Stumpe KO. Antihypertensive therapy: new strategies beyond blood pressure control. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1992; 20 Suppl 6:S1-4

- Sun D, Huang A, Koller A, Kaley G. Short-term daily exercise activity enhances endothelial NO synthesis in skeletal muscle arterioles of rats. *J Appl Physiol.* 1994; 76(5):2241-7
- Tamaki T, Uchiyama S, Nakano S. A weight-lifting exercise model for inducing hypertrophy in the hindlimb muscles of rats. *Med Sci Sports Exerc.* 1992; 24(8): 881-6
- Tian S, Dong GH, Wang D, Liu MM, Lin Q, Meng XJ, Xu LX, Hou H, Ren YF. Factors associated with prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in urban adults from 33 communities in China: the CHPSNE Study. *Hypertens Res.* 2011; 34(10):1087-92
- Török J, Kristek F. Beneficial effect of pentaerythryl tetranitrate on functional and morphological changes in the rat thoracic aorta evoked by long-term nitric oxide synthase inhibition. *Vascul Pharmacol.* 2002; 38(3):177-82
- Török J. Participation of nitric oxide in different models of experimental hypertension. *Physiol Res.* 2008; 57(6):813-25
- Tuttle JL, Nachreiner RD, Bhuller AS, Condict KW, Connors BA, Herring BP, et al. Shear level influences resistance artery remodeling: wall dimensions, cell density, and eNOS expression. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2001; 281(3):H1380-9
- Ulasi II, Anisiuba BC, Ijoma CK. Blood pressure variability and its implications in people of African descent. *Hypertens Res.* 2011; 34(10):1076-7
- Umpierre D, Stein R. Hemodynamic and vascular effects of resistance training: implications for cardiovascular disease. *Arq Bras Cardiol.* 2007; 89(4): 256-62
- Vanhoutte PM, Shimokawa H, Tang EH, Feletou M. Endothelial dysfunction and vascular disease. *Acta Physiol (Oxf).* 2006; 196(2):193-222
- Von Korff M, Katon WJ, Lin EH, Ciechanowski P, Peterson D, Ludman EJ, et al. Functional outcomes of multi-condition collaborative care and successful ageing: results of randomised trial. *BMJ.* 2011; 10(343):d6612
- Whyte JJ, Laughlin MH. The effects of acute and chronic exercise on the vasculature. *Acta Physiol (Oxf).* 2010; 199(4): 441-50
- Wilkerson MK, Muller-Delp J, Collieran PN, Delp MD. Effects of hindlimb unloading on rat cerebral, splenic, and mesenteric resistance artery morphology. *J Appl Physiol.* 1999; 87(6):2115-21
- Zago AS, Zanesco A. Óxido nítrico, doenças cardiovasculares e exercício físico. *Arq Bras Cardiol.* 2006; 87(6): 264-70.
- Zanchetti A, Mancia G. Longing for clinical excellence: a critical outlook into the NICE recommendations on hypertension management - is nice always good? *J Hypertens.* 2012; 30(4):660-8

ANEXO A



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA COM ANIMAIS (CEPA)

DECLARAÇÃO

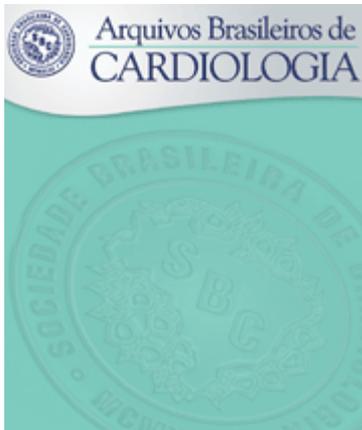
Declaro, para os devidos fins, que o Projeto de Pesquisa intitulado "Efeitos do treinamento físico resistido na reatividade vascular de ratos hipertensos", sob coordenação do Prof. Dr. Márcio Roberto Viana dos Santos (protocolo CEPA 02/2010), foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Animais da Universidade Federal de Sergipe, em reunião realizada dia 07/05/2010.

São Cristóvão, 12 de maio de 2010

Prof.^ª Dr.^ª Flávia Teixeira Silva
Presidente do CEPA/UFS

Cidade Universitária "Prof. Aloísio de Campos"
Jardim Rosa Elze – São Cristóvão – SE
49100-000
Fones: 3212 6661/6606

ANEXO B



ISSN 0066-782X *versão
impressa*
ISSN 1678-4170 *versão
online*

INSTRUÇÕES AOS AUTORES

Objetivo e política editorial

ARQUIVOS BRASILEIROS DE CARDIOLOGIA (Arq Bras Cardiol), revista da Sociedade Brasileira de Cardiologia, publica artigos sobre temas cardiovasculares, após análise por seu Conselho Editorial. **Arq Bras Cardiol** é uma publicação mensal, catalogada no *Cumulated Index Medicus, National Library of Medicine, Bethesda, Maryland, USA*. Ao submeter o manuscrito, os autores assumem a responsabilidade do trabalho não ter sido previamente publicado nem estar sendo analisado por outra revista. Os manuscritos devem ser inéditos, ter sido objeto de análise de todos os autores. Artigos aceitos para publicação passam a ser propriedade da revista, não podendo ser reproduzidos sem consentimento por escrito.

Só serão encaminhados ao Conselho Editorial os artigos que estejam rigorosamente de acordo com as normas abaixo especificadas.

Preparação de originais

INSTRUÇÕES

Arquivos Brasileiros de Cardiologia (Arq Bras Cardiol) é uma publicação mensal da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC), indexada no Cumulated Index Medicus (NLM - Bethesda) - MEDLINE; EMBASE; LILACS E SCIELO e classificada como Qualis C internacional (Medicina, CAPES).

Ao submeter o manuscrito, os autores assumem a responsabilidade do trabalho não ter sido previamente publicado e nem estar sendo analisado por outra revista. Todas as contribuições científicas são revisadas pelo Editor Chefe, Editor Executivo e Membros do Conselho Editorial. Só são encaminhados aos revisores os artigos que estejam rigorosamente de acordo com as normas especificadas. Os trabalhos também são submetidos a revisão estatística, sempre que necessário. A aceitação será feita na originalidade, significância e contribuição científica para o conhecimento da área.

SEÇÕES

Artigos Originais: *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* aceita todos os tipos de pesquisa original na área cardiovascular, incluindo pesquisas em seres humanos e pesquisa experimental. Todos os manuscritos são avaliados para publicação no menor prazo possível; porém, se você acredita que o seu trabalho merece uma avaliação especial para publicação imediata ("fast-track"), indique isso na sua carta ao Editor. Se os editores concordarem com a sua avaliação, todos os esforços serão realizados para revisar o trabalho em menos de uma semana, publicar "online" em 15 dias e publicar na revista impressa em, no máximo, 8 semanas.

Editoriais: todos os Editoriais dos *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* são feitos através de convite. Não serão aceitos editoriais enviados espontaneamente.

Ponto de Vista: aspectos particulares de determinado assunto, principalmente os polêmicos, traduzindo apenas a opinião do autor, sempre que possível fundamentada em experiência própria já divulgada ou da literatura disponível.

Comunicações Breves: experiências originais, cuja relevância para o conhecimento do tema justifique a apresentação de dados iniciais de pequenas séries, ou dados parciais de ensaios clínicos, serão aceitos para avaliação.

Revisões: os Editores formulam convites para a maioria das revisões. No entanto, trabalhos de alto nível, realizados por autores ou grupos com histórico de publicações na área serão bem-vindos. Não serão aceitos nessa seção, trabalhos cujo autor principal não tenha vasto currículo acadêmico ou de publicações, verificado através do sistema Lattes (CNPQ), Pubmed ou SCIELO. Eventualmente, revisões submetidas espontaneamente poderão ser reclassificadas como "Atualização Clínica" e publicadas nas páginas eletrônicas, na internet (ver adiante).

PÁGINAS

ELETRÔNICAS

(NOVO):

Esse formato envolve a publicação de artigos em formato eletrônico, disponibilizados na página da revista na internet, devidamente diagramados no padrão da revista, indexados no Medline e com o mesmo valor acadêmico. Todos os artigos fazem parte do sumário da revista impressa, porém só poderão ser acessados via internet, onde poderão ser impressos.

Atualização clínica (nova seção): Essa seção busca focar temas de interesse clínico, porém com potencial de impacto mais restrito. Trabalhos de alto nível,

realizados por autores ou grupos com histórico de publicações na área serão aceitos para revisão.

Relatos de Casos: casos que incluam descrições originais de observações clínicas, ou que representem originalidade de um diagnóstico ou tratamento, ou que ilustrem situações pouco freqüentes na prática clínica e que mereçam uma maior compreensão e atenção por parte dos cardiologistas serão aceitos para avaliação.

Correlação Anatomoclínica: apresentação de um caso clínico e discussão de aspectos de interesse relacionados aos conteúdos clínico, laboratorial e anatomopatológico.

Correlação Clínico-Radiográfica: apresentação de um caso de cardiopatia congênita, salientando a importância dos elementos radiográficos e/ou clínicos para a conseqüente correlação com os outros exames, que comprovam o diagnóstico. Última-se daí a conduta adotada.

Imagem Cardiovascular: imagens clínicas ou de pesquisa básica, ou de exames complementares que ilustrem aspectos interessantes de métodos de imagem, que esclareçam mecanismos de doenças cardiovasculares, que ressaltem pontos relevantes da fisiopatologia, diagnóstico ou tratamento serão consideradas para publicação.

Cartas ao Editor: correspondências de conteúdo científico relacionadas a artigos publicados na Revista nos dois meses anteriores serão avaliadas para publicação. Os autores do artigo original citado serão convidados a responder.

ENVIO

Os manuscritos deverão ser enviados via Internet seguindo as instruções disponíveis no endereço: <http://www.arquivosonline.com.br> do portal da Sociedade Brasileira de Cardiologia. Os textos devem ser editados em Word e as figuras, fotos, tabelas e ilustrações devem vir após o texto, ou em arquivos separados. Figuras devem ter extensão JPEG e resolução mínima de 300 DPI.

Todos os artigos devem vir acompanhados por uma carta de submissão ao Editor, indicando a seção em que o artigo deva ser incluído (vide lista acima), declaração do autor de que todos os co-autores estão de acordo com o conteúdo expresso no trabalho, explicitando ou não conflitos de interesse* e a inexistência de problemas éticos relacionados.

* Conflito de Interesses

Quando existe alguma relação entre os autores e qualquer entidade pública ou privada que pode derivar algum conflito de interesse, esta possibilidade deve ser comunicada e será informada no final do artigo. O formulário para declaração de conflito de interesse se encontra na página da revista na internet.

Ética

Os autores devem informar, no texto, se a pesquisa foi aprovada pela Comissão de Ética em Pesquisa de sua Instituição em consoante à Declaração de Helsinki. Nos trabalhos experimentais envolvendo animais, as normas estabelecidas no "Guide for the Care and Use of Laboratory Animals" (Institute of Laboratory Animal Resources, National Academy of Sciences, Washington, D. C. 1996) e os Princípios Éticos na Experimentação Animal do Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA) devem ser respeitados.

Norma

Os *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* adota as Normas de Vancouver - Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journal Editors - "Vancouver Group" (www.icmje.org) atualizado em outubro de 2004.

Idioma

Os artigos devem ser redigidos em português (com a ortografia vigente) e/ou inglês. Para os trabalhos que não possuem versão em inglês ou que essa seja julgada inadequada pelo Conselho Editorial, a revista providenciará a tradução sem ônus para o(s) autor(es). Caso já tenha a versão em inglês, deve ser enviado para agilizar a publicação. As versões inglês e português serão disponibilizadas na íntegra no site da SBC (<http://www.arquivosonline.com.br>) e no site da SciELO (www.scielo.br) permanecendo "online" à disposição da comunidade internacional, com *links* específicos no site da SBC.

Avaliação pelos Pares (*peer review*)

Todos os trabalhos enviados a *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* serão submetidos à avaliação inicial dos Editores, que decidirão, ou não, pelo envio para revisão por pares (*peer review*). Os membros do Conselho de revisores de *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* (<http://www.arquivosonline.com.br/conselhoderevisores/>) são pesquisadores com publicação regular em revistas indexadas e cardiologistas com alta qualificação. Os autores podem indicar até cinco membros do conselho de revisores que gostariam que analisassem o artigo, assim como podem indicar até cinco revisores que não gostariam que participassem do processo. Os revisores farão comentários gerais sobre o trabalho e decidirão se ele deve ser publicado, corrigido segundo as recomendações ou rejeitado. Os Editores, de posse desses dados, tomarão a decisão final. Em caso de discrepâncias entre os revisores, poderá ser solicitada uma nova opinião para melhor julgamento. Quando forem sugeridas modificações, essas serão encaminhadas ao autor principal para resposta e, em seguida, aos revisores para que verifiquem se as exigências foram satisfeitas. Em casos excepcionais, quando o assunto do manuscrito assim o exigir, o Editor poderá solicitar a colaboração de um profissional que não conste do Conselho de Revisores. Os autores têm o prazo de quinze dias para proceder às modificações solicitadas pelos revisores e submeter novamente o artigo. A não-observância desse prazo implicará a retirada do artigo do processo de revisão.

A decisão sobre a recusa sem encaminhamento para os revisores ocorrerá em até cinco dias; sendo aceito para revisão, o parecer inicial dos revisores deverá ser produzido, sempre que possível, no prazo de cinco semanas, e o parecer final em

até oito semanas, a contar da data de seu recebimento. As decisões serão comunicadas por e-mail. Os Editores não discutirão as decisões por telefone, nem pessoalmente. Todas as réplicas deverão ser submetidas por escrito para a revista.

Direitos Autorais

Os autores dos manuscritos aprovados deverão encaminhar para *Arquivos* (Fax: 011 - 3849-6438 - ramal 20), previamente à publicação, a declaração de transferência de direitos autorais, assinada por todos os co-autores (imprimir e preencher a carta no link: [http://publicacoes.cardiol.br/pub_abc/autor/pdf/Transferencia de Direitos Autorais.pdf](http://publicacoes.cardiol.br/pub_abc/autor/pdf/Transferencia%20de%20Direitos%20Autorais.pdf))

FORMATAÇÃO DE ARTIGOS

Limites por tipo de publicação

Os critérios abaixo delineados devem ser observados para cada tipo de publicação. A contagem eletrônica de palavras deve incluir a página inicial, resumo, texto, referências e legenda de figuras. Os títulos têm limite de 100 caracteres (contando-se os espaços) para Artigos Originais e Artigos de Revisão e de 80 caracteres (contando-se os espaços) para as demais categorias. **IMPORTANTE: OS ARTIGOS SERÃO DEVOLVIDOS AUTOMATICAMENTE SEM ENVIO PARA REVISÃO CASO NÃO ESTEJAM DENTRO DOS PADRÕES DA REVISTA.**

	Artigo Original	Editorial	Ponto de Vista	Artigo de Revisão	Relato de Caso	Comunicação Breve	Carta ao Editor	Imagem Cardiovascular	Correlação Clínicocirúrgica	Correlação Anátomoclínica
Nº máximo de autores	10	2	3	4	6	8	3	2	4	6
Resumo Nº máximo de palavras	250	—	—	—	100	—	—	—	—	—
Nº máximo de palavras	5.000	1.000	3.000	6.500	1.500	1.500	400	100	800	4.000
Nº máximo de referências	40	10	20	80	10	10	5	—	10	20
Nº máximo de tabelas + figuras	8	2	3	8	2	2	—	1	1	6

SEÇÕES DO MANUSCRITO

Os manuscritos deverão seguir a seguinte ordem:

- Página de título
- Texto
- Agradecimentos
- Legendas de figuras
- Tabelas
- Figuras
- Referências

Primeira página

Deve conter o título completo do trabalho de maneira concisa e descritiva, em português e inglês, assim como um título resumido (inferior a 50 caracteres, incluindo espaços) para ser utilizado no cabeçalho das demais páginas do artigo.

Nome completo dos autores e suas afiliações institucionais e o nome das instituição(ões) onde o trabalho foi elaborado.

Nome e endereço completo do autor correspondente, incluindo telefone, fax e e-mail, assim como endereço para pedidos de cópias, caso diferente do mencionado.

Deve ser incluída a contagem eletrônica total de palavras. Esta contagem deve incluir a página inicial, resumo, resumo em inglês, texto, referências e legenda de figuras.

Também devem ser incluídos de três a cinco descritores (palavras-chave), assim como a respectiva tradução para os Key-words (descriptors). Os descritores devem ser consultados nos sites: <http://decs.bvs.br/>, que contém termos em português, espanhol e inglês ou www.nlm.nih.gov/mesh, para termos somente em inglês.

Segunda página

Resumo

O resumo deve ser estruturado em cinco seções: Fundamento (racional para o estudo), Objetivos, Métodos (breve descrição da metodologia empregada), Resultados (apenas os principais e mais significativos) e Conclusões (frase(s) sucinta(s) com a interpretação dos dados). Evitar abreviações. O número máximo de palavras segue as recomendações da tabela. Nos Relatos de Casos, o resumo deve ser não estruturado (informativo). O mesmo vale para o abstract. Não cite referências no resumo. Limite o emprego de acrônimos e abreviaturas

Texto

Deve ser dividido em Introdução, Métodos, Resultados, Discussão e Conclusão. As referências devem ser citadas numericamente, por ordem de aparecimento no texto, formatadas sobrescritas. Se forem citadas mais de duas referências em seqüência, apenas a primeira e a última devem ser digitadas, sendo separadas por um traço (Exemplo: 5-8). Em caso de citação alternada, todas as referências devem ser digitadas, separadas por vírgula (Exemplo: 12, 19, 23). As abreviações devem ser definidas na primeira aparição no texto. Ao final da sessão de métodos, indicar as fontes de financiamento do estudo.

Introdução: Não ultrapassar mais que 350 palavras. Faça uma descrição dos fundamentos e do racional do estudo, justificando com base na literatura.

Métodos: descreva detalhadamente como foram selecionados os sujeitos da pesquisa observacional ou experimental (pacientes ou animais de experimentação, incluindo o grupo controle, quando houver), incluindo idade e sexo. A definição de raças só deve ser utilizada quando for possível de ser feita com clareza e quando for relevante para o tema explorado. Identifique os equipamentos e reagentes utilizados (incluindo nome do fabricante, modelo e país de fabricação) e dê detalhes dos procedimentos e técnicas utilizadas de modo a permitir que outros investigadores possam reproduzir os seus dados. Justifique o emprego dos seus métodos e avalie possíveis limitações. Descreva todas as drogas e fármacos utilizados, doses e vias de administração. Descreva o protocolo utilizado (intervenções, desfechos, métodos de alocação, mascaramento e análise estatística). Em caso de estudos em seres humanos indique se o trabalho foi aprovado por um Comitê de Ética em Pesquisa e se os pacientes assinaram termo de consentimento livre e esclarecido.

Resultados: sempre que possível, subdivididos em itens para maior clareza de exposição e apoiados em número não excessivo de gráficos, tabelas, quadros e figuras. Orienta-se evitar superposição dos dados como texto e tabela.

Discussão: relacionada diretamente ao tema a luz da literatura, salientando os aspectos novos e importantes do estudo, suas implicações e limitações. O último período deve expressar conclusões ou, se pertinentes, recomendações e implicações clínicas.

Agradecimentos

Devem vir após o texto. Nesta seção é possível agradecer a todas as fontes de apoio ao projeto de pesquisa, assim como contribuições individuais. Cada pessoa citada na seção de agradecimentos deve enviar uma carta autorizando a inclusão do seu nome, uma vez que pode implicar em endosso dos dados e conclusões. Não é necessário consentimento por escrito de membros da equipe de trabalho, ou colaboradores externos, desde que o papel de cada um esteja descrito nos agradecimentos.

REFERÊNCIAS

De acordo com as Normas de Vancouver, as referências devem ser numeradas seqüencialmente conforme aparição no texto. As referências não podem ter o parágrafo justificado e sim alinhado à esquerda. Comunicações pessoais e dados não publicados não devem ser incluídos na lista de referências, mas apenas mencionados no texto e em nota de rodapé na página em que é mencionado. Citar todos os autores da obra se forem seis ou menos ou apenas os seis primeiros seguidos de et al, se forem mais de seis. As abreviações das revistas devem estar em conformidade com o Index Medicus/Medline - na publicação List of Journals Indexed in Index Medicus ou através do site <http://www.nlm.nih.gov/pubs/libprog.html> at <http://locatorplus.gov>. Só serão aceitas citações de revistas indexadas, ou, em caso de livros, que possuam registro ISBN (International Standard Book Number).

Resumos apresentados em congressos (abstracts) só serão aceitos até dois anos após a apresentação e devem conter na referência o termo "resumo de congresso" ou "abstract".

POLÍTICA DE VALORIZAÇÃO: Os editores estimulam a citação de artigos publicados nos *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*.

EXEMPLOS DE REFERÊNCIAS DE TRABALHOS CIENTÍFICOS PUBLICADOS

® Artigos de Revistas

Ex: Mattos LA, Sousa AGMR, Feres F, Pinto I, Tanajura L, Sousa JE, et al. Influência da pressão de liberação dos stents coronários implantados em pacientes com infarto agudo do miocárdio: análise pela angiografia coronária quantitativa. *Arq Bras Cardiol.* 2003; 80(3): 250-9.

® **Quando houver Suplemento**

Ex: Webber LS, Wattigney WA, Srinivisan SR, Berenson GS. Obesity studies in Bogalusa. Am J Med Sci. 1995; 310(Suppl 1): S53-61.

® **Grupo de Pesquisadores como Autor. Trabalhos Multicêntricos**

Ex: BARI Investigators. The bypass angioplasty revascularization investigation: comparison of coronary bypass surgery with angioplasty in patients with multivessel disease. JAMA. 1997; 277: 715-21.

® **Instituição / Entidade como Autor**

Ex: Sociedade de Cardiologia do Estado do Rio de Janeiro. Diretrizes para a Abordagem das Síndromes Coronarianas Agudas sem Supradesnível de ST. Rev SOCERJ. 2000; 13 (Supl B): 1-20.

® **Autoria Desconhecida**

Ex: 21st century heart solution may have a sting in the tail. BMJ. 2002; 325(7357): 184.

® **Abstract / Resumo / Editorial**

Ex: Lofwall MR, Strain EC, Brooner RK, Kindbom KA, Bigelow GE. Characteristics of older methadone maintenance (MM) patients. [Abstract]. Drug Alcohol Depend. 2002; 66(Suppl 1): 5105.

® **Artigo no Prelo, indique ao final da referência**

Ex: Leshner AI. Molecular mechanisms of cocaine addiction. N Engl J Med. In press 1977.

LIVROS. MONOGRAFIAS. TESES

® **Autor(es) Pessoal(ais)**

Ex: Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaller MA. Medical microbiology. 4th ed. Saint Louis: Mosby, 2002.

® **Instituição / Entidade como Autor**

Ex: Sociedade Brasileira de Hipertensão, Sociedade Brasileira de Cardiologia, Sociedade Brasileira de Nefrologia. IV Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. São Paulo: BG Cultural; 2002.

® **Capítulo de Livro**

Ex: Zanella MT. Obesidade e fatores de risco cardiovascular. In: Mion Jr D, Nobre F (eds). Risco cardiovascular global: da teoria à prática. 2^a ed. São Paulo: Lemos Editorial; 2000. p. 109-25.

® **Tese. Dissertação**

Ex: Brandão AA. Estudo longitudinal de fatores de risco cardiovascular em uma população de jovens [tese de doutorado]. Rio de Janeiro: Universidade Federal do Rio de Janeiro; 2001.

ANAIS. ATAS. PROCEEDINGS DE EVENTOS CIENTÍFICOS

® **Evento considerado no Todo**

Ex: 1º Congresso da Sociedade Brasileira de Hipertensão; 1992. São Paulo. Resumos. São Paulo: Sociedade Brasileira de Hipertensão; 1992.

® **Trabalhos Apresentados em Eventos Científicos**

Ex: Magalhães MEC, Pozzan R, Brandão AA, Cerqueira RCO, Roussoulières ALS, Szwarcwald C, et al. Early blood pressure level as a mark of familial aggregation for metabolic cardiovascular risk factors. In: Annual Meeting of the World Congress of Cardiology; 1998 Apr 26-30. Proceedings. Rio de Janeiro, 1998. J Am Coll Cardiol. 1998; 31(5 Suppl C): 408C.

MATERIAL ELETRÔNICO

® **Consultas na Internet**

Ex: Ministério da Saúde [homepage na Internet]. Secretaria Executiva. Datasus [citado 2000 maio 10]. Informações de Saúde. Morbidade e informações epidemiológicas. Disponível em: <http://www.datasus.gov.br>

Ex: Sabroza PC. Globalização e saúde: impacto nos perfis epidemiológicos das populações. In: 4º Congresso Brasileiro de Epidemiologia [online]; 1998 Ago 1-5; Rio de Janeiro. Anais eletrônicos. Rio de Janeiro: ABRASCO; 1998. [citado 1999 jan 17]. Disponível em: [url:http://www.abrasco.com.br/epirio98](http://www.abrasco.com.br/epirio98)

TABELAS

Devem ser apresentadas quando necessárias para a efetiva compreensão do trabalho, não contendo informações redundantes já citadas no texto e numeradas por ordem de aparecimento. Devem ser apresentadas em página separada e configuradas em espaço-duplo. Devem ser enumeradas em número arábico e ter um título curto. Utilize a mesma fonte que a utilizada no texto. Indicar os marcadores de rodapé na seguinte ordem: *, †, ‡, §, //, , #, **, ††, etc.

FIGURAS

Para a submissão, as figuras devem ter boa resolução para serem avaliadas pelos revisores. As legendas das figuras devem ser formatadas em espaço duplo, estar em páginas numeradas e separadas, ordenadas após as Referências. As abreviações usadas nas ilustrações devem ser explicitadas nas legendas.

IMAGENS (on line)

Para os artigos aprovados que contenham exames (exemplo: ecocardiograma e filmes de cinecoronariografia) devem ser enviados como imagens em movimento no formato **AVI** ou **MPEG** para serem disponibilizados no site (<http://www.arquivosonline.com.br>)

ANEXO C

16/05/12

Arquivos Brasileiros de Cardiologia - Sistema de Publicação Via Internet

Menu Autor
Envio de Artigos
Artigos Enviados
Artigos Pendentes
Caixa de Mensagens
Fale conosco
Alteração cadastral
Sair do Sistema
Formulários
Conflito de Interesses
Normas para Publicação

Conheça
as novas normas
para formatação de
publicações

Dados do Artigo .:

Data de Envio: 16/05/2012 Nº do Artigo: 4893
Enviado por: MARCIO ROBERTO VIANA SANTOS

Classificação: Artigo Original Título: Resistance Training controls arterial blood pressure from L-NAME induced hypertensive rats

Assunto: Fisiologia

Arquivos:
[Baixar o artigo nº 1](#)

Fotos:

Lista dos Autores:

Primeiro nome	Nome do meio	Nome da família
Autor 1 Ayslan Instituições:	Jorge Santos	Araujo
Autor 2 Anne Instituições:	Carolline Verissimo	Santos
Autor 3 Karine Instituições:	Santos	Souza
Autor 4 Mariúcia Instituições:	Bastos	Aires
Autor 5 Valter Instituições:	Joviniano	Santana-Filho
Autor 6 Emerson Instituições:	Ticona	Fioretto
Autor 7 Marcelo Instituições:	Mendonça	Mota
Autor 8 Márcio Instituições:	Roberto Viana	Santos
Autor 9 Instituições:		
Autor 10 Instituições:		
Autor 11 Instituições:		
Autor 12 Instituições:		

Estudo Unicêntrico Estudo Multicêntrico

Resumo do Artigo:

Fundamento: A hipertensão arterial (HA) é uma síndrome multifatorial, crônica, causada tanto por fatores congênitos ou adquiridos, como a inatividade física.
Objetivo: Avaliar os efeitos do treinamento físico resistido (TR) sobre pressão arterial, reatividade vascular e morfologia da artéria mesentérica superior de ratos hipertensos.
Métodos: Ratos Wistar machos (200-250 g) foram divididos em 3 grupos: normotenso sedentário (NS), hipertenso sedentário (HS) e hipertenso treinado (HT). HA foi induzida pela administração

Resumo do Artigo em inglês:

Background: Arterial hypertension (AH) is a multifactorial chronic syndrome, caused by either congenital or acquired factors such as physical inactivity.
Objective: To evaluate the effects of Resistance Training (RT) in arterial blood pressure, and in vascular reactivity and morphology of hypertensive rats induced by L-NAME.
Methods: Male Wistar rats (200 - 250 g) were allocated into one of the following groups: Sedentary Normotensive (SN), Sedentary Hypertensive (SH), and Trained Hypertensive (TH)

Comentários do conselho editorial

Este artigo ainda não possui nenhum comentário.

16/05/12

Arquivos Brasileiros de Cardiologia - Sistema de Publicação Via Internet