

El Ejercicio Físico Atenúa el Déficit Autonómico Cardíaco Inducido por el Bloqueo de la Síntesis de Óxido Nítrico

Bruno Rafael Orsini Rossi, Denise Mazer, Larissa Christina Rossit Silveira, Cynthia Pelegrino Jacinto, Thaísa Helena Roseli Di Sacco, João Henrique Dutra Blanco, Evandro José Cesarino, Hugo Celso Dutra de Souza

Facultad de Medicina de Ribeirão Preto de la Universidad de São Paulo, Ribeirão Preto, SP - Brasil

Resumen

Fundamento: El bloqueo de la síntesis de óxido nítrico (NO) se caracteriza por el incremento de la actividad simpática cardíaca, y el entrenamiento físico promueve la reducción de la actividad simpática.

Objetivo: Investigamos el efecto del bloqueo de la síntesis del NO sobre el control autonómico cardiovascular en ratones sometidos al ejercicio aerobio durante diez semanas.

Métodos: Se dividieron ratones wistar en cuatro grupos: control tratados con ración y agua *ad libitum* durante diez semanas (RC); control tratados con NG-nitro-L-arginina metil éster (L-NAME) en la última semana (RCL); entrenados durante diez semanas en cinta motorizada (RT); entrenados por diez semanas y tratados con L-NAME en la última semana (RTL). Se investigó el control autonómico cardiovascular en todos los grupos con la utilización de doble bloqueo con metilatropina y propranolol, y análisis de la variabilidad.

Resultados: Los grupos RCL y RTL presentaron hipertensión. El grupo RCL presentó taquicardia y predominio del tono simpático en la determinación de la FC tras el bloqueo autonómico farmacológico. El grupo RT presentó bradicardia y menor frecuencia cardíaca (FC) intrínseca en relación a los demás. La evaluación de la variabilidad de la FC mostró menores valores absolutos y normalizados en la banda de baja frecuencia (BF) en el grupo RCL. El grupo RTL presentó elevación en la banda de BF en valores absolutos. El análisis de la variabilidad de la PAS mostró que los grupos RCL y RTL presentaron mayores valores en la banda de BF.

Conclusión: El ejercicio físico previo impidió el déficit en el control autonómico cardíaco inducido por el tratamiento con L-NAME, pero no impidió el aumento en la variabilidad de la PAS. (Arq Bras Cardiol 2009;92(2):30-37)

Palabras clave: Ejercicio, óxido nítrico, hipertensión.

Introducción

Los análogos de la L-arginina, como el NG-monometil-L-arginina (L-NMMA) o NG-nitro-L-arginina metil éster (L-NAME), promueven elevada y sostenida hipertensión arterial y han sido muy utilizados como modelo experimental de hipertensión¹. La hipertensión ocurre porque esos análogos concurren con la L-arginina endotelial, impidiendo la acción del óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS) y resultando en la reducción sustancial de la producción del óxido nítrico (NO)². Sin embargo, el aumento en la presión arterial (PA) no es sólo consecuencia de la retirada de la acción vasodilatadora del NO, sino también derivada de la retirada de su influencia sobre los sitios del control autonómico cardiovascular, al promover el incremento de la actividad simpática. Esta afirmación está basada en estudios con animales experimentales que mostraron el incremento en la actividad simpática tras el bloqueo de la síntesis del NO^{3,4}. Se verificó también el

predominio del componente autonómico simpático sobre el componente vagal, asociado a la disminución de la sensibilidad barorrefleja tras el bloqueo de la síntesis del NO⁵. En humanos, se observó la elevación de la actividad simpática en situaciones patológicas como hipertensión arterial, muchas veces asociada a la disfunción endotelial con consecuente disminución de la actividad de la eNOS⁶⁻⁸.

A su vez, muchos estudios evidenciaron que la realización de ejercicios físicos también influencia el control autonómico cardiovascular. Se mostró que ratones sometidos al entrenamiento con ejercicios físicos aerobios presentaban disminución en la frecuencia cardíaca (FC) basal, frecuencia cardíaca intrínseca (FCI), aumento en el tono vagal y reducción del tono simpático cardíaco. Además de ello, se observó también la mejora en la sensibilidad barorrefleja, representada por la mayor respuesta taquicárdica refleja a la hipotensión inducida⁹⁻¹¹. Asociado a estos efectos, el ejercicio físico también parece reducir los valores de la PA y aumentar los niveles de liberación y actividad del NO¹².

En el contexto clínico, también se demostró que el entreno físico mejora la función autonómica cardiovascular y vasodilatadora endotelial de modo sistémico, al promover efectos benéficos cardíacos y vasculares^{13,14}. Esos beneficios,

Correspondencia: Hugo Celso Dutra de Souza •

Rua Luís Basso, 130 - Jardim Recreio - 14040-150 - Ribeirão Preto, SP - Brasil

E-mail: hugocds@fmrp.usp.br

Artículo enviado el 30/10/07; revisado recibido el 06/03/08; aceptado el 10/03/08.

entre diversas causas, también estarían relacionados con la mayor producción del NO¹⁵.

A su vez, la realización periódica de ejercicios físicos ha sido utilizada como prevención y terapia antihipertensiva, al atenuar los valores de la PA y reducir los efectos de los factores de riesgo para enfermedades cardiovasculares, incluso autonómicos⁸. Sin embargo, los mecanismos implicados en ese proceso aún no están totalmente elucidados. Por lo tanto, el presente estudio tuvo como objetivo investigar el efecto del ejercicio físico previo sobre las adaptaciones autonómicas cardíacas y vasculares en ratones sometidos al modelo de hipertensión arterial inducida por el bloqueo de la síntesis del NO. Para ello, el presente estudio utilizó dos abordajes: la evaluación farmacológica del tono autonómico y el análisis de la variabilidad de la FC y PA por medio del análisis espectral.

Métodos

Todos los procedimientos experimentales implicados en este estudio fueron aprobados por el Comité de Ética para investigación con animales de la Facultad de Medicina de Ribeirão Preto de la Universidad de São Paulo.

Animales

Se colocaron ratones wistar machos (150-180 g) en cajas individuales bajo condiciones de temperatura controlada (21°C) y ciclo claro/oscuras de 12 horas. Se dividieron los animales en cuatro grupos experimentales:

1. Grupo de ratones-control tratados con ración y agua *ad libitum* durante diez semanas (grupo RC; n = 14).
2. Grupo de ratones-control sometidos al tratamiento con L-NAME disuelto en el agua de beber (70 mg/kg) durante la última (décima) semana (grupo RCL; n = 14).
3. Grupo de ratones entrenados en cinta motorizada durante diez semanas (grupo RT; n = 14).
4. Grupo de ratones entrenados durante diez semanas y tratados en la última semana con L-NAME disuelto en el agua de beber (grupo RTL; n = 14).

Entrenamiento físico

Se sometieron los animales de los grupos entrenados al protocolo de ejercicio aerobio, por medio de marcha forzada en cinta motorizada (Insight modelo EP-131, Ribeirão Preto, SP, Brasil) durante diez semanas. La cinta poseía seis partes individuales con altura de 15 cm, ancho interno de 10 cm y largo de 50 cm. Se realizó el entreno con la cinta hacia 0° de inclinación, velocidad de 25 m/s, cinco días por semana.

Protocolo experimental

• *Procedimiento quirúrgico*: en el sexto día de la última semana, bajo anestesia de tribromoethanol (250 mg/kg, i.p), se implantaron en todos los animales, en la arteria y vena femorales, catéteres (PE-50 soldado al PE-10) rellenos con solución salina y heparina (500 IU/ml) que se exteriorizaban en la región posterior del cuello del animal.

- *Registro de la presión arterial (PA) y frecuencia cardíaca*

(FC): veinticuatro horas tras el procedimiento quirúrgico, se registraron la PA y FC por medio del sistema digital de adquisición de señales biológicas que era compuesto por un transductor de presión (ADInstruments, Australia – MLT0380) y amplificador de señales (ADInstruments, Australia – ML110) acoplado al sistema de adquisición computarizada (ADInstruments, Australia – PowerLab 8/30). Durante el procedimiento experimental, la presión arterial sistólica (PAS), la presión arterial diastólica, la presión arterial media (PAM) y la FC se derivaban de la PA pulsátil por medio de un software (PowerLab – Chart5 – ADInstruments, Australia).

• *Tono simpatovagal y frecuencia cardíaca intrínseca de marcapasos (FCI)*: en todos los grupos experimentales, se administran metilatropina (4 mg/kg) y propranolol (5 mg/kg), a través del catéter en la vena femoral, para bloquear la influencia vagal y simpática sobre el corazón. Tras el período de registro basal de 40 minutos, se inyectaba la metilatropina (n = 7), y se registraban durante 15 minutos la PA, PAM y FC, para evaluar el efecto del bloqueo vagal sobre la FC. Enseguida, se inyectaba el propranolol en el mismo animal y se registraba la FC por más 15 minutos, para determinar la FCI. En otro subgrupo de animales (n = 7), se invertía la secuencia para propranolol/metilatropina, siguiéndose el mismo procedimiento de registro (15/15 minutos) para cada droga. Se totalizaron los datos obtenidos en las secuencias metilatropina/propranolol y propranolol/metilatropina (n = 14, en cada grupo) para la obtención de la FC basal (antes de la inyección de las drogas) y la FCI.

• *Variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC) y presión arterial sistólica (PAS)*: se realizó el análisis de la variabilidad de la FC y PAS sobre el registro basal de 40 minutos obtenidos antes del bloqueo farmacológico con metilatropina y propranolol. Para ello, se obtuvieron los puntos de inflexión, ciclo hacia ciclo, del pulso arterial, determinándose los valores sistólicos de la PA. La serie temporal de los intervalos de pulso (IP) se generó desde la señal pulsátil de la PAS, midiéndose el tiempo entre los picos sistólicos adyacentes, latido hacia latido. Las series temporales generadas del IP y de la PAS se dividieron en segmentos continuos de 300 latidos, con superposición de 50% entre los segmentos adyacentes. Tras el cálculo de los promedios y de la variancia de cada segmento, se sometieron éstos al análisis espectral por medio del método autorregresivo, en conformidad con lo descrito en la literatura^{16,17}. Se calculó el modelado de los componentes oscilatorios presente en los segmentos estacionarios de las series temporales de la PAS y del IP basado en el algoritmo de Levinson-Durbin, con el modelo elegido de acuerdo con los criterios de Akaike¹⁶. Ese procedimiento permite la calificación automática del eje de la frecuencia y de la potencia de cada componente oscilatorio relevante, presentes en las series temporales. Se clasificaron los componentes oscilatorios en: muy baja frecuencia (MBF: 0,01-0,20 Hz), baja frecuencia (BF: 0,20-0,75 Hz) y alta frecuencia (AF: 0,75-2,50 Hz). La potencia de las oscilaciones de BF y AF de la VFC también se expresó en unidades normalizadas, obtenida por el cálculo de la razón entre el valor de la potencia de la banda, BF o HF, y por la potencia total tras la sustracción de los valores de MBF. Se realizó el procedimiento de normalización para reducir las variaciones de la potencia total en los valores absolutos de los componentes de LF y HF^{16,17}.

• *Análisis estadístico*: se presentaron los resultados como PROMEDIO ± EPM. Se hizo la evaluación de las

variables normales homocedásticas utilizándose el análisis de variancia ANOVA asociado al *post-hoc* prueba de Tukey. Se consideraron estadísticamente significantes las diferencias en que *p* era menor que 5% ($p < 0,05$).

Resultados

La Tabla 1 muestra los valores hemodinámicos obtenidos referentes a la PAM y FC basal de todos los grupos estudiados. Los grupos RCL y RTL se presentaron hipertensos en relación a los grupos RC y RT. En cuanto a la FC basal, el grupo RCL se presentó taquicárdico, mientras que el grupo RT se presentó bradicárdico en relación a los otros. Los valores del bloqueo autonómico farmacológico con metilatropina y propranolol, presentados en la Figura 1 y Tabla 1, muestran el predominio simpático sobre el vago en la determinación de la FC basal en el grupo RCL, al contrario de los otros grupos que presentaron el predominio vagal. También se verifica menor FCI en el grupo RT.

La Figura 2 y la Tabla 2 muestran el promedio de los resultados del análisis de la VFC de todos los grupos estudiados. El análisis de la VFC indica que el grupo RT presentó mayor variancia total que los grupos RC y RCL. También evidencia que el grupo RCL presentó menores valores absolutos y normalizados en las oscilaciones de baja frecuencia (BF: 0,2-0,75Hz) cuando comparado a los otros grupos. Ya el grupo RTL presentó mayores oscilaciones en la banda de BF, pero sólo en valores absolutos. Este último también presentó, en

valores absolutos, mayores oscilaciones de AF en relación al grupo RCL. La Figura 3 y la Tabla 2 muestran el promedio de los resultados del análisis de la variabilidad de la PAS en todos los grupos. El análisis de la variabilidad de la PAS evidenció que los grupos tratados con L-NAME, RCL y RTL presentaron mayores valores en la variancia total y en las oscilaciones de la banda de BF en relación a los grupos no tratados, RC y RT. La Figura 4 presenta los espectros representativos de la VFC (intervalo de pulso) y de la PAS de un animal de cada grupo, que se realizó por medio del método autorregresivo.

Discusión

El ejercicio físico aerobio ha sido ampliamente utilizado como terapia antihipertensiva no farmacológica, al atenuar los valores de la PA y reducir el riesgo de enfermedades metabólicas y cardiovasculares, muchas veces asociadas a la disfunción endotelial y disminución de la actividad de la eNOS¹³⁻¹⁵.

En nuestro estudio, el entrenamiento físico aerobio en cinta motorizada no fue capaz de inhibir o atenuar la elevación de la PA proveniente de la inhibición de la síntesis del NO. Sin embargo, algunos estudios evidenciaron que el entrenamiento aerobio promovería una disminución en los valores de PA en animales tratados crónicamente con L-NAME. Esa disminución estaría asociada al aumento de la actividad de la eNOS y, consecuentemente, aumento en la disponibilidad del NO^{12,18}. La no atenuación de la PA, observada en nuestro estudio,

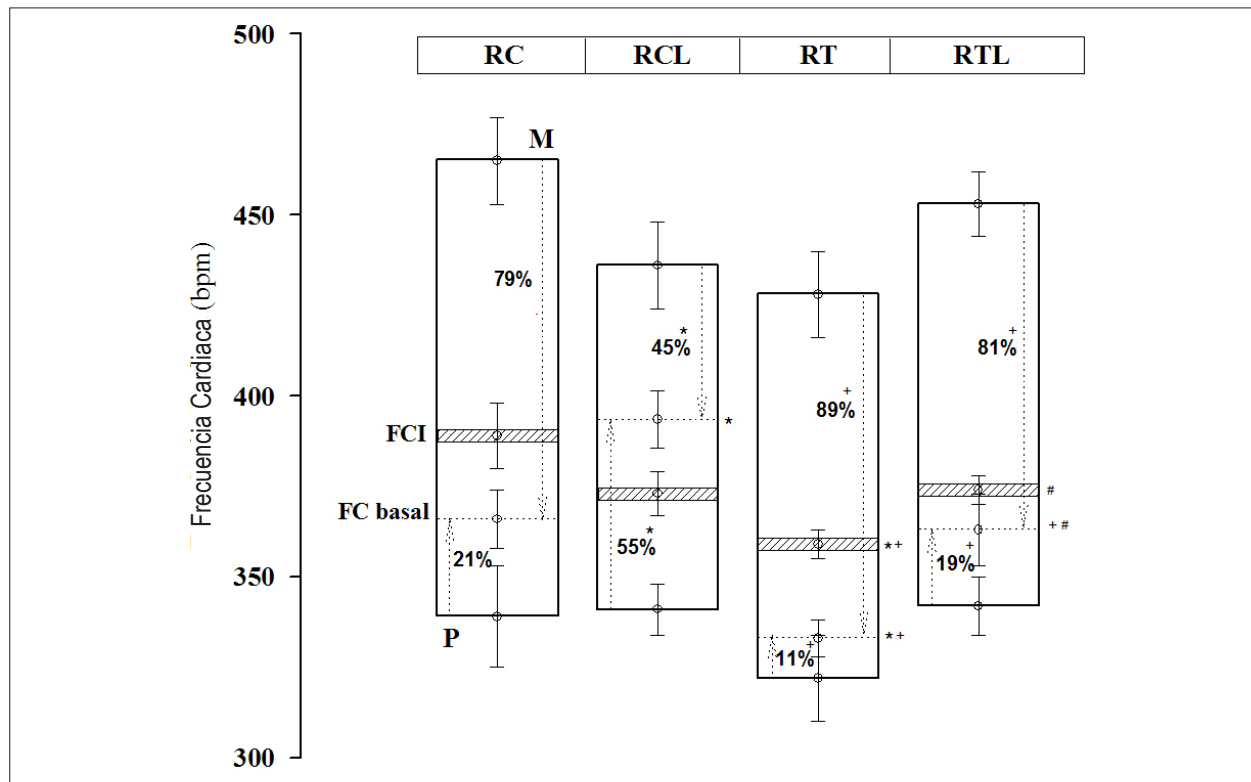


Figura 1 - Gráfico de barras que mostrando la frecuencia cardíaca basal (FC) (líneas punteadas), frecuencia cardíaca intrínseca (FCI) (líneas inclinadas) y variaciones en la FC (Δ FC antes y luego de la inyección de metilatropina (M) y propranolol (P) en ratones-control (RC), ratos-control L-NAME (RCL), entrenados (RT) y entrenados L-NAME (RTL); * $P < 0,05$ vs. RC; + $P < 0,05$ vs. RCL; * $P < 0,05$ vs. RT.

Tabla 1 – Valores basales (promedios ± EPM.) de la frecuencia cardíaca (FC), presión arterial (PA) promedio y de los valores de la FC tras el bloqueo farmacológico de los componentes autonómicos, parasimpático (metilatropina) y simpático (propranolol), en ratones no anestesiados

	Control		Entrenado	
	RC (N = 14)	RCL (N = 14)	RT (N = 14)	RTL (N = 14)
Valores basales				
FC basal, bpm	366 ± 8	393 ± 8*	333 ± 5**	363 ± 9*#
PA promedio, mmHg	101 ± 2	144 ± 4*	94 ± 3*	137 ± 4**
Control autonómico tónico				
FC intrínseca, bpm	389 ± 8	373 ± 6	359 ± 4**	374 ± 4#
Metilatropina, bpm	465 ± 12	436 ± 12	428 ± 12*	453 ± 9
Propranolol, bpm	339 ± 14	341 ± 7	322 ± 12	342 ± 8

RC - ratones-control; RCL - ratones-control L-NAME; RT - ratones entrenados; RTL - ratones entrenados L-NAME; Todos los valores están expresados con promedios ± EPM.; *P < 0,05 vs. ratones-control (RC); **P < 0,05 vs. ratones-control L-NAME (RCL); #P < 0,05 vs. ratos entrenados (RT).

puede estar asociada a las diferencias metodológicas, como el período de tratamiento (7 días) y dosificación del L-NAME (70 mg/kg), tiempo (10 semanas) e intensidad (25 m/s) de entrenamiento. Sin embargo, es evidente, en nuestro estudio, que el entrenamiento físico previo generó adaptaciones, principalmente sobre el control cardíaco.

El bloqueo de la síntesis del NO con L-NAME también provoca importantes cambios en el control autonómico cardiovascular. De ellos, se destaca la inversión en el balance autonómico cardíaco, con el predominio simpático⁵. Nuestros resultados demostraron que el entreno físico previo, durante diez semanas, impide la inversión del balance autonómico cardíaco en consecuencia del bloqueo de la síntesis del NO por una semana (décima), preservándose el predominio vagal. A su vez, el entrenamiento físico no previno el aumento en la variabilidad de la PA, caracterizada por la elevada oscilación en la banda BF de la PAS.

El tratamiento de los animales no entrenados (RCL) con L-NAME provocó una prominente taquicardia que se puede atribuir a la elevada influencia simpática, una vez que la FCI no difirió del grupo control no tratado (RC). Los animales

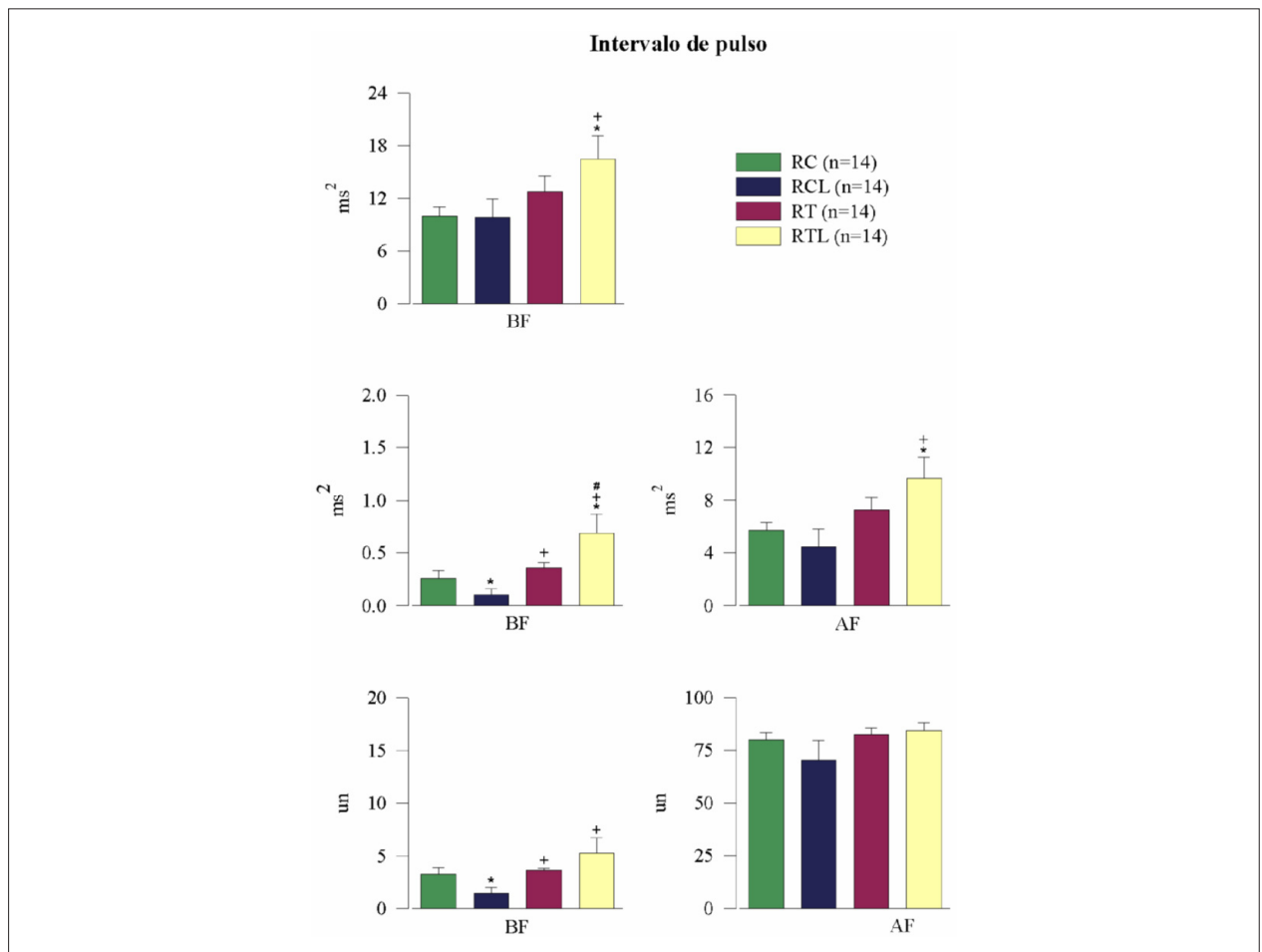


Figura 2 - Los gráficos de barras presentan la variancia total del intervalo de pulso de la frecuencia cardíaca. La potencia espectral de las oscilaciones de baja (BF) y alta frecuencia (AF) en valores absolutos (ms²) y unidades normalizadas (un) en los ratones-control (RC), ratones-control L-NAME (RCL), entrenados (RT) y entrenados L-NAME (RTL).; *P < 0,05 vs. RC; **P < 0,05 vs. RCL; #P < 0,05 vs. RT.

Tabla 2 – Parámetros espectrales del intervalo de pulso (IP) y presión arterial sistólica (PAS) calculados de las series temporales utilizándose el análisis espectral autorregresivo

	Control		Entrenado	
	RC (N = 14)	RCL (N = 14)	RT (N = 14)	RTL (N = 14)
Valores basales				
IP, ms	0,164 ± 0,004	0,153 ± 0,003*	0,181 ± 0,003**	0,167 ± 0,004*#
PAS, mmHg	115 ± 3	154 ± 4*	108 ± 2*	151 ± 4**
Parámetros espectrales; IP				
Variancia, ms ²	9,92 ± 1,11	9,76 ± 2,09*	12,71 ± 1,83	16,45 ± 2,62*#
BF, ms ²	0,26 ± 0,07	0,10 ± 0,05*	0,36 ± 0,05*	0,69 ± 0,19*#
BF, un	3,29 ± 0,59	1,45 ± 0,58*	3,62 ± 0,23*	5,24 ± 1,47*
AF, ms ²	5,71 ± 0,56	4,45 ± 1,36*	7,24 ± 0,96	9,63 ± 1,62*#
AF, un	79,89 ± 3,34	70,20 ± 9,49	82,36 ± 3,12**	84,38 ± 3,61**
BF/AF	0,18 ± 0,022	0,19 ± 0,089	0,15 ± 0,047	0,14 ± 0,028
Parámetros espectrales; PAS				
Variancia, mmHg ²	12,2 ± 1,57	22,7 ± 5,25*	12,55 ± 1,50*	23,1 ± 1,90*#
BF, mmHg ²	7,73 ± 1,96	20,1 ± 5,13*	9,19 ± 1,30*	19,75 ± 1,65*#
AF, mmHg ²	1,43 ± 0,35	1,35 ± 0,32	1,44 ± 0,16	1,70 ± 0,19

Todos los valores están expresados con promedios ± EPM; *P < 0,05 vs. ratones-control (RC); *P < 0,05 vs. ratones-control L-NAME (RCL); #P < 0,05 vs. ratones entrenados (RT); "un" = indica unidades normalizadas.

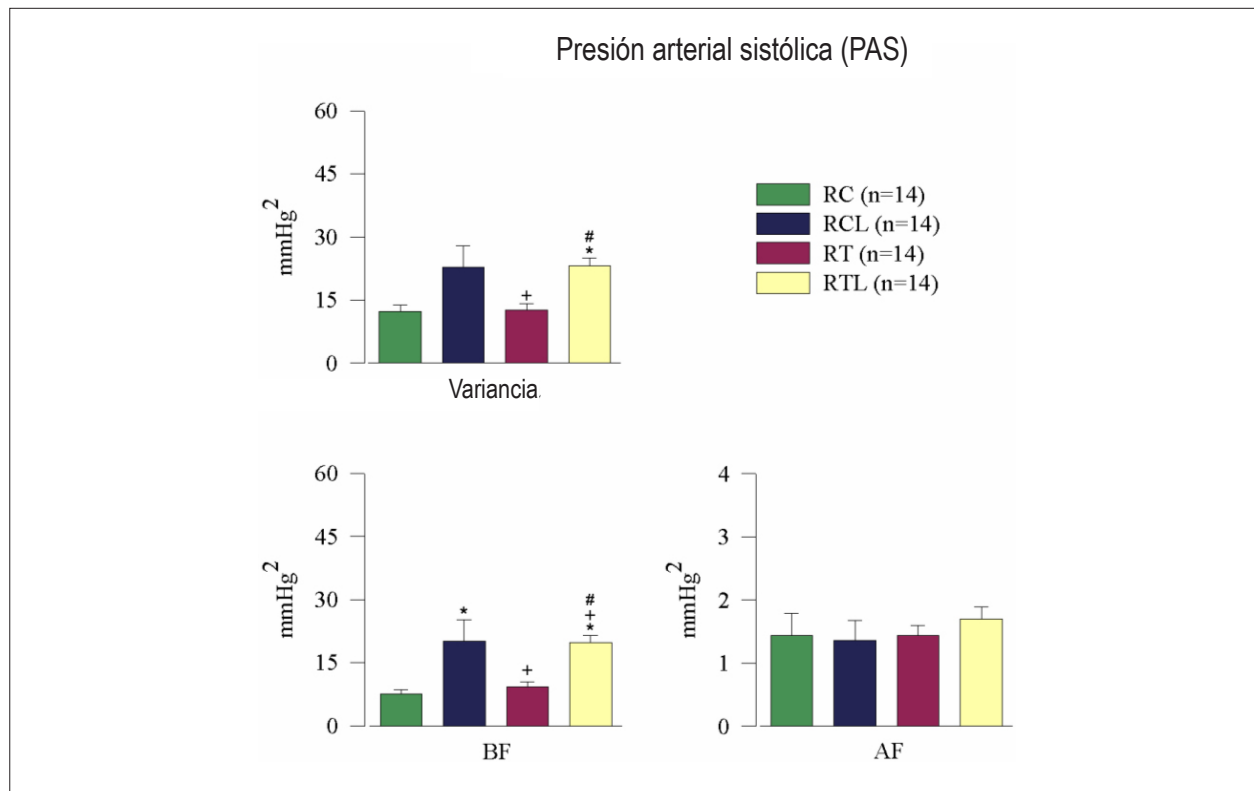


Figura 3 - Los gráficos de barras presentan la variancia total de la presión arterial sistólica (PAS). La potencia espectral de las oscilaciones de baja (BF) y alta frecuencia (AF) en valores absolutos (mmHg²) en los ratones-control (RC), ratones-control L-NAME (RCL), entrenados (RT) y entrenados L-NAME (RTL); *P < 0,05 vs. RC; *P < 0,05 vs. RCL; # P < 0,05 vs. RT.

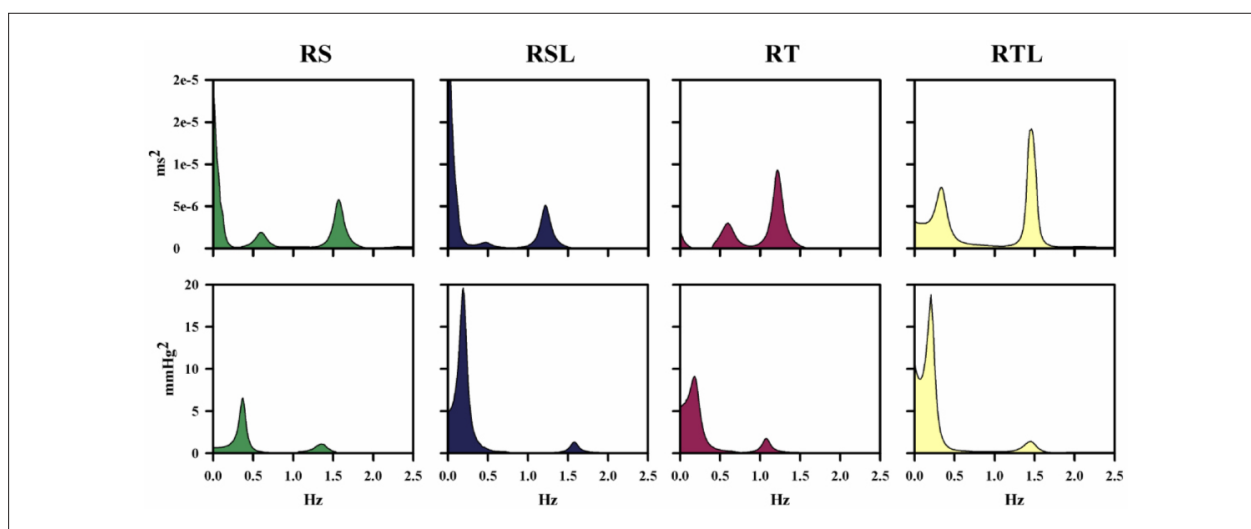


Figura 4 - Ejemplos de espectros representativos calculados de las series de intervalo de pulso (ms²) y de la presión arterial (mmHg²) de los ratones-control (RC), ratones-control L-NAME (RCL), entrenados (RT) y entrenados L-NAME (RTL).

entrenados y tratados con L-NAME (RTL), no presentaron taquicardia, sino bradicardia como la que presentó el grupo de animales sólo entrenados. Estos hallazgos indican que el entrenamiento físico previo fue efectivo en atenuar la taquicardia inducida por el tratamiento con L-NAME, ya que esos animales presentaron la FC basal y la FCI semejantes al grupo control. Este hecho se debe, posiblemente, al efecto del ejercicio físico en prevenir el aumento de la influencia simpática cardíaca inducida por la deficiencia del NO^{5,18}. Se observó, en el grupo de animales sólo entrenados, prominente bradicardia basal asociada a la reducción de la FCI. Esa bradicardia parece ser causada por algunos mecanismos, incluso con la participación del NO. Algunos estudios han evidenciado que el NO incrementaría la respuesta de la FC a la estimulación vagal, tanto *in vitro*¹⁹ como *in vivo*²⁰. Esa respuesta implicaría, posiblemente, una vía NO-GMPc, al facilitar la transmisión cardíaca colinérgica. Esa facilitación también podría ser co-responsable de la bradicardia tras el entrenamiento físico aerobio²¹. Se demostró en estudio posterior que la transferencia génica de la NOS neuronal (nNOS), dentro de la pared atrial, seguía el fenotipo vagal inducido por el ejercicio, sugiriéndose que la nNOS podría ser la clave para el aumento de la función cardíaca vagal²². Sin embargo, al contrario de dicha teoría, un estudio demostró que las alteraciones encontradas en la automaticidad y en la conducción del impulso del nodo sinusal, provocadas por el entrenamiento de atletas de *endurance*, se atribuirían a la fisiología intrínseca del corazón, y no a las influencias autonómicas^{9,22,23}. Por lo tanto, la bradicardia basal observada en el grupo de animales entrenados se puede atribuir, principalmente, a la disminución de la FCI de marcapasos, ya que no observamos alteraciones en el comportamiento autonómico en ese grupo.

En relación al control autonómico, el presente estudio evidenció en la evaluación farmacológica y en el análisis de la VFC que el entrenamiento físico previo atenúa o impide los cambios en el balance autonómico cardíaco, inducidos

por el bloqueo de la síntesis del NO. En la evaluación farmacológica, el tono autonómico cardíaco mantuvo el predominio del componente vagal sobre el componente autonómico simpático en la determinación de la FC basal, al contrario del predominio simpático observado en los animales no entrenados y tratados con L-NAME. En el caso de la evaluación de la VFC, el entrenamiento físico previo también fue el responsable de atenuar gran parte de los cambios encontrados tras el bloqueo de la síntesis del NO. En ese caso, sobre todo, se observó que las oscilaciones de BF estaban reducidas en los animales control tratados con L-NAME y que el entrenamiento físico previo impidió esa reducción. Ya se observó anteriormente que dicha paradoja —en que el posible aumento en la actividad simpática, provocándose taquicardia en los animales hipertensos tratados con L-NAME—, se asociaría a la disminución en las oscilaciones de BF en la VFC, tanto en ratones⁵ como en otras situaciones con humanos, los que presentaban aumento de la actividad simpática, como ejercicio físico pesado²⁴ o insuficiencia cardíaca severa²⁵. En esas situaciones, cuando se movilizan los mecanismos fisiológicos en su capacidad máxima para mantener la homeostasis, el sistema cardiovascular no presentaría reserva para mantener su variabilidad. De hecho, la causa de la disminución en las oscilaciones de BF en la VFC en ese modelo de hipertensión es aún desconocida. Sin embargo, se ha sugerido que el aumento en la actividad simpática, asociado a las anomalías en la modulación autonómica central, la deficiencia en la regulación barorrefleja arterial y los cambios en la sensibilidad cardíaca a las catecolaminas pueden ser los responsables de la disminución de las oscilaciones de BF en la VFC^{5,25}.

El predominio simpático, observado en el análisis farmacológico del tono autonómico, y la disminución en las oscilaciones de BF en la VFC parecen revelar los efectos de la inhibición de la síntesis del NO, principalmente en el sistema nervioso central. Esta afirmación está basada en estudios anteriores que demostraron que el NO actuaría en

sitios centrales del control autonómico cardiovascular. Esos estudios, realizados en diferentes especies, sugieren que el NO influenciaría el procesamiento de las informaciones advenidas de la aferencia barorreceptora, principalmente en el núcleo del trato solitario (NTS) y en la medula ventrolateral rostral (RVLM)²⁶⁻²⁹. Un estudio en ratones anestesiados evidenció que la infusión intravenosa de L-NAME reducía la descarga neuronal del NT²⁶ y que microinyecciones unilaterales de L-arginina, también en el NTS, producían prominente respuesta depresora neuronal, bradicardia y reducción de la actividad del nervio simpático renal²⁷. Las microinyecciones de L-NAME o L-NMMA, a su vez, dentro del RVLM de ratones y gatos promovían el aumento de la PA^{28,29}. Cuando se evaluó el barorreflejo se demostró que tanto la microinyección de L-NAME en sitios centrales de control cardiovascular³⁰ como su administración sistémica promovían disminución en la sensibilidad del barorreflejo³.

Nuestros hallazgos evidenciaron que el ejercicio físico previo reduce el perjuicio en el control autonómico cardíaco inducido por la deficiencia del NO. Los mecanismos responsables por ese efecto son aún inciertos, pero se nota que el ejercicio físico, principalmente el aerobio, induciría adaptaciones en sitios centrales y periféricos en el control cardiovascular, incluso provocándose un aumento en la expresión de la eNOS y nNOS^{31,32}. En ese caso, se demostró en regiones centrales, como hipotálamo, NTS y RVLM, que las adaptaciones inducidas por el ejercicio físico se caracterizarían por la disminución del *drive* autonómico simpático, incluso, sugiriéndose la participación del NO en esas adaptaciones³³⁻³⁶.

Por otro lado, la evaluación de la variabilidad de la PAS demostró que el bloqueo de la síntesis del NO con L-NAME promocionó acentuado aumento en las oscilaciones de BF, atribuidas a la modulación simpática, que no fue evitado por el entrenamiento físico previo. Entre las posibles consecuencias, el aumento en las oscilaciones de BF de la PAS provocaría la activación de vías mecanosensitivas y autocrinas, provocando hipertrofia cardíaca concéntrica y mayor incidencia de

disfunciones cardiovasculares^{37,38}. Ya el NO tendría acción tamponante sobre las oscilaciones de BF, oponiéndose a la modulación simpática vascular³⁹. Esta acción sería desencadenada por alteraciones agudas en los valores de la PA, incrementándose la tensión de cizallamiento en las células endoteliales y, consecuentemente, la liberación del NO. Las oscilaciones inducidas por la activación simpática ocurrirían en frecuencias de variaciones entre 0,2 y 0,6 Hz, pertenecientes a la banda de BF, diferentemente del control barorreflejo de la variabilidad de la PA, que actuaría en frecuencias inferiores a 0,1 Hz⁴⁰. Por lo tanto, nuestros resultados evidencian la participación del NO en la modulación de las oscilaciones de BF de la PAS, pero no podemos afirmar que el ejercicio físico no ejerce efecto sobre esa modulación o si los mecanismos adaptativos inducidos por el ejercicio físico en la PA serían totalmente dependientes de la acción del NO.

Resumiendo, nuestros resultados muestran que el entrenamiento físico previo impide los cambios en el control autonómico cardíaco, inducidos por el bloqueo de la síntesis del NO con L-NAME. Pero, el entrenamiento físico previo no impidió el aumento de las oscilaciones de BF en la variabilidad de la PAS tras el bloqueo de la síntesis del NO.

Potencial conflicto de intereses

Declaro no haber conflicto de intereses pertinentes.

Fuentes de financiación

El presente estudio fue financiado por la Fundación de Amparo a la Investigación del Estado de São Paulo-FAPESP

Vinculación académica

Este artículo forma parte de tesis de Maestría de Bruno Rafael Orsini Rossi, por la Facultad de Medicina de Ribeirão Preto de la Universidad de São Paulo.

Referencias

1. 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: 298-303.
2. Moncada S, Palmer RMJ, Higgs EA. Nitric oxide: physiology, pathophysiology and pharmacology. *Pharmacol Rev*. 1991; 43: 109-42.
3. Sakuma I, Togashi H, Yoshioka M, Saito H, Yanagida M, Tamura M, et al. N^G-Methyl-L-arginine, an inhibitor of L-arginine-derived nitric oxide synthesis, stimulates renal sympathetic nerve activity in vivo: a role for nitric oxide in the central regulation of sympathetic tone? *Circ Res*. 1992; 70: 607-11.
4. Togashi H, Sakuma I, Yoshioka M, Kobayashi T, Yasuda H, Kitabatake A, et al. A central nervous system action of nitric oxide in blood pressure regulation. *J Pharmacol Exp Ther*. 1992; 262: 343-7.
5. Souza HCD, Ballejo G, Salgado MCO, Silva VJD, Salgado HC. Cardiac sympathetic overactivity and decreased baroreflex sensitivity in L-NAME hypertensive rats. *Am J Physiol - Heart Circ Physiol*. 2001; 280: 844-50.
6. Panza JA. Endothelial dysfunction in essential hypertension. *Clin Cardiol*. 1997; 20 (11 Suppl 2): II-26-33.
7. Schlaich MP, Kaye DM, Lambert E, Sommerville M, Socratous F, Esler MD. Relation between cardiac sympathetic activity and hypertensive left ventricular hypertrophy. *Circulation*. 2003; 108 (5): 560-5.
8. Arakawa K. Hypertension and exercise. *Clin Exp Hypertens*. 1993; 15 (6): 1171-9.
9. De Angelis K, Wichi RB, Jesus WR, Moreira ED, Morris M, Krieger EM, et al. Exercise training changes autonomic cardiovascular balance in mice. *J Appl Physiol*. 2004; 96 (6): 2174-8.
10. Niebauer J, Maxwell AJ, Lin PS, Wang D, Tsao PS, Cooke JP. NOS inhibition accelerates atherogenesis: reversal by exercise. *Am J Physiol - Heart Circ Physiol*. 2003; 285 (2): 535-40.
11. Medeiros A, Oliveira EM, Gianolla R, Casarini DE, Negrão CE, Brum PC. Swimming training increases cardiac vagal activity and induces cardiac hypertrophy in rats. *Braz J Med Biol Res*. 2004; 37 (12): 1909-17.
12. Kuru O, Şentürk U, Demir N, Yeşilkaya A, Ergüler G, Erkiliç M. Effect of exercise on blood pressure in rats with chronic NOS inhibition. *Eur J Appl Physiol*. 2002; 87: 134-40.

13. Carter JB, Banister EW, Blaber AP. Effect of endurance exercise on autonomic control of heart rate. *Sports Med.* 2003; 33: 33-46.
14. Goldsmith RL, Bloomfield DM, Rosenwinkel ET. Exercise and autonomic function. *Coron Artery Dis.* 2000; 11: 129-35.
15. Maiorana A, O'Driscoll G, Taylor R, Green D. Exercise and the nitric oxide vasodilator system. *Sports Med.* 2003; 33: 1013-35.
16. Malliani A, Pagani M, Lombardi F, Cerutti S. Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. *Circulation.* 1991; 84: 482-92.
17. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of The European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation.* 1996; 93: 1043-65.
18. Husain K. Interaction of exercise training and chronic NOS inhibition on blood pressure, heart rate, NO and antioxidants in plasma of rats. *Pathophysiology.* 2003; 10: 47-56.
19. Sears CE, Choate JK, Paterson DJ. NO-cGMP pathway accentuates the decrease in heart rate caused by cardiac vagal nerve stimulation. *J Appl Physiol.* 1999; 86: 510-6.
20. Elvan A, Rubart M, Zipes DP. NO modulates autonomic effects on sinus discharge rate and AV nodal conduction in open-chest dogs. *Am J Physiol.* 1997; 272: 263-71.
21. Mohan RM, Heaton DA, Danson EJJ, Krishnan SPR, Cai S, Channon KM, et al. Neuronal nitric oxide synthase gene transfer promotes cardiac vagal gain of function. *Circ Res.* 2002; 91: 1089-91.
22. Danson EJ, Paterson DJ. Enhanced neuronal nitric oxide synthase expression is central to cardiac vagal phenotype in exercise-trained mice. *J Physiol.* 2003; 546: 225-32.
23. Stein R, Medeiros CM, Rosito GA, Zimmerman LI, Ribeiro JP. Intrinsic sinus and atrioventricular node electrophysiologic adaptations in endurance athletes. *J Am Coll Cardiol.* 2002; 39 (6): 1033-8.
24. Arai Y, Saul JP, Albrecht P, Hartley LH, Lilly LS, Cohen RJ, et al. Modulation of cardiac autonomic activity during and immediately after exercise. *Am J Physiol - Heart Circ Physiol.* 1989; 256: H132-H141.
25. Van de Borne P, Montano N, Pagani M, Oren R, Somers VK. Absence of low-frequency variability of sympathetic nerve activity in severe heart failure. *Circulation.* 1997; 95: 1449-54.
26. Ma S, Abboud FM, Felder RB. Effects of L-arginine-derived nitric oxide synthesis on neuronal activity in nucleus tractus solitarius. *Am J Physiol.* 1995; 268: R487-R491.
27. Tseng CJ, Liu HY, Lin HC, Ger LP, Tung CS, Yen MH. Cardiovascular effects of nitric oxide in the brain stem nuclei of rats. *Hypertension.* 1996; 27 (1): 36-42.
28. Kagiyama S, Tsuchihashi T, Abe I, Fujishima M. Cardiovascular effects of nitric oxide in the rostral ventrolateral medulla of rats. *Brain Res.* 1997; 757 (1): 155-8.
29. Shapoval LN, Sagach VF, Pobegailo LS. Nitric oxide influences ventrolateral medullary mechanisms of vasomotor control in the cat. *Neurosci Lett.* 1991; 132 (1): 47-50.
30. Dias AC, Vitela M, Colombari E, Mifflin SW. Nitric oxide modulation of glutamatergic, baroreflex, and cardiopulmonary transmission in the nucleus of the solitary tract. *Am J Physiol - Heart Circ Physiol.* 2005; 288 (1): H256-62.
31. Sessa WC, Pritchard K, Seyedi N, Wang J, Hintze TH. Chronic exercise in dogs increases coronary vascular nitric oxide production and endothelial cell nitric oxide synthase gene expression. *Circ Res.* 1994; 74 (2): 349-53.
32. Zheng H, Li Y, Cornish KG, Zucker IH, Patel KP. Exercise training improves endogenous nitric oxide mechanisms within the paraventricular nucleus in rats with heart failure. *Am J Physiol - Heart Circ Physiol.* 2005; 288: H2332-H2341.
33. Kramer JM, Plowey ED, Beatty JA, Little HR, Waldrop TG. Hypothalamus, hypertension, and exercise. *Brain Res Bull.* 2000; 53 (1): 77-85.
34. Zucker IH, Patel KP, Schultz HD, Li YF, Wang W, Pliquet RU. Exercise training and sympathetic regulation in experimental heart failure. *Exerc Sport Sci Rev.* 2004; 32 (3): 107-11.
35. Higa-Taniguchi KT, Silva FC, Silva HM, Michelini LC, Stern JE. Exercise training-induced remodeling of paraventricular nucleus (nor)adrenergic innervation in normotensive and hypertensive rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2007; 292 (4): R1717-27.
36. DiCarlo SE, Zheng H, Collins HL, Rodenbaugh DW, Patel KP. Daily exercise normalizes the number of diaphorase (NOS) positive neurons in the hypothalamus of hypertensive rats. *Brain Res.* 2002; 955 (1-2): 153-60.
37. Martinka P, Fielitz J, Patzak A, Regitz-Zagrosek V, Persson PB, Stauss HM. Mechanisms of blood pressure variability-induced cardiac hypertrophy and dysfunction in mice with impaired baroreflex. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2005; 288 (3): R767-76.
38. Souza HCD, Penteado DMD, Martin-Pinge MC, Neto OB, Teixeira VPA, Blanco JHD, et al. Nitric oxide synthesis blockade increases hypertrophy and cardiac fibrosis in rats submitted to aerobic training. *Arq Bras Cardiol.* 2007; 89 (2): 88-93.
39. Persson K, Johansson K, Alm P, Larsson B, Andersson KE. Morphological and functional evidence against a sensory and sympathetic origin of nitric oxide synthase-containing nerves in the rat lower urinary tract. *Neuroscience.* 1997; 77 (1): 271-81.
40. Nafz B, Wagner CD, Persson PB. Endogenous nitric oxide buffers blood pressure variability between 0.2 and 0.6 Hz in the conscious rat. *Am J Physiol.* 1997; 272: H632-7.