

A Administração Oral de Nitrito a Curto Prazo Diminui a Rigidez Arterial em Ratos Wistar Treinados e Sedentários

Short-term Oral Nitrite Administration Decreases Arterial Stiffness in Both Trained and Sedentary Wistar Rats

Thiago Pereira Souza,¹ Lidieli Pazin Tardelli,² Rafael Antunes Nicoletti,¹ André Mourão Jacomini,¹ Gabriel Francisco de Mello Martins,¹ Lucas César Pinheiro,³ José Eduardo Tanus-Santos,⁴ Sandra Lia do Amaral,¹ Anderson Saranz Zago¹

Universidade Estadual Paulista (UNESP) - Departamento de Educação Física,¹ Bauru, SP – Brasil

Universidade Federal de São Carlos (UFSCar) - Programa Interinstitucional de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas, PIPGCF UFSCar/UNESP,² São Carlos, SP – Brasil

Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC) - Departamento de Farmacologia,³ Florianópolis, SC – Brasil

Universidade de São Paulo - Departamento de Farmacologia,⁴ Ribeirão Preto, SP – Brasil

Resumo

Fundamento: O óxido nítrico (NO) desempenha um papel importante na regulação da pressão arterial (PA), atuando diretamente na resistência vascular periférica por meio da vasodilatação. O treinamento físico (via eNOS/NO) e a ingestão de nitrito foram considerados os principais estímulos para o aumento do NO.

Objetivo: No presente estudo, examinamos os efeitos da administração oral de nitrito e do treinamento com exercícios aeróbicos sobre a PA e rigidez arterial de ratos Wistar.

Métodos: Trinta e nove (39) ratos Wistar machos jovens foram divididos nos seguintes grupos (n=9 ou 10 por grupo): Sedentário-Controle (SC), Sedentário-Nitrito (SN), Treinado-Controle (TC) e Treinado-Nitrito (TN). Eles foram submetidos a treinamento físico aeróbico em esteiras por 8 semanas (50-60% da capacidade física, 1h/dia, 5 dias/semana) ou mantidos sedentários. Nos últimos 6 dias de treinamento, nitrito foi administrado oralmente (15 mg/Kg por gavagem). A PA, a rigidez arterial e as concentrações plasmáticas e teciduais de nitrito foram avaliadas após o treinamento e o período de administração oral de nitrito. O nível de significância foi definido como $p < 0,05$.

Resultados: A administração oral de nitrito foi eficaz na redução dos valores de rigidez arterial (TN, -23%; e SN, -15%). Ambos os grupos que tiveram apenas um tipo de intervenção apresentaram PA sistólica menor em comparação com o controle (TC vs. SC, -14,23; e SN vs. SC, -12,46).

Conclusão: Assim, concluímos que a administração oral de curta duração (6 dias), associada a um programa de treinamento físico aeróbico promovem diversos benefícios hemodinâmicos em ratos Wistar machos, como melhorias na rigidez arterial e na PA. Essas respostas sugerem que o treinamento físico e a suplementação de nitrito de sódio podem ser alternativas satisfatórias para a prevenção e tratamento da hipertensão.

Palavras-chave: Óxido Nítrico; Nitritos; Exercício Físico; Análise de Onda de Pulso; Hipertensão.

Abstract

Background: Nitric Oxide (NO) plays an important role in blood pressure (BP) regulation, acting directly on peripheral vascular resistance through vasodilation. Physical training (via eNOS/NO) and intake of nitrite have been considered major stimuli to increase NO.

Objective: We examined the effects of oral nitrite administration and aerobic exercise training on BP and arterial stiffness in Wistar rats.

Methods: Thirty-nine (39) young male Wistar rats were divided into the following groups (n = 9 or 10 per group): Sedentary-Control (SC), Sedentary-Nitrite (SN), Trained-Control (TC), and Trained-Nitrite (TN). They were submitted to aerobic physical training on treadmills for 8 weeks (50-60% of physical capacity, 1h/day, 5 days/week) or kept sedentary. In the last 6 days of training, oral nitrite was administered (15 mg/Kg by gavage). BP, arterial stiffness, and plasma and tissue nitrite concentrations were assessed after the training and oral nitrite administration period. The significant level was defined as $p < 0.05$.

Correspondência: Thiago Pereira Souza •

UNESP Câmpus de Bauru - Departamento de Educação Física - Av. Eng. Luís Edmundo Carrijo Coube, 2085. CEP 17033-360, Bauru, SP - Brasil

E-mail: thiago.pereira@unesp.br

Artigo recebido em 12/11/2023, revisado em 02/08/2024, aceito em 16/10/2024

Editor responsável pela revisão: Marina Okoshi

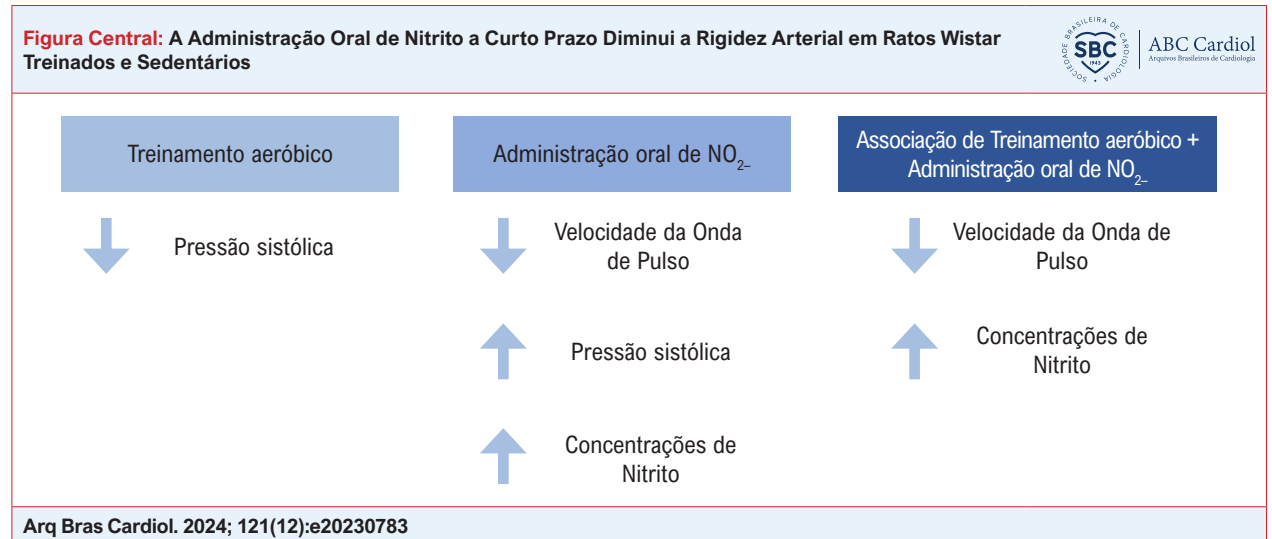
DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20230783>

Results: Oral administration of nitrite was effective in reducing arterial stiffness values (TN, -23%; and SN, -15%). Both groups that had only one type of intervention showed lower systolic BP compared with control (TC vs. SC, -14.23; and SN vs. SC, -12.46).

Conclusion: We conclude that short-term oral administration for 6 days and an aerobic physical training program promote several hemodynamic benefits in male Wistar rats, such as improvements in arterial stiffness and BP. These responses suggest that physical training and sodium nitrite supplementation can be alternatives for the prevention and treatment of hypertension.

Keywords: Nitric Oxide; Nitrites; Exercise; Pulse Wave Analysis; Hypertension.

Full texts in English - <https://abccardiol.org/en/>



Introdução

A literatura científica afirma que a pressão arterial (PA) deve estar próxima de 110-115 mmHg para pressão arterial sistólica (PAS) e 70-75 mmHg para pressão arterial diastólica em indivíduos saudáveis. Valores acima destes estão relacionados a uma alta incidência de eventos cardiovasculares e mortalidade, como acidente vascular encefálico, infarto agudo do miocárdio, entre outros.¹⁻⁴ Múltiplos fatores estão envolvidos na regulação da PA, incluindo a rigidez arterial, que é caracterizada pela perda de complacência das paredes arteriais.^{5,6} Atualmente, devido às suas consequências, ela tem sido associada como um preditor de risco de mortalidade cardiovascular, mesmo na população em geral,^{7,8} uma vez que artérias mais rígidas promovem um suprimento sanguíneo menos eficiente através dos vasos para os tecidos e órgãos, colocando demandas crescentes sobre o coração.⁹

Por outro lado, o treinamento físico é recomendado para neutralizar esses efeitos, prevenindo a HT, diminuindo o tônus simpático, melhorando a resistência vascular periférica e a rigidez arterial.¹⁰⁻¹² O exercício físico é capaz de melhorar muitos mecanismos relacionados à regulação dos níveis de PA, como a produção de óxido nítrico (NO) e sua biodisponibilidade.¹³⁻¹⁵

Considerado um potente vasodilatador, o NO pode ser produzido por meio de duas vias metabólicas principais: a) via eNOS/NO, a produção de NO via eNOS ocorre a partir da clivagem da L-arginina em NO e L-citulina. No treinamento

de exercícios aeróbicos, isso ocorre por meio de estimulação física devido ao aumento do débito cardíaco e consequente promoção de estresse de cisalhamento sobre as células endoteliais vasculares.¹⁶ Essa via recebe grande influência do treinamento físico;^{17,18} e b) Via Nitrato/Nitrito/NO, na qual a concentração de NO é aumentada por meio da administração oral de nitrito (NO₂⁻) e nitrato (NO₃⁻).^{19,20} Inicialmente, o nitrito ingerido é convertido em NO sob as condições ácidas do estômago, enquanto o restante entra na circulação sanguínea. Nos tecidos, o nitrito restante é ainda mais reduzido sob as condições de pH baixo e hipóxia por proteínas redutase, convertendo nitrito em NO, sendo considerado uma boa fonte de NO independente da eNOS.²¹⁻²³

Conforme mencionado anteriormente, a prática de exercício físico e a ingestão de nitrato e nitrito são considerados grandes estímulos para o aumento da concentração de NO. No geral, independentemente da fonte de produção (vias eNOS/NO/GMPC ou Nitrato/Nitrito/NO), o NO desempenha um papel importante no controle da PA, atuando diretamente sobre a resistência vascular periférica por meio da vasodilatação.²⁴ Entretanto, ainda não está claro quais seriam os efeitos da combinação das duas intervenções no aumento da concentração de NO e seu impacto sobre a rigidez arterial.

Portanto, o objetivo deste estudo foi verificar os efeitos da administração oral de nitrito e do treinamento com exercícios aeróbicos sobre a PA e a rigidez arterial de ratos Wistar. No presente estudo, levantamos a hipótese de que a

administração oral de nitrito, associada ao treinamento físico, promove efeitos adicionais na regulação da PA e na rigidez arterial do que intervenções isoladas.

Métodos

Animais

Quarenta ratos Wistar (8 semanas de idade/machos/250-300g) foram obtidos do Biotério do Hospital das Clínicas da Faculdade Estadual de Medicina de São Paulo (UNESP-Botucatu, SP, Brasil). Os animais foram alojados no Biotério da UNESP-Faculdade de Ciências (Bauru, SP, Brasil), em gaiolas de até cinco animais, em ciclo claro/escuro de 12 horas e temperatura controlada (22 °C). Todos os procedimentos foram aprovados pelo Comitê de Ética para Uso de Animais (CEUA) da Universidade Estadual Paulista, Bauru, Brasil (protocolo n.º 003/2018).

Grupos experimentais, treinamento físico e tratamento farmacológico

Inicialmente, todos os animais passaram por um período de adaptação de 10 dias em esteira rolante (5-10 m/min, 5 minutos), sendo submetidos ao teste de capacidade máxima (T_{máx}), que consiste em correr em esteira rolante progressiva com incrementos de 5 m/min a cada 3 minutos, até a exaustão, conforme descrito anteriormente. O T_{máx} foi repetido no final da 4ª semana, com o objetivo de ajustar a velocidade para manter a intensidade do treinamento, e ao final do protocolo experimental, para verificar os efeitos do treinamento na capacidade física.^{25,26} Após os testes iniciais, todos os ratos foram separados em quatro grupos com peso corporal, velocidade da onda de pulso e valores basais de desempenho do T_{máx} semelhantes. Então, esses grupos foram selecionados aleatoriamente para compor os seguintes grupos (n = 9 ou 10 por grupo): (1) Sedentário-Controle (SC), (2) Sedentário-Nitrito (SN), (3) Treinado-Controle (TC) e (4) Treinado-Nitrito (TN). O método de randomização escolhido foi a randomização simples. O tamanho da amostra foi baseado em estudos anteriores presentes.^{27,28} Os grupos de treinamento realizaram treinamento físico aeróbico em esteira ergométrica (Inbramed, Millennium, Brasil), com intensidade moderada, a 50-60% do T_{máx}, durante 1h/dia, 5 dias por semana, por 8 semanas, enquanto os grupos sem exercícios exercitados permaneceram sedentários. Nos últimos 6 dias de treinamento, o nitrito foi administrado.

Nitrito de sódio (15 mg/kg de peso corporal - Dinâmica®) ou veículo (água) foram administrados por gavagem uma hora antes do treinamento físico (às 9h). A concentração de nitrito de sódio foi determinada em conformidade com a literatura, que demonstra os efeitos anti-hipertensivos e antioxidantes do composto.²⁹⁻³¹

Velocidade da onda de pulso (VOP)

O método da velocidade da onda de pulso (VOP) tem sido amplamente utilizado para a avaliação da rigidez arterial, sendo considerado o padrão ouro para a complacência arterial.^{32,33}

Para avaliar a VOP, os animais foram anestesiados com cloridrato de cetamina e xilazina (50 mg/kg e 10 mg/kg, respectivamente, IP) e colocados em decúbito ventral sobre uma mesa aquecida. Dois sensores pOpet® (Axelife SAS, Saint Nicolas de Redon, França) foram colocados no membro anterior e posterior direito. A distância percorrida (D, m) estimou a distância entre as duas sondas e o tempo de trânsito (TT, ms), medido pelo software pOpet 1.0, foram usados para calcular a VOP pela seguinte fórmula: $VOP(m/s) = D(m)/TT(s)$. Este método teve como objetivo avaliar a rigidez arterial, tendo recentemente demonstrado boa validação.³² A média de dez medições foi considerada como resultado. Esta avaliação ocorreu em dois momentos, no início do experimento e ao final do período de treinamento físico e tratamento.

Avaliação não invasiva da pressão arterial

O sistema de pletismografia de manguito de cauda foi usado para determinar a PA indireta (PanLab LE5001, Barcelona, Espanha). Todos os animais foram adaptados por 5 dias ao tubo cilíndrico de acrílico, que os manteve em repouso. Os animais foram mantidos em tubo cilíndrico de acrílico, pré-aquecido (37 °C), para promover a vasodilatação da artéria caudal, e então aguardaram por 5-10 minutos para garantir que estivessem em repouso. O manguito foi colocado na porção proximal da cauda e conectado ao esfigmomanômetro para inflar. A medida foi analisada pelo transdutor de pressão (IITC Inc. Life Science - MRBP-r). A avaliação ocorreu 1 hora após a última ingestão de nitrito e a média de cinco medidas (intervalo de 1 minuto entre elas) foi considerada como resultado.³³

Procedimentos de eutanásia

Os animais foram eutanasiados por excesso de anestésicos, com cloridrato de xilazina (ANASEDAN®, 40mg/kg) e cloridrato de cetamina (DOPALEN®, 160mg/kg), VETEBRANDS Brasil (proporção 1:1, 0,1mg/100g de peso corporal), e então, decapitados. A eutanásia ocorreu 2 horas após a última ingestão de nitrito. Plasma, músculo cardíaco, tibial anterior e músculo sóleo foram coletados dos animais.

Medição das concentrações de nitrito no plasma e tecidos

O plasma, o tecido cardíaco e muscular (~125 mg) foram homogeneizados em um tampão de fosfato. Após a centrifugação, a solução contendo os tecidos ou alíquotas de plasma foi analisada em duplicata para concentrações de nitrito usando o método de quimioluminescência redutiva baseado em ozônio e posteriormente avaliada por um analisador de NO de quimioluminescência em fase gasosa (analisador Sievers Modelo 280 NO; Boulder, CO, EUA), conforme descrito anteriormente.^{20,34}

Análise estatística

Estatísticas descritivas são apresentadas como média ± desvio padrão (DP). O teste de Shapiro-Wilk foi usado para testar a distribuição normal dos dados. Uma ANOVA bidirecional foi usada para identificar diferenças estatísticas na

PAS e nas concentrações plasmáticas, musculares e cardíacas de nitrito entre os grupos (SC, SN, TC e TN). Na presença de interações, foi utilizado o teste post hoc de Tukey, e o nível significativo foi definido como $p < 0,05$.

Para comparação PRÉ e PÓS na VOP dentro dos grupos (SC, SN, TC e TN), uma ANOVA de medidas repetidas foi adotada. Os dados foram analisados usando o pacote estatístico SigmaPlot 12.0 (Systac Software, Inc., San Jose, CA, EUA).

Resultados

Na imagem central, apresentamos os principais resultados do nosso estudo. Todos os grupos apresentaram resultados semelhantes para VOP no início do estudo, demonstrando a homogeneidade dos grupos nesse aspecto. Ambos os grupos tratados apresentaram valores de VOP mais baixos em comparação com os grupos não tratados (-19% SN vs. SC; -24% TN vs. TC). A Figura 1 também mostra a comparação entre os momentos pré e pós-intervenção. Não foram encontradas diferenças significativas para os grupos SC e TC para VOP. No entanto, os grupos TN (-23%) e SN (-15%) apresentaram reduções significativas na VOP após o período de treinamento ou tratamento.

A Figura 2 apresenta menor PAS em SN e TC em comparação com o grupo SC. Essa diferença chegou a 12,46 mmHg para o grupo SN ($p < 0,001$) e 14,23 mmHg para o grupo TC ($p < 0,001$). No entanto, a combinação de treinamento físico e administração oral de nitrito não apresentou benefícios adicionais àqueles encontrados isoladamente.

A Figura 3 apresenta as concentrações de nitrito nos diferentes tecidos. É possível observar que ambos os grupos tratados (SN e TN) apresentaram valores maiores em comparação com os grupos não tratados (SC e TC) no plasma (Figura 3A), coração (Figura 3B) e músculo sóleo (Figura 3C), exceto para o músculo tibial anterior (Figura 3D).

Não foi encontrada diferença estatística entre os grupos SC e TC para a concentração plasmática de nitrito. No entanto,

o tratamento com nitrito induziu um aumento no grupo SN ($p = 0,006$) e no grupo TN ($p < 0,001$) em comparação com seus respectivos grupos de controle.

A magnitude do aumento na concentração de nitrito no músculo cardíaco e esquelético (sóleo) foi menor em comparação com a concentração plasmática de nitrito, no entanto, a mesma tendência foi encontrada. Não foi encontrada diferença entre os grupos SC e TC para concentração cardíaca de nitrito. No entanto, o tratamento com nitrito induziu um aumento no grupo SN (aproximadamente quatro vezes) e no grupo TN (aproximadamente oito vezes) em comparação com seus respectivos grupos de controle.

Para o tecido muscular, nenhuma diferença foi encontrada entre os grupos SC e TC na concentração de nitrito do sóleo e na concentração de nitrito dos tíbiais anteriores. Além disso, os grupos tratados (SN e TN) mostraram diferenças em relação aos seus respectivos controles no músculo sóleo (ambos de aproximadamente quatro vezes). No entanto, no músculo tibial anterior, apenas o grupo SN mostrou uma diferença em comparação com o seu controle (aproximadamente três vezes).

Discussão

O objetivo deste estudo foi verificar o efeito da administração oral de nitrito sobre a PA e a rigidez arterial em ratos treinados e sedentários. Resumidamente, nossos resultados demonstraram que a administração oral de nitrito por um curto período (6 dias) foi relacionada a uma redução de 15% e 22,1% na VOP, nos grupos SN e TN, respectivamente, em comparação com os grupos que não receberam tratamento farmacológico.

A rigidez arterial tem sido extensivamente estudada em modelos animais experimentais,^{5,6,32,35} sendo considerada um importante preditor de risco cardiovascular na população em geral.⁷ Embora o grupo que realizou apenas treinamento físico não tenha apresentado redução da VOP, existem evidências na literatura de que o exercício físico promove benefícios sobre a rigidez arterial. Em uma revisão sistemática de Lopes et al.,³⁵

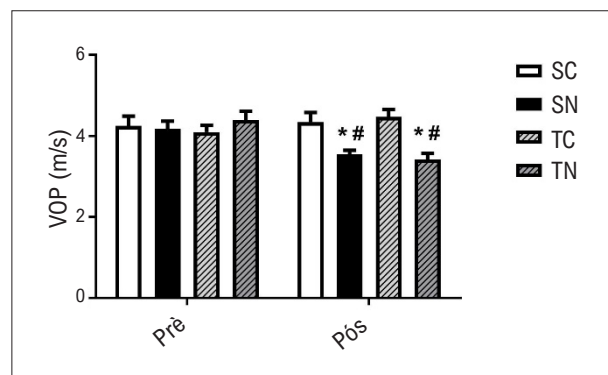


Figura 1 – Velocidade da onda de pulso (VOP) antes (pré) e depois (pós), em SC (Sedentário-Controle, $n=10$), SN (Sedentário-Nitrito, $n=10$), TC (Treinado-Controle, $n=10$) e TN (Treinado-Nitrito, $n=9$). *Diferenças estatísticas vs. controle respectivo e - (SN vs. SC, $p=0,003$; e TN vs. TC, $p < 0,001$); # diferenças estatísticas entre PRÉ e PÓS-intervenção - (TN, $p=0,007$; SN, $0,011$); nível de significância $p < 0,05$.

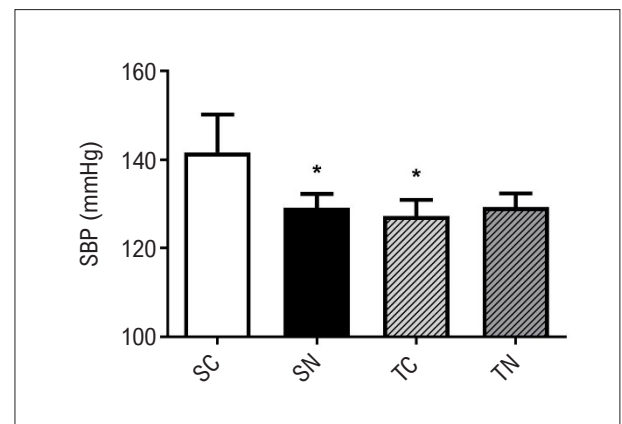


Figura 2 – Valores de pressão arterial sistólica (PAS) em SC (Sedentário-Controle, $n=10$), SN (Sedentário-Nitrito, $n=10$), TC (Treinado-Controle, $n=10$) e TN (Treinado-Nitrito, $n=9$). *Diferenças estatísticas, TC vs. SC, $p < 0,001$; SN vs. SC, $p < 0,001$; nível de significância $p < 0,05$.

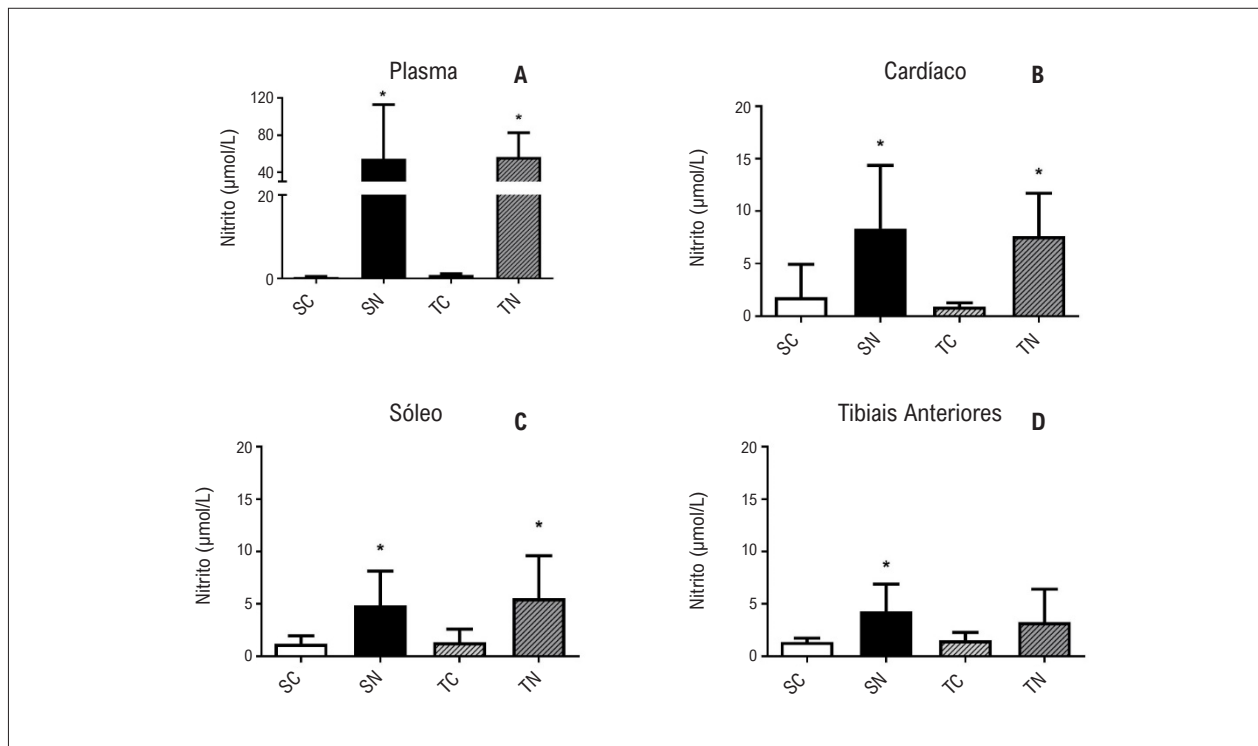


Figura 3 – Concentrações de nitrito no plasma nitrito (A), coração (B), músculo sóleo (C) e músculo esquelético tibial anterior (D) em SC (Sedentário-Controlado, n=10), SN (Sedentário-Nitrito, n=10), TC (Treinado-Controlado, n=10) e TN (Treinado-Nitrito, n=9). *Diferenças estatísticas, Plasma – SN vs. SC, $p=0,006$; TN vs. TC, $p<0,001$; Coração – SN vs. SC, $p=0,002$; TN vs. TC, $p<0,001$; Sóleo – SN vs. SC, $p=0,005$; TN vs. TC, $p=0,003$; Tibial Anterior – SN vs. SC, $p=0,019$; nível de significância $p<0,05$.

foi demonstrado que o treinamento aeróbico, o treinamento combinado e o treinamento resistido podem promover redução da VOP em pacientes hipertensos.

A concentração de nitrito foi maior em ambos os grupos que receberam suplementação oral de nitrito, um resultado esperado devido ao desenho do estudo. No entanto, esses resultados podem contribuir para melhorias no endotélio vascular e para melhorias na biodisponibilidade de NO. Como consequência, contribui para os efeitos anti-hipertensivos.¹⁸ Foi demonstrado que a suplementação com nitrito protege o endotélio vascular da atividade antioxidante, reduzindo/inibindo a atividade da NADPH oxidase e da xantina oxidoredutase (XOR) em animais,^{36,37} o que não foi avaliado por este estudo. A inibição da atividade da NADPH oxidase é um mecanismo importante, pois trata-se da fonte mais proeminente de espécies reativas de oxigênio (ERO) e funciona age por meio da inativação do NO.³⁸⁻⁴⁰ Ling et al.¹⁸ também demonstraram que a administração oral de nitrito promove mudanças positivas na expressão da NADPH oxidase.

Além disso, a administração oral de nitrito também se mostrou eficaz no aumento das concentrações de nitrito no plasma e em outros tecidos (músculo cardíaco e sóleo), com valores mais altos encontrados nos grupos tratados em comparação com os grupos controle. Esses resultados estão de acordo com a literatura, que relata que a suplementação de nitrito aumenta as concentrações de nitrito no plasma e em outros tecidos.^{18,30,41} Por outro lado, no músculo tibial anterior,

apenas o grupo sedentário que recebeu tratamento apresentou altos valores de concentração de nitrito. Ressalta-se ainda que a literatura tem demonstrado alterações nas concentrações plasmáticas e teciduais de nitrito ao longo do tempo após a administração oral.²⁰ Pinheiro et al. observaram que o aumento das concentrações de nitrito no plasma iniciou-se 15 minutos após o tratamento, permanecendo por até 4 horas; e no músculo cardíaco e esquelético, as concentrações permaneceram altas até 2 horas após o tratamento, demonstrando assim a relação entre concentração e tempo de tratamento. Sendo assim, essa relação confirma nossa hipótese de que a administração oral de nitrito de sódio pode ser uma alternativa satisfatória para aumentar as concentrações de nitrito e, conseqüentemente, possivelmente a biodisponibilidade de NO.

De acordo com os resultados da PA, ambas as intervenções realizadas isoladamente, seja o treinamento físico ou farmacológico, apresentaram redução da PAS em comparação com o grupo sedentário e não tratado. Embora muitos estudos tenham demonstrado que o treinamento de exercícios aeróbicos não reduz os níveis de PA em animais Wistar.^{42,43} Em nosso estudo, embora os animais utilizados neste estudo tenham sido considerados normotensos (a linhagem dos animais era normotensa), é possível observar que os valores de PAS estavam em torno de 140 mmHg no grupo SC, o que apresentou valores de PA alterados. Sendo assim, o tratamento com nitrito ou treinamento físico foram suficientes para normalizar os valores de PA. Uma possível explicação para esses resultados é o aumento da produção e concentração de NO, a diminuição

da concentração de EROs, o aumento do fator de crescimento endotelial vascular, que são responsáveis pela ativação do mecanismo de angiogênese, redução da produção de Ang-II e menor atividade simpática.^{10,42,44-46} Além disso, a suplementação de nitrito demonstrou benefícios no relaxamento vascular,⁴⁷ e melhorias na função e remodelação cardíaca.⁴⁸

As limitações deste estudo incluem o curto período de tratamento com nitrito, o que requer mais estudos para verificar a resposta a longo prazo. Os níveis de PAS dos animais estavam próximos de 140 mmHg, um valor considerado alterado para animais Wistar e, ainda assim, só conseguimos avaliar a PA no final do protocolo. Sendo assim, não podemos afirmar que o treinamento físico e o tratamento reduziram a PAS ao longo do programa.

Conclusão

Em resumo, a administração oral de curta duração (6 dias) ou um programa de treinamento físico aeróbico promovem diversos benefícios hemodinâmicos em ratos Wistar machos, como melhorias na rigidez arterial e na PA. Essas respostas sugerem que o treinamento físico e a suplementação de nitrito de sódio podem ser alternativas satisfatórias para a prevenção e tratamento da hipertensão.

Agradecimentos

Este estudo foi parcialmente financiado pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico - BRASIL (CNPq).

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Souza TP, Tardelli LP, Jacomini AM, Tanus-Santos JE, Amaral SL, Zago AS;

Obtenção de dados: Souza TP, Tardelli LP, Martins GFM, Pinheiro LC, Amaral SL, Zago AS; Análise e interpretação dos dados: Souza TP, Tardelli LP, Nicoletti RA, Pinheiro LC, Tanus-Santos JE, Amaral SL, Zago AS; Análise estatística: Souza TP, Tardelli LP, Nicoletti RA, Jacomini AM, Zago AS; Obtenção de financiamento: Souza TP, Amaral SL, Zago AS; Redação do manuscrito: Souza TP, Jacomini AM, Zago AS; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo: Souza TP, Tardelli LP, Nicoletti RA, Jacomini AM, Martins GFM, Pinheiro LC, Tanus-Santos JE, Amaral SL, Zago AS.

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo

Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado por Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP).

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de dissertação de mestrado de Thiago Pereira de Souza pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências do Movimento Interunidades - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" (UNESP).

Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da CEUA - Faculdade de Ciências - UNESP Bauru sob o número de protocolo 003/2018. Todos os procedimentos envolvidos nesse estudo estão de acordo com a Declaração de Helsinki de 1975, atualizada em 2013.

Referências

1. Al-Qatsteh A, Morsi Y, Zavabeti A, Zolfagharian A, Salim N, Z Kouzani A, et al. Blood Pressure Sensors: Materials, Fabrication Methods, Performance Evaluations and Future Perspectives. *Sensors (Basel)*. 2020;20(16):4484. doi: 10.3390/s20164484.
2. Fan H, Liu Y, Zhang X. Validation of Recommended Definition in Identifying Elevated Blood Pressure in Adolescents. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2019;21(9):1343-9. doi: 10.1111/jch.13640.
3. Yano Y, Rakugi H, Bakris GL, Lloyd-Jones DM, Oparil S, Saruta T, et al. On-treatment Blood Pressure and Cardiovascular Outcomes in Older Adults with Isolated Systolic Hypertension. *Hypertension*. 2017;69(2):220-7. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08600.
4. Vischer AS, Burkard T. Principles of Blood Pressure Measurement - Current Techniques, Office vs Ambulatory Blood Pressure Measurement. *Adv Exp Med Biol*. 2017;956:85-96. doi: 10.1007/5584_2016_49.
5. Laurent S, Boutouyrie P. Arterial Stiffness and Hypertension in the Elderly. *Front Cardiovasc Med*. 2020;7:544302. doi: 10.3389/fcvm.2020.544302.
6. Lacolley P, Regnault V, Segers P, Laurent S. Vascular Smooth Muscle Cells and Arterial Stiffening: Relevance in Development, Aging, and Disease. *Physiol Rev*. 2017;97(4):1555-617. doi: 10.1152/physrev.00003.2017.
7. Ji C, Gao J, Huang Z, Chen S, Wang C, Wu S, et al. Estimated Pulse Wave Velocity and Cardiovascular Events in Chinese. *Int J Cardiol Hypertens*. 2020;7:100063. doi: 10.1016/j.ijch.2020.100063.
8. Lindsay G, Ragonnet C, Chimenti S, Villeneuve N, Vayssettes-Courchay C. Age and Hypertension Strongly Induce Aortic Stiffening in Rats at Basal and Matched Blood Pressure Levels. *Physiol Rep*. 2016;4(10):e12805. doi: 10.14814/phy2.12805.
9. Leblanc C, Strong HR, Tabrizchi R. Evaluation of Different Metrics as an Index for the Assessment of Arterial Stiffness. *Clin Exp Hypertens*. 2018;40(4):390-7. doi: 10.1080/10641963.2017.1384484.
10. Paula SM, Fernandes T, Couto GK, Jordão MT, Oliveira EM, Michelini LC, et al. Molecular Pathways Involved in Aerobic Exercise Training Enhance Vascular Relaxation. *Med Sci Sports Exerc*. 2020;52(10):2117-26. doi: 10.1249/MSS.0000000000002355.
11. Lin YY, Lee SD. Cardiovascular Benefits of Exercise Training in Postmenopausal Hypertension. *Int J Mol Sci*. 2018;19(9):2523. doi: 10.3390/ijms19092523.
12. Larsen MK, Matchkov VV. Hypertension and Physical Exercise: The Role of Oxidative Stress. *Medicina (Kaunas)*. 2016;52(1):19-27. doi: 10.1016/j.medic.2016.01.005.

13. Gluvic ZM, Obradovic MM, Sudar-Milovanovic EM, Zafirovic SS, Radak DJ, Essack MM, et al. Regulation of Nitric Oxide Production in Hypothyroidism. *Biomed Pharmacother.* 2020;124:109881. doi: 10.1016/j.biopha.2020.109881.
14. Tian D, Meng J. Exercise for Prevention and Relief of Cardiovascular Disease: Prognoses, Mechanisms, and Approaches. *Oxid Med Cell Longev.* 2019;2019:3756750. doi: 10.1155/2019/3756750.
15. Möller MN, Rios N, Trujillo M, Radi R, Denicola A, Alvarez B. Detection and Quantification of Nitric Oxide-derived Oxidants in Biological Systems. *J Biol Chem.* 2019;294(40):14776-802. doi: 10.1074/jbc.REV119.006136.
16. Davis ME, Grumbach IM, Fukai T, Cutchins A, Harrison DG. Shear Stress Regulates Endothelial Nitric-oxide Synthase Promoter Activity Through Nuclear Factor KappaB Binding. *J Biol Chem.* 2004;279(1):163-8. doi: 10.1074/jbc.M307528200.
17. Ling WC, Mustafa MR, Murugan DD. Therapeutic Implications of Nitrite in Hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2020;75(2):123-34. doi: 10.1097/FJC.0000000000000771.
18. Ling WC, Mustafa MR, Vanhoutte PM, Murugan DD. Chronic Administration of Sodium Nitrite Prevents Hypertension and Protects Arterial Endothelial Function by Reducing Oxidative Stress in Angiotensin II-infused Mice. *Vascul Pharmacol.* 2018;102:11-20. doi: 10.1016/j.vph.2017.05.003.
19. Pinheiro LC, Ferreira GC, Vilalva KH, Toledo JC Jr, Tanus-Santos JE. Contrasting Effects of Low versus High Ascorbate Doses on Blood Pressure Responses to Oral Nitrite in L-NAME-induced Hypertension. *Nitric Oxide.* 2018;74:65-73. doi: 10.1016/j.niox.2018.01.006.
20. Pinheiro LC, Ferreira GC, Angelis CD, Toledo JC Jr, Tanus-Santos JE. A Comprehensive Time Course Study of Tissue Nitric Oxide Metabolites Concentrations after Oral Nitrite Administration. *Free Radic Biol Med.* 2020;152:43-51. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2020.03.006.
21. Pignatelli P, Fabietti G, Ricci A, Piattelli A, Curia MC. How Periodontal Disease and Presence of Nitric Oxide Reducing Oral Bacteria Can Affect Blood Pressure. *Int J Mol Sci.* 2020;21(20):7538. doi: 10.3390/ijms21207538.
22. Wickham KA, Spriet LL. No Longer Beating Around the Bush: A Review of Potential Sex Differences with Dietary Nitrate Supplementation 1. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2019;44(9):915-24. doi: 10.1139/apnm-2019-0063.
23. Oliveira-Paula GH, Pinheiro LC, Tanus-Santos JE. Mechanisms Impairing Blood Pressure Responses to Nitrite and Nitrate. *Nitric Oxide.* 2019;85:35-43. doi: 10.1016/j.niox.2019.01.015.
24. Radi R. Oxygen Radicals, Nitric Oxide, and Peroxynitrite: Redox Pathways in Molecular Medicine. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2018;115(23):5839-48. doi: 10.1073/pnas.1804932115.
25. Herrera NA, Duchatsch F, Kahlke A, Amaral SL, Vasquez-Vivar J. In Vivo Vascular Rarefaction and Hypertension Induced by Dexamethasone are Related to Phosphatase PTP1B Activation not Endothelial Metabolic Changes. *Free Radic Biol Med.* 2020;152:689-96. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2020.01.012.
26. Barel M, Perez OA, Giozzet VA, Rafacho A, Bosqueiro JR, Amaral SL. Exercise Training Prevents Hyperinsulinemia, Muscular Glycogen Loss and Muscle Atrophy Induced by Dexamethasone Treatment. *Eur J Appl Physiol.* 2010;108(5):999-1007. doi: 10.1007/s00421-009-1272-6.
27. Jesus I, Herrera NA, Andreo JC, Santos CF, Amaral SL. Training Counteracts DEX-induced Microvascular Rarefaction by Improving the Balance between Apoptotic and Angiogenic Proteins. *Steroids.* 2020;156:108573. doi: 10.1016/j.steroids.2019.108573.
28. Herrera NA, Duchatsch F, Tardelli LP, Dionísio TJ, Shinohara AL, Santos CF, et al. MicroRNA-126 Upregulation, Induced by Training, Plays a Role in Controlling Microcirculation in Dexamethasone Treated Rats. *Mol Cell Endocrinol.* 2020;505:110732. doi: 10.1016/j.mce.2020.110732.
29. Rizzi E, Amaral JH, Guimarães DA, Conde-Tella SO, Pinheiro LC, Gerlach RF, et al. Nitrite Treatment Downregulates Vascular MMP-2 Activity and Inhibits Vascular Remodeling in Hypertension Independently of its Antihypertensive Effects. *Free Radic Biol Med.* 2019;130:234-43. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.11.002.
30. Neto-Neves EM, Pinheiro LC, Nogueira RC, Portella RL, Batista RI, Tanus-Santos JE. Sodium Nitrite Improves Hypertension-induced Myocardial Dysfunction by Mechanisms Involving Cardiac S-nitrosylation. *J Mol Cell Cardiol.* 2019;134:40-50. doi: 10.1016/j.yjmcc.2019.06.012.
31. Pinheiro LC, Ferreira GC, Amaral JH, Portella RL, Tella SOC, Passos MA, et al. Oral Nitrite Circumvents Antiseptic Mouthwash-induced Disruption of Enterosalivary Circuit of Nitrate and Promotes Nitrosation and Blood Pressure Lowering Effect. *Free Radic Biol Med.* 2016;101:226-35. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2016.10.013.
32. Fabricio MF, Jordão MT, Miotto DS, Ruiz TFR, Vicentini CA, Lacchini S, et al. Standardization of a New Non-invasive Device for Assessment of Arterial Stiffness in Rats: Correlation with Age-related Arteries' Structure. *MethodsX.* 2020;7:100901. doi: 10.1016/j.mex.2020.100901.
33. Tardelli LP, Duchatsch F, Herrera NA, Vicentini CA, Okoshi K, Amaral SL. Differential Effects of Dexamethasone on Arterial Stiffness, Myocardial Remodeling and Blood Pressure between Normotensive and Spontaneously Hypertensive Rats. *J Appl Toxicol.* 2021;41(10):1673-86. doi: 10.1002/jat.4155.
34. Feelisch M, Rassaf T, Mnaimneh S, Singh N, Bryan NS, Jour'd'Heuil D, et al. Concomitant S-, N-, and Heme-nitros(y)lation in Biological Tissues and Fluids: Implications for the Fate of NO in Vivo. *FASEB J.* 2002;16(13):1775-85. doi: 10.1096/fj.02-0363com.
35. Lopes S, Afreixo V, Teixeira M, Garcia C, Leitão C, Gouveia M, Figueiredo D, Alves AJ, Polonia J, Oliveira J, Mesquita-Bastos J, Ribeiro F. Exercise training reduces arterial stiffness in adults with hypertension: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens.* 2021 Feb 1;39(2):214-222. doi: 10.1097/HJH.0000000000002619.
36. Amaral JH, Ferreira GC, Pinheiro LC, Montenegro MF, Tanus-Santos JE. Consistent Antioxidant and Antihypertensive Effects of Oral Sodium Nitrite in DOCA-salt Hypertension. *Redox Biol.* 2015;5:340-6. doi: 10.1016/j.redox.2015.06.009.
37. Gao X, Yang T, Liu M, Peleli M, Zollbrecht C, Weitzberg E, et al. NADPH Oxidase in the Renal Microvasculature is a Primary Target for Blood Pressure-lowering Effects by Inorganic Nitrate and Nitrite. *Hypertension.* 2015;65(1):161-70. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.04222.
38. Schröder K, Zhang M, Benkhoff S, Mieth A, Pliquet R, Kosowski J, et al. Nox4 is a Protective Reactive Oxygen Species Generating Vascular NADPH Oxidase. *Circ Res.* 2012;110(9):1217-25. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.112.267054.
39. Ray R, Murdoch CE, Wang M, Santos CX, Zhang M, Alom-Ruiz S, et al. Endothelial Nox4 NADPH Oxidase Enhances Vasodilatation and Reduces Blood Pressure in Vivo. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2011;31(6):1368-76. doi: 10.1161/ATVBAHA.110.219238.
40. Zhang M, Brewer AC, Schröder K, Santos CX, Grieve DJ, Wang M, et al. NADPH Oxidase-4 Mediates Protection Against Chronic Load-induced Stress in Mouse Hearts by Enhancing Angiogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010;107(42):18121-6. doi: 10.1073/pnas.1009700107.
41. Guimaraes DA, Passos MA, Rizzi E, Pinheiro LC, Amaral JH, Gerlach RF, et al. Nitrite Exerts Antioxidant Effects, Inhibits the mTOR Pathway and Reverses Hypertension-induced Cardiac Hypertrophy. *Free Radic Biol Med.* 2018;120:25-32. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.03.006.
42. Rodrigues JA, Prímola-Gomes TN, Soares LL, Leal TF, Nóbrega C, Pedrosa DL, et al. Physical Exercise and Regulation of Intracellular Calcium in Cardiomyocytes of Hypertensive Rats. *Arq Bras Cardiol.* 2018;111(2):172-9. doi: 10.5935/abc.20180113.
43. Jordão CP, Fernandes T, Tanaka LY, Bechara LRG, Sousa LGO, Oliveira EM, et al. Aerobic Swim Training Restores Aortic Endothelial Function by Decreasing Superoxide Levels in Spontaneously Hypertensive Rats. *Clinics (Sao Paulo).* 2017;72(5):310-6. doi: 10.6061/clinics/2017(05)09.

44. Suvorava T, Cortese-Krott MM. Exercise-induced Cardioprotection Via eNOS: A Putative Role of Red Blood Cell Signaling. *Curr Med Chem.* 2018;25(34):4457-74. doi: 10.2174/0929867325666180307112557.
45. Fernandes T, Gomes-Gatto CV, Pereira NP, Alayafi YR, Neves VJ, Oliveira EM. NO Signaling in the Cardiovascular System and Exercise. *Adv Exp Med Biol.* 2017;1000:211-45. doi: 10.1007/978-981-10-4304-8_13.
46. Masson GS, Michelini LC. Experimental Evidences Supporting Training-induced Benefits in Spontaneously Hypertensive Rats. *Adv Exp Med Biol.* 2017;999:287-306. doi: 10.1007/978-981-10-4307-9_16.
47. Amaral JH, Rizzi ES, Alves-Lopes R, Pinheiro LC, Tostes RC, Tanus-Santos JE. Antioxidant and Antihypertensive Responses to Oral Nitrite Involves Activation of the Nrf2 Pathway. *Free Radic Biol Med.* 2019;141:261-8. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2019.06.028.
48. Guimaraes DA, Batista RIM, Tanus-Santos JE. Nitrate and Nitrite-based Therapy to Attenuate Cardiovascular Remodelling in Arterial Hypertension. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2021;128(1):9-17. doi: 10.1111/bcpt.13474.



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons