

Artigo de  
Atualização

## Exercício Físico Regular e Controle Autonômico na Hipertensão Arterial

Regular Physical Exercise and Autonomic Control in Hypertension

1

Mateus Camaroti Laterza<sup>1</sup>, Graziela Amaro<sup>1</sup>, Carlos Eduardo Negrão<sup>1,2</sup>, Maria Urbana Pinto Brandão Rondon<sup>1</sup>

### Resumo

A hipertensão arterial é considerada um dos principais fatores de risco para a morbidade e mortalidade cardiovascular. Apesar de ser uma doença de origem multifatorial, existem várias evidências de que alterações no controle reflexo da pressão arterial e no sistema nervoso central sejam responsáveis, em grande parte, pelo desenvolvimento e manutenção da hipertensão. Por outro lado, sabe-se que o treinamento físico promove importantes adaptações neurovasculares no paciente hipertenso. Assim, a prática regular de exercícios físicos vem sendo recomendada por profissionais da saúde como uma das condutas não-medicamentosas mais eficazes para o controle da hipertensão arterial. Nesta atualização, serão abordados os efeitos do treinamento físico sobre a sensibilidade barorreflexa e o sistema nervoso simpático em pacientes hipertensos e serão discutidos ainda, os possíveis mecanismos envolvidos nessas adaptações.

**Palavras-chave:** Controle autonômico, Hipertensão arterial, Exercício Físico, Atividade nervosa simpática, Sensibilidade barorreflexa

### Abstract

Hypertension is ranked as one of the main risk factors for cardiovascular morbidity and mortality. Despite its multifactorial origin, there is evidence that alterations in autonomic control of blood pressure and in the central nervous system are largely responsible for the development and maintenance of hypertension. On the other hand, it is known that exercise training leads to significant neurovascular and hemodynamic adjustments in hypertensive patients. Regular exercise is thus recommended by healthcare practitioners as one of the most effective non-pharmacological approaches for controlling hypertension. This update addresses the effects of physical training on baroreflex sensitivity and the sympathetic nervous system in hypertensive patients, also discussing the possible mechanisms underlying these adaptations.

**Keywords:** Autonomic control, Hypertension, Exercise training, Sympathetic nervous system, Baroreflex sensitivity

### Introdução

A hipertensão arterial, ou seja, a manutenção do nível pressórico sistólico  $\geq 140$  mmHg e/ ou do nível pressórico diastólico  $\geq 90$  mmHg<sup>1,2</sup>, acomete aproximadamente 25% da população mundial com idade acima de 18 anos<sup>2</sup>. Embora não se tenha um estudo epidemiológico que abranja a prevalência da hipertensão arterial no Brasil, alguns investigadores<sup>3,4</sup>, estudando determinadas regiões específicas do território nacional, estimam que

essa taxa de prevalência oscile entre 22% e 44%. Esse quadro epidemiológico se torna ainda mais preocupante quando se verifica uma relação direta entre o envelhecimento e o desenvolvimento da hipertensão arterial. Estudos mundiais e nacionais demonstram que mais de 60% de indivíduos com idade acima de 65 anos são classificados como hipertensos<sup>2,5</sup>.

Além de ser altamente prevalente, a hipertensão arterial é responsável pelo surgimento e desenvolvimento de

<sup>1</sup> Unidade de Reabilitação Cardiovascular e Fisiologia do Exercício - Instituto do Coração (InCor) - Universidade de São Paulo - São Paulo (SP), Brasil

<sup>2</sup> Escola de Educação Física e Esportes - Universidade de São Paulo - São Paulo (SP), Brasil

Correspondência: urbana@incor.usp.br

Maria Urbana Pinto Brandão Rondon | Instituto do Coração (InCor) – Unidade de Reabilitação Cardiovascular e Fisiologia do Exercício  
Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44 - Cerqueira César – São Paulo (SP), Brasil | CEP: 05403-000

Recebido em: 18/06/2008 | Aceito em: 01/10/2008

lesões em vasos e órgãos-alvo<sup>2</sup>. Embora possa permanecer por muitos anos de forma assintomática, a doença hipertensiva explica 40% das mortes por acidente vascular encefálico e 25% das mortes por doença arterial coronariana<sup>2</sup>. Esse fato faz com que a hipertensão arterial seja considerada um dos principais fatores de risco para a morbidade e mortalidade cardiovascular<sup>6</sup>.

## **Alterações Autonômicas Associadas à Hipertensão Arterial**

A pressão arterial é a resultante da combinação instantânea entre o débito cardíaco e a resistência vascular periférica e, qualquer alteração em um ou outro desses componentes, ou mesmo em ambos, interfere nos níveis pressóricos<sup>7,8</sup>. Os níveis de pressão arterial gerados pelo componente cardíaco e vascular são rigorosamente controlados por complexos mecanismos que modulam não só a manutenção como a variação momento a momento da pressão arterial, regulando o calibre dos vasos, a reatividade vascular, a distribuição de fluido dentro e fora dos vasos e o débito cardíaco<sup>7,8</sup>.

Na hipertensão arterial estabelecida, existem alterações em praticamente todos esses controladores, sendo difícil estabelecer quais os mecanismos que tiveram papel preponderante no desencadeamento e mesmo na manutenção de valores elevados de pressão arterial<sup>8</sup>. Existem várias evidências de que alterações no controle reflexo da pressão arterial e no sistema nervoso central estejam envolvidas no desenvolvimento e manutenção da hipertensão arterial<sup>9-13</sup>.

Em um estudo clássico realizado na década de 60, Bristow et al.<sup>14</sup> descreveram pela primeira vez, em pacientes com hipertensão arterial, que o controle barorreflexo da frequência cardíaca estava significativamente diminuído quando comparado aos indivíduos normotensos. Décadas após a investigação pioneira de Bristow et al.<sup>14</sup>, foi demonstrado que não somente o controle barorreflexo da frequência cardíaca<sup>15-19</sup>, mas o controle barorreflexo da atividade nervosa simpática muscular também estava diminuído nos pacientes hipertensos<sup>15,16,19</sup>. Essa diminuição no controle barorreflexo da atividade nervosa simpática e da frequência cardíaca nos pacientes hipertensos leva à menor eficiência dos mecanismos reguladores da pressão arterial e piora na sua regulação reflexa. Além disso, a menor sensibilidade barorreflexa arterial é provavelmente o maior determinante do aumento e da variabilidade da pressão arterial na hipertensão arterial<sup>20</sup>.

Outro mecanismo importante na regulação pressórica é o controle quimiorreflexo. Nas últimas décadas, alguns autores<sup>21-23</sup> demonstraram que a sensibilidade

dos quimiorreceptores periféricos está aumentada em pacientes com hipertensão arterial. Esse fato representa um estímulo excitatório crônico ao sistema nervoso simpático de pacientes hipertensos<sup>22</sup>. Izdebska et al.<sup>23</sup> evidenciaram que durante uma situação de hiperóxia, quando os quimiorreceptores periféricos são desativados, ocorre uma importante queda nos níveis pressóricos desses pacientes. Esses dados sugerem que a sensibilidade quimiorreflexa aumentada pode, também, ser um dos mecanismos fisiopatológicos da hipertensão arterial.

Além disso, algumas evidências têm sugerido a participação do aumento da atividade nervosa simpática na patogênese da hipertensão arterial<sup>12,13</sup>. Estudo realizado com jovens normotensos, filhos de pais hipertensos, demonstrou que os níveis de catecolaminas séricas desses jovens eram mais elevados do que os níveis de catecolaminas séricas de jovens normotensos filhos de pais também normotensos<sup>25</sup>. Smith et al.<sup>13</sup> demonstraram que o aumento na descarga simpática ocorre em paralelo ao aumento dos níveis pressóricos. Nesse estudo, os indivíduos normotensos, com pressão arterial alta, apresentavam níveis maiores de atividade nervosa simpática muscular do que os indivíduos normotensos com pressão arterial normal.

Na hipertensão arterial estabelecida, a atividade do sistema nervoso simpático, avaliada por diferentes métodos de análise, tais como a medida dos níveis de noradrenalina plasmática e *spillover* de noradrenalina<sup>12</sup>, da atividade nervosa simpática muscular<sup>26</sup> e análise espectral da frequência cardíaca<sup>27</sup>, vem sendo consistentemente demonstrada como elevada. Essa exacerbação simpática contribui para a elevação e manutenção dos elevados níveis pressóricos não somente por aumentar o tônus vascular, mas também por alterar a homeostase de sódio e água nos túbulos renais<sup>28</sup> e por induzir a hipertrofia cardíaca<sup>29</sup> e vascular<sup>30</sup>.

Tais comprovações de que a hipertensão arterial está em grande parte associada com alterações no sistema nervoso autonômico e de seus efeitos deletérios possibilitam investigações sobre intervenções que promovam a melhora desse sistema e, logo, do prognóstico dessa doença.

## **Mecanismos Hipotensores do Treinamento Físico**

Dentre as condutas não-medicamentosas para o controle da pressão arterial, a prática regular de exercícios físicos vem sendo recomendada por profissionais da saúde como uma das mais eficazes. De fato, evidências clínicas e consensos da literatura<sup>1,31-33</sup>

têm consistentemente demonstrado que o treinamento físico aeróbio, de baixa e moderada intensidade, realizado de três a cinco vezes por semana, com duração de, no mínimo, 30 minutos por sessão, reduz os níveis de pressão arterial dos pacientes hipertensos.

Segundo a posição do *American College of Sports Medicine*<sup>32</sup>, a redução média da pressão arterial sistólica e diastólica após o período de treinamento físico, em pacientes hipertensos, é de 7,4mmHg e de 5,8mmHg, respectivamente. Na experiência deste grupo de pesquisa, quatro meses de treinamento físico aeróbio moderado, três vezes por semana, foram eficazes em reduzir os níveis clínicos de pressão arterial sistólica em 15mmHg, diastólica em 10mmHg e média em 12mmHg de pacientes hipertensos sem uso de medicamentos<sup>19</sup>. Outro efeito clínico de grande importância é que o treinamento físico aeróbio pode promover a redução pressórica mesmo naqueles pacientes hipertensos que estão sob a utilização de medicamentos anti-hipertensivos. Isto acarretando, muitas vezes, uma diminuição da dose ou, em alguns casos, até mesmo a suspensão da medicação anti-hipertensiva, reduzindo, assim, o ônus para os órgãos de saúde pública e os efeitos colaterais decorrentes do tratamento medicamentoso<sup>34</sup>. Por outro lado, o efeito anti-hipertensivo do treinamento físico, que não parece diferir entre gênero e faixa etária<sup>32</sup>, desaparece após a interrupção do programa de treinamento físico. Entretanto, os mecanismos que modulam a redução pressórica, após um período de treinamento físico, ainda não estão totalmente elucidados e, conhecê-los é de fundamental importância para um melhor controle da hipertensão arterial.

### Controle Barorreflexo Arterial

Estudos realizados nas últimas décadas documentaram que o treinamento físico causa importantes adaptações sobre o controle barorreflexo da frequência cardíaca na hipertensão arterial. Isto fica evidente no estudo realizado por Silva et al.<sup>35</sup> que demonstrou que o controle barorreflexo da frequência cardíaca de ratos, espontaneamente hipertensos submetidos a 12 semanas de treinamento físico, tornou-se semelhante ao controle barorreflexo da frequência cardíaca observado nos ratos normotensos. Esses resultados e de outros pesquisadores<sup>35</sup> sugerem que o treinamento físico pode restaurar por completo o diminuído controle barorreflexo da frequência cardíaca observado nesses animais hipertensos.

Mais recentemente, em humanos com hipertensão arterial, demonstrou-se que quatro meses de treinamento físico aeróbio de intensidade moderada foram eficazes em aumentar a sensibilidade barorreflexa

arterial<sup>19</sup>. Nesse estudo, o controle barorreflexo da frequência cardíaca e o controle barorreflexo da atividade nervosa simpática muscular estavam significativamente aumentados após o treinamento físico nos pacientes hipertensos. Essa melhora foi observada tanto durante a ativação, como durante a desativação dos pressorreceptores arteriais, induzidas pela infusão endovenosa de fenilefrina e nitroprussiato de sódio, respectivamente. Além disso, verificou-se que o exercício físico proporcionou não só a melhora na sensibilidade barorreflexa arterial, mas a normalização do controle barorreflexo da frequência cardíaca e da atividade nervosa simpática muscular nesses pacientes hipertensos.

A melhora na sensibilidade barorreflexa arterial causada pelo treinamento físico possui importantes implicações clínicas. Verifica-se uma correlação significativa entre as mudanças induzidas pelo treinamento físico nos pacientes hipertensos sobre o controle barorreflexo da frequência cardíaca e da atividade nervosa simpática muscular, durante aumentos e diminuições dos níveis pressóricos e as mudanças ocorridas na pressão arterial clínica<sup>19</sup>. Portanto, a melhora na sensibilidade barorreflexa arterial é um mecanismo fundamental para explicar a redução pressórica observada em pacientes hipertensos após um programa de treinamento físico.

Contudo, os mecanismos que norteiam a normalização do controle barorreflexo arterial, após o treinamento físico em pacientes hipertensos, não são totalmente conhecidos. Sabe-se pela fisiologia do sistema barorreflexo arterial que a via aferente desse arco reflexo é crucial no desencadeamento dos ajustes neurovasculares sobre a pressão arterial. Dessa forma, a disfunção na sensibilidade barorreflexa arterial em animais hipertensos tem sido caracterizada por uma deficiência na condução das informações levadas ao núcleo do trato solitário<sup>37</sup>. Nesse sentido, estudo prévio realizado por Brum et al.<sup>36</sup> demonstrou que a melhora no controle barorreflexo da frequência cardíaca observada em ratos espontaneamente hipertensos, após serem submetidos a um período de treinamento físico, estava associada ao aumento significativo na sensibilidade do nervo depressor aórtico, ou seja, na melhora da aferência desse mecanismo.

Segundo o conceito mecano-elástico aplicado sobre os barorreceptores, quanto maior a complacência vascular sob a mesma pressão de pulso, maior será a ativação dos pressorreceptores<sup>38</sup> e, portanto, melhor o controle barorreflexo arterial. Relacionado a esse paradigma, o treinamento físico tem se mostrado eficiente em aumentar a complacência vascular tanto em ratos<sup>39</sup> como em humanos saudáveis<sup>40</sup> e, mais especificamente,

em ratos geneticamente hipertensos<sup>41</sup>. Assim, é possível sugerir que, após o treinamento físico, a complacência arterial estaria melhorada nos leitos vasculares, incluindo as artérias aorta e carotídeas, aprimorando a transdução mecânica dos pressorreceptores e, conseqüentemente, o controle barorreflexo arterial.

Esse racional pode ser comprovado ao se observar que um dos principais mecanismos envolvidos na diminuição da sensibilidade barorreflexa arterial, decorrente do processo de envelhecimento, está relacionado à redução na complacência vascular das grandes artérias elásticas, local onde os pressorreceptores aórtico e carotídeos estão localizados<sup>42,43</sup>. De fato, a perda na complacência vascular resulta em uma diminuição na capacidade dos pressorreceptores em traduzir as mudanças ocorridas na pressão arterial e promover a sua adequada aferência sensorial<sup>43</sup>. Por outro lado, Tanaka et al.<sup>45</sup> mostraram que a complacência arterial aumentou significativamente após três meses de exercícios físicos aeróbios, tanto em pessoas de meia-idade como em idosos previamente sedentários, e que as mudanças provocadas pelo treinamento físico na complacência arterial das artérias carótidas foram positivamente relacionadas com as melhoras observadas na sensibilidade barorreflexa arterial<sup>44</sup>. Portanto, uma possível melhora na complacência arterial parece ser um forte mecanismo para explicar a melhora da sensibilidade barorreflexa arterial observada após o treinamento físico nos pacientes hipertensos.

Todavia, quais seriam os possíveis mecanismos envolvidos na melhora da complacência arterial após o treinamento físico nesses pacientes? A diminuição da complacência arterial está diretamente associada ao aumento do estresse oxidativo<sup>46</sup>. Assim, Bertagnoli et al.<sup>47</sup> demonstraram que, em ratos espontaneamente hipertensos, após 10 semanas de treinamento físico, ocorria uma expressiva melhora no estresse oxidativo da artéria aorta, possivelmente aumentando a sua complacência. Além disso, esses autores<sup>47</sup> observaram associação direta entre a diminuição no estresse oxidativo e o aumento no controle barorreflexo da frequência cardíaca desses animais.

Alternativamente, estudo realizado por Higashi et al.<sup>48</sup> demonstrou que 12 semanas de treinamento físico aeróbio foram suficientes para melhorar a diminuída vasodilatação dependente do endotélio nos pacientes com hipertensão arterial. Esses autores verificaram também que a melhora na vasodilatação era promovida pelo aumento na biodisponibilidade do óxido nítrico, mostrando uma interdependência do sistema endotelial na complacência arterial nesses pacientes hipertensos.

Sabe-se ainda que a hipertensão arterial leva, ao longo do tempo, a importantes alterações nas estruturas vasculares, tais como o espessamento da parede vascular e a conseqüente diminuição no lúmen do vaso arterial<sup>49</sup>. Alguns autores<sup>50,51</sup> documentaram que indivíduos saudáveis treinados possuem a espessura da íntima média e a razão parede/luz reduzidas quando comparados aos seus pares sedentários. Na hipertensão arterial, estudos realizados em animais geneticamente hipertensos têm mostrado que 13 semanas de treinamento físico aeróbio promovem um positivo remodelamento do leito vascular caracterizado pela diminuição da hipertrofia da razão parede/luz das arteríolas<sup>52,53</sup>. Contudo, não existem informações definitivas sobre o efeito do treinamento físico na estrutura vascular dos pacientes hipertensos e se essas adaptações estariam envolvidas, de fato, na melhora da complacência vascular desses pacientes.

Não se pode excluir também a possibilidade de que a melhora no controle barorreflexo da atividade nervosa simpática muscular e da frequência cardíaca seja mediada por mecanismos centrais do controle barorreflexo. Existem diversas evidências de que a angiotensina II participa da regulação cardiovascular não somente por agir na célula muscular lisa, mas também por possuir ação direta no sistema nervoso central<sup>54-57</sup>. Tem sido relatado que a infusão direta de angiotensina II no núcleo do trato solitário de coelhos normotensos provoca, ao final de duas semanas, uma diminuição na sensibilidade barorreflexa<sup>58</sup>. Ao contrário, a administração de antagonistas de receptores AT<sub>1</sub>, pelo mesmo período, desencadeia melhora na sensibilidade barorreflexa desses animais<sup>58</sup>. Mais recentemente, alguns autores<sup>59,60</sup> identificaram maior densidade de receptores AT<sub>1</sub> em ratos espontaneamente hipertensos, sugerindo que esta seria uma possível explicação para a diminuída sensibilidade barorreflexa arterial encontrada na hipertensão arterial. Em recente estudo, Felix et al.<sup>61</sup> observaram que o treinamento físico normaliza os elevados níveis centrais do RNA mensageiro do angiotensinogênio em ratos espontaneamente hipertensos. Esses autores<sup>62</sup> sugerem que a normalização dos níveis do RNA mensageiro do angiotensinogênio pode ser um possível mecanismo relacionado à melhora do controle barorreflexo arterial observado na hipertensão arterial após o treinamento físico.

### **Atividade Nervosa Simpática**

Outro aspecto que merece ser ressaltado é que se a exacerbação simpática participa da gênese e manutenção da hipertensão arterial, uma possível diminuição dos níveis de atividade nervosa simpática após um período de treinamento físico poderia esclarecer, pelo menos em parte, a redução da pressão

arterial observada nos pacientes hipertensos. Em estudo experimental com ratos, espontaneamente hipertensos submetidos a treinamento físico, foi observado que a redução pressórica provocada pelo exercício nesses animais foi mediada por uma redução do tônus simpático sobre o coração, o qual reduziu a frequência cardíaca e, com isso, o débito cardíaco<sup>62</sup>. Em humanos hipertensos, a diminuição na atividade nervosa simpática, medida indiretamente pelos níveis plasmáticos de noradrenalina, após um período de treinamento físico, estava associada com simultânea redução da resistência vascular periférica e, logo, redução pressórica<sup>63</sup>.

Valendo-se da medida direta da atividade nervosa simpática, pela técnica de microneurografia, verificou-se que os níveis de atividade nervosa simpática muscular de pacientes hipertensos foram normalizados após um período de treinamento físico<sup>19</sup>. Além disso, essa diminuição no tônus simpático periférico estava diretamente associada à redução nos níveis de pressão arterial após o treinamento físico nos pacientes hipertensos<sup>19</sup>. Assim, pode-se afirmar que a diminuição na ativação do sistema nervoso simpático em pacientes hipertensos parece determinar menores níveis de pressão arterial nesses pacientes após um programa de treinamento físico aeróbico.

Ainda que não se tenham informações definitivas para esclarecer os mecanismos envolvidos na diminuição da atividade nervosa simpática em pacientes hipertensos após o treinamento físico, recentes observações em modelos experimentais sugerem algumas explicações.

Uma hipótese para a generalizada ativação simpática na hipertensão arterial tem sido atribuída, entre outros fatores, à piora do controle quimiorreflexo<sup>22</sup>. O sistema quimiorreflexo periférico age como uma aferência excitatória do sistema nervoso central que, quando estimulado, resulta em aumento no tônus simpático e pressão arterial<sup>64</sup>. Como citado anteriormente, a sensibilidade dos quimiorreceptores periféricos está aumentada em pacientes com hipertensão arterial, o que representa um estímulo excitatório crônico ao sistema nervoso simpático desses pacientes<sup>22</sup>.

Na insuficiência cardíaca, a sensibilidade do controle quimiorreflexo periférico também está aumentada, provocando, da mesma forma que na hipertensão arterial, um balanço positivo na ativação simpática<sup>65,66</sup>. Sun et al.<sup>67</sup> demonstraram que, em coelhos com insuficiência cardíaca, após um período de treinamento físico, ocorria normalização da sensibilidade quimiorreflexa periférica, responsável pela redução da atividade nervosa simpática renal de repouso. Além disso, esses autores<sup>67</sup> observaram, por meio de

bloqueios farmacológicos, que o aumento na síntese de óxido nítrico no corpo carotídeo era o mecanismo responsável pela melhora na sensibilidade quimiorreflexa periférica nesses animais após o treinamento físico. Tem sido relatado<sup>48</sup> que, em pacientes hipertensos, o treinamento físico também provoca aumento na síntese de óxido nítrico endotelial. Portanto, não se pode descartar a possibilidade de que a sensibilidade quimiorreflexa aumentada na hipertensão arterial poderia ser reduzida após o treinamento físico e, conseqüentemente, diminuir os níveis de atividade nervosa simpática nesses pacientes.

A regulação da atividade nervosa simpática também é finamente mediada por ações neuro-humorais na região central do sistema nervoso e muitos desses agentes humorais estão alterados nas patologias cardiovasculares<sup>68,69</sup>. Entre esses agentes humorais, a angiotensina II parece participar da regulação central da atividade nervosa simpática<sup>68</sup>.

Na hipertensão arterial, os níveis centrais de angiotensina II estão aumentados, o que, por sua vez, contribui diretamente para os altos níveis de atividade nervosa simpática observada nessa doença<sup>70</sup>. Por outro lado, Felix et al.<sup>61</sup> demonstraram que três meses de treinamento físico foram capazes de normalizar os níveis do RNA mensageiro do angiotensinogênio em ratos espontaneamente hipertensos. Esses resultados sugerem, portanto, que a menor ativação central do sistema renina-angiotensina pode, de fato, estar envolvido na diminuição da atividade nervosa simpática observada na hipertensão arterial após o treinamento físico.

Por fim, não se pode descartar a possibilidade de que a redução da atividade nervosa simpática com o treinamento físico possa ocorrer por meio de uma reestruturação da plasticidade neural do sistema nervoso central. Nos últimos anos, grandes avanços têm surgido no campo das adaptações funcionais neurológicas ao treinamento físico. Alguns autores<sup>71</sup> demonstraram, em ratos *sprague-dawley*, que neurônios do centro locomotor e do centro cardiorrespiratório do cérebro são profundamente remodelados com o treinamento físico. As áreas dendríticas nas regiões do hipotálamo posterior, núcleo cuneiforme e do núcleo do trato solitário foram menores nos animais treinados em relação aos animais sedentários. Esses autores<sup>71</sup> sugerem que muitas destas áreas estudadas são responsáveis por um potencial de simpatoexcitação, e que a diminuição da atividade nervosa simpática poderia ocorrer em função de um menor número de sinapses excitatórias.

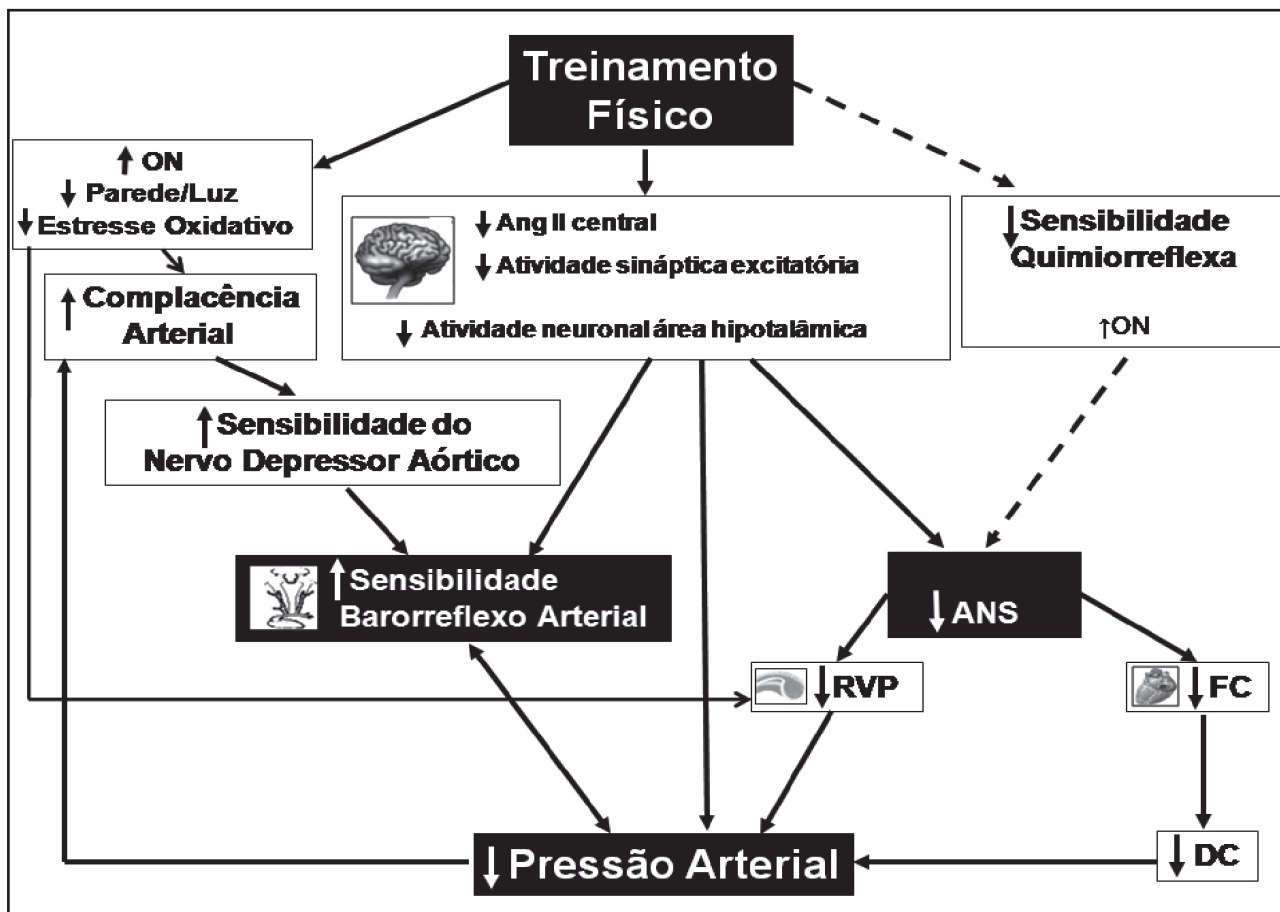
Finalmente, não se podem desconsiderar outras adaptações neurais decorrentes do treinamento físico

para explicar a redução pressórica em pacientes hipertensos. Beatty et al.<sup>72</sup> demonstraram que a atividade neuronal espontânea do hipotálamo posterior, área considerada pressora, está diminuída após o treinamento físico em ratos espontaneamente hipertensos.

Independente da faixa etária, gênero ou modelo experimental utilizado nos estudos citados, a Figura 1 resume os mecanismos autonômicos e hemodinâmicos da redução pressórica mediada pelo treinamento físico na hipertensão arterial.

## Considerações Finais

A melhora na sensibilidade barorreflexa arterial e a diminuição dos níveis de atividade nervosa simpática muscular, causadas pelo treinamento físico, têm importantes implicações clínicas. Em ratos espontaneamente hipertensos, a piora na sensibilidade barorreflexa arterial tem sido associada a aumentos na variabilidade da pressão arterial e no favorecimento de lesões em órgãos-alvo<sup>73</sup>, enquanto que a melhora da sensibilidade barorreflexa arterial previne o aparecimento dessas lesões<sup>74</sup>. Em humanos, estudo



**Figura 1**

Esquema das adaptações autonômicas, hemodinâmicas e vasculares que podem explicar a redução da pressão arterial após o treinamento físico em pacientes hipertensos. No vaso, o treinamento físico promove o aumento do óxido nítrico (ON) endotelial, diminui a razão parede/luz e o estresse oxidativo. Em conjunto, essas adaptações vasculares explicam a possível melhora na complacência vascular, o que resulta no aumento da sensibilidade do nervo depressor aórtico e conseqüentemente na sensibilidade barorreflexa arterial. Por sua vez, a melhora na sensibilidade barorreflexa arterial está diretamente associada à redução dos níveis pressóricos, o que pode ser mais um mecanismo para explicar a melhora na complacência vascular. A melhora da sensibilidade barorreflexa arterial também pode ser explicada pela diminuição dos níveis centrais de angiotensina II (Ang II). Adicionalmente, no sistema nervoso central, o treinamento físico promove a diminuição do número de sinapses excitatórias que, juntamente com a diminuição dos níveis centrais de Ang II, pode também explicar a diminuição da atividade nervosa simpática. Além disso, uma possível melhora no controle quimiorreflexo, mediada pelo aumento da disponibilidade do ON após o treinamento físico, também contribui para a diminuição da atividade nervosa simpática (ANS). Paralelamente, a diminuição da atividade simpática está associada à redução da resistência vascular periférica (RVP) e frequência cardíaca (FC), diminuindo assim o débito cardíaco (DC) e, em conseqüência, a pressão arterial. Por fim, a diminuição da atividade neuronal do hipotálamo posterior reduz, de forma direta, os níveis pressóricos.

realizado por La Rovere et al.<sup>75</sup> demonstrou que a redução na sensibilidade barorreflexa arterial é um fator de risco independente para a morte súbita após infarto agudo do miocárdio. Portanto, é razoável especular que a melhora na sensibilidade barorreflexa arterial possui um papel protetor também nos pacientes hipertensos. O aumento no controle barorreflexo da frequência cardíaca após o treinamento físico foi correlacionado positivamente com o aumento na sobrevivência de pacientes infartados ao longo de 10 anos de acompanhamento<sup>76</sup>.

A hiperativação simpática contribui para hipertensão não somente por aumentar o tônus vascular, mas também por alterar a excreção de sódio e água nos túbulos renais<sup>28</sup> e por induzir ao remodelamento vascular e cardíaco<sup>29,30</sup>. Com isso, a simpatoinibição observada após o treinamento físico pode melhorar o prognóstico em humanos com hipertensão arterial. Em estudo realizado por Barretto et al.<sup>77</sup> foi demonstrado que níveis elevados de atividade nervosa simpática muscular estão diretamente associados à maior taxa de mortalidade em pacientes com insuficiência cardíaca. Finalmente, diminuições de 2mmHg na pressão arterial sistólica e/ou na pressão arterial diastólica podem reduzir, na população em geral, o risco de acidente vascular encefálico em 14% e 17%, respectivamente e o risco de doença arterial coronariana em 9% e 6%, respectivamente<sup>32</sup>. Assim, o exercício físico regular é uma excelente terapia não-farmacológica e deve ser considerado como uma das principais medidas intervencionistas para o tratamento da hipertensão arterial.

## Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflitos de interesses pertinentes.

## Referências

1. Sociedade Brasileira de Hipertensão, Sociedade Brasileira de Cardiologia e Sociedade Brasileira de Nefrologia. V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. 2006.
2. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *JAMA*. 2003;289(19):2560-572.
3. Rego RA, Berardo FA, Rodrigues SS, et al. Risk factors for chronic non communicable diseases: a domiciliary survey in the municipality of São Paulo, SP (Brazil). Methodology and preliminary results. *Rev Saúde Pública*. 1990;24:277-85.
4. Martins IS, Marucci MF, Velasquez-Melendez G, et al. Doenças cardiovasculares ateroscleróticas, dislipidemias, hipertensão, obesidade e diabetes melito em população da área metropolitana da região sudeste do Brasil. III – Hipertensão. *Rev Saúde Pública*. 1997;31:466-71.
5. Firmo JO, Barreto SM, Lima-Costa MF. The Bambui Health and Aging Study (BHAS): factors associated with the treatment of hypertension in older adults in the community. *Cad Saúde Pública*. 2003;19(3):817-27.
6. Stokes J, Kannel WB, Wolf PA, et al. The relative importance of selected risk factors for various manifestations of cardiovascular disease among men and women from 35 to 64 years old: 30 years of follow-up in the Framingham study. *Circulation*. 1987;75(6Pt2):V65-V73.
7. Michelini LC. Regulação neuro-humoral da pressão arterial. In: Ayres MM. *Fisiologia*. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan; 1999:473-88.
8. Irigoyen MC, Lacchini S, De Angelis K, et al. Fisiopatologia da hipertensão: o que avançamos? *Rev SOCESP*. 2000;1:20-45.
9. Chapple MW, Li Z, Meyrelles SS, et al. Mechanisms determining sensitivity of baroreceptor afferents in health and disease. *Ann N Y Acad Sci*. 2001;940:1-19.
10. Lanfranchi PA, Somers VK. Arterial baroreflex function and cardiovascular variability: interactions and implications. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2002;283:R815-26.
11. Biaggioni I. Sympathetic control of the circulation in hypertension: lessons from autonomic disorders. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2003;12:175-80.
12. Schlaich MP, Lambert E, Kaye DM, et al. Sympathetic augmentation in hypertension; role of nerve firing, norepinephrine reuptake, and angiotensin neuromodulation. *Hypertension*. 2004;43:169-75.
13. Smith PA, Graham LN, Mackintosh AF, et al. Relationship between central sympathetic activity and stages of human hypertension. *Am J Hypertens*. 2004;17:217-22.
14. Bristow JD, Honour AJ, Pickering GW, et al. Diminished baroreflex sensitivity in high blood pressure. *Circulation*. 1969;39:48-54.
15. Miyajima E, Yamada Y, Matsukawa T, et al. Neurogenic abnormalities in young borderline hypertensives. *Clin Exper Theory Practice*. 1988;10:209-23.
16. Matsukawa T, Gotoh E, Hasegawa O, et al. Reduced baroreflex changes in muscle sympathetic nerve activity during blood pressure elevation in essential hypertension. *J Hypertens*. 1991;9:537-42.
17. Grassi G, Cattaneo BM, Seravalle G, et al. Baroreflex control of sympathetic nerve activity in essential and secondary hypertension. *Hypertension*. 1998;31:68-72.
18. Sevre K, Lefrandt JD, Nordby G, et al. Autonomic function in hypertensive and normotensive subjects. *Hypertension*. 2001;37:1351-356.
19. Laterza MC, Matos LD, Trombetta IC, et al. Exercise training restores baroreflex sensitivity in never-treated hypertensive patients. *Hypertension*. 2007;49(6):1298-306.
20. Irigoyen MC, Krieger EM. Baroreflex control of sympathetic activity in experimental hypertension. *Braz J Med Biol Res*. 1998;31:1213-220.

21. Trzebski A, Tafil M, Zoltowski M, et al. Increased sensitivity of the arterial chemoreceptor drive in young men with mild hypertension. *Cardiovasc Res.* 1982;16:163-72.
22. Somers VK, Mark AL, Abboud FM. Potentiation of sympathetic nerve responses to hypoxia in borderline hypertensive subjects. *Hypertension.* 1988;11:608-12.
23. Trzebski A. Arterial chemoreceptor reflex and hypertension. *Hypertension.* 1992;19:562-66.
24. Izdebska E, Izdebski J, Cybulska I, et al. Moderate exercise training reduces arterial chemoreceptor reflex drive in mild hypertension. *J Physiol Pharmacol.* 2006;57:93-102.
25. Lopes HF, Silvia HB, Consolim-Colombo FM, et al. Autonomic abnormalities demonstrable in young normotensive subjects who are children of hypertensive parents. *Braz J Med Biol Res.* 2000;33:51-54.
26. Rondon MUPB, Laterza MC, Matos LDNJ, et al. Abnormal muscle metaboreflex control of sympathetic activity in never-treated hypertensive subjects. *Am J Hypertens.* 2006;19:951-57.
27. Guzetti S, Piiccaluga E, Casati R, et al. Sympathetic predominance in essential hypertension: a study employing spectral analysis of heart rate variability. *J Hypertens.* 1988;6:711-17.
28. DiBona GF. Sympathetic nervous system and the kidney in hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2002;11:197-200.
29. Iaccarino G, Barbato E, Cipoletta E, et al. Role of the sympathetic nervous system in cardiac remodeling in hypertension. *Clin Exp Hypertens.* 2001;23:35-43.
30. Schiffrin EL. Vascular smooth muscle growth and extracellular matrix deposition: is there a role for the sympathetic nervous system? *J Hypertens.* 2002;20:179-81.
31. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension.* 2003;42:1206-252.
32. Pescatello LS, Franklin BA, Fagard R, et al. American College of Sports Medicine. Exercise and hypertension. *Med Sci Sports Exerc.* 2004;36(3):533-53.
33. Whelton SP, Chin A, Xin X, et al. Effect of aerobic on blood pressure: A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med.* 2002;136:493-503.
34. Cade R, Mars D, Wagemaker H, et al. Effect aerobic exercise training on patients with systemic arterial hypertension. *Am J Med.* 1984;77:785-790.
35. Silva GJJ, Brum PC, Negrão CE, et al. Acute and chronic effects of exercise on baroreflex in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension.* 1997;30:714-19.
36. Brum PC, Silva GJJ, Moreira ED, et al. Exercise training increases baroreceptor gain sensitivity in normal and hypertensive rats. *Hypertension.* 2000;36:1018-1022.
37. Andersen MC, Yang M. Arterial baroreceptor resetting: contributions of chronic and acute process. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 1989;15:19-30.
38. Kirchheim HR. Systemic arterial baroreceptor reflexes. *Physiol Rev.* 1976;56:100-76.
39. Kingwell BA, Arnold PJ, Jennings GL, et al. Spontaneous running increases aortic compliance in Wistar-Kyoto rats. *Cardiovasc Res.* 1997;35:132-37.
40. Cameron JD, Dart AM. Exercise training increases total systemic arterial compliance in humans. *Am J Physiol.* 1994;266:H693-H701.
41. Ulrika H, Andersson I, Naylor AS, et al. Voluntary physical exercise-induced vascular effects in spontaneously hypertensive rats. *Clin Sci.* 2004;107:571-81.
42. Rowe JW. Clinical consequences of age-related impairments in vascular compliance. *Am J Cardiol.* 1987;60:68G-71.
43. Monahan KD, Dinunno FA, Seals DR, et al. Age-associated changes in cardiovagal baroreflex sensitivity are related to central arterial compliance. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2001;281:H284-89.
44. Seals DR, Monahan KD, Bell C, et al. The aging cardiovascular system: changes in autonomic function at rest and in response to exercise. *Int J Sport Nutri Exerc Metabol.* 2001;11:S189-95.
45. Tanaka H, Dinunno FA, Monahan KD, et al. Aging, habitual exercise, and dynamic arterial compliance. *Circulation.* 2000;102:1270-275.
46. Wykretowicz A, Adamska K, Krauze T, et al. The plasma concentration of advanced oxidation protein products and arterial stiffness in apparently healthy adults. *Free Radical Res.* 2007;41:645-49.
47. Bertagnolli M, Campos C, Schenkel PC, et al. Baroreflex sensitivity improvement is associated with decreased oxidative stress in trained spontaneously hypertensive rat. *J Hypertens.* 2006;24:2437-443.
48. Higashi Y, Sasaki S, Kurisu S, et al. Regular aerobic exercise augments endothelium-dependent vascular relaxation in normotensive as well as hypertensive subjects. *Circulation.* 1999;100:1194-202.
49. Heerkens EHJ, Izzard AS, Heagerty AM. Integrins, vascular remodeling, and hypertension. *Hypertension.* 2007;49:1-4.
50. Wijnen JA, Kuipers H, Kool MJ, et al. Vessel wall properties of large arteries in trained and sedentary subjects. *Basic Res Cardiol.* 1991;86:25-29.
51. Huonker M, Halle M, Keul J, et al. Structural and functional adaptations of the cardiovascular system by training. *Int J Sports Med.* 1996;17:164-72.
52. Amaral SL, Zorn TMT, Michelini LC. Exercise training normalizes wall-to-lumen ratio of the gracilis muscle arterioles and reduces pressure in spontaneously hypertensive rats. *J Hypertens.* 2000;18:1563-572.
53. Melo RM, Marinho E, Michelini LC. Training-induced, pressure-lowering effect in SHR wide effects on circulatory profile of exercised and nonexercised muscles. *Hypertension.* 2003;42:851-57.
54. Michelini LC, Bonagamba LGH. Angiotensin II as a modulator of baroreceptor reflexes in the brainstem of conscious rats. *Hypertension.* 1990;15:145-50.



55. Averill DB, Diz DI. Angiotensin peptides and baroreflex control of sympathetic outflow: pathways and mechanisms of the medulla oblongata. *Brain Res Bull.* 2000;2:119-28.
56. Head GA, Mayorov DN. Central angiotensin and baroreceptor control of circulation. *Ann N Y Acad Sci.* 2001;940:361-79.
57. Alzamora AC, Santos RAS, Campagnole-Santos MJ. Baroreflex modulation by angiotensins at the rat rostral and caudal ventrolateral medulla. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2006;290:R1027-1034.
58. Gaudet E, Godwin SJ, Head GA. Effects of central infusion of Ang II and losartan on the cardiac baroreflex in rabbits. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2000;278:H558-66.
59. Veerasingham SJ, Raizada MK. Brain rennin-angiotensin system dysfunction in hypertension: recent advances and perspectives. *Br J Pharmacol.* 2003;139:191-202.
60. Gao XY, Zhang F, Han Y, et al. AT1 receptor in rostral ventrolateral medulla mediating blunted baroreceptor reflex in spontaneously hypertensive rats. *Acta Pharmacol Sin.* 2004;25:1433-438.
61. Felix JVC, Michelini LC. Training-induced pressure fall in spontaneously hypertensive rats is associated with reduced angiotensinogen mRNA expression within the nucleus tractus solitarii. *Hypertension.* 2007;50:780-85.
62. Gava NS, Vêras-Silva AS, Negrão CE, et al. Low-intensity exercise training attenuates cardiac  $\beta$ -adrenergic tone during exercise in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension.* 1995;26:1129-133.
63. Urata H, Tanabe Y, Kiyonaga A, et al. Antihypertensive and volume-depleting effects of mild exercise on essential hypertension. *Hypertension* 1987;9:245-52.
64. Kara T, Narkiewicz K, Somers VK. Chemoreflex – physiology and clinical implications. *Acta Physiol Scand.* 2003;177:377-84.
65. Schultz HD, Sun S. Chemoreflex function in heart failure. *Heart Fail Rev.* 2000;5:45-56.
66. DiVanna A, Braga AM, Laterza MC, et al. Blunted muscle vasodilatation during chemoreflex stimulation in patients with heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2007;13 epub ahead of print.
67. Sun SY, Wang L, Wang W, et al. Exercise training normalizes enhanced peripheral chemoreflex function in rabbits with heart failure. [Abstract]. *FASEB J.* 1999;13:A444.
68. Zucker IH, Wang W, Pliquett RU, et al. The regulation of sympathetic outflow in heart failure: The roles of angiotensin II, nitric oxide, and exercise training. *Ann N Y Acad Sci.* 2001;940:431-43.
69. Lohmeier TE, Dwyer TM, Hildebrandt DA, et al. Influence of prolonged baroreflex activation on arterial pressure in angiotensin hypertension. *Hypertension.* 2005;46:1194-200.
70. Huang C, Yoshimoto M, Miki K, et al. The contribution of brain angiotensin II to the baroreflex regulation of renal sympathetic nerve activity in conscious normotensive and hypertensive rats. *J Physiol.* 2006;574:597-604.
71. Ichiyama RM, Gilbert AB, Waldrop TG, et al. Changes in the exercise activation of diencephalic and brainstem cardiorespiratory areas after training. *Brain Res.* 2002;947:225-33.
72. Beatty JA, Kramer JM, Plowey ED, et al. Physical exercise decrease neuronal activity in the posterior hypothalamic area of spontaneously hypertensive rats. *J Appl Physiol.* 2005;98:572-78.
73. Shan Z, Dai S, Su D. Relationship between baroreceptor reflex function and end-organ damage in spontaneously hypertensive rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 1999;277:H1200-206.
74. Lu Z, Xie H, Xu L, et al. Restoration of arterial baroreflex function contributes to organ protection in spontaneously hypertensive rats treated with long-term hydrochlorothiazide mixture. *Clin Exper Pharmacol Physiol.* 2003;30:49-54.
75. La Rovere MT, Bigger JT, Marcus FI, et al. Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. *Lancet.* 1998;351:478-84.
76. La Rovere MT, Bersano C, Gnemmi M, et al. Exercise-induced increase in baroreflex sensitivity predicts improved prognosis after myocardial infarction. *Circulation.* 2002;106:945-49.
77. Barretto ACP, Santos AC, Munhoz RT, et al. Increased muscle sympathetic nerve activity predicts mortality in heart failure patients. *Int J Cardiol.* 2008;25. In press.