

Mateus Camaroti Laterza

**Efeito do treinamento físico no controle barorreflexo da  
atividade nervosa simpática e frequência cardíaca em  
indivíduos hipertensos**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade  
de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências

Área de concentração: Cardiologia

Orientadora: Profa. Dra. Maria Urbana Pinto Brandão Rondon

São Paulo

2007

## DEDICATÓRIA

Dedico todos os meus anos de estudo e trabalho, e homenageio essa tese aos meus amados pais, **Claudio e Sonia**, que com todo carinho, zelo, amizade e muito amor fizeram dessa trilha um caminho sem pedras, repleto de suavidade, alegria, e conquistas.

Dedico minha trajetória dos últimos 9 anos à minha esposa **Carolina**, que com muita paciência, cumplicidade e infinito amor esteve sempre ao meu lado. Foi com e por você que aprendi a respirar, sonhar e amar, e por meio da sua garra obtive asas para superar os muros das batalhas. Parabéns, essa tese é sua.

Dedico essa tese à minha irmã **Simone**, que me demonstra e ensina a cada dia o mais puro e verdadeiro significado da palavra amor, você é minha família.

Dedico essa tese ao meu irmão **Nielson**, que por sua constante presença a juventude se faz eterna, e somente com você ao meu lado eu respondo, valeu a pena.

Dedico essa tese aos meus **avós, tios, tias, primos e primas**. A minha sorte grande foi ter nascido numa família com cada um de vocês.

Dedico essa tese a minha avó **Antonia**, que com sua proteção sempre me permitiu enxergar além dos horizontes. Vó, estaremos juntos para sempre.

Dedico essa tese a minha sogra **Margarida**, por sempre acreditar em nosso futuro.

Dedico essa tese aos meus sobrinhos **Dedé** e **Malu**, o sorriso de vocês ilumina minha vida.

Agradeço aos meus protetores **Benvinda**, **Mariazinha** e **Buiu**, que com os senhores conquisto, sobrevivo e supero todas as dificuldades da vida.

Glorifico aos meus avós **Raphael** e **Metilde** (*in memoriam*), que na presença de vocês viver é muito mais fácil.

## AGRADECIMENTOS

À Professora Doutora **Maria Urbana Pinto Brandão Rondon**, cientista e educadora nata, pela dedicação exclusiva neste trabalho e, principalmente, pelos exemplos de seriedade, compromisso, lealdade, e ética demonstrados em suas orientações. De maneira especial, o meu muito obrigado por ter me proporcionado, ao longo desses anos, um caminho margeado de conhecimentos.

Ao Professor Doutor **Carlos Eduardo Negrão**, líder na divisão das águas entre o empirismo e a ciência, gratificante foi ter a honra de estudar e trabalhar ao seu lado. Espelhando-me na sua conduta, espero ter forças para atuar como pesquisador e, inteligência para orientar. Um eterno obrigado por tudo o que o senhor me possibilitou.

Ao Professor Doutor **Eduardo Moacyr Krieger**, pela oportunidade dada no desenvolvimento deste projeto e pelo seu exemplo de vida em meu crescimento.

À Professora Doutora **Ivani Credidio Trombetta**, pela participação efetiva nesta pesquisa, mas especificamente, pela generosidade em permitir a minha colaboração em seus projetos de pesquisa. E, obrigado à minha amiga “Iva” por sempre proferir palavras de incentivo e confiança ao longo de todos esses anos.

À Professora Doutora **Ana Maria Braga**, obrigado pelo auxílio constante na coleta dos dados tornando possível à realização deste projeto.

Agradeço profundamente, pela grandeza do seu coração em me acolher como amigo.

Às Doutoras **Luciana de Matos, Maria Janieire Alves e Fabiana Roveda**, obrigado pela constante colaboração na seleção dos voluntários e na participação durante a realização dos protocolos experimentais. Acima de tudo, obrigado pela permanente amizade.

À Professora Doutora **Esmeralda Vailati Negrão**, pela constante paciência em revisar minuciosamente o manuscrito desta tese. A sua colaboração foi decisiva em nosso sucesso.

À Professora Doutora **Lisete Compagno Michelini**, sinônimo de docência, o meu muito obrigado pela oportunidade em participar das suas disciplinas e principalmente por sempre estar disposta a me atender nas mais diversas dúvidas.

Ao Professor Doutor **Giulliano Gardenghi**, por sempre depositar a sua credibilidade em minhas ações. Parceiro, muito obrigado por tudo.

Ao amigo Professor Mestre **Alexandre Romero**, obrigado por ter acreditado que eu seria capaz.

Ao **Marcelo Teixeira** e à **Vanessa Neves**, obrigado por estarem presentes em todas as fases desta caminhada, tratando sempre com muita alegria e orgulho a nossa amizade.

Às amigas e secretárias da Pós-Graduação do InCor **Neusa Dini, Eva de Oliveira e Juliana Sobrinho**, muito obrigado por toda gentileza e carinho com que vocês sempre me receberam. Acreditem fielmente, sem vocês eu não teria conseguido.

Aos Urbanboys **Daniel Martinez, Graziela Amaro, Gabriel Mercado e Tatiana Giacomello**, obrigado pela confiança e amizade demonstrada a cada dia, vocês fizeram desse sonho uma concreta realidade.

Às amigas e secretárias da Unidade de Reabilitação Cardiovascular e Fisiologia do Exercício do InCor **Elenice Nunes Narumia, Rosana Cordeiro, Maria Mônica Marques, Sandra Sino, e Gisele Souza**, obrigado por estarem sempre cordialmente dispostas a me receber.

Às minhas amigas **Roberta Queiroz, Luciana Ângelo e Sandra Silva**, por confiarem sempre em meu trabalho.

À Professora Doutora **Fátima Kuniyoshi**, agradeço por ter norteado os meus primeiros passos como futuro aluno de pós-graduação. Minha amiga, o seu exemplo de coragem me faz seguir em frente, muito obrigado.

Aos amigos de Pós-Graduação **Márcia Gowdak, Raffael Fraga, Fábio Franco, Ricardo Kuniyoshi, Linda Ueno, Guilherme Barretto, Cristiane Nunes, Andréia Scalco, e Amilton Santos**, por enriquecerem o meu aprendizado e crescimento por meio de seus projetos e discussões, mas sem dúvida, pela constante amizade.

Aos amigos conquistados na Unidade de Reabilitação Cardiovascular e Fisiologia do Exercício **Eduardo Rondon, Luciene Azevedo, Denise Alonso, Maurício Maltez, Alexandre Galvão, Newton Nunes, Luciana Alves e Christian Menegais**, vocês foram fundamentais nesta conquista.

À todos os **amigos** da Unidade de Reabilitação Cardiovascular e Fisiologia do Exercício, que porventura eu não tenha citado aqui, meu muito obrigado.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior **(CAPES)**, pelo apoio financeiro.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo **(FAPESP)**, pelo apoio financeiro por meio do projeto 01/00009-0.

Ao Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo **(InCor – HCFMUSP)** e **Fundação Zerbini**, obrigado e parabéns pela excelência em atendimento, pesquisa e desenvolvimento.

Especial agradecimento aos **voluntários** que participaram desse estudo, pela enorme contribuição, sem as quais, nada disto seria possível.

“Não sei se é um sonho ou realidade, às vezes nos questionamos quanto a  
nossa capacidade

Não tenho certeza de quase nada, só tenho total certeza de uma coisa  
Ter pessoas como vocês por perto, será sempre, a minha chave para o  
sucesso”.

*Nielson Miranda Fernando*



## NORMALIZAÇÃO ADOTADA

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marialva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 2ª ed. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2005.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

## SUMÁRIO

**Lista de anexos**

**Lista de figuras**

**Lista de tabelas**

**Resumo**

**Summary**

<b>1 INTRODUÇÃO.....</b>	<b>1</b>
1.1 Controle Barorreflexo da Pressão Arterial.....	2
1.2 Controle Barorreflexo da Pressão Arterial na Hipertensão Arterial.....	9
1.3 Sistema Nervoso Simpático na Hipertensão Arterial.....	10
1.4 Efeito do Treinamento Físico no Controle Autonômico.....	12
<b>2 OBJETIVOS.....</b>	<b>15</b>
<b>3 CASUÍSTICA E MÉTODOS.....</b>	<b>16</b>
3.1 Amostragem.....	16
3.2 Medidas e Procedimentos.....	17
3.2.1 Avaliação da Pressão Arterial Clínica.....	18
3.2.2 Avaliação da Capacidade Cardiorrespiratória.....	19
3.2.2.1 Avaliação Eletrocardiográfica e da Pressão Arterial Durante o Exercício Progressivo.....	19
3.2.2.2 Avaliação da Capacidade Funcional.....	20
3.2.2.3 Determinação do Limiar Anaeróbio e Ponto de Compensação Respiratória.....	20

3.2.3 Avaliação da Atividade Nervosa Simpática Muscular.....	21
3.2.4 Avaliação da Pressão Arterial.....	23
3.2.5 Avaliação da Frequência Cardíaca.....	24
3.2.6 Avaliação do Controle Barorreflexo.....	24
3.3 Protocolo de Treinamento Físico.....	26
3.4 Protocolo Experimental.....	27
3.5 Análise Estatística.....	29
<b>4 RESULTADOS.....</b>	<b>30</b>
4.1 Avaliações Iniciais Pré-Intervenção.....	30
4.1.1 Características Físicas.....	30
4.1.2 Características Hemodinâmicas.....	31
4.1.3 Capacidade Funcional.....	32
4.1.4 Características Neurais.....	32
4.1.5 Sensibilidade Barorreflexa Pré-Intervenção.....	33
4.1.5.1 Controle Barorreflexo da Atividade Nervosa Simpática.....	33
4.1.5.2 Controle Barorreflexo da Frequência Cardíaca.....	34
4.2 Avaliações Pós-Intervenções.....	35
4.2.1 Características Físicas.....	35
4.2.2 Características Hemodinâmicas.....	36
4.2.3 Capacidade Funcional.....	39
4.2.4 Características Neurais.....	40
4.2.5 Correlação entre Pressão Arterial e Atividade Nervosa Simpática Muscular.....	42
4.2.6 Sensibilidade Barorreflexa Pós-Intervenções.....	43

4.2.6.1 Controle Barorreflexo da Atividade Nervosa Simpática.....	45
4.2.6.2 Controle Barorreflexo da Frequência Cardíaca.....	47
4.2.7 Correlação Entre Pressão Arterial e Controle Barorreflexo da Atividade Nervosa Simpática Muscular.....	49
4.2.8 Aderência ao Treinamento Físico.....	50
<b>5 DISCUSSÃO.....</b>	<b>51</b>
5.1 Controle Barorreflexo da Atividade Nervosa Simpática Muscular e da Frequência Cardíaca na Hipertensão Arterial.....	51
5.2 Efeito do Treinamento Físico no Controle Barorreflexo da Atividade Nervosa Simpática e da Frequência Cardíaca.....	53
5.3 Efeito do Treinamento Físico na Atividade Nervosa Simpática Muscular em Pacientes Hipertensos.....	60
5.4 Efeito do Treinamento Físico na Pressão Arterial dos Pacientes Hipertensos.....	66
5.5 Implicações Clínicas.....	69
<b>6 CONCLUSÕES.....</b>	<b>71</b>
<b>7 ANEXOS.....</b>	<b>72</b>
<b>8 REFERÊNCIAS.....</b>	<b>99</b>
<b>9 ARTIGO PUBLICADO</b>	
Laterza MC, de Matos LDNJ, Trombetta IC, Braga AMW, Roveda F, Alves MJNN, Krieger EM, Negrão CE, Rondon MUPB. Exercise training restores baroreflex sensitivity in never-treated hypertensive patients. <i>Hypertension</i> . 2007;49:1298-306.	

## LISTA DE ANEXOS

<b>Anexo I – Características físicas individuais do grupo hipertenso treinado.....</b>	<b>72</b>
<b>Anexo II – Características físicas individuais do grupo hipertenso sedentário.....</b>	<b>73</b>
<b>Anexo III – Características físicas individuais do grupo normotenso treinado.....</b>	<b>74</b>
<b>Anexo IV – Características físicas individuais do grupo hipertenso treinado, pré e pós-intervenção.....</b>	<b>75</b>
<b>Anexo V – Características físicas individuais do grupo hipertenso sedentário, pré e pós-intervenção.....</b>	<b>76</b>
<b>Anexo VI – Características físicas individuais do grupo normotenso treinado, pré e pós-intervenção.....</b>	<b>77</b>
<b>Anexo VII – Pressão arterial clínica individual do grupo hipertenso treinado, pré e pós-intervenção.....</b>	<b>78</b>

<b>Anexo VIII – Pressão arterial clínica individual do grupo hipertenso sedentário, pré e pós-intervenção.....</b>	<b>79</b>
<b>Anexo IX – Pressão arterial clínica individual do grupo normotenso treinado, pré e pós-intervenção.....</b>	<b>80</b>
<b>Anexo X – Freqüência cardíaca de repouso individual do grupo hipertenso treinado, pré e pós-intervenção.....</b>	<b>81</b>
<b>Anexo XI – Freqüência cardíaca de repouso individual do grupo hipertenso sedentário, pré e pós-intervenção.....</b>	<b>82</b>
<b>Anexo XII – Freqüência cardíaca de repouso individual do grupo normotenso treinado, pré e pós-intervenção.....</b>	<b>83</b>
<b>Anexo XIII – Características neurais individuais do grupo hipertenso treinado, pré e pós-intervenção.....</b>	<b>84</b>
<b>Anexo XIV – Características neurais individuais do grupo hipertenso sedentário, pré e pós-intervenção.....</b>	<b>85</b>
<b>Anexo XV – Características neurais individuais do grupo normotenso treinado, pré e pós-intervenção.....</b>	<b>86</b>

<b>Anexo XVI</b> – Controle barorreflexo da ANSM individual do grupo hipertenso treinado durante a infusão de Fenilefrina, nos períodos pré e pós-intervenção.....	87
<b>Anexo XVII</b> – Controle barorreflexo da ANSM individual do grupo hipertenso sedentário durante a infusão de Fenilefrina, nos períodos pré e pós-intervenção.....	88
<b>Anexo XVIII</b> – Controle barorreflexo da ANSM individual do grupo normotenso treinado durante a infusão de Fenilefrina, nos períodos pré e pós-intervenção.....	89
<b>Anexo XIX</b> – Controle barorreflexo da ANSM individual do grupo hipertenso treinado durante a infusão de Nitroprussiato de Sódio, nos períodos pré e pós-intervenção.....	90
<b>Anexo XX</b> – Controle barorreflexo da ANSM individual do grupo hipertenso sedentário durante a infusão de Nitroprussiato de Sódio, nos períodos pré e pós-intervenção.....	91
<b>Anexo XXI</b> – Controle barorreflexo da ANSM individual do grupo normotenso treinado durante a infusão de Nitroprussiato de Sódio, nos períodos pré e pós-intervenção.....	92

<b>Anexo XXII</b> – Controle barorreflexo da frequência cardíaca individual do grupo hipertenso treinado durante a infusão de Fenilefrina, nos períodos pré e pós-intervenção.....	93
<b>Anexo XXIII</b> – Controle barorreflexo da frequência cardíaca individual do grupo hipertenso sedentário durante a infusão de Fenilefrina, nos períodos pré e pós-intervenção.....	94
<b>Anexo XXIV</b> – Controle barorreflexo da frequência cardíaca individual do grupo normotenso treinado durante a infusão de Fenilefrina, nos períodos pré e pós-intervenção.....	95
<b>Anexo XXV</b> – Controle barorreflexo da frequência cardíaca individual do grupo hipertenso treinado durante a infusão de Nitroprussiato de Sódio, nos períodos pré e pós-intervenção.....	96
<b>Anexo XXVI</b> – Controle barorreflexo da frequência cardíaca individual do grupo hipertenso sedentário durante a infusão de Nitroprussiato de Sódio, nos períodos pré e pós-intervenção.....	97
<b>Anexo XXVII</b> – Controle barorreflexo da frequência cardíaca individual do grupo normotenso treinado durante a infusão de Nitroprussiato de Sódio, nos períodos pré e pós-intervenção.....	98



## LISTA DE FIGURAS

- Figura 1.** Representação esquemática do arco reflexo na regulação da pressórica batimento a batimento durante elevações da pressão arterial.....6
- Figura 2.** Representação esquemática do arco reflexo na regulação da pressórica batimento a batimento durante diminuições da pressão arterial....8
- Figura 3.** Técnica de microneurografia.....22
- Figura 4.** Aparelho não invasivo de medida da pressão arterial batimento a batimento (Finapress).....23
- Figura 5.** Exemplo representativo da equação de regressão linear.....25
- Figura 6.** Sessão de treinamento físico realizado na Unidade de Reabilitação Cardiovascular e Fisiologia do Exercício do Instituto do Coração InCor - HCFMUSP.....27
- Figura 7.** Protocolo experimental.....28
- Figura 8.** Consumo de oxigênio de pico do grupo hipertenso e do grupo normotenso.....32

<b>Figura 9.</b> Controle barorreflexo da atividade nervosa simpática muscular em pacientes hipertensos e indivíduos normotensos.....	34
<b>Figura 10.</b> Controle barorreflexo da frequência cardíaca em pacientes hipertensos e indivíduos normotensos.....	35
<b>Figura 11.</b> Pressão arterial sistólica, diastólica e média dos grupos hipertenso treinado, hipertenso sedentário e normotenso treinado, pré e pós-intervenções.....	38
<b>Figura 12.</b> Frequência cardíaca de repouso dos grupos hipertenso treinado, hipertenso sedentário e normotenso treinado, pré e pós-intervenções.....	39
<b>Figura 13.</b> Consumo de oxigênio de pico dos grupos hipertenso treinado, hipertenso sedentário e normotenso treinado, pré e pós-intervenções.....	40
<b>Figura 14.</b> Atividade nervosa simpática muscular expressa em disparos por minuto, dos grupos hipertenso treinado, hipertenso sedentário e normotenso treinado, pré e pós-intervenções.....	41
<b>Figura 15.</b> Atividade nervosa simpática muscular expressa por 100 batimentos cardíacos, dos grupos hipertenso treinado, hipertenso sedentário e normotenso treinado, pré e pós-intervenções.....	42

<b>Figura 16.</b> Correlação entre as mudanças na atividade nervosa simpática muscular e na pressão arterial média entre os grupos hipertensos.....	43
<b>Figura 17.</b> Registros simultâneos da atividade nervosa simpática muscular e da pressão arterial, no basal e durante aumentos da pressão arterial por meio da infusão de Fenilefrina.....	44
<b>Figura 18.</b> Registros simultâneos da atividade nervosa simpática muscular e da pressão arterial, no basal e durante diminuições da pressão arterial por meio da infusão de Nitroprussiato de Sódio.....	45
<b>Figura 19.</b> Controle barorreflexo da atividade nervosa simpática muscular, entre os grupos hipertenso treinado, hipertenso sedentário e normotenso treinado.....	47
<b>Figura 20.</b> Controle barorreflexo da frequência cardíaca, entre os grupos hipertenso treinado, hipertenso sedentário e normotenso treinado.....	49
<b>Figura 21.</b> Correlação entre as mudanças na pressão arterial média e no controle barorreflexo da atividade nervosa simpática muscular, entre os grupos hipertenso treinado, hipertenso sedentário e normotenso treinado.....	50

## LISTA DE TABELAS

**Tabela 1.** Características físicas dos grupos hipertenso e normotenso.....30

**Tabela 2.** Características hemodinâmicas dos grupos hipertenso e normotenso.....31

**Tabela 3.** Características neurais dos grupos hipertenso e normotenso.....33

**Tabela 4.** Características físicas dos grupos hipertenso treinado, hipertenso sedentário e normotenso treinado, pré e pós-intervenções.....36

## RESUMO

Laterza MC. *Efeito do treinamento físico no controle barorreflexo da atividade nervosa simpática e frequência cardíaca em indivíduos hipertensos* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2007. 114p.

**INTRODUÇÃO:** Prévios estudos demonstraram que o treinamento físico melhora o controle barorreflexo da frequência cardíaca em ratos geneticamente hipertensos. Contudo, o efeito do treinamento físico no controle barorreflexo da atividade nervosa simpática e da frequência cardíaca em pacientes com hipertensão não é conhecido. Desta forma, foram objetivos deste estudo testar as hipóteses de que o treinamento físico poderia melhorar o controle barorreflexo da atividade nervosa simpática muscular (ANSM) e da frequência cardíaca em pacientes hipertensos, e que o treinamento físico poderia reduzir os níveis de ANSM e pressão arterial nesses pacientes. **MÉTODOS:** Vinte pacientes hipertensos, sem uso de medicamentos, foram subdivididos em dois grupos: grupo hipertenso treinado (n=11, idade: 46±2 anos) e grupo hipertenso sedentário (n=9, idade: 42±2 anos). Um grupo de indivíduos normotensos pareados por idade (n=12, idade: 42±2 anos) também foi estudado. O controle barorreflexo da ANSM (microneurografia) e da frequência cardíaca (ECG) foram avaliados pelo método de infusão venosa de doses crescentes de fenilefrina e

nitroprussiato de sódio, e analisados pela equação de regressão linear. A pressão arterial foi medida batimento a batimento pelo método oscilométrico automático. O treinamento físico consistiu de três sessões por semana, com duração de 60 minutos cada, por um período de 4 meses. RESULTADOS: Antes das intervenções, em condições basais, os níveis de pressão arterial e ANSM foram semelhantes entre os grupos hipertensos, mas significativamente aumentados quando comparados com o grupo normotenso. O controle barorreflexo da ANSM e da frequência cardíaca foi semelhante entre os grupos hipertensos, mas significativamente diminuídos quando comparados ao grupo normotenso. Nos pacientes hipertensos, o treinamento físico reduziu os níveis de pressão arterial ( $P<0,01$ ) e ANSM ( $P<0,01$ ), e significativamente aumentou o controle barorreflexo da ANSM e da frequência cardíaca durante aumentos ( $P<0,01$  e  $P<0,03$ , respectivamente) e diminuições ( $P<0,01$  e  $P<0,03$ , respectivamente) na pressão arterial. Além disso, após o treinamento físico, não foi mais observada, a diferença inicial na sensibilidade barorreflexa arterial entre os pacientes hipertensos e indivíduos normotensos. Nenhuma mudança significativa foi observada no grupo hipertenso sedentário. CONCLUSÕES: O treinamento físico restaura o controle barorreflexo da ANSM e da frequência cardíaca em pacientes hipertensos. Adicionalmente, o treinamento físico normaliza os níveis da ANSM e reduz os níveis de pressão arterial nesses pacientes.

Descritores: 1.Hipertensão 2.Barorreflexo 3.Sistema nervosa simpático  
4.Exercício 5.Pressão Arterial

## SUMMARY

Laterza MC. *The effects of exercise training on baroreflex control of sympathetic nerve activity and heart rate in hypertensive patients* [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2007. 114p.

Previous studies demonstrated that exercise training improves the baroreflex control of heart rate in spontaneously hypertensive rats. However, the effects of exercise training on baroreflex control of sympathetic nerve activity and heart rate in patients with hypertension are unknown. We hypothesized that exercise training would improve baroreflex control of muscle sympathetic nerve activity (MSNA) and heart rate in hypertensive patients and that exercise training would reduce MSNA and blood pressure in these patients. Twenty never-treated hypertensive patients were randomly divided into 2 groups: exercise-trained (n=11, age: 46±2 years) and untrained (n=9, age: 42±2 years) patients. An age-matched normotensive exercise-trained group (n=12, age: 42±2 years) was also studied. Baroreflex control of MSNA (microneurography) and heart rate (ECG) was assessed by stepwise intravenous infusions of phenylephrine and sodium nitroprusside and analyzed by linear regression. Blood pressure was monitored on a beat-to-beat basis. Exercise training consisted of three 60-minute exercise sessions per week for 4 months. Under baseline conditions (before training), blood



pressure and MSNA were similar between hypertensive groups but significantly increased when compared with the normotensive group. Baroreflex control of MSNA and heart rate was similar between hypertensive groups but significantly decreased when compared with the normotensive group. In hypertensive patients, exercise training significantly reduced blood pressure ( $P<0.01$ ) and MSNA ( $P<0.01$ ) levels and significantly increased baroreflex control of MSNA and heart rate during increases ( $P<0.01$  and  $P<0.03$ , respectively) and decreases ( $P<0.01$  and  $P<0.03$ , respectively) in blood pressure. The baseline (preintervention) difference in baroreflex sensitivity between hypertensive patients and normotensive individuals was no longer observed after exercise training. No significant changes were found in untrained hypertensive patients. In conclusion, exercise training restores the baroreflex control of MSNA and heart rate in hypertensive patients. In addition, exercise training normalizes MSNA and decreases blood pressure levels in these patients.

Descriptors: 1.Hypertension 2.Baroreflex 3.Sympathetic nervous system  
4.Exercise 5.Blood pressure

## 1 INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial, ou seja, a manutenção do nível pressórico sistólico igual ou superior a 140mmHg e/ou do nível pressórico diastólico igual ou superior a 90mmHg<sup>1,2</sup>, pode ocasionar, ao longo do tempo, o desenvolvimento de lesão em vasos e órgãos-alvo. Estas lesões crônicas e, muitas vezes assintomáticas, podem explicar o fato de 40% das mortes dos pacientes hipertensos serem por acidente vascular encefálico e 25% por doença arterial coronariana<sup>1</sup>. Este fato faz com que a hipertensão arterial seja considerada um dos principais fatores de risco para a morbidade e mortalidade cardiovascular<sup>3</sup>. Este problema de saúde pública se torna ainda mais alarmante quando verificamos os estudos epidemiológicos mundiais que mostram que um em cada cinco indivíduos, com idade superior a 18 anos, apresenta hipertensão arterial<sup>1</sup>. Lamentavelmente, no Brasil esta estatística não é diferente. As taxas de prevalência na população urbana adulta oscilam entre 22% e 44%<sup>4,5</sup>. Este quadro epidemiológico se torna ainda mais grave ao verificarmos, em amostra representativa da população dos Estados Unidos da América envolvida no “*National Health and Nutrition Examination Survey*” (NHANES IV) de 1999 a 2000, que 70% da população diagnosticada hipertensa tinha consciência do seu problema, porém, somente metade desse percentual estava em tratamento. E mais, apenas 34% desses indivíduos tratados estavam, efetivamente, com os níveis de pressão arterial controlados<sup>1</sup>.

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>6,7</sup>. E, 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>6,7</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>7</sup>. Entretanto, existem várias evidências de que alterações no controle barorreflexo arterial e no sistema nervoso simpático estejam envolvidas no desenvolvimento e manutenção da hipertensão arterial<sup>8-12</sup>. Assim, a compreensão da influência destas alterações autonômicas na geração e manutenção da hipertensão arterial e seu possível controle, são de grande importância para o esclarecimento e tratamento da fisiopatologia dessa doença.

### **1.1 Controle Barorreflexo da Pressão Arterial**

O primeiro relato do reflexo proveniente dos barorreceptores e da sua expressiva importância, teve origem na Roma antiga, quando Rufus de Efesus (98-177 d.C.) descreveu que, quando as artérias do pescoço de

animais eram firmemente pressionadas, os mesmos tornavam-se, então, sonolentos<sup>13</sup>. Rufus explicou erroneamente esse fenômeno como sendo causa da compressão aplicada aos nervos da região do pescoço, e não à aplicação de pressão sobre os vasos. Porém, somente a partir dos estudos desenvolvidos por Heinrich Ewald Hering (1927) é que o reflexo carotídeo foi estabelecido da forma como é interpretado hoje. Isto é, Hering observou que não era a manipulação mecânica do nervo vago, mas sim, a manipulação mecânica do seio carotídeo que provocava as alterações na hemodinâmica dos animais<sup>13</sup>. A partir de então, diversas investigações foram realizadas na tentativa de descrever melhor o funcionamento do controle barorreflexo arterial, o qual sabe-se hoje, é fundamental para a regulação da pressão arterial a cada batimento cardíaco<sup>6-8,14,15</sup>.

Os receptores do controle barorreflexo arterial, denominados classicamente de pressorreceptores, estão localizados no arco aórtico e no seio carotídeo. Foram descritos como terminações nervosas livres situadas na camada adventícia próximas à borda médio-adventicial das artérias aorta e carótidas, extensamente ramificadas, com varicosidades e convoluções a espaços irregulares<sup>16</sup>. Além disto, estas terminações nervosas livres são compostas por fibras pré-mielinizadas, associadas a fibras amielínicas, que são mais finas e se enrolam sobre as pré-mielinizadas, garantindo uma consistente ligação com o vaso arterial<sup>16</sup>.

Adicionalmente, tem sido proposto, a presença de canais acionados por estímulos mecânicos nas terminações nervosas dos pressorreceptores<sup>17,18</sup>. Estes canais, definidos como *degenerin/epithelial Na<sup>+</sup>*

*channel* (DEG/ENaC), são geralmente sensíveis a cátions e, portanto, permitem, quando mecanicamente estimulados, o influxo de cálcio e sódio no terminal nervoso promovendo a despolarização inicial dos pressorreceptores<sup>17,18</sup>. Todos estes aspectos, funcionalmente, caracterizam os pressorreceptores como sendo mecanorreceptores sensíveis a alterações estruturais das artérias em que estão localizados.

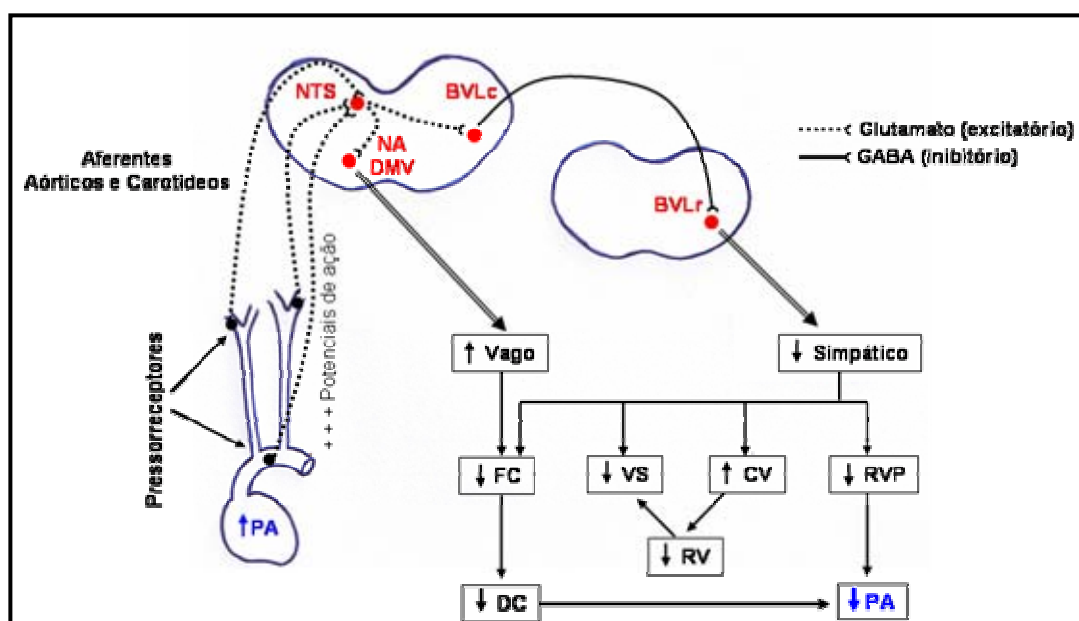
Deste modo, durante elevações da pressão arterial há ampliação na tensão circunferencial dos vasos arteriais, acionando os canais DEG/ENaC que permitem o influxo de cálcio e sódio nos pressorreceptores e, conseqüentemente, vários potenciais de ação são gerados<sup>14</sup>. Esta situação é denominada como o comportamento de descarga em saturação<sup>6</sup>. Em ação oposta, quando a pressão arterial diminui, a tensão circunferencial também se reduz. Portanto, um menor número de canais DEG/ENaC são estimulados, reduzindo consideravelmente, a gênese de potenciais de ação observada nos pressorreceptores. Contudo, admite-se que para que ocorra um potencial de ação dos pressorreceptores é necessária, a existência de uma deformação mínima na parede vascular e, a pressão na qual esta deformação mínima ocorre é identificada como pressão de limiar para a descarga dos pressorreceptores<sup>6</sup>. Além disso, nenhum estímulo ocorre nos pressorreceptores, quando os níveis pressóricos se encontrarem inferiores à pressão de limiar e, nesta situação, nenhum potencial de ação será gerado<sup>6</sup>.

Pelos conhecimentos adquiridos nos últimos 50 anos, foi, consistentemente demonstrado, que as informações sobre os níveis de pressão arterial fornecidas pela freqüência de descarga dos potenciais de

ação provenientes dos pressorreceptores, são conduzidas ao núcleo do trato solitário na região dorsal do bulbo por meio do nervo depressor aórtico (no caso dos receptores originários da crossa da aorta) ou pelo nervo sinusal (no caso dos receptores carotídeos), que se unem respectivamente ao nervo vago e ao nervo glossofaríngeo<sup>19</sup>. Por sua vez, o núcleo do trato solitário integra essas informações, modulando uma resposta rápida às variações dos níveis pressóricos.

Finalmente, o arco reflexo da regulação pressórica batimento a batimento, pode ser descrito em duas formas distintas de operação: Inicialmente, quando a pressão arterial se eleva acima dos valores basais, e, potenciais de ação são gerados pela estimulação mecânica dos pressorreceptores, ocorre, nos nervos depressor aórtico e sinusal a exocitose na fenda sináptica de vesículas contendo o aminoácido excitatório glutamato, o qual promove via receptores metabotrópicos e ionotrópicos a excitação do núcleo do trato solitário<sup>14</sup>. Uma vez excitado, o núcleo do trato solitário irá projetar informações às regiões adjacentes do núcleo dorsal do vago e núcleo ambíguo do vago. Estas regiões contêm os corpos celulares dos neurônios pré-ganglionares do sistema nervoso parassimpático, que desencadeia aumento do tônus vagal sobre o coração. De maneira recíproca, ao se estabelecer o quadro de excitação do núcleo do trato solitário, este também enviará informações à região do bulbo ventrolateral caudal que inibe, pela secreção do aminoácido inibitório gama-aminobutírico (GABA)<sup>20,21</sup>, os neurônios pré-motores simpáticos localizados no bulbo ventrolateral rostral, desencadeando a redução do tônus simpático ao

coração e vasos. Como conseqüência da ação conjunta do aumento do tônus vagal e da diminuição do tônus simpático, observa-se a diminuição da frequência cardíaca, do retorno venoso, do volume sistólico e da resistência vascular periférica e aumento da capacitância venosa. Estas alterações hemodinâmicas reflexas, por sua vez, levam à redução nos níveis de pressão arterial<sup>6</sup> (Figura 1).

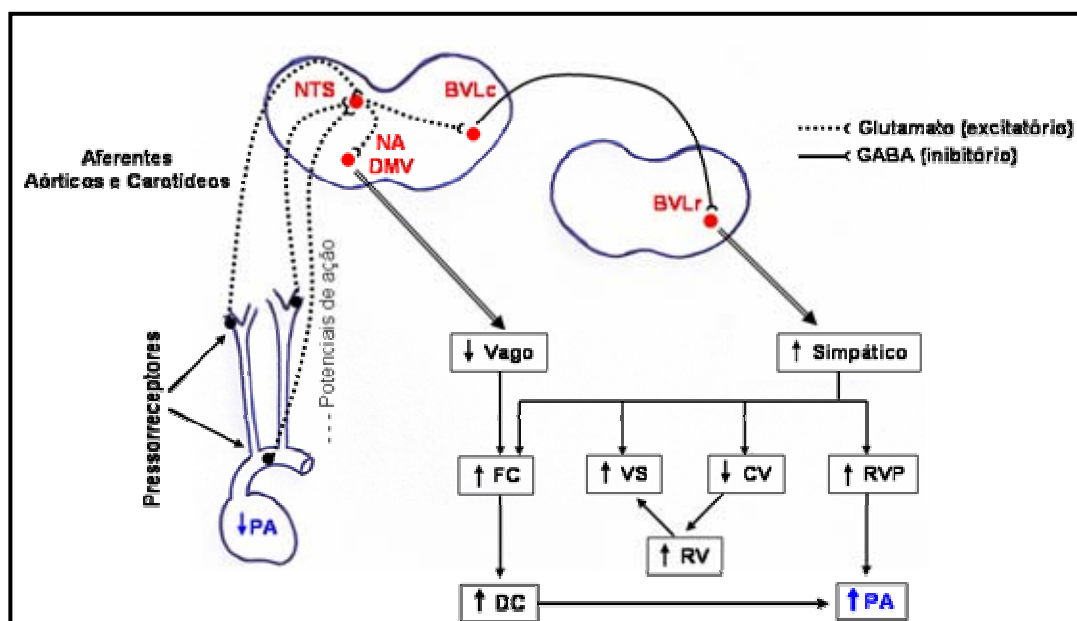


**Figura 1.** Representação esquemática do arco reflexo e seus neurotransmissores (Glutamato e GABA) na regulação pressórica batimento a batimento durante elevações na pressão arterial (PA). NTS = núcleo do trato solitário; NA = núcleo ambíguo; DMV = núcleo dorsal motor da vago; BVLc = bulbo ventrolateral caudal; BVLr = bulbo ventrolateral rostral; FC = frequência cardíaca; VS = volume sistólico; CV = capacitância venosa; RVP = resistência vascular periférica; RV = retorno venoso e DC = débito cardíaco.

Em situação oposta, quando ocorre uma diminuição nos níveis de pressão arterial, os pressorreceptores são menos estimulados e como conseqüência a atividade do nervo depressor aórtico e sinusal é momentaneamente reduzida, ou, até mesmo suprimida. Este fato acarreta

em redução ou suspensão da exocitose de vesículas na fenda sináptica contendo o aminoácido glutamato. Com isso, os neurônios do núcleo do trato solitário não sendo devidamente estimulados pelo mediador glutamato, deixam de excitar os neurônios pré-ganglionares localizados no núcleo dorsal motor do vago e núcleo ambíguo do vago, reduzindo assim, o tônus vagal sobre o coração. Paralelamente, o núcleo do trato solitário também deixa de estimular os neurônios depressores do bulbo ventrolateral caudal, o que potencializa a atividade intrínseca dos neurônios do bulbo ventrolateral rostral e estabelece um quadro de exacerbação simpática. Como consequência da diminuição do tônus vagal e do aumento do tônus simpático, observa-se o aumento da frequência cardíaca, do retorno venoso, do volume sistólico e da resistência vascular periférica e diminuição da capacitância venosa que promoverão o aumento da pressão arterial<sup>6</sup> (Figura 2).





**Figura 2.** Representação esquemática do arco reflexo e seus neurotransmissores (Glutamato e GABA) na regulação pressórica batimento a batimento durante diminuições na pressão arterial (PA). NTS = núcleo do trato solitário; NA = núcleo ambíguo; DMV = núcleo dorsal motor da vago; BVLc = bulbo ventrolateral caudal; BVLr = bulbo ventrolateral rostral; FC = frequência cardíaca; VS = volume sistólico; CV = capacitância venosa; RVP = resistência vascular periférica; RV = retorno venoso e DC = débito cardíaco.

A eficiência do controle barorreflexo arterial em manter os níveis pressóricos dentro de uma faixa mínima de variabilidade, foi visivelmente comprovada pelo estudo clássico realizado pelo Professor Krieger em 1964<sup>15</sup>. Neste estudo, a perda das informações enviadas ao núcleo do trato solitário pela desnervação sino-aórtica de ratos, aboliu os ajustes autonômicos sobre o sistema cardiovascular, provocando, como consequência, uma grande variabilidade da pressão arterial. Desta forma, fica evidenciado que o controle barorreflexo arterial é um dos principais mecanismos de ação imediata na homeostase hemodinâmica,

principalmente por deflagrar uma resposta coordenada entre o tônus simpático e parassimpático sobre o coração e vasos<sup>6-9,11,14,15</sup>.

A capacidade em tamponar as flutuações pressóricas, por meio do controle barorreflexo da frequência cardíaca e, ou, do controle barorreflexo da atividade nervosa simpática, tem sido designada na literatura como sensibilidade barorreflexa<sup>22</sup>. O estudo da sensibilidade barorreflexa tem sido alvo de interesse em diversos laboratórios, os quais passaram a testar a hipótese de que a sua disfunção está associada às doenças cardiovasculares<sup>23-25</sup>.

## **1.2 Controle Barorreflexo da Pressão Arterial na Hipertensão Arterial**

Uma particularidade observada nos pressorreceptores é a capacidade deles se adaptarem frente a estímulos crônicos de elevados níveis pressóricos, conseguindo ao longo de poucos dias, deslocar a sua faixa de funcionamento para níveis mais altos de pressão arterial<sup>26</sup>. Por este artifício, os indivíduos hipertensos não são privados desse importante mecanismo de controle das variações momento a momento da pressão arterial. Contudo, em um estudo clássico realizado na década de sessenta, Bristow e colaboradores<sup>27</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. Assim, o processo de adaptação dos pressorreceptores na hipertensão arterial, é acompanhado de uma diminuição da sensibilidade barorreflexa.

Décadas após a investigação pioneira de Bristow e colaboradores<sup>27</sup>, foi demonstrado que não somente o controle barorreflexo da frequência cardíaca<sup>28-31</sup>, mas o controle barorreflexo da atividade nervosa simpática muscular também estava diminuído nos pacientes hipertensos quando comparado aos indivíduos normotensos<sup>28,29</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 da variabilidade da pressão arterial na hipertensão arterial<sup>32</sup>.

Desta forma, atitudes intervencionistas que busquem a melhora na sensibilidade barorreflexa arterial têm sido vistas como novas estratégias no manejo das doenças cardiovasculares e, especialmente, da hipertensão arterial<sup>33-35</sup>.

### **1.3 Sistema Nervoso Simpático na Hipertensão Arterial**

A atividade nervosa simpática é gerada centralmente e modulada por aferências de diferentes reflexos e por substâncias vasopressoras ou vasodepressoras. Por seu efeito em aumentar o débito cardíaco e a resistência vascular periférica, muitos estudos foram desenvolvidos na tentativa de verificar o papel da ativação simpática na hipertensão arterial<sup>12,36</sup>.

Assim, por diferentes métodos de análise, tais como, pela medida dos níveis de noradrenalina plasmática e “spillover” de noradrenalina<sup>11</sup>, da

atividade nervosa simpática muscular<sup>37</sup>, e análise espectral da frequência cardíaca<sup>38</sup>, a atividade nervosa simpática vem sendo consistentemente demonstrada elevada na presença de hipertensão arterial. A exacerbação simpática contribui para a hipertensão arterial não somente por aumentar o tônus vascular, mas também por alterar a homeostase de sódio e água nos túbulos renais<sup>39</sup>, e por induzir a hipertrofia cardíaca<sup>40</sup> e vascular<sup>41</sup>. Entretanto, se a hiperatividade do sistema nervoso simpático é a causa ou consequência da hipertensão arterial ainda é uma questão em aberto.

Algumas evidências têm sugerido a participação do aumento da atividade simpática na patogênese da hipertensão arterial<sup>11</sup>. Estudo realizado com jovens normotensos, filhos de pais hipertensos, demonstrou que os níveis de catecolaminas séricas destes jovens eram mais elevados do que os níveis de catecolaminas séricas de jovens normotensos filhos de pais também normotensos<sup>36</sup>. E, outro estudo acompanhando durante sete anos, a concentração de noradrenalina plasmática de jovens normotensos com história familiar de hipertensão arterial, observou-se que níveis de catecolaminas elevados foram fortes preditores de aumento da pressão arterial e do desenvolvimento de hipertensão arterial<sup>42</sup>.

Reforçando esse conceito, Smith e colaboradores<sup>12</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. Entretanto, não podemos descartar a possibilidade de características

anatômicas do sistema nervoso central interferirem na ativação simpática de pacientes hipertensos. Em recente estudo, Sendeski e colaboradores<sup>43</sup> demonstraram que, pacientes hipertensos com compressão neurovascular da região ventrolateral rostral da medula apresentam níveis elevados de atividade nervosa simpática, quando comparados a pacientes hipertensos sem a presença dessa compressão.

Essas comprovações de que a hipertensão arterial está em grande parte associada com a hiperatividade do sistema nervoso simpático e de seus efeitos deletérios, abre uma janela de oportunidades para a investigação sobre agentes, farmacológicos ou não, que promovam diminuição do estado simpatoexcitatório nos pacientes hipertensos.

#### **1.4 Efeito do Treinamento Físico no Controle Autonômico**

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>1,2,44,45</sup>, têm consistentemente demonstrado que o treinamento físico reduz os níveis de pressão arterial dos pacientes hipertensos. 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.

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 e colaboradores<sup>46</sup>, que demonstrou que ratos espontaneamente hipertensos submetidos a doze semanas de treinamento físico, apresentaram um aumento significativo na sensibilidade barorreflexa tanto para a bradicardia reflexa como para a taquicardia reflexa. Além disso, o controle barorreflexo da frequência cardíaca dos ratos espontaneamente hipertensos após o treinamento físico se tornou semelhante ao controle barorreflexo da frequência cardíaca observado nos ratos normotensos. Estes resultados e de outros pesquisadores<sup>47</sup> sugerem que o treinamento físico pode restaurar por completo o diminuído controle barorreflexo da frequência cardíaca observado nesses animais hipertensos.

Em humanos com hipertensão arterial, no entanto, pouco se conhece sobre o efeito da prática regular de exercícios físicos na sensibilidade barorreflexa. Um dos poucos estudos abordando essa questão verificou um aumento significativo do controle barorreflexo da frequência cardíaca em pacientes hipertensos, após seis meses de treinamento físico<sup>48</sup>. Contudo, estes pesquisadores observaram esta melhora somente na bradicardia reflexa, uma vez que, o controle barorreflexo para diminuições da pressão arterial (taquicardia reflexa) não foi estudado. E, o efeito do treinamento físico sobre o controle barorreflexo da atividade nervosa simpática na hipertensão arterial não está documentado.

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 e conseqüentemente, a pressão arterial<sup>49</sup>.

Em humanos hipertensos Higashi e colaboradores<sup>50</sup> demonstraram que, a redução nos níveis de pressão arterial sistólica e diastólica após o treinamento físico estava acompanhada pela diminuição da resistência vascular periférica. Adicionalmente, esses autores<sup>50</sup> observaram uma diminuição nos níveis plasmáticos de noradrenalina após o treinamento físico nesses pacientes hipertensos. Estes resultados sugerem que, a menor concentração de noradrenalina plasmática após um período de treinamento físico, de fato, pode ser um dos mecanismos responsáveis pela redução da resistência vascular, e conseqüente redução da pressão arterial, observada em pacientes hipertensos. Além disso, outros investigadores<sup>51</sup> demonstraram uma associação positiva entre a redução dos níveis pressóricos e as variações nos níveis de noradrenalina plasmática de indivíduos hipertensos submetidos a treinamento físico. Porém, não há na literatura, até o presente momento, estudos sobre o efeito do treinamento físico na medida direta da atividade nervosa simpática, em pacientes com hipertensão arterial.

## **2 OBJETIVOS**

Os objetivos do estudo foram:

- 1)** Testar a hipótese de que o treinamento físico causaria uma melhora no controle barorreflexo da atividade nervosa simpática muscular e da frequência cardíaca em pacientes hipertensos.
- 2)** Testar a hipótese de que o treinamento físico diminuiria os níveis de atividade nervosa simpática muscular e pressão arterial em pacientes hipertensos.



### 3 CASUÍSTICA E MÉTODOS

#### 3.1 Amostragem

Vinte pacientes com hipertensão arterial (grupo hipertenso) de grau leve a moderado (segundo a tabela de classificação das V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão arterial de 2006)<sup>2</sup>, sem uso de medicamentos, foram consecutivamente selecionados para participar do estudo. Um grupo adicional de indivíduos normotensos, pareados por idade e índice de massa corporal (N=12), também foi arrolado no estudo. Todos os participantes deste protocolo de pesquisa, sejam pacientes hipertensos ou indivíduos normotensos, apresentavam os seguintes critérios de inclusão:

- Idade inferior a 55 anos;
- Ausência de alterações metabólicas, hipertensão renovascular, doença isquêmica cerebral, doença arterial coronariana e anormalidades músculo-esqueléticas no momento que foram engajados no projeto;
- Não praticavam atividade física regularmente pelo menos nos últimos seis meses antes do início do estudo.

Todos os pacientes hipertensos nunca haviam sido tratados com terapia antihipertensiva e não fizeram uso regular de qualquer tipo de medicamento nos últimos três meses antes do início do estudo.

Posteriormente à contemplação dos critérios de inclusão acima descritos e à realização das avaliações iniciais, os pacientes hipertensos

foram consecutivamente distribuídos em um grupo para a realização de treinamento físico (grupo hipertenso treinado, n=11) e, em um grupo que permaneceu sedentário (grupo hipertenso sedentário, n=9). Todos os indivíduos normotensos também foram submetidos ao programa de treinamento físico (grupo normotenso treinado).

Os participantes do estudo foram acompanhados clinicamente por um cardiologista no Ambulatório de Cardiologia do Esporte e Exercício da Unidade de Reabilitação Cardiovascular e Fisiologia do Exercício do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, e receberam orientação para entrar em contato com os pesquisadores em caso de quaisquer dúvidas que viessem a surgir durante o período do protocolo.

Este protocolo de pesquisa foi aprovado pela Comissão Científica do Instituto do Coração e pela Comissão de Ética para a Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, sob o número 01/00009-0. Todos os voluntários, após esclarecimentos sobre o protocolo experimental, assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

### **3.2 Medidas e Procedimentos**

Inicialmente, todos os participantes do estudo se submeteram a uma avaliação clínica realizada por um médico cardiologista no Ambulatório de Cardiologia do Esporte e Exercício da Unidade de Reabilitação Cardiovascular e Fisiologia do Exercício do Instituto do Coração –

HCFMUSP que constituiu de anamnese e exames laboratoriais. Em seguida, todos os participantes realizaram a avaliação da pressão arterial clínica, a avaliação cardiorrespiratória, o protocolo experimental e foram então, submetidos ao protocolo de treinamento físico (grupo hipertenso treinado e grupo normotenso treinado) ou ao período controle, sem treinamento físico (grupo hipertenso sedentário).

### **3.2.1 Avaliação da Pressão Arterial Clínica**

Por duas semanas consecutivas, uma vez a cada semana, a pressão arterial foi aferida três vezes em cada indivíduo, em intervalos de cinco minutos, após estes permanecerem por dez minutos em repouso na posição sentada.

A pressão arterial foi aferida sempre pelo mesmo avaliador, que se valeu do método auscultatório, por meio de um esfigmomanômetro com coluna de mercúrio. As fases I e IV de Korotkoff foram utilizadas para a identificação da pressão arterial sistólica e diastólica, respectivamente. Os indivíduos que apresentaram na média aritmética de todas as medidas valores de pressão arterial sistólica  $\geq 140\text{mmHg}$  e/ou pressão arterial diastólica  $\geq 90\text{mmHg}$  foram considerados hipertensos<sup>(2)</sup>.

### **3.2.2 Avaliação da Capacidade Cardiorrespiratória**

#### **3.2.2.1 Avaliação Eletrocardiográfica e da Pressão Arterial Durante o Exercício Progressivo**

Inicialmente, foi realizado um eletrocardiograma em repouso utilizando-se as doze derivações padrão (D1, D2, D3, aVR, aVL, aVF, V1, V2, V3, V4, V5, V6) em eletrocardiógrafo (Tecnologia Eletrônica Brasileira - TEB, modelo SM 310). A pressão arterial de repouso foi avaliada pelo método auscultatório, com o indivíduo na posição sentada. Subseqüentemente, os indivíduos realizaram um teste de esforço máximo em cicloergômetro eletromagnético (Medfit), seguindo o protocolo de rampa com velocidade de 60 rotações por minuto e incrementos de carga de 10, 15 ou 20 Watts a cada minuto até a exaustão.

Durante o teste de esforço, o eletrocardiograma foi continuamente avaliado por meio do eletrocardiógrafo (TEB, SM 310) com três derivações simultâneas (CM5, D2 modificado e V2). A frequência cardíaca (FC) foi registrada em repouso com o indivíduo posicionado no cicloergômetro, ao final de cada minuto do teste de esforço e no 1º, 2º, 4º e 6º minutos do período de recuperação. A pressão arterial foi medida sempre pelo mesmo avaliador, em repouso, a cada 2 minutos de exercício e no 1º, 2º, 4º e 6º minuto do período de recuperação.

Qualquer alteração eletrocardiográfica observada que possa comprometer o protocolo experimental, excluiria o indivíduo do estudo.

### **3.2.2.2 Avaliação da Capacidade Funcional**

Simultaneamente ao teste de esforço, o indivíduo foi conectado a um ergoespirômetro computadorizado (CAD/Net Medical Graphics Corporation - MGC, modelo 2001) por meio de um sistema de válvula e traquéia onde a ventilação pulmonar (VE) foi medida por um pneumotacógrafo a cada expiração do indivíduo. Por meio de sensores de oxigênio ( $O_2$ ) e de dióxido de carbono ( $CO_2$ ) foram analisadas as concentrações de  $O_2$  e  $CO_2$ , respectivamente, a cada ciclo respiratório. A partir das análises da VE e das concentrações dos gases expirados, foram calculados o  $VO_2$  e a produção de dióxido de carbono.

O  $VO_2$  pico foi considerado o consumo de oxigênio obtido no pico do exercício, quando o indivíduo se encontrava em exaustão.

### **3.2.2.3 Determinação do Limiar Anaeróbio e Ponto de Compensação Respiratória**

Além da determinação da capacidade funcional máxima do participante, foram determinados o limiar anaeróbio (LA) e o ponto de compensação respiratória (PCR) que foram utilizados para a prescrição da intensidade de treinamento físico.

O LA foi considerado no minuto em que o indivíduo apresentou valores de equivalente ventilatório de oxigênio ( $VE/VO_2$ ) e pressão parcial de oxigênio, no final da expiração ( $P_{et}O_2$ ), mais baixos antes de iniciarem um aumento progressivo e perda de linearidade entre produção de dióxido de

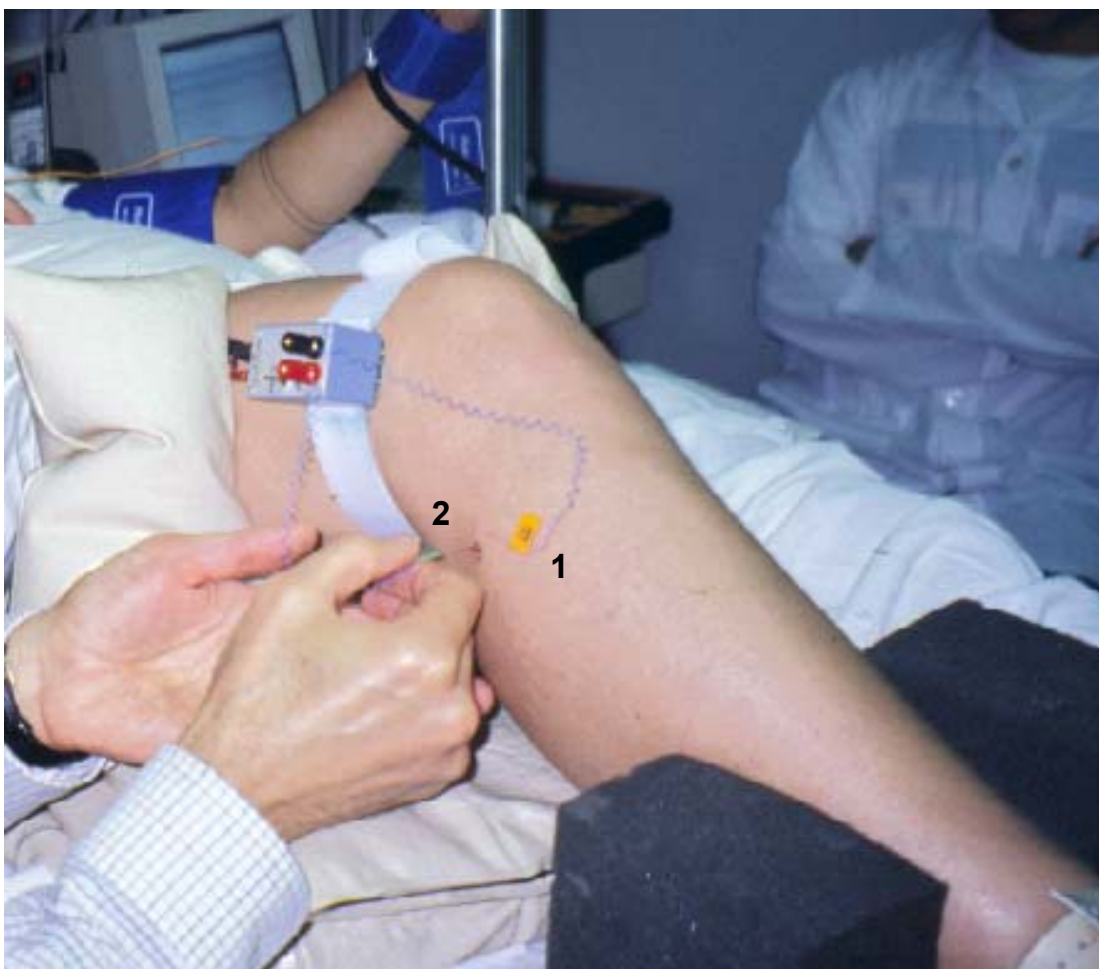
carbônico ( $VCO_2$ ) e o consumo de oxigênio ( $VO_2$ ), denominado de razão de troca respiratória ( $VCO_2/VO_2$ )<sup>52</sup>.

O PCR foi considerado no minuto em que o indivíduo apresentou valores de equivalente ventilatório de gás carbônico ( $VE/VCO_2$ ) mais baixos antes de iniciarem um aumento progressivo e pressão parcial de dióxido de carbono no final da expiração ( $PetCO_2$ ) mais alto antes de começar a diminuir<sup>52</sup>.

### **3.2.3 Avaliação da Atividade Nervosa Simpática Muscular**

A atividade nervosa simpática muscular foi aferida por meio da técnica direta de registro de multiunidade da via pós-gangliônica eferente, do fascículo nervoso muscular, na parte posterior do nervo fibular, imediatamente inferior à cabeça fibular<sup>53,54</sup> (Figura 3).

Os registros da atividade nervosa simpática muscular foram obtidos por meio da implantação de um microeletrodo de tungstênio no nervo fibular e de um microeletrodo referência a aproximadamente um cm de distância do primeiro. Os eletrodos foram conectados a um pré-amplificador e o sinal do nervo foi alimentado por meio de um filtro passa-banda e, em seguida, dirigido a um discriminador de amplitude para armazenagem em osciloscópio e em caixa de som. Para fins de registro e análise, o neurograma filtrado foi alimentado por meio de um integrador de capacitância-resistência para a obtenção da voltagem média da atividade neural.



**Figura 3.** Técnica de microneurografia (1- eletrodo terra; 2- eletrodo inserido no nervo fibular).

A eferência simpática foi avaliada por meio de um registro contínuo da atividade simpática neuromuscular durante todo o protocolo experimental. O sinal do nervo simpático foi analisado pelo método de inspeção visual, por meio da contagem do número de descargas ocorridas por minuto, realizada por um mesmo observador para todos pacientes. A atividade nervosa simpática muscular foi quantificada em frequência de disparos (disparos por minuto) e por incidência de disparos (disparos por 100 batimentos cardíacos).

### 3.2.4 Avaliação da Pressão Arterial

Durante o registro basal e a avaliação do controle barorreflexo arterial, a pressão arterial foi medida continuamente, a cada batimento cardíaco, pelo método não-invasivo. Foi, portanto, colocado um manguito de tamanho adequado em torno do dedo médio da mão direita, mantendo o braço direito apoiado sobre uma mesa de altura ajustável de modo que o dedo ficasse na altura do ventrículo esquerdo. Esse manguito foi conectado a um monitor de pressão arterial (Ohmeda, 2300 Finapress), o qual aferiu a pressão arterial sistólica, diastólica e média a cada batimento cardíaco (Figura 4). Esse sinal foi gravado em um computador numa frequência de 500Hz e, em seguida, analisado no programa AT/CODAS.



**Figura 4.** Aparelho não invasivo de medida de pressão arterial batimento a batimento (Finapress).



### **3.2.5 Avaliação da Frequência Cardíaca**

A frequência cardíaca foi obtida pelo registro eletrocardiográfico, utilizando a derivação MC5. O sinal do eletrocardiograma foi registrado continuamente em um computador, durante todo o protocolo experimental, numa frequência de 500Hz e, em seguida, analisado por um programa específico (AT/CODAS).

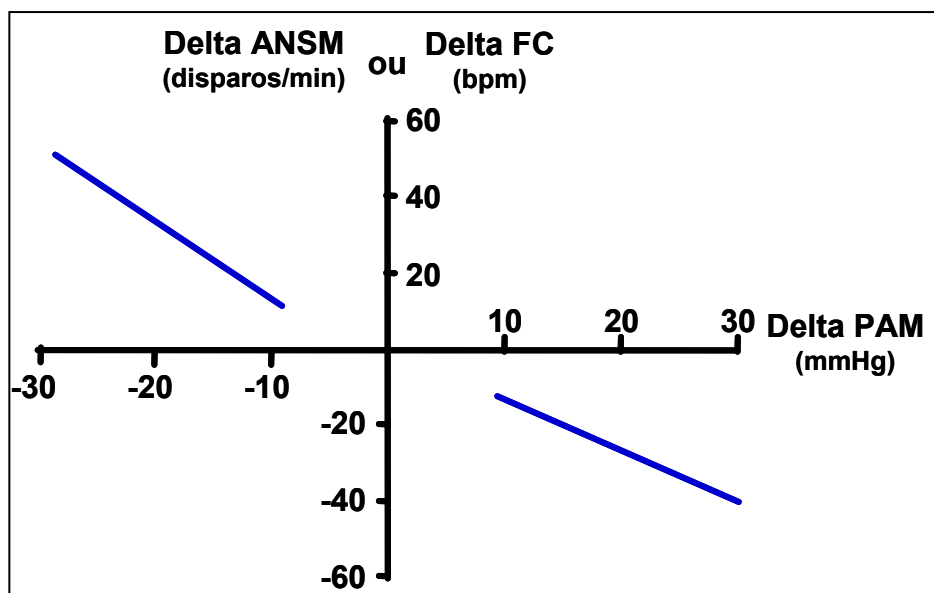
### **3.2.6 Avaliação do Controle Barorreflexo Arterial**

O controle barorreflexo da atividade nervosa simpática muscular e da frequência cardíaca foi avaliado pelo método de infusão crescente de drogas vasoativas<sup>23</sup>. Para infusão dos medicamentos, foi puncionada a veia braquial do braço não dominante e introduzido um catéter de infusão venosa, no qual, foi mantido com solução glicosilada a 5%.

Imediatamente após obter o acesso venoso, a atividade nervosa simpática muscular, pressão arterial e a frequência cardíaca foram avaliadas continuamente por um período de três minutos basais com o indivíduo em repouso. Em seguida, iniciou-se a ativação dos pressorreceptores arteriais pela infusão endovenosa de doses crescentes de fenilefrina (0,4, 0,8 e 1,2  $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ ). Após um intervalo de 45 minutos, o mesmo procedimento foi realizado para avaliar a desativação dos pressorreceptores arteriais pela infusão endovenosa de doses crescentes de nitroprussiato de sódio (0,4, 0,8 e 1,2  $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ ). Durante as infusões de fenilefrina e nitroprussiato de sódio cada dose foi mantida por um período de três minutos.

A sensibilidade barorreflexa da atividade nervosa simpática muscular e da frequência cardíaca de cada participante foi obtida pelo cálculo da equação de regressão linear (a-slope). Neste cálculo, foram consideradas as observações entre as mudanças absolutas de atividade nervosa simpática muscular em disparos por minuto e as mudanças absolutas da frequência cardíaca em relação às mudanças absolutas ocorridas na pressão arterial média<sup>55,56</sup>.

Os nove pontos gerados durante cada medicamento infundindo (três pontos por dose) foram utilizados para a obtenção da regressão linear. Assim, foi obtida a equação  $(ax+b)$ , onde  $a$  representa a inclinação da reta, ou a sensibilidade barorreflexa e  $b$  representa o intercepto, ou o momento em que a reta cruza o eixo y, e  $r$  relação entre as variáveis (Figura 5).



**Figura 5.** Exemplo representativo da equação de regressão linear entre as mudanças absolutas de atividade nervosa simpática muscular (ANSM) ou frequência cardíaca (FC) em relação as mudanças absolutas observadas na pressão arterial média (PAM), induzidas pela infusão endovenosa de fenilefrina e nitroprussiato de sódio.

### 3.3 Protocolo de Treinamento Físico

Após todas as avaliações iniciais, os grupos classificados como hipertenso treinado e normotenso treinado, foram submetidos ao programa de treinamento físico supervisionado por professores de educação física e médicos cardiologistas na Unidade de Reabilitação Cardiovascular e Fisiologia do Exercício do Instituto do Coração - HCFMUSP (Figura 6). O protocolo de treinamento físico teve duração de quatro meses, com uma frequência de três sessões semanais, com duração de 60 minutos cada sessão, assim distribuídos:

- 5 minutos de alongamento;
- 40 minutos exercício aeróbio (bicicleta ergométrica), com intensidade prescrita entre a frequência cardíaca obtida no limiar anaeróbio e a frequência cardíaca obtida a 70% do consumo de oxigênio de pico avaliado pelo teste máximo na ergoespirometria;
- 10 minutos de exercícios localizados;
- 5 minutos de relaxamento.

Os pacientes hipertensos que não praticaram o programa de treinamento físico foram orientados a permanecerem sedentários pelo mesmo período, ou seja, quatro meses de seguimento.

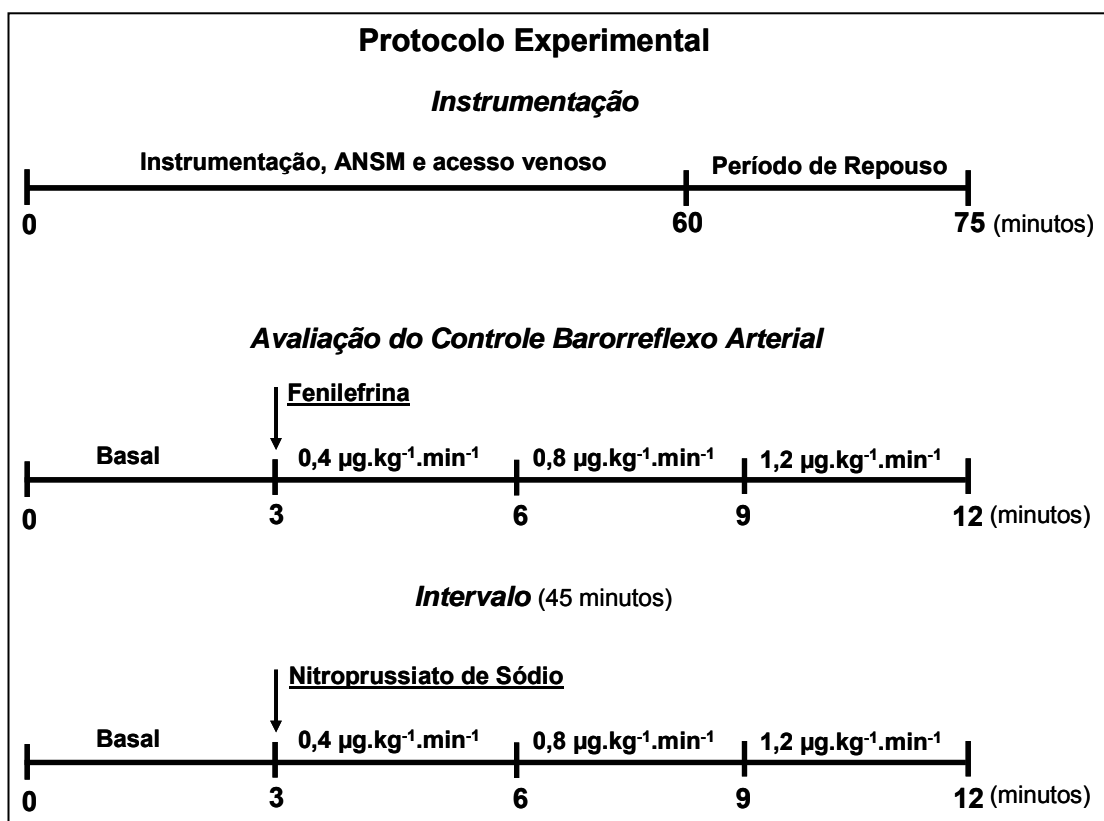


**Figura 6.** Sessão de treinamento físico realizado na Unidade de Reabilitação Cardiovascular e Fisiologia do Exercício do Instituto do Coração - HCFMUSP.

### **3.4 Protocolo Experimental**

Para a realização do protocolo experimental, os participantes chegaram ao laboratório aproximadamente as 7:00 horas da manhã, onde era explicado detalhadamente o procedimento a ser realizado. Logo após serem posicionados em decúbito dorsal em uma maca, foram colocados os eletrodos para registro da frequência cardíaca e um manguito no dedo médio para registro da pressão arterial batimento a batimento. A seguir, foi localizado o nervo fibular na perna direita, por meio de estimulação externa e, posteriormente, foi colocado um microeletrodo no nervo fibular do participante.

Imediatamente após o período de instrumentação e localização do nervo simpático fibular, todos os participantes permaneceram 15 minutos em repouso antes de iniciarmos os registros. Em seguida, as medidas da atividade nervosa simpática muscular, pressão arterial e frequência cardíaca foram registradas continuamente por um período de 3 minutos basais, e durante a ativação e desativação dos pressorreceptores arteriais durante a infusão endovenosa de fenilefrina e nitroprussiato de sódio, respectivamente (Figura 7).



**Figura 7.** Protocolo experimental. ANSM = atividade nervosa simpática muscular.

Após o período de quatro meses de treinamento físico ou quatro meses sem exercício, todos os participantes repetiram todas as avaliações iniciais.

### 3.5 Análise Estatística

Os dados são apresentados como média  $\pm$  erro padrão da média.

O teste *t* de Student para dados não pareados foi utilizado para identificar as possíveis diferenças, no período pré-intervenção, entre o grupo hipertenso e o grupo normotenso, em relação às características físicas, pressão arterial clínica, frequência cardíaca de repouso, capacidade funcional, atividade nervosa simpática muscular, controle barorreflexo da atividade nervosa simpática muscular e controle barorreflexo da frequência cardíaca.

O teste Qui-quadrado ( $\chi^2$ ) foi utilizado para avaliar a diferença nas proporções de distribuição dos sexos entre os grupos hipertenso e normotenso.

Para avaliar o efeito do treinamento físico ou sedentarismo nas características físicas, pressão arterial clínica, frequência cardíaca de repouso, capacidade funcional, atividade nervosa simpática muscular, controle barorreflexo da atividade nervosa simpática muscular e controle barorreflexo da frequência cardíaca foram utilizados as análises de variância de dois caminhos para medidas repetidas (two-way ANOVA). Em casos de F significativo, foram realizadas comparações post-hoc de Scheffè.

O coeficiente de correlação de Pearson foi utilizado para avaliar a associação entre mudanças na pressão arterial e mudanças na atividade nervosa simpática muscular e mudanças na pressão arterial e mudanças no controle barorreflexo da atividade nervosa simpática muscular. Em todas as análises adotou-se um  $P < 0,05$  como nível aceito de significância.

## 4 Resultados

### 4.1 Avaliações Iniciais Pré-Intervenção

#### 4.1.1 Características Físicas

As características físicas, no período pré-intervenção, dos grupos hipertenso e normotenso são mostradas na tabela 1. Não houve diferença significativa entre sexo, idade, peso, altura e índice de massa corporal entre os grupos estudados.

**Tabela 1** - Características físicas dos grupos hipertenso e normotenso

Variável	Grupo	Grupo	P
	Hipertenso (n=20)	Normotenso (n=12)	
Sexo (homem/mulher)	13/7	9/3	0,55
Idade (anos)	44 ± 1	42 ± 2	0,23
Peso (kg)	77 ± 3	69 ± 3	0,11
Altura (m)	1,70 ± 0,02	1,67 ± 0,02	0,29
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	26 ± 1	25 ± 1	0,18

Valores = média ± erro padrão.

IMC = índice de massa corporal.

#### 4.1.2 Características Hemodinâmicas

As características hemodinâmicas pré-intervenção dos grupos hipertenso e normotenso são mostradas na tabela 2. Como esperado, os pacientes hipertensos apresentaram níveis clínicos de pressão arterial sistólica, diastólica e média significativamente maiores quando comparados aos indivíduos normotensos. A frequência cardíaca de repouso foi semelhante entre os grupos.

**Tabela 2** - Características hemodinâmicas dos grupos hipertenso e normotenso

Variável	Grupo	Grupo	<i>P</i>
	Hipertenso (n=20)	Normotenso (n=12)	
PAS clínica (mmHg)	145 ± 2	117 ± 2	0,001
PAD clínica (mmHg)	94 ± 1	78 ± 1	0,001
PAM clínica (mmHg)	110 ± 1	91 ± 2	0,001
FC de repouso (bpm)	77 ± 3	78 ± 3	0,774

Valores = média ± erro padrão.

PAS = pressão arterial sistólica.

PAD = pressão arterial diastólica.

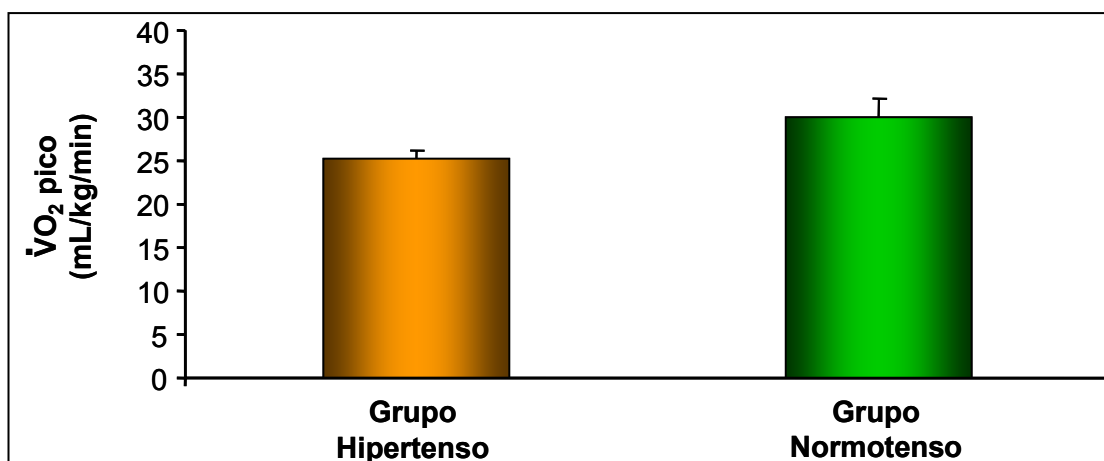
PAM = pressão arterial média.

FC = frequência cardíaca.



### 4.1.3 Capacidade Funcional

Conforme demonstrado na figura 8, o consumo de oxigênio de pico, no período pré-intervenção, não foi significativamente diferente entre os grupos hipertenso e normotenso.



**Figura 8.** Consumo de oxigênio de pico do grupo hipertenso e do grupo normotenso.

### 4.1.4 Características Neurais

As características neurais pré-intervenção dos grupos hipertenso e normotenso são mostradas na tabela 3. Claramente, os pacientes hipertensos apresentavam níveis de atividade nervosa simpática muscular expressa em disparos por minutos significativamente maiores quando comparados aos indivíduos normotensos. Resultados semelhantes foram observados nos valores da atividade nervosa simpática muscular quando corrigida por 100 batimentos cardíacos. Pela baixa qualidade do sinal para registro, ou pela impossibilidade de se encontrar o feixe nervoso simpático, alguns participantes (três pacientes hipertensos e dois indivíduos normotensos) não tiveram sua atividade nervosa simpática muscular registrada, mesmo após duas tentativas em dias diferentes.

**Tabela 3 - Características neurais dos grupos hipertenso e normotenso**

Variável	Grupo	Grupo	<i>P</i>
	Hipertenso (n=17)	Normotenso (n=10)	
ANSM (disparos/minuto)	35 ± 1	22 ± 2	0,001
ANSM (disparos/100 batimentos)	57 ± 3	34 ± 5	0,001

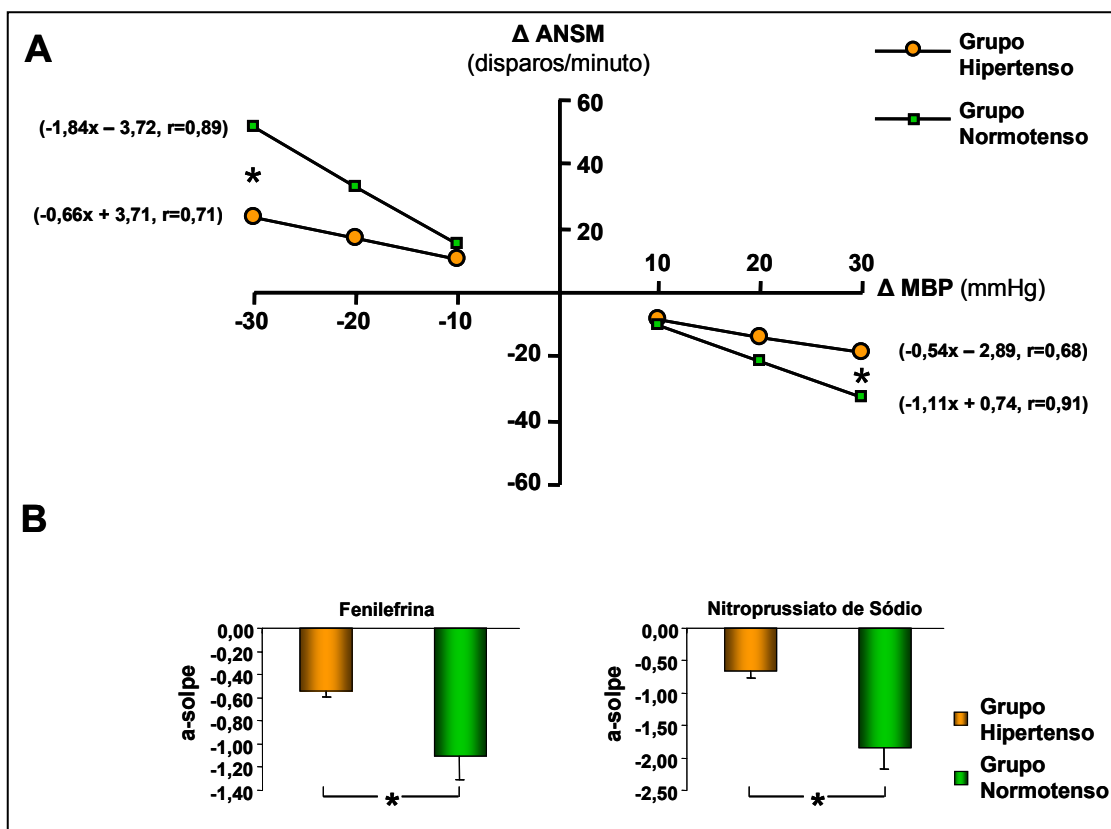
Valores = média ± erro padrão.

ANSM = atividade nervosa simpática muscular.

#### 4.1.5 Sensibilidade Barorreflexa Pré-Intervenção

##### 4.1.5.1 Controle Barorreflexo da Atividade Nervosa Simpática

No período pré-intervenção, o controle barorreflexo da atividade nervosa simpática muscular durante aumentos na pressão arterial média, foi significativamente menor nos pacientes hipertensos quando comparados aos indivíduos normotensos (Figura 9A e B). Da mesma forma, o controle barorreflexo da atividade nervosa simpática muscular durante diminuições na pressão arterial média, foi significativamente menor nos paciente hipertensos quando comparados aos indivíduos normotensos (Figura 9A e B).

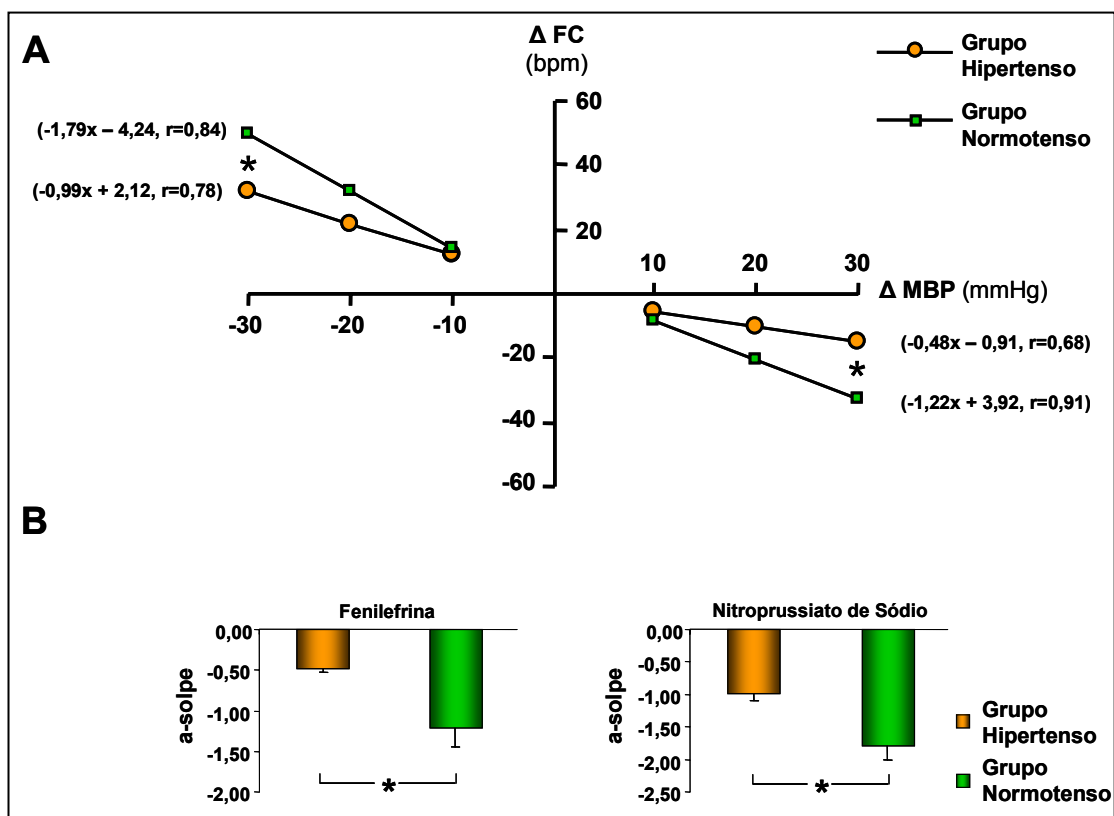


**Figura 9.** Controle barorreflexo da atividade nervosa simpática muscular (ANSM) durante aumentos e diminuições da pressão arterial média (PAM), em pacientes hipertensos e indivíduos normotensos. Note que o controle barorreflexo da ANSM durante aumentos e diminuições da PAM foi significativamente menor nos pacientes hipertensos quando comparados aos indivíduos normotensos (Painel A e B). \* = Diferença significativa entre os grupos,  $P < 0,05$ .

#### 4.1.5.2 Controle Barorreflexo da Frequência Cardíaca

O controle barorreflexo da frequência cardíaca pré-intervenção durante aumentos na pressão arterial média, foi significativamente menor nos paciente hipertensos quando comparados aos indivíduos normotensos (Figura 10A e B). Resultados semelhantes foram encontrados para o controle barorreflexo da frequência cardíaca durante diminuições na pressão arterial média. O “a-slope” da equação de regressão linear, foi

significativamente menor nos paciente hipertensos quando comparados aos indivíduos normotensos (Figura 10A e B).



**Figura 10.** Controle barorreflexo da frequência cardíaca (FC) durante aumentos e diminuições da pressão arterial média (PAM), em pacientes hipertensos e indivíduos normotensos. Note que o controle barorreflexo da FC durante aumentos e diminuições da PAM foi significativamente menor nos pacientes hipertensos quando comparados aos indivíduos normotensos (Painel A e B). \* = Diferença significativa entre os grupos,  $P < 0,05$ .

## 4.2 Avaliações Pós-Intervenções

### 4.2.1 Características Físicas

As características físicas dos grupos hipertenso treinado, hipertenso sedentário e normotenso treinado, pré e pós-intervenções são mostradas na tabela 4. No período pré-intervenção nenhuma diferença significativa foi observada no peso e índice de massa corporal entre os grupos hipertenso

treinado, hipertenso sedentário e normotenso treinado. O programa de treinamento físico e o período de sedentarismo não provocaram mudanças significativas no peso e índice de massa corporal dos grupos estudados.

**Tabela 4** - Características físicas dos grupos hipertenso treinado, hipertenso sedentário e normotenso treinado, pré e pós-intervenções

	Hipertenso Treinado (N=11)	Hipertenso Sedentário (N=9)	Normotenso Treinado (N=12)
<i>Peso (kg)</i>			
Pré-Intervenção	77±4	78±6	69±3
Pós-Intervenção	77±4	76±6	69±3
<i>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</i>			
Pré-Intervenção	26±1	27±1	25±1
Pós-Intervenção	26±1	26±1	25±1

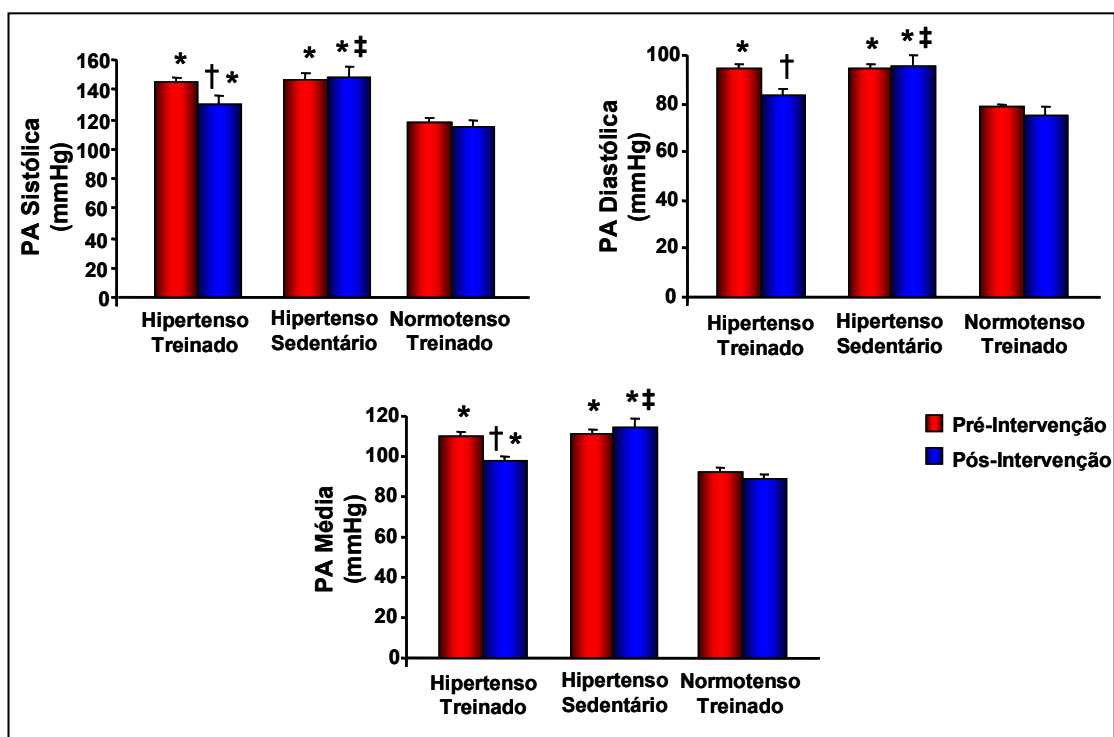
Valores = média ± erro padrão.

IMC = índice de massa corporal.

#### 4.2.2 Características Hemodinâmicas

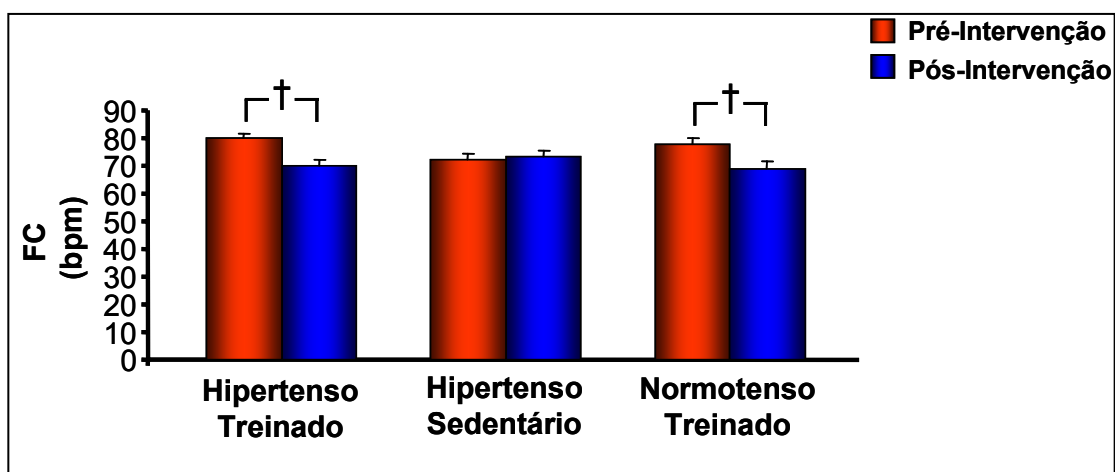
As características hemodinâmicas dos grupos hipertenso treinado, hipertenso sedentário e normotenso treinado, pré e pós-intervenções são mostradas nas figuras 11 e 12. Antes das intervenções os níveis clínicos de

pressão arterial sistólica, diastólica e média foram semelhantes entre os grupos hipertensos, mas significativamente maiores quando comparados ao grupo normotenso. E, somente os pacientes hipertensos que praticaram o treinamento físico apresentaram reduções significativas nos valores clínicos da pressão arterial sistólica, diastólica e média. Além disso, após as intervenções, os níveis clínicos de pressão arterial sistólica, diastólica e média foram significativamente menores nos pacientes hipertensos submetidos ao treinamento físico quando comparados aos pacientes hipertensos que permaneceram sedentários. Entretanto, os valores clínicos de pressão arterial sistólica e média, no período pós-intervenção, permaneceram significativamente maiores no grupo hipertenso treinado quando comparado ao grupo normotenso treinado. Diferentemente, o valor clínico da pressão arterial diastólica ficou semelhante entre os grupos hipertenso treinado e normotenso treinado. Nenhuma mudança significativa foi observada nos níveis clínicos de pressão arterial sistólica, diastólica e média dos grupos hipertenso sedentário e normotenso treinado ao longo dos quatro meses de seguimento (Figura 11).



**Figura 11.** Pressão arterial (PA) sistólica, diastólica e média dos grupos hipertenso treinado, hipertenso sedentário e normotenso treinado, pré e pós-intervenções. Note que os níveis pressóricos foram reduzidos nos pacientes hipertensos que realizaram o treinamento físico. \* = Diferença significativa versus o grupo normotenso,  $P < 0,05$ . † = Diferença significativa entre pré e pós-intervenções,  $P < 0,05$ . ‡ = diferença significativa versus o grupo hipertenso treinado,  $P < 0,05$ .

A frequência cardíaca de repouso foi semelhante entre os grupos hipertenso treinado, hipertenso sedentário e normotenso treinado pré e pós-intervenções. Os pacientes hipertensos e indivíduos normotensos, após serem submetidos ao programa de treinamento físico, apresentaram reduções significativas nos valores de frequência cardíaca de repouso. Nenhuma mudança significativa foi observada na frequência cardíaca de repouso dos pacientes hipertensos que permaneceram sedentários ao longo do estudo (Figura 12).



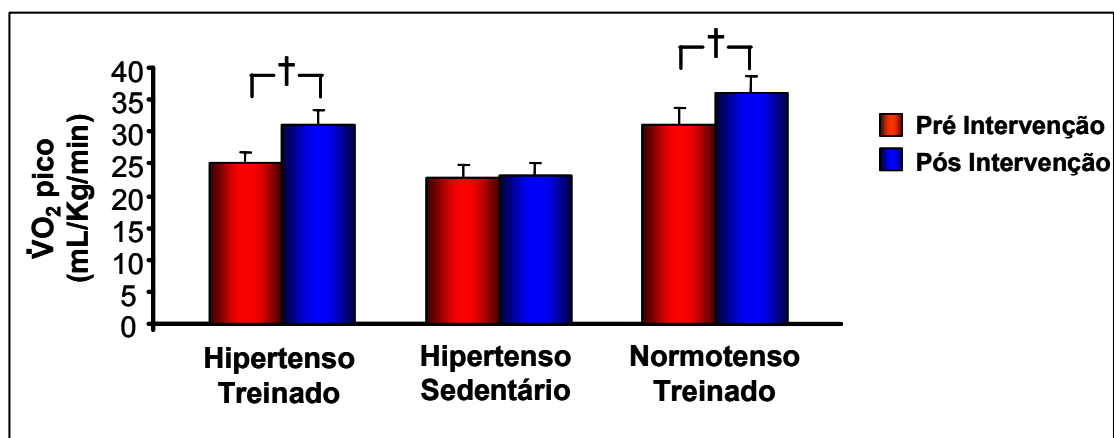
**Figura 12.** Frequência cardíaca (FC) de repouso dos grupos hipertenso treinado, hipertenso sedentário e normotenso treinado, pré e pós-intervenções. Note que a FC reduziu nos grupos hipertenso e normotenso treinado após o treinamento físico. † = Diferença significativa entre pré e pós-intervenções,  $P < 0,05$ .

#### 4.2.3 Capacidade Funcional

O consumo de oxigênio de pico entre os grupos hipertenso treinado, hipertenso sedentário e normotenso treinado, pré e pós-intervenções é mostrado na figura 13.

Os pacientes hipertensos e indivíduos normotensos, após serem submetidos ao programa de treinamento físico, apresentaram aumentos significativos nos níveis do consumo de oxigênio de pico. Nenhuma mudança significativa foi observada no consumo de oxigênio de pico dos pacientes hipertensos que permaneceram sedentários ao longo do estudo.

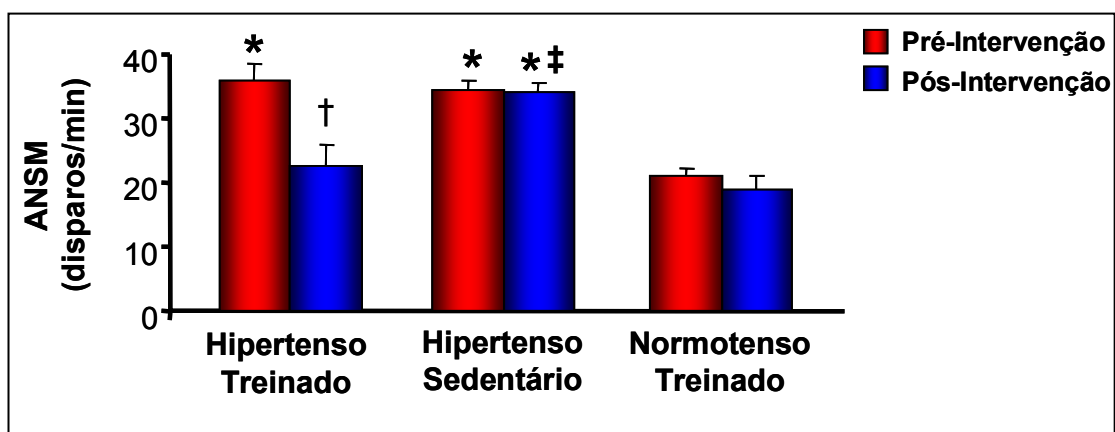




**Figura 13.** Consumo de oxigênio de pico dos grupos hipertenso treinado, hipertenso sedentário e normotenso treinado, pré e pós-intervenções. † = Diferença significativa entre pré e pós-intervenções,  $P < 0,05$ .

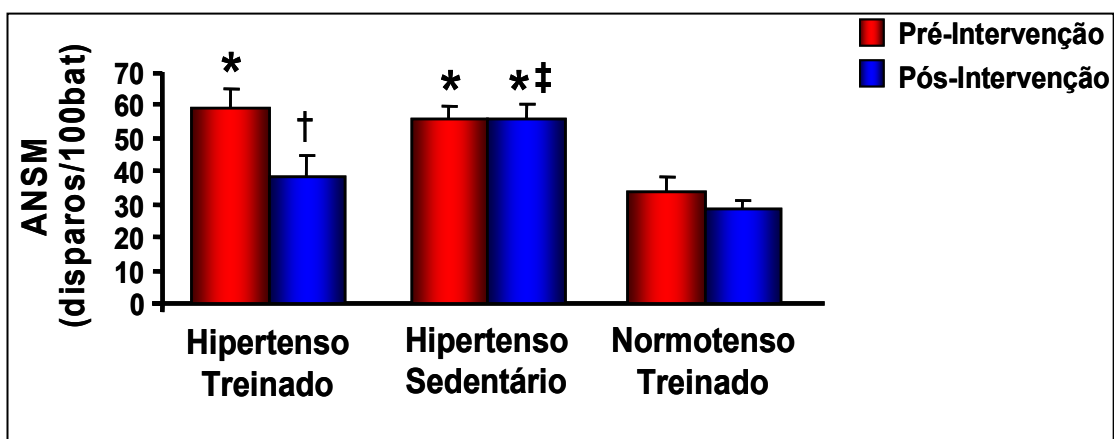
#### 4.2.4 Características Neurais

As características neurais dos grupos hipertenso treinado, hipertenso sedentário e normotenso treinado pré e pós-intervenções são mostradas nas figuras 14 e 15. No período pré-intervenção os níveis da atividade nervosa simpática muscular avaliada em disparos por minuto, foram semelhantes entre os grupos hipertenso treinado e hipertenso sedentário, mas significativamente maiores quando comparado ao grupo normotenso treinado. Somente os pacientes hipertensos que realizaram o treinamento físico apresentaram reduções significativas nos níveis da atividade nervosa simpática muscular. E, os níveis da atividade nervosa simpática muscular (disparos por minuto) foram significativamente menores nos pacientes hipertensos submetidos ao treinamento físico quando comparados aos pacientes hipertensos que permaneceram sedentários. Além disso, no período pós-intervenção, o grupo hipertenso treinado apresentou níveis de atividade nervosa simpática muscular (disparos por minuto) semelhantes ao grupo normotenso treinado (Figura 14).



**Figura 14.** Atividade nervosa simpática muscular (ANSM) basal expressa em disparos por minuto, dos grupos hipertenso treinado, hipertenso sedentário e normotenso treinado, pré e pós-intervenções. Note que, os níveis de atividade nervosa simpática foram normalizados nos pacientes hipertensos submetidos ao treinamento físico. \* = Diferença significativa versus o grupo normotenso,  $P < 0,05$ . † = Diferença significativa entre pré e pós-intervenções,  $P < 0,05$ . ‡ = diferença significativa versus o grupo hipertenso treinado,  $P < 0,05$ .

Resultados semelhantes foram observados quando a atividade nervosa simpática muscular foi corrigida por 100 batimentos cardíacos. No período pré-intervenção os níveis da atividade nervosa simpática muscular em disparos por 100 batimentos cardíacos foram semelhantes entre os grupos hipertenso treinado e hipertenso sedentário, mas significativamente maiores quando comparados ao grupo normotenso. Somente os pacientes hipertensos que realizaram o treinamento físico apresentaram reduções significativas nos níveis da atividade nervosa simpática muscular. E, os níveis da atividade nervosa simpática muscular (disparos por 100 batimentos cardíacos) foram significativamente menores nos pacientes hipertensos submetidos ao treinamento físico quando comparados aos pacientes hipertensos que permaneceram sedentários, mas semelhante aos níveis observados nos indivíduos normotensos pós-treinamento físico (Figura 15).

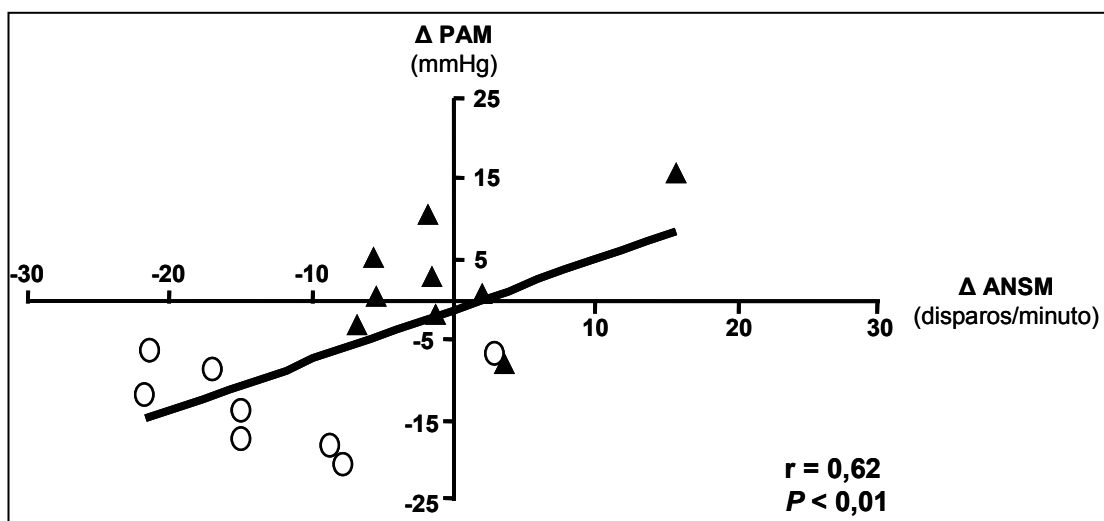


**Figura 15.** Atividade nervosa simpática muscular (ANSM) basal expressa em disparos por 100 batimentos cardíacos, dos grupos hipertenso treinado, hipertenso sedentário e normotenso treinado, pré e pós-intervenções. Note que, os níveis de atividade nervosa simpática foram normalizados nos pacientes hipertensos submetidos ao treinamento físico. \* = Diferença significativa versus o grupo normotenso,  $P < 0,05$ . † = Diferença significativa entre pré e pós-intervenções,  $P < 0,05$ . ‡ = diferença significativa versus o grupo hipertenso treinado,  $P < 0,05$ .

Nenhuma mudança significativa foi observada nos níveis da atividade nervosa simpática muscular, expressa tanto em disparos por minuto como em disparos por 100 batimentos cardíacos, nos grupos hipertenso sedentário e normotenso treinado ao longo dos quatro meses de seguimento (Figuras 14 e 15, respectivamente).

#### 4.2.5 Correlação entre Pressão Arterial e Atividade Nervosa Simpática Muscular

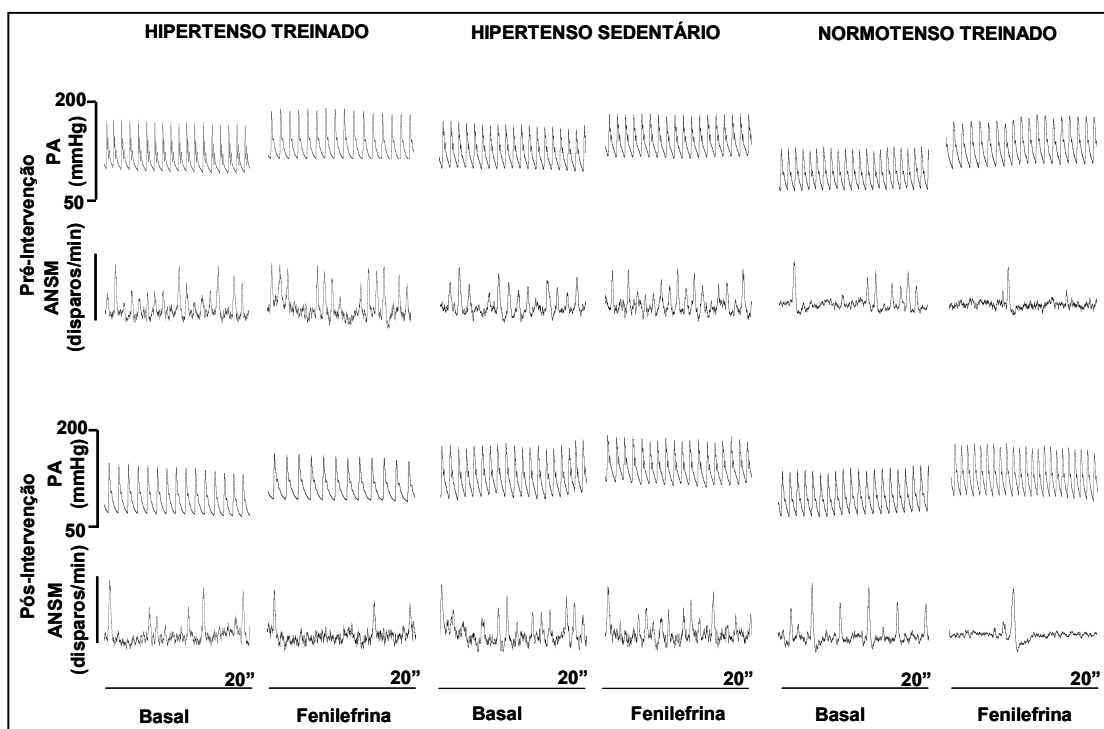
Análises adicionais mostraram uma correlação positiva entre as mudanças observadas nos níveis de pressão arterial média e as mudanças nos níveis da atividade nervosa simpática muscular, entre os grupos hipertenso treinado e hipertenso sedentário (Figura 16).



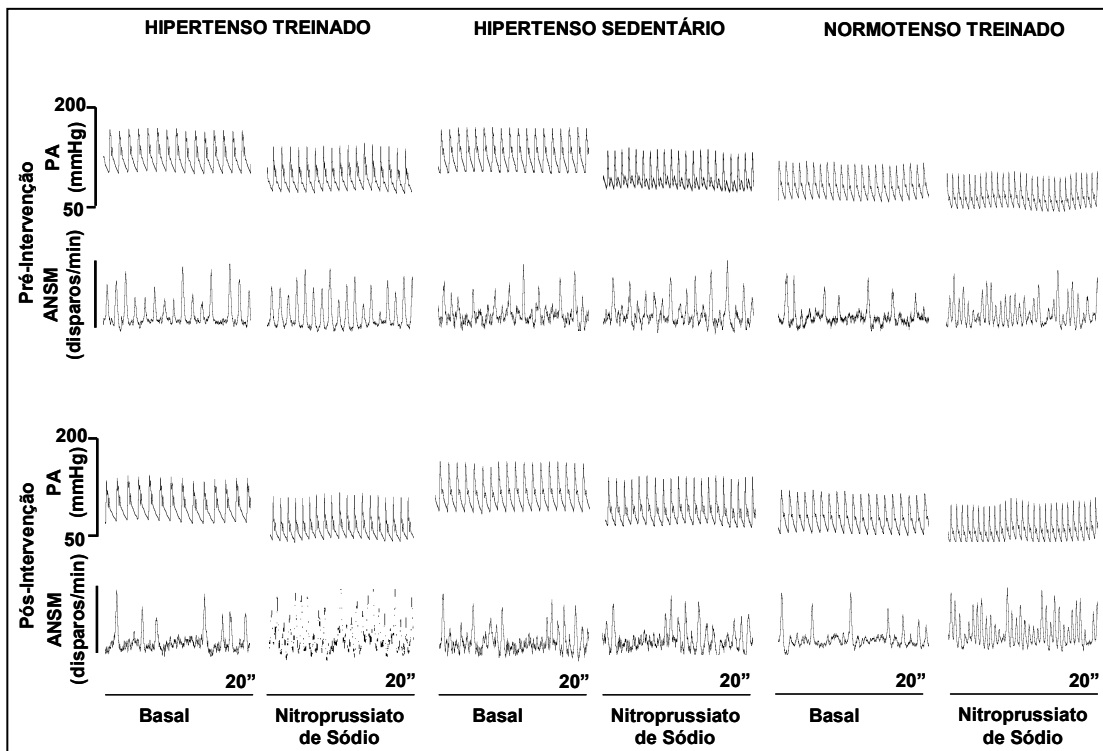
**Figura 16.** Correlação entre as mudanças (valores após quatro meses de intervenções menos os valores obtidos no período pré-intervenção) na atividade nervosa simpática muscular (ANSM) e na pressão arterial média (PAM) entre os grupos hipertenso treinado (círculos abertos) e hipertenso sedentário (triângulos fechados).

#### 4.2.6 Sensibilidade Barorreflexa Pós-Intervenções

A sensibilidade barorreflexa foi significativamente aumentada nos pacientes hipertensos que praticaram o treinamento físico. As figuras 17 e 18 exemplificam o traçado da atividade nervosa simpática muscular e da pressão arterial em repouso e durante as infusões de fenilefrina (Figura 17) e nitroprussiato de sódio (Figura 18), de um paciente hipertenso treinado (homem, 45 anos), um paciente hipertenso sedentário (homem, 45 anos) e um indivíduo normotenso treinado (homem, 42 anos).



**Figura 17.** Registros simultâneos da atividade nervosa simpática muscular (ANSM) e da pressão arterial (PA), no basal e durante aumentos na PA média por meio da infusão de Fenilefrina. Note que: 1) Pré-intervenção, a resposta reflexa da ANSM para aumentos da PA média foi diminuída nos pacientes hipertensos; e 2) Pós-intervenção, a resposta reflexa da ANSM para aumentos da PA média foi aumentada no paciente hipertenso submetido ao treinamento físico.



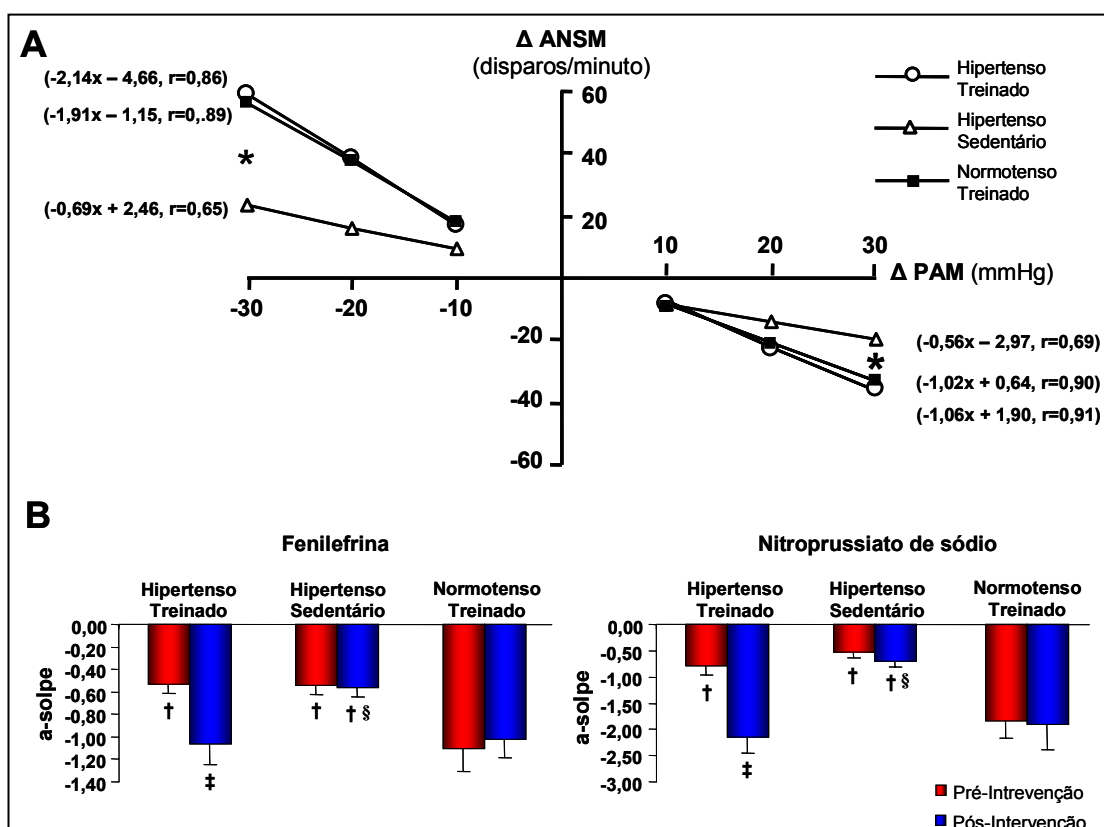
**Figura 18.** Registros simultâneos da atividade nervosa simpática muscular (ANSM) e da pressão arterial (PA), no basal e durante diminuições na PA média por meio da infusão de Nitroprussiato de Sódio. Note que: 1) Pré-intervenção, a resposta reflexa da ANSM para diminuições da PA média foi diminuída nos pacientes hipertensos; e 2) Pós-intervenção, a resposta reflexa da ANSM para diminuições da PA média foi aumentada no paciente hipertenso submetido ao treinamento físico.

#### 4.2.6.1 Controle Barorreflexo da Atividade Nervosa Simpática

O controle barorreflexo da atividade nervosa simpática dos grupos hipertenso treinado, hipertenso sedentário e normotenso treinado pré e pós-intervenções é mostrado na Figura 19 (Painéis A e B).

Antes das intervenções, o controle barorreflexo da atividade nervosa simpática muscular durante aumentos e diminuições da pressão arterial média, foi semelhante entre os grupos hipertenso treinado e hipertenso sedentário, mas significativamente diminuído quando comparado ao grupo

normotenso treinado (Figura 19B). Somente os pacientes hipertensos que realizaram o treinamento físico apresentaram aumentos significativos no controle barorreflexo da atividade nervosa simpática muscular durante aumentos e diminuições da pressão arterial média. E, o controle barorreflexo da atividade nervosa simpática muscular, durante aumentos e diminuições da pressão arterial média, foi significativamente maior nos pacientes hipertensos submetidos ao treinamento físico quando comparados aos pacientes hipertensos que permaneceram sedentários. Além disso, no período pós-intervenção, os pacientes hipertensos treinados apresentaram controle barorreflexo da atividade nervosa simpática muscular semelhante ao grupo normotenso treinado (Figura 19A e B). Nenhuma mudança significativa foi observada no controle barorreflexo da atividade nervosa simpática muscular durante aumentos e diminuições da pressão arterial média nos grupos hipertenso sedentário e normotenso treinado ao longo dos quatro meses de intervenção (Figura 19B).



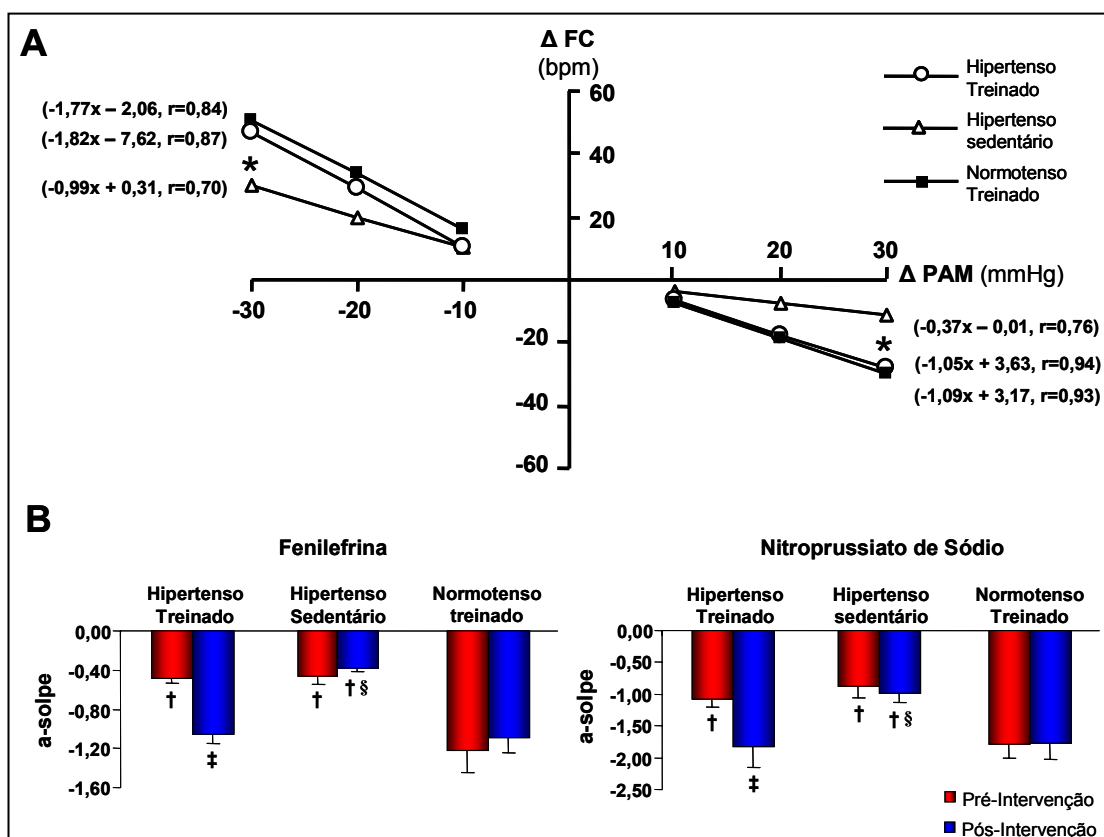
**Figura 19.** Controle barorreflexo da atividade nervosa simpática muscular (ANSM), durante aumentos e diminuições da pressão arterial média (PAM), entre os grupos hipertenso treinado, hipertenso sedentário e normotenso treinado. Nos painéis A e B, observe que, o controle barorreflexo da atividade nervosa simpática muscular foi restaurado nos pacientes hipertenso que praticaram o treinamento físico. Nenhuma mudança significativa foi observada nos pacientes hipertensos que permaneceram sedentários. \* = Diferença significativa para os grupos hipertenso treinado e normotenso treinado,  $P < 0,05$ . † = Diferença significativa versus o grupo normotenso,  $P < 0,05$ . ‡ = Diferença significativa entre pré e pós-intervenções,  $P < 0,05$ . § = diferença significativa versus o grupo hipertenso treinado,  $P < 0,05$ .

#### 4.2.6.2 Controle Barorreflexo da Frequência Cardíaca

O controle barorreflexo da frequência cardíaca dos grupos hipertenso treinado, hipertenso sedentário e normotenso treinado pré e pós-intervenções é mostrado na Figura 20 (Painéis A e B).



Antes das intervenções, o controle barorreflexo da frequência cardíaca durante aumentos e diminuições da pressão arterial média, foi semelhante entre os grupos hipertenso treinado e hipertenso sedentário, mas significativamente diminuído quando comparado ao grupo normotenso treinado (Figura 20B). Somente os pacientes hipertensos que realizaram o treinamento físico apresentaram aumentos significativos no controle barorreflexo da frequência cardíaca durante aumentos e diminuições da pressão arterial média. E, o controle barorreflexo da frequência cardíaca, durante aumentos e diminuições da pressão arterial média, foi significativamente maior nos pacientes hipertensos submetidos ao treinamento físico quando comparados aos pacientes hipertensos que permaneceram sedentários. Além disso, no período pós-intervenção, os pacientes hipertensos treinados apresentaram controle barorreflexo da frequência cardíaca semelhante ao grupo normotenso treinado (Figura 20A e B). Nenhuma mudança significativa foi observada no controle barorreflexo da frequência cardíaca durante aumentos e diminuições da pressão arterial média nos grupos hipertenso sedentário e normotenso treinado ao longo dos quatro meses de intervenção (Figura 20B).

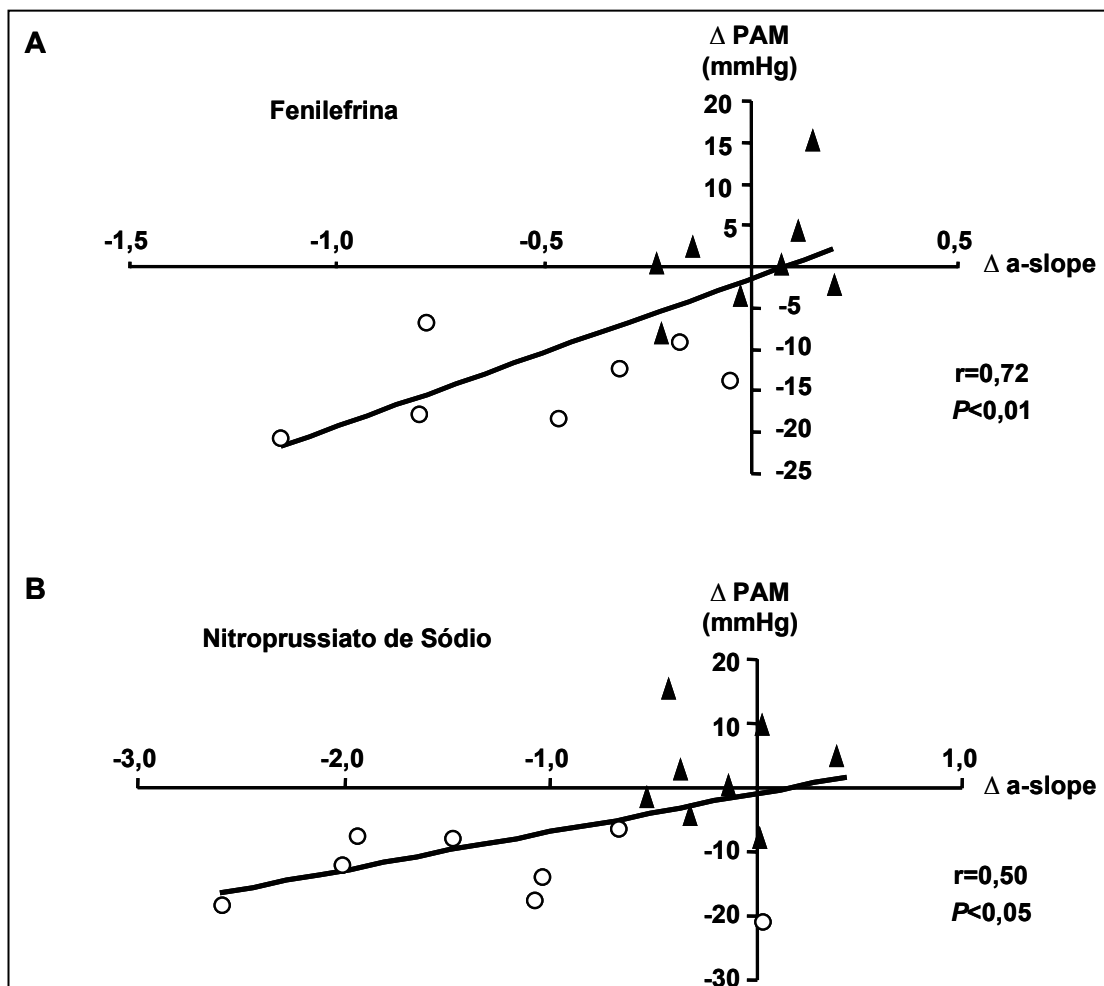


**Figura 20.** Controle barorreflexo da freqüência cardíaca (FC), durante aumentos e diminuições da pressão arterial média (PAM), entre os grupos hipertenso treinado, hipertenso sedentário e normotenso treinado. Nos painéis A e B, observe que, o controle barorreflexo da freqüência cardíaca foi restaurado nos pacientes hipertenso que praticaram o treinamento físico. Nenhuma mudança significativa foi observada nos pacientes hipertensos que permaneceram sedentários. \* = Diferença significativa para os grupos hipertenso treinado e normotenso treinado,  $P < 0,05$ . † = Diferença significativa versus o grupo normotenso,  $P < 0,05$ . ‡ = Diferença significativa entre pré e pós-intervenções,  $P < 0,05$ . § = diferença significativa versus o grupo hipertenso treinado,  $P < 0,05$ .

#### 4.2.7 Correlação Entre Pressão Arterial e Controle Barorreflexo da Atividade Nervosa Simpática Muscular

Análises adicionais mostraram uma correlação positiva entre as mudanças observadas nos níveis de pressão arterial média e as mudanças no controle barorreflexo da atividade nervosa simpática muscular, tanto na

ativação como na desativação dos pressorreceptores, entre os grupos hipertenso treinado e hipertenso sedentário (Figura 21A e B).



**Figura 21.** Correlação entre as mudanças (valores após quatro meses de intervenções menos os valores obtidos no período pré-intervenção) na pressão arterial média (PAM) e no controle barorreflexo da atividade nervosa simpática muscular (a-slope) durante a infusão de fenilefrina (painel A) e nitroprussiato de sódio (painel B), entre os grupos hipertenso treinado (círculos abertos) e hipertenso sedentário (triângulos fechados).

#### 4.2.8 Aderência ao Treinamento Físico

A aderência ao treinamento físico foi excelente, alcançou a média de  $96\pm 3\%$  no grupo hipertenso e  $96\pm 3\%$  no grupo normotenso.

## 5 DISCUSSÃO

O principal achado deste estudo é o fato de que o treinamento físico aeróbio restaura o controle barorreflexo da atividade nervosa simpática muscular e o controle barorreflexo da frequência cardíaca, tanto durante a ativação como durante a desativação dos pressorreceptores, os quais estavam deprimidos nos pacientes hipertensos. Outro importante e inédito achado desta investigação é que o treinamento físico, além de reduzir os níveis pressóricos normaliza os níveis da atividade nervosa simpática muscular nesses pacientes.

### **5.1 Controle Barorreflexo da Atividade Nervosa Simpática Muscular e da Frequência Cardíaca na Hipertensão Arterial**

O presente estudo verificou, em pacientes hipertensos, um diminuído controle barorreflexo da frequência cardíaca, tanto para aumentos como para diminuições da pressão arterial. Nossos resultados estão coerentes com os achados de outros investigadores<sup>27-31</sup>. Contudo, os achados relacionados ao controle barorreflexo da atividade nervosa simpática em pacientes hipertensos parecem apresentar uma controvérsia<sup>11,28-30,57</sup>.

Enquanto, nossos resultados demonstram claramente que o controle barorreflexo da atividade nervosa simpática muscular está significativamente diminuído nos pacientes hipertensos quando comparados aos indivíduos normotensos, tanto durante a ativação como durante a desativação dos

pressorreceptores, outros investigadores<sup>11,30,57</sup>, demonstraram que pacientes hipertensos e indivíduos normotensos têm o controle barorreflexo da atividade nervosa simpática semelhantes. A discrepância entre esses autores e os nossos achados, pode ser atribuída aos diferentes métodos empregados para a coleta e análise dos dados, além das características amostrais distintas entre os estudos.

Nós estudamos a sensibilidade barorreflexa arterial por mudanças na pressão arterial deflagradas pela infusão de drogas vasoativas, enquanto outros investigadores<sup>11</sup> avaliaram a mesma sensibilidade barorreflexa arterial por meio da análise das flutuações espontâneas da pressão arterial. A diferença metodológica existente entre essas duas técnicas de avaliação da sensibilidade barorreflexa arterial pode explicar, pelo menos em parte, a distinção entre estes resultados. Durante as infusões de fenilefrina e nitroprussiato de sódio observa-se grandes variações pressóricas, o que raramente ocorre quando se avalia somente a variação espontânea da pressão arterial. Corroborando com este fato, os nossos resultados mostraram que, a diferença no controle barorreflexo da atividade nervosa simpática muscular observada entre pacientes hipertensos e indivíduos normotensos só são mais expressivas durante variações maiores na pressão arterial (20-30 mmHg).

Contudo o método de análise da sensibilidade barorreflexa não pode explicar todas as controvérsias entre os estudos. Alguns autores também avaliando a sensibilidade barorreflexa arterial por meio da infusão de drogas vasoativas<sup>30,57</sup>, não demonstraram, diferença significativa no controle

barorreflexo da atividade nervosa simpática muscular entre os pacientes hipertensos e indivíduos normotensos. No estudo de Rea e colaboradores<sup>57</sup>, os pacientes hipertensos eram mais jovens do que os pacientes do presente estudo, e não apresentavam hiperatividade do sistema nervosa simpático. Portanto, é possível sugerir que esses jovens, embora hipertensos, ainda não tenham um comprometimento na regulação reflexa da pressão arterial. Já, o grupo normotenso envolvido no estudo de Grassi e colaboradores<sup>30</sup> apresentava níveis de pressão arterial e atividade nervosa simpática muscular bem acima dos níveis observados em nosso grupo normotenso. De fato, estudo recente realizado por Smith e colaboradores<sup>12</sup> mostraram que indivíduos normotensos com pressão arterial classificada como normal alta, já apresentam elevados níveis de atividade nervosa simpática, caracterizando uma disfunção autonômica nessa população.

## **5.2 Efeito do Treinamento Físico no Controle Barorreflexo da Atividade Nervosa Simpática Muscular e da Frequência Cardíaca**

O principal achado da nossa investigação é que pela primeira vez, demonstramos que o controle barorreflexo da atividade nervosa simpática muscular está aumentado após um período de treinamento físico aeróbio nos pacientes hipertensos.

Embora já se tenha mostrado que o treinamento físico melhora o controle barorreflexo da atividade nervosa simpática renal em ratos com insuficiência cardíaca<sup>58,59</sup>, e exista um relato em forma de resumo, mostrando o aumento do controle barorreflexo da atividade nervosa

simpática renal em ratos espontaneamente hipertensos após serem submetidos ao programa de treinamento físico<sup>60</sup>, não havia até o momento, estudos demonstrando o efeito do treinamento físico no controle barorreflexo da atividade nervosa simpática no homem hipertenso.

Além disso, mostramos que o exercício físico proporcionou não só a melhora da sensibilidade barorreflexa, mas a normalização do controle barorreflexo da atividade nervosa simpática muscular, tanto para ativação como para a desativação dos pressorreceptores, nesses pacientes portadores de hipertensão arterial.

Quanto ao efeito do treinamento físico melhorando o controle barorreflexo da frequência cardíaca nos pacientes hipertensos, observado no presente estudo, este efeito também tem sido demonstrado por outros investigadores tanto em animais como em pacientes hipertensos<sup>46-48</sup>. Silva e colaboradores<sup>46</sup> demonstraram que ratos espontaneamente hipertensos, quando submetidos a doze semanas de treinamento físico aeróbio, melhoravam significativamente o controle barorreflexo da frequência cardíaca, evidenciado pelo aumento da bradicardia e da taquicardia reflexa. Além disso, esses autores verificaram que, o controle barorreflexo da frequência cardíaca nos ratos hipertensos após o treinamento físico, era semelhante àquele observado nos ratos normotensos.

Um dos poucos estudos que relataram o efeito do treinamento físico sobre a sensibilidade barorreflexa arterial de pacientes hipertensos, descreve uma melhora discreta na bradicardia reflexa<sup>48</sup>. Neste estudo, os autores não avaliaram a taquicardia reflexa, e não compararam o grupo

hipertenso à um grupo normotenso. Deste modo, podemos dizer que pela primeira vez o presente estudo demonstra, em pacientes hipertensos, um aumento significativo no controle barorreflexo da frequência cardíaca tanto durante a ativação como durante a desativação dos pressorreceptores arteriais. E mais, nossos resultados demonstram ainda que, o treinamento físico normaliza a bradicardia reflexa e a taquicardia reflexa nesses pacientes hipertensos.

Contudo, os mecanismos que norteiam a normalização do controle barorreflexo da atividade nervosa simpática muscular e da frequência cardíaca, após o treinamento físico nos pacientes hipertensos não são totalmente conhecidos. O presente estudo não foi desenhado para investigar tais mecanismos, e, portanto, novos estudos serão necessários para se responder especificamente a estas questões. Porém, podemos considerar alguns fatores que podem estar modulando essa resposta.

Sabemos pela fisiologia do sistema barorreflexo arterial que, a via aferente deste arco reflexo é crucial no desencadeamento dos ajustes neurovasculares sobre a pressão arterial. Desta forma, a disfunção na sensibilidade barorreflexa, tem sido caracterizada por uma deficiência na condução das informações levadas ao núcleo do trato solitário<sup>61</sup>. Por outro lado, estudo prévio realizado por Brum e colaboradores<sup>47</sup> demonstrou que a melhora na sensibilidade barorreflexa 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 mecânico-elástico aplicado sobre os barorreceptores, quanto maior a complacência vascular sob a mesma pressão de pulso, maior será a ativação dos pressorreceptores<sup>62</sup> e, portanto, melhorar o controle barorreflexo arterial. Relacionado a este paradigma, o treinamento físico tem se mostrado eficiente em aumentar a complacência vascular tanto em ratos<sup>63</sup> como em humanos saudáveis<sup>64</sup> e, mais especificamente, em ratos geneticamente hipertensos<sup>65</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.

Este racional pode ser comprovado ao observarmos que um dos principais mecanismos envolvidos na diminuição da sensibilidade barorreflexa arterial decorrente do processo de envelhecimento parece estar relacionado à redução na complacência vascular das grandes artérias elásticas, local onde os pressorreceptores aórtico e carotídeos estão localizados<sup>66,67</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>68</sup>. Por outro lado, a redução na complacência arterial associada com o envelhecimento foi menor nos idosos treinados quando comparados aos idosos sedentários<sup>69</sup>. E, estudo realizado por Tanaka e colaboradores<sup>70</sup>

mostrou que a complacência arterial aumentou significativamente após três meses de exercícios físicos aeróbios, tanto em pessoas de meia idade como em idosos previamente sedentários. Adicionalmente, as mudanças provocadas pelo treinamento físico na complacência arterial das artérias carótidas estão positivamente relacionadas com as melhoras observadas na sensibilidade barorreflexa arterial<sup>68</sup>. Portanto, uma possível melhora na complacência arterial parece ser um forte mecanismo para explicar a melhora da sensibilidade barorreflexa observada após o treinamento físico nos pacientes hipertensos.

Todavia, quais seriam os mecanismos envolvidos na melhora da complacência arterial após o treinamento físico nesses pacientes? No presente estudo verificamos uma correlação significativa entre as mudanças induzidas pelo treinamento físico nos pacientes hipertensos sobre o controle barorreflexo da atividade nervosa simpática muscular, durante aumentos e diminuições da pressão arterial, e as mudanças ocorridas na pressão arterial ( $r=0,72$ ,  $P<0,01$  e  $r=0,50$ ,  $P<0,05$ , respectivamente). Estes resultados podem sugerir que a própria redução na pressão arterial após o treinamento físico esteja envolvida na possível melhora da complacência arterial nos pacientes hipertensos.

A diminuição da complacência arterial também está diretamente associada ao aumento do estresse oxidativo<sup>71</sup>. Nesse sentido, Bertagnoli e colaboradores<sup>72</sup> demonstraram, em ratos espontaneamente hipertensos, que 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>72</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 e colaboradores<sup>50</sup> demonstrou que doze 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 devida ao 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>73</sup>. Alguns autores<sup>74,75</sup> documentaram que indivíduos saudáveis treinados, possuem a espessura da intima média e a razão parede/luz reduzidas quando comparados aos seus pares sedentários. Na hipertensão arterial experimental, 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>76,77</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.

Entretanto, nós não podemos 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>78-81</sup>. A descoberta de receptores de angiotensina II, denominados AT<sub>1</sub>, em diversas regiões do sistema nervoso central, tais como, no núcleo do trato solitário, medula ventro-lateral rostral e medula ventro-lateral caudal, foi de grande interesse para se estudar a função central da angiotensina II<sup>79</sup>. Assim, 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. Ao contrário, a administração de antagonistas de receptores AT<sub>1</sub> pelo mesmo período desencadeia melhora na sensibilidade barorreflexa desses animais<sup>82</sup>. Mais recentemente ainda, alguns autores identificaram maior densidade de receptores AT<sub>1</sub><sup>83,84</sup> em ratos espontaneamente hipertensos, sugerindo que esta seria uma possível explicação para a diminuída sensibilidade barorreflexa arterial encontrada na hipertensão arterial.

Por outro lado, Liu e colaboradores<sup>85</sup> demonstraram que o treinamento físico normaliza os elevados níveis centrais de angiotensina II e do RNA mensageiro dos receptores AT<sub>1</sub> em coelhos com insuficiência cardíaca. E, Pan e colaboradores<sup>86</sup> verificaram que o treinamento físico

preveniu a disfunção barorreflexa da atividade nervosa simpática renal provocada pela administração central de angiotensina II em ratos previamente saudáveis. Especificamente na hipertensão arterial, Felix e colaboradores<sup>87</sup> observaram recentemente que o treinamento físico normaliza os elevados níveis centrais do RNA mensageiro do Angiotensinogênio em ratos espontaneamente hipertensos. Esses autores sugerem que a normalização dos níveis do RNA mensageiro do Angiotensinogênio pode ser um possível mecanismo relacionado na melhora do controle barorreflexo arterial observado na hipertensão arterial após o treinamento físico. Adicionalmente, Kishi e colaboradores<sup>88</sup> demonstraram que o aumento na produção de óxido nítrico decorrente da maior expressão da enzima óxido nítrico sintase endotelial na região do bulbo ventrolateral rostral melhorava o controle barorreflexo da frequência cardíaca de ratos espontaneamente hipertensos.

### **5.3 Efeito do Treinamento Físico na Atividade Nervosa Simpática Muscular em Pacientes Hipertensos**

Outra interessante descoberta que merece destaque em nosso estudo é a constatação de que o treinamento físico reverte para condições normais, os altos níveis de atividade nervosa simpática muscular observada nos pacientes hipertensos. Esta adaptação não foi observada nos pacientes hipertensos que permaneceram sedentários.

Contudo, o efeito do treinamento físico sobre os níveis da atividade nervosa simpática de indivíduos saudáveis ainda é controverso<sup>89-91</sup>.

Enquanto, nossos resultados e de outros investigadores<sup>89,91</sup> demonstraram claramente que o treinamento físico não altera os níveis de atividade nervosa simpática muscular dos indivíduos normotensos, Grassi e colaboradores<sup>90</sup>, observaram que o treinamento físico diminuí os níveis da atividade nervosa simpática muscular de indivíduos saudáveis. Alguns aspectos, como as características amostrais entre os estudos, podem estar influenciando nos diferentes achados.

No trabalho de Grassi e colaboradores<sup>90</sup>, o grupo controle era formado por indivíduos jovens ( $16\pm 1$  anos) que, embora normotensos, apresentavam níveis de pressão arterial sistólica e diastólica de  $136\pm 3$  mmHg e  $84\pm 2$  mmHg, respectivamente. Enquanto, no presente estudo o grupo normotenso tinha em média  $42\pm 2$  anos e níveis de pressão arterial sistólica e diastólica de  $117\pm 2$  mmHg e  $78\pm 1$  mmHg, respectivamente. E mais, esses investigadores<sup>90</sup> observaram que, após o período de treinamento físico ocorria uma redução significativa nos níveis pressóricos a qual estava diretamente associada à redução da atividade nervosa simpática muscular nesses jovens controles. Em nosso grupo normotenso, nem os valores de pressão arterial e nem os níveis de atividade nervosa simpática muscular mudaram após o treinamento físico.

Este fenômeno marcante do treinamento físico sobre a modulação autonômica de indivíduos hipertensos tem sido descrito em outras síndromes, como no caso da obesidade<sup>92</sup> e insuficiência cardíaca<sup>91</sup>. Embora, já se tenha demonstrado que o nível de noradrenalina plasmática, um marcador indireto do sistema nervoso simpático, está diminuído em

pacientes hipertensos submetidos a treinamento físico<sup>93</sup>, esta é a primeira vez que se demonstra diminuição nos níveis da atividade nervosa simpática muscular, avaliada diretamente por meio da técnica de microneurografia, nesses pacientes, após um período de quatro meses de treinamento físico. Ainda que não tenhamos informações definitivas para esclarecer os mecanismos envolvidos na diminuição da atividade nervosa simpática em humanos, recentes observações em modelos experimentais sugerem algumas explicações para a redução da atividade nervosa simpática muscular após o treinamento físico nos pacientes hipertensos.

Uma hipótese para a generalizada ativação simpática na hipertensão tem sido atribuída, entre outros fatores, à piora do controle barorreflexo arterial<sup>32</sup>. Como já mencionado, um componente de efeito inibitório ao tônus simpático. Porém, o presente estudo não mostrou correlações significativas entre as mudanças absolutas no controle barorreflexo da atividade nervosa simpática muscular, durante aumentos e diminuições da pressão arterial, e as mudanças absolutas nos níveis de atividade nervosa simpática muscular nos pacientes hipertensos ( $r=0,28$  e  $r=0,38$ , respectivamente).

Outras evidências sugerem que os reflexos excitatórios também possuem um papel importante nesta marcante característica de hiperativação simpática na hipertensão arterial. 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>94</sup>. Nas últimas décadas, alguns autores<sup>95-97</sup> demonstraram que a sensibilidade dos quimiorreceptores periféricos está aumentada em

pacientes com hipertensão arterial. Este fato representa um estímulo excitatório crônico ao sistema nervoso simpático desses pacientes.

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>98,99</sup>. Sun e colaboradores<sup>100</sup> demonstraram em coelhos com insuficiência cardíaca, que após um período de treinamento físico ocorria uma normalização da sensibilidade quimiorreflexa periférica, associada à redução da atividade nervosa simpática renal de repouso. Além disso, esses autores 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>50</sup> que em pacientes hipertensos o treinamento físico também provoca aumento na síntese de óxido nítrico endotelial. Portanto, não podemos 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.

Outro fator que dá suporte para a possível melhora do controle quimiorreflexo periférico após o treinamento físico em pacientes hipertensos, é a relação apresentada por alguns autores entre anormalidades anatômicas nos corpos carotídeos e a própria patologia da hipertensão<sup>101</sup>. Tem sido descrito que a conhecida rarefação vascular observada na musculatura esquelética de pacientes hipertensos também está presente nos corpos



carotídeos desses indivíduos<sup>102</sup>. Melo e colaboradores<sup>77</sup> descreveram, em ratos espontaneamente hipertensos, que o treinamento físico é eficaz em aumentar a densidade capilar na musculatura esquelética exercitada. Porém, se o treinamento físico aumenta a densidade capilar na região dos quimiorreceptores é uma questão em aberto, passível de futuras investigações.

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>103,104</sup>. Entre esses agentes humorais a angiotensina II e o óxido nítrico, parecem participar da regulação central da atividade nervosa simpática<sup>103</sup>.

Na insuficiência cardíaca<sup>103</sup>, os níveis de angiotensina II estão aumentados e a expressão da isoforma neuronal de óxido nítrico está diminuída nas regiões centrais. Ambos os aspectos, por sua vez, contribuem diretamente para os altos níveis de atividade nervosa simpática observada nessa síndrome. Utilizando modelos experimentais de coelhos com insuficiência cardíaca, Zucker e colaboradores<sup>105</sup> têm demonstrado que um mês de treinamento físico, provoca reduções nos níveis de angiotensina II e nos receptores AT<sub>1</sub> localizados no sistema nervoso central. E, simultaneamente, parece haver uma maior expressão da isoforma neuronal de óxido nítrico e aumento na sua produção. Assim, todas estas adaptações provocadas pelo treinamento físico, em conjunto, parecem estar diretamente

associadas aos menores níveis de atividade nervosa simpática renal observada nesses animais.

Em animais espontaneamente hipertensos, tem sido documentado que a infusão de Angiotensina II na região rostral provoca aumento nos níveis de atividade nervosa simpática<sup>106</sup>. E, recentemente, Felix e colaboradores<sup>87</sup> demonstraram que, três meses de treinamento físico normaliza os elevados níveis do RNA mensageiro do Angiotensinogênio em ratos espontaneamente hipertensos. Estes 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 podemos deixar de fora 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>107</sup> demonstraram em ratos 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 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.

## **5.4 Efeito do Treinamento Físico na Pressão Arterial dos Pacientes Hipertensos**

A presente investigação, assim como outros prévios estudos<sup>44,45</sup> confirma a efetividade do treinamento físico sobre o tratamento da hipertensão arterial. Nossos resultados mostram que, de fato, o exercício físico aeróbio praticado de forma regular reduz significativamente os níveis de pressão arterial sistólica, diastólica e média em pacientes com hipertensão arterial. Contudo, embora o treinamento físico tenha importante, diminuído os níveis de pressão arterial dos pacientes hipertensos, observamos que esses valores não alcançaram um nível de normalização. Estes resultados levantam a possibilidade de que as mudanças vasculares decorrentes da hipertensão arterial, não foram totalmente revertidas pelo programa de treinamento físico realizado no presente estudo. Realmente, diversos estudos transversais indicam que sujeitos treinados aerobiamente por um longo período de tempo possuem maior diâmetro luminal nas artérias de resistência do que os controles sedentários<sup>74</sup>. Entretanto, um curto período de treinamento físico parece não provocar qualquer remodelamento vascular em sujeitos com hipertensão sistólica isolada<sup>108</sup>. Assim, é possível que os quatro meses de treinamento físico, embora suficientes para normalizar as alterações autonômicas observadas nos pacientes hipertensos, tenham sido insuficientes para reverter às alterações estruturais vasculares decorrentes da hipertensão e, em consequência, não normalizar os níveis de pressão arterial dos pacientes hipertensos.

Com o acúmulo de conhecimentos sobre a hipertensão arterial e seu componente neurogênico, alguns investigadores<sup>12</sup> têm demonstrado associação entre os aumentos da pressão arterial e atividade nervosa simpática. Conseqüentemente, a diminuição em ambas, pressão arterial e atividade nervosa simpática muscular após o treinamento físico, poderiam sugerir uma relação de causa e efeito entre estas duas variáveis. Nesse sentido, nossos achados são insuficientes para suportar tal conceito. Apesar de uma significativa correlação entre as mudanças na atividade nervosa simpática muscular e as mudanças na pressão arterial nos grupos de pacientes hipertensos ( $r= 0,62$ ,  $P<0,01$ ), essa associação desaparece quando somente o grupo hipertenso treinado é considerado para análise ( $r=-0,11$ ).

No entanto, não podemos desconsiderar outras adaptações neurais decorrentes do treinamento físico para explicar a redução pressórica em nossos pacientes hipertensos. Felix e colaboradores<sup>87</sup> demonstraram que, a redução dos níveis centrais do RNA mensageiro do Angiotensinogênio após um período de três meses de treinamento físico estava diretamente associada à redução da pressão arterial em ratos espontaneamente hipertensos. Adicionalmente, Beatty e colaboradores<sup>109</sup> demonstraram que a atividade neuronal espontânea do hipotálamo posterior, área considerada pressora, está diminuída após o treinamento físico em ratos espontaneamente hipertensos.

Mecanismos hemodinâmicos também devem estar associados na redução dos níveis pressóricos com o treinamento físico. Alguns

autores<sup>93,110-112</sup> têm sugerido que uma redução no débito cardíaco parece modular a queda pressórica após o treinamento físico. Esta diminuição no débito cardíaco tem sido atribuída à diminuição do volume sistólico<sup>93,110</sup> ou da frequência cardíaca<sup>111,112</sup>. Alternativamente, a redução do débito cardíaco pode estar associada à diminuição do volume plasmático observada em pacientes hipertensos após dez semanas de treinamento físico<sup>93</sup>. Estudo realizado<sup>112</sup> com ratos espontaneamente hipertensos submetidos ao treinamento físico, demonstrou que a diminuição da pressão arterial nesses animais estava associada à redução do débito cardíaco em consequência de uma bradicardia de repouso. Nesse estudo, tanto os níveis de volume sistólico quanto os níveis da resistência periférica total não sofreram modificações após o treinamento físico. Por outro lado, Nelson e colaboradores<sup>113</sup> demonstraram, em pacientes hipertensos, que o mecanismo para explicar a redução na pressão arterial após o programa de treinamento físico estava relacionado à diminuição na resistência periférica total, já que o débito cardíaco estava até aumentado após o treinamento físico. Além disso, essa diminuição da resistência periférica em humanos hipertensos parece estar associada ao aumento na biodisponibilidade do óxido nítrico e à diminuição dos níveis de noradrenalina plasmática total<sup>50</sup>.

A redução da frequência cardíaca de repouso após o treinamento físico observada nos pacientes hipertensos e nos indivíduos normotensos no presente estudo, pode ser consequência da diminuição na atividade nervosa simpática cardíaca, do aumento da atividade vagal ou de alterações das células de marcapasso cardíaco<sup>49,114,115</sup>. Nosso estudo não discrimina entre

estes três possíveis mecanismos, porém, resultados de trabalhos anteriores em animais espontaneamente hipertensos, relatam que a redução da frequência cardíaca em ratos hipertensos treinados é mediada pela diminuição do tônus simpático sobre o coração, enquanto que o tônus vagal e a frequência cardíaca intrínseca permaneceram semelhantes entre os ratos treinados e sedentários<sup>49</sup>.

No presente estudo, tanto a diminuição de frequência cardíaca de repouso como a melhora no consumo de oxigênio de pico nos grupos hipertenso treinado e normotenso treinado, demonstram a efetividade do treinamento físico proposto a esses indivíduos. A bradicardia de repouso e o aumento no consumo de oxigênio de pico são considerados importantes marcadores da adaptação fisiológica ao treinamento físico em humanos<sup>116,117</sup>.

### **5.5 Implicações Clínicas**

A melhora na sensibilidade barorreflexa arterial e a diminuição dos níveis de atividade nervosa simpática muscular causadas pelo treinamento físico, possuem 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 alvos<sup>118</sup>, enquanto que, a melhora da sensibilidade barorreflexa arterial previne o aparecimento dessas lesões<sup>119</sup>. Em humanos, elegante estudo realizado por La Rovere e colaboradores<sup>120</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 dez anos de acompanhamento<sup>121</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>39</sup> e por induzir ao remodelamento vascular e cardíaco<sup>40,41</sup>. Com isto, a simpatoinibição observada após o treinamento físico pode melhorar o prognóstico em humanos com hipertensão arterial. Em estudo preliminar realizado por Santos e colaboradores<sup>122</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, 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.

## **6 CONCLUSÕES**

O exercício físico regular restaura o controle barorreflexo da atividade nervosa simpática muscular e o controle barorreflexo da frequência cardíaca em pacientes com hipertensão arterial. Além disso, essa terapia não farmacológica provoca normalização da atividade nervosa simpática muscular e redução nos níveis de pressão arterial em humanos com hipertensão.



## 7 ANEXOS

**ANEXO I – Características físicas individuais do grupo hipertenso treinado**

<b>Nº</b>	<b>Sexo</b>	<b>Idade (anos)</b>	<b>Altura (m)</b>
1	M	54	1,61
2	M	45	1,75
3	M	42	1,76
4	F	52	1,52
5	F	39	1,75
6	F	41	1,65
7	M	41	1,90
8	M	51	1,74
9	M	43	1,75
10	M	45	1,65
11	M	53	1,73
<b>Média</b>	<b>8/3</b>	<b>46</b>	<b>1,71</b>
<b>EP</b>		<b>2</b>	<b>0,03</b>

Nº = número

M = masculino

F = feminino

EP = erro padrão

**ANEXO II – Características físicas individuais do grupo hipertenso sedentário**

<b>Nº</b>	<b>Sexo</b>	<b>Idade (anos)</b>	<b>Altura (m)</b>
1	M	33	1,87
2	F	43	1,68
3	F	45	1,56
4	F	42	1,56
5	M	53	1,62
6	M	45	1,75
7	M	52	1,78
8	M	37	1,80
9	F	32	1,63
<b>Média</b>	<b>5/4</b>	<b>42</b>	<b>1,70</b>
<b>EP</b>		<b>2</b>	<b>0,04</b>

Nº = número

M = masculino

F = feminino

EP = erro padrão

**ANEXO III – Características físicas individuais do grupo normotenso treinado**

<b>Nº</b>	<b>Sexo</b>	<b>Idade (anos)</b>	<b>Altura (m)</b>
1	M	33	1,73
2	M	40	1,73
3	M	47	1,69
4	M	43	1,74
5	M	30	1,69
6	F	42	1,62
7	F	44	1,48
8	M	45	1,60
9	M	42	1,72
10	F	39	1,60
11	M	42	1,60
12	M	52	1,78
<b>Média</b>	<b>9/3</b>	<b>42</b>	<b>1,67</b>
<b>EP</b>		<b>2</b>	<b>0,02</b>

Nº = número

M = masculino

F = feminino

EP = erro padrão

**ANEXO IV – Características físicas individuais do grupo hipertenso treinado, pré e pós-intervenção**

Nº	Peso (kg)		IMC (kg/m <sup>2</sup> )	
	Pré	Pós	Pré	Pós
1	58	60	22	23
2	77	77	25	25
3	82	80	26	26
4	60	60	26	26
5	86	89	28	29
6	64	63	24	23
7	95	96	26	27
8	83	84	28	28
9	82	82	27	27
10	71	67	26	25
11	84	84	28	28
<b>Média</b>	<b>77</b>	<b>77</b>	<b>26</b>	<b>26</b>
<b>EP</b>	<b>4</b>	<b>4</b>	<b>1</b>	<b>1</b>

Nº = número

IMC = índice de massa corporal

EP = erro padrão

**ANEXO V – Características físicas individuais do grupo hipertenso sedentário, pré e pós-intervenção**

Nº	Peso (kg)		IMC (kg/m <sup>2</sup> )	
	Pré	Pós	Pré	Pós
1	105	106	30	30
2	92	87	33	31
3	80	76	33	29
4	58	58	24	24
5	57	58	22	22
6	77	77	25	25
7	85	81	27	26
8	94	94	29	29
9	57	57	21	21
<b>Média</b>	<b>78</b>	<b>76</b>	<b>27</b>	<b>26</b>
<b>EP</b>	<b>6</b>	<b>6</b>	<b>1</b>	<b>1</b>

Nº = número

IMC = índice de massa corporal

EP = erro padrão

**ANEXO VI – Características físicas individuais do grupo normotenso treinado, pré e pós-intervenção**

Nº	Peso (kg)		IMC (kg/m <sup>2</sup> )	
	Pré	Pós	Pré	Pós
1	78	76	26	25
2	83	80	28	27
3	70	72	25	25
4	67	69	22	23
5	64	65	22	23
6	72	72	27	27
7	50	52	23	24
8	74	72	29	28
9	64	63	22	21
10	59	58	23	23
11	64	64	25	25
12	88	88	28	28
<b>Média</b>	<b>69</b>	<b>69</b>	<b>25</b>	<b>25</b>
<b>EP</b>	<b>3</b>	<b>3</b>	<b>1</b>	<b>1</b>

Nº = número

IMC = índice de massa corporal

EP = erro padrão

**ANEXO VII – Pressão arterial clínica individual do grupo hipertenso treinado, pré e pós-intervenção**

Nº	PAS (mmHg)		PAD (mmHg)		PAM (mmHg)	
	Pré	Pós	Pré	Pós	Pré	Pós
1	140	117	86	78	109	91
2	145	135	90	85	109	100
3	146	143	99	94	118	110
4	161	162	100	101	116	109
5	145	113	90	75	106	89
6	148	129	100	80	116	96
7	143	133	87	88	106	105
8	152	141	100	87	116	109
9	130	110	90	73	104	85
10	140	120	90	80	107	93
11	143	125	100	80	107	95
<b>Média</b>	<b>145</b>	<b>130</b>	<b>94</b>	<b>84</b>	<b>110</b>	<b>98</b>
<b>EP</b>	<b>2</b>	<b>5</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>2</b>	<b>3</b>

Nº = número

PAS = pressão arterial sistólica

PAD = pressão arterial diastólica

PAM = pressão arterial média

EP = erro padrão

**ANEXO VIII – Pressão arterial clínica individual do grupo hipertenso sedentário, pré e pós-intervenção**

Nº	PAS (mmHg)		PAD (mmHg)		PAM (mmHg)	
	Pré	Pós	Pré	Pós	Pré	Pós
<b>1</b>	140	144	90	86	107	107
<b>2</b>	150	169	98	107	116	126
<b>3</b>	160	156	100	102	120	118
<b>4</b>	159	169	100	114	120	135
<b>5</b>	152	140	95	86	106	104
<b>6</b>	140	145	87	90	104	109
<b>7</b>	126	122	94	93	106	107
<b>8</b>	140	133	92	82	104	100
<b>9</b>	141	140	90	90	107	107
<b>Média</b>	<b>145</b>	<b>146</b>	<b>94</b>	<b>93</b>	<b>110</b>	<b>112</b>
<b>EP</b>	<b>4</b>	<b>6</b>	<b>2</b>	<b>4</b>	<b>2</b>	<b>4</b>

Nº = número

PAS = pressão arterial sistólica

PAD = pressão arterial diastólica

PAM = pressão arterial média

EP = erro padrão



**ANEXO IX – Pressão arterial clínica individual do grupo normotenso treinado, pré e pós-intervenção**

Nº	PAS (mmHg)		PAD (mmHg)		PAM (mmHg)	
	Pré	Pós	Pré	Pós	Pré	Pós
1	136	138	79	85	98	102
2	120	120	80	80	93	93
3	116	114	82	84	91	91
4	110	115	65	75	78	88
5	118	110	77	62	90	83
6	120	120	85	85	97	97
7	110	110	75	80	87	90
8	110	110	75	75	87	87
9	110	110	80	80	90	90
10	110	110	75	75	87	87
11	120	120	80	80	93	93
12	120	120	80	80	93	93
<b>Média</b>	<b>117</b>	<b>116</b>	<b>78</b>	<b>78</b>	<b>91</b>	<b>91</b>
<b>EP</b>	<b>2</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>2</b>	<b>2</b>

Nº = número

PAS = pressão arterial sistólica

PAD = pressão arterial diastólica

PAM = pressão arterial média

EP = erro padrão

**ANEXO X – Frequência cardíaca de repouso individual do grupo hipertenso treinado, pré e pós-intervenção**

<b>Frequência Cardíaca de Repouso (bpm)</b>		
<b>Nº</b>	<b>Pré</b>	<b>Pós</b>
<b>1</b>	67	59
<b>2</b>	75	54
<b>3</b>	83	75
<b>4</b>	89	81
<b>5</b>	112	78
<b>6</b>	73	67
<b>7</b>	90	84
<b>8</b>	54	52
<b>9</b>	85	86
<b>10</b>	66	57
<b>11</b>	87	74
<b>Média</b>	<b>80</b>	<b>70</b>
<b>EP</b>	<b>5</b>	<b>4</b>

Nº = número

EP = erro padrão

**ANEXO XI – Frequência cardíaca de repouso individual do grupo hipertenso sedentário, pré e pós-intervenção**

<b>Frequência Cardíaca de Repouso (bpm)</b>		
<b>Nº</b>	<b>Pré</b>	<b>Pós</b>
<b>1</b>	59	57
<b>2</b>	83	80
<b>3</b>	63	82
<b>4</b>	77	72
<b>5</b>	69	67
<b>6</b>	75	75
<b>7</b>	68	61
<b>8</b>	75	71
<b>9</b>	83	96
<b>Média</b>	<b>72</b>	<b>73</b>
<b>EP</b>	<b>3</b>	<b>4</b>

Nº = número

EP = erro padrão

**ANEXO XII – Frequência cardíaca de repouso individual do grupo normotenso treinado, pré e pós-intervenção**

<b>Frequência Cardíaca de Repouso (bpm)</b>		
<b>Nº</b>	<b>Pré</b>	<b>Pós</b>
<b>1</b>	108	83
<b>2</b>	81	81
<b>3</b>	80	77
<b>4</b>	72	65
<b>5</b>	71	66
<b>6</b>	76	71
<b>7</b>	69	63
<b>8</b>	63	55
<b>9</b>	78	69
<b>10</b>	67	58
<b>11</b>	78	64
<b>12</b>	93	77
<b>Média</b>	<b>78</b>	<b>69</b>
<b>EP</b>	<b>4</b>	<b>3</b>

Nº = número

EP = erro padrão

**ANEXO XIII – Características neurais individuais do grupo hipertenso treinado, pré e pós-intervenção**

Nº	ANSM (disparos/min)		ANSM (disparos/100bat)	
	Pré	Pós	Pré	Pós
1	33	18	52	32
2	34	17	59	32
3	-	-	-	-
4	45	48	61	68
5	-	-	-	-
6	22	14	39	26
7	-	-	-	-
8	42	20	88	41
9	27	19	36	23
10	39	24	70	42
11	41	19	65	31
<b>Média</b>	<b>36</b>	<b>22</b>	<b>59</b>	<b>37</b>
<b>EP</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>6</b>	<b>5</b>

Nº = número

ANSM = atividade nervosa simpática muscular

Bat = batimentos cardíacos

EP = erro padrão

**ANEXO XIV – Características neurais individuais do grupo hipertenso sedentário, pré e pós-intervenção**

Nº	ANSM (disparos/min)		ANSM (disparos/100bat)	
	Pré	Pós	Pré	Pós
1	38	32	66	60
2	32	30	40	41
3	34	33	54	48
4	34	49	54	80
5	35	33	56	52
6	42	36	75	62
7	33	36	62	73
8	32	25	52	41
9	29	31	41	43
<b>Média</b>	<b>34</b>	<b>34</b>	<b>56</b>	<b>56</b>
<b>EP</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>4</b>	<b>5</b>

Nº = número

ANSM = atividade nervosa simpática muscular

Bat = batimentos cardíacos

EP = erro padrão

**ANEXO XV – Características neurais individuais do grupo normotenso treinado, pré e pós-intervenção**

Nº	ANSM (disparos/min)		ANSM (disparos/100bat)	
	Pré	Pós	Pré	Pós
1	20	14	22	21
2	16	18	17	21
3	-	-	-	-
4	21	19	32	34
5	18	29	22	47
6	20	22	34	26
7	27	21	36	27
8	21	21	29	33
9	-	-	-	-
10	17	16	28	26
11	26	12	54	22
12	30	17	63	31
<b>Média</b>	<b>21</b>	<b>19</b>	<b>34</b>	<b>29</b>
<b>EP</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>5</b>	<b>3</b>

Nº = número

ANSM = atividade nervosa simpática muscular

Bat = batimentos cardíacos

EP = erro padrão

**ANEXO XVI – Controle barorreflexo da ANSM individual do grupo hipertenso treinado durante a infusão de Fenilefrina, nos períodos pré e pós-intervenção**

Nº	a - slope		r	
	Pré	Pós	Pré	Pós
1	-0,43	-1,24	0,58	0,89
2	-0,43	-0,60	0,70	0,90
3	-	-	-	-
4	-1,00	-1,80	0,70	0,98
5	-	-	-	-
6	-0,39	-1,52	0,67	0,88
7	-	-	-	-
8	-0,53	-1,06	0,67	0,91
9	-0,56	-1,02	0,94	0,87
10	-0,58	-0,63	0,58	0,91
11	-0,32	-0,64	0,86	0,91
<b>Média</b>	<b>-0,53</b>	<b>-1,06</b>	<b>0,67</b>	<b>0,91</b>
<b>EP</b>	<b>0,09</b>	<b>0,18</b>	<b>0,08</b>	<b>0,01</b>

Nº = número

ANSM = atividade nervosa simpática muscular

a- slope = sensibilidade barorreflexa

r = relação entre as variáveis: pressão arterial e ANSM

EP = erro padrão



**ANEXO XVII – Controle barorreflexo da ANSM individual do grupo hipertenso sedentário durante a infusão de Fenilefrina, nos períodos pré e pós-intervenção**

Nº	a - slope		r	
	Pré	Pós	Pré	Pós
1	-0,28	-0,57	0,45	0,30
2	-0,54	-0,57	0,69	0,69
3	-0,90	-0,70	0,54	0,64
4	-0,26	-0,10	0,83	0,87
5	-0,40	-0,53	0,98	0,59
6	-0,54	-0,43	0,83	0,70
7	-0,53	-0,75	0,43	0,75
8	-0,77	-0,81	0,67	0,76
9	-0,67	-0,59	0,78	0,91
<b>Média</b>	<b>-0,54</b>	<b>-0,56</b>	<b>0,69</b>	<b>0,69</b>
<b>EP</b>	<b>0,08</b>	<b>0,08</b>	<b>0,07</b>	<b>0,07</b>

Nº = número

ANSM = atividade nervosa simpática muscular

a- slope = sensibilidade barorreflexa

r = relação entre as variáveis: pressão arterial e ANSM

EP = erro padrão

**ANEXO XVIII – Controle barorreflexo da ANSM individual do grupo normotenso treinado durante a infusão de Fenilefrina, nos períodos pré e pós-intervenção**

Nº	a - slope		r	
	Pré	Pós	Pré	Pós
1	-0,71	-0,82	0,90	0,98
2	-1,10	-1,11	0,77	0,96
3	-	-	-	-
4	-0,40	-0,50	0,94	0,89
5	-0,93	-1,00	0,96	1,00
6	-1,11	-1,02	0,91	0,90
7	-1,80	-0,88	0,94	0,81
8	-0,35	-0,45	0,96	0,94
9	-	-	-	-
10	-2,03	-2,05	0,96	0,83
11	-1,12	-1,22	0,88	0,87
12	-1,53	-1,18	0,86	0,88
<b>Média</b>	<b>-1,11</b>	<b>-1,02</b>	<b>0,91</b>	<b>0,90</b>
<b>EP</b>	<b>0,20</b>	<b>0,16</b>	<b>0,02</b>	<b>0,02</b>

Nº = número

ANSM = atividade nervosa simpática muscular

a- slope = sensibilidade barorreflexa

r = relação entre as variáveis: pressão arterial e ANSM

EP = erro padrão

**ANEXO XIX – Controle barorreflexo da ANSM individual do grupo hipertenso treinado durante a infusão de Nitroprussiato de Sódio, nos períodos pré e pós-intervenção**

Nº	a - slope		r	
	Pré	Pós	Pré	Pós
1	-0,47	-1,56	0,49	0,76
2	-0,32	-1,79	0,63	0,89
3	-	-	-	-
4	-0,55	-2,47	0,60	0,96
5	-	-	-	-
6	-1,64	-1,60	0,74	0,94
7	-	-	-	-
8	-0,60	-1,27	0,76	0,58
9	-1,53	-4,14	0,81	0,93
10	-0,77	-1,83	0,83	0,89
11	-0,44	-2,43	0,84	0,93
<b>Média</b>	<b>-0,79</b>	<b>-2,14</b>	<b>0,71</b>	<b>0,86</b>
<b>EP</b>	<b>0,18</b>	<b>0,32</b>	<b>0,04</b>	<b>0,05</b>

Nº = número

ANSM = atividade nervosa simpática muscular

a- slope = sensibilidade barorreflexa

r = relação entre as variáveis: pressão arterial e ANSM

EP = erro padrão

**ANEXO XX – Controle barorreflexo da ANSM individual do grupo hipertenso sedentário durante a infusão de Nitroprussiato de Sódio, nos períodos pré e pós-intervenção**

Nº	a - slope		r	
	Pré	Pós	Pré	Pós
1	-	-	-	-
2	-0,40	-0,38	0,44	0,50
3	-0,55	-1,08	0,80	0,42
4	-0,09	-0,57	0,97	0,73
5	-0,10	-0,47	0,65	0,49
6	-0,76	-0,32	0,61	0,61
7	-0,66	-0,65	0,91	0,86
8	-0,53	-0,85	0,39	0,75
9	-1,07	-1,21	0,89	0,88
<b>Média</b>	<b>-0,52</b>	<b>-0,69</b>	<b>0,71</b>	<b>0,65</b>
<b>EP</b>	<b>0,12</b>	<b>0,12</b>	<b>0,08</b>	<b>0,06</b>

Nº = número

ANSM = atividade nervosa simpática muscular

a- slope = sensibilidade barorreflexa

r = relação entre as variáveis: pressão arterial e ANSM

EP = erro padrão

**ANEXO XXI – Controle barorreflexo da ANSM individual do grupo normotenso treinado durante a infusão de Nitroprussiato de Sódio, nos períodos pré e pós-intervenção**

Nº	a - slope		r	
	Pré	Pós	Pré	Pós
1	-1,09	-1,81	0,90	0,89
2	-2,10	-1,98	0,69	0,80
3	-	-	-	-
4	-1,06	-0,69	0,90	0,92
5	-1,84	-1,91	0,89	0,89
6	-0,99	-0,79	0,95	0,96
7	-3,02	-5,36	0,94	0,85
8	-1,23	-1,40	0,98	0,97
9	-	-	-	-
10	-1,05	-0,78	0,96	0,97
11	-2,40	-2,21	0,87	0,76
12	-3,59	-2,19	0,83	0,85
<b>Média</b>	<b>-1,84</b>	<b>-1,91</b>	<b>0,89</b>	<b>0,89</b>
<b>EP</b>	<b>0,33</b>	<b>0,48</b>	<b>0,03</b>	<b>0,03</b>

Nº = número

ANSM = atividade nervosa simpática muscular

a- slope = sensibilidade barorreflexa

r = relação entre as variáveis: pressão arterial e ANSM

EP = erro padrão

**ANEXO XXII – Controle barorreflexo da frequência cardíaca individual do grupo hipertenso treinado durante a infusão de Fenilefrina, nos períodos pré e pós-intervenção**

Nº	a - slope		r	
	Pré	Pós	Pré	Pós
1	-0,35	-1,21	0,88	0,96
2	-0,23	-0,78	0,62	0,97
3	-0,68	-1,51	0,88	0,98
4	-0,50	-1,07	0,77	0,87
5	-0,48	-0,78	0,42	0,99
6	-0,55	-1,55	0,47	0,85
7	-0,34	-0,93	0,92	0,94
8	-0,48	-1,05	0,75	0,94
9	-0,70	-0,94	0,93	0,98
10	-0,34	-0,72	0,65	0,85
11	-0,68	-1,01	0,97	0,96
<b>Média</b>	<b>-0,48</b>	<b>-1,05</b>	<b>0,75</b>	<b>0,94</b>
<b>EP</b>	<b>0,05</b>	<b>0,09</b>	<b>0,06</b>	<b>0,02</b>

Nº = número

a- slope = sensibilidade barorreflexa

r = relação entre as variáveis: pressão arterial e frequência cardíaca

EP = erro padrão

**ANEXO XXIII – Controle barorreflexo da frequência cardíaca individual do grupo hipertenso sedentário durante a infusão de Fenilefrina, nos períodos pré e pós-intervenção**

Nº	a - slope		r	
	Pré	Pós	Pré	Pós
1	-0,31	-0,38	0,32	0,49
2	-0,47	-0,37	0,60	0,75
3	-0,62	-0,62	0,38	0,65
4	-0,69	-0,29	0,58	0,98
5	-0,24	-0,35	0,89	0,88
6	-0,24	-0,23	0,75	0,62
7	-0,29	-0,26	0,35	0,85
8	-0,54	-0,40	0,84	0,67
9	-0,81	-0,46	0,67	0,91
<b>Média</b>	<b>-0,47</b>	<b>-0,37</b>	<b>0,60</b>	<b>0,76</b>
<b>EP</b>	<b>0,08</b>	<b>0,04</b>	<b>0,08</b>	<b>0,06</b>

Nº = número

a- slope = sensibilidade barorreflexa

r = relação entre as variáveis: pressão arterial e frequência cardíaca

EP = erro padrão

**ANEXO XXIV – Controle barorreflexo da frequência cardíaca individual do grupo normotenso treinado durante a infusão de Fenilefrina, nos períodos pré e pós-intervenção**

Nº	a - slope		r	
	Pré	Pós	Pré	Pós
1	-1,39	-1,73	0,76	0,96
2	-2,57	-1,10	0,98	0,89
3	-2,47	-1,62	0,86	0,89
4	-0,60	-0,58	0,83	0,97
5	-0,96	-0,75	0,96	1,00
6	-1,22	-1,09	0,91	0,93
7	-1,47	-0,72	0,97	0,98
8	-0,40	-0,56	0,95	0,95
9	-0,55	-0,56	0,98	0,99
10	-1,61	-1,92	0,83	0,88
11	-0,41	-1,52	0,90	0,96
12	-0,97	-0,95	0,98	0,78
<b>Média</b>	<b>-1,22</b>	<b>-1,09</b>	<b>0,91</b>	<b>0,93</b>
<b>EP</b>	<b>0,23</b>	<b>0,16</b>	<b>0,02</b>	<b>0,02</b>

Nº = número

a- slope = sensibilidade barorreflexa

r = relação entre as variáveis: pressão arterial e frequência cardíaca

EP = erro padrão



**ANEXO XXV – Controle barorreflexo da frequência cardíaca individual do grupo hipertenso treinado durante a infusão de Nitroprussiato de Sódio, nos períodos pré e pós-intervenção**

Nº	a - slope		r	
	Pré	Pós	Pré	Pós
1	-1,17	-1,21	0,39	0,69
2	-0,73	-1,24	0,86	0,83
3	-1,46	-1,57	0,95	0,95
4	-0,89	-1,94	0,84	0,92
5	-1,44	-3,80	0,98	0,76
6	-1,72	-3,80	0,85	0,90
7	-0,84	-1,11	0,70	0,88
8	-0,16	-0,29	0,62	0,74
9	-1,30	-1,93	0,88	0,91
10	-1,09	-1,44	0,93	0,99
11	-1,04	-1,73	0,96	0,95
<b>Média</b>	<b>-1,08</b>	<b>-1,82</b>	<b>0,81</b>	<b>0,87</b>
<b>EP</b>	<b>0,13</b>	<b>0,33</b>	<b>0,05</b>	<b>0,03</b>

Nº = número

a- slope = sensibilidade barorreflexa

r = relação entre as variáveis: pressão arterial e frequência cardíaca

EP = erro padrão

**ANEXO XXVI – Controle barorreflexo da frequência cardíaca individual do grupo hipertenso sedentário durante a infusão de Nitroprussiato de Sódio, nos períodos pré e pós-intervenção**

Nº	a - slope		r	
	Pré	Pós	Pré	Pós
1	-	-	-	-
2	-0,35	-0,58	0,40	0,41
3	-0,86	-1,56	0,83	0,55
4	-0,74	-1,07	0,91	0,79
5	-1,95	-1,17	0,45	0,39
6	-0,68	-0,73	0,73	0,86
7	-0,38	-0,43	0,88	0,78
8	-0,72	-0,96	0,63	0,94
9	-1,28	-1,43	0,96	0,87
<b>Média</b>	<b>0,87</b>	<b>0,99</b>	<b>0,72</b>	<b>0,70</b>
<b>EP</b>	<b>0,18</b>	<b>0,14</b>	<b>0,08</b>	<b>0,08</b>

Nº = número

a- slope = sensibilidade barorreflexa

r = relação entre as variáveis: pressão arterial e frequência cardíaca

EP = erro padrão

**ANEXO XXVII – Controle barorreflexo da frequência cardíaca individual do grupo normotenso treinado durante a infusão de Nitroprussiato de Sódio, nos períodos pré e pós-intervenção**

Nº	a - slope		r	
	Pré	Pós	Pré	Pós
1	-2,32	-2,04	0,88	0,81
2	-2,53	-3,17	0,90	0,82
3	-1,64	-1,95	0,44	0,62
4	-1,35	-1,21	0,96	0,88
5	-1,79	-1,77	0,84	0,84
6	-1,41	-1,22	0,91	0,98
7	-2,02	-2,74	0,95	0,73
8	-2,01	-1,24	0,85	0,83
9	-2,92	-2,87	0,85	0,90
10	-0,38	-0,93	0,71	0,74
11	-1,91	-0,72	0,97	0,90
12	-1,25	-1,39	0,83	0,97
<b>Média</b>	<b>-1,79</b>	<b>-1,77</b>	<b>0,84</b>	<b>0,84</b>
<b>EP</b>	<b>0,21</b>	<b>0,25</b>	<b>0,05</b>	<b>0,03</b>

Nº = número

a- slope = sensibilidade barorreflexa

r = relação entre as variáveis: pressão arterial e frequência cardíaca

EP = erro padrão

## 8 REFERÊNCIAS

1- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jr, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT, Jr, Roccella EJ and the National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension*. 2003;42:1206-52.

2- V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. Sociedade Brasileira de Hipertensão, Sociedade Brasileira de Cardiologia e Sociedade Brasileira de Nefrologia. 2006.

3- Stokes J, Kannel WB, Wolf PA, Dàgostino RB. The relative importance of selected risk factors for various manifestations of cardiovascular disease among men and women from 35 to 64 years old: 30years of follow-up in the Framingham study. *Circulation*. 1987;75:V65-73.

4- Rego RA, Berardo FA, Rodrigues SS, Oliveira ZM, Vasconcellos C, Aventurato LV. 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.

5- Martins IS, Marucci MF, Velasquez-Melendez G, Coelho LT, Cervato AM. Doenças cardiovasculares ateroscleróticas, dislipidemias, hipertensão, obesidade e diabete melito em população da área metropolitana da região sudeste do Brasil. III – Hipertensão. *Rev Saúde Pública*. 1997;31:466-71.

- 6- Michelini LC. Regulação neuro-humoral da pressão arterial. In: Ayres MM. Fisiologia. Rio de Janeiro: Guanabara Kogan; 1999. 473-88.
- 7- Irigoyen MC, Lacchini S, De Angelis K, Michelini LC. Fisiopatologia da hipertensão: O que avançamos?. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo*. 2003;1:20-45.
- 8- Chapleau MW, Li Z, Meyrelles SS, Ma X, Abboud FM. Mechanisms determining sensitivity of baroreceptor afferents in health and disease. *Ann N Y Acad Sci*. 2001;940:1-19.
- 9- Lanfranchi PA, Somers VK. Arterial baroreflex function and cardiovascular variability: interactions and implications. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2002;283:R815-26.
- 10- Biaggioni I. Sympathetic control of the circulation in hypertension: Lessons from autonomic disorders. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2003;12:175-80.
- 11- Schlaich MP, Lambert E, Kaye DM, Krozowski Z, Campbell DJ, Lambert G, Hastings J, Aggarwal A, Esler MD. Sympathetic augmentation in hypertension; Role of nerve firing, norepinephrine reuptake, and angiotensin neuromodulation. *Hypertension*. 2004;43:169-75.
- 12- Smith PA, Graham LN, Mackintosh AF, Stoker JB, Mary DASG. Relationship between central sympathetic activity and stages of human hypertension. *Am J Hypertens*. 2004;17:217-22.
- 13- Haibara AS, Santos RAS. Descobrimto e importância dos barorreceptores. *Rev Bras Hipertens*. 2000;7:113-15.

- 14- Chapleau MW, Cunningham JT, Sullivan MJ, Wachtel RE, Abboud FM. Structural versus functional modulation the arterial baroreflex. *Hypertension*. 1995;26:341-47.
- 15- Krieger, EM. Neurogenic hypertension in the rat. *Circ Res*. 1964;15:511-21.
- 16- Krauhs JM. Structure of rat aortic baroreceptors and their relationship to connective tissues. *J Neurocytol*. 1979;8:401-14.
- 17- Drummond HA, Price MP, Welsh MJ, Abboud FM. A molecular component of the arterial baroreceptor mechanotransducer. *Neuron*. 1998;21:1435-41.
- 18- Drummond HA, Welsh MJ, Abboud FM. ENaC subunits are molecular components of the arterial baroreceptor complex. *Ann N Y Acad Sci*. 2001;940:42-7.
- 19- Irigoyen MC, Krieger EM, Consolim-Colombo FM. Controle fisiológico da pressão arterial pelo sistema nervoso. *Rev Bras Hipertens*. 2005;8:6-10.
- 20- Sved AF, Gordon FJ. Amino acids as central neurotransmitters in the baroreceptor reflex pathway. *N Physiological Sci*. 1994;9:243-46.
- 21- Pilowsky PM, Goodchild AK. Baroreceptor reflex pathways and neurotransmitters: 10 years on. *J Hypertens*. 2002;20:1675-88.
- 22- Parati G, DiRienzo M, Mancia G. How to measure baroreflex sensitivity: from the cardiovascular laboratory to daily life. *J Hypertens*. 2000;18:7-19.
- 23- Grassi G, Seravalle G, Cattaneo BM, Lanfranchi A, Vailati S, Giannattasio C, Bo AD, Sala C, Bolla GB, Pozzi M, Mancia G. Sympathetic

activation and loss of reflex sympathetic control in mild congestive heart failure. *Circulation*. 1995;92:3206-11.

24- Katsube Y, Sato H, Naka M, Kim BH, Kinoshita N, Koretsune Y, Hori M. Decreased baroreflex sensitivity in patients with stable coronary artery disease is correlated with the severity of coronary narrowing. *Am J cardiol*. 1996;78:1007-10.

25- Grassi G, Seravalle G, Dell'Oro R, Facchini A, Ilardo V, Mancia G. Sympathetic and baroreflex function in hypertensive or heart failure patients with ventricular arrhythmias. *J Hypertens*. 2004;22:1747-53.

26- Krieger EM. Arterial baroreceptor resetting in hypertension (the JW McCubbin memorial lecture). *Clin Exp Pharmacol Physiol Suppl*. 1989;15:3-17.

27- Bristow JD, Honour AJ, Pickering GW, Sleight P, Smyth HS. Diminished baroreflex sensitivity in high blood pressure. *Circulation*. 1969;XXXIX:48-54.

28- Miyajima E, Yamada Y, Matsukawa T, Tochikubo O, Ishii M, Kaneko Y. Neurogenic abnormalities in young borderline hypertensives. *Clin Exper Theory Practive*. 1988;10:209-23.

29- Matsukawa T, Gotoh E, Hasegawa O, Hiroshi S, Tochikubo O, Ishii M. Reduced baroreflex changes in muscle sympathetic nerve activity during blood pressure elevation in essential hypertension. *J Hypertens*. 1991;9:537-42.

30- Grassi G, Cattaneo BM, Seravalle G, Lanfranchi A, Mancia G. Baroreflex control of sympathetic nerve activity in essential and secondary hypertension. *Hypertension*. 1998;31:68-72.

- 31- Sevre K, Lefrandt JD, Nordby G, Os I, Mulder M, Gans ROB, Rostrup M, Smit AJ. Autonomic function in hypertensive and normotensive subjects. *Hypertension*. 2001;37:1351-56.
- 32- Irigoyen MC, Krieger EM. Baroreflex control of sympathetic activity in experimental hypertension. *Braz J Med Biol Res*. 1998;31:1213-20.
- 33- Santos CM, Pontieri V, Neto ML, Michelini LC. Losartan improves baroreflex control of heart rate of coarcted hypertensive rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 1995;269:H812-8.
- 34- Krieger EM, Silva GJJ, Negrão CE. Effects of exercise training on baroreflex control of the cardiovascular system. *Ann N Y Acad Sci*. 2001;940:338-47.
- 35- Grassi G, Trevano FQ, Seravalle G, Scopelliti F, Mancia G. Baroreflex function in hypertension: consequences for antihypertensive therapy. *Progress Cardiovasc Disease*. 2006;48:407-15.
- 36- Lopes HF, Silvia HB, Consolim-Colombo FM, Barreto Filho JÁ, Riccio GM, Giorgi DM, Krieger EM. Autonomic abnormalities demonstrable in Young normotensive subjects who are children of hypertensive parents. *Braz J Med Biol Res*. 2000;33:51-4.
- 37- Rondon MUPB, Laterza MC, Matos LDNJ, Trombetta IC, Braga AMW, Roveda F, Alves MJNN, Krieger EM, Negrão CE. Abnormal muscle metaboreflex control of sympathetic activity in never-treated hypertensive subjects. *Am J Hypertens*. 2006;19:951-57.
- 38- Guzzetti S, Piiccaluga E, Casati R, Cerutti S, Lombardi F, Pagani M, Malliani A. Sympathetic predominance in essential hypertension: a study



employing spectral analysis of heart rate variability. *J Hypertens*. 1988;6:711-17.

39- DiBona GF. Sympathetic nervous system and the kidney in hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2002;11:197-200.

40- Iaccarino G, Barbato E, Cipoletta E, Fiorillo A, Trimarco B. Role of the sympathetic nervous system in cardiac remodeling in hypertension. *Clin Exp Hypertens*. 2001;23:35-43.

41- 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.

42- Hirose H, Saito I, Kawabe H, Saruta T. Insulin resistance and hypertension: seven-year follow-up study in middle-aged Japanese men. *Hypertens Res*. 2003;26:795-800.

43- Sendeski MM, Consolim-Colombo FM, Leite CC, Rubira MC, Lessa P, Krieger EM. Increased sympathetic nerve activity correlates with neurovascular compression at the rostral ventrolateral medulla. *Hypertension*. 2006;47:988-95.

44- Pescatello LS, Franklin BA, Fagard R, Farquhar WB, Kelley GA, Ray CA. American College of Sports Medicine. Exercise and hypertension. *Med Sci Sports Exerc*. 2004;36:533-53.

45- Whelton SP, Chin A, Xin X, He J. Effect of aerobic on blood pressure: A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med*. 2002;136:493-503.

- 46- Silva GJJ, Brum PC, Negrão CE, Krieger EM. Acute and chronic effects of exercise on baroreflex in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension*. 1997;30:714-19.
- 47- Brum PC, Silva GJJ, Moreira ED, Ida F, Negrão CE, Krieger EM. Exercise training increases baroreceptor gain sensitivity in normal and hypertensive rats. *Hypertension*. 2000;36:1018-22.
- 48- Somers VK, Conway J, Johnston J, Sleight P. Effects of endurance training on baroreflex sensitivity and blood pressure in borderline hypertension. *Lancet*. 1991;337:1363-68.
- 49- Gava NS, Vêras-Silva AS, Negrão CE, Krieger EM. Low-intensity exercise training attenuates cardiac  $\beta$ -adrenergic tone during exercise in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension*. 1995;26:1129-33.
- 50- Higashi Y, Sasaki S, Kurisu S, Yoshimizu A, Sasaki N, Matsuura H, Kajiyama G, Oshima T. Regular aerobic exercise augments endothelium-dependent vascular relaxation in normotensive as well as hypertensive subjects. *Circulation*. 1999;100:1194-02.
- 51- Kohno K, Matsuoka H, Takenaka K. Depressor effect by exercise training is associated with amelioration of hyperinsulinemia and sympathetic overactivity. *Inter Med*. 2000;39:1013-19.
- 52- Skinner JS, McLellan TH. The transition from aerobic to anaerobic metabolism. *Res Quart Exerc Sport*. 1980;51:234-48.
- 53- Delius W, Hagbarth KE, Hongell A, Wallin BG. Maneuvers affecting sympathetic outflow in human muscle nerves. *Acta Physiol Scand*. 1972;84:82-94.

- 54- Vallbo AB, Hagbarth KE, Torebjork HE, Wallin BG. Somatosensory, proprioceptive and sympathetic activity in human peripheral nerves. *Physiol Rev.* 1979;59:919-57.
- 55- Negrão CE, Moreira ED, Santos MCLM, Farah VMA, Krieger EM. Vagal function impairment after exercise training. *J Appl Physiol.* 1992;72:1749-53.
- 56- Negrão CE, Irigoyen MC, Moreira ED, Brum PC, Freire PM, Krieger EM. Effect of exercise training on RSNA, baroreflex control, and blood pressure responsiveness. *Am J Physiol.* 1993;265:R365-70.
- 57- Rea RF, Hamdan M. Baroreflex control of muscle sympathetic nerve activity in borderline hypertension. *Circulation.* 1990;82:856-62.
- 58- Liu JL, Irvine S, Reid IA, Patel KP, Zucker IH. Chronic exercise reduces sympathetic nerve activity in rabbits with pacing-induced heart failure: a role for angiotensin II. *Circulation.* 2000;102:1854-62.
- 59- Rondon E, Brasileiro-Santos MS, Moreira ED, Rondon MUPB, Mattos KC, Coelho MA, Silva GJJ, Brum PC, Fiorino P, Irigoyen MC, Krieger EM, Middlekauff HR, Negrão CE. Exercise training improves aortic depressor nerve sensitivity in rats with ischemia-induced heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2006;291:H2801-6.
- 60- Brum PC, Ida F, Moreira ED, Negrão CE, Krieger EM. Exercise training increases the baroreceptor control of renal sympathetic nerve activity in spontaneously hypertensive rats. *J Hypertens.* 1998;16:S251.
- 61- Andersen MC, Yang M. Arterial baroreceptor resetting: contributions of chronic and acute process. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 1989;15:19-30.

- 62- Kirchheim HR. Systemic arterial baroreceptor reflexes. *Physiol Rev.* 1976;56:100-76.
- 63- Kingwell BA, Arnold PJ, Jennings GL, Dart AM. Spontaneous running increases aortic compliance in Wistar-Kyoto rats. *Cardiovasc Res.* 1997;35:132-37.
- 64- Cameron JD, Dart AM. Exercise training increases total systemic arterial compliance in humans. *Am J Physiol.* 1994;266:H693-H701.
- 65- Ulrika H, Andersson I, Naylor AS, Grönros J, Jonsdottir IH, Bergström G, Gan L. Voluntary physical exercise-induced vascular effects in spontaneously hypertensive rats. *Clin Sci.* 2004;107:571-81.
- 66- Rowe JW. Clinical consequences of age-related impairments in vascular compliance. *Am J Cardiol.* 1987;60:68G-71.
- 67- Monahan KD, Dinunno FA, Seals DR, Clevenger CM, Desouza CA, Tanaka H. Age-associated changes in cardiovagal baroreflex sensitivity are related to central arterial compliance. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2001;281:H284-89.
- 68- Seals DR, Monahan KD, Bell C, Tanaka H, Jones P. 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.
- 69- Monahan KD, Tanaka H, Dinunno FA, Seals D. Central arterial compliance is associated with age-and habitual exercise-related differences in cardiovagal baroreflex sensitivity. *Circulation.* 2001;104:1627-32.

- 70- Tanaka H, Dinunno FA, Monahan KD, Clevenger CM, Desouza CA, Seals DR. Aging, habitual exercise, and dynamic arterial compliance. *Circulation*. 2000;102:1270-75.
- 71- Wykretowicz A, Adamska K, Krauze T, Guzik P, Szczepanik A, Rutkowska A, Wysoki H. The plasma concentration of advanced oxidation protein products and arterial stiffness in apparently healthy adults. *Free Radical Res*. 2007;41:645-9.
- 72- Bertagnolli M, Campos C, Schenkel PC, Oliveira VLL, De Angelis K, Belló-Klein A, Rigatto K, Irigoyen MC. Baroreflex sensitivity improvement is associated with decreased oxidative stress in trained spontaneously hypertensive rat. *J Hypertens*. 2006;24:2437-43.
- 73- Heerkens EHJ, Izzard AS, Heagerty AM. Integrins, vascular remodeling, and hypertension. *Hypertension*. 2007;49:1-4.
- 74- Wijnen JA, Kuipers H, Kool MJ, Hoeks AP, Van Baak MA, Struyer Boudier HA, Verstappen FT, Van Bortel LM. Vessel wall properties of large arteries in trained and sedentary subjects. *Basic Res Cardiol*. 1991;86:25-9.
- 75- 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.
- 76- 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;18:1563-72.
- 77- 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.

- 78- Michelini LC, Bonagamba LGH. Angiotensin II as a modulator of baroreceptor reflexes in the brainstem of conscious rats. *Hypertension*. 1990;15:145-50.
- 79- 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.
- 80- Head GA, Mayorov DN. Central angiotensin and baroreceptor control of circulation. *Ann N Y Acad Sci*. 2001;940:361-79.
- 81- 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:R1027-34.
- 82- 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.
- 83- Veerasingham SJ, Raizada MK. Brain rennin-angiotensin system dysfunction in hypertension: recent advances and perspectives. *Br J Pharmacol*. 2003;139:191-202.
- 84- Gao XY, Zhang F, Han Y, Wang HJ, Zhang Y, Guo R, Zhu GQ. AT1 receptor in rostral ventrolateral medulla mediating blunted baroreceptor reflex in spontaneously hypertensive rats. *Acta Pharmacol Sin*. 2004;25:1433-38.
- 85- Liu JL, Irvine S, Reid IA, Patel KP, Zucker IH. Chronic exercise reduces sympathetic nerve activity in rabbits with pacing-induced heart failure: a role for angiotensin II. *Circulation*. 2000;102:1854-62.

- 86- Pan Y, Gao L, Wang W, Zheng H, Liu D, Patel KP, Zucker IH, Wang W. Exercise training prevents arterial baroreflex dysfunction in rats treated with central angiotensina II. *Hypertension*. 2007;49:519-27.
- 87- 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;50:780-5.
- 88- Kishi T, Hirooka Y, Kimura Y, Sakai K, Ito K, Shimokawa H, Takeshita A. Overexpression of eNOS in RVLM improves impaired baroreflex control of heart rate in SHRSP. *Hypertension*. 2003;41:255-60.
- 89- Svedenhag J, Wallin BG, Sundlöf G, Henriksson J. Skeletal muscle sympathetic activity at rest in trained in untrained subjects. *Acta Physiol Scand*. 1984;120:499-504.
- 90- Grassi G, Seravalle G, Calhoun DA, Mancia G. Physical training and baroreceptor control sympathetic nerve activity in humans. *Hypertension*. 1994;23:294-301.
- 91- Roveda F, Middlekauff HR, Rondon MU, Reis SF, Souza M, Nastari L, Barretto AC, Krieger EM, Negrão CE. The effects of exercise training on sympathetic neural activation in advanced heart failure: a randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:854-60.
- 92- Trombetta IC, Batalha LT, Rondon MUPB, Laterza MC, Kuniyoshi FHS, Gowdak MMG, Barretto ACP, Halpern A, Villares SMF, Negrão CE. Weight loss improves neurovascular and muscle metaboreflex control in obesity. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2003;285:H974-82.

- 93- Urata H, Tanabe Y, Kiyonaga A, Ikeda M, Tanaka H, Shido M, Arakawa K. Antihypertensive and volume-depleting effects of mild exercise on essential hypertension. *Hypertension*. 1987;9:245-52.
- 94- Kara T, Narkiewicz K, Somers VK. Chemoreflex – physiology and clinical implications. *Acta Physiol Scand*. 2003;177:377-84.
- 95- Trzebski A, Tafil M, Zoltowski M, Przybylski J. Increased sensitivity of the arterial chemoreceptor drive in young men with mild hypertension. *Cardiovasc Res*. 1982;16:163-72.
- 96- Somers VK, Mark AL, Abboud FM. Potentiation of sympathetic nerve responses to hypoxia in borderline hypertensive subjects. *Hypertension*. 1988;11:608-12.
- 97- Trzebski A. Arterial chemoreceptor reflex and hypertension. *Hypertension*. 1992;19:562-66.
- 98- Schultz HD, Sun S. Chemoreflex function in heart failure. *Heart Failure Rev*. 2000;5:45-56.
- 99- DiVanna A, Braga AM, Laterza MC, Ueno LM, Rondon MU, Barretto AC, Middlekauff HR, Negrão CE. Blunted muscle vasodilatation during chemoreflex stimulation in patients with heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007;13 “epub ahead of print”.
- 100- Sun SY, Wang L, Wang W, Zucker IH, Schultz HD. Exercise training normalizes enhanced peripheral chemoreflex function in rabbits with heart failure. *FASEB J*. 1999;13:A444.



- 101- Smith ML, Pacchia CF. Sleep apnoea and hypertension: role of chemoreflexes in humans. *Exp Physiol*. 2007;92:45-50.
- 102- Kluge P. Vascularization and morphology of carotid bodies in patients with essential hypertension. *Acta Physiol Pol*. 1985;36:76-82.
- 103- Zucker IH, Wang W, Pliquett RU, Liu J, Patel KP. The regulation of sympathetic outflow in heart failure: The roles of angiotensina II, nitric oxide, and exercise training. *Ann N Y Acad Sci*. 2001;940:431-43.
- 104- Lohmeier TE, Dwyer TM, Hildebrandt DA, Irwin ED, Rossing MA, Serdar DJ, Kieval RS. Influence of prolonged baroreflex activation on arterial pressure in angiotensin hypertension. *Hypertension*. 2005;46:1194-1200.
- 105- Zucker IH, Patel KP, Schultz HD, Li Y, Wang W, Pliquett RU. Exercise training and sympathetic regulation in experimental heart failure. *Exerc Sport Sci Rev*. 2004;32:107-11.
- 106- Huang C, Yoshimoto M, Miki K, Johns EJ. The contribution of brain angiotensina II to the baroreflex regulation of renal sympathetic nerve activity in conscious normotensive and hypertensive rats. *J Physiol*. 2006;574:597-604.
- 107- Ichiyama RM, Gilbert AB, Waldrop TG, Iwamoto GA. Changes in the exercise activation of diencephalic and brainstem cardiorespiratory areas after training. *Brain Res*. 2002;947:225-33.
- 108- Ferrier KE, Waddell TK, Gatzka CD, Cameron JD, Dart AM, Kingwell BA. Aerobic exercise training does not modify large-artery compliance in isolated systolic hypertension. *Hypertension*. 2001;38:222-26.

- 109- Beatty JÁ, Kramer JM, Plowey ED, Waldrop TG. Physical exercise decrease neuronal activity in the posterior hypothalamic area of spontaneously hypertensive rats. *J Appl Physiol.* 2005;98:572-78.
- 110- Hagberg JM, Montain SJ, Martin WH. Effect of exercise training in 60 to 69 year old persons with essential hypertension. *Am J Cardiol.* 1989;64:348-53
- 111- Seals DR, Reiling MJ. Effect of regular exercise on 24-hour arterial pressure in older hypertensive humans. *Hypertension.* 1991;18:583-92.
- 112- Véras-Silva AS, Mattos KC, Gava NS, Brum PC, Negrão CE, Krieger EM. Low-intensity exercise training decreases cardiac output and hypertension in spontaneously hypertensive rats. *Am J Physiol: Heart Circ Physiol.* 1997;273:H2627-31.
- 113- Nelson L, Esler MD, Jennings GL, Korner PI. Effect of changing levels of physical activity on blood pressure and haemodynamics in essential hypertension. *Lancet.* 1986;30:473-6.
- 114- Kenney WL. Parasympathetic control of resting heart rate: relationship to aerobic power. *Med Sci Sports Exerc.* 1985;17:451-55.
- 115- Negrão CE, Moreira ED, Brum PC, Denadai ML, Krieger EM. Vagal and sympathetic control of heart rate during exercise by sedentary and exercise-trained rats. *Braz J Med Biol Res.* 1992;25:1045-52.
- 116- Hickson RC, Bomze HÁ, Holloszy JO. Linear increase in aerobic power induced by a strenuous program of endurance exercise. *J Appl Physiol.* 1977;42:372-76.

- 117- Katona PG, McLean M, Dighton DH, Guz A. Sympathetic and parasympathetic cardiac control in athletes and nonathletes at rest. *J Appl Physiol*. 1982;52:1652-57.
- 118- 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:H1200-06.
- 119- Lu Z, Xie H, Xu L, Yin A, Miao C, Su D. 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.
- 120- La Rovere MT, Bigger JT, Marcus FI, Mortara A, Schwartz PJ. Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. *Lancet*. 1998;351:478-84.
- 121- La Rovere MT, Bersano C, Gnemmi M, Specchia G, Schwartz PJ. Exercise-induced increase in baroreflex sensitivity predicts improved prognosis after myocardial infarction. *Circulation*. 2002;106:945-49.
- 122- Santos AC, Munhoz RT, Rondon MUPB, Franco FG, Trombetta IC, Roveda F, Matos LDNJ, Braga AMFW, Middlekauff HR, Negrão CE, Barretto ACP. Increased muscle sympathetic nerve activity predicts mortality in heart failure patients. *Circulation*. 2004;110:84.

## **9 ARTIGO PUBLICADO**