

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
ESCOLA SUPERIOR DE EDUCAÇÃO FÍSICA, FISIOTERAPIA E DANÇA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DO MOVIMENTO HUMANO**

**ADAPTAÇÕES CARDIOVASCULARES E INFLAMATÓRIAS AO TREINAMENTO
FÍSICO EM INDIVÍDUOS HIPERTENSOS**

Franccesco Pinto Boeno

Porto Alegre

2020

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
ESCOLA SUPERIOR DE EDUCAÇÃO FÍSICA, FISIOTERAPIA E DANÇA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DO MOVIMENTO HUMANO**

TESE DE DOUTORADO

**ADAPTAÇÕES CARDIOVASCULARES E INFLAMATÓRIAS AO TREINAMENTO
FÍSICO EM INDIVÍDUOS HIPERTENSOS**

Documento apresentado para defesa de tese de Doutorado no Programa de Pós Graduação em Ciências do Movimento Humano (PPGCMH) da Escola de Educação Física, Fisioterapia e Dança (ESEFID) da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).

Francesco Pinto Boeno

Orientador: Dr. Alvaro Reischak De Oliveira

Porto Alegre

2020

CIP - Catalogação na Publicação

Pinto Boeno, Franccesco
Adaptações Cardiovasculares e Inflmatórias ao
Treinamento Físico em Indivíduos Hipertensos /
Franccesco Pinto Boeno. -- 2020.
90 f.
Orientador: Alvaro Reischak de Oliveira.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio
Grande do Sul, Escola de Educação Física, Programa de
Pós-Graduação em Ciências do Movimento Humano, Porto
Alegre, BR-RS, 2020.

1. Treinamento Físico. 2. Hipertensão. 3.
Inflamação. 4. Função endotelial. I. Reischak de
Oliveira, Alvaro, orient. II. Título.

Francisco Pinto Boeno

**ADAPTAÇÕES CARDIOVASCULARES E INFLAMATÓRIAS AO TREINAMENTO
FÍSICO EM INDIVÍDUOS HIPERTENSOS**

Conceito final:

Aprovado em dede.....

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Giovani dos Santos Cunha – UFRGS

Prof. Dr. Maximiliano Isoppo Shaun – ULBRA

Prof. Dr. Eurico Wilhem Neto – Northumbria University

Orientador – Prof. Dr. Alvaro Reishak de Oliveira – UFRGS

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar a minha Mãe, eu dedico este trabalho a está senhora, que não mediu esforços para me oferecer a melhor educação que estava ao seu alcance. Toda a perseverança, dedicação e comprometimento depositados neste trabalho, são valores que aprendi com ela.

A mulher que me fez um ser humano melhor, Diana Carolina Müller. Foram quatro anos de muita ausência, mesmo assim, de apoio incondicional. Apoio sem o qual este trabalho não seria possível. Somos uma família hoje, aprendemos o que isso significa juntos. Amo você.

Ao meu orientador e amigo, Alvaro Reishack de Oliveira, como meu mentor acadêmico desde o mestrado foi responsável direto pelo meu crescimento profissional. Ao abrir as portas do seu laboratório para mim, abriu também as portas do mundo.

Aos meus grandes colegas e amigos sem os quais este trabalho não sairia do papel, Thiago Rozales Ramis, Samuel Vargas Munhoz e Rodrigo Leal de Menezes. Envelhecemos dez anos em um ao entrar de cabeça neste desafio.

Aos grandes amigos que fiz no GEFEX, Bruno Costa Teixeira, Rodrigo Macedo, Cezar Moritz, Jerri Ribeiro e Juliano Farinha. Mais do que colegas nos tornamos irmãos para todos aos momentos. Agradeço também a todos os membros do GEFEX com os quais convivi ao longo de seis anos.

Aos professores do PPGCMH pelos ensinamentos e experiências proporcionadas. Aos funcionários do LAPEX pela disponibilidade e facilitação de nosso trabalho ao longo de todo trabalho.

Aos professores Giovani dos Santos Cunha, Maximiliano Isoppo Schaun e Eurico Wilhem Neto que gentilmente aceitaram compor a banca deste trabalho.

“We can be heroes, just for one day”

David Bowie

RESUMO

INTRODUÇÃO: A hipertensão arterial sistêmica está intimamente relacionada à prevalência de doenças cardiovasculares, desempenhando papel crucial na fisiopatologia e progressão da doença aterosclerótica. Fatores de risco ambientais como obesidade, sedentarismo e maus hábitos alimentares, aceleram o curso da doença levando a disfunção dos mecanismos de controle da pressão arterial. Recentemente, a participação de fatores inflamatórios na etiologia da hipertensão arterial tem sido alvo de investigação, demonstrando estreita relação com o comprometimento da função endotelial. A promoção do estilo de vida ativo através de estratégias de treinamento físico é endossada como uma alternativa não medicamentosa eficiente no controle e prevenção da hipertensão e disfunção endotelial. Contudo, ainda não está claro como a função endotelial, inflamação e a pressão arterial se relacionam frente ao treinamento aeróbico e o treinamento de força.

OBJETIVO: O presente estudo teve como objetivo investigar o efeito de doze semanas de dois tipos de treinamento físico, aeróbico e de força, sobre as adaptações inflamatórias, endoteliais e da pressão arterial de indivíduos hipertensos de meia idade através de um ensaio clínico randomizado controlado.

MÉTODOS: 42 pacientes hipertensos medicados (19 homens/23 mulheres; 30 a 59 anos de idade) foram distribuídos de forma randomizada entre uma das seguintes intervenções: treinamento aeróbico supervisionado (n=15), treinamento de força supervisionado (n=15) ou grupo controle sem exercícios (n=12). Antes e após a intervenção (12 semanas) foram avaliados os seguintes desfechos: perfil inflamatório, função endotelial e pressão arterial ambulatorial.

RESULTADOS: Ambas as intervenções, treinamento aeróbico e de força reduziram a pressão arterial sistólica durante o dia ($-7,2 \pm 7,9$ and $-4,4 \pm 5,8$ mmHg; $p < 0,05$) e a média de 24-h ($-5,6 \pm 6,2$ and $-3,2 \pm 6,4$ mmHg; $p < 0,05$). Ambas as estratégias foram eficientes em aumentar vasodilatação mediada pelo fluxo (exercício aeróbico: $1,7 \pm 2,8\%$; exercício de força: $1,4 \pm 2,6\%$). Entretanto, somente o treinamento aeróbico reduziu a concentração plasmática dos marcadores inflamatórios (CRP, MCP-1, VCAM-1 e LOX-1), endotelina-1 e aumentou a concentração de NOx ($p < 0,05$).

CONCLUSÃO: Os profissionais de saúde devem enfatizar o exercício aeróbico para o controle da hipertensão, dado o papel estabelecido do óxido nítrico, endotelina-1 e inflamação crônica de baixo nível na patogênese das doenças cardiovasculares. No entanto, foi demonstrado neste estudo que o treinamento de força também deve ser incentivado para pacientes hipertensos de meia-idade. Estes resultados sugerem que, mesmo que os pacientes estejam tomando medicamentos anti-hipertensivos, exercícios regulares são benéficos para o controle da pressão arterial e redução do risco de doença cardiovascular.

PALAVRAS CHAVE: Pressão arterial ambulatorial, exercício, ensaio clínico, dilatação mediada por fluxo, inflamação.

ABSTRACT

INTRODUCTION: The benefits of aerobic training (AT) on inflammation, endothelial function and blood pressure in hypertensive individuals are widely accepted, but the effects of resistance training (RT) are less clear.

OBJECTIVE: This randomized controlled trial tested the hypothesis that both aerobic training (AT) and dynamic resistance training (RT) will improve inflammation, endothelial function and 24-h ambulatory blood pressure (ABP) in middle-aged adults with hypertension, but aerobic training would be more effective.

METHODS: Forty-two hypertensive patients on at least one antihypertensive medication (19 males/23 females; 30 to 59 years of age) were randomly assigned to 12 weeks of supervised AT (n=15), RT (n=15) or a non-exercise control (n=12) group. Inflammation, endothelial function, 24-h ABP and related measures were evaluated at pre- and post-intervention.

RESULTS: We found that AT and RT were well tolerated. Both AT and RT reduced daytime systolic ABP (-7.2 ± 7.9 and -4.4 ± 5.8 mmHg; $p<0.05$) and 24-h systolic ABP (-5.6 ± 6.2 and -3.2 ± 6.4 mmHg; $p<0.05$). AT and RT both improved brachial artery flow-mediated dilation by 1.7 ± 2.8 and 1.4 ± 2.6 %, respectively (7.59 ± 3.36 vs. 9.26 ± 2.93 and 7.24 ± 3.18 vs. 8.58 ± 2.37 ; pre vs. post $p<0.05$). However, only AT decreased markers of inflammation (CRP, MCP-1, VCAM-1 and LOX-1) and endothelin-1 and increased NOx levels ($p<0.05$).

CONCLUSION: health care providers should continue to emphasize AT for hypertension management given the established role of nitric oxide, endothelin-1 and chronic low level inflammation in the pathogenesis of cardiovascular disease. However, our study demonstrates that RT should also be encouraged for middle-aged hypertensive patients. Our results also suggest that even if patients are on antihypertensive medications, regular AT and RT are beneficial for blood pressure control and cardiovascular disease risk reduction.

KEYWORDS: Ambulatory blood pressure, exercise, clinical trial, flow-mediated dilation, inflammation.

LISTA DE ABREVIATURAS

CMLV – Células do musculo liso vascular

CRP – Proteína C-reativa

EDHF – Fator hiperpolarizante derivado do endotélio

ENOS - Enzima óxido nítrico sintase

ET-1- Endotelina-1

FMD – Vasodilatação mediada pelo fluxo

HAS – Hipertensão arterial sistêmica

ICAM-1 – Molécula de adesão intravascular -1

MCP-1 – Proteína quimiotática de monócitos-1

NO – Oxido Nítrico

PAS – Pressão arterial sistólica

PAD – Pressão arterial diastólica

RVP – Resistência vascular periférica

SNC – Sistema nervoso central

TXA2 – Tromboxano A-2

TNF- α - Fator de necrose tumoral alfa

VCAM-1- Molécula de adesão vascular-1

LISTA DE TABELAS

ARTIGO 1: *Effect of aerobic and resistance exercise training on inflammation, endothelial function and ambulatory blood pressure in middle-aged hypertensive patients*

Table 1. <i>Participant use of antihypertensive drugs</i>	34
Table 2. <i>Participant characteristics in response to 12-week intervention</i>	34
Table 3. <i>Ambulatory blood pressure in response to 12-week intervention</i>	35
Table 4. <i>Vascular measures in response to 12-week intervention</i>	36

ARTIGO 2: *Effects of aerobic and resistance training on autonomic function and cardiovascular outcomes in middle-aged treated hypertensive individuals*

Table 1. <i>Antihypertensive drugs</i>	63
Table 2. <i>Participants general characteristics</i>	64
Table 3. <i>HRV parameters before and after intervention</i>	66
Table 4. <i>Vascular measures in response to 12-week intervention</i>	67
Table 5. <i>Summary results</i>	68

ARTIGO 3: *Post-exercise hypotension predicts the chronic effects of resistance training on middle-aged hypertensives blood pressure: a pilot study*

Table 1. <i>General characteristics of the sample</i>	80
Table 2. <i>Weekly variations on blood pressure</i>	81

LISTA DE FIGURAS

ARTIGO 1: *Effect of aerobic and resistance exercise training on inflammation, endothelial function and ambulatory blood pressure in middle-aged hypertensive patients*

Figure 1. *Changes in endothelial function* 35

Figure 2. *Changes in inflammatory markers* 36

ARTIGO 2: *Effects of aerobic and resistance training on autonomic function and cardiovascular outcomes in middle-aged treated hypertensive individuals*

Figure 1. *Study Flow Diagram* 71

Figure 2. *Changes in ambulatory blood pressure* 72

SUMÁRIO

1 APRESENTAÇÃO DA TESE.....	13
2 INTRODUÇÃO	14
3 REFERENCIAL TEÓRICO	16
3.1 HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA E FUNÇÃO ENDOTELIAL	16
3.1.1 <i>Função Endotelial e Fatores Vasoativos</i>	19
3.2 PROCESSO INFLAMATÓRIO E PROGRESSÃO DA DOENÇA ATEROSCLERÓTICA	21
3.3 HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA, PROCESSO INFLAMATÓRIO E TREINAMENTO FÍSICO.....	26
4. APRESENTAÇÃO DOS ARTIGOS.....	31
4.1 ARTIGO 1: <i>EFFECT OF AEROBIC AND RESISTANCE EXERCISE TRAINING ON INFLAMMATION, ENDOTHELIAL FUNCTION AND AMBULATORY BLOOD PRESSURE IN MIDDLE-AGED HYPERTENSIVE PATIENTS</i>	31
4.2 ARTIGO 2: <i>EFFECTS OF AEROBIC AND RESISTANCE TRAINING ON AUTONOMIC FUNCTION AND CARDIOVASCULAR OUTCOMES IN MIDDLE-AGED TREATED HYPERTENSIVE INDIVIDUALS</i>	32
4.3 ARTIGO 3: <i>POST-EXERCISE HYPOTENSION PREDICTS THE CHRONIC EFFECTS OF RESISTANCE TRAINING IN MIDDLE-AGED HYPERTENSIVES BLOOD PRESSURE: A PILOT STUDY</i>	42
5. CONCLUSÕES GERAIS	83
6. LIMITAÇÕES E PERSPECTIVAS FUTURAS.....	85
7 REFERÊNCIAS.....	87

1 APRESENTAÇÃO DA TESE

O presente documento é composto por uma introdução, um arcabouço teórico, dois artigos completos, dos quais, um publicado em periódico internacional indexado e outro submetido à revisão por pares. Um estudo piloto submetido à revisão por pares em forma de carta de pesquisa, além de conclusões gerais acerca dos estudos realizados, suas limitações e perspectivas futuras. Inicialmente são apresentados dois artigos experimentais, um ensaio clínico randomizado controlado explorando as adaptações inflamatórias e endoteliais de hipertensos submetidos ao treinamento aeróbico e ao treinamento de força. O segundo artigo experimental configura uma análise secundária da amostra avaliando os efeitos de ambas as estratégias de treinamento sobre a variabilidade da frequência cardíaca de hipertensos não betabloqueados. Por fim, o último artigo experimental, trata-se de um estudo piloto em formato de carta de pesquisa no qual se explora a hipótese de que a hipotensão pós-exercício de força prediz o efeito crônico do exercício sobre a pressão arterial de hipertensos. Os três manuscritos seguem incorporados ao documento em seu formato original, com introdução, objetivos, metodologia utilizada, discussão dos resultados, conclusões e referências bibliográficas correspondentes a cada estudo.

O documento está em consonância com o novo regimento interno do Programa de Pós-Graduação em Ciências do Movimento Humano, a partir da resolução 10/2014 do Comitê de Ética em Pesquisa (CEPE)/UFRGS. O projeto foi aprovado pelo CEPE/UFRGS (69373217.3.0000.5347), com o título “Efeitos do treinamento aeróbico e de força sobre respostas cardiovasculares, endoteliais, estresse oxidativo, e epigenéticas de indivíduos hipertensos de meia idade: um ensaio clínico randomizado”. Além disso, este trabalho está de acordo com a declaração de Helsinque, sendo devidamente registrado em uma base de dados internacionais de ensaios clínicos.

(<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03282942>).

2 INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) está intimamente relacionada à prevalência de doenças cardiovasculares, desempenhando papel crucial na fisiopatologia e progressão da aterosclerose (1). Atualmente, estima-se que aproximadamente um sétimo da população mundial esteja acometido por essa doença (1, 2), de modo que essa prevalência parece ser maior em países subdesenvolvidos (37,3%) frente a países desenvolvidos (22,9%). No Brasil, segundo dados mais recentes, a prevalência de HAS encontra-se ao redor de 30%, em sua maioria, indivíduos de meia idade em período produtivo (3).

Concomitante a HAS, a disfunção endotelial desempenha um papel sinérgico na progressão da doença aterosclerótica. De fato, ambos os processos confundem-se em sua gênese (4). Fatores de risco ambientais como obesidade, sedentarismo e maus hábitos alimentares, aceleram o curso da HAS levando a disfunção dos mecanismos de controle da pressão arterial (5). Recentemente, a participação de fatores inflamatórios na etiologia da HAS tem sido alvo de investigação, demonstrando estreita relação com o comprometimento da função endotelial (4, 6, 7).

Os mecanismos nas entrelinhas da instalação do processo inflamatório em resposta a HAS têm recebido atenção recentemente. Nesse sentido, citocinas pró-inflamatórias, como fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e proteína C-reativa (CRP), mostram estreita relação com a progressão da HAS (8-10). Outra importante classe de proteínas envolvidas no avanço do processo inflamatório na parede vascular são as quimiocinas, responsáveis pela quimiotaxia de monócitos e ativação de moléculas de agregação plaquetária, como a molécula de adesão vascular-1 (VCAM-1) e a molécula de adesão intravascular-1 (ICAM-1). Observa-se, em modelo animal, que a partir da inibição farmacológica dos receptores de TNF- α (11) bem como da quimiocina proteína quimioatratante de monócitos-1 (MCP-1) ocorre diminuição do processo inflamatório em conjunto com a redução dos níveis de pressóricos (12).

Neste contexto, a magnitude da inflamação amplifica a disfunção endotelial levando a progressão da doença aterosclerótica. A redução da biodisponibilidade do óxido nítrico (NO) possui papel central neste fenômeno. Adicionalmente, em um

ambiente pró-inflamatório, observa-se aumento na concentração de substâncias vasoconstritoras derivadas do endotélio como endotelina-1 (ET-1) e tromboxano (TXA₂), reduzindo a capacidade vasoativa do endotélio em resposta a estímulos hemodinâmicos. De fato, comprometimentos na vasodilatação mediada pelo fluxo (FMD) têm sido reportados em indivíduos hipertensos, configurando um fator de risco independente para eventos cardiovasculares futuros (13-15).

Paralelamente, o treinamento físico tem demonstrado eficiência clínica no controle e redução dos níveis pressóricos em indivíduos hipertensos, tornando-se uma importante ferramenta não farmacológica no manejo e tratamento da HAS (16-18). Ambos os tipos de treinamento, aeróbico (17) e de força (19), parecem reduzir a pressão arterial de repouso. Adicionalmente, uma relação inversa entre nível de atividade física e status inflamatório está bem documentada na literatura (20, 21). Reduções nas concentrações de TNF- α e CRP foram reportadas em resposta ao treinamento físico, no entanto não está claro como o tipo de treinamento repercute sobre o perfil inflamatório (21-23). Além disso, evidências demonstram melhora na função endotelial após intervenção crônica de exercício físico, tanto na vasodilatação mediada por fluxo quanto na biodisponibilidade de fatores vasodilatadores (24, 25). Contudo, o número e a qualidade de ensaios clínicos investigando a repercussão de diferentes tipos de treinamento sobre a função endotelial ainda é baixo.

Em um cenário no qual a HAS encontra-se estabelecida, inflamação e disfunção endotelial convergem em ciclo de retroalimentação, acelerando o processo aterosclerótico e conseqüentemente o risco cardiovascular. O treinamento físico surge como uma alternativa endossada pelos principais órgãos de promoção de saúde (26). Contudo, não está claro como os diferentes tipos de exercício, aeróbico e de força, modulam as respostas inflamatórias, endoteliais e autonômicas, como essas modulações se relacionam, e de que maneira repercutem sobre a pressão arterial, especialmente em indivíduos hipertensos.

Desta forma, o presente trabalho teve como objetivo investigar o efeito de diferentes tipos de treinamento físico, aeróbico e de força, sobre as adaptações inflamatórias, endoteliais e da pressão arterial de indivíduos hipertensos de meia idade.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA E FUNÇÃO ENDOTELIAL

A HAS está intimamente relacionada com a prevalência de doenças cardiovasculares desempenhando um papel crucial na fisiopatologia e progressão da doença aterosclerótica. Atualmente, estima-se que um bilhão de pessoas possuam diagnóstico de HAS, aproximadamente um sétimo da população mundial, de modo que essa prevalência parece ser maior em países subdesenvolvidos (37,3%) do que em países desenvolvidos (22,9%). No Brasil, segundo dados mais recentes, a prevalência de HAS encontra-se ao redor de 30%(1-3).

Nesse sentido, há um aumento exponencial no risco de eventos cardiovasculares na presença de níveis pressóricos acima de 115 e 75 mmHg de pressão arterial sistólica e diastólica respectivamente. De fato, elevações crônicas da ordem de 20 mmHg de pressão arterial sistólica (PAS) e 10 mmHg de pressão arterial diastólica (PAD) representam 100% de aumento no risco de evento cardiovascular (27).

A HAS é caracterizada por níveis elevados e sustentados de pressão arterial, estando relacionada a fatores de risco ambientais (idade, etnia, obesidade, ingestão de sal, álcool e sedentarismo) que funcionam como catalizadores dos efeitos deletérios da doença. A HAS é uma condição clínica, associada com alterações metabólicas, funcionais e estruturais do coração, encéfalo, rins e vasos sanguíneos. Esse contexto leva ao entendimento de como o risco para eventos cardiovasculares fatais e não fatais aumentam consideravelmente em pessoas com HAS diagnosticada (26, 28).

O tratamento da HAS inclui mudanças no estilo de vida do paciente. A atenção primária aos hábitos de vida visa combater fatores de risco associados a doenças cardiovasculares. De maneira geral, quando exposto cronicamente aos fatores agravantes, o indivíduo altera a resposta vasodilatadora do endotélio em função da perda progressiva de sua permeabilidade seletiva. Contudo, a disfunção endotelial relacionada à hipertensão não possui relação direta somente com a diminuição da biodisponibilidade de agentes relaxantes do endotélio (NO, fator

hiperpolarizante produzido pelo endotélio-EDHF e/ou prostaciclina), mas também com o tempo que o sujeito está hipertenso, e com o aumento da produção de fatores de contração do vaso (Endotelina-1, angiotensina II, tromboxano A2 e/ou ânion superóxido) (5, 29, 30).

No contexto da hipertensão e seus agravantes, fatores centrais e periféricos contribuem para o curso da doença. O sistema nervoso central (SNC) desempenha papel crucial na regulação da pressão arterial, nesse sentido, o aumento do tônus simpático está relacionado a ambos os componentes, regulando frequência cardíaca e tônus vascular (31). De fato, na presença da HAS tem sido demonstrada uma dessensibilização crônica dos receptores β -adrenérgicos, o que leva ao aumento do *drive* simpático. Por outro lado, a administração de fármacos antagonistas a este receptor demonstra redução dos níveis pressóricos (32).

A plasticidade neural configura a capacidade de o sistema nervoso adaptar-se a situações às quais o indivíduo está exposto cronicamente, na HAS este processo contribui para a adaptação dos receptores adrenérgicos a elevadas demandas de *drive* simpático. Recentemente, foi demonstrado em modelo animal que dietas com altas concentrações de sódio possuem papel central neste fenômeno. Adicionalmente, a sobrecarga progressiva imposta ao sistema renal retroalimenta a elevação dos níveis pressóricos via liberação de renina, levando ao quadro de hipertensão neurogênica (32, 33).

A relação entre sistema renal e hipertensão é bastante estreita, podendo a hipertensão arterial ser causa ou consequência de um quadro de insuficiência renal. Lesões microvasculares, associadas ou não a HAS, contribuem para a redução da taxa de filtração glomerular (34). Como resultante, observa-se a diminuição da excreção de sódio e/ou o aumento do volume plasmático. Ambas as situações contribuem para o agravamento da hipertensão bem como na patogênese da hipertrofia do miocárdio e insuficiência cardíaca (35). Além disso, uma série de agentes vasoconstritores é liberada neste cenário, contribuindo para o aumento da resistência vascular periférica. Salienta-se que a utilização de fármacos inibidores da enzima conversora de angiotensina visa reduzir esses efeitos deletérios, sendo estratégia primária no tratamento da HAS (1, 34, 35).

O somatório da resistência imposta pelos vasos sanguíneos ao débito cardíaco resulta na resistência vascular periférica (RVP). São diversos os fatores

que modulam a RVP, a biodisponibilidade de fatores vasoativos e a participação do SNC repercutem sobre essa regulação fina (31). Contudo, a massa corporal parece exercer papel fundamental neste processo (36). De fato, a prevalência de HAS em indivíduos obesos é maior comparada a indivíduos eutróficos (37). Independentemente das complicações que seguem a esteira da obesidade (inflamação crônica de baixo grau, resistência à insulina e dislipidemias) a redução da massa corporal repercute positivamente sobre a pressão arterial (38).

Em outra perspectiva, os fatores bioativos derivados do endotélio participam da regulação miogênica da pressão arterial. Nesse sentido NO, prostaciclina e fatores sinérgicos induzem o relaxamento dos vasos, levando a diminuição da resistência vascular periférica (13). Há consenso de que a molécula de NO possui caráter protetor no sistema vascular. Sua biodisponibilidade está associada à inibição da agregação plaquetária, processo inflamatório e progressão da doença aterosclerótica (39). No entanto, frente à HAS e seus agravantes, o cenário encontra-se em desequilíbrio, danos ao vaso, espécies reativas de oxigênio e mudanças no padrão de fluxo sanguíneo desencadeiam um processo onde a biodisponibilidade de fatores de contração do vaso (ET-1, TXA2 e angiotensina II) se sobrepõe aos fatores de relaxamento, dando início ao processo aterosclerótico (40).

Alterações no fluxo sanguíneo contribuem para redução da biodisponibilidade do NO o que pode permear a interrelação entre HAS e disfunção endotelial (6). Foi demonstrado que a redução do fluxo sanguíneo periférico leva a diminuição da vasodilatação local dependente do endotélio, ao passo que a manutenção do fluxo sanguíneo, previne tais efeitos. Nesse sentido, é possível inferir que o comprometimento da função endotelial no sedentarismo possui relação estreita com a redução do fluxo sanguíneo (41). Por outro lado, o estilo de vida ativo pode manter um padrão frequente de estímulo hemodinâmico, podendo contribuir restaurando a resposta vasodilatadora dependente do endotélio e/ou prevenindo futuras perdas. Ao encontro desse contexto a manutenção da vasodilatação dependente do endotélio configura um fator protetor independente para eventos cardiovasculares.

3.1.1 Função Endotelial e Fatores Vasoativos

Responsável pela distribuição do sangue, o sistema vascular promove a integração dos tecidos do organismo através de artérias, veias e capilares. Estruturalmente, as artérias e veias são compostas por tecido conjuntivo, células do músculo liso vascular (CMLV) e mais internamente o endotélio, enquanto os capilares são formados apenas por tecido endotelial (31). Localizado estrategicamente na parede dos vasos sanguíneos o endotélio é capaz de mediar às funções vasculares liberando fatores ativos que atuam local e sistemicamente. O endotélio vascular é reconhecidamente o maior órgão autócrino, parácrino e endócrino do organismo. Recobrimo uma área de 700 m² e pesando em torno de 1,5 kg ele é capaz de modular o tônus vascular, a agregação plaquetária, adesão de monócitos, resposta inflamatória, trombogênese, proliferação celular e o metabolismo lipídico (31, 42).

A organização do endotélio, através da distribuição laminar de suas células, forma uma extensa rede de comunicação celular funcionando como um grande sensor biológico regulado por mecanorreceptores e quimiorreceptores capazes de responder a qualquer alteração hemodinâmica (4,5). Em 1980, Furchgott e Zawadzki (38) foram pioneiros ao demonstrar que o relaxamento da aorta de coelhos em resposta à acetilcolina era dependente da presença de células endoteliais intactas. As evidências sugeriam a liberação de um fator vasoativo que mediava este efeito. Na mesma década este fator vasoativo inicialmente chamado de EDRF (*endothelium derived relaxing factor*) foi identificado como NO, uma molécula gasosa responsável pelo relaxamento das CMLV (43).

O endotélio medeia vasodilatação, respondendo a estímulos como o aumento do fluxo sanguíneo, hipóxia e hiperemia, liberando o NO e fatores sinérgicos como a prostaciclina e o fator EDHF (44). Contudo, fatores vasoconstritores liberados pelo endotélio possuem papel fundamental na regulação do tônus vascular (45). A vasoconstrição é mediada por agentes como a ET-1, angiotensina II e o TXA₂ em resposta a estímulos como hipóxia, isquemia tecidual e alterações no *shear stress* (estresse mecânico gerado pelo atrito do sangue com o endotélio) (44, 45). Os processos de vasodilatação e vasoconstrição são fundamentais para manutenção da

reatividade vascular e ocorrem paralelamente, permitindo assim ajustes finos no direcionamento do débito cardíaco (31).

Agressões químicas, mecânicas ou metabólicas ao vaso podem levar à disfunção endotelial e, conseqüentemente, ao comprometimento da reatividade vascular. O termo disfunção endotelial diz respeito a alterações na vasodilatação dependente do endotélio e ocorre quando fatores vasoconstritores se sobrepõem a fatores vasodilatadores, diminuindo a biodisponibilidade do NO. A resposta vascular a este desequilíbrio envolve a interação de diversos grupos celulares como monócitos, linfócitos T, plaquetas e células musculares lisas vasculares, dando início a uma série de eventos que culminam, no longo prazo, com a formação da placa aterosclerótica (15).

Aproximadamente 70% dos casos de infarto, ou morte súbita, relacionada à doenças cardiovasculares em indivíduos assintomáticos devem-se à ruptura da placa aterosclerótica (46). A lesão do endotélio tem participação central na patogênese da aterosclerose, deflagrando uma resposta inflamatória que é responsável pela formação e instabilização da placa aterosclerótica, influenciando diretamente o curso clínico de doenças cardiovasculares, como hipertensão arterial e insuficiência cardíaca (15, 46).

O estudo do comportamento endotelial frente a diferentes intervenções é necessário para que possamos compreender e manejar estratégias ateroprotetoras. O NO é considerado o mais potente vasodilatador endógeno com propriedades antiaterogênicas capaz de promover a estabilização da placa aterosclerótica, inibição do crescimento e proliferação celular, da adesão plaquetária e leucocitária além de apresentar propriedades antitrombóticas e fibrinolíticas. Desta forma estratégias não medicamentosas que aumentem sua biodisponibilidade são fundamentais na promoção da saúde pública (39).

Nesse sentido, a vasodilatação mediada pelo fluxo (FMD) representa uma alternativa eficiente e não invasiva para mensuração da função endotelial. Proposta por Celermajer et al, (1992) a FMD consiste na análise por imagem da capacidade de uma artéria dilatar em resposta a hiperemia reativa induzida por hipóxia através de um manguito flexível. As diretrizes atuais propõem que as imagens devem ser acessadas através de um ultrassom de alta resolução com transdutor de 7 a 12-MHZ acoplado. Propõem ainda que a análise da dilatação deve ser realizada através

de um software de detecção automática das paredes artérias para minimizar o viés avaliador dependente (47, 48).

Conceitualmente o acesso à FMD parte do princípio de que exposto ao aumento do fluxo sanguíneo, o endotélio através de alteração no metabolismo do cálcio, ativa e sintase endotelial do NO (eNOS) convertendo arginina em L-citrulina e liberando o NO. O NO uma vez biodisponível promove o relaxamento das CMLV. De fato já foi demonstrado que administração do inibidor eNOS a FMD não ocorre, evidenciando que este processo é NO dependente (13).

Além disso, a FMD tem mostrado um importante poder de predição para eventos cardiovasculares, independente de fatores de risco associados. Este fato tem sido atribuído ao mecanismo de ruptura da placa aterosclerótica se mostrar diferente dos mecanismos de progressão. Fatores como proteínas inflamatórias de fase aguda, remodelação do endotélio e formação de nodos calcificados parecem repercutir mais contundentemente ao processo do que os fatores de risco tradicionais(13, 47, 48).

3.2 PROCESSO INFLAMATÓRIO E PROGRESSÃO DA DOENÇA ATEROSCLERÓTICA

O processo inflamatório consiste em uma resposta de defesa a situações de lesão ou infecção, esta resposta envolve a identificação do tecido lesado pelo sistema imune, recrutamento de leucócitos para área afetada, eliminação de um possível agente lesivo e reparo do local da lesão inicial. Este processo demanda interações entre células de superfície, matriz extracelular e mediadores pró-inflamatórios. A resposta inflamatória em excesso, pode levar a efeitos deletérios e contribuir para o surgimento de doenças crônicas como a aterosclerose (6, 8).

Nesse sentido, a CRP é uma proteína inflamatória de fase aguda que está envolvida nas respostas inatas do sistema imune, possuindo um papel de ativação do processo de fagocitose. A CRP estimula monócitos a liberar citocinas pró-inflamatórias como a interleucina-6 (IL-6), interleucina 1 beta (IL-1 β) e o TNF- α , bem como o endotélio a liberar moléculas de adesão como a VCAM-1 e ICAM-1. De fato, a CRP é considerada o marcador inflamatório que possui a maior associação com a

HAS. Nesse sentido, foi demonstrado que pacientes hipertensos possuem níveis de CRP elevados independentemente de sexo e idade (8, 9, 49).

A inflamação sistêmica de baixo grau pode ser definida como um aumento de duas ou três vezes na concentração plasmática de citocinas pró-inflamatórias e proteínas de fase aguda. Nesse sentido, pacientes normotensos possuem níveis mais baixos de inflamação em relação a hipertensos. O que vai ao encontro do raciocínio de que o processo inflamatório precede a HAS. Esse contexto permeia a gênese do processo aterosclerótico, abaixo uma abordagem etiológica da doença aterosclerótica contextualiza a progressão da doença e o papel do processo inflamatório (10, 50).

Derivada do grego as palavras atero, que significa caldo ou pasta, e esclerose que corresponde a endurecimento, originam o termo aterosclerose, correspondente a uma doença vascular progressiva, multifatorial resultante de uma série de alterações celulares que em longo prazo resultam no acúmulo de lipídeos, processo inflamatório e elementos fibrosos na parede vascular (51). Nesta esteira, as doenças cardiovasculares representam a maior causa de mortalidade na sociedade moderna, das quais 70% dos eventos cardiovasculares agudos como infarto agudo do miocárdio (IAM) e acidente vascular cerebral (AVC) estão associados à ruptura da placa aterosclerótica (52).

Dados epidemiológicos revelam que mais de sete milhões de pessoas vêm a óbito em decorrência de doenças cardiovasculares anualmente (52). Cerca de 70% dos eventos cardiovasculares estão relacionados a ruptura de placa aterosclerótica. Neste sentido, a probabilidade para desenvolvimento da aterosclerose aumenta exponencialmente na presença dos fatores de risco estabelecidos (46). Com relação aos fatores de risco pode-se estratificá-los como fatores de risco modificáveis e não modificáveis. Fatores como o sexo, histórico familiar e a idade são classificados como não modificáveis, pois independentemente de estímulos externos estão relacionados positivamente as doenças cardiovasculares. Por outro lado, fatores como obesidade, fumo, sedentarismo e alimentação desregrada classificam-se como modificáveis, são passíveis a modificações a partir do estilo de vida (53)

Na presença dos fatores de risco supracitados, mudanças no perfil lipídico, como a elevação da trigliceridemia e dos níveis das lipoproteínas de baixa densidade (LDL), tornam-se mais suscetíveis. Outras importantes mudanças são a

elevação da glicemia e a produção de espécies reativas de oxigênio (EROS). Estes eventos promovem alterações na estrutura física e química do sangue e expõem o endotélio vascular a um ambiente altamente lesivo induzindo-o à disfunção (15, 54).

Como abordado anteriormente, o termo disfunção endotelial diz respeito a alterações na vasodilatação dependente do endotélio e ocorre quando fatores vasoconstritores se sobrepõem a fatores vasodilatadores, diminuindo a biodisponibilidade do NO. A resposta vascular a este desequilíbrio envolve a interação de diversos grupos celulares como monócitos, linfócitos T, plaquetas e células musculares lisas vasculares, dando início a uma série de eventos que culminam, em longo prazo, com a formação da placa aterosclerótica (15, 44).

De maneira geral, grande parte dos eventos cardiovasculares decorrentes do processo aterosclerótico manifesta-se na meia idade. No entanto, a gênese da doença aterosclerótica parece ocorrer já nas primeiras fases da vida. O aparecimento de estrias gordurosas no endotélio aórtico, fase inicial da doença aterosclerótica, pode ser encontrado já na primeira infância, enquanto nas artérias carótidas já são detectáveis a partir da adolescência. Esta manifestação precoce da doença tem sido atribuída à exposição dos pais aos fatores de risco durante a gestação e nos primeiros anos de vida da criança (53).

A aterosclerose é um processo sistêmico, crônico e progressivo que envolve a integração de diversos processos moleculares deflagrando uma resposta inflamatória e fibroproliferativa. Neste sentido, a alteração da função endotelial se manifesta como evento precursor à doença aterosclerótica. Comprometimentos nas funções do endotélio levam a disfunção endotelial, uma vez disfuncional o endotélio modula positivamente a expressão de citocinas e moléculas de adesão designadas para interagir com leucócitos e plaquetas, desencadeando mecanismos inflamatórios direcionados a tecidos alvos (7, 8).

As lesões iniciais ao endotélio ocorrem principalmente em locais onde há alteração do fluxo sanguíneo laminar como bifurcações arteriais em vasos de resistência, tais alterações no *shear stress* são estímulos agonistas para a diminuição na bioatividade do NO. Nesse sentido, baixos níveis de NO diminuem a permeabilidade seletiva do endotélio aumentando a suscetibilidade a infiltração de lipoproteínas e demais componentes sanguíneos na camada subendotelial. Em

ordem, estas são as manifestações precursoras na formação da placa aterosclerótica (55)

A oxidação das lipoproteínas de baixa densidade representa um evento chave na formação das estrias gordurosas que dão origem a placa aterosclerótica. Simultaneamente a infiltração da LDL ao espaço subendotelial leucócitos (linfócitos T e monócitos) se depositam sob o endotélio e devido a baixa biodisponibilidade de NO acabam infiltrando-se na camada íntima, diferenciando-se então em macrófagos. Este processo de infiltração de leucócitos é mediado por moléculas de adesão expressas pelas células endoteliais. Entre as moléculas de adesão destacam-se a ICAM-1 e VCAM-1, ELAM-1 (*endothelial leukocyte adhesion molecule*) e a molécula de adesão de fase aguda (*E-selectina*) (56). Tais moléculas tem sua concentração aumentada na presença da disfunção endotelial e parecem ser reguladas pela ação de citocinas igualmente sintetizadas pelo endotélio vascular. Entre as quais podemos salientar as interleucinas 1, 4 e 6 (IL-1, IL2 e IL-6) além do TNF- α , interferon gama (IFN- γ) e TXA2 (50, 56)

Cronologicamente a infiltração de leucócitos e da LDL ocorre paralelamente, nesse sentido, é importante compreender que a oxidação das moléculas LDL depende, em certo nível, da infiltração de leucócitos. Esse fenômeno está relacionado à produção de espécies reativas de O₂ (EROS). Uma pequena quantidade de EROS é produzida pelas células endoteliais, no entanto monócitos diferenciados em macrófagos também produzem EROS amplificando a oxidação da molécula de LDL. A oxidação da lipoproteína ocorre progressivamente, ou seja: tanto seu componente lipídico quanto o componente proteico são oxidados (40, 57).

A partir da oxidação da molécula de LDL há atração de macrófagos através de receptores de superfície acetilados e CD-36 nas células imunes. Como resultante dessa sinalização ocorre a incorporação da lipoproteína oxidada por parte do macrófago. No entanto, os receptores acetilados não parecem ser regulados pelo conteúdo de colesterol intracelular, isso devido a grande quantidade de moléculas de LDL oxidada (LDL-ox) englobadas pelos macrófagos. Como resultante os macrófagos acabam se tornando ricos em conteúdo lipídico, denominados então de células espumosas e em grande quantidade compõem as estrias gordurosas, fase inicial da aterosclerose (57, 58).

A constante diferenciação de monócitos em macrófagos pelo processo de diapedese retroalimenta o avanço da aterosclerose, nesse cenário aterogênico a MCP-1 representa um potente agente quimiotático. Neste sentido ocorre uma amplificação dos processos acima citados, ocorrendo mais oxidação de lipoproteínas, mais fagocitose por parte dos macrófagos, formação de células espumosas e conseqüentemente mais atração de monócitos pela produção de MCP-1. Além da produção da MCP-1 a LDL-ox também produz a IL-1 estimulando a atividade das moléculas de adesão facilitando a deposição de substâncias no endotélio (59, 60).

Ao passo que a disfunção endotelial avança a perda progressiva da reatividade vascular implica na proliferação das células do músculo liso vascular (CMLV). A migração das CMLV oriundas da camada média para o espaço subendotelial é de grande importância na evolução da doença. Ao migrarem, as CMLV proliferam e produzem fatores crescimento, citocinas e matriz extracelular. Esta última concede a placa já estabelecida uma capa fibrosa composta de colágeno e outros elementos fibrosos que representam o maior volume no ateroma. Este cenário retrata um estágio avançado da doença aterosclerótica, onde a placa já caracteriza lesões estruturais ao endotélio. Neste estágio é possível identificar alterações hemodinâmicas locais devido à progressiva diminuição da luz do vaso acometido (40, 57, 59).

Na iminência da obstrução da luz do vaso complicações trombóticas são observadas em decorrência da erosão de placas maduras. Estas apresentam como elementos estruturais a presença de um núcleo lipídico e mais externamente uma placa fibrosa. Núcleos lipídicos de baixa densidade acabam emergindo a luz do vaso através de erosões, o conteúdo lipídico possui caráter altamente aterogênico formando, ao emergir, micro trombos com elevada agregação (40).

A instabilização da placa seguida da exposição do núcleo lipídico caracteriza o ultimo estágio da doença, sendo responsável por grande parte dos eventos cardiovasculares agudos. O principal fator resultante na erosão da placa é a degradação da capa fibrosa decorrente da ação de macrófagos. As moléculas de adesão novamente desempenham papel crucial na atração de monócitos, que por meio de fagocitose e secreção de metaloproteinases degradam a camada externa, resultando no evento trombótico (40, 52).

O processo de evolução da placa aterosclerótica depende da interação de fatores de risco que resultam em um ambiente deletério, caracterizado pela disfunção endotelial. Cronologicamente o AHA (*American Heart Association*) classifica a doença em seis estágios onde o nível de acúmulo de lipídeos determina a extensão da lesão. 1) disfunção endotelial; 2) penetração de LDL e leucócitos; 3) oxidação do LDL; 4) formação de células espumosas; 5) migração e proliferação das CMLV; 6) Lesão estrutural do endotélio com ocorrência de eventos trombóticos (61).

Interações complexas entre diversos componentes são necessários para proporcionar os eventos na evolução da aterosclerose, a diminuição na biodisponibilidade do NO exerce papel central na gênese da doença enquanto o processo inflamatório crônico e a formação EROS implicam no desenvolvimento da placa. A exposição aos fatores de risco determina a magnitude das respostas anteriormente descritas, portanto, o principal agravante da doença.

Cabe ressaltar que a disfunção endotelial tem se mostrado um importante meio para avaliação clínica da aterosclerose, aumentos na ordem de 1% na vasodilatação mediada pelo fluxo parecem estar relacionados à diminuição de 13% no risco de eventos cardiovasculares futuros. A correção dos fatores de risco leva a uma melhora na função endotelial, tanto de indivíduos assintomáticos como naqueles com doença cardiovascular já estabelecida. Nesse sentido, as estratégias de prevenção e tratamento da aterosclerose estão associadas a manutenção e melhora da função endotelial.

3.3 HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA, PROCESSO INFLAMATÓRIO E TREINAMENTO FÍSICO

O treinamento físico configura uma intervenção não farmacológica capaz de promover importantes respostas e adaptações fisiológicas que contribuem para o tratamento da HAS. Estes conjuntos de modificações agudas e crônicas repercutem sobre os processos oxidativos e inflamatórios, desencadeando uma série de eventos que são sumarizados neste tópico.

O exercício físico regular promove aumentos crônicos no fluxo sanguíneo que resultam no contínuo influxo de Ca^{2+} intracelular induzindo um estímulo constante

para a ativação da eNOS. Por outro lado, o aumento do fluxo sanguíneo promove também a maior produção EROs, principalmente pela ativação do complexo nicotinamina adenina dinucleotídeo fosfato oxidase (NAD (P)H oxidase). A ativação deste complexo aumenta a formação do radical superóxido (O⁻) que reage com o NO formando peroxinitrito (ONOO⁻); em situações patológicas este processo torna-se extremamente deletério ao sistema cardiovascular. Contudo durante o exercício há um aumento da atividade da enzima SOD que catalisa o O⁻ em H₂O₂ e água, aumentando a bioatividade do NO (62).

Desta forma, observa-se que curtos períodos de treinamento estão associados a aumentos na vasodilatação dependente do endotélio devido à maior biodisponibilidade do NO. Por outro lado, curiosamente o exercício realizado por longos períodos não aumenta a vasodilatação e biodisponibilidade de NO. Este efeito ocorre devido a adaptações no calibre dos vasos e reduções na tensão de cisalhamento, diminuindo a ativação da enzima eNOS nesta população (63, 64).

Melhoras significativas na função do endotélio vascular em decorrência do exercício se dão principalmente devido as modulações benéficas no perfil lipídico, sensibilidade à insulina, na pressão arterial e na composição corporal de seus praticantes (65). Tais adaptações repercutem positivamente sobre os fatores de risco cardiovascular reduzindo a probabilidade de eventos clínicos futuros. A diminuição dos níveis de triglicerídeos e glicose repercute sobre a composição do sangue reduzindo a resistência vascular periférica bem como a viscosidade sanguínea, esses eventos permitem o restabelecimento das funções do endotélio vascular deflagrando um efeito cardioprotetor do exercício relacionado à maior bioatividade de substâncias vasoativas secretadas pelo endotélio (16, 54, 65).

No contexto da hipertensão o treinamento físico é uma intervenção não medicamentosa que influencia de maneira direta e indireta na fisiopatologia da doença. Um dos principais aspectos da exposição crônica ao exercício está na redução da pressão arterial. Por isso, investigações envolvendo as variáveis do treinamento, tais como, intensidade, duração, intervalos de descanso, tipos de exercício e métodos de treinamento são importantes para compreender os mecanismos envolvidos nessas adaptações (16).

A resposta aguda da pressão arterial ao treinamento físico consiste na redução dos níveis pressóricos abaixo do nível inicial previamente a sessão. Este

fenômeno tem sido estudado e documentado na literatura como resposta hipotensora pós-exercício. Diferentes trabalhos demonstram que a magnitude desta resposta pode variar em relação ao volume, intensidade e tipo de exercício. No trabalho de Forjaz et al. (2004), foi demonstrado que sujeitos normotensos expostos a 45 minutos de exercício contínuo em cicloergômetro em intensidade de 30%, 50% e 70% do VO_{2pico} (consumo máximo de oxigênio atingido antes de haver estabilização da quantidade de oxigênio captado), apresentaram um efeito hipotensor maior e mais duradouro em intensidade mais elevadas de exercício, sendo a maior magnitude quando os sujeitos realizaram 70% do VO_{2pico} . Contudo não foi observada hipotensão após intensidade de 30% do VO_{2pico} (66).

O tipo de exercício também parece repercutir sobre o efeito hipotensor, no estudo de Moraes et al. (2007) uma amostra de sujeitos sedentários foi exposta a um protocolo de exercícios com pesos, (7 exercícios) em circuito, no qual apresentaram uma redução da pressão arterial e da pressão arterial média (67). Contudo, o trabalho de revisão de Anunciação e Polito (2011) sugere mais trabalhos aplicando o treinamento de força em sujeitos hipertensos devido à escassez de um modelo de prescrição de exercícios com pesos associado a um maior efeito hipotensor significativo (68).

Fisiologicamente, o efeito hipotensor após a realização de uma sessão de exercício parece estar relacionado à interação de componentes regulatórios da pressão arterial. Nesse sentido, observa-se uma redução do débito cardíaco proporcionada pela diminuição da resistência vascular periférica, devido à vasodilatação exercício-induzida, e consequente redução do retorno venoso e volume sistólico. O resultante destes fenômenos configura uma redução da pressão arterial não compensada pelo SNC. Adicionalmente, a magnitude desta resposta parece ser maior em resposta ao treinamento aeróbico, frente ao treinamento com pesos ou combinado (69).

Recentemente, uma associação positiva foi demonstrada entre a hipotensão pós-exercício e os efeitos de longo prazo do treinamento físico na pressão arterial. Desta forma, sugere-se que a hipotensão pós-exercício seja um preditor das alterações crônicas da pressão arterial em resposta ao treinamento físico. No entanto, as evidências a respeito dessa relação são baseadas principalmente no treinamento aeróbico, enquanto o treinamento de força permanece pouco estudado.

Além disso, faltam dados demonstrando o efeito mencionado em hipertensos de meia-idade tratados, os quais geralmente são assintomáticos (69,72).

A repercussão do treinamento físico sobre a pressão arterial de repouso, também é constante alvo de investigação, em uma revisão sistemática com metanálise, demonstrou-se que tanto o treinamento aeróbio, de força e isométrico diminuem a pressão arterial sistólica e diastólica, enquanto que o exercício combinado diminui somente a pressão arterial diastólica. Contudo, o poder prognóstico dos resultados ainda é pequeno devido à baixa qualidade de ensaios clínicos, principalmente em indivíduos hipertensos (16).

O efeito do treinamento aeróbio na hipertensão está associado ao aprimoramento de algumas variáveis cardiovasculares e fatores de risco cardiovascular como, aumento do débito cardíaco, melhora da função endotelial, diminuição da atividade simpática, diminuição da pressão arterial de repouso, e controle da massa corporal (70). Por outro lado, o treinamento de força parece promover poucas modificações na função vascular quando comparado com o treinamento aeróbio. Contudo, existem algumas variáveis que os estudos divergem em seus resultados, como, a pressão arterial e frequência cardíaca de repouso onde alguns trabalhos apresentam modulações positivas e outros não. Desta forma, alguns autores sugerem combinar os treinamentos em função das adaptações musculoesqueléticas que o treinamento de força promove (16, 69).

Como anteriormente abordado, a hipertensão envolve a instalação de sinalizações inflamatórias em um ambiente deletério ao sistema cardiovascular. O treinamento físico atua como fator de atenuação deste processo através da redução dos fatores de risco ambientais. Observa-se em resposta a uma sessão de exercício o aumento de marcadores inflamatórios de fase aguda, relativos ao processo de adaptação alusivo a quebra da homeostase. Nesse sentido, após uma sessão de exercício, a resposta inflamatória aguda envolve o aumento na secreção de CRP, ceruloplasmina, fibrinogênio e interleucina-6 (IL-6) (20, 21).

Por outro lado, cronicamente o exercício físico parece exercer papel anti-inflamatório. Foram reportadas reduções nos níveis de TNF- α após intervenção de treinamento físico aeróbico, contudo é importante observar que estes resultados são associados à redução da gordura corporal em conjunto. O tecido adiposo exerce controle importante sobre a síntese de TNF- α , e suas concentrações encontram-se

elevadas em indivíduos obesos. Aumentos nas concentrações de TNF- α , bem como de CRP, reduzem a bioatividade de NO devido à inibição da expressão da sintase endotelial do NO, ao passo que a inibição do receptor de TNF- α parece reverter este efeito (20-22).

Por outro lado, o exercício físico promove aumento na secreção de IL-6 pelo músculo esquelético, uma citocina que parece agir tanto de maneira anti-inflamatória quanto pró-inflamatória. Efeitos inibitórios sobre a ação da TNF- α são atribuídos a IL-6, bem como o aumento da liberação de citocinas anti-inflamatórias como a interleucina-10 (IL-10). Contudo a IL-6 é secretada por outros tecidos, como tecido adiposo e endotélio, podendo exercer papel inflamatório ou anti-inflamatório de acordo com o tecido pelo qual é secretada. Neste sentido, a determinação dos níveis plasmáticos de IL-6 pode ser controversa, uma vez que não há como constatar sua origem (71).

Além disso, é amplamente aceito que a atividade física regular induz adaptações no SNC que alteram as variáveis cardiovasculares em repouso. O treinamento físico tem demonstrado reduzir a pressão arterial e melhorar a função autonômica na hipertensão, através do predomínio do componente autonômico vagal sobre a atividade nervosa simpática (73). Alguns estudos utilizaram os índices de variabilidade da frequência cardíaca como uma medida simples, não invasiva e promissora da atividade autonômica em resposta ao exercício. Cornelissen, e Verheyden (74) demonstraram que o treinamento aeróbico reduz a pressão arterial em hipertensos, por meio da melhora da variabilidade da frequência cardíaca pela retirada simpática. No entanto, protocolos de exercícios agudos sugerem que o exercício de força não promove ganhos na atividade autonômica (75) e apenas o treinamento aeróbico parece ser eficaz na promoção desses benefícios (74,76).

De maneira geral, a repercussão do treinamento físico sobre a hipertensão, função endotelial e o processo inflamatório depende de fatores inter-relacionados em sua origem, podendo assumir ou não relação de causa consequência. A prevenção dos fatores de risco a partir da mudança do comportamento sedentário parece surtir algum efeito clínico, contudo o entendimento fisiológico destes fenômenos ainda é alvo de investigação. Adicionalmente, não está claro o efeito de diferentes tipos de treinamento sobre este quadro, especialmente em indivíduos sedentários.

4. APRESENTAÇÃO DOS ARTIGOS

4.1 ARTIGO 1: *Effect of aerobic and resistance exercise training on inflammation, endothelial function and ambulatory blood pressure in middle-aged hypertensive patients*

Artigo aceito para publicação no periódico *Journal of Hypertension*

4.2 ARTIGO 2: *Effects of aerobic and resistance training on autonomic function and cardiovascular outcomes in middle-aged treated hypertensive individuals*

Manuscrito submetido ao periódico *Journal of Human Hypertension*

4.3 ARTIGO 3: *Post-exercise hypotension predicts the chronic effects of resistance training in middle-aged hypertensives blood pressure: a pilot study*

Manuscrito submetido ao periódico *Hypertension Research*

5. CONCLUSÕES GERAIS

De forma geral, os resultados dos trabalhos originais apresentados nesta tese endossam os benefícios do treinamento físico na hipertensão. Ambas as estratégias utilizadas como intervenção não farmacológica, treinamento aeróbico e treinamento de força, mostraram-se eficientes na redução da pressão arterial da amostra, mesmo com os níveis pressóricos controlados devido à medicação. Além disso, foi possível observar uma melhora concomitante de fatores inflamatórios, endoteliais, autonômicos e metabólicos que promovem um ambiente cardioprotetor, reduzindo o risco de eventos futuros.

No ensaio clínico randomizado controlado, primeiro artigo apresentado neste documento, observa-se o efeito adicional do exercício aeróbico sobre a inflamação em relação ao treinamento de força. Embora esta seja uma importante vantagem sobre o treinamento de força, concernente à fisiopatologia de doenças crônicas degenerativas, é necessário pontuar que as estratégias de treinamento foram similares ao promover a redução da pressão arterial de 24-h e melhorar a função endotelial. Portanto, cabe enfatizar que a estratégia de treinamento de força adotada, evitando a falha concêntrica ao final dos exercícios, deve ser incorporada a um programa de treinamento visando à redução da pressão arterial.

O segundo artigo original traz uma análise secundária da amostra. Este trabalho apresenta como principal desfecho a variabilidade da frequência cardíaca, portanto, os indivíduos que faziam utilização de medicamentos betabloqueadores foram excluídos da análise. Além disso, a composição corporal foi incluída como desfecho secundário, avaliada através de dobras cutâneas. Ao encontro do ensaio clínico randomizado, observa-se que apenas o treinamento aeróbico foi capaz de reduzir os índices da variabilidade da frequência cardíaca relacionados a atividade simpática, a concentração de proteína C-reativa e o percentual de gordura da amostra. Sugere-se, a partir desses resultados, a existência de um *crosstalk* entre o tecido adiposo e atividade simpática, hipótese que precisa ser confirmada em estudos futuros.

NO estudo piloto, realizado com um pequeno tamanho amostral, foi possível confirmar a hipótese de que o efeito hipotensor de uma sessão de exercício é capaz de inferir os efeitos crônicos do treinamento sobre a pressão arterial. Embora este estudo tenha limitações importantes, como estudo piloto, as perspectivas para investigações em maior escala partir destes resultados preliminares são promissoras.

6. LIMITAÇÕES E PERSPECTIVAS FUTURAS

Algumas limitações precisam ser pontuadas no presente estudo. Primeiramente, a ausência de um controle dietético ao longo da intervenção representa um fator interveniente nos resultados apresentados. Além disso, o tamanho amostral é relativamente pequeno nos estudos conduzidos. Por fim, a mensuração da composição corporal através um método mais robusto como a absorptometria de raio-X de dupla energia (DEXA) forneceria um indicador importante de saúde cardiovascular e do efeito do exercício. Uma vez que as limitações são apresentadas, cabe ressaltar que o tamanho amostral foi suficiente para promover efeitos clínicos significativos nos principais desfechos avaliados. Com relação ao controle dietético, para minimizar os efeitos de interferência, os voluntários foram orientados a manter seus hábitos alimentares ao longo da intervenção. No entanto, estudos futuros devem sanar estas limitações.

Considerando a elevada prevalência da hipertensão arterial, e os altos custos despendidos com as consequências desta doença, a melhor compreensão dos efeitos do exercício sobre a fisiopatologia da hipertensão representa uma importante ferramenta para o melhor manejo de estratégias mais eficientes. Os trabalhos apresentados nesta tese agregam evidências importantes na literatura especializada, além de sinalizar perspectivas futuras na linha de investigação em exercício físico, treinamento e hipertensão. Neste sentido, a partir da análise dos dados publicados e da literatura disponível, algumas proposições de projetos futuros estão expostas abaixo.

- a. Avaliar os efeitos do exercício e do treinamento de força com componente isométrico sobre a pressão arterial e desfechos cardiometabólicos de indivíduos hipertensos.
- b. Investigar os efeitos de diferentes tipos de exercício físico associado ou não ao bloqueio farmacológico de receptores de agentes vasoconstritores.
- c. Investigar a diferença entre sexos na resposta da pressão arterial ao exercício e ao treinamento de força, aeróbico e intervalado de alta intensidade.

- d. Avaliar o efeito diferentes tipos de exercício, pareados por gasto energético, sobre a pressão arterial e desfechos cardiometabólicos de indivíduos hipertensos.
- e. Aprimorar as técnicas de medida da atividade simpática, na perspectiva de investigar o efeito do exercício e do treinamento sobre sua atividade em indivíduos hipertensos.

7 REFERÊNCIAS

1. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jr., et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA*. 2003;289(19):2560-72. Epub 2003/05/16.
2. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet*. 2005;365(9455):217-23. Epub 2005/01/18.
3. Picon RV, Fuchs FD, Moreira LB, Riegel G, Fuchs SC. Trends in prevalence of hypertension in Brazil: a systematic review with meta-analysis. *PLoS One*. 2012;7(10):e48255. Epub 2012/11/03.
4. Lara Fernandes J, Serrano CV, Jr., Toledo F, Hunziker MF, Zamperini A, Teo FH, et al. Acute and chronic effects of exercise on inflammatory markers and B-type natriuretic peptide in patients with coronary artery disease. *Clin Res Cardiol*. 2011;100(1):77-84. Epub 2010/09/14.
5. Jung C, Fischer N, Fritzenwanger M, Thude H, Ferrari M, Fabris M, et al. Endothelial progenitor cells in adolescents: impact of overweight, age, smoking, sport and cytokines in younger age. *Clin Res Cardiol*. 2009;98(3):179-88. Epub 2008/11/27.
6. Bartoloni E, Alunno A, Valentini V, Luccioli F, Valentini E, La Paglia G, et al. Role of Inflammatory Diseases in Hypertension. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2017;24(4):353-61. Epub 2017/06/10.
7. Grandl G, Wolfrum C. Hemostasis, endothelial stress, inflammation, and the metabolic syndrome. *Semin Immunopathol*. 2018;40(2):215-24. Epub 2017/12/07.
8. De Miguel C, Rudemiller NP, Abais JM, Mattson DL. Inflammation and hypertension: new understandings and potential therapeutic targets. *Curr Hypertens Rep*. 2015;17(1):507. Epub 2014/11/30.
9. Bautista LE, Atwood JE, O'Malley PG, Taylor AJ. Association between C-reactive protein and hypertension in healthy middle-aged men and women. *Coron Artery Dis*. 2004;15(6):331-6. Epub 2004/09/04.
10. Chrysohoou C, Pitsavos C, Panagiotakos DB, Skoumas J, Stefanadis C. Association between prehypertension status and inflammatory markers related to atherosclerotic disease: The ATTICA Study. *Am J Hypertens*. 2004;17(7):568-73. Epub 2004/07/06.
11. Dai Q, Xu M, Yao M, Sun B. Angiotensin AT1 receptor antagonists exert anti-inflammatory effects in spontaneously hypertensive rats. *Br J Pharmacol*. 2007;152(7):1042-8. Epub 2007/10/09.
12. Koyanagi M, Egashira K, Kitamoto S, Ni W, Shimokawa H, Takeya M, et al. Role of monocyte chemoattractant protein-1 in cardiovascular remodeling induced by chronic blockade of nitric oxide synthesis. *Circulation*. 2000;102(18):2243-8. Epub 2000/11/01.
13. Green DJ, Jones H, Thijssen D, Cable NT, Atkinson G. Flow-mediated dilation and cardiovascular event prediction: does nitric oxide matter? *Hypertension*. 2011;57(3):363-9. Epub 2011/01/26.

14. Muiesan ML, Salvetti M, Paini A, Monteduro C, Galbassini G, Poisa P, et al. Prognostic role of flow-mediated dilatation of the brachial artery in hypertensive patients. *J Hypertens*. 2008;26(8):1612-8. Epub 2008/07/16.
15. Konukoglu D, Uzun H. Endothelial Dysfunction and Hypertension. *Adv Exp Med Biol*. 2017;956:511-40. Epub 2016/12/31.
16. Cornelissen VA, Smart NA. Exercise training for blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc*. 2013;2(1):e004473. Epub 2013/03/26.
17. Dimeo F, Pagonas N, Seibert F, Arndt R, Zidek W, Westhoff TH. Aerobic exercise reduces blood pressure in resistant hypertension. *Hypertension*. 2012;60(3):653-8. Epub 2012/07/18.
18. Nascimento DDC, da Silva CR, Valduga R, Saraiva B, de Sousa Neto IV, Vieira A, et al. Blood pressure response to resistance training in hypertensive and normotensive older women. *Clin Interv Aging*. 2018;13:541-53. Epub 2018/04/21.
19. Cornelissen VA, Fagard RH, Coeckelberghs E, Vanhees L. Impact of resistance training on blood pressure and other cardiovascular risk factors: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Hypertension*. 2011;58(5):950-8. Epub 2011/09/08.
20. Mathur N, Pedersen BK. Exercise as a mean to control low-grade systemic inflammation. *Mediators Inflamm*. 2008;2008:109502. Epub 2009/01/17.
21. Dimitrov S, Hulteng E, Hong S. Inflammation and exercise: Inhibition of monocytic intracellular TNF production by acute exercise via beta2-adrenergic activation. *Brain Behav Immun*. 2017;61:60-8. Epub 2016/12/25.
22. Fedewa MV, Hathaway ED, Ward-Ritacco CL. Effect of exercise training on C reactive protein: a systematic review and meta-analysis of randomised and non-randomised controlled trials. *Br J Sports Med*. 2017;51(8):670-6. Epub 2016/07/23.
23. Calle MC, Fernandez ML. Effects of resistance training on the inflammatory response. *Nutr Res Pract*. 2010;4(4):259-69. Epub 2010/09/10.
24. Maeda S, Miyauchi T, Kakiyama T, Sugawara J, Iemitsu M, Irukayama-Tomobe Y, et al. Effects of exercise training of 8 weeks and detraining on plasma levels of endothelium-derived factors, endothelin-1 and nitric oxide, in healthy young humans. *Life Sci*. 2001;69(9):1005-16. Epub 2001/08/18.
25. Ashor AW, Lara J, Siervo M, Celis-Morales C, Oggioni C, Jakovljevic DG, et al. Exercise modalities and endothelial function: a systematic review and dose-response meta-analysis of randomized controlled trials. *Sports Med*. 2015;45(2):279-96. Epub 2014/10/05.
26. Muntner P, Carey RM, Gidding S, Jones DW, Taler SJ, Wright JT, Jr., et al. Potential US Population Impact of the 2017 ACC/AHA High Blood Pressure Guideline. *Circulation*. 2018;137(2):109-18. Epub 2017/11/15.
27. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. 2002;360(9349):1903-13. Epub 2002/12/21.
28. Malachias MVB, Gomes MAM, Nobre F, Alessi A, Feitosa AD, Coelho EB. 7th Brazilian Guideline of Arterial Hypertension: Chapter 2 - Diagnosis and Classification. *Arq Bras Cardiol*. 2016;107(3 Suppl 3):7-13. Epub 2016/11/08. 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial: Capítulo 2 - Diagnóstico e Classificação.
29. Masaki T. Historical review: Endothelin. *Trends Pharmacol Sci*. 2004;25(4):219-24. Epub 2004/04/06.

30. Sunano S, Sekiguchi F. [Endothelium-derived factors in hypertensive blood vessels, especially nitric oxide and hypertension]. *Yakugaku Zasshi*. 2003;123(7):495-515. Epub 2003/07/24.
31. Green DJ, Hopman MT, Padilla J, Laughlin MH, Thijssen DH. Vascular Adaptation to Exercise in Humans: Role of Hemodynamic Stimuli. *Physiol Rev*. 2017;97(2):495-528. Epub 2017/02/06.
32. Freitas IMG, de Almeida LB, Pereira NP, Mira PAC, de Paula RB, Martinez DG, et al. Baroreflex gain and vasomotor sympathetic modulation in resistant hypertension. *Clin Auton Res*. 2017;27(3):175-84. Epub 2017/04/08.
33. Gomes PM, Sa RWM, Aguiar GL, Paes MHS, Alzamora AC, Lima WG, et al. Chronic high-sodium diet intake after weaning lead to neurogenic hypertension in adult Wistar rats. *Sci Rep*. 2017;7(1):5655. Epub 2017/07/20.
34. Salem MM. Pathophysiology of hypertension in renal failure. *Semin Nephrol*. 2002;22(1):17-26. Epub 2002/01/11.
35. Kooman JP, van der Sande FM, Leunissen KM. Role of sodium and volume in the pathogenesis of hypertension in dialysis patients. Reflections on pathophysiological mechanisms. *Blood Purif*. 2004;22(1):55-9. Epub 2004/01/21.
36. Straznicky NE, Grima MT, Sari CI, Lambert EA, Phillips SE, Eikelis N, et al. Reduction in peripheral vascular resistance predicts improvement in insulin clearance following weight loss. *Cardiovasc Diabetol*. 2015;14:113. Epub 2015/08/25.
37. Malta DC, Bernal RTI, Andrade S, Silva M, Velasquez-Melendez G. Prevalence of and factors associated with self-reported high blood pressure in Brazilian adults. *Rev Saude Publica*. 2017;51(suppl 1):11s. Epub 2017/06/08.
38. Cohen JB. Hypertension in Obesity and the Impact of Weight Loss. *Curr Cardiol Rep*. 2017;19(10):98. Epub 2017/08/26.
39. Chen JY, Ye ZX, Wang XF, Chang J, Yang MW, Zhong HH, et al. Nitric oxide bioavailability dysfunction involves in atherosclerosis. *Biomed Pharmacother*. 2018;97:423-8. Epub 2017/11/02.
40. Pahwa R, Jialal I. Atherosclerosis. 2018. Epub 2018/06/26.
41. Teixeira AL, Padilla J, Vianna LC. Impaired popliteal artery flow-mediated dilation caused by reduced daily physical activity is prevented by increased shear stress. *J Appl Physiol* (1985). 2017;123(1):49-54. Epub 2017/04/30.
42. Moncada S, Palmer RM, Higgs EA. Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology. *Pharmacol Rev*. 1991;43(2):109-42. Epub 1991/06/01.
43. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature*. 1980;288(5789):373-6. Epub 1980/11/27.
44. Godo S, Shimokawa H. Endothelial Functions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2017;37(9):e108-e14. Epub 2017/08/25.
45. Shah R. Endothelins in health and disease. *Eur J Intern Med*. 2007;18(4):272-82. Epub 2007/06/19.
46. Naghavi M, Libby P, Falk E, Casscells SW, Litovsky S, Rumberger J, et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: Part I. *Circulation*. 2003;108(14):1664-72. Epub 2003/10/08.
47. Thijssen DH, Black MA, Pyke KE, Padilla J, Atkinson G, Harris RA, et al. Assessment of flow-mediated dilation in humans: a methodological and physiological guideline. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2011;300(1):H2-12. Epub 2010/10/19.

48. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Miller OI, Sullivan ID, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet*. 1992;340(8828):1111-5. Epub 1992/11/07.
49. Sesso HD, Buring JE, Rifai N, Blake GJ, Gaziano JM, Ridker PM. C-reactive protein and the risk of developing hypertension. *JAMA*. 2003;290(22):2945-51. Epub 2003/12/11.
50. Bautista LE, Vera LM, Arenas IA, Gamarra G. Independent association between inflammatory markers (C-reactive protein, interleukin-6, and TNF-alpha) and essential hypertension. *J Hum Hypertens*. 2005;19(2):149-54. Epub 2004/09/14.
51. Hackam DG, Anand SS. Emerging risk factors for atherosclerotic vascular disease: a critical review of the evidence. *JAMA*. 2003;290(7):932-40. Epub 2003/08/21.
52. Moran AE, Roth GA, Narula J, Mensah GA. 1990-2010 global cardiovascular disease atlas. *Glob Heart*. 2014;9(1):3-16. Epub 2014/11/30.
53. Pac-Kozuchowska E, Krawiec P, Grywalska E. Selected risk factors for atherosclerosis in children and their parents with positive family history of premature cardiovascular diseases: a prospective study. *BMC Pediatr*. 2018;18(1):123. Epub 2018/04/05.
54. Vogel RA. Cholesterol lowering and endothelial function. *Am J Med*. 1999;107(5):479-87. Epub 1999/11/24.
55. Deanfield JE, Halcox JP, Rabelink TJ. Endothelial function and dysfunction: testing and clinical relevance. *Circulation*. 2007;115(10):1285-95. Epub 2007/03/14.
56. Bevilacqua MP. Endothelial-leukocyte adhesion molecules. *Annu Rev Immunol*. 1993;11:767-804. Epub 1993/01/01.
57. Berliner JA, Navab M, Fogelman AM, Frank JS, Demer LL, Edwards PA, et al. Atherosclerosis: basic mechanisms. Oxidation, inflammation, and genetics. *Circulation*. 1995;91(9):2488-96. Epub 1995/05/01.
58. Mehta JL, Li D. Identification, regulation and function of a novel lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39(9):1429-35. Epub 2002/05/03.
59. Taleb S. Inflammation in atherosclerosis. *Arch Cardiovasc Dis*. 2016;109(12):708-15. Epub 2016/09/07.
60. Mohana T, Navin AV, Jamuna S, Sakeena Sadullah MS, Niranjali Devaraj S. Inhibition of differentiation of monocyte to macrophages in atherosclerosis by oligomeric proanthocyanidins -In-vivo and in-vitro study. *Food Chem Toxicol*. 2015;82:96-105. Epub 2015/05/20.
61. Karolyi M, Seifarth H, Liew G, Schlett CL, Maurovich-Horvat P, Stolzmann P, et al. Classification of coronary atherosclerotic plaques ex vivo with T1, T2, and ultrashort echo time CMR. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2013;6(4):466-74. Epub 2013/03/19.
62. Powers SK, Jackson MJ. Exercise-induced oxidative stress: cellular mechanisms and impact on muscle force production. *Physiol Rev*. 2008;88(4):1243-76. Epub 2008/10/17.
63. Green DJ, Rowley N, Spence A, Carter H, Whyte G, George K, et al. Why isn't flow-mediated dilation enhanced in athletes? *Med Sci Sports Exerc*. 2013;45(1):75-82. Epub 2012/07/31.
64. Casey DP, Beck DT, Braith RW. Systemic plasma levels of nitrite/nitrate (NOx) reflect brachial flow-mediated dilation responses in young men and women. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2007;34(12):1291-3. Epub 2007/11/02.

65. Fiuza-Luces C, Garatachea N, Berger NA, Lucia A. Exercise is the real polypill. *Physiology (Bethesda)*. 2013;28(5):330-58. Epub 2013/09/03.
66. Forjaz CL, Cardoso CG, Jr., Rezk CC, Santaella DF, Tinucci T. Postexercise hypotension and hemodynamics: the role of exercise intensity. *J Sports Med Phys Fitness*. 2004;44(1):54-62. Epub 2004/06/08.
67. Moraes MR, Bacurau RF, Ramalho JD, Reis FC, Casarini DE, Chagas JR, et al. Increase in kinins on post-exercise hypotension in normotensive and hypertensive volunteers. *Biol Chem*. 2007;388(5):533-40. Epub 2007/05/23.
68. Gomes Anunciacao P, Doederlein Polito M. A review on post-exercise hypotension in hypertensive individuals. *Arq Bras Cardiol*. 2011;96(5):e100-9. Epub 2011/03/02.
69. Teixeira L, Ritti-Dias RM, Tinucci T, Mion Junior D, Forjaz CL. Post-concurrent exercise hemodynamics and cardiac autonomic modulation. *Eur J Appl Physiol*. 2011;111(9):2069-78. Epub 2011/01/25.
70. Hellsten Y, Nyberg M. Cardiovascular Adaptations to Exercise Training. *Compr Physiol*. 2015;6(1):1-32. Epub 2016/01/13.
71. Pedersen BK. IL-6 signalling in exercise and disease. *Biochem Soc Trans*. 2007;35(Pt 5):1295-7. Epub 2007/10/25.
73. Barbosa Neto O, Abate DT, Marocolo Junior M, Mota GR, Orsatti FL, Rossi e Silva RC, et al. Exercise training improves cardiovascular autonomic activity and attenuates renal damage in spontaneously hypertensive rats. **J Sports Sci & Med**. 2013;12(1):52-9.
74. Cornelissen VA, Verheyden B, Aubert AE, Fagard RH. Effects of aerobic training intensity on resting, exercise and post-exercise blood pressure, heart rate and heart-rate variability. **J hum hyperten**. 2010;24(3):175-82
75. Vale AF, Carneiro JA, Jardim PCV, Jardim TV, Steele J, Fisher JP, et al. Acute effects of different resistance training loads on cardiac autonomic modulation in hypertensive postmenopausal women. **J transl med**. 2018;16(1):240.
76. Besnier F, Labrunee M, Pathak A, Pavy-Le Traon A, Gales C, Senard JM, et al. Exercise training-induced modification in autonomic nervous system: An update for cardiac patients. **Ann Phys Rehabil Med**. 2017;60(1):27-35.