

PATRICIA DE SÁ PERLINGEIRO

**Controle neurovascular de corredores amadores
hipertensos**

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

Programa de Cardiologia

Orientadora: Dr^a. Luciana Diniz Nagem
Janot de Matos

São Paulo

2014

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Perlingeiro, Patricia de Sá

Controle neurovascular de corredores amadores hipertensos / Patricia de Sá
Perlingeiro. -- São Paulo, 2014.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São
Paulo.

Programa de Cardiologia.

Orientadora: Luciana Diniz Nagem Janot de Matos.

Descritores: 1.Hipertensão 2.Atlas 3.Rigidez arterial 4.Barorreflexo
5.Pressorreceptores 6.Sistema nervoso simpático 7.Exercício

USP/FM/DBD-352/14

DEDICATÓRIA

Dedico esta tese aos meus pais, **Jayme Esmeraldo Perlingeiro** e **Lucia Helena de Sá Perlingeiro**, por todo o amor, carinho e suporte que sempre me deram. Vocês me ensinaram a ir atrás dos meus objetivos e se consegui esta vitória, foi porque vocês me deram as condições para alcançá-la. Esta tese também é de vocês.

AGRADECIMENTOS

À Prof^ª. Dra. **Luciana Diniz Nagem Janot de Matos**, minha querida orientadora e um exemplo profissional de médica e pesquisadora. Acima de tudo, uma pessoa muito “humana”. Você acreditou em mim quando nem eu mesma acreditava e me fez chegar até aqui. Ao longo destes muitos anos de convivência, sempre demonstrou amizade, disponibilidade, ética e compromisso profissional. Lu, só posso lhe dizer uma coisa: muito obrigada!

À Prof^ª. Dra. **Luciene Ferreira Azevedo**, que foi a primeira pessoa que acreditou em mim e me apresentou ao “mundo da pesquisa”, sendo minha orientadora no aprimoramento e depois me aceitando para ajudá-la na sua pesquisa de doutorado (aonde começamos a “correr” atrás dos atletas). Você me ensinou muita coisa e sempre esteve disponível para me ajudar. Lu, eu também só posso lhe dizer: muito obrigada!

Ao Prof. Dr. **Igor Lucas Gomes dos Santos**, que me ajudou em todos os exames de microneurografia, sempre com interesse e dedicação, além de me proporcionar longas conversas sobre fisiologia e pesquisa.

Ao Prof. Dr. **Carlos Eduardo Negrão**, por me acolher na Unidade de Reabilitação e Fisiologia do Exercício e dar total suporte e apoio a esta pesquisa.

À Prof^ª. Dra. **Maria Urbana Pinto Brandão Rondon**, pela disponibilidade e interesse em nos ajudar constantemente, principalmente nos exames de microneurografia, quando apenas suas “mãos mágicas” conseguiam encontrar um bom sinal de nervo.

Ao Prof. Dr. **Luiz Aparecido Bortolotto**, pelo compromisso, suporte e apoio a esta pesquisa, na realização dos exames arteriais.

À Prof^ª. Dra. **Lisete Compagno Michelin**, um exemplo de pesquisadora, pela grande ajuda e interesse nas análises de barorreflexo desta pesquisa, estando sempre disponível para sanar minhas dúvidas e discutir os resultados, mesmo que seja na véspera de Natal.

À **Corpore** (associação de corredores de São Paulo), principalmente na pessoa do Sr. **Amadeu Armentano**, pelo interesse e ajuda que sempre demonstraram, divulgando esta pesquisa entre os seus associados e permitindo que estivéssemos presentes na Corrida Graac. Sem esta ajuda, teria sido praticamente impossível encontrar os corredores hipertensos.

À todas as **Assessorias Esportivas** que me receberam e divulgaram a pesquisa entre os seus alunos, colaborando para a realização deste estudo.

À Prof^ª. Dra. **Valéria Hong**, que realizou os exames arteriais, sempre com profissionalismo, interesse e dedicação.

À Prof^ª. Dra. **Maria Cristina Abduch**, pelo profissionalismo e comprometimento na realização dos exames de ecocardiografia.

À Prof^ª. Dra. **Maria Janieire Alves**, pela disponibilidade e ajuda, sempre que necessário, para puncionar a veia dos voluntários.

À Prof^ª. Dra. **Ana Maria Braga**, pela realização dos exames de ergoespirometria.

À Dra. **Patrícia Oliveira**, pela realização dos exames de ergoespirometria e ajuda na avaliação da pressão arterial dos participantes da corrida da Graac.

À Prof^ª. Dra. **Ivani Credidio Trombetta**, que me recebeu como aprimoranda da Unidade de Reabilitação, no início do meu caminho dentro do Incor e sempre esteve disponível para me ajudar e esclarecer minhas dúvidas.

À minha amiga e doutoranda **Adriana Sarmiento**, pela ajuda espontânea nos exames de microneurografia e pela força e apoio que sempre me deu.

Ao **Cláudio**, da engenharia do Incor, por sempre nos socorrer, com profissionalismo e dedicação, quando temos algum problema técnico.

À **Fátima**, do serviço de matrícula e à **Antônio Giardina**, do laboratório de sangue, pela ajuda e pronto atendimento que sempre me deram, agilizando os procedimentos.

À Prof^ª Mestre **Camila Jordão e Daniela Agostinho**, pelas boas risadas, amizade e ajuda nos testes ergoespirométricos.

Aos Prof. Doutores **Daniel Godoy Martinez, Marcelo Rodrigues, Edgar Toschi Dias, Ligia Correa, Thaís Nobre**, aos doutorandos **Patrícia Trevizan, Denise Lobo, Raphaela Groehs, Ana Sayeg**, aos mestrandos **Felipe Cêpeda, Sara Rodrigues, Larissa Ferreira dos Santos** e ao futuro doutorando **Francis Ribeiro**, pela amizade, risadas, conversas e discussões dentro do nosso “aquário” e da disponibilidade em sempre ajudar, por parte de todos.

À **Vanessa Corassa e Leticia Nogueira**, pela ajuda na avaliação da pressão arterial dos participantes da corrida da Graac.

Às secretárias da Unidade de Reabilitação Cardiovascular e Fisiologia do Exercício do Incor, **Mônica Marques, Mari Santos e Sandra Sino**, pela amizade ao longo destes anos e ajuda em tudo que necessitei, principalmente nos pedidos de material.

Às secretárias da pós-graduação do Incor, **Neusa Dini, Juliana Sobrinho e Tatiane Lago**, pela assistência e disponibilidade em sanar minhas dúvidas, durante todo o curso.

À minha amiga e conselheira **Maribel Rios Sion**, que me ajudou a amadurecer, ter confiança e ver como eu realmente gostava de pesquisa. Sem a sua ajuda eu não teria sido capaz de trilhar este caminho.

À minha amiga **Renata Guérios** (*in memoriam*), que rezou muito para que eu conseguisse entrar no doutorado e sempre torceu por mim. Saudade das nossas conversas.

À minha tia **Marina Osborne** e meus “dindinhos” **Aglaís e Gelson Azevedo**, que sempre me apoiaram e torceram por mim, com muito amor e carinho.

À minha prima **Renata Osborne**, que sempre foi um exemplo para mim, ao vencer os obstáculos da vida e alcançar os seus objetivos.

À minha amiga **Célia Pardi**, pelas conversas sobre a vida que sempre tivemos e pela disponibilidade e carinho em sempre procurar me ajudar.

Aos meus irmãos **Giovanna e Giuliano Perlingeiro**, meus parceiros de brincadeiras.

Aos meus avós **Jayme Ottati Perlingeiro** (*in memoriam*), **Zelita Esmeraldo Perlingeiro** (*in memoriam*), **Celso Veiga de Sá** (*in memoriam*) e **Ondina Marques de Sá** (*in memoriam*), pelo amor e proteção que sempre me deram. Vocês estão sempre em meus pensamentos.

À todos os corredores que participaram desta pesquisa. Sem a colaboração de vocês, nada disto teria sido possível.

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

*“Comece fazendo o que é necessário,
depois o que é possível e de repente
você estará fazendo o impossível”*

São Francisco de Assis

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. Divisão 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, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3^a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

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

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas	
Lista de símbolos	
Lista de figuras	
Lista de tabelas	
Lista de anexos	
Resumo	
Summary	
1 INTRODUÇÃO	1
1.1 Sistema nervoso simpático e hipertensão arterial	1
1.2 Rigidez das grandes artérias e hipertensão arterial	4
1.3 Sensibilidade barorreflexa e hipertensão arterial	6
1.4 Exercício e hipertensão arterial	8
2 OBJETIVOS	12
2.1 Objetivo geral.....	12
2.2 Objetivos específicos	12
3 CASUÍSTICA E MÉTODOS	13
3.1 Amostra	13
3.2 Medidas e procedimentos.....	16
3.2.1 Avaliação clínica	16
3.2.2 Avaliação da pressão arterial clínica.....	16
3.2.3 Avaliação do treinamento físico.....	17

3.2.4 Avaliação bioquímica	17
3.2.5 Avaliação ecocardiográfica bidimensional com doppler	17
3.2.6 Avaliação antropométrica	18
3.2.7 Avaliação funcional cardiorrespiratória	18
3.2.8 Avaliação da atividade nervosa simpática muscular.....	20
3.2.9 Avaliação das propriedades arteriais funcionais e estruturais.....	22
3.2.10 Avaliação do controle barorreflexo arterial	25
3.2.11 Avaliação da frequência cardíaca.....	28
3.2.12 Avaliação da pressão arterial	28
3.2.13 Sequência experimental	29
3.2.14 Protocolo de treinamento físico de intensidade moderada.....	30
3.2.15 Análise estatística.....	31
4 RESULTADOS.....	33
4.1 Resultados 1º avaliação.....	33
4.1.1 Características físicas e hemodinâmicas	33
4.1.2 Caracterização do treinamento	34
4.1.3 Características bioquímicas.....	35
4.1.4 Características ecocardiográficas	35
4.1.5 Características cardiorrespiratórias	35
4.1.6 Atividade nervosa simpática muscular em repouso	36
4.1.7 Propriedades arteriais funcionais e estruturais.....	37
4.1.8 Controle barorreflexo da frequência cardíaca	38
4.1.9 Controle barorreflexo da atividade nervosa simpática muscular	41

4.2 Resultados 2º avaliação – comparação do treinamento de intensidade moderada vs. treinamento competitivo	41
4.2.1 Caracterização da manutenção do treinamento competitivo.....	42
4.2.2 Características físicas e hemodinâmicas	44
4.2.3 Características cardiorrespiratórias	45
4.2.4 Atividade nervosa simpática muscular em repouso	45
4.2.5 Propriedades arteriais funcionais e estruturais.....	47
4.2.6 Controle barorreflexo da frequência cardíaca	47
4.2.7 Controle barorreflexo da atividade nervosa simpática muscular	53
5 DISCUSSÃO	56
5.1 Avaliação neurovascular no período de treinamento competitivo (1º avaliação)	56
5.2 Efeito do treinamento de intensidade moderada nas variáveis neurovasculares (2º avaliação)	61
6 CONCLUSÕES	66
7 ANEXOS	67
8 REFERÊNCIAS.....	75

LISTA DE ABREVIATURAS

AE	Átrio esquerdo
Ang II	Angiotensina II
ANS	Atividade nervosa simpática
ANSM	Atividade nervosa simpática muscular
ANOVA	Análise de variância
BVLr	Bulbo ventrolateral rostral
DDVE	Diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo
DSVE	Diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo
EIM	Espessura íntima média
ERP	Espessura relativa da parede
F	Treino forte
FC	Frequência cardíaca
FC _{max}	Frequência cardíaca máxima
G	Ganho barorreflexo
HC	Hipertensos que mantiveram treinamento competitivo
HM	Hipertensos que realizaram treinamento moderada intensidade
L	Treino leve
LA	Limiar anaeróbio
M	Treino moderado
NC	Normotensos que mantiveram treinamento competitivo

NM	Normotensos que realizaram treinamento moderada intensidade
NPVH	Núcleo paraventricular do hipotálamo
PAD	Pressão arterial diastólica
PAM	Pressão arterial média
PAM ₅₀	Pressão arterial média na metade do range de frequência cardíaca
PAS	Pressão arterial sistólica
PCR	Ponto de Compensação respiratória
SNS	Sistema nervoso simpático
TVNS	Taquicardia ventricular não sustentada
VE	Ventrículo esquerdo
VO ₂	Consumo de oxigênio
VO _{2max}	Consumo máximo de oxigênio
VO _{2pico}	Consumo pico de oxigênio
VO _{2LA}	Consumo de oxigênio no limar anaeróbio
VO _{2PCR}	Consumo de oxigênio no ponto de compensação respiratória
VOP	Velocidade da onda de pulso
VS	Volume sistólico

LISTA DE SÍMBOLOS

a	slope
b	intercepto
bpm	batimentos por minuto
g	gramas
Hz	hertz
km	quilômetros
kg	quilogramas
m ²	metro quadrado
mEq/l	miliequivalência por litro
mg/dl	miligrama por decilitro
ml	mililitro
ml/kg/min	mililitro por quilogramas por minuto
mm	milímetros
mm ³	milímetros cúbicos
milh/mm ³	milhões por milímetros cúbicos
mm Hg	milímetros de mercúrio
m/s	metro por segundo
n	amostra
P	nível descritivo de probabilidade do teste
µg/min	micrograma por minuto
µm	micrometro

$\mu\text{UI/ml}$	micro unidades internacionais por mililitro
=	igual a
<	menor que
>	maior que
\pm	mais ou menos
Δ	delta
%	porcento

LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Organograma de entrada dos participantes e composição dos grupos e subgrupos do estudo.....	15
Figura 2 - Técnica de microneurografia.....	21
Figura 3 - Disparos ANSM.....	22
Figura 4 - Medida da velocidade da onda de pulso. Colocação de sensores externos no segmento carótido-femural.....	23
Figura 5 - Medida da velocidade da onda de pulso. Ondas de pressão proximal e distal.....	23
Figura 6 - Avaliação da artéria carótida pelo sistema ultrassonográfico pulsátil.....	24
Figura 7 - Curva de função logística.....	26
Figura 8 - Análise de regressão linear – resposta à infusão de fenilefrina.....	27
Figura 9 - Análise de regressão linear – resposta à infusão de nitroprussiato de sódio.....	27
Figura 10 - Medida da pressão arterial batimento a batimento (Finometer).....	28
Figura 11 – Registro pressão arterial.....	29
Figura 12 - Atividade nervosa simpática muscular em repouso, expressa em disparos por minuto.....	37
Figura 13 - Atividade nervosa simpática muscular em repouso, expressa em disparos por 100 batimentos.....	37
Figura 14 - Curva de função logística da relação entre PAM e FC, com a infusão de drogas vasoativas.....	40

Figura 15 - Gráfico de regressão linear para o controle barorreflexo da FC durante aumento e queda da PAM	40
Figura 16 - Gráfico de regressão linear para o controle barorreflexo da ANSM durante aumento e queda da PAM	41
Figura 17 - Delta ANSM expressa em disparos/min	46
Figura 18 - Delta ANSM expressa em disparos/100 batimentos	46
Figura 19 - Curvas de função logística dos subgrupos de corredores normotensos e hipertensos	49
Figura 20 - Gráfico de regressão linear para o controle barorreflexo da FC dos subgrupos de corredores normotensos, durante aumento e queda da PAM.....	51
Figura 21 - Gráfico de regressão linear para o controle barorreflexo da FC dos subgrupos de corredores hipertensos, durante aumento e queda da PAM.....	52
Figura 22 - Gráfico de regressão linear para o controle barorreflexo da ANSM dos subgrupos de corredores normotensos, durante aumento e queda da PAM.....	54
Figura 23 - Gráfico de regressão linear para o controle barorreflexo da ANSM dos subgrupos de corredores hipertensos, durante aumento e queda da PAM.....	55

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características físicas e hemodinâmicas	33
Tabela 2 - Caracterização do treinamento.....	34
Tabela 3 - Características cardiorrespiratórias	36
Tabela 4 - Propriedades arteriais	38
Tabela 5 - Controle baroreflexo da FC: parâmetros da curva de função logística....	39
Tabela 6 - Caracterização do Treinamento Competitivo	43
Tabela 7 - Deltas das características físicas e hemodinâmicas	44
Tabela 8 - Deltas das características cardiorrespiratórias	45
Tabela 9 - Deltas das propriedades arteriais.....	47
Tabela 10 - Deltas dos parâmetros da curva de função logística	48
Tabela 11 - Deltas controle baroreflexo da FC: regressão linear	50
Tabela 12 - Deltas controle baroreflexo da ANSM: regressão linear	53

LISTA DE ANEXOS

Anexo I - Diário de treino (Subgrupo manutenção treinamento competitivo).....	67
Anexo II - Diário de Treino (Subgrupo treinamento intensidade moderada)	68
Anexo III - Características bioquímicas.....	69
Anexo IV - Avaliação ecocardiográfica	70
Anexo V - Pressão arterial clínica do grupo de corredores normotensos que mantiveram o treinamento competitivo	71
Anexo VI - Pressão arterial clínica do grupo de corredores normotensos que realizaram treinamento de intensidade moderada	72
Anexo VII - Pressão arterial clínica do grupo de corredores hipertensos que mantiveram o treinamento competitivo	73
Anexo VIII - Pressão arterial clínica do grupo de corredores hipertensos que realizaram treinamento de intensidade moderada	74

RESUMO

Perlingeiro PS. Controle neurovascular de corredores amadores hipertensos [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2014.

INTRODUÇÃO: Alterações neurovasculares presentes na hipertensão arterial são minimizadas pelo treinamento físico em hipertensos previamente sedentários. Entretanto, é desconhecido se atletas hipertensos apresentam alterações neurovasculares ou se o treinamento físico previne tais danos. Este estudo avaliou o controle neurovascular de corredores hipertensos, durante o treinamento competitivo, assim como o efeito de 4 meses de treinamento de intensidade moderada nesta população. **MÉTODOS:** 37 corredores, homens (20 normotensos, 43 ± 1 anos e 17 hipertensos, 42 ± 1 anos), foram avaliados no treinamento competitivo e posteriormente divididos em 4 subgrupos: normotensos que mantiveram treinamento competitivo ($n=10$); normotensos que realizaram treinamento de intensidade moderada ($n=10$); hipertensos que mantiveram treinamento competitivo ($n=8$); hipertensos que realizaram treinamento de intensidade moderada ($n=8$). Após 4 meses de intervenção, todos os corredores foram novamente avaliados. Atividade nervosa simpática muscular (ANSM) (microneurografia), propriedades arteriais (velocidade da onda de pulso (VOP) e sistema echo-tracking de alta resolução), controle barorreflexo da frequência cardíaca (FC) e da ANSM (infusão de drogas vasoativas) foram avaliados. **RESULTADOS:** Corredores hipertensos apresentaram maior pressão arterial sistólica ($P<0,001$), diastólica (PAD) ($P<0,001$) e média (PAM) ($P<0,001$) que corredores normotensos. A ANSM foi maior no grupo hipertenso (disparos/min.; $P=0,02$ e disparos/100 batimentos; $P=0,004$) em relação ao grupo normotenso. Não houve diferença na VOP ($P=0,71$) e nas variáveis da carótida: espessura íntima-média ($P=0,18$), diâmetro ($P=0,09$) e distensão ($P=0,79$) entre os grupos. A equação sigmoideal para controle barorreflexo da FC, mostrou menor ganho barorreflexo nos corredores hipertensos em relação aos normotensos (*resetting*) ($P=0,002$). O controle barorreflexo da FC, avaliado pela análise de regressão linear, não foi diferente entre os grupos, para aumento (slope $P=0,41$; intercepto $P=0,31$) e queda (slope $P=0,16$; intercepto $P=0,73$) da PAM. Similarmente, o controle barorreflexo da ANSM foi semelhante entre corredores normotensos e hipertensos, para aumento (slope $P=0,65$; intercepto $P=0,51$) e queda (slope $P=0,91$; intercepto $P=0,80$) da PAM. Após 4 meses, os dois subgrupos de corredores hipertensos apresentaram maior delta de queda da PAD ($P<0,02$) e PAM ($P<0,02$), quando comparados com os dois subgrupos de corredores normotensos. O treinamento de intensidade moderada ocasionou diminuição no delta da ANSM ($P=0,015$) no subgrupo de corredores hipertensos, assim como melhorou o controle barorreflexo da ANSM para aumento da PAM (slope $P=0,03$) nos subgrupos de normotensos e hipertensos, quando comparados com os subgrupos que mantiveram o treinamento competitivo. A manutenção do treinamento competitivo, em ambos os subgrupos de normotensos e hipertensos, ocasionou mudança no delta do intercepto do controle barorreflexo da FC, para aumento da PAM ($P=0,04$), quando avaliado

pela regressão linear. Em relação às propriedades arteriais, ambos os treinamentos não ocasionaram modificações ($P > 0,05$). **CONCLUSÕES:** Corredores hipertensos apresentam ANSM elevada, mas manutenção das propriedades elásticas arteriais e do controle barorreflexo da FC e da ANSM, sugerindo um efeito positivo parcial do treinamento físico competitivo. Por outro lado, o treinamento de intensidade moderada é capaz de diminuir a ANSM dos corredores hipertensos e de melhorar o controle barorreflexo da ANSM, tanto em corredores hipertensos, quanto em corredores normotensos.

Descritores: 1.Hipertensão 2.Aletas 3.Rigidez arterial 4.Barorreflexo
5.Pressorreceptores 6.Sistema nervos simpático 7.Exercício

SUMMARY

Perlingeiro PS. Neurovascular control of hypertensive amateur runners. [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2014.

INTRODUCTION: Neurovascular alterations presented in hypertension are minimized by physical training in previously sedentary hypertensive. However it is unknown if hypertensive athletes present neurovascular alterations or if physical training prevents these damages. This study evaluated the neurovascular control of hypertensive runners during competitive training as well as the effect of 4 months of moderate intensity training in this population. **METHODS:** 37 runners, male (20 normotensive, 43 ± 1 years old and 17 hypertensive, 42 ± 1 years old), were evaluated during competitive training and after that were divided in 4 subgroups: normotensive who maintained competitive training ($n=10$); normotensive who performed moderate intensity training ($n=10$); hypertensive who maintained competitive training ($n=8$); hypertensive who performed moderate intensity training ($n=8$). After 4 months of intervention, all the runners were evaluated again. Muscle sympathetic nerve activity (MSNA) (microneurography), arterial properties (pulse wave velocity (PWV) and high-resolution echo-tracking system), baroreflex control of heart rate (HR) and MSNA (infusion of vasoactive drugs) were evaluated. **RESULTS:** Hypertensive runners had higher systolic ($P<0.001$), diastolic (DAP) ($P<0.001$) and mean (MAP) ($P<0.001$) arterial pressure than normotensive runners. MSNA was higher in hypertensive group (bursts/min.; $P=0.02$ and bursts/100 heart beats; $P=0.004$) than in normotensive group. There was no difference in PWV ($P=0.71$) and carotid variables: intima-media thickness ($P=0.18$), diameter ($P=0.09$) and distension ($P=0.79$) between groups. The gain of baroreflex control of HR, evaluated by sigmoidal logistic equation was lower in hypertensive runners than normotensive runners (*resetting*) ($P=0.002$). Baroreflex control of HR, evaluated by linear equation analysis, was not different between groups during increase (slope $P=0.41$; intercept $P=0.31$) and decrease (slope $P=0.16$; intercept $P=0.73$) of MAP. Similarly, there was no difference between normotensive and hypertensive runners for baroreflex control of MSNA during increase (slope $P=0.65$; intercept $P=0.51$) and decrease (slope $P=0.91$; intercept $P=0.80$) of MAP. After 4 months, both hypertensive subgroups presented higher delta of decrease in DAP ($P<0.02$) and MAP ($P<0.02$), when compared to both normotensive subgroups. Moderate intensity training decreased MSNA ($P=0.015$) in hypertensive subgroup and improved baroreflex control of MSNA (slope $P=0.03$) in both normotensive and hypertensive subgroups when compared to competitive training subgroups. The intercept delta for baroreflex control of HR, in both normotensive and hypertensive competitive training subgroups, was changed during increase of MAP ($P=0.04$), when evaluated by linear equation. Arterial properties were not modified by competitive or moderate intensity training ($P>0.05$). **CONCLUSIONS:** Hypertensive runners show high MSNA but preserved arterial elastic properties and baroreflex control of HR and MSNA, suggesting a positive partial effect of competitive physical training. On the other

hand, the moderate intensity training is able to decrease MSNA in hypertensive runners and improves baroreflex control of MSNA in hypertensive as well in normotensive runners.

Descriptors: 1.Hipertension 2.Athletes 3.Arterial stiffness 4.Baroreflex
5.Pressoreceptors 6.Sympathetic nervous system 7.Exercise

1 INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial é uma doença com alta prevalência na população mundial e frequentemente está associada com riscos cardiovasculares. Acredita-se que 1 bilhão de pessoas no mundo sejam afetadas por esta doença¹ sendo que no Brasil, de acordo com a base de dados do DataSus², a prevalência de hipertensão arterial em 17 capitais brasileiras e Distrito Federal é de 24,2%.

Dentre os tipos de hipertensão arterial, a hipertensão arterial primária constitui mais de 90% dos casos desta doença³, tendo, em sua fisiopatologia, uma origem multifatorial. Alterações neurovasculares como a elevação da atividade nervosa simpática (ANS), rigidez arterial e redução na sensibilidade barorreflexa, estão geralmente presentes no quadro de elevação da pressão arterial (PA) e podem estar associadas entre si.

1.1 Sistema Nervoso Simpático e Hipertensão Arterial

Apesar de existirem estudos mostrando evidências da ANS desde meados do século XIX⁴, a primeira descrição do sistema nervoso simpático (SNS) data apenas dos anos de 1930, com o trabalho publicado por Adrian, Bronk e Phillips^{5,6}. Pelo fato de inicialmente imaginar-se que as descargas simpáticas eram originárias, dependentes e consequência da atividade pulsátil dos barorreceptores arteriais, o SNS ocupou um lugar secundário e pouco atrativo para pesquisas nos anos que se sucederam⁷. Somente após a ANS ser reexaminada por Green e Heffron, em 1967⁸ e sugerida uma origem na raiz cerebral para os disparos simpáticos, é que o SNS

despertou maior interesse da classe científica, principalmente dos neurofisiologistas⁷. Interesse este que permanece até os dias de hoje.

O SNS compreende os grupamentos neuronais responsáveis pela gênese do tono simpático, localizados no bulbo (bulbo ventrolateral rostral, bulbo ventromedial rostral, núcleo caudal da rafe), na ponte (grupamento noradrenérgico A5) e no hipotálamo (núcleo paraventricular); os núcleos espinais (originando-se na medula espinal, entre os segmentos T₁ e L₂); a rede das conexões dos gânglios simpáticos e dos axônios das células ganglionares na periferia e os órgãos por elas inervados⁹. A acetilcolina funciona como o principal neurotransmissor dos impulsos pré-ganglionares enquanto que a acetilcolina e a noradrenalina são os principais neurotransmissores dos axônios pós-ganglionares, que efetuam a transmissão periférica⁹. O SNS inerva a musculatura lisa, cardíaca e células glandulares e, uma vez que a maioria dos vasos possui musculatura lisa, todos os órgãos acabam por receber sua inervação. Um detalhe importante é que o seu arranjo anatômico possibilita que cada região e/ou órgão do corpo receba inervação simpática própria, fazendo com que este sistema possa ser ativado em uma região e não em outra ou que seja ativado simultaneamente em várias regiões⁹, dependendo da necessidade fisiológica do organismo.

A principal função do SNS é a regulação da homeostase do organismo. Pelo fato da ANS ser constante, os vasos sanguíneos possuem sempre algum grau de vasoconstrição. Entretanto, por meio da regulação do nível e potência dos disparos simpáticos, é possível alterar o nível de vasoconstrição dos vasos e, conseqüentemente, a resistência periférica e o nível da PA ou perfusão tecidual, proporcionando, desta forma, aumento ou diminuição do aporte sanguíneo para

determinado órgão, afetando o seu funcionamento⁷. Apesar do seu papel fundamental na manutenção da homeostase orgânica, quando se estabelece a hiperatividade simpática no organismo, ela acaba por associar-se a uma variedade de doenças cardiovasculares. De fato, doenças como: obesidade, insuficiência cardíaca e hipertensão arterial, ocorrem em paralelo com a presença de hiperatividade simpática, aumentando, com isso, o risco de morte do paciente¹⁰⁻¹².

Especificamente no caso da hipertensão arterial, indivíduos hipertensos, independentemente da idade, apresentam maiores níveis de ANS em repouso, do que indivíduos normotensos¹³⁻¹⁸. De fato, indivíduos com hipertensão limítrofe já apresentam este aumento simpático¹⁷, que se agrava de acordo com a severidade da doença, uma vez que os maiores níveis de ANS são encontrados na presença de hipertensão arterial severa¹⁹.

Além de participar do início, manutenção e progressão da elevação da PA, a hiperatividade simpática também contribui para complicações originárias da hipertensão, como lesões de órgãos alvo. Coração, cérebro, rins e vasculatura muscular esquelética apresentam maior ativação simpática na presença de hipertensão arterial^{14, 20-23}. O aumento na ANS pode ocasionar hipertrofia do ventrículo esquerdo, disfunção diastólica, insuficiência renal e alterações vasculares, como: diminuição da complacência arterial, presença de aterosclerose vascular e remodelamento arterial^{24, 25}. Além disso, maior descarga simpática para o coração pode predispor o indivíduo hipertenso a taquicardia, fibrilação ventricular²⁶, eventos coronários isquêmicos e morte súbita²⁵.

1.2 Rigidez das Grandes Artérias e Hipertensão Arterial

O sistema arterial é formado por vasos sanguíneos que têm como característica, o fato de apresentarem propriedades elásticas diferentes e mudarem constantemente de tamanho, tanto por meio passivo, com alterações derivadas da pressão sanguínea, quanto por meio ativo, pela ativação das células musculares lisas existentes em suas paredes²⁷.

A parede arterial é formada por 3 camadas: íntima, média e adventícia. Na camada íntima encontram-se as células endoteliais, a membrana basal, o leito subendotelial e a limitante elástica interna²⁷. As fibrilas de elastina, colágeno e células musculares lisas compõem a camada média da parede²⁷, com a elastina sendo o principal componente elástico. Por fim, a camada adventícia é composta, basicamente, de fibroblastos e colágeno²⁸. As propriedades mecânicas passivas das artérias são determinadas pela elastina e colágeno, sendo a elastina responsável pelo estiramento da artéria frente a níveis mais baixos de pressão e o colágeno responsável pelas propriedades mecânicas perante pressões mais altas^{27, 29}. Por outro lado, as propriedades mecânicas ativas das artérias são determinadas pelas células musculares lisas, que modulam a distensibilidade da parede arterial, por meio de constrição e relaxamento.

Ao longo da árvore arterial ocorre um progressivo incremento na rigidez dos vasos, da região central para a periferia, com as artérias centrais (com predomínio de componentes elásticos) apresentando maior elasticidade em relação às artérias periféricas, em que há predomínio de células musculares lisas^{27, 28}. As artérias elásticas têm como principal função amortecer e conduzir o fluxo sanguíneo para os demais vasos³⁰, mantendo sua estabilidade ao longo do sistema arterial. Durante a

sístole, as paredes da aorta e dos grandes troncos arteriais se distendem para acomodar o fluxo sanguíneo gerado pela ejeção ventricular, enquanto que, na diástole, as paredes arteriais elásticas retornam à sua posição anterior, mantendo, desta forma, um fluxo contínuo de sangue para a periferia e colaborando na manutenção da pressão arterial diastólica (PAD)²⁷.

As propriedades mecânicas da parede arterial também são determinantes para a propagação e reflexão das ondas de pressão ao longo das artérias. Em uma situação de normalidade, a ejeção ventricular gera uma onda de pressão que se move do coração para a periferia, sendo, em um primeiro momento, amortecida pelas propriedades elásticas da aorta e aumentando gradativamente sua amplitude, conforme alcança as artérias mais rígidas da periferia. Paralelamente, uma onda de reflexão é gerada, no momento em que a onda de pressão alcança um ponto de descontinuidade estrutural ou geométrica do segmento arterial³⁰. Esta onda de reflexão retorna, ao longo da aorta ascendente, aumentando a pressão aórtica e influenciando a pressão arterial sistólica (PAS) central³¹.

Fatores como envelhecimento, hipertensão, diabetes, dislipidemia e hábito de fumar, contribuem para aumento da rigidez arterial, principalmente nas grandes artérias elásticas, levando ao incremento na pós carga do ventrículo esquerdo e aumento no consumo de oxigênio do miocárdio³², sendo que, especificamente no caso da hipertensão arterial, a rigidez arterial é um preditor independente de mortalidade cardiovascular³³ e infarto fatal³⁴.

O aumento na rigidez das grandes artérias elásticas ocasiona aumento na velocidade da onda de pressão gerada pela ejeção ventricular, uma vez que a artéria não desempenha adequadamente a sua função de amortecimento. O incremento na

velocidade desta onda acarreta um retorno mais rápido da onda refletida, que atinge o coração ainda durante a sístole, ocasionando aumento da PAS e da pressão de pulso central³⁵. Alguns estudos mostram que a diminuição na elasticidade das grandes artérias, em hipertensos, parece estar associada mais ao aumento na pressão de distensão, do que a uma contribuição maior das células musculares lisas^{36,37}. Neste caso, a hipertrofia, principalmente da espessura íntima medial, ocorre para compensar mudanças no stress da parede³⁸. Desta forma, frente a pressões mais altas, há o acúmulo de colágeno em detrimento da elastina, colaborando para a hipertrofia e enrijecimento arterial. Entretanto, em um recente estudo, Swierblewska e cols.³⁹ verificaram relação positiva entre ANS e velocidade da onda de pulso (VOP), que é uma medida de avaliação da rigidez da aorta. Sendo assim, indivíduos com maior ANS apresentaram valores mais altos de VOP, demonstrando maior rigidez arterial em relação aqueles com ANS e VOP mais baixas. Apesar deste estudo ter sido realizado em indivíduos normotensos, a influência da hiperatividade simpática sobre a rigidez das grandes artérias, em indivíduos hipertensos, também deve ser considerada.

1.3 Sensibilidade Barorreflexa e Hipertensão Arterial

Localizados nas artérias aorta e carótida, os barorreceptores têm como principal função a regulação da PA em um curto período de tempo (batimento a batimento), evitando flutuações bruscas na pressão, que podem levar a um prejuízo na perfusão tecidual⁹. Com suas terminações localizadas na camada adventícia das artérias, os barorreceptores são sensíveis a variações na pressão arterial^{9, 40}. Aumentos na PA causam distensão da parede dos vasos, ocasionando deformações nas terminações nervosas dos barorreceptores, sensibilizando-os e gerando potenciais de ação por

parte deles. Com o aumento da atividade aferente por parte dos barorreceptores, ocorre a estimulação dos neurônios secundários do núcleo do trato solitário, gerando, por sua vez, excitação do núcleo dorsal motor do vago e núcleo ambíguo, aumentando o tônus vagal. Paralelamente, o bulbo ventrolateral caudal é excitado, inibindo os neurônios pré-motores simpáticos do bulbo ventrolateral rostral, reduzindo o tônus simpático e ocasionando redução na contratilidade cardíaca, retorno venoso, volume sistólico, débito cardíaco e resistência periférica⁹. Na situação oposta, com queda na PA, a deformidade na parede diminui e os barorreceptores são menos deformados, diminuindo ou suprimindo os potenciais de ação. Com isso, os neurônios do núcleo do trato solitário são menos ou não estimulados e deixam de excitar os neurônios pré-ganglionares do núcleo dorsal motor do vago e núcleo ambíguo, reduzindo o tônus vagal. Conseqüentemente, não há excitação do bulbo ventrolateral caudal e ocorre a liberação da atividade dos neurônios pré-motores simpáticos do bulbo ventrolateral rostral, aumentando o tônus simpático e ocasionando elevação da contratilidade cardíaca, frequência cardíaca (FC), débito cardíaco, retorno venoso e resistência periférica, elevando novamente a PA⁹. A ação dos barorreceptores no controle a longo prazo da PA ainda desperta debates, uma vez que eles possuem a capacidade de alterar o seu limiar de disparo (*resetting*). De fato, quando submetidos a novos níveis mantidos de pressão arterial, o limiar de funcionamento dos barorreceptores é deslocado para um novo nível de pressão^{9, 41}. Desta forma, aumentos ou quedas repentinas da PA serão corrigidos com base neste novo limiar.

Em indivíduos hipertensos, a sensibilidade barorreflexa encontra-se diminuída. Estudos já demonstraram que, frente a aumentos e quedas da PA, a modulação dos

barorreceptores sobre a FC, ocasionando bradicardia ou taquicardia, respectivamente, está diminuída em relação a indivíduos normotensos^{18, 19}. Por outro lado, a modulação dos barorreceptores sobre a ANS, ainda não é unanimidade. Enquanto alguns estudos não encontraram alterações no controle barorreflexo da ANS em hipertensos^{19, 42}, outros verificaram diminuição neste controle^{18, 43}. Uma das causas para a diminuição da sensibilidade barorreflexa na hipertensão arterial, parece ser a mudança estrutural que costuma ocorrer nas grandes artérias elásticas, na presença desta doença⁴⁴. Como a distensão da parede da carótida e da aorta, durante mudanças na PA, é essencial para ocasionar a deformação dos barorreceptores e sua ativação, a diminuição desta distensibilidade, observada em hipertensos^{36, 45, 46}, ocasionaria uma diminuição na resposta barorreflexa^{44, 47}. Uma vez que a sensibilidade barorreflexa é fundamental na regulação da PA, momento a momento⁴⁸, danos nesta sensibilidade levam ao aumento da variabilidade da PA⁴⁹.

1.4 Exercício e Hipertensão Arterial

O treinamento físico tem sido utilizado como uma importante estratégia não farmacológica para o tratamento da hipertensão arterial. De fato, o treinamento aeróbio, em pacientes hipertensos, é capaz de reduzir a PAS e PAD⁵⁰⁻⁵⁵. Uma revisão sobre o papel do exercício na hipertensão arterial⁵¹, mostrou que 76% dos pacientes estudados apresentaram queda na PAS (média de 10.6 mmHg) e 81% na PAD (média de 8.2 mmHg), após o treinamento físico aeróbio.

Alguns mecanismos periféricos podem explicar esta queda na PA com o treinamento físico, como a redução na resistência periférica total⁵⁰, devido a adaptações estruturais e neurohumorais, como, por exemplo, diminuição da vasoconstrição decorrente do menor estímulo simpático neural e maior vasodilatação

local, derivada da maior produção de óxido nítrico⁵⁰. Além disso, mecanismos centrais, como a diminuição do débito cardíaco, pela redução da FC, também podem ser responsáveis por esta queda da PA ocasionada pelo treinamento físico⁵⁶.

Paralelamente à queda nos níveis de PA, o exercício crônico influencia positivamente alterações neurovasculares presentes no quadro de hipertensão arterial. Laterza e cols.¹⁸ demonstraram redução na ANS muscular (ANSM) em repouso, no grupo de hipertensos submetidos a 4 meses de treinamento aeróbio de intensidade moderada. Diminuição esta que alcançou valores similares ao do grupo normotenso. No caso da rigidez arterial, estudos já mostraram o seu efeito benéfico sobre a distensibilidade das grandes artérias. Tanaka e cols.⁵⁷ observaram aumento na complacência arterial com o treinamento físico de intensidade moderada, em indivíduos normotensos que apresentavam diminuição na complacência devido ao avanço da idade. Adicionalmente, o treinamento físico de intensidade alta aumentou a complacência arterial de atletas de endurance, normotensos, quando comparados com sedentários da mesma idade⁵⁸⁻⁶⁰. No caso de indivíduos hipertensos, a intensidade do exercício parece relacionar-se à melhora na rigidez arterial desta população. Ferrier e cols.⁶¹, ao estudarem indivíduos com hipertensão arterial sistólica, não verificaram alteração na complacência arterial com treinamento físico aeróbio de intensidade moderada. Por outro lado, estudos que utilizaram treinamento físico com exercícios de intensidade alta observaram melhora na rigidez arterial dos grupos hipertensos submetidos a este nível de intensidade^{62, 63}. Por fim, o treinamento físico de intensidade moderada tem sido efetivo em aumentar a sensibilidade barorreflexa de indivíduos hipertensos, tanto para o controle barorreflexo da FC, quanto para o controle barorreflexo da ANSM^{18, 55}.

Diante destes achados, dois pontos precisam ser destacados nos estudos envolvendo hipertensão arterial e exercício: a intensidade do exercício aplicada e a população estudada. Grande parte dos estudos com indivíduos hipertensos utilizou o treinamento aeróbio de intensidade moderada como ferramenta não farmacológica para indivíduos hipertensos. Porém, o conceito de que apenas esta intensidade de exercício seria benéfica para a saúde, está começando a mudar. Tjøenna e cols.⁶⁴ compararam o efeito do treinamento de intensidade moderada e do treinamento intervalado de intensidade alta e verificaram que o treinamento intervalado foi mais eficaz em aumentar o VO_{2max} , a sensibilidade à insulina, reduzir a glicose sanguínea e melhorar a função endotelial, assim como a biodisponibilidade de óxido nítrico, em portadores de síndrome metabólica. Neste mesmo estudo, os autores verificaram que a ação do treinamento de intensidade alta era similar ao treinamento físico de intensidade moderada, na redução da pressão arterial média. Da mesma forma, treinos intervalados de intensidade alta, como os realizados na prática de futebol têm se mostrado satisfatórios em diminuir a pressão arterial de hipertensos sedentários^{63, 65, 66}. Além disso, Guimarães e cols.⁶² observaram melhora na rigidez arterial de hipertensos tratados, após a realização de treinamento intervalado, o que não foi encontrado com o treinamento moderado.

Em relação à população estudada, os estudos que demonstraram as alterações neurovasculares presentes no quadro de hipertensão arterial, assim como os benefícios oriundos do exercício crônico para estes pacientes, avaliaram apenas indivíduos hipertensos previamente sedentários. Até o presente momento, indivíduos que já são fisicamente ativos e se tornam hipertensos, nunca foram estudados. Recentemente, De Matos e cols.⁶⁷ e Williams⁶⁸ observaram que a hipertensão atinge

7 e 8% dos indivíduos fisicamente ativos, sendo esta a doença cardiovascular mais prevalente entre a população de atletas⁶⁹. A população de atletas com hipertensão apresenta tanto a influência da doença, quanto do treinamento físico. Se por um lado têm-se as alterações neurovasculares presentes na hipertensão arterial, por outro, têm-se os efeitos positivos do treinamento físico de intensidade alta e moderada sobre estas alterações. Desta forma, a primeira hipótese do presente estudo é de que atletas hipertensos possuam proteção, oriunda do treinamento físico, contra as alterações neurovasculares presentes no quadro de hipertensão arterial e normalmente apresentadas por indivíduos hipertensos sedentários. Além disso, por desconhecer inicialmente os resultados referentes à primeira hipótese e uma vez que diferentes intensidades de treinamento físico parecem ocasionar diferentes respostas nas variáveis neurovasculares citadas, a segunda hipótese deste estudo é de que a realização apenas de treinamentos de intensidade moderada traga benefícios adicionais para a população de atletas hipertensos.

O conhecimento sobre a real condição do controle neurovascular de atletas hipertensos e da melhor intensidade de treinamento físico para esta população, irá contribuir para a adoção de um melhor procedimento clínico nestes indivíduos, assim como poderá lançar luz sobre alguns dos principais mecanismos envolvidos no desenvolvimento da hipertensão arterial nesta população.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Estudar o controle neurovascular de corredores amadores hipertensos, no período competitivo de treinamento.

2.2 Objetivos Específicos

1) Avaliar em corredores amadores hipertensos, no período de treinamento competitivo:

- A atividade nervosa simpática muscular
- As propriedades funcionais e estruturais das artérias centrais.
- O controle barorreflexo da FC e da ANSM, mediante alterações farmacológicas da pressão arterial.

2) Avaliar o efeito de 4 meses de treinamento aeróbio, de moderada intensidade, sobre as variáveis neurovasculares citadas acima.

3 CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1 Amostra

O estudo foi conduzido em corredores amadores hipertensos (hipertensão arterial primária, estágio 1), sem medicação, do sexo masculino, que mantinham treinamento físico de corrida por no mínimo dois anos, com frequência mínima de 4 dias e volume mínimo de 240 minutos por semana e que participavam de competições estaduais locais de 10 km ou mais. Além dos corredores amadores hipertensos, também foram avaliados corredores amadores normotensos, com o mesmo perfil de treinamento, para efeito de comparação (grupo controle). Os indivíduos estudados possuíam idade entre 35 e 50 anos e foram matriculados no Ambulatório de Cardiologia do Exercício e Esporte da Unidade de Reabilitação Cardiovascular e Fisiologia do Exercício. Os corredores que apresentaram outro fator de risco para o desenvolvimento de doenças cardíacas, entre eles: obesidade, fumo, dislipidemia, diabetes, ou que possuíam alguma doença cardíaca estabelecida, foram excluídos do estudo.

Com o objetivo de conseguir voluntários, esta pesquisa foi divulgada entre as assessorias esportivas de corrida de São Paulo, entre os corredores associados da CORPORE (associação de corredores de São Paulo) e também entre os participantes da Corrida Graac de 2012, durante a entrega de kits para participação nesta prova. Anamnese, medida da PA e cadastro inicial foram realizados em 347 corredores oriundos destas divulgações, que mostraram interesse em participar da pesquisa (18 hipertensos e 329 normotensos). Dentre os corredores cadastrados, 81 não preenchiam totalmente os pré-requisitos de inclusão no estudo; 10 desistiram de

participar por motivos pessoais; 06 encontravam-se lesionados no momento em que foram chamados para realizar as avaliações e 08 foram excluídos após a avaliação clínica inicial ou devido a alguma alteração detectada nos exames realizados (03 com taquicardia ventricular não sustentada durante o teste de esforço; 02 com dislipidemia; 01 com disfunção diastólica; 01 com hipotireoidismo; 02 com hipertensão arterial estágio 2). Sendo assim, foram avaliados e participaram efetivamente do estudo, 37 corredores (17 hipertensos e 20 normotensos). Os demais 242 corredores normotensos que tinham sido cadastrados inicialmente, não foram chamados para avaliação devido ao total preenchimento do grupo normotenso.

Todos os participantes da pesquisa foram avaliados em dois momentos:

- 1º avaliação: realizada no período competitivo da periodização do treinamento físico do corredor, ou seja, quando o treinamento incluía sessões de intensidade alta, visando alcançar maior rendimento físico do atleta.
- 2º avaliação: após 4 meses da 1ª avaliação. Durante este período, tanto os corredores hipertensos quanto os normotensos, foram divididos, em dois subgrupos. Um subgrupo continuou com o treinamento competitivo, mantendo o que já realizava anteriormente, enquanto o segundo subgrupo realizou apenas treinos de intensidade moderada (baseada nos limiares ventilatórios).

A Figura 1 apresenta o organograma de entrada dos participantes, assim como os grupos e subgrupos do estudo.

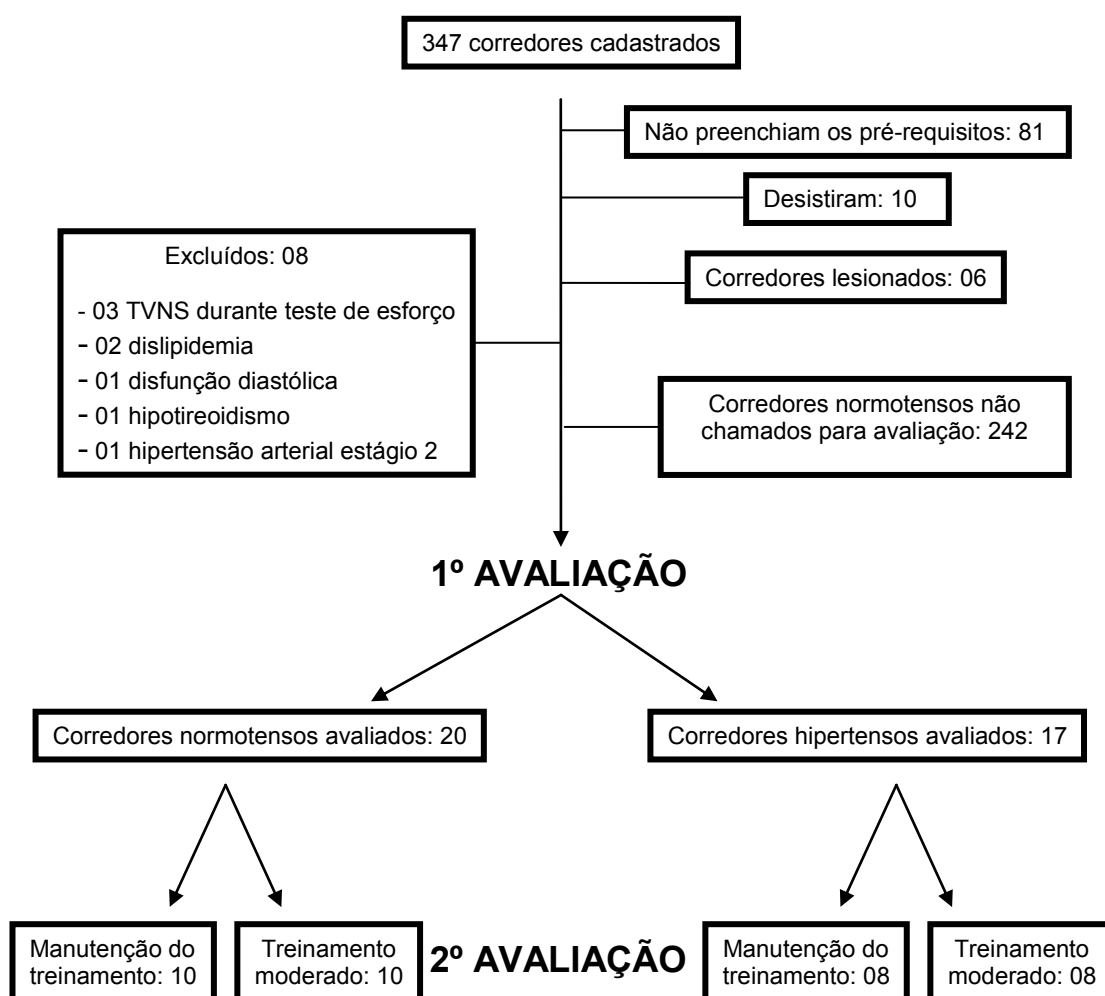


Figura 1- Organograma de entrada dos participantes e composição dos grupos e subgrupos do estudo. TVNS = taquicardia ventricular não sustentada

Todos os corredores hipertensos, durante os 4 meses de participação na pesquisa, tiveram a PA aferida mensalmente e foram orientados de acordo com as VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão⁷⁰, em relação às modificações na dieta alimentar e redução do consumo de sal.

Os protocolos experimentais foram realizados na Unidade de Reabilitação Cardiovascular e Fisiologia do Exercício e no Laboratório de Estudo Funcional de Grande Artéria da Unidade de Hipertensão do Instituto do Coração (Incor). O protocolo de pesquisa foi aprovado pela Comissão Científica do Incor, sob o número

SDC 3070/07/145 e pela Comissão de Ética para a Análise de Projetos de Pesquisa (CapPesq) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, sob o número 1097/07. Termo de consentimento livre e esclarecido foi assinado por todos os voluntários da pesquisa, após esclarecimentos sobre os exames a serem realizados no estudo.

3.2 Medidas e Procedimentos

3.2.1 Avaliação Clínica

Inicialmente, todos os corredores chamados para participarem da pesquisa foram submetidos a uma avaliação clínica, realizada por médica cardiologista. Após serem avaliados clinicamente, foram liberados para realizarem demais exames cardiológicos pertencentes ao estudo e participarem do protocolo experimental.

3.2.2 Avaliação da Pressão Arterial Clínica

A PA dos participantes do estudo foi medida em dois dias em semanas diferentes, em um local fora da área hospitalar. As medidas foram realizadas pelo método auscultatório, após repouso de 5 minutos, com o indivíduo na posição sentada, em silêncio. Após o repouso de 5 minutos, foram feitas 3 aferições da pressão arterial, com intervalo de 1 minuto entre cada uma. A PAS foi determinada pela ausculta do primeiro som (fase I de Korotkoff), enquanto que a PAD foi determinada no desaparecimento dos sons (fase V de Korotkoff)⁷⁰. Foram considerados hipertensos, estágio 1, os indivíduos que apresentaram a média das aferições entre 140-159 mm Hg para a PAS e/ou 90-99 mm Hg para a PAD^{1, 70}.

3.2.3 Avaliação do Treinamento Físico

Para avaliar o perfil do treinamento físico de corrida dos participantes, foi realizada uma detalhada anamnese, com questões referentes ao tempo engajado em treinamento de corrida (em anos) e descrição de frequência (número de dias de treino por semana), volume (duração da sessão e quilometragem) e intensidade dos treinos. O número de dias de treinos com intensidade alta (tiros e/ou fartlek), de treinos com intensidade moderada (treinos chamados de “rodagem”, com o objetivo de cumprir a quilometragem estabelecida) e de treinos com intensidade leve (treinos chamados de “regenerativos”, geralmente realizados após um dia de competição ou da sessão de treino de alta intensidade) foram computados para caracterização geral do treinamento físico de cada corredor.

3.2.4 Avaliação Bioquímica

Dosagens de colesterol total e frações, triglicérides, glicemia, hemograma completo, creatinina, sódio, potássio e TSH foram realizadas por meio de amostras de sangue coletadas por punção venosa, com o intuito de excluir possíveis alterações metabólicas e hematológicas dos indivíduos.

3.2.5 Avaliação Ecocardiográfica Bidimensional com Doppler

Com o objetivo de excluir indivíduos que apresentassem alguma alteração estrutural ou funcional cardíaca, de origem patológica, foi realizado ecocardiograma em todos os corredores participantes da pesquisa.

O ecocardiograma bidimensional é um método de imagem não invasivo, que possibilita avaliar a estrutura anatômica e a função cardíaca. Os exames foram realizados com o aparelho HP Sonos 5500 (Philips, The Netherlands). A medida do

diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo (VE) foi obtida pelo modo M, guiada pelo modo bidimensional, conforme as orientações da Sociedade Americana de Ecocardiografia⁷¹. Medidas do diâmetro do átrio esquerdo, espessura do septo interventricular e parede posterior também foram realizadas. A massa do VE foi estimada a partir do seu diâmetro diastólico, pela fórmula: $0,8 \times [1,04 \times (\text{diâmetro diastólico VE} + \text{espessura parede posterior} + \text{espessura septo interventricular})^3 - (\text{diâmetro diastólico VE})^3] + 0,6 \text{ (g)}$ ⁷². Os volumes ventriculares foram obtidos pela regra de Simpson modificada⁷² e a fração de ejeção calculada como: $[(\text{volume diastólico final} - \text{volume sistólico final}) / \text{volume diastólico final}]$. A espessura relativa de parede (ERP) foi calculada pela fórmula: $[(2 \times \text{espessura parede posterior}) / \text{diâmetro diastólico do VE}]$ ⁷².

3.2.6 Avaliação Antropométrica

A medida das dobras cutâneas para avaliação da composição corporal foi feita utilizando-se o aparelho adipômetro (Lange Skinfold Caliper – Cambridge, Maryland). A densidade corporal foi calculada pela fórmula de Jackson e Pollock⁷³ e o percentual de gordura pela fórmula de Siri⁷⁴.

3.2.7 Avaliação Funcional Cardiorrespiratória

A avaliação da capacidade funcional máxima dos corredores foi realizada por meio do teste de esforço progressivo até a exaustão, em protocolo rampa, na esteira rolante (Inbramed Millennium ATL – Inbrasport – Porto Alegre). Os incrementos de carga a cada minuto foram definidos de acordo com a capacidade física de cada indivíduo, de tal forma que o tempo total de exercício fosse entre 8 a 17 minutos, conforme previamente descrito na literatura⁷⁵.

Os indivíduos foram orientados a não ingerirem alimentos 2 horas antes do teste, a não ingerirem bebida com cafeína no dia do teste e foram orientados a não realizarem nenhum tipo de exercício físico nas 24 horas que antecediam a avaliação.

O consumo de oxigênio (VO_2), e a produção de dióxido de carbono foram determinados pela média da troca gasosa, respiração - a - respiração, por sistema computadorizado (Encore 29S VmaxAnalyzer Assembly, SensorMedics, USA). O consumo de oxigênio pico (VO_{2pico}) foi definido como o VO_2 medido no final do exercício, quando o corredor não era capaz de manter a carga imposta pelo ergômetro. Os valores medidos e calculados das variáveis metabólicas foram armazenados respiração - a - respiração e impressos de 30 em 30 segundos para detecção dos limiares ventilatórios.

Para a determinação do limiar anaeróbio (LA, 1º limiar ventilatório) foram consideradas as seguintes características: perda da relação linear entre a produção de dióxido de carbono e o consumo de oxigênio; ponto onde a relação entre ventilação e consumo de oxigênio, assim como a pressão parcial de oxigênio, alcançam seus valores mínimos antes de começar a aumentar. O ponto de compensação respiratória (PCR, 2º limiar ventilatório) foi determinado com base nas seguintes características: grande aumento da ventilação; ponto onde a relação entre ventilação e produção de dióxido de carbono atinge seu valor mais baixo e ponto onde a pressão parcial de dióxido de carbono alcança seu valor mais alto antes de começar a diminuir⁷⁶.

A FC foi monitorada ao longo de todo o teste por meio de eletrocardiograma de 12 derivações (Micromed – Cardio PC 13) e a pressão arterial sistólica (1ª fase de Korotkoff) e pressão arterial diastólica (4ª fase de Korotkoff) foram obtidas usando esfigmomanômetro de coluna de mercúrio a cada 2 minutos durante o esforço. No

período de recuperação manteve-se a monitorização da FC de forma contínua até o 6º minuto e a pressão arterial foi aferida no 1º, 2º, 4º e 6º minutos.

3.2.8 Avaliação da Atividade Nervosa Simpática Muscular

A ANSM foi avaliada pela técnica direta de registro de multiunidade da via pós-gangliônica eferente, do fascículo nervoso muscular, no nervo fibular, localizado na posição imediatamente inferior à cabeça fibular, preferencialmente na perna direita (técnica de microneurografia). Os registros foram obtidos pela implantação de um microeletrodo no nervo fibular e de um microeletrodo referência a aproximadamente um centímetro de distância do primeiro (Figura 2). 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.

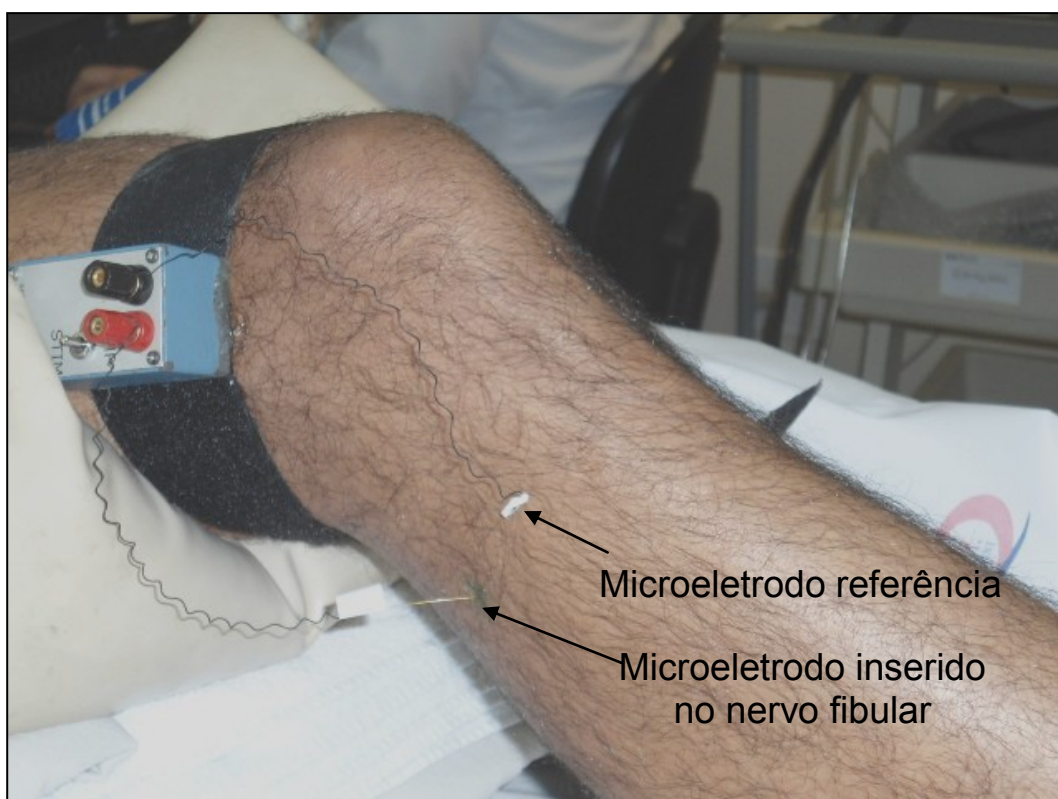


Figura 2 - Técnica de microneurografia

A ANSM foi registrada continuamente durante todo o protocolo experimental. Posteriormente, o sinal do nervo simpático foi analisado visualmente pela contagem do número de descargas ocorridas por minuto (Figura 3), feita por um mesmo observador para todos os indivíduos. A ANSM foi quantificada em: frequência de disparos (disparos/min.) e incidência de disparos (disparos/100batimentos).

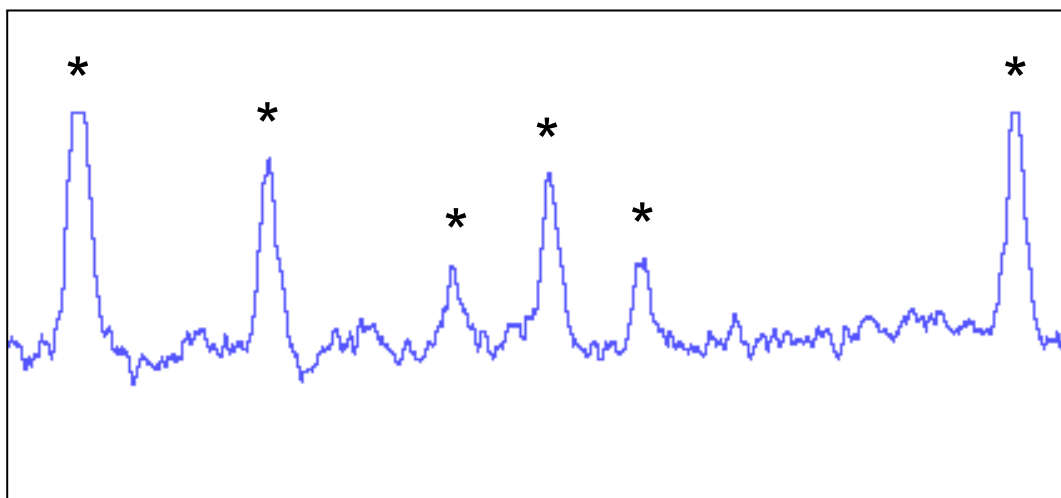


Figura 3 - Disparos ANSM

3.2.9 Avaliação das Propriedades Arteriais Funcionais e Estruturais

A velocidade com que a onda de pulso se propaga na árvore arterial serve como uma medida indireta do grau de rigidez da artéria aorta³². Quanto maior a velocidade de deslocamento da onda, maior será a rigidez da artéria.

A medida da VOP foi realizada a partir da base da onda, sendo obtida por sensores externos colocados sobre dois pontos conhecidos da árvore arterial (segmento carótido-femural) e calculada como a distância entre estes dois pontos de medida, dividida pelo tempo percorrido pela onda de pressão entre os pontos (Figura 4 e Figura 5). A medida automática foi realizada pelo aparelho Complior (Gonesse, France), já previamente validado⁷⁷. Foram selecionadas pelo menos dez curvas para análise, de acordo com a sua qualidade e nitidez, para obtenção do valor médio da VOP.



Figura 4 - Medida da velocidade da onda de pulso. Colocação de sensores externos no segmento carótido-femural

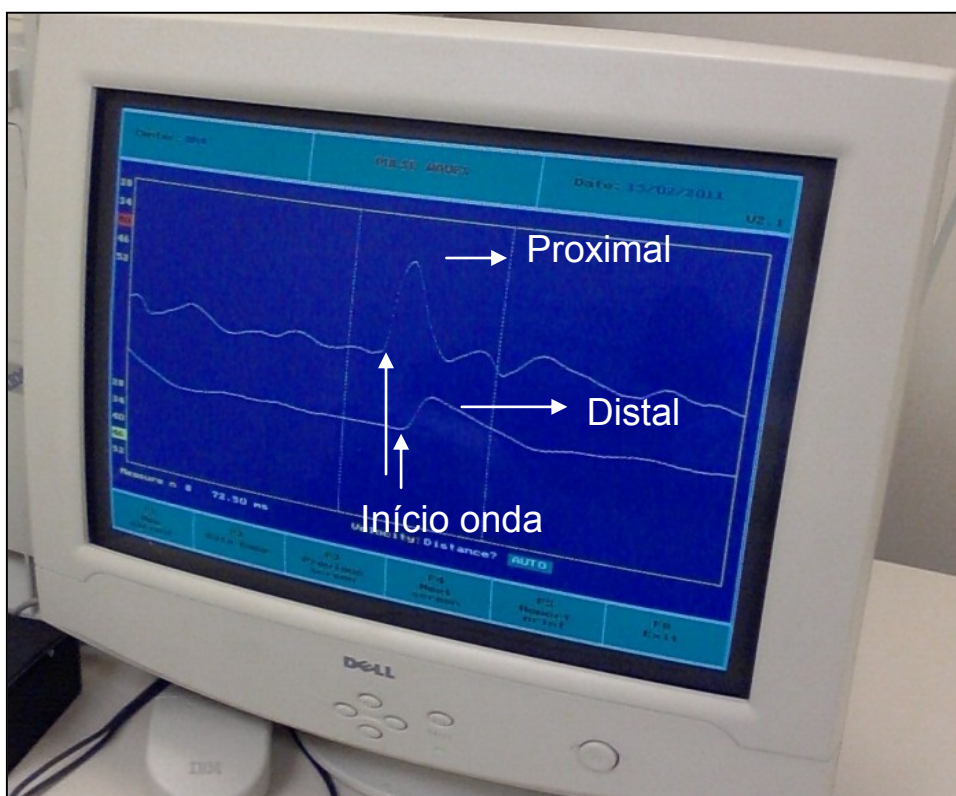


Figura 5 - Medida da velocidade da onda de pulso. Ondas de pressão proximal e distal

As propriedades funcionais e estruturais da carótida foram medidas do lado direito, 2 cm abaixo do bulbo carotídeo e sobre a parede contra-lateral da artéria. As

propriedades da artéria foram avaliadas pelo sistema ultrassonográfico pulsátil (Echotracking™, Wall-Track System2, PIE MEDICAL, Maastricht, Netherlands), desenvolvido para medir a espessura íntima-média (EIM) da parede arterial, assim como o diâmetro e variação percentual sístolo-diastólica do vaso (Figura 6). A mensuração foi feita pelo processamento de sinais de ultrassom obtidos em modo M e transformados em sinais de radiofrequência. As propriedades avaliadas da artéria carótida foram: EIM, diâmetro interno e distensão sistólica.



Figura 6 - Avaliação da artéria carótida pelo sistema ultrassonográfico pulsátil

3.2.10 Avaliação do Controle Barorreflexo Arterial

O controle barorreflexo da FC e da ANSM foi avaliado pela infusão crescente de drogas vasoativas, com o objetivo de ativar e desativar os pressorreceptores. Para a infusão das drogas, foi puncionada uma veia braquial com um cateter de infusão venosa e mantida com solução glicosilada a 5%. Após a obtenção do acesso venoso, a FC, PA e ANSM foram gravadas por um período de 3 minutos basais, com o indivíduo em repouso, na posição de decúbito dorsal. Na sequência, iniciou-se a infusão endovenosa de doses crescentes de fenilefrina (25, 50 e 100 $\mu\text{g}/\text{min}$), por um período de 3 minutos para cada dose. Após a infusão de fenilefrina, foi feito um intervalo de 15 minutos que poderia ser prolongado até o momento necessário para que as variáveis analisadas retornassem aos níveis basais. Após este intervalo, o mesmo procedimento experimental foi realizado com infusão endovenosa de doses crescentes de nitroprussiato de sódio (25, 50 e 100 $\mu\text{g}/\text{min}$).

Durante a infusão de fenilefrina, foi permitido que a FC dos indivíduos caísse até 40 bpm, como resposta ao aumento da PA. Caso atingisse este valor, a infusão de fenilefrina era interrompida. Este procedimento foi adotado visando a segurança dos participantes, de forma a evitar que eles entrassem em bradicardia severa, em resposta à droga administrada.

O controle barorreflexo da FC foi avaliado por duas metodologias: equação logística sigmoidal (barocurva) e análise de regressão linear.

A equação logística sigmoidal correlacionou os valores absolutos de FC e pressão arterial média (PAM) obtidos durante a infusão de ambos os medicamentos (Figura 7), para cada indivíduo.

A equação utilizada está demonstrada abaixo (1):

$$FC = P1 + \frac{P2}{[1 + e^{P3(PAM - P4)}]} \quad (1)$$

$P1$ = platô inferior, $P2$ = range FC, $P3$ = coeficiente de curvatura e $P4$ = PAM_{50} (a PAM na metade do range de FC). O ganho (G) da curva foi definido como: $-P2 \times P3/4$ ⁷⁸.

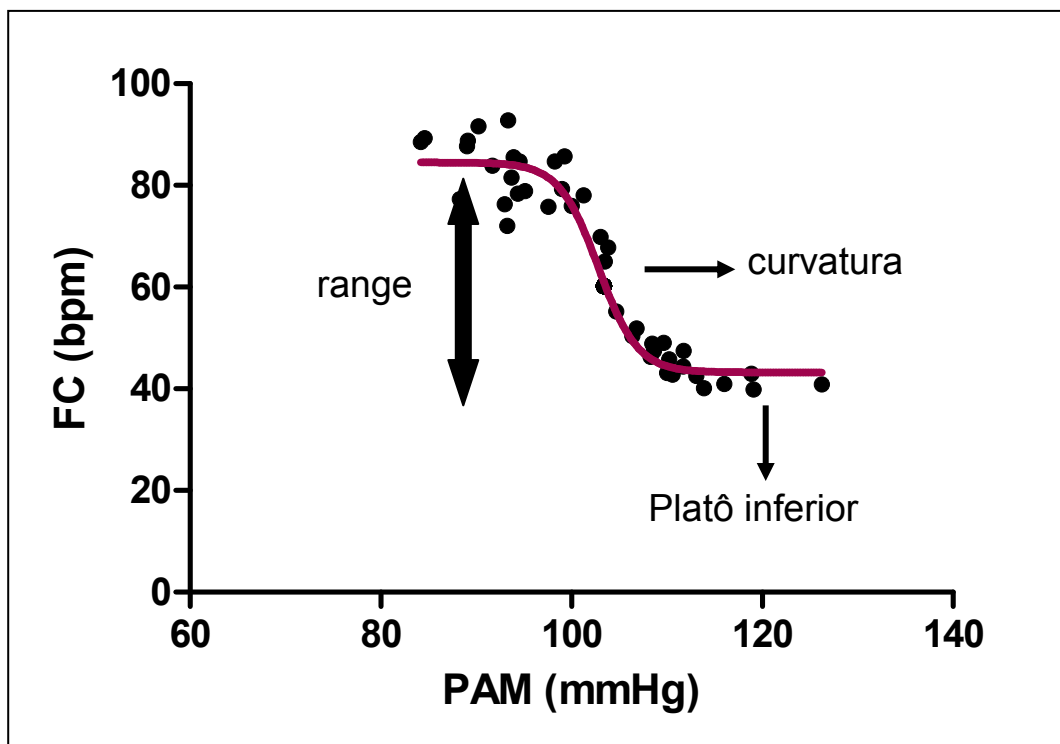


Figura 7 - Curva de função logística

A análise de regressão linear utilizou o delta absoluto da resposta da FC em relação ao delta absoluto da mudança da PAM. Uma vez feita a análise para cada indivíduo, originou-se a equação “ $ax + b$ ”, onde “ a ” representa a inclinação da reta (slope) ou a sensibilidade barorreflexa e “ b ” representa o intercepto (momento em que a reta cruza o eixo y) ou o ponto de funcionamento da função barorreflexa (Figuras 8 e 9).

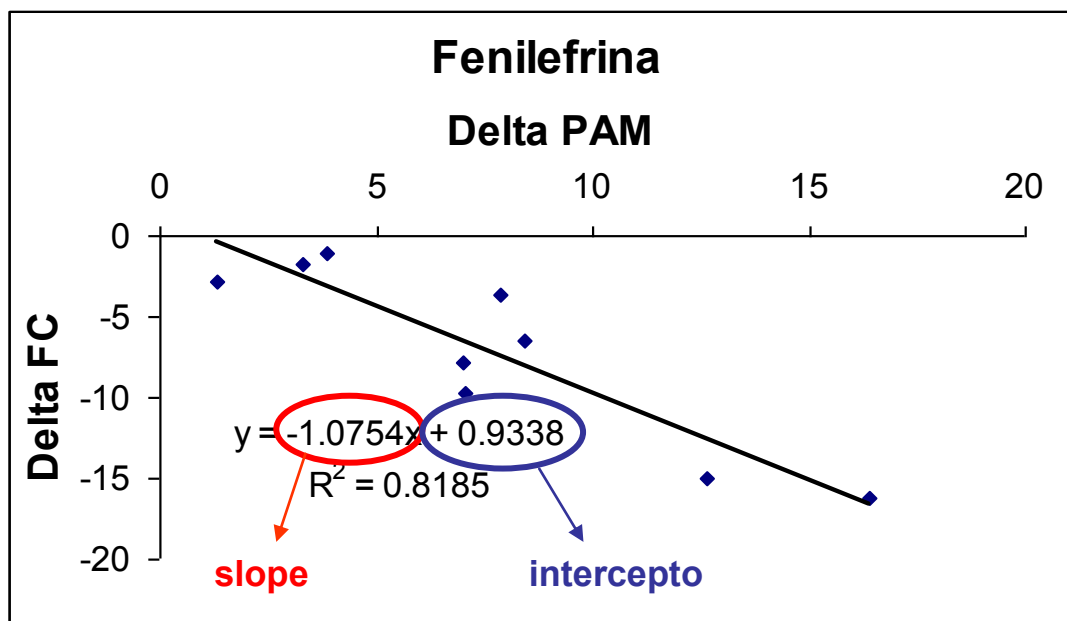


Figura 8 - Análise de regressão linear – resposta à infusão de fenilefrina

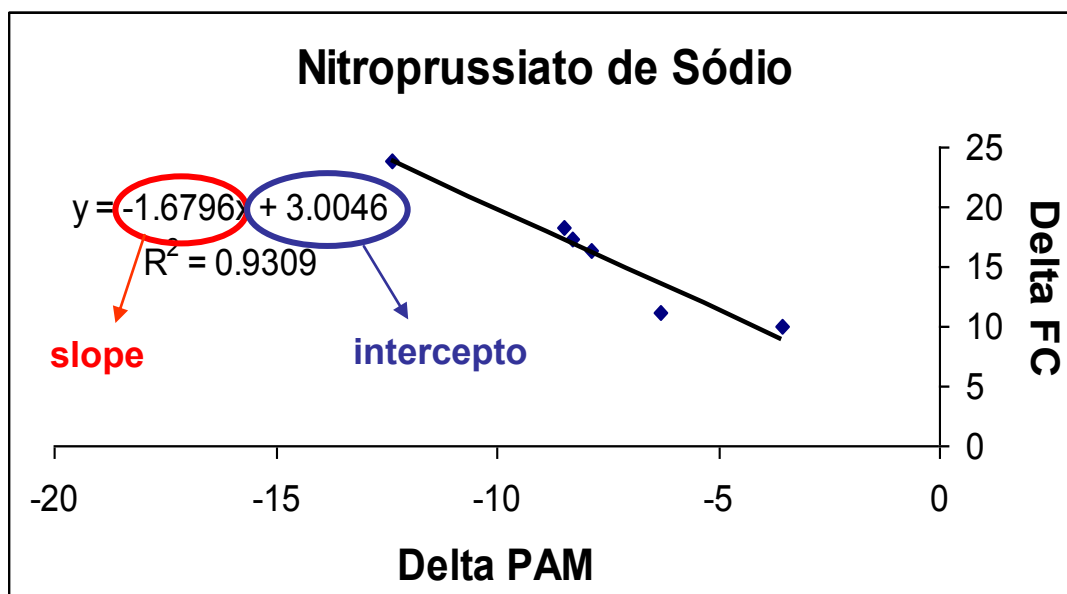


Figura 9 - Análise de regressão linear – resposta à infusão de nitroprussiato de sódio

A sensibilidade barorreflexa da ANSM foi obtida apenas pela técnica de regressão linear. Não foi possível utilizar a equação logística sigmoidal devido aos poucos pontos gerados pela ANSM durante o protocolo de infusão.

3.2.11 Avaliação da Frequência Cardíaca

Durante o repouso e o protocolo de infusão das drogas vasoativas, a FC foi obtida pelo registro eletrocardiográfico, utilizando a derivação MC5. O sinal do eletrocardiograma foi registrado em uma frequência de 500Hz e, em seguida, analisado por um programa específico (Windaq).

3.2.12 Avaliação da Pressão Arterial

A PA em repouso e durante o protocolo de infusão das drogas vasoativas, foi aferida continuamente, por técnica não invasiva, batimento a batimento cardíaco, pelo monitor de pressão Finometer (FMS Company, Amsterdam, Holanda). Um manguito de tamanho adequado foi colocado em torno do dedo médio da mão direita (Figura 10) e o sinal das ondas de PA (Figura 11) foi arquivado simultaneamente no próprio equipamento Finometer e em um computador com sistema de aquisição de sinais biológicos (Windaq), para posterior fornecimento e análise das pressões sistólica, diastólica e média.



Figura 10 - Medida da pressão arterial batimento a batimento (Finometer)

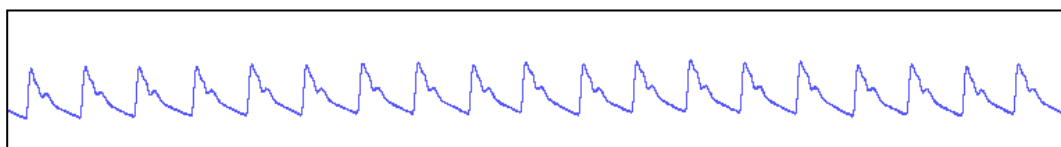


Figura 11 – Registro pressão arterial

3.2.13 Sequência Experimental

Para a realização de todos os exames da pesquisa, os participantes compareceram à Unidade de Reabilitação Cardiovascular e Fisiologia do Exercício do Instituto do Coração em 4 dias da semana, conforme descrito abaixo:

1º dia: Os participantes realizavam a avaliação clínica cardiológica, assinavam o termo de consentimento e efetuavam a matrícula no Ambulatório de Cardiologia do Exercício e Esporte.

2º dia: Os participantes compareciam à Unidade de Reabilitação às 7 horas da manhã, com um intervalo de 24 horas desde a última sessão de treinamento. Neste dia, peso e altura eram verificados e as seguintes avaliações realizadas na seqüência: exames laboratoriais, ecocardiograma (realizados no Laboratório de análises clínicas e no Serviço de ecocardiografia, respectivamente, dentro do Incor), composição corporal, anamnese detalhada de treinamento físico e teste ergoespirométrico.

3º dia: Os participantes compareciam ao Instituto do Coração, no período da tarde (14horas), para se submeterem à avaliação das propriedades arteriais funcionais e estruturais, realizada no Laboratório de Estudo Funcional de Grande Artéria da Unidade de Hipertensão do Incor.

4º dia: No último dia de avaliação, os participantes chegavam às 7 horas da manhã na Unidade, respeitando um período de 48 horas desde a última sessão de treinamento e eram encaminhados para a realização dos seguintes protocolos experimentais:

- **Avaliação da frequência cardíaca, pressão arterial e atividade nervosa simpática, em repouso:** neste experimento, os participantes deitavam na maca, em decúbito dorsal e em seguida eram colocados os eletrodos para registro da FC e também o manguito no dedo médio, para aquisição da pressão arterial a cada batimento cardíaco (Finometer). Na sequência, o nervo fibular era localizado, por meio de estimulação externa e, em seguida, colocado um microeletrodo no nervo fibular para captação da ANSM. Após a localização do nervo, iniciava-se o registro da FC, PA e ANSM, durante 15 minutos de repouso.

- **Avaliação do controle barorreflexo da frequência cardíaca e da atividade nervosa simpática:** após o registro do período de repouso, a veia braquial era puncionada e iniciado o protocolo de infusão das drogas vasoativas, conforme descrito anteriormente, com registro da FC, PA e ANSM.

Após 4 meses de realização do treinamento moderado ou da manutenção do treinamento competitivo, os participantes repetiram toda a sequência experimental (com exceção do exame de sangue).

3.2.14 Protocolo de Treinamento Físico de Intensidade Moderada

Após a 1^o avaliação, quando todos os corredores estavam no período competitivo de treinamento, que incluía treinos de intensidade alta, tanto o grupo de corredores hipertensos, quanto o grupo de corredores normotensos, foram divididos em dois subgrupos. Um subgrupo continuou com o treinamento competitivo, enquanto que o segundo subgrupo mudou o seu treinamento, dando início ao treinamento apenas com sessões de treinos de intensidade moderada. O treinamento de intensidade moderada foi realizado durante 4 meses e consistia em treinos de corrida, com frequência de 4 sessões semanais, com duração de 1 hora cada sessão e

intensidade prescrita entre a FC do limiar anaeróbio e a FC do ponto de compensação respiratório, obtidas pelo teste ergoespirométrico. O treinamento de intensidade moderada foi acompanhado pelo pesquisador do estudo, no Parque do Ibirapuera. Tanto o subgrupo que continuou com o treinamento competitivo, quanto o subgrupo que realizou treinamento moderado, preencheram, durante os 4 meses, um diário de treino que, ao final deste período, foi entregue ao pesquisador (Anexos I e II).

3.2.15 Análise Estatística

Os dados são apresentados como média \pm erro padrão da média. O cálculo amostral foi baseado na VOP de indivíduos hipertensos sedentários em comparação com normotensos sedentários, uma vez que não foram encontrados, na literatura, estudos que avaliaram a VOP em atletas hipertensos. Sendo assim, foi tomado como base o estudo de Stewart e cols.⁷⁹. Foi considerado intervalo de confiança de 95% (bi-direcional), poder estatístico de 80% e diferença de VOP entre os grupos de -1.9 m/s (média \pm desvio padrão de 8 ± 1 e $9,9 \pm 1,7$ m/s para normotensos e hipertensos, respectivamente). A amostra calculada, à partir destes dados, foi de 18 indivíduos (9 para cada grupo). Teste de normalidade de Shapiro-Wilk foi aplicado e as variáveis analisadas apresentaram distribuição normal, o que determinou a utilização de testes paramétricos.

Para avaliar o controle neurovascular de corredores amadores hipertensos, durante o treinamento competitivo (1º avaliação) e identificar possíveis diferenças entre os grupos, em relação às variáveis estudadas, foi utilizado teste *t* de Student para dados não pareados.

Para avaliar o efeito de 4 meses de treinamento físico de intensidade moderada (2º avaliação), análise de variância de dois caminhos (two-way ANOVA) foi utilizada para identificar diferenças nos deltas das variáveis estudadas.

Para verificar possíveis mudanças na caracterização do treinamento dos grupos que mantiveram o treinamento competitivo, foi utilizado teste *t* de Student para dados pareados. Em caso de significância, post hoc de Tukey foi realizado. Um $P < 0,05$ foi adotado como significância para todas as análises.

4 RESULTADOS

4.1 Resultados 1º Avaliação

4.1.1 Características Físicas e Hemodinâmicas

As características físicas e hemodinâmicas dos corredores hipertensos e normotensos são mostradas na Tabela 1. Os hipertensos apresentaram maiores valores de PAS, PAD e PAM, em relação ao grupo normotenso. Nas demais variáveis, não houve diferença entre os grupos.

Tabela 1 - Características físicas e hemodinâmicas

	Normotensos (n = 20)	Hipertensos (n = 17)	<i>P</i>
Idade (anos)	43 ± 1	42 ± 1	0,66
Peso (kg)	70,5 ± 2,7	77,2 ± 1,8	0,053
Gordura (%)	13,8 ± 1,2	14,5 ± 0,8	0,63
PAS clínica (mm Hg)	113 ± 2	139 ± 2	<0,001
PAD clínica (mm Hg)	75 ± 2	93 ± 2	<0,001
PAM clínica (mm Hg)	88 ± 2	108 ± 1	<0,001
FC (bpm)	51 ± 1	50 ± 1	0,45

Valores de média ± erro padrão. PAS = pressão arterial sistólica; PAD = pressão arterial diastólica; PAM = pressão arterial média; FC = frequência cardíaca.

4.1.2 Caracterização do Treinamento

As características do treinamento foram semelhantes entre os grupos, como demonstrado na Tabela 2.

Tabela 2 - Caracterização do treinamento

	Normotensos (n = 20)	Hipertensos (n = 17)	<i>P</i>
Tempo de treinamento de corrida (anos)	10 ± 2	8 ± 2	0,31
Número de treinos semanais (dias)	5 ± 0,2	5 ± 0,3	0,48
Número de treinos semanais/ intensidade alta (dias)	2 ± 0,1	2 ± 0,1	0,38
Número de treinos semanais/ intensidade moderada (dias)	2 ± 0,2	2 ± 0,3	0,61
Número de treinos semanais/ intensidade leve (dias)	1 ± 0,2	1 ± 0,3	0,58
Volume semanal de corrida (km)	55 ± 3	55 ± 4	0,95

Valores de média ± erro padrão.

4.1.3 Características Bioquímicas

As características bioquímicas dos corredores hipertensos e normotensos foram semelhantes e estavam dentro da normalidade (vide Anexo III).

4.1.4 Características Ecocardiográficas

Conforme demonstrado no Anexo IV, o grupo de corredores hipertensos apresentou maiores valores de átrio esquerdo, septo, parede posterior e massa do VE quando comparados com os corredores normotensos.

4.1.5 Características Cardiorrespiratórias

Conforme demonstrado na Tabela 3, o grupo de corredores hipertensos e o grupo de corredores normotensos apresentaram características cardiorrespiratórias similares.

Tabela 3 - Características cardiorespiratórias

	Normotensos (n = 20)	Hipertensos (n = 17)	<i>P</i>
FC _{max} (bpm)	171 ± 2	171 ± 2	0,97
FC _{max} predita para idade (%)	97 ± 1,1	97 ± 1,2	0,89
VO _{2pico} (ml/kg/min)	56,9 ± 1,6	54,5 ± 1,6	0,30
<i>Limiares ventilatórios</i>			
VO _{2LA} (ml/kg/min)	37,8 ± 1,4	36 ± 1,9	0,44
% VO _{2pico}	67 ± 2	66 ± 2	0,79
VO _{2PCR} (ml/kg/min)	50,4 ± 1,7	49,9 ± 1,8	0,84
% VO _{2pico}	88 ± 2	91 ± 1	0,13

Valores de média ± erro padrão. FC_{max} = frequência cardíaca máxima; VO_{2pico} = consumo de oxigênio pico; VO_{2LA} = consumo de oxigênio no limiar anaeróbio; VO_{2PCR} = consumo de oxigênio no ponto de compensação respiratória.

4.1.6 Atividade Nervosa Simpática Muscular em repouso

O grupo de corredores hipertensos apresentou maior ANSM, tanto em disparos por minuto (26 ± 1 vs 21 ± 1 disparos/min.; $P=0,02$; Figura 12), quanto em disparos/100 batimentos (52 ± 2 vs 42 ± 3 disparos/100batimentos; $P=0,004$; Figura 13), em relação aos corredores normotensos.

Não foi possível registrar a ANSM de 1 indivíduo do grupo normotenso, devido à impossibilidade de se encontrar o feixe nervoso simpático, mesmo após duas tentativas em dois dias diferentes.

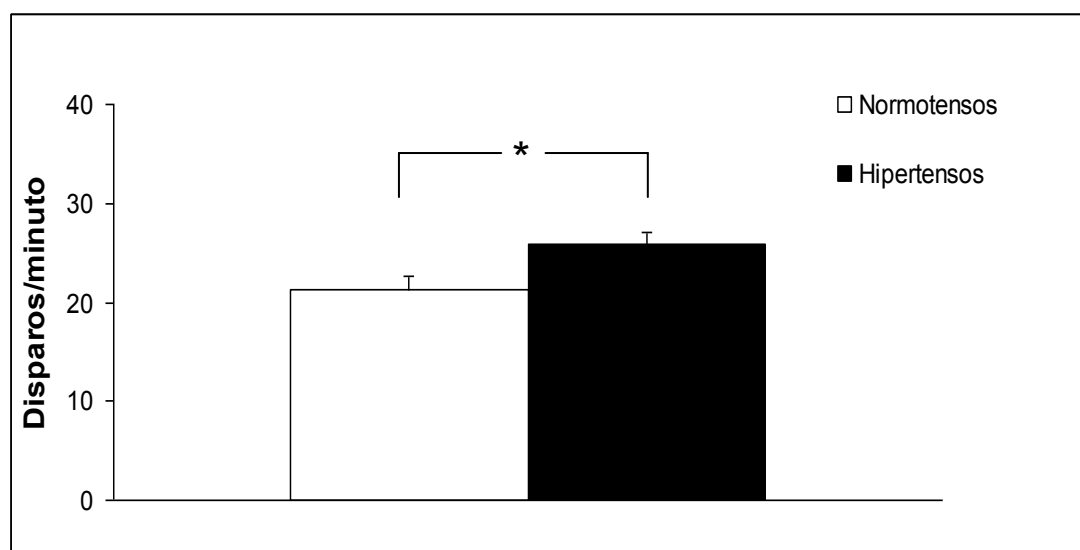


Figura 12 - Atividade nervosa simpática muscular em repouso, expressa em disparos por minuto. Grupo normotenso (n = 19); grupo hipertenso (n = 17).

*P=0,02: diferença entre os grupos

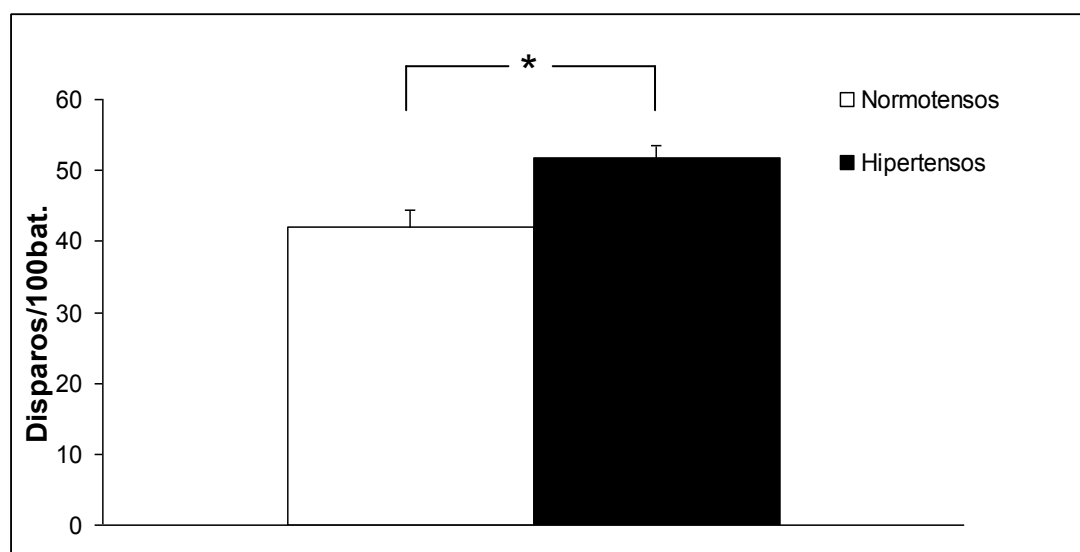


Figura 13 - Atividade nervosa simpática muscular em repouso, expressa em disparos por 100 batimentos. Grupo normotenso (n = 19); grupo hipertenso (n = 17).

*P=0,004: diferença entre os grupos

4.1.7 Propriedades Arteriais Funcionais e Estruturais

As propriedades arteriais funcionais e estruturais foram semelhantes entre os grupos de corredores hipertensos e normotensos, como demonstrado na Tabela 4.

Tabela 4 - Propriedades arteriais

	Normotensos (n = 20)	Hipertensos (n = 17)	<i>P</i>
VOP (m/s)	9,0 ± 0,4	9,2 ± 0,4	0,71
EIM carótida (µm)	604 ± 21	649 ± 26	0,18
Diâmetro carótida (µm)	6 544 ± 87	6 863 ± 170	0,09
Distensão carótida (%)	7,7 ± 0,4	7,8 ± 0,5	0,79

Valores de média ± erro padrão. VOP = velocidade da onda de pulso; EIM = espessura íntima média.

4.1.8 Controle Barorreflexo da Frequência Cardíaca

Pela análise de equação sigmoideal, os corredores hipertensos apresentaram menor ganho barorreflexo e maior PAM₅₀ quando comparados com os corredores normotensos. Entretanto, não houve diferença entre os grupos, em relação às demais variáveis da curva de função logística (platô inferior, platô superior e range de FC), conforme demonstrado na Tabela 5 e Figura 14.

A análise de regressão linear não demonstrou diferença entre os grupos de corredores hipertensos e normotensos, em relação ao controle barorreflexo da FC, tanto durante aumento (slope $P=0,41$; intercepto $P=0,31$) quanto durante queda (slope $P=0,16$; intercepto $P=0,73$) da PAM (Figura 15).

Não foi possível realizar a infusão de ambas as drogas em 1 indivíduo do grupo hipertenso e em 2 indivíduos do grupo normotenso, devido à opção dos voluntários em não realizar esta parte do experimento. Em 3 indivíduos hipertensos, a infusão de

fenilefrina não foi realizada, uma vez que estes voluntários apresentavam FC de repouso menor ou igual a 40 bpm. Por medida de segurança, nestes casos optou-se pela não infusão de uma droga que levaria a FC a valores ainda mais baixos dos apresentados.

Tabela 5 - Controle baroreflexo da FC: parâmetros da curva de função logística

	Normotensos (n = 18)	Hipertensos (n = 13)	<i>P</i>
<i>Valores basais</i>			
PAM (mm Hg)	95,3 ± 1,4	106,9 ± 1,7	<0,001
FC (bpm)	52 ± 1	53 ± 1	0,38
<i>Curva de função logística</i>			
Platô inferior (bpm)	42 ± 1	42 ± 1	0,70
Platô superior (bpm)	67 ± 2	67 ± 2	0,98
Range FC (bpm)	26 ± 2	25 ± 2	0,87
PAM ₅₀ (mm Hg)	95 ± 1	106 ± 2	<0,001
Ganho (bpm/mm Hg)	-3,5 ± 0,3	-2 ± 0,2	0,002

Valores de média ± erro padrão. PAM = Pressão arterial média; FC = frequência cardíaca.

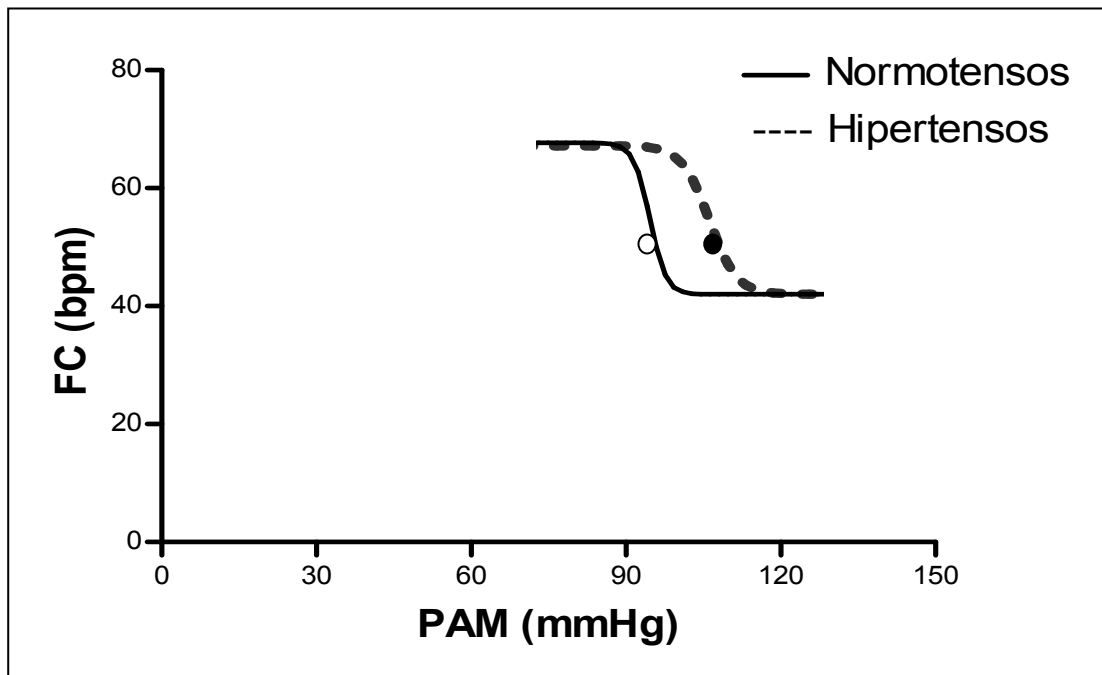


Figura 14 - Curva de função logística da relação entre PAM e FC, com a infusão de drogas vasoativas. Normotensos (n = 18); hipertensos (n = 13).
FC = frequência cardíaca; PAM = pressão arterial média

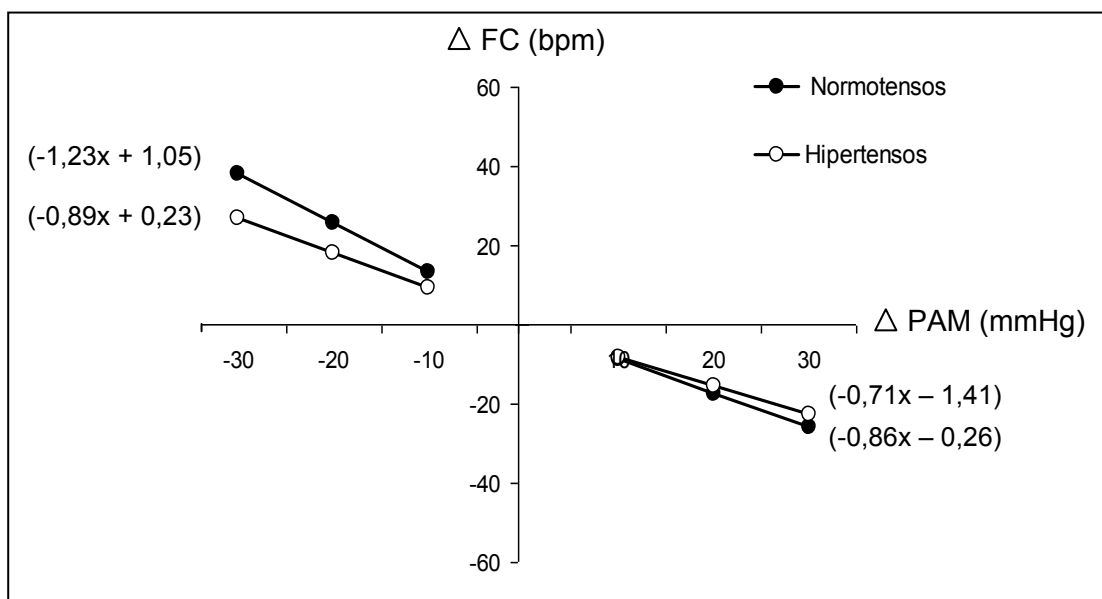


Figura 15 - Gráfico de regressão linear para o controle barorreflexo da FC durante aumento (normotensos = 18; hipertensos = 13) e queda (normotensos = 18; hipertensos = 16) da PAM. FC = frequência cardíaca; PAM = pressão arterial média

4.1.9 Controle Barorreflexo da Atividade Nervosa Simpática Muscular

O controle barorreflexo da ANSM foi similar entre o grupo de corredores hipertensos e o grupo de corredores normotensos, tanto durante o aumento (slope $P=0,65$; intercepto $P=0,51$), quanto durante a queda (slope $P=0,91$; intercepto $P=0,80$) da PAM (Figura 16).

Como explicado anteriormente, 1 indivíduo do grupo hipertenso e 2 indivíduos do grupo normotenso, não realizaram a infusão de ambas as drogas, assim como a infusão de fenilefrina não foi realizada em 3 indivíduos hipertensos devido à baixa FC de repouso. Além disso, em 1 indivíduo normotenso não foi possível registrar a ANSM, devido à impossibilidade de se encontrar o feixe nervoso simpático.

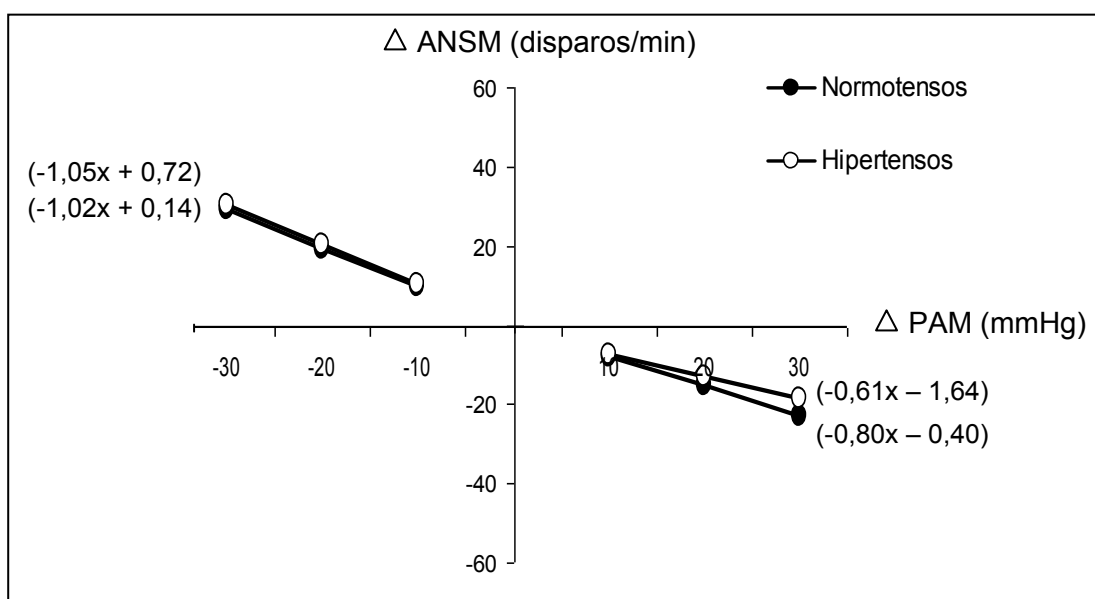


Figura 16 - Gráfico de regressão linear para o controle barorreflexo da ANSM durante aumento (normotensos = 17; hipertensos = 13) e queda (normotensos = 17; hipertensos = 16) da PAM. FC = frequência cardíaca; PAM = pressão arterial média

4.2 Resultados 2ª Avaliação – Comparação do Treinamento de Intensidade

Moderada vs. Treinamento Competitivo

Após 4 meses, 20 corredores normotensos e 16 corredores hipertensos repetiram os exames, conforme descrito anteriormente. Um corredor hipertenso do

grupo que manteve o treinamento competitivo não pôde realizar a 2ª avaliação devido a duas lesões músculo-esqueléticas consecutivas. Este corredor se afastou dos treinamentos por tempo indeterminado.

4.2.1 Caracterização da Manutenção do Treinamento Competitivo

Não houve diferença entre os treinamentos competitivos realizados na 1ª avaliação e após 4 meses (2ª avaliação), em ambos os subgrupos de corredores normotensos e hipertensos que os mantiveram ($P > 0,07$ para todas as variáveis), como demonstrado na Tabela 6.

Tabela 6 - Caracterização do Treinamento Competitivo

	Normotensos (n=10)	Hipertensos (n=8)
Número de treinos semanais (dias)		
<i>1º Avaliação</i>	5 ± 0,2	5 ± 1
<i>Após 4 meses</i>	5 ± 0,3	5 ± 0,5
Número de treinos semanais/ intensidade alta (dias).		
<i>1º Avaliação</i>	2 ± 0,1	2 ± 0,2
<i>Após 4 meses</i>	2 ± 0,1	2 ± 0,2
Número de treinos semanais/ intensidade moderada (dias).		
<i>1º Avaliação</i>	2 ± 0,3	2 ± 0,4
<i>Após 4 meses</i>	2 ± 0,3	2 ± 0,3
Número de treinos semanais/intensidade leve (dias).		
<i>1º Avaliação</i>	1 ± 0,3	1 ± 0,4
<i>Após 4 meses</i>	1 ± 0,3	1 ± 0,4
Volume semanal de corrida (km)		
<i>1º Avaliação</i>	57 ± 4	56 ± 5
<i>Após 4 meses</i>	51 ± 5	53 ± 9

Valores de média ± erro padrão.

4.2.2 Características físicas e Hemodinâmicas

O delta das características físicas e hemodinâmicas dos 4 subgrupos (normotensos que mantiveram treinamento competitivo (NC); normotensos que realizaram treinamento de intensidade moderada (NM); hipertensos que mantiveram treinamento competitivo (HC) e hipertensos que realizaram treinamento de intensidade moderada (HM)), encontra-se na Tabela 7. Os dois subgrupos de corredores hipertensos (HC e HM) apresentaram maior delta de queda da PAD e PAM, quando comparados com os subgrupos de corredores normotensos (NC e NM) ($P < 0,02$). Não houve diferença entre os subgrupos em relação aos deltas de variação do peso, percentual de gordura, PAS e FC de repouso (fator doença: $P > 0,08$; fator treino: $P > 0,1$).

Tabela 7 - Deltas das características físicas e hemodinâmicas

	NC (n = 10)	NM (n = 10)	HC (n = 8)	HM (n = 8)
Peso (kg)	0,31 ± 0,4	-0,33 ± 0,5	1,3 ± 0,4	0,5 ± 0,6
Gordura (%)	-1,2 ± 0,9	-0,8 ± 0,4	-0,04 ± 0,3	0,0 ± 0,7
PAS clínica (mmHg)	-5,8 ± 2,3	-4,7 ± 3,5	-9,8 ± 4,2	-9,8 ± 3,3
PAD clínica (mmHg)	-1,3 ± 2,4	1,3 ± 1,7	-7,3 ± 3,3*	-5,8 ± 2,2*
PAM clínica (mmHg)	-2,8 ± 1,9	-0,7 ± 1,7	-8,1 ± 2,3*	-7,2 ± 2,2*
FC (bpm)	0 ± 1,4	-1 ± 0,7	3 ± 1,5	0 ± 1,7

Valores de média ± erro padrão. NC = normotensos treinamento competitivo; NM = normotensos treinamento moderado; HC = hipertensos treinamento competitivo; HM = hipertensos treinamento moderado; PAS = pressão arterial sistólica; PAD = pressão arterial diastólica; PAM = pressão arterial média; FC = frequência cardíaca.
* $P < 0,02$: vs. grupos normotensos.

4.2.3 Características Cardiorrespiratórias

Todos os subgrupos de corredores foram semelhantes em relação aos deltas de variação das características cardiorrespiratórias (fator doença: $P>0,08$; fator treino: $P>0,2$), como demonstrado na Tabela 8.

Tabela 8 - Deltas das características cardiorrespiratórias

	NC (n = 10)	NM (n = 10)	HC (n = 8)	HM (n = 8)
FC_{\max} (bpm)	2 ± 1	0 ± 2	-3 ± 2	0 ± 1
$VO_{2\text{pico}}$ (ml/kg/min)	$1,5 \pm 0,9$	$0,2 \pm 0,9$	$1,6 \pm 1,5$	$2,3 \pm 1,9$
<i>Limiares ventilatórios</i>				
$VO_{2\text{LA}}$ (ml/kg/min)	$0,1 \pm 1,8$	$-1,4 \pm 1,6$	$-3,5 \pm 2,4$	$4,4 \pm 3,2$
$VO_{2\text{PCR}}$ (ml/kg/min)	$3,9 \pm 1,9$	$1,7 \pm 1,4$	$-0,3 \pm 1,5$	$2,3 \pm 2$

Valores de média \pm erro padrão. NC = normotensos treinamento competitivo; NM = normotensos treinamento moderado; HC = hipertensos treinamento competitivo; HM = hipertensos treinamento moderado; FC_{\max} = frequência cardíaca máxima; $VO_{2\text{pico}}$ = consumo de oxigênio pico; $VO_{2\text{LA}}$ = consumo de oxigênio no limiar anaeróbio; $VO_{2\text{PCR}}$ = consumo de oxigênio no ponto de compensação respiratória.

4.2.4 Atividade Nervosa Simpática Muscular em repouso

Como demonstrado na Figura 17, houve diferença no delta de variação da ANSM, expressa em disparos por minuto, entre o subgrupo HM e o subgrupo HC ($-4,4 \pm 1,7$ vs. $4,6 \pm 0,6$ disparos/min.; $P=0,015$, respectivamente), não havendo diferença em relação aos demais subgrupos ($0,4 \pm 2,2$ e $0,3 \pm 2,3$ disparos/min. para NC e NM, respectivamente; $P=0,87$). Apesar da ANSM, expressa em disparos/ 100 batimentos, também ter diminuído no subgrupo HM (Figura 18), não houve diferença nos deltas de variação, entre os 4 subgrupos ($1,8 \pm 4,1$; $2,3 \pm 4,2$; $6,3 \pm 2,3$; $-7,9 \pm 3,9$

disparos/100batimentos para NC, NM, HC, HM, respectivamente; fator doença: $P=0,44$; fator treino: $P=0,07$).

Não foi possível registrar a ANSM em 2 indivíduos do grupo normotenso (na 1º e 2º avaliação para 1 corredor e na 2º avaliação para 1 corredor), devido à impossibilidade de se encontrar o feixe nervoso simpático.

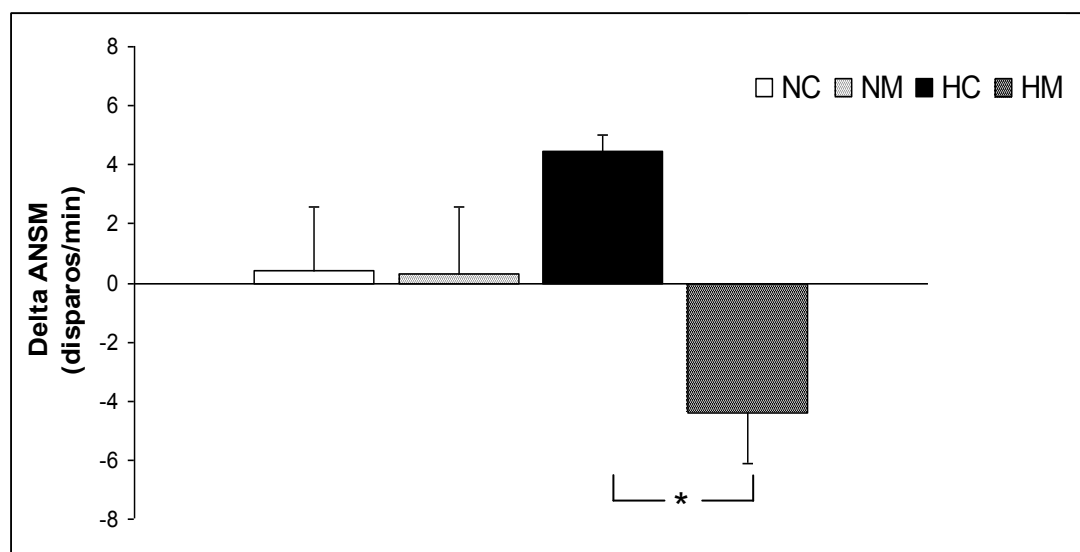


Figura 17 - Delta ANSM expressa em disparos/min.; NC = normotensos treinamento competitivo (n = 9); NM = normotensos treinamento moderado (n = 9); HC = hipertensos treinamento competitivo (n = 8); HM = hipertensos treinamento moderado (n = 8). * $P=0,015$ vs. hipertensos treinamento competitivo

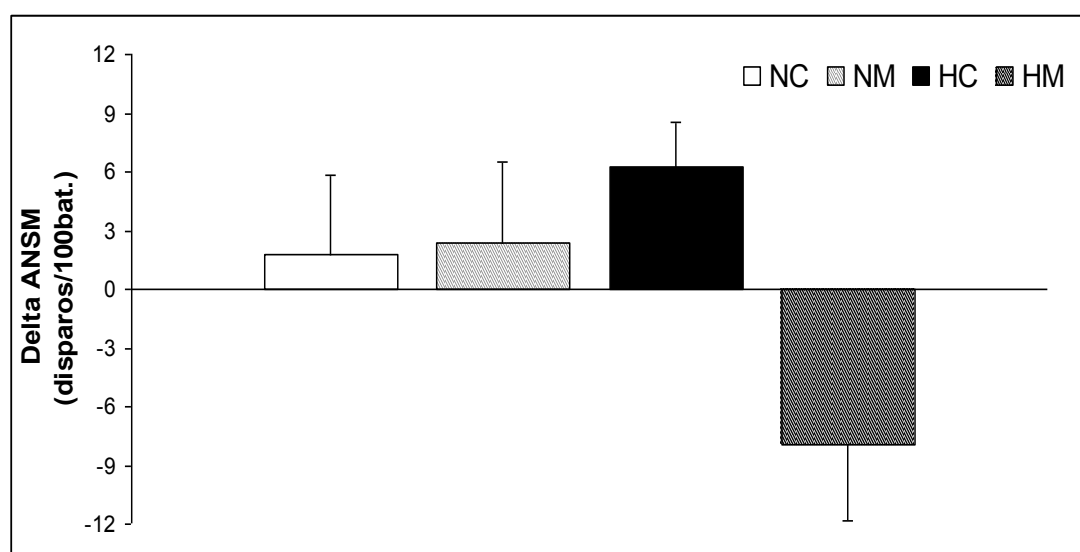


Figura 18 - Delta ANSM expressa em disparos/100 batimentos; NC = normotensos treinamento competitivo (n = 9); NM = normotensos treinamento moderado (n = 9); HC = hipertensos treinamento competitivo (n = 8); HM = hipertensos treinamento moderado (n = 8)

4.2.5 Propriedades Arteriais Funcionais e Estruturais

Conforme demonstrado na Tabela 9, não houve diferença entre os subgrupos hipertensos e os subgrupos normotensos ($P>0,07$), assim como não houve diferença do tipo de treinamento realizado ($P>0,2$), em relação aos deltas de variação das propriedades arteriais avaliadas.

Tabela 9 - Deltas das propriedades arteriais

	NC (n = 10)	NM (n = 10)	HC (n = 8)	HM (n = 8)
VOP (m/s)	-0,6 ± 0,4	-0,9 ± 0,3	-1,1 ± 0,3	0,02 ± 0,6
EIM carótida (µm)	8 ± 34	59 ± 39	-22 ± 44	-45 ± 27
Diâmetro carótida (µm)	145 ± 125	131 ± 155	279 ± 282	63 ± 234
Distensão carótida (%)	-0,1 ± 0,5	-0,6 ± 0,5	-0,6 ± 0,7	0,1 ± 0,7

Valores de média ± erro padrão. NC = normotensos treinamento competitivo; NM = normotensos treinamento moderado; HC = hipertensos treinamento competitivo; HM = hipertensos treinamento moderado; VOP = velocidade da onda de pulso; EIM = espessura íntima-média.

4.2.6 Controle Barorreflexo da Frequência Cardíaca

O controle barorreflexo da FC, avaliado pela equação sigmoideal, não demonstrou diferença nos deltas de variação dos parâmetros da barocurva (Tabela 10). Os deltas de platô inferior, superior, range de FC, PAM₅₀ e ganho foram semelhantes entre os 4 grupos (fator doença: $P>0,07$; fator treino: $P>0,1$; para todas as variáveis). As curvas de função logística dos 4 subgrupos estão demonstradas na Figura 19.

Tabela 10 - Deltas dos parâmetros da curva de função logística

	NC (n = 8)	NM (n = 8)	HC (n = 6)	HM (n = 6)
<i>Valores basais</i>				
PAM (mm Hg)	-1 ± 3	0 ± 2	-6 ± 3	1 ± 3
FC (bpm)	-3 ± 2	0 ± 1	1 ± 2	2 ± 1
<i>Curva de função logística</i>				
Platô inferior (bpm)	-1 ± 1	-1 ± 2	-1 ± 2	-2 ± 3
Platô superior (bpm)	1 ± 3	3 ± 2	2 ± 4	2 ± 1
Range FC (bpm)	2 ± 3	4 ± 2	3 ± 4	4 ± 4
PAM ₅₀ (mm Hg)	-1 ± 2	-0,8 ± 2,2	-4 ± 4	3 ± 3
Ganho (bpm/mm Hg)	0,06 ± 0,8	1,4 ± 0,4	-0,5 ± 0,5	-0,4 ± 0,4

Valores de média ± erro padrão. PAM = Pressão arterial média; FC = frequência cardíaca. NC = normotensos treinamento competitivo; NM = normotensos treinamento moderado; HC = hipertensos treinamento competitivo; HM = hipertensos treinamento moderado.

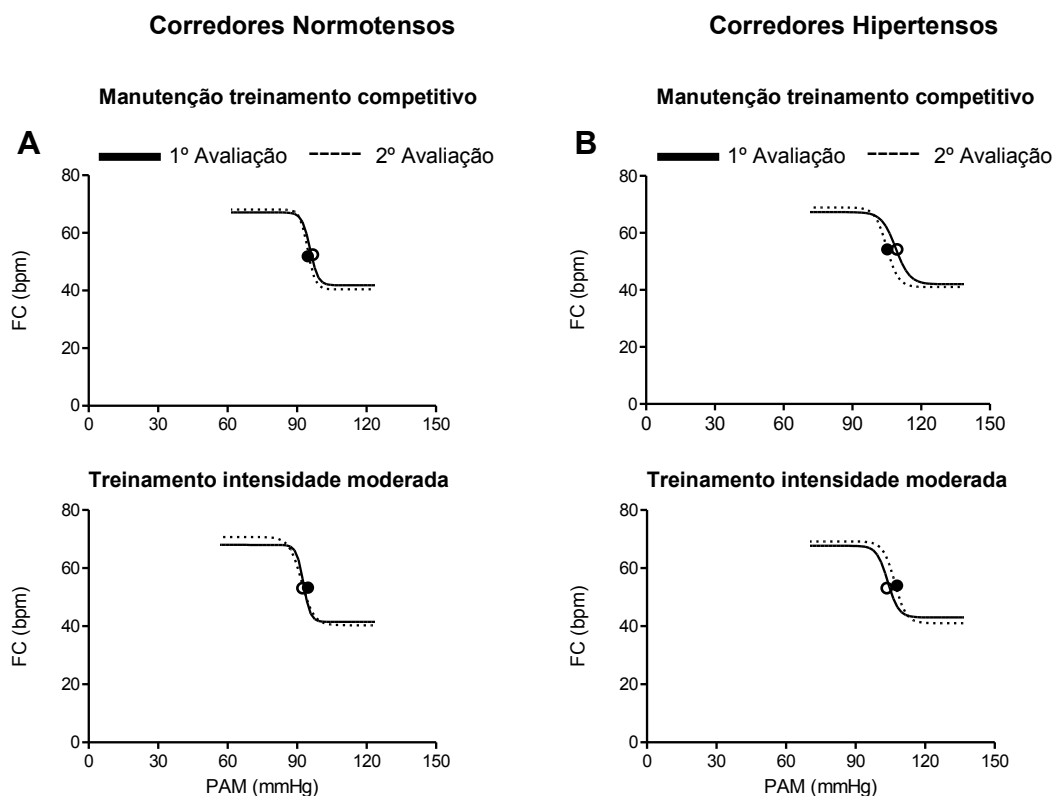


Figura 19 - Curvas de função logística dos subgrupos de corredores normotensos (A); curvas de função logística dos corredores hipertensos (B)

A análise do controle barorreflexo da FC, pelo uso da regressão linear, está demonstrada na Tabela 11. Houve diferença do delta de variação do intercepto, com a infusão da fenilefrina, entre os subgrupos que mantiveram o treinamento competitivo e os que realizaram treinamento de intensidade moderada ($P=0,04$). Entretanto, não houve diferença no delta de variação do intercepto, perante queda da PAM (fator doença: $P=0,67$; fator treino: $P=0,59$). Além disso, o delta de variação do slope, tanto para aumento (fator doença: $P=0,3$; fator treino: $P=0,14$) quanto para queda (fator doença: $P=0,55$; fator treino: $P=0,07$) da PAM, foi semelhante entre os subgrupos. As Figuras 20 e 21 apresentam os gráficos de regressão linear para o controle barorreflexo da FC.

Tabela 11 - Deltas controle baroreflexo da FC: regressão linear

	NC (n = 8)	NM (n = 8)	HC (n = 6)	HM (n = 6)
<i>Fenilefrina</i>				
Slope (a)	0,05 ± 0,2	0,19 ± 0,3	-0,46 ± 0,2	0,16 ± 0,3
Intercepto (b)	1,25 ± 1*	0,4 ± 2	3,52 ± 0,8*	-1,61 ± 1
	NC (n = 8)	NM (n = 8)	HC (n = 7)	HM (n = 8)
<i>Nitroprussiato de sódio</i>				
Slope (a)	0,01 ± 0,1	-0,32 ± 0,2	0,10 ± 0,2	-0,21 ± 0,2
Intercepto (b)	-1,51 ± 2	-3,7 ± 1	-1,02 ± 5	-1,83 ± 1

Valores de média ± erro padrão. NC = normotensos treinamento competitivo; NM = normotensos treinamento moderado; HC = hipertensos treinamento competitivo; HM = hipertensos treinamento moderado. * $P=0,04$ vs. treinamento moderado.

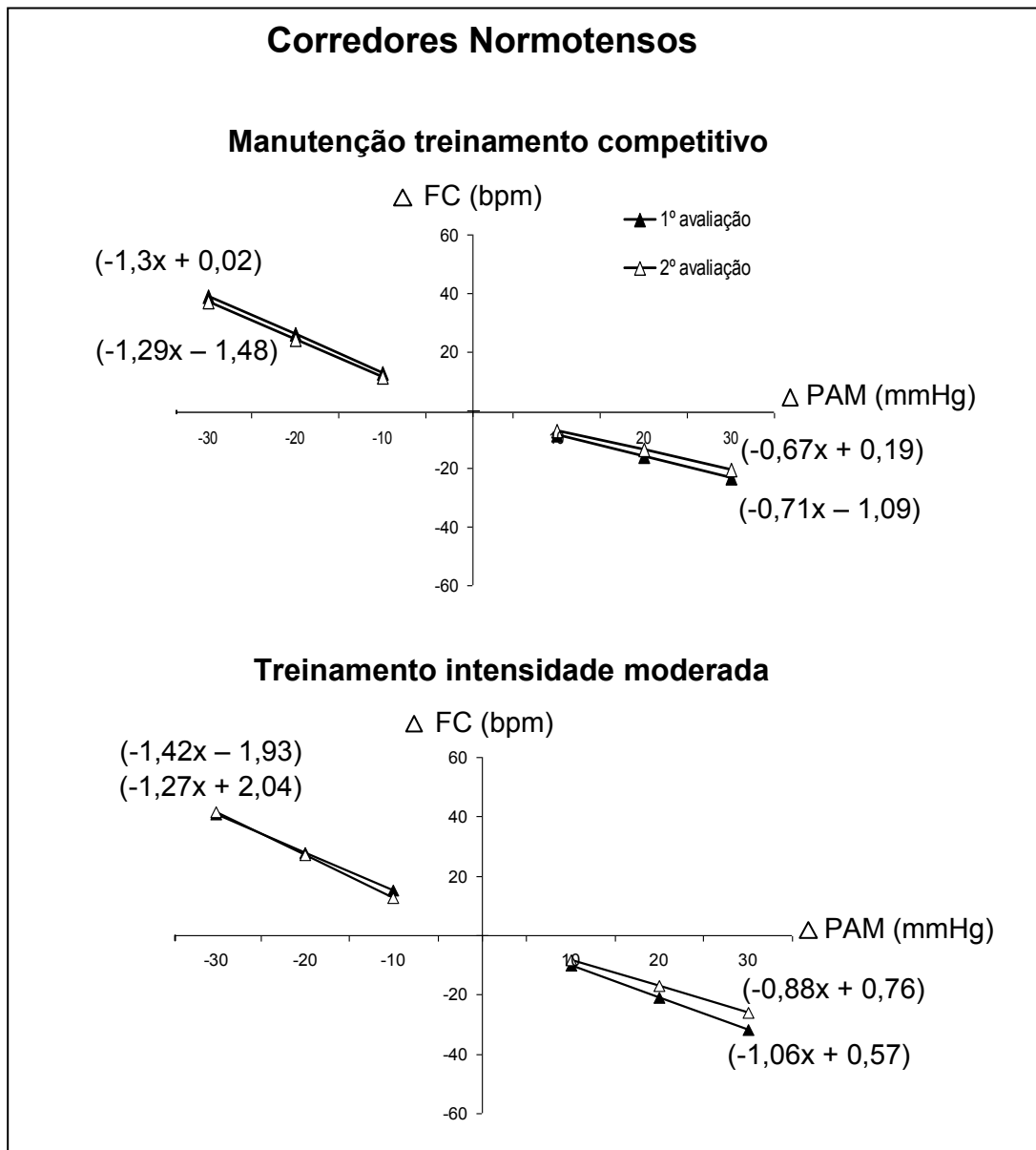


Figura 20 - Gráfico de regressão linear para o controle barorreflexo da FC dos subgrupos de corredores normotensos, durante aumento e queda da PAM. FC = frequência cardíaca; PAM = pressão arterial média

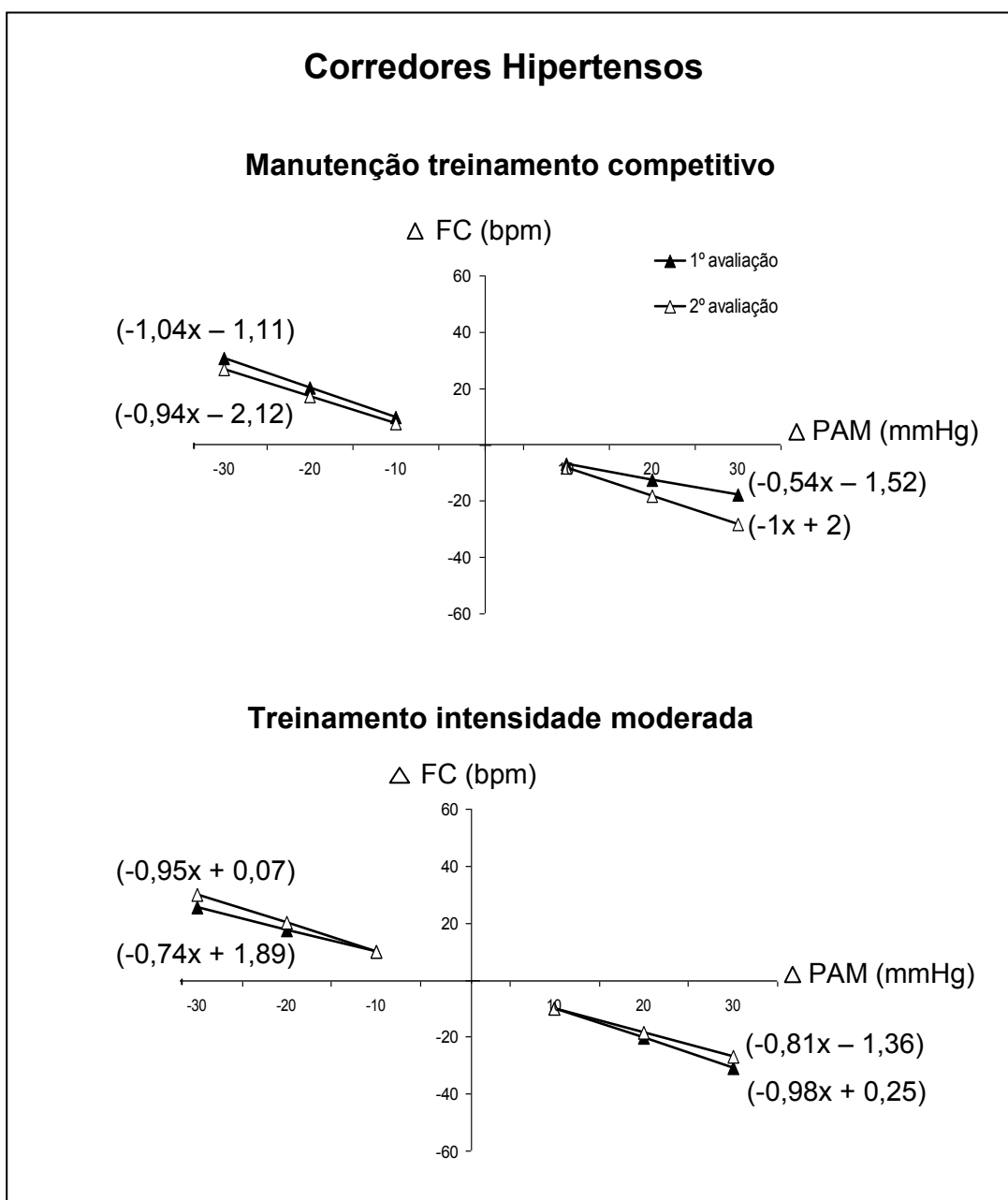


Figura 21 - Gráfico de regressão linear para o controle barorreflexo da FC dos subgrupos de corredores hipertensos, durante aumento e queda da PAM. FC = frequência cardíaca; PAM = pressão arterial média

Devido a problemas técnicos no momento do experimento, 2 corredores normotensos não repetiram a infusão das drogas vasoativas após os 4 meses. Não foi possível o retorno destes voluntários em um segundo dia, para a repetição desta parte do experimento.

4.2.7 Controle Barorreflexo da Atividade Nervosa Simpática Muscular

A tabela 12 demonstra os deltas de variação da análise do controle barorreflexo da ANSM. Os subgrupos que realizaram treinamento de intensidade moderada apresentaram melhora na variação do slope, perante aumentos da PAM ($P=0,03$). Entretanto, não houve diferença nos deltas de variação do slope, perante quedas da PAM (fator doença: $P=0,47$; fator treino: $P=0,65$). Em relação à variação dos valores de intercepto, todos os deltas foram semelhantes entre os subgrupos, tanto para aumento (fator doença: $P=0,28$; fator treino: $P=0,63$), quanto para queda (fator doença: $P=0,73$; fator treino: $P=0,19$) da PAM. As Figuras 22 e 23 apresentam os gráficos de regressão linear para o controle barorreflexo da ANSM.

Tabela 12 - Deltas controle baroreflexo da ANSM: regressão linear

	NC (n = 8)	NM (n = 7)	HC (n = 6)	HM (n = 6)
<i>Fenilefrina</i>				
Slope (a)	0,68 ± 1	-0,45 ± 1*	0,31 ± 0,1	-0,28 ± 0,2*
Intercepto (b)	-2,64 ± 2	0,5 ± 3	1,83 ± 0,7	0,87 ± 3
	NC (n = 8)	NM (n = 7)	HC (n = 7)	HM (n = 8)
<i>Nitroprussiato de sódio</i>				
Slope (a)	-0,27 ± 0,3	-0,25 ± 0,3	0,17 ± 0,3	-0,18 ± 1
Intercepto (b)	-0,47 ± 2	-1,97 ± 2	3,05 ± 5	-3,46 ± 3

Valores de média ± erro padrão. NC = normotensos treinamento competitivo; NM = normotensos treinamento moderado; HC = hipertensos treinamento competitivo; HM = hipertensos treinamento moderado. * $P=0,03$ vs. treinamento competitivo.

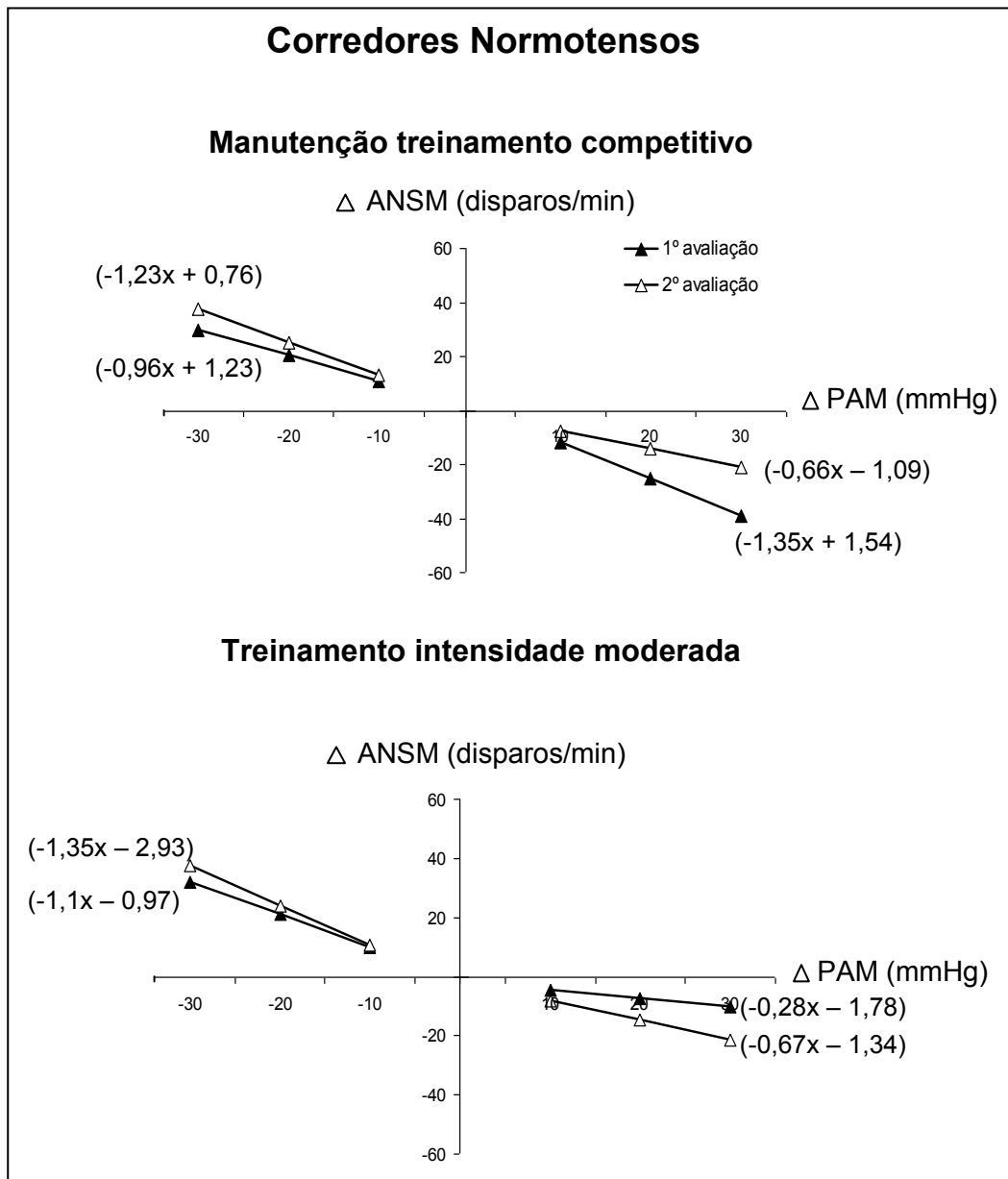


Figura 22 - Gráfico de regressão linear para o controle barorreflexo da ANSM dos subgrupos de corredores normotensos, durante aumento e queda da PAM. FC = frequência cardíaca; PAM = pressão arterial média

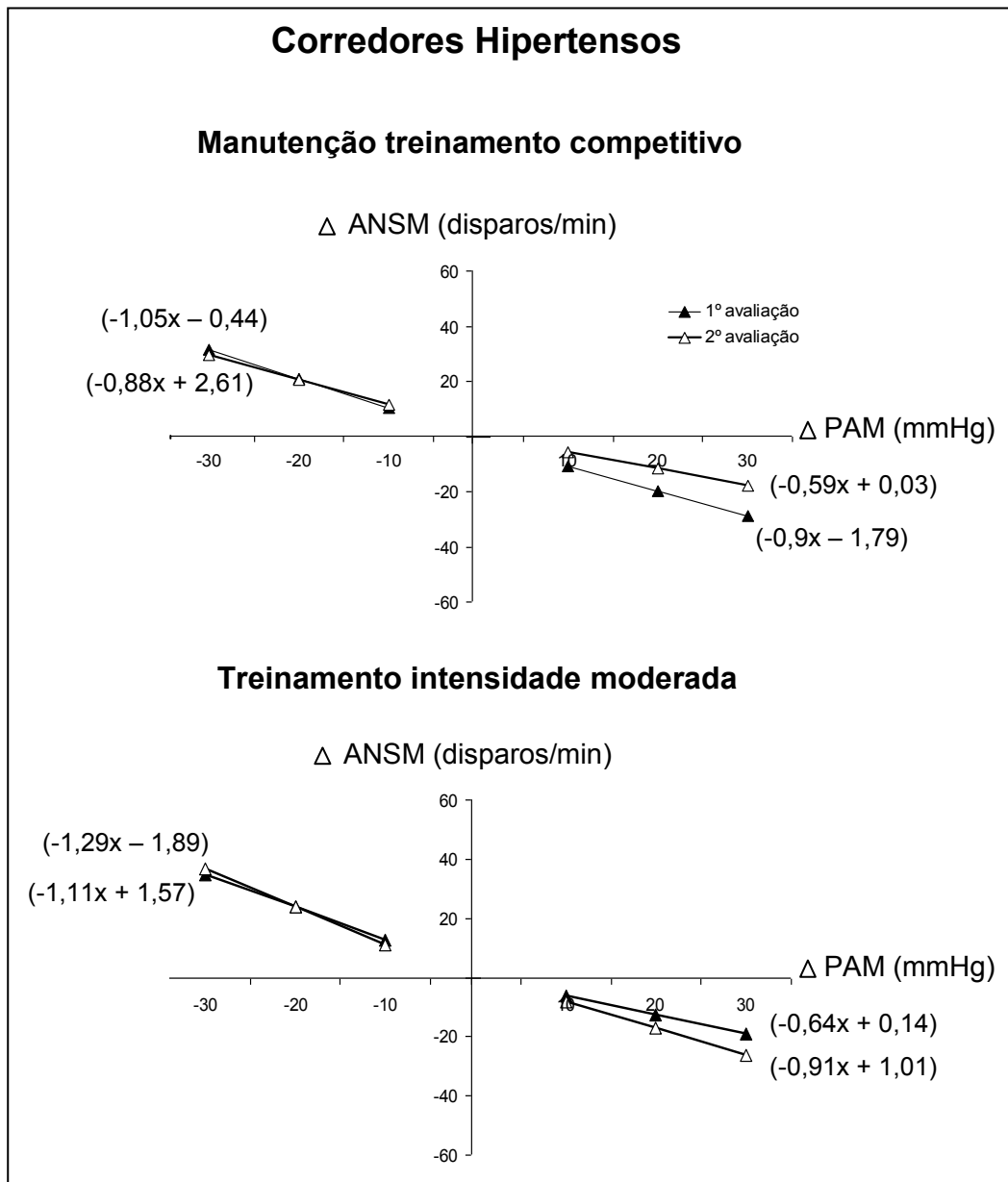


Figura 23 - Gráfico de regressão linear para o controle barorreflexo da ANSM dos subgrupos de corredores hipertensos, durante aumento e queda da PAM. FC = frequência cardíaca; PAM = pressão arterial média

5 DISCUSSÃO

Os principais achados deste estudo demonstram que corredores amadores com hipertensão estágio 1 apresentam hiperatividade simpática, mas manutenção do controle barorreflexo da FC e da ANSM, assim como das propriedades elásticas das grandes artérias centrais. Apesar de não estar entre os objetivos deste estudo, deve-se também destacar o fato de que estes corredores hipertensos apresentam remodelamento cardíaco em relação aos corredores normotensos, demonstrando o impacto clínico da hipertensão sobre estes indivíduos.

Adicionalmente, a retirada de sessões de treinamento de intensidade alta e a realização apenas de sessões de treinamento de intensidade moderada foi capaz de ocasionar diminuição da ANSM de repouso nos corredores hipertensos. Entretanto, tanto a manutenção do treinamento competitivo por mais 4 meses, quanto a realização de treinamento de intensidade moderada ocasionaram redução na PAD e PAM nos corredores hipertensos, quando comparados com os grupos de corredores normotensos.

5.1 Avaliação Neurovascular no Período de Treinamento Competitivo (1º Avaliação)

A hiperatividade simpática é uma alteração que usualmente acompanha o quadro de hipertensão arterial desde os princípios da doença¹⁷, colaborando para a sua manutenção e agravamento. O fato do grupo de corredores hipertensos apresentarem maior ANSM em repouso, quando comparados com corredores com a pressão arterial normal, reproduz o que se encontra na literatura quando hipertensos

sedentários são comparados com normotensos sedentários^{18, 19}. Entretanto, é interessante notar que o valor da ANSM para corredores hipertensos (avaliado em disparos/min.), foi menor do que o encontrado na literatura quando hipertensos sedentários foram avaliados^{18, 19}. Isto poderia ocasionar uma falsa impressão de que, apesar da ANSM estar maior nos corredores hipertensos, em relação aos corredores normotensos, ainda assim ela estaria dentro de uma faixa de “normalidade”. Na verdade, a bradicardia decorrente do treinamento físico crônico e apresentada por estes corredores, pode explicar este valor mais baixo de ANSM. De fato, quando a ANSM foi avaliada em relação à sua incidência (disparos/100 batimentos), a influência da bradicardia foi eliminada e o valor da ANSM em repouso ficou próximo ao encontrado na literatura^{18, 19}.

Os mecanismos responsáveis pela hiperatividade simpática existente na hipertensão arterial ainda não estão totalmente esclarecidos na literatura e este estudo não tinha como intenção investigá-los. Porém, pode-se destacar alguns fatores que provavelmente influenciam e contribuem para a elevação da atividade simpática nesta doença..

A hiperativação dos neurônios pré-autonômicos do núcleo paraventricular do hipotálamo (NPVH) que se projetam para o bulbo ventrolateral rostral (BVLr) e coluna intermédio-lateral, parece ser um fator importante para o aumento da atividade simpática presente na hipertensão arterial. O estudo de Allen⁸⁰ demonstrou que o NPVH exerce um forte controle sobre o tônus vasomotor simpático, principalmente de ratos hipertensos. Neste estudo, quando o NPVH foi inibido, por infusão de droga específica, ocorreu a diminuição da atividade simpática nos ratos

hipertensos, demonstrando a forte influência desta área sobre os níveis de atividade simpática presentes na hipertensão arterial.

Aumento nos níveis centrais de Angiotensina II (Ang II) também contribui para alterações na atividade nervosa simpática. Maior liberação de Ang II vista em vários modelos de hipertensão, diminui a ativação dos receptores GABA no NPVH, ativa os receptores AT₁ localizados no BVLR e aumenta a liberação de glutamato, importante neurotransmissor excitatório, assim como a ativação de seus receptores, elevando a atividade simpática⁸¹.

Um outro importante mecanismo a ser destacado é a disfunção barorreflexa. A inabilidade barorreflexa de modular a ANS, leva à não inibição do BVLR, responsável pela descarga simpática, com conseqüente aumento na sua atividade. Entretanto, no presente estudo os corredores hipertensos apresentaram o controle barorreflexo da ANSM semelhante aos corredores normotensos. Sendo assim, é pouco provável que este seja o mecanismo responsável pela sua hiperatividade simpática, sendo mais presumível que mecanismos centrais estejam envolvidos.

De fato, os corredores hipertensos apresentaram o controle barorreflexo da FC e da ANSM preservados, ao contrário do que geralmente se encontra na literatura para hipertensos sedentários^{18, 19, 43}. No estudo de Grassi e cols.¹⁹, os indivíduos hipertensos apresentaram menor bradicardia e menor taquicardia frente à aumento e queda da PA, respectivamente, quando comparados à indivíduos normotensos. Similarmente, Laterza e cols.¹⁸ demonstraram que o grupo de hipertensos sedentários possuía diminuição na sensibilidade barorreflexa em relação ao grupo de normotensos.

No estudo atual, o controle barorreflexo da FC foi avaliado utilizando-se duas metodologias. Em ambas, a sensibilidade barorreflexa foi similar entre o grupo de corredores hipertensos e o de corredores normotensos. Entretanto, a análise pela metodologia de equação sigmoidal revela um ganho barorreflexo menor nos corredores hipertensos. Uma vez que o platô inferior e superior de resposta da FC, assim como o range para mudanças na PAM foram semelhantes entre os grupos, este menor ganho relaciona-se com o deslocamento do limiar de disparo dos barorreceptores para valores mais altos de PAM (*resetting*), o que é esperado acontecer com a manutenção de níveis elevados de PA. Ao analisar a curva do grupo de corredores hipertensos, pode-se observar que estes alcançam o mesmo platô inferior de FC que os normotensos, mas com valores de PAM maiores, ou seja, a sensibilidade barorreflexa está mantida, apesar do *resetting*.

O *resetting* do limiar de disparo dos barorreceptores é uma característica da hipertensão arterial e tem sido documentado na literatura⁴¹. Mudanças no calibre diastólico aórtico, sem perda da distensibilidade parece ser o principal mecanismo envolvido no *resetting* causado pela hipertensão arterial^{82, 83}. Adicionalmente, alterações nas propriedades intrínsecas dos barorreceptores, como mudanças na permeabilidade da membrana para Na^+ e K^+ , assim como na atividade da bomba de Na^+ , podem também interferir na atividade dos barorreceptores^{84, 85}.

O controle barorreflexo da ANSM em hipertensos, ainda gera controvérsias na literatura. Enquanto alguns estudos mostraram que hipertensos sedentários possuem este controle diminuído^{18, 43}, outros não encontraram os mesmos resultados^{19, 42}. Uma possível explicação para o controle barorreflexo da FC e da ANSM estarem preservados no grupo de corredores hipertensos é a manutenção das propriedades

elásticas das grandes artérias centrais. Os achados de Kingwell e cols.⁵⁹ e Michas e cols.⁴⁴ demonstram que a disfunção barorreflexa apresentada por indivíduos hipertensos pode ser explicada pela maior rigidez arterial presente nesta população. Uma vez que a estimulação dos barorreceptores depende inicialmente do grau de estiramento da parede arterial, para que potenciais de ação sejam gerados, danos na complacência arterial afetam negativamente a resposta barorreflexa. Por outro lado, o treinamento físico, principalmente de intensidade alta, é capaz de aumentar a elasticidade das grandes artérias, como demonstrado no estudo de Otsuki e cols.⁵⁸, com atletas de endurance normotensos. Da mesma forma, hipertensos sedentários que realizaram treinamento físico de intensidade alta obtiveram melhora na rigidez da aorta⁶². Isto leva a crer que o treinamento competitivo realizado pelos corredores hipertensos pode ter sido o responsável pela manutenção da elasticidade arterial vista neste grupo. Provavelmente, o aumento do fluxo sanguíneo e do shear stress na parede arterial, ocasionados pelas sessões de treinamento, mantém a função endotelial preservada, pelo aumento da produção de vasodilatadores, como a prostaciclina e óxido nítrico⁸⁶⁻⁸⁹, com este último tendo principal importância para a manutenção e incremento da complacência arterial.

Apesar de não fazer parte dos objetivos deste estudo, é importante ressaltar o remodelamento cardíaco encontrado nos corredores hipertensos, em relação aos corredores normotensos. O aumento da massa do VE, átrio esquerdo, septo e parede posterior, apresentado pelos corredores hipertensos são alterações estruturais cardíacas que fazem parte dos danos clínicos decorrentes da hipertensão arterial⁹⁰. Entretanto, o fato do treinamento físico crônico também promover remodelamento cardíaco⁹¹, poderia suscitar dúvidas sobre qual estímulo estaria causando este

remodelamento: a hipertensão ou o treinamento físico. Neste contexto, o estudo de Pelliccia e cols.⁹² demonstrou que 20% dos atletas normotensos por ele estudados apresentavam valor de átrio esquerdo maior do que 40mm. No presente estudo, 18% dos corredores hipertensos apresentaram valor de átrio esquerdo acima de 40mm, enquanto que nenhum corredor normotenso apresentou valor acima deste limite. Além disso, no estudo de Peliccia e cols.⁹², os atletas que possuíam aumento nas dimensões do átrio esquerdo eram atletas engajados em esportes que possuem componente de força, como ciclismo, remo e canoagem, ao contrário dos atletas do presente estudo. Desta forma, o aumento nas dimensões do átrio esquerdo dos corredores hipertensos parece ser muito mais uma consequência da hipertensão do que uma adaptação do treinamento físico, com o mesmo podendo ser estendido para as outras mudanças estruturais cardíacas.

Fatores neuro-humorais, como a influência do sistema renina-angiotensina, podem estar por trás da hipertrofia do VE, uma vez que tem sido documentado que inibidores da ECA podem prevenir ou reverter esta hipertrofia^{93,94}. Da mesma forma, o aumento do átrio esquerdo pode ser influenciado pelo mesmo mecanismo⁹⁵. O fato dos corredores hipertensos apresentarem hiperatividade simpática poderia pressupor um aumento paralelo da atividade do sistema renina-angiotensina, com concomitante aumento na produção de Ang.II, exercendo um papel importante no remodelamento cardíaco apresentado por estes corredores.

5.2 Efeito do Treinamento de Intensidade Moderada nas Variáveis

Neurovasculares (2º Avaliação)

Após 4 meses da 1º avaliação, o grupo de corredores hipertensos que realizou treinamento com intensidade moderada foi o único grupo que diminuiu a ANSM em

repouso. De fato, já foi demonstrado que o treinamento aeróbio de intensidade moderada é capaz de diminuir a ANSM em hipertensos sedentários¹⁸ e isto não foi diferente nos corredores hipertensos. Diminuição nos níveis de Ang II centrais e de sinapses excitatórias poderiam explicar este efeito. No estudo de Felix e cols.⁹⁶, observou-se que o treinamento físico aeróbio diminuiu a expressão de angiotensinogênio central de ratos hipertensos, com consequente queda da hiperatividade do sistema renina-angiotensina, previamente existente. Uma vez que a Ang II age nos receptores AT_{1a}, aumentando o tônus simpático⁹⁷, a diminuição na sua síntese, como efeito do treinamento moderado, poderia levar à queda da atividade simpática.

Outro resultado interessante encontrado após 4 meses de treinamento de intensidade moderada foi o aumento do controle barorreflexo da ANSM, frente ao aumento da PAM, tanto no grupo de corredores hipertensos quanto no grupo de corredores normotensos que realizaram este tipo de treinamento. A melhora no controle barorreflexo da ANSM ocasionada pelo treinamento moderado, foi demonstrado por Laterza e cols.¹⁸, em hipertensos sedentários que possuíam a sensibilidade barorreflexa previamente diminuída. Adicionalmente, Grassi e cols.⁹⁸ estudaram o efeito do treinamento físico no controle barorreflexo da ANSM, em indivíduos normais e verificaram a mesma melhora. Sendo assim, com base nestes estudos e nos resultados encontrados na presente pesquisa, é provável que o treinamento moderado produza um efeito benéfico no controle barorreflexo da ANSM, independentemente de haver ou não a presença de alguma patologia. Os mecanismos envolvidos na maior retirada da atividade simpática durante aumento da PAM, ainda é desconhecido, mas mecanismos centrais, como a diminuição na

ativação do sistema renina-angiotensina, podem exercer um papel importante nesta resposta.

Curiosamente, os dois grupos de corredores (hipertensos e normotensos) que mantiveram o treinamento competitivo por mais 4 meses, apresentaram mudança significativa no “intercepto” do controle barorreflexo da FC, em relação aos grupos de treinamento moderado, quando avaliado pelo método de regressão linear. Isto pode sugerir uma mudança no limiar de funcionamento dos barorreceptores, durante aumento da PAM. Entretanto, este resultado só foi visto com a utilização desta metodologia, pois a análise feita pela equação sigmoideal não apresentou esta diferença. Uma vez que não houve mudança na sensibilidade barorreflexa para controle da FC em nenhum dos grupos, como demonstrado por ambas as metodologias utilizadas e apenas a análise feita pela regressão linear demonstrou a mudança no limiar de funcionamento dos barorreceptores, nos grupos que mantiveram treinamento competitivo, fica difícil definir a real importância fisiológica e clínica deste achado.

Em relação às mudanças na PA, é necessário destacar que tanto os corredores hipertensos que realizaram treinamento de intensidade moderada, quanto os que mantiveram o treinamento competitivo, apresentaram delta de queda significativa da PAD e PAM, em relação aos grupos de corredores normotensos. Apesar de também ter havido um importante delta de queda da PAS nos grupos hipertensos, o mesmo não foi significativamente diferente dos grupos de corredores normotensos.

Os resultados obtidos em relação à queda na PA observada nos dois grupos de corredores hipertensos podem ter sido originados por vias diferentes. A diminuição da ANSM ocorrida após o treinamento moderado pode estar relacionada à queda

observada na PA deste grupo, mostrando uma possível relação de causa e efeito. Por outro lado, no caso do grupo de hipertensos que mantiveram o treinamento competitivo, a queda na PAD e PAM observada não pode ser explicada por nenhum mecanismo avaliado. No estudo de Knoepfli-Lenzin e cols.⁶⁵, também foi observada diminuição na PA tanto nos dois grupos de hipertensos submetidos à treinamentos de intensidade alta e moderada, quanto no grupo controle hipertenso que permaneceu sedentário. No caso, o autor sugere que um aumento no tônus parassimpático, sem redução no tônus simpático, após o período de treinamento, assim como a diminuição da ansiedade dos participantes para a medição da PA, seriam os prováveis responsáveis por esta queda na PA.

É pouco provável que tenha havido um aumento no tônus parassimpático dos corredores hipertensos que mantiveram o treinamento competitivo, pois, ao contrário dos indivíduos estudados por Knoepfli-Lenzin, os participantes da presente pesquisa já eram indivíduos treinados. Por outro lado, a familiarização com o aparelho de medição e com a pesquisadora, pode ter ocasionado uma diminuição na ansiedade dos participantes no momento de medição da PA. Além disso, uma vez que, após a 1ª avaliação, estes corredores foram orientados de acordo com as VI Diretrizes de Hipertensão⁷⁰, sobre condutas para diminuir a pressão arterial, talvez os corredores tenham incorporado alguma modificação na sua dieta alimentar, como diminuição no consumo de sódio e de alimentos industrializados, que tenha contribuído para diminuir a PA.

Entretanto, o efeito do treinamento de intensidade alta sobre a PA ainda precisa ser melhor esclarecido. Apesar de estudos recentes mostrarem queda na PA de pacientes submetidos a este tipo de treinamento^{63, 64} e do presente estudo ter observado este

mesmo comportamento da PA nos corredores hipertensos que mantiveram o treinamento competitivo, futuros estudos ainda são necessários para verificar os reais mecanismos envolvidos nesta queda.

6 CONCLUSÕES

Os achados deste estudo demonstram que corredores amadores hipertensos apresentam hiperatividade simpática, podendo a mesma estar envolvida entre os mecanismos responsáveis pelo desenvolvimento da hipertensão arterial nesta população. Entretanto, as propriedades elásticas das grandes artérias, assim como o controle barorreflexo da FC e da ANSM, estão preservados nestes corredores, sugerindo um efeito positivo do treinamento físico sobre estas variáveis.

O treinamento de intensidade moderada foi capaz de diminuir a ANSM dos corredores hipertensos e de melhorar o controle barorreflexo da ANSM, tanto dos corredores hipertensos quanto dos corredores normotensos. Apesar da manutenção do treinamento competitivo proporcionar queda da PAD e PAM nos corredores hipertensos (assim como o treinamento moderado), o treinamento de intensidade moderada parece ser o mais indicado para a população de corredores com hipertensão arterial estágio 1.

Adicionalmente, apesar de não ter sido objetivo deste estudo, é importante destacar que corredores amadores com hipertensão estágio 1 apresentam remodelamento cardíaco, indicando importante repercussão clínica da hipertensão sobre estes atletas.

Anexo III - Características bioquímicas

	Normotensos (n=20)	Hipertensos (n=17)	<i>P</i>
Colesterol total (mg/dl)	195,6 ± 6,8	213,1 ± 11,8	0,19
HDL (mg/dl)	56,2 ± 2,2	56,6 ± 3,4	0,91
LDL (mg/dl)	120,8 ± 5,4	129,9 ± 8,4	0,35
Triglicérides (mg/dl)	93,3 ± 8,5	132,4 ± 21,5	0,08
Hemoglobina (g%)	15,0 ± 0,2	15,6 ± 0,3	0,11
Hematócrito (%)	44,7 ± 0,5	46,1 ± 0,8	0,13
Leucócitos (mm ³)	6 123 ± 312	5 854 ± 347	0,56
Eritrócito (milh/mm ³)	5,1 ± 0,1	5,2 ± 0,1	0,31
Plaquetas (mm ³)	235 550 ± 9 830	238 353 ± 13 376	0,86
Glicemia (mg/dl)	93,5 ± 1,3	93,8 ± 1,3	0,89
Creatinina (mg/dl)	1,01 ± 0,02	1,02 ± 0,02	0,58
Sódio (mEq/l)	139,9 ± 0,4	139,2 ± 0,4	0,25
Potássio (mEq/l)	4,3 ± 0,1	4,4 ± 0,1	0,47
TSH (μUI/ml)	1,94 ± 0,2	1,99 ± 0,2	0,86

Valores de média ± erro padrão.

Anexo IV - Avaliação ecocardiográfica

	Normotensos (n=20)	Hipertensos (n=17)	<i>P</i>
Superfície corporal (m ²)	1,83 ± 0,04	1,92 ± 0,03	0,10
DDVE (mm)	49,6 ± 0,7	51,5 ± 0,9	0,11
DSVE (mm)	33,2 ± 0,6	33,4 ± 0,8	0,79
AE (mm)	33,6 ± 0,6	37,3 ± 0,6	<0,001
Septo (mm)	8,8 ± 0,3	9,6 ± 0,3	0,04
Parede (mm)	8,2 ± 0,3	9,1 ± 0,3	0,04
ERP	0,34 ± 0,01	0,37 ± 0,01	0,25
Massa VE (g)	148,2 ± 6,1	180,1 ± 8	0,003
VS (ml)	91,2 ± 3,2	97,4 ± 5,9	0,33
Fração de ejeção (%)	61,9 ± 0,7	61,9 ± 0,9	0,93

Valores de média ± erro padrão. DDVE = diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo; DSVE = diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo; AE = átrio esquerdo; ERP = espessura relativa da parede; VS = volume sistólico.

Anexo V - Pressão arterial clínica do grupo de corredores normotensos que mantiveram o treinamento competitivo

Nº	PAS (mmHg)		PAD (mmHg)		PAM (mmHg)	
	1º Aval.	2º Aval.	1º Aval.	2º Aval.	1º Aval.	2º Aval.
1	107	100	77	80	87	87
2	100	100	73	60	82	73
3	113	110	79	70	90	83
4	107	100	70	70	82	80
5	99	110	62	68	74	82
6	122	110	85	82	97	91
7	117	110	69	80	85	90
8	124	110	79	80	94	90
9	123	110	85	75	98	87
10	108	103	80	80	89	88
Média	112	106	76	74	88	85
EP	3	2	2	2	2	2

Nº = número; PAS = pressão arterial sistólica; PAD = pressão arterial diastólica; PAM = pressão arterial média; EP = erro padrão.

Anexo VI - Pressão arterial clínica do grupo de corredores normotensos que realizaram treinamento de intensidade moderada

Nº	PAS (mmHg)		PAD (mmHg)		PAM (mmHg)	
	1º Aval.	2º Aval.	1º Aval.	2º Aval.	1º Aval.	2º Aval.
1	117	113	86	83	96	93
2	118	108	70	80	86	89
3	118	120	80	80	93	93
4	107	110	86	80	86	90
5	115	97	62	69	80	78
6	126	105	78	77	94	86
7	106	120	63	65	77	83
8	110	98	75	66	87	77
9	119	120	80	85	93	97
10	107	106	75	73	86	84
Média	114	110	75	76	88	87
EP	2	3	2	2	2	2

Nº = número; PAS = pressão arterial sistólica; PAD = pressão arterial diastólica; PAM = pressão arterial média.

Anexo VII - Pressão arterial clínica do grupo de corredores hipertensos que mantiveram o treinamento competitivo

Nº	PAS (mmHg)		PAD (mmHg)		PAM (mmHg)	
	1º Aval.	2º Aval.	1º Aval.	2º Aval.	1º Aval.	2º Aval.
1	146	113	90	87	109	96
2	142	125	91	90	108	102
3	132	120	90	90	104	100
4	133	120	90	70	105	87
5	146	148	90	95	109	113
6	150	150	103	90	118	110
7	138	140	105	85	116	103
8	124	117	95	88	105	97
Média	139	129	94	87	109	101
EP	3	5	2	3	2	3

Nº = número; PAS = pressão arterial sistólica; PAD = pressão arterial diastólica; PAM = pressão arterial média; EP = erro padrão.

Anexo VIII - Pressão arterial clínica do grupo de corredores hipertensos que realizaram treinamento de intensidade moderada

Nº	PAS (mmHg)		PAD (mmHg)		PAM (mmHg)	
	1º Aval.	2º Aval.	1º Aval.	2º Aval.	1º Aval.	2º Aval.
1	141	122	89	90	107	101
2	142	150	86	91	104	111
3	151	140	100	88	117	105
4	127	114	91	83	103	93
5	130	120	91	88	104	98
6	141	138	97	87	112	104
7	141	130	93	85	109	100
8	140	120	80	68	100	86
Média	139	129	91	85	107	100
EP	3	4	2	3	2	3

Nº = número; PAS = pressão arterial sistólica; PAD = pressão arterial diastólica; PAM = pressão arterial média; 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. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension*. 2003;42:1206-52.
2. DataSUS. Prevalência de Hipertensão Arterial. Disponível em: <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php>
Acessado em: 19/09/2014
3. Rudnick KV, Sackett DL, Hirst S, Holmes C. Hypertension in a family practice. *CM AJ*. 1977;117:492-7.
4. Bernard C. Influence de grand sympathetique sur la sensibilité et sur la calorification. *C R Soc Biol Paris*. 1851;3:163-4.
5. Adrian ED, Bronk DW, Phillips G. Discharges in mammalian sympathetic nerves. *J Physiol*. 1932;74:115-33.
6. Bronk DWF, L. K.; Margaria, R.; Solant, D. Y. . The activity of the cardiac sympathetic centers. *Am J Physiol*. 1936;117:237-49.
7. Malpas SC. Sympathetic nervous system overactivity and its role in the development of cardiovascular disease. *Physiol Rev*. 2010;90:513-57.
8. Green JH, Heffron PF. Observations on the origin and genesis of a rapid sympathetic rhythm. *Arch Int Pharmacodyn Ther*. 1967;169:403-11.
9. Aires MM. *Fisiologia*. 2º ed. Rio de Janeiro - RJ: Guanabara Koogan; 1999.

10. Cohn JN, Levine TB, Olivari MT, Garberg V, Lura D, Francis GS, Simon AB, Rector T. Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. *N Engl J Med.* 1984;311:819-23.
11. Benedict CR, Shelton B, Johnstone DE, Francis G, Greenberg B, Konstam M, Probstfield JL, Yusuf S. Prognostic significance of plasma norepinephrine in patients with asymptomatic left ventricular dysfunction. SOLVD Investigators. *Circulation.* 1996;94:690-7.
12. Brunner-La Rocca HP, Esler MD, Jennings GL, Kaye DM. Effect of cardiac sympathetic nervous activity on mode of death in congestive heart failure. *Eur Heart J.* 2001;22:1136-43.
13. Abboud FM. The sympathetic system in hypertension. State-of-the-art review. *Hypertension.* 1982;4:208-25.
14. Grassi G, Colombo M, Seravalle G, Spaziani D, Mancia G. Dissociation between muscle and skin sympathetic nerve activity in essential hypertension, obesity, and congestive heart failure. *Hypertension.* 1998;31:64-7.
15. Yamada Y, Miyajima E, Tochikubo O, Matsukawa T, Ishii M. Age-related changes in muscle sympathetic nerve activity in essential hypertension. *Hypertension.* 1989;13:870-7.
16. 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.

17. Anderson EA, Sinkey CA, Lawton WJ, Mark AL. Elevated sympathetic nerve activity in borderline hypertensive humans. Evidence from direct intraneural recordings. *Hypertension*. 1989;14:177-83.
18. Laterza MC, de Matos LD, Trombetta IC, Braga AM, Roveda F, Alves MJ, Krieger EM, Negrao CE, Rondon MU. Exercise training restores baroreflex sensitivity in never-treated hypertensive patients. *Hypertension*. 2007;49:1298-306.
19. 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.
20. Esler M, Lambert G, Jennings G. Increased regional sympathetic nervous activity in human hypertension: causes and consequences. *J Hypertens Suppl*. 1990;8:S53-7.
21. Esler M, Lambert G, Jennings G. Regional norepinephrine turnover in human hypertension. *Clin Exp Hypertens*. 1989;11 Suppl 1:75-89.
22. Vallbo AB, Hagbarth KE. Activity from skin mechanoreceptors recorded percutaneously in awake human subjects. *Exp Neurol*. 1968;21:270-89.
23. Ferrier C, Esler MD, Eisenhofer G, Wallin BG, Horne M, Cox HS, Lambert G, Jennings GL. Increased norepinephrine spillover into the jugular veins in essential hypertension. *Hypertension*. 1992;19:62-9.
24. Grassi G. Sympathetic neural activity in hypertension and related diseases. *Am J Hypertens*. 2010;23:1052-60.
25. Grassi G. Assessment of sympathetic cardiovascular drive in human hypertension: achievements and perspectives. *Hypertension*. 2009;54:690-7.

26. Esler M. The sympathetic system and hypertension. *Am J Hypertens*. 2000;13:99S-105S.
27. Bortolotto LA. Função vascular na normotensão: avaliação de grandes e médias artérias pela velocidade de onda de pulso e da espessura íntima-média; importância da função endotelial; métodos de estudos. *Hipertensão*. 2006;9:44-50.
28. Van Bortel LM, Struijker-Boudier HA, Safar ME. Pulse pressure, arterial stiffness, and drug treatment of hypertension. *Hypertension*. 2001;38:914-21.
29. Roach MR, Burton AC. The reason for the shape of the distensibility curves of arteries. *Can J BiochemPhysiol*. 1957;35:681-90.
30. Sakuragi S, Abhayaratna WP. Arterial stiffness: methods of measurement, physiologic determinants and prediction of cardiovascular outcomes. *Int J Cardiol*. 2010;138:112-8.
31. Payne RA, Webb DJ. Arterial blood pressure and stiffness in hypertension: is arterial structure important? *Hypertension*. 2006;48:366-7.
32. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, Pannier B, Vlachopoulos C, Wilkinson I, Struijker-Boudier H. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J*. 2006;27:2588-605.
33. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B, Guize L, Ducimetiere P, Benetos A. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension*. 2001;37:1236-41.

34. Laurent S, Katsahian S, Fassot C, Tropeano AI, Gautier I, Laloux B, Boutouyrie P. Aortic stiffness is an independent predictor of fatal stroke in essential hypertension. *Stroke*. 2003;34:1203-6.
35. Bortolotto LA, Safar ME. Blood pressure profile along the arterial tree and genetics of hypertension. *Arq Bras Cardiol*. 2006;86:166-9.
36. Laurent S, Caviezel B, Beck L, Girerd X, Billaud E, Boutouyrie P, Hoeks A, Safar M. Carotid artery distensibility and distending pressure in hypertensive humans. *Hypertension*. 1994;23:878-83.
37. Sonesson B, Vernersson E, Hansen F, Lanne T. Influence of sympathetic stimulation on the mechanical properties of the aorta in humans. *Acta Physiol Scand*. 1997;159:139-45.
38. Payne RA, Wilkinson IB, Webb DJ. Arterial stiffness and hypertension: emerging concepts. *Hypertension*. 2010;55:9-14.
39. Swierblewska E, Hering D, Kara T, Kunicka K, Kruszewski P, Bieniaszewski L, Boutouyrie P, Somers VK, Narkiewicz K. An independent relationship between muscle sympathetic nerve activity and pulse wave velocity in normal humans. *J Hypertens*. 2010;28:979-84.
40. Vasquez EC, Meyrelles SS, Mauad H, Cabral AM. Neural reflex regulation of arterial pressure in pathophysiological conditions: interplay among the baroreflex, the cardiopulmonary reflexes and the chemoreflex. *Braz J Med Biol Res*. 1997;30:521-32.
41. Krieger EM. Time course of baroreceptor resetting in acute hypertension. *Am J Physiol*. 1970;218:486-90.

42. Rea RF, Hamdan M. Baroreflex control of muscle sympathetic nerve activity in borderline hypertension. *Circulation*. 1990;82:856-62.
43. Matsukawa T, Gotoh E, Hasegawa O, Shionoiri H, 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.
44. Michas F, Manios E, Stamatelopoulos K, Koroboki E, Toumanidis S, Panerai RB, Zakopoulos N. Baroreceptor reflex sensitivity is associated with arterial stiffness in a population of normotensive and hypertensive patients. *Blood Press Monit*. 2012;17:155-9.
45. Van Merode T, Hick PJ, Hoeks AP, Rahn KH, Reneman RS. Carotid artery wall properties in normotensive and borderline hypertensive subjects of various ages. *Ultrasound Med Biol*. 1988;14:563-9.
46. Lage SG, Polak JF, O'Leary DH, Creager MA. Relationship of arterial compliance to baroreflex function in hypertensive patients. *Am J Physiol*. 1993;265:H232-7.
47. Chapleau MW, Cunningham JT, Sullivan MJ, Wachtel RE, Abboud FM. Structural versus functional modulation of the arterial baroreflex. *Hypertension*. 1995;26:341-7.
48. Mancia G, Parati G, Pomidossi G, Casadei R, Di Rienzo M, Zanchetti A. Arterial baroreflexes and blood pressure and heart rate variabilities in humans. *Hypertension*. 1986;8:147-53.

49. Conway J, Boon N, Floras J, Vann Jones J, Sleight P. Impaired control of heart rate leads to increased blood pressure variability. *J Hypertens Suppl.* 1984;2:S395-6.
50. Pescatello LS, Franklin BA, Fagard R, Farquhar WB, Kelley GA, Ray CA. American College of Sports Medicine position stand. Exercise and hypertension. *Med Sci Sports Exerc.* 2004;36:533-53.
51. Hagberg JM, Park JJ, Brown MD. The role of exercise training in the treatment of hypertension: an update. *Sports Med.* 2000;30:193-206.
52. Palatini P, Graniero GR, Mormino P, Nicolosi L, Mos L, Visentin P, Pessina AC. Relation between physical training and ambulatory blood pressure in stage I hypertensive subjects. Results of the HARVEST Trial. Hypertension and Ambulatory Recording Venetia Study. *Circulation.* 1994;90:2870-6.
53. Stewart KJ. Exercise training and the cardiovascular consequences of type 2 diabetes and hypertension: plausible mechanisms for improving cardiovascular health. *JAMA.* 2002;288:1622-31.
54. Moriguchi J, Itoh H, Harada S, Takeda K, Hatta T, Nakata T, Sasaki S. Low frequency regular exercise improves flow-mediated dilatation of subjects with mild hypertension. *Hypertens Res.* 2005;28:315-21.
55. Somers VK, Conway J, Johnston J, Sleight P. Effects of endurance training on baroreflex sensitivity and blood pressure in borderline hypertension. *Lancet.* 1991;337:1363-8.
56. Veras-Silva AS, Mattos KC, Gava NS, Brum PC, Negrao CE, Krieger EM. Low-intensity exercise training decreases cardiac output and hypertension in spontaneously hypertensive rats. *Am J Physiol.* 1997;273:H2627-31.

57. Tanaka H, Dinenna FA, Monahan KD, Clevenger CM, DeSouza CA, Seals DR. Aging, habitual exercise, and dynamic arterial compliance. *Circulation*. 2000;102:1270-5.
58. Otsuki T, Maeda S, Iemitsu M, Saito Y, Tanimura Y, Ajisaka R, Miyauchi T. Vascular endothelium-derived factors and arterial stiffness in strength- and endurance-trained men. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007;292:H786-91.
59. Kingwell BA, Cameron JD, Gillies KJ, Jennings GL, Dart AM. Arterial compliance may influence baroreflex function in athletes and hypertensives. *Am J Physiol*. 1995;268:H411-8.
60. Maldonado J, Pereira T, Polonia J, Martins L. Modulation of arterial stiffness with intensive competitive training. *Rev Port Cardiol*. 2006;25:709-14.
61. 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;38:222-6.
62. Guimaraes GV, Ciolac EG, Carvalho VO, D'Avila VM, Bortolotto LA, Bocchi EA. Effects of continuous vs. interval exercise training on blood pressure and arterial stiffness in treated hypertension. *Hypertens Res*. 2010;33:627-32.
63. Krstrup P, Randers MB, Andersen LJ, Jackman SR, Bangsbo J, Hansen PR. Soccer improves fitness and attenuates cardiovascular risk factors in hypertensive men. *Med Sci Sports Exerc*. 2013;45:553-60.
64. Tjonna AE, Lee SJ, Rognmo O, Stolen TO, Bye A, Haram PM, Loennechen JP, Al-Share QY, Skogvoll E, Slordahl SA, Kemi OJ, Najjar SM, Wisloff U.

- Aerobic interval training versus continuous moderate exercise as a treatment for the metabolic syndrome: a pilot study. *Circulation*. 2008;118:346-54.
65. Knoepfli-Lenzin C, Sennhauser C, Toigo M, Boutellier U, Bangsbo J, Krstrup P, Junge A, Dvorak J. Effects of a 12-week intervention period with football and running for habitually active men with mild hypertension. *Scand J Med Sci Sports*. 2010;20 Suppl 1:72-9.
66. Andersen LJ, Randers MB, Westh K, Martone D, Hansen PR, Junge A, Dvorak J, Bangsbo J, Krstrup P. Football as a treatment for hypertension in untrained 30-55-year-old men: a prospective randomized study. *Scand J Med Sci Sports*. 2010;20 Suppl 1:98-102.
67. De Matos LD, Caldeira Nde A, Perlingeiro Pde S, dos Santos IL, Negrao CE, Azevedo LF. Cardiovascular risk and clinical factors in athletes: 10 years of evaluation. *Med Sci Sports Exerc*. 2011;43:943-50.
68. Williams PT. Vigorous exercise, fitness and incident hypertension, high cholesterol, and diabetes. *Med Sci Sports Exerc*. 2008;40:998-1006.
69. Kaplan NM, Gidding SS, Pickering TG, Wright JT, Jr. Task Force 5: systemic hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:1346-8.
70. Nefrologia SBdCSBdHSBd. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. *Arq Bras Cardiol*. 2010;95:1-51.
71. Gardin JM, Adams DB, Douglas PS, Feigenbaum H, Forst DH, Fraser AG, Grayburn PA, Katz AS, Keller AM, Kerber RE, Khandheria BK, Klein AL, Lang RM, Pierard LA, Quinones MA, Schnittger I. Recommendations for a standardized report for adult transthoracic echocardiography: a report from the American Society of Echocardiography's Nomenclature and Standards

- Committee and Task Force for a Standardized Echocardiography Report. *J Am Soc Echocardiogr.* 2002;15:275-90.
72. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, Picard MH, Roman MJ, Seward J, Shanewise JS, Solomon SD, Spencer KT, Sutton MS, Stewart WJ. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr.* 2005;18:1440-63.
73. Jackson AS, Pollock ML. Generalized equations for predicting body density of men. *Br J Nutr.* 1978;40:497-504.
74. Siri WE. The gross composition of the body. *Adv Biol Med Phys.* 1956;4:239-80.
75. Buchfuhrer MJ, Hansen JE, Robinson TE, Sue DY, Wasserman K, Whipp BJ. Optimizing the exercise protocol for cardiopulmonary assessment. *J Appl Physiol.* 1983;55:1558-64.
76. Skinner JS, McLellan TH. The transition from aerobic to anaerobic metabolism. *Res Q Exerc Sport.* 1980;51:234-48.
77. Villacorta H, Bortolotto LA, Arteaga E, Mady C. Aortic distensibility measured by pulse-wave velocity is not modified in patients with Chagas' disease. *J Negat Results Biomed.* 2006;5:9.
78. Kent BB, Drane JW, Blumenstein B, Manning JW. A mathematical model to assess changes in the baroreceptor reflex. *Cardiology.* 1972;57:295-310.

79. Stewart AD, Jiang B, Millasseau SC, Ritter JM, Chowienczyk PJ. Acute reduction of blood pressure by nitroglycerin does not normalize large artery stiffness in essential hypertension. *Hypertension*. 2006;48:404-10.
80. Allen AM. Inhibition of the hypothalamic paraventricular nucleus in spontaneously hypertensive rats dramatically reduces sympathetic vasomotor tone. *Hypertension*. 2002;39:275-80.
81. Gabor A, Leenen FH. Central neuromodulatory pathways regulating sympathetic activity in hypertension. *J Appl Physiol (1985)*. 2012;113:1294-303.
82. Krieger EM. Mechanisms of complete baroreceptor resetting in hypertension. *Drugs*. 1988;35 Suppl 6:98-103.
83. Krieger EM. Aortic diastolic caliber changes as a determinant for complete aortic baroreceptor resetting. *Fed Proc*. 1987;46:41-5.
84. Saum WR, Ayachi S, Brown AM. Actions of sodium and potassium ions on baroreceptors of normotensive and spontaneously hypertensive rats. *Circ Res*. 1977;41:768-74.
85. Saum WR, Brown AM, Tuley FH. An electrogenic sodium pump and baroreceptor function in normotensive and spontaneously hypertensive rats. *Circ Res*. 1976;39:497-505.
86. Schmidt-Trucksass A, Schmid A, Brunner C, Scherer N, Zach G, Keul J, Huonker M. Arterial properties of the carotid and femoral artery in endurance-trained and paraplegic subjects. *J Appl Physiol*. 2000;89:1956-63.
87. Sherman DL. Exercise and endothelial function. *Coron Artery Dis*. 2000;11:117-22.

88. Niebauer J, Cooke JP. Cardiovascular effects of exercise: role of endothelial shear stress. *J Am Coll Cardiol.* 1996;28:1652-60.
89. Kingwell BA, Sherrard B, Jennings GL, Dart AM. Four weeks of cycle training increases basal production of nitric oxide from the forearm. *Am J Physiol.* 1997;272:H1070-7.
90. Ganau A, Devereux RB, Roman MJ, de Simone G, Pickering TG, Saba PS, Vargiu P, Simongini I, Laragh JH. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 1992;19:1550-8.
91. Pluim BM, Zwinderman AH, van der Laarse A, van der Wall EE. The athlete's heart. A meta-analysis of cardiac structure and function. *Circulation.* 2000;101:336-44.
92. Pelliccia A, Maron BJ, Di Paolo FM, Biffi A, Quattrini FM, Pisicchio C, Roselli A, Caselli S, Culasso F. Prevalence and clinical significance of left atrial remodeling in competitive athletes. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46:690-6.
93. Raman VK, Lee YA, Lindpaintner K. The cardiac renin-angiotensin-aldosterone system and hypertensive cardiac hypertrophy. *Am J Cardiol.* 1995;76:18D-23D.
94. Sen S, Tarazi RC, Bumpus FM. Cardiac hypertrophy and antihypertensive therapy. *Cardiovasc Res.* 1977;11:427-33.
95. Yongjun Q, Huanzhang S, Wenxia Z, Hong T, Xijun X. From changes in local RAAS to structural remodeling of the left atrium : A beautiful cycle in atrial fibrillation. *Herz.* 2014.

96. Felix JV, 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.
97. Bezerra SM, dos Santos CM, Moreira ED, Krieger EM, Michelini LC. Chronic AT(1) receptor blockade alters autonomic balance and sympathetic responses in hypertension. *Hypertension*. 2001;38:569-75.
98. Grassi G, Seravalle G, Calhoun DA, Mancia G. Physical training and baroreceptor control of sympathetic nerve activity in humans. *Hypertension*. 1994;23:294-301.