

Sociedade
Brasileira
de Hipertensão

sbh.org.br

ISSN-1809-4260

Janeiro - Março 2015

Volume 18, Número 1

R e v i s t a
Hipertensão

**Hipertensão, Obesidade,
Inflamação e Sistema
Nervoso Autônomo**



Revista Hipertensão

Volume 18 - Número 1
Janeiro / Março 2015

Editora

Maria Cláudia Irigoyen

Editor Convidado

Heno Ferreira Lopes

Editores Associados

Heno Ferreira Lopes - Editor
Associado (SP)

Claudia Lucia de Maraes
Forjaz - Editor Setorial (SP)

Dulce Elena Casarini - Editor
Setorial (SP)

Conselho Editorial

Artur Beltrame Ribeiro (SP)

Eduardo Moacyr Krieger (SP)

Fernando Nobre (SP)

Maria Helena Catelli de
Carvalho (SP)

Oswaldo Kohlmann Junior (SP)

Robson Augusto de Souza
dos Santos (MG)

Sociedade Brasileira de Hipertensão

Wellimar Serafim

tel: (11) 3284-0215

fax: (11) 3289-3279

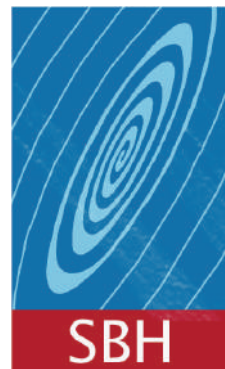
sbh@sbg.org.br

www.sbh.org.br

PRODUÇÃO EDITORIAL



Rua Bela Cintra, 178, Cerqueira César – São Paulo/SP - CEP 01415-000
Zeppelini – Tel: 55 11 2978-6686 – www.zeppelini.com.br
Instituto Filantropia – Tel: 55 11 2626-4019 – www.institutofilantropia.org.br



Diretoria 2015/2016

Presidente: Mario Fritsch Toros Neves

Vice-Presidente: Claudia Lucia de M. Forjaz

Secretários: Vera de Moura Azevedo Farah
Gil Fernando da C. M. de Salles

Tesoureiro: Mario Luís Ribeiro Cesaretti

Diretora Científica: Frida Liane Plavnik

Presidente Anterior: Roberto Jorge da Silva Franco

Departamentos

Departamento de Atividade Física: Profa. Dra. Katia de Angelis

Departamento de Enfermagem: Profa. Dra. Angela Maria Geraldo Pierin

Departamento de Nutrição: Profa. Especialista. Marcia Maria Godoy Gowdak

Departamento de Psicologia: Profa. Dra. Luciana Ferreira Angelo

Conselho Científico 2013/2016

Cibele Isaac Saad Rodrigues

Claudia Lucia de M. Forjaz

Dante Marcelo A Giorgi

Dulce Elena Casarini

Evandro José Cesarino

Fernanda Consolim-Colombo

Fernando Antônio Almeida

Fernando Nobre

Frida Liane Plavnik

Heitor Moreno Junior

Hélio Cesar Salgado

Heno Ferreira Lopes

José Márcio Ribeiro

Kátia de Angelis

Lisete C Michelin

Maria Cláudia C Irigoyen

Mário Fritsch Toros Neves

Roberto Jorge da Silva Franco

Sebastião R. Ferreira Filho

Editorial

1

Artigo 1

Fisiopatologia da inflamação
na obesidade e hipertensão arterial

2

Artigo 2

Sistema nervoso autônomo,
hipertensão e inflamação

11

Artigo 3

Obesidade, inflamação e protrombose:
importância da hipertensão

20

Artigo 4

Impacto do treinamento físico nas disfunções
cardiometabólicas: papel do sistema nervoso
autônomo, da inflamação e do estresse oxidativo

26

Índice

EXPEDIENTE

Revista HIPERTENSÃO

Órgão de divulgação científica da Sociedade Brasileira de Hipertensão
Publicação trimestral. ISSN 1809-4260

Carta do Editor Convidado

Tive a satisfação de ser o Editor Convidado para esta edição da revista HIPERTENSÃO. A nossa ideia foi levar até o leitor o que há de novo na literatura em relação à hipertensão arterial. Embora a relação da hipertensão com a obesidade e a inflamação tenha sido muito discutida nos últimos anos, há uma gama de publicações de alta relevância relacionada ao tema. Um dos aspectos que voltou a ganhar cada vez mais espaço na literatura é a participação do sistema nervoso simpático na fisiopatogênese da hipertensão e a relação deste com a obesidade e com a inflamação. Pesquisas recentes vêm trazendo cada vez mais informação em relação à modulação autonômica do “reflexo inflamatório”. Um conceito relativamente novo que pode explicar, pelo menos em parte, a relação do desbalanço autonômico com a obesidade, hipertensão e inflamação. Nesta edição, profissionais com larga experiência nos respectivos temas elaboraram artigos com base na literatura e em pesquisa própria. Foi discutido a respeito da fisiopatologia da inflamação na obesidade e hipertensão; da importância do sistema nervoso autônomo na hipertensão e inflamação; da importância da relação da hipertensão com a obesidade, inflamação e protrombose; e por último, foi discutido a respeito do treinamento físico nas disfunções cardiometabólicas: papel do sistema nervoso autônomo, da inflamação e do estresse oxidativo. Em suma, embora sejam temas já muito conhecidos dos leitores, a experiência pessoal dos autores e a interpretação do que há de mais recente na literatura vai contribuir de forma expressiva na atualização de profissionais da área básica e da área clínica.

Uma boa leitura,

Prof. Dr. Heno F. Lopes

Professor Livre-Docente da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Médico Assistente da Unidade De Hipertensão do INCOR-HC FMUSP.

Professor no Curso de graduação e na pós-graduação em Medicina na Universidade Nove de Julho - UNINOVE.

Artigo 1

Fisiopatologia da inflamação na obesidade e hipertensão arterial

Pathophysiology of inflammation in obesity and hypertension

Mario Fritsch Neves

Clínica de Hipertensão Arterial e Doenças Metabólicas Associadas, Departamento de Clínica Médica, Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ) – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

Ana Rosa Cunha

Clínica de Hipertensão Arterial e Doenças Metabólicas Associadas, Departamento de Clínica Médica, UERJ – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

Jenifer Palma d’El-Rei

Clínica de Hipertensão Arterial e Doenças Metabólicas Associadas, Departamento de Clínica Médica, UERJ – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

Resumo

Obesidade e hipertensão possuem um mecanismo comum, que é representado por um processo inflamatório crônico de baixo grau. O sistema renina-angiotensina-aldosterona tem um papel fundamental neste processo. A angiotensina II atua na formação de adipócitos disfuncionais, os quais têm uma elevada expressão de angiotensinogênio, criando um círculo vicioso, e que produzem níveis elevados de leptina, espécies reativas de oxigênio e citocinas pró-inflamatórias. A produção de espécies reativas de oxigênio, desencadeada por ações da angiotensina II, aldosterona e endotelina-1, ativa fatores de transcrição que aumentam a expressão de citocinas e fatores de crescimento. O fator de necrose tumoral-alfa (TNF- α) parece estar envolvido na etiopatogenia e na fisiopatologia da hipertensão associada à obesidade. Por fim, linfócitos T reguladores suprimem as ações pró-inflamatórias de suas demais populações e representam uma nova fase de pesquisa na área cardiovascular.

Palavras-chave

hipertensão; obesidade; inflamação; estresse oxidativo; sistema renina-angiotensina; aldosterona.

Abstract

Obesity and hypertension have a common mechanism that is represented by a chronic low-grade inflammatory process. The renin-angiotensin-aldosterone system has an essential role in this process. Angiotensin II acts in the formation of dysfunctional adipocytes, which have a high angiotensinogen expression, thus creating a vicious circle, producing high levels of leptin, reactive oxygen species and pro-inflammatory cytokines. The production of reactive oxygen species, triggered by the actions of angiotensin II, aldosterone and endothelin-1, activates transcription factors that increase the expression of cytokines and growth factors. Tumor necrosis factor alpha (TNF- α) seems to be involved in the pathogenesis and pathophysiology of hypertension associated with obesity. Finally, regulatory T cells suppress pro-inflammatory actions of other T lymphocytes populations and represent a new phase of research in the cardiovascular area.

Keywords

hypertension; obesity; inflammation; oxidative stress; renin-angiotensin system; aldosterone.

Endereço para correspondência: Mário Fritsch Neves – Hospital Universitário Pedro Ernesto – Departamento de Clínica Médica – Avenida 28 de setembro, 77 – sala 329 – Vila Isabel – CEP: 20551-030 – Rio de Janeiro (RJ), Brasil – E-mail: chama.uerj@gmail.com

Fonte de financiamento: nenhuma.

Introdução

A obesidade é isoladamente considerada um fator de risco cardiovascular, porém está frequentemente associada com outros fatores de risco, tais como hipertensão arterial, diabetes e dislipidemia, contribuindo sinergicamente para o desenvolvimento da aterosclerose. Achados recentes indicam que um processo inflamatório de baixo grau exerce um papel central na fisiopatologia da obesidade e hipertensão arterial¹.

Início do processo inflamatório na pré-hipertensão

O aumento dos níveis de pressão arterial tem sido reconhecido como um importante fator de risco para eventos cardiovasculares, especialmente o infarto agudo do miocárdio e o acidente vascular encefálico²⁻⁴. Pacientes com pré-hipertensão, especialmente do gênero masculino, apresentam alto risco para o desenvolvimento de hipertensão e devem receber orientações a respeito das mudanças no estilo de vida⁵. Embora sejam escassos estudos que abordem dados sobre a incidência de hipertensão em pré-hipertensos, alguns trabalhos mostram que, se não tratados, pouco mais da metade da população pré-hipertensa desenvolverá hipertensão em até quatro anos⁶.

Em um estudo epidemiológico realizado em uma região da Grécia, o perfil do pré-hipertenso que desenvolveu hipertensão no período de cinco anos foi constituído por idade maior que 45 anos; circunferência da cintura elevada; baixa escolaridade; baixa adesão à dieta do Mediterrâneo e altos níveis de proteína C-reativa (PCR)⁷. De fato, a circunferência da cintura foi o preditor mais significativo da ocorrência de hipertensão em pré-hipertensos, o que reforça a importância do controle

da obesidade central na prevenção primária de hipertensão. Fatores dietéticos exercem sua influência em grande parte por meio de seus efeitos sobre a pressão arterial. Uma alimentação rica em frutas, verduras, legumes, grãos, peixes, nozes e produtos lácteos com baixo teor de gordura parece proteger contra o desenvolvimento e a progressão de doenças crônicas⁸. Os efeitos benéficos de tal dieta têm sido associados, de forma independente, com a redução de fatores inflamatórios⁹. A aderência a essa dieta parece conferir efeitos favoráveis sobre os índices de homeostase da glicose, como resistência à insulina¹⁰. A atividade física, outra medida não farmacológica que deve ser sempre incluída nas mudanças de estilo de vida, pode exercer ações de prevenção do desenvolvimento de hipertensão por suas propriedades anti-inflamatórias. Um estudo recente demonstrou que o exercício físico foi capaz de atenuar o risco de hipertensão, particularmente em homens com elevados níveis de marcadores inflamatórios¹¹.

Papel do sistema renina-angiotensina-aldosterona

A ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona é bem reconhecida como um mecanismo de elevação da pressão arterial e está envolvida na resistência à insulina. O receptor AT1 da angiotensina II é expresso pelo tecido adiposo, no qual exerce funções potencialmente importantes. Na verdade, a diferenciação dos pré-adipócitos para adipócitos é dificultada pela angiotensina II¹².

Assim, é provável que, por interferir na diferenciação dos pré-adipócitos, a angiotensina II contribui para a formação de adipócitos grandes e disfuncionais. Por sua vez, a expressão de angiotensinogênio é aumentada em grandes adipócitos e, por-

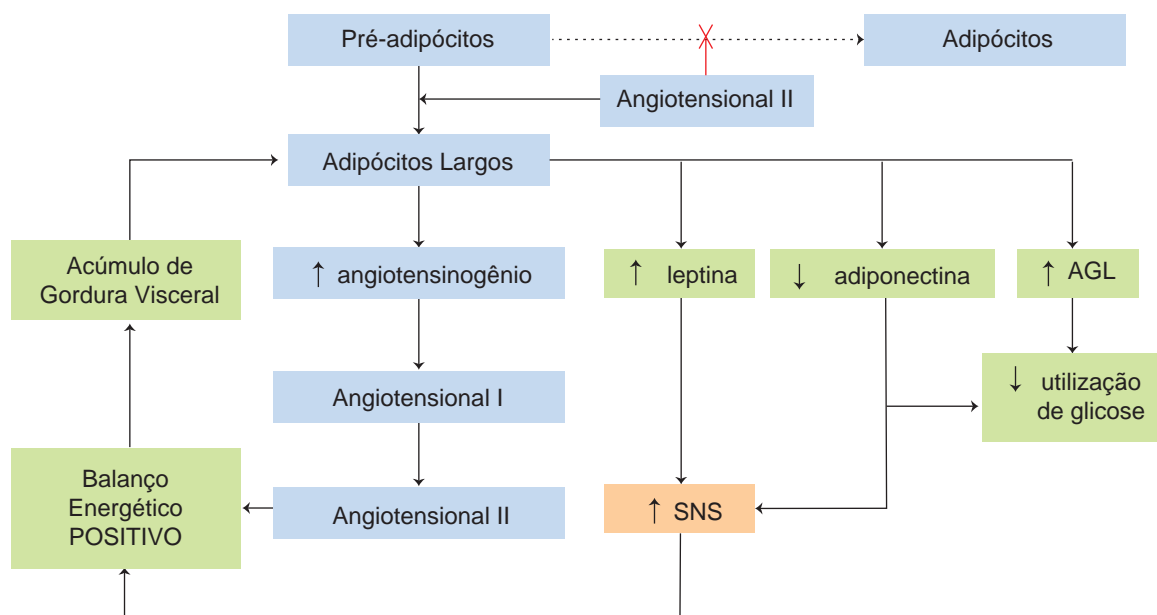
tanto, sugere que um círculo vicioso entre o sistema renina-angiotensina-aldosterona e o tecido adiposo disfuncional está envolvido na hipertensão associada à obesidade (Figura 1). Evidências indicam que grandes adipócitos produzem níveis elevados de leptina, espécies reativas de oxigênio e citocinas pró-inflamatórias¹³.

Depósitos com grandes adipócitos são infiltrados por macrófagos, que têm comunicações recíprocas com as células de gordura. Portanto, os ácidos graxos livres liberados pelos adipócitos promovem a produção de TNF- α pelos macrófagos, o que, por sua vez, induz à produção de interleucina (IL)-6 pelos adipócitos¹⁴.

Em um estudo experimental com camundongos *knockout* de apolipoproteína E, a hipertensão associada com a ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona foi relacionada com o desenvolvimento de placas ateroscleróticas instáveis, as

quais são caracterizadas por um maior núcleo lipídico e teor de células inflamatórias¹⁵. Particularmente, a infusão de angiotensina II em ratos resultou no aumento significativo das células T auxiliares, que poderia ser explicado pela presença de receptores da angiotensina tipo 1 nas células imunes¹⁶.

Da mesma forma, a aldosterona participa ativamente da manutenção do processo inflamatório. Sabe-se que a angiotensina II estimula a produção de aldosterona no córtex da adrenal pelos seus receptores AT1. Adicionalmente, demonstrou-se que o bloqueio dos receptores mineralocorticoides foi capaz de atenuar a inflamação na parede aórtica e o depósito de colágeno no miocárdio de animais hipertensos, sob infusão contínua de angiotensina II¹⁷. Esses achados indicam que, pelo menos em parte, a aldosterona pode ser a mediadora de diversos efeitos atribuídos à angiotensina II.



SNS: sistema nervoso simpático; AGL: ácidos graxos livres.

Figura 1.

Interações fisiopatológicas dos mecanismos de hipertensão e obesidade.

Participação do estresse oxidativo

Estudos sobre a inflamação e a hipertensão arterial demonstram uma estreita relação entre infiltração de células inflamatórias e estresse oxidativo nos tecidos vasculares. De fato, um dos principais mecanismos pelo qual o sistema renina-angiotensina-aldosterona provoca alterações vasculares na hipertensão arterial envolve a produção de espécies reativas de oxigênio. O superóxido (O_2^-), o radical hidroxila ($OH\cdot$) e o peróxido de hidrogênio (H_2O_2), juntamente com os produtos instáveis da peroxidação de lipídios, formam o grupo conhecido como espécies reativas de oxigênio¹⁸. Os resultados do excesso da produção de espécies reativas de oxigênio no sistema cardiovascular são injúria celular e disfunção endotelial, uma vez que os radicais livres inativam o óxido nítrico, convertendo-o em peroxinitrito, o que leva a um prejuízo na resposta vasodilatadora¹⁹.

Tanto a angiotensina II como a aldosterona são capazes de induzir a expressão da enzima nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato oxidase (NADPH oxidase), que é a principal produtora do ânion superóxido nos tecidos vasculares²⁰. A ativação de receptores AT1 pela angiotensina II está exacerbada nas células musculares lisas vasculares de pacientes hipertensos, o que procede na maior atividade da NADPH oxidase vascular²¹. As espécies reativas de oxigênio, por sua vez, atuam como ativadores da inflamação. O estresse oxidativo desencadeia o início do processo inflamatório por estimular a permeabilidade vascular, por meio do aumento na secreção de mediadores como as prostaglandinas e do fator de crescimento endotelial vascular²². Os estágios seguintes, representados pela adesão, migração e quimiotaxia das células inflamatórias na vasculatura, também são de-

terminados pela produção das espécies reativas de oxigênio. A angiotensina II é capaz de elevar a expressão das moléculas de adesão celular vascular (VCAM-1), das moléculas de adesão intercelular (ICAM-1) e E-selectina, por meio das vias de sinalização que envolvem a produção de espécies reativas de oxigênio. O fenômeno se amplifica com a invasão da parede vascular por células inflamatórias, ricas em NADPH oxidase, intensificando o estresse oxidativo local²³.

Tal mecanismo consiste de uma complexa interação entre células inflamatórias e diversos mediadores, especificamente ativados pelo sistema renina-angiotensina-aldosterona (Tabela 1)²⁴. A produção das espécies reativas de oxigênio, desencadeada por ações da angiotensina II, aldosterona e endotelina-1, resulta na ativação dos fatores de transcrição, especialmente o fator nuclear Kappa-B ($NF-\kappa B$) e o ativador de proteína-1 (AP-1). Esses fatores de transcrição resultam no aumento da expressão de diversas citocinas e fatores de crescimento, iniciando e perpetuando o processo inflamatório vascular crônico (Figura 2)²⁵.

A endotelina exerce uma grande interação com o sistema renina-angiotensina-aldosterona, porém também tem um efeito direto sobre a produção das espécies reativas de oxigênio. Em camundongos transgênicos com expressão aumentada de endotelina-1, artérias mesentéricas apresentaram um remodelamento vascular associado à disfunção endotelial e ao estresse oxidativo elevado, mesmo na ausência de uma elevação significativa da pressão arterial²⁶.

Inflamação na obesidade

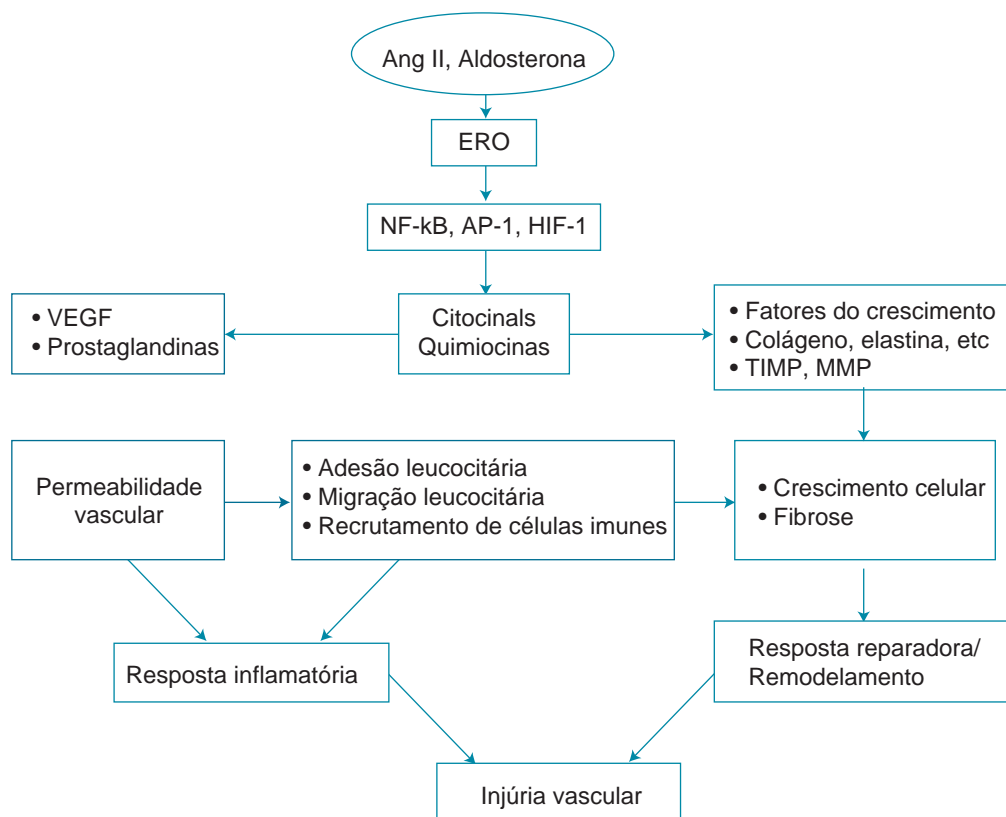
Existe uma relação direta entre o aumento de tecido adiposo e a resistência

Tabela 1.

Mediadores inflamatórios ativados pelo sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Moléculas de adesão	Citocinas/quimiocinas	Outros mediadores
ICAM-1, ICAM-2	IL-1, IL-6, IL-8, IL-12	Selectinas (E-selectina)
VCAM-1	TNF- α	Integrinas
	Osteopontina	Fatores de crescimento (VEGF)
	MCP-1	PAI-1

ICAM: molécula de adesão intercelular; VCAM: molécula de adesão celular vascular; IL: interleucina; TNF- α : fator de necrose tumoral-alfa; MCP-1: proteína quimioatraente de monócito-1; VEGF: fator de crescimento endotelial vascular; PAI-1: inibidor do ativador do plasminogênio-1.



ERO: espécies reativas de oxigênio; VEGF: fator de crescimento endotelial vascular; NF- κ B: fator nuclear Kappa B; AP-1: proteína-1 ativadora; HIF-1: fator-1 hipóxia-induzida; MMP: metaloproteinase de matriz; TIMP: inibidor tecidual de metaloproteinase de matriz.

Figura 2.

Mecanismos do processo inflamatório vascular induzido pelo estresse oxidativo, iniciado pela ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona.

à insulina. A tolerância diminuída à glicose e a conseqüente hiperglicemia facilitam a formação de produtos glicosados, os quais interagem com receptores e modificam a função endotelial, propiciando a formação de uma placa ateromatosa em médio e longo prazo²⁷. Resistência

à insulina também indica uma redução na produção de óxido nítrico, atenuando a vasodilatação mediada pelo endotélio e favorecendo o aumento do inibidor de ativador de plasminogênio-1 (PAI-1), aumentando, assim, o risco de fenômenos trombóticos^{28,29}.

A obesidade vem sendo considerada por muitos autores como resultado de uma doença inflamatória³⁰. Pesquisas recentes apontam que os níveis circulantes de citocinas e proteínas de fase aguda associadas à inflamação se encontram elevados em indivíduos obesos. Com efeito, os adipócitos secretam diversas proteínas de fase aguda que parecem contribuir para o processo inflamatório³¹.

O TNF- α , que é um dos marcadores inflamatórios mais estudados, estimula a produção de endotelina-1 e angiotensinogênio *in vitro*, podendo estar envolvido, por este mecanismo, na etiopatogenia e fisiopatologia da hipertensão associada à obesidade^{32,33}. O nível circulante dos receptores solúveis de TNF- α correlaciona-se com o índice de massa corpórea e a cintura abdominal. Seu aumento induz a uma ampliação de leptina e há uma relação entre nível de leptina e receptores livres circulantes de TNF- α . Estudos indicam que um processo inflamatório crônico de baixa atividade pode representar o fator desencadeante na origem da resistência à insulina e no aparecimento do diabetes tipo 2. Estímulos como a superalimentação, com alimentos ricos em gorduras saturadas, poderiam causar um aumento da secreção de citocinas como IL-1, IL-6 e TNF- α , as quais levariam à resistência à insulina e ao agrupamento dos fatores de risco cardiovascular, conhecido como síndrome metabólica. Recentemente, os níveis de fibrinogênio, PAI-1 e PCR foram associados com resistência à insulina. Há uma relação independente entre os níveis dos marcadores inflamatórios e resistência à insulina, o que poderia possivelmente explicar a associação entre hiperinsulinemia e doença cardiovascular.

Gordura visceral e inflamação

Além de sua atividade metabólica, o tecido adiposo visceral produz grande quantidade de IL-6 e, por isso, promove a secreção das proteínas de fase aguda no fígado, por exemplo, a PCR³⁴. Estudos mostraram que os níveis de PCR são significativamente mais elevados em indivíduos com obesidade abdominal, particularmente entre aqueles com excesso seletivo de tecido adiposo visceral³⁴. Portanto, o excesso de gordura intra-abdominal pode contribuir para um estado pró-inflamatório, o qual, por sua vez, está ligado a eventos clínicos. Embora ainda esteja pouco claro se a PCR é um marcador ou um componente do processo aterosclerótico, acredita-se que isso pode ajudar a identificar indivíduos com maior risco³⁵.

A adiponectina tem demonstrado um importante papel anti-inflamatório^{34,36}. Em tecidos periféricos, a adiponectina promove a oxidação dos ácidos graxos livres, afetando favoravelmente a sensibilidade à insulina. Além disso, parece ter um papel central, apresentando múltiplos efeitos metabólicos com propriedades anti-inflamatórias e anti-ateroscleróticas^{34,36}. Em indivíduos obesos, os níveis circulantes de adiponectina parecem estar diminuídos. Esses baixos níveis plasmáticos de adiponectina estão mais relacionados com a quantidade de gordura visceral do que com a de gordura total³⁴.

Envolvimento do sistema imune

A angiotensina II e a aldosterona, em associação com os mediadores inflamatórios como o interferon- γ (INF- γ) e o TNF- α , são capazes de estimular o crescimento e

a proliferação de células musculares lisas vasculares, contribuindo para a hipertrofia vascular característica da hipertensão arterial³⁷. A angiotensina II pode regular a imunidade adaptativa, atuando diretamente nos linfócitos. Tanto a angiotensina II como seus precursores, angiotensina I e angiotensinogênio, são capazes de induzir a proliferação dos linfócitos T humanos e das células *natural killer* (NK)³⁸. Esses achados sugerem a existência de um sistema renina-angiotensina-aldosterona local intracelular, o qual modifica as suas propriedades funcionais. Além disso, as células T humanas expressam angiotensinogênio, renina, enzima conversora da angiotensina e receptores AT1 e AT2, regulando a sua ativação e, adicionalmente, a produção do TNF- α ³⁹.

A aldosterona também tem sido implicada com lesões de órgãos-alvo, associadas ao estresse oxidativo e à inflamação. Em alguns modelos experimentais de hipertensão, o tratamento com espironolactona, antagonista do receptor mineralocorticoide, foi capaz de reduzir lesões vasculares, diminuir a inflamação e a produção de matriz extracelular, estabelecendo, assim, a associação da aldosterona com lesões cardiovasculares decorrentes da hipertensão arterial. Alguns autores demonstraram que a infusão de aldosterona por quatro semanas, associada ao aumento na oferta de sódio, resultou em extensas lesões inflamatórias arteriais, com deposição de macrófagos perivasculares no coração⁴⁰. Os efeitos benéficos do bloqueio do receptor mineralocorticoide também se traduzem na vasculatura, por meio do decréscimo da infiltração de células inflamatórias, da fibrose e da hipertrofia na aorta

de ratos hipertensos¹⁷. Os macrófagos, elementos-chave em diversas vias pró-inflamatórias e pró-fibróticas na parede vascular, apresentam o receptor mineralocorticoide e aumentam sua expressão em resposta ao INF- γ , secretado por linfócitos T⁴¹.

Um grupo particular de linfócitos T destacou-se, recentemente, na literatura, que trata da relação entre lesões vasculares e inflamação. Os linfócitos T reguladores são capazes de suprimir as propriedades inflamatórias de outros linfócitos, bem como de macrófagos, células dendríticas e neutrófilos⁴². Inicialmente estudados no contexto de doenças autoimunes, da rejeição aos transplantes e das neoplasias, o papel dos linfócitos T reguladores tem sido cada vez mais explorado no cenário das doenças cardiovasculares.

São diversos os mecanismos propostos pelos quais os linfócitos T reguladores suprimem as ações pró-inflamatórias das demais populações de linfócitos T. Estes podem reduzir a biodisponibilidade da citocina inflamatória IL-2, mas também podem secretar citocinas inibitórias, como IL-35 e IL-10²⁸, as quais levam a uma parada no ciclo celular e uma consequente interrupção da expansão clonal das células inflamatórias⁴³. Os efeitos da angiotensina II e aldosterona são mediados, ao menos em parte, por suas interações com os linfócitos T reguladores^{44,45}. Os fenômenos imunológicos aos níveis celular e molecular, responsáveis por alterações vasculares associadas à hipertensão arterial, representam uma nova fronteira na pesquisa de estratégias terapêuticas para as doenças cardiovasculares.

Referências

1. Savoia C, Schiffrin E.L. Inflammation in hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2006;15(2):152-8.
2. Kannel W.B. Hypertensive risk assessment: cardiovascular risk factors and hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2004;6(7):393-9.
3. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R; Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. 2002;360(9349):1903-13.
4. Wang W, Lee ET, Fabsitz RR, Devereux R, Best L, Welty TK, et al. A longitudinal study of hypertension risk factors and their relation to cardiovascular disease: the Strong Heart Study. *Hypertension*. 2006;47(3):403-9.
5. Chrysohoou C, Pitsavos C, Panagiotakos DB, Skoumas J, Stefanadis C. Association between prehypertension status and inflammatory markers related to atherosclerotic disease: The ATTICA Study. *Am J Hypertens*. 2004;17(7):568-73.
6. Julius S, Nesbitt SD, Egan BM, Weber MA, Michelson EL, Kaciroti N, Black HR, Grimm RH Jr, Messerli FH, Oparil S, Schork MA; Trial of Preventing Hypertension (TROPHY) Study Investigators. Feasibility of treating prehypertension with an angiotensin-receptor blocker. *N Engl J Med*. 2006;354(16):1685-97.
7. Pitsavos C, Chrysohoou C, Panagiotakos DB, Lentzas Y, Stefanadis C. Abdominal obesity and inflammation predicts hypertension among prehypertensive men and women: the ATTICA Study. *Heart Vessels*. 2008;23(2):96-103.
8. Trichopoulou A, Costacou T, Bamia C, Trichopoulos D. Adherence to a Mediterranean diet and survival in a Greek population. *N Engl J Med*. 2003;348(26):2599-608.
9. Chrysohoou C, Panagiotakos DB, Pitsavos C, Das UN, Stefanadis C. Adherence to the Mediterranean diet attenuates inflammation and coagulation process in healthy adults: The ATTICA Study. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44(1):152-8.
10. Panagiotakos DB, Tzima N, Pitsavos C, Chrysohoou C, Zampelas A, Tousoulis D, et al. The association between adherence to the Mediterranean diet and fasting indices of glucose homeostasis: the ATTICA Study. *J Am Coll Nutr*. 2007;26(1):32-8.
11. Jae SY, Kurl S, Laukkanen JA, Lee CD, Choi YH, Fernhall B, et al. Relation of C-reactive protein, fibrinogen, and cardiorespiratory fitness to risk of systemic hypertension in men. *Am J Cardiol*. 2015;115(12):1714-9.
12. Pausova Z. From big fat cells to high blood pressure: a pathway to obesity-associated hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2006;15(2):173-8.
13. Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M, Iwaki M, Yamada Y, Nakajima Y, et al. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J Clin Invest*. 2004;114(12):1752-61.
14. Suganami T, Nishida J, Ogawa Y. A paracrine loop between adipocytes and macrophages aggravates inflammatory changes: role of free fatty acids and tumor necrosis factor alpha. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005;25(10):2062-8.
15. Mazzolai L, Duchosal MA, Korber M, Bouzourene K, Aubert JF, Hao H, et al. Endogenous angiotensin II induces atherosclerotic plaque vulnerability and elicits a Th1 response in ApoE^{-/-} mice. *Hypertension*. 2004;44(3):277-82.
16. Shao J, Nangaku M, Miyata T, Inagi R, Yamada K, Kurokawa K, et al. Imbalance of T-cell subsets in angiotensin II-infused hypertensive rats with kidney injury. *Hypertension*. 2003;42(1):31-8.
17. Neves MF, Amiri F, Viridis A, Diep QN, Schiffrin EL; CIHR Multidisciplinary Research Group on Hypertension. Role of aldosterone in angiotensin II-induced cardiac and aortic inflammation, fibrosis, and hypertrophy. *Can J Physiol Pharmacol*. 2005;83(11):999-1006.
18. Wang XL, Rainwater DL, VandeBerg JF, Mitchell BD, Mahaney MC. Genetic contributions to plasma total antioxidant activity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001;21(7):1190-5.
19. Taniyama Y, Griendling KK. Reactive oxygen species in the vasculature: molecular and cellular mechanisms. *Hypertension*. 2003;42(6):1075-81.
20. Sedeek M, Hébert RL, Kennedy CR, Burns KD, Touyz RM. Molecular mechanisms of hypertension: role of Nox family NADPH oxidases. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2009;18(2):122-7.
21. Touyz RM, Schiffrin EL. Reactive oxygen species in vascular biology: implications in hypertension. *Histochem Cell Biol*. 2004;122(4):339-52.
22. Lee EY, Shim MS, Kim MJ, Hong SY, Shin YG, Chung CH. Angiotensin II receptor blocker attenuates overexpression of vascular endothelial growth factor in diabetic podocytes. *Exp Mol Med*. 2004;36(1):65-70.
23. Brown NJ. Aldosterone and vascular inflammation. *Hypertension*. 2008;51(2):161-7.
24. Androulakis ES, Tousoulis D, Papageorgiou N, Tsioufis C, Kalikazaros I, Stefanadis C. Essential hypertension: is there a role for inflammatory mechanisms? *Cardiol Rev*. 2009;17(5):216-21.
25. Touyz RM. Reactive oxygen species, vascular oxidative stress, and redox signaling in hypertension: what is the clinical significance? *Hypertension*. 2004;44(3):248-52.
26. Amiri F, Viridis A, Neves MF, Iglarz M, Seidah NG, Touyz RM, et al. Endothelium-restricted overexpression of human endothelin-1 causes vascular remodeling and endothelial dysfunction. *Circulation*. 2004;110(15):2233-40.
27. Schmidt AM, Hori O, Cao R, Yan SD, Brett J, Wautier JL, et al. RAGE: a novel cellular receptor for advanced glycation end products. *Diabetes*. 1996;45 Suppl 3:S77-80.
28. McFarlane SI, Banerji M, Sowers JR. Insulin resistance and cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(2):713-8.
29. Chen YQ, Su M, Walia RR, Hao Q, Covington JW, Vaughan DE. Sp1 sites mediate activation of the plasminogen activator inhibitor-1 promoter by glucose in vascular smooth muscle cells. *J Biol Chem*. 1998;273(14):8225-31.
30. Das UN. Is obesity an inflammatory condition? *Nutrition*. 2001;17(11-12):953-66.
31. Bulló M, García-Lorda P, Megias I, Salas-Salvado J. Systemic inflammation, adipose tissue tumor necrosis factor, and leptin expression. *Obes Res*. 2003;11(4):525-31.
32. Brasier AR, Li J, Wimbish KA. Tumor necrosis factor activates angiotensinogen gene expression by the Rel A transactivator. *Hypertension*. 1996;27(4):1009-17.
33. Kahaleh MB, Fan PS. Effect of cytokines on the production of endothelin by endothelial cells. *Clin Exp Rheumatol*. 1997;15(2):163-7.
34. Despres JP, Lemieux I. Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature*. 2006;444(7121):881-7.

35. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ, et al. JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med.* 2008;359(21):2195-207.
36. Despres JP. Cardiovascular disease under the influence of excess visceral fat. *Crit Pathw Cardiol.* 2007;6(2):51-9.
37. Viridis A, Schiffrin EL. Vascular inflammation: a role in vascular disease in hypertension? *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2003;12(2):181-7.
38. Jurewicz M, McDermott DH, Sechler JM, Tinckam K, Takakura A, Carpenter CB, et al. Human T and natural killer cells possess a functional renin-angiotensin system: further mechanisms of angiotensin II-induced inflammation. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18(4):1093-102.
39. Hoch NE, Guzik TJ, Chen W, Deans T, Maalouf SA, Gratz P, et al. Regulation of T-cell function by endogenously produced angiotensin II. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2009;296(2):R208-16.
40. Rocha R, Rudolph AE, Friedrich GE, Nachowiak DA, Kekec BK, Blomme EA, et al. Aldosterone induces a vascular inflammatory phenotype in the rat heart. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2002;283(5):H1802-10.
41. Rickard AJ, Young MJ. Corticosteroid receptors, macrophages and cardiovascular disease. *J Mol Endocrinol.* 2009;42(6):449-59.
42. Akdis CA, Akdis M. Mechanisms and treatment of allergic disease in the big picture of regulatory T cells. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;123(4):735-46; quiz 747-8.
43. Pandiyan P, Zheng L, Ishihara S, Reed J, Lenardo MJ. CD4+CD25+Foxp3+ regulatory T cells induce cytokine deprivation-mediated apoptosis of effector CD4+ T cells. *Nat Immunol.* 2007;8(12):1353-62.
44. Barhoumi T, Kasal DA, Li MW, Shbat L, Laurant P, Neves MF, et al. T regulatory lymphocytes prevent angiotensin II-induced hypertension and vascular injury. *Hypertension.* 2011;57(3):469-76.
45. Kasal DA, Barhoumi T, Li MW, Yamamoto N, Zdanovich E, Rehman A, et al. T regulatory lymphocytes prevent aldosterone-induced vascular injury. *Hypertension.* 2012;59(2):324-30.

Artigo 2

Sistema nervoso autônomo, hipertensão e inflamação

*Autonomic nervous system,
hypertension and inflammation*

Daniela Ravizzoni Dartora

Programa de Pós Graduação em Ciências da Saúde do Instituto de Cardiologia do Estado do Rio Grande do Sul – Porto Alegre (RS), Brasil.

Oscar Albuquerque de Moraes

Laboratório de Hipertensão Experimental, Unidade de Hipertensão, Instituto do Coração, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP) – São Paulo (SP), Brasil.

Paula Lázara Cruz

Laboratório de Hipertensão Experimental, Unidade de Hipertensão, Instituto do Coração, HC-FMUSP – São Paulo (SP), Brasil.

Carine Sangaleti

Programa de Pós Graduação em Cardiologia do Instituto do Coração, HC-FMUSP – São Paulo (SP), Brasil.

Maria Cláudia Irigoyen

Laboratório de Hipertensão Experimental, Unidade de Hipertensão, Instituto do Coração, HC-FMUSP – São Paulo (SP), Brasil.

Fernanda Consolim-Colombo

Laboratório de Investigação Clínica, Unidade de Hipertensão, Instituto do Coração, HC-FMUSP – São Paulo (SP), Brasil.

Resumo

Embora os fatores que causam elevação sustentada dos níveis pressóricos para patamares patológicos sejam extensivamente estudados, as causas da maioria dos casos de Hipertensão permanecem desconhecidas. Nos últimos anos, um número crescente de estudos vêm relacionando o papel da imunidade na elevação dos níveis pressóricos e estabelecimento da hipertensão arterial sistêmica. As vias relacionadas ao aumento da pressão e ativação imune não estão totalmente esclarecidas, mas parecem ser controladas pelo sistema nervoso autônomo, extrapolando sua influência além dos efeitos hemodinâmicos. Evidências nesta área podem estimular o desenvolvimento de novas estratégias no enfrentamento e prevenção da hipertensão arterial.

Abstract

Despite the factors that lead to elevated and sustained arterial blood pressure levels are extensively studied, the causes of most cases of Hypertension remains unknown. In the past few years, several studies have suggested an important role of inflammation and immunity in the establishment of high blood pressure. The pathways leading from increased blood pressure to immune activation are not fully understood, but indicated that this interaction is controlled by the autonomic nervous system, expanding the notion of its influence beyond hemodynamic parameters. New evidences in this area should stimulate the development of new strategies in treatment and prevention of

Endereço para correspondência: Fernanda Consolim Colombo – Unidade de Hipertensão Incor – Avenida Dr. Eneas de Carvalho Aguiar, 44, Bloco 2, 2º andar, sala 8 – Jardim Paulista – CEP: 05403-900 – São Paulo (SP), Brasil – E-mail: hipfernanda@incor.usp.br

Fontes de financiamento: CAPES/CNPq/Fapesp.

Deste modo, no objetivo deste artigo foi revisar os mecanismos neurais da hipertensão arterial sistêmica, assim como o papel da imunidade e inflamação neste processo.

Palavras-chave

hipertensão; sistema nervoso autônomo; inflamação.

hypertension. Thus, the aim of this article was to review the neural mechanisms of hypertension, as well as the role of immunity and inflammation in this process.

Keywords

hypertension; autonomic nervous system; inflammation.

Sistema nervoso autônomo e inflamação

O Sistema nervoso autonômico (SNA) e o sistema imune exercem papéis fundamentais na patogênese das doenças cardiovasculares (DCV), como a hipertensão. Ambos vêm sendo estudados extensivamente; porém, a atuação conjunta na gênese destes processos patológicos é, ainda, pouco estudada. A hipótese de que o sistema imune possa ser extensivamente modulado pelo sistema nervoso autonômico permite expandir de forma bastante significativa os conceitos sobre o SNA, permitindo ir além da influência hemodinâmica atribuída ao mesmo.

Disfunção autonômica e hipertensão

São inúmeros os mecanismos que contribuem para a gênese da hipertensão; assim como, são complexas e não totalmente entendidas as relações entre eles. O papel das anormalidades renais e vasculares é reconhecido e se embasa sobre as mudanças na retenção de sódio, na liberação renal de renina e alterações do tônus vasomotor. Nesse sentido, a importância do sistema nervoso simpático para a hipertensão crônica também é reconhecida¹⁻³. De fato, numa revisão de 1982, Abboud¹ descreveu os sítios neurais e os mecanismos envolvidos na exacerbada atividade nervosa simpática tanto em modelos animais quanto em seres humanos frente a hipertensão,

indicando que a hiperatividade simpática estava associada com o aumento de morbi-mortalidade não só na hipertensão, mas nas diferentes situações clínicas da doença cardiovascular. Além dessas evidências, a redução da sensibilidade do baroreflexo^{3,4}, assim como o aumento na atividade dos quimiorreceptores⁵⁻⁷, usualmente observados na hipertensão, contribuem para um aumento adicional na já exacerbada atividade simpática, assim como para redução da atividade parassimpática. Essa combinação aumenta o risco cardiovascular não só na hipertensão como também em outras doenças cardiovasculares⁸⁻¹⁰.

Sistema nervoso autônomo e sistema imune

A possibilidade de que o Sistema Imune (SI) seria sensível à influência do SNA foi especulada a partir do estudo de Borovikova et al.¹¹, que demonstrou que a estimulação nervosa vagal abolia o desenvolvimento de sepsis frente a indução por lipopolissacarídeo (LPS) em ratos, além de reduzir a secreção de TNF- α ¹¹. Este estudo definiu o cenário para uma maior exploração da regulação autonômica do sistema imune nas DCV e permitiu hipotetizar que o aumento das respostas inflamatórias na Hipertensão arterial sistêmica (HAS) pode ser atribuído à perda da influência inibitória parassimpática e/ou ao aumento da influência simpática, ou ainda, à uma sensibilidade anormal dos receptores presentes na superfície das cé-

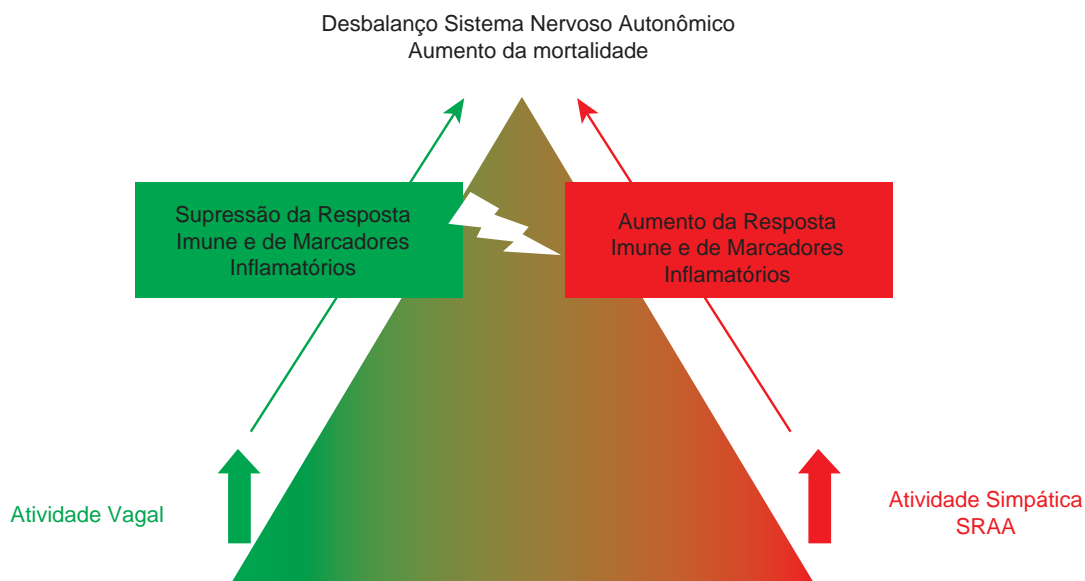
lulas envolvidas com a resposta imune. De acordo com Abboud et al.², a interação entre sistema nervoso, SI e DCV pode ser visualizada como uma pirâmide que reflete, em situações homeostáticas, a convergência dos mecanismos neurais e imunológicos nas DCV e o equilíbrio na atividade do SNA, entre a modulação simpática e parassimpática. O aumento da atividade do simpático desencadeia uma exacerbação das respostas inflamatórias, enquanto a ação preponderante do parassimpático induz a supressão dessa resposta.

Interação entre sistema nervoso e sistema imune na fisiopatologia das doenças cardiovasculares

Embora a influência neurogênica sobre as alterações hemodinâmicas na hiperten-

são sejam amplamente aceitas¹², o conceito que o SNA exerce efeitos de longo prazo no sistema cardiovascular em situações patológicas e que esse efeito pode ser mediado pelo sistema imune é muito recente², o que representa uma importante mudança de paradigmas (Figura 1).

Algumas observações experimentais podem ser destacadas para ilustrar, de forma bastante eficiente, a influência da regulação autonômica sobre o sistema imune; dentre elas, o aumento da resposta imune desencadeado pelo aumento da atividade nervosa simpática central em resposta a infusão intracerebroventricular de Ang II, em estudo conduzido por Ganta et al.¹³. Neste mesmo estudo, observou-se que o aumento da expressão de genes ligados a produção de citocinas (IL-1B, IL-2, IL-5, IL-6 e TGFB1) pelo baço estava diretamente ligado ao aumento da atividade simpática induzida pela Ang II¹³.



Fonte: Modificada de Abboud¹

Figura 1.

Modelo de pirâmide que reflete a interação entre sistema nervoso, sistema imune e doenças cardiovasculares. Em situações patológicas ocorre o aumento da atividade do sistema nervoso simpático induzindo exacerbação das respostas inflamatórias, enquanto a ação preponderante do parassimpático seria capaz de suprimir essa resposta.

Além disso, existem evidências de que a atividade do vago é capaz de restringir o sistema inflamatório, uma vez que a vagotomia aumenta significativamente a produção de citocinas (IFN gama, TNF e IL-6) por linfócitos T CD3/CD28(CD4+) provenientes do baço de modelo murino¹⁴.

Em um modelo canino de insuficiência cardíaca induzida por alteração do ritmo cardíaco, a estimulação do nervo vago melhorou a fração de ejeção do ventrículo esquerdo, reduziu o tamanho do órgão além de melhorar a sensibilidade baroreflexa quando comparados ao grupo sham. Os benefícios funcionais e morfológicos foram acompanhados da redução significativa dos níveis de proteína C reativa a partir de 4 semanas, sendo quase indetectáveis em 8 semanas. Assim, a estimulação nervosa vagal possui efeito anti-inflamatório e revoga as respostas deletérias na insuficiência cardíaca e choque séptico¹⁵.

A comunicação entre SNA e SI ocorre tanto no nível central quanto periférico. No nível central, citocinas circulantes, ou aquelas liberadas pelos astrócitos e microglia, podem ativar núcleos específicos no hipotálamo ou tronco cerebral e induzir o aumento do SNA e da hipertensão. Alternativamente, a migração de células da imunidade inata como macrófagos e monócitos ou linfócitos T citotóxicos ou regulatórios da circulação sistêmica para o SNC pode induzir resposta inflamatória e também ativação neural^{2,12}. Periféricamente, também ocorre a comunicação entre o SNA e SI. Baço e intestino são os órgãos com maior reservatório de células imunes. Estas células expressam receptores ligados ao SN autonômico como adrenérgicos, colinérgicos e de angiotensinas, que quando ativados podem alterar a resposta imune. Estas observações forneceram a base para a construção das hipóteses conceituais em torno do reflexo colinérgico anti-inflamatório¹⁶.

O reflexo inflamatório

No final dos anos noventa, enquanto estudavam o CNI-1493, um inibidor da MAP quinase p38 desenvolvido pelo grupo do Professor Tracey como uma molécula anti-inflamatória. Este mesmo grupo descobriu um circuito neural anti-inflamatório^{11,17}. Chamado de “Reflexo inflamatório”, este mecanismo neural envolve o nervo vago, que é sensível à inflamação periférica transmitindo potenciais de ação da periferia para o tronco cerebral. Esses sinais, depois de processados, geram potenciais de ação que trafegam pelas eferências vagais, transmitindo informações para o baço, onde a produção de citocinas pró inflamatórias é inibida¹⁸. As bases moleculares desse circuito anti-inflamatório, chamado de Via colinérgica anti-inflamatória, inclui o neurotransmissor acetilcolina interagindo com a subunidade alfa-7 do receptor nicotínico da acetilcolina expresso em monócitos, macrófagos e outras células produtoras de citocinas¹⁹. A transdução do sinal através desse receptor inibe a liberação de citocinas, suprime a inflamação e confere proteção contra a lesão tecidual em diferentes circunstâncias, como sepsis, artrite, colite diabetes, aterosclerose, injúria de isquemia e reperfusão, pancreatite, isquemia miocárdica e choque hemorrágico.

A via colinérgica anti-inflamatória

A via colinérgica anti-inflamatória é descendente, motora, do arco reflexo inflamatório, compreendendo os sinais do nervo vago que levam à interação entre acetilcolina e a subunidade alfa-7 do receptor nicotínico ($\alpha 7nAChR$) dos monócitos e macrófagos, resultando na redução da produção de citocinas^{19,20}. A via colinérgica anti-inflamatória pode ser ativada experimentalmente pela estimulação elétrica ou mecânica do nervo vago ou ain-

da pelo uso de agonistas do $\alpha 7$ nAChR e, dessa forma, diminui a produção de citocinas, previne a injúria tecidual e melhora a sobrevida em modelos experimentais de inflamação sistêmica e sepse.

Em condições basais, a via colinérgica anti-inflamatória exerce uma influência tônica inibitória sobre as respostas do sistema imunológico inato à infecção e ao dano tecidual. A interrupção dessa via por lesão do vago ou por retirada (*knocking out*) do gene $\alpha 7$ (CHRNA 7) produz um fenótipo inflamatório caracterizado por uma resposta exagerada aos produtos bacterianos ou à injúria^{11,19}. O marcador químico mais comum para avaliar o efeito da estimulação do vago numa resposta inflamatória é o TNF- α ²¹, sendo o baço a maior fonte do TNF- α sistêmico que se acumula no sangue (maior que 90%)^{18,22}. Dessa forma, não é surpreendente que a estimulação elétrica do vago reduza o TNF sérico assim como reduza a síntese de TNF no baço, um efeito que depende do $\alpha 7$ nAChR.

Diferentes grupos de pesquisadores como Tracey^{16,21}, Huston et al.¹⁸ e Vida et al.²³ demonstraram que o baço dentro do reflexo anti-inflamatório colinérgico tanto é um sítio produtor de citocinas inflamatórias quanto um local importante para a manutenção do reflexo anti-inflamatório. A partir dessas observações, várias hipóteses surgiram na tentativa de compreender como ocorre a transmissão da informação do nervo vago para as células que produzem citocinas localizadas no baço. Contudo, ainda existem lacunas na compreensão desse importante tópico.

Inicialmente, se aventou a possibilidade da inervação direta do nervo vago no baço. Contudo, em roedores, há pouca ou nenhuma inervação vagal no baço, apenas fibras noradrenérgicas (simpáticas)^{18,23}. Gerou-se, a partir deste fato, a

hipótese que as fibras pré-ganglionares parassimpáticas vagais faziam sinapse com neurônios pós-ganglionares simpáticos, e estes neurônios simpáticos pós-ganglionares formariam os nervos esplênicos. Esta teoria foi sustentada pela observação de que é necessário que haja inervação simpática esplênica para ocorrer o reflexo vagal^{23,24}, e, ainda, porque os macrófagos esplênicos expressavam receptores nicotínicos e β -adrenérgicos, que *in vitro* respondem com redução na produção de TNF- α ^{11,19,25}. Contudo foi demonstrado que não há uma comunicação do nervo vago com o nervo esplênico, descaracterizando a hipótese anterior²⁶.

Através de evidências neuroanatômicas, foi demonstrado que a inervação do baço são de nervos simpáticos, oriundos de fibras das supra renais, ao invés de serem originários do gânglio celíaco. Com base em estudos anteriores, foi sugerido, recentemente, um novo esquema para esta via anti-inflamatória: a presença de terminais nervosos simpáticos contendo noradrenalina no baço seria suficiente para a mediação deste reflexo, sem a necessidade de potenciais de ação dos nervos esplênicos. Porém, se desconhece qual o mecanismo leva à estimulação direta das terminações nervosas adrenérgicas com liberação de noradrenalina, passo que antecede a produção de acetilcolina (Ach) e citocinas pelas células do baço.

No que se refere à origem da Ach no reflexo anti-inflamatório, evidências indicam que sua origem não era proveniente de terminações neurais e, sim, oriunda de um subconjunto de linfócitos T presentes no baço. Desta forma, é possível entender que a produção contínua de Ach, mesmo após algum tempo da cessação do estímulo elétrico do nervo vago, possa decorrer da ativação de um mecanismo “não neural” de comunicação entre o nervo vago e o baço^{27,28}. Sabe-se que há

grande migração de linfócitos circulantes para o baço em resposta a um estímulo inflamatório e esse influxo de linfócitos poderia estar envolvido nesta via não neural. Para sustentar esta teoria, observa-se que, anatomicamente, o vago tem grande quantidade de projeções pós-ganglionares para o trato gastrointestinal, que é rico em tecido linfóide secundário^{27,29}. A hipótese “não neural” infere que o estímulo elétrico do vago percorre as fibras vagais aferentes que estimulam um ou mais depósitos de linfócitos de origem gastrointestinal e do timo e que são mobilizadas para o baço³⁰. Muitos estudos ainda são necessários para compreender todos os passos desse complexo mecanismo de regulação reflexa.

Sistema imune na hipertensão

Conforme já descrito anteriormente, a hipertensão é uma condição geralmente atribuída a perturbações da vasculatura, dos rins, e do SNC. Durante os últimos anos, os conceitos de que células do sistema imune inato e adaptativo contribuem para a doença se tornaram aparentes. O sistema nervoso central parece orquestrar a ativação destas células imunes. As evidências mais recentes indicam que a produção de citocinas incluindo o TNF- α , IL-17, IL-6 contribuem para hipertensão por estimularem situações de vasoconstrição, produção de espécies reativas de oxigênio e reabsorção de sódio pelos rins³¹.

Primeiros estudos sobre imunidade e hipertensão arterial sistêmica

O conceito de que as células do sistema imune contribuem para a hipertensão data da década de 1960 quando White e Grollman³² mostraram redução da pres-

são arterial (PA) associada a imunossupressão em ratos com infarto renal parcial e que esses animais desenvolviam anticorpos contra o tecido renal. Em sequência, Okuda e Grollman³³ demonstraram que, além da imunossupressão atenuar o desenvolvimento de hipertensão em um modelo animal de infarto renal, a transferência dos linfócitos destes ratos para animais normotensos induzia a hipertensão. Já em 1970, Finn Olsen³⁴ descreveu que, após a infusão de AngII em ratos, os vasos respondiam com uma resposta inflamatória consistente. Após estas primeiras observações de Okuda e Grollman³³, White e Grollman³² e Olsen³⁴, surgiram outros estudos reforçando o papel do sistema imune na hipertensão. Nesse sentido, Svendsen³⁵ demonstrou que o estado hipertensivo não era mantido em camundongos com infarto renal submetidos a retirada do timo ou atímicos e, mais adiante, por volta de 1980, o grupo de Ba et al.³⁶, ao transplantar o timo de um animal normotenso para um rato espontaneamente hipertenso, observou redução nos níveis pressóricos. Embora estes estudos iniciais tenham demonstrado o papel do sistema imune na hipertensão, o entendimento mais profundo dos fenômenos envolvidos nestas respostas era limitado pela falta de modelos animais e métodos capazes de responder a estas questões. Por isso, recentemente, os trabalhos de pesquisa vêm retomando esse tema e no intuito de esclarecer a relação entre SNA, SI e Hipertensão.

Células T e hipertensão

No intuito de testar a participação dos linfócitos T e B na gênese da hipertensão e se ambos poderiam futuramente representar um alvo terapêutico para o manejo da mesma, em 2007, David Harrison³¹ demonstrou que as células T desempenhavam um papel crítico no desenvolvimento da hipertensão. Camundongos

geneticamente modificados RAG-1^{-/-}, que não expressam linfócitos T e B, possuíam uma resposta hipertensiva atenuada frente a ação da angiotensina II e ao aumento dos níveis de sódio. Esses camundongos não apresentavam aumento da produção vascular de superóxido e disfunção endotelial, características comuns à animais hipertensos³⁷. A hipertensão e disfunção vascular era restaurada quando os camundongos RAG-1^{-/-} recebiam células T adotivas. Em um estudo subsequente, Crowley et al.³⁸ demonstraram que camundongos com imunodeficiência grave estavam protegidos frente a hipertensão e exibiam redução de dano renal e de albuminúria. Mattson et al.³⁹, ao deletarem o gene RAG-1 no rato Dahl-Sal, provocaram à atenuação do aumento da pressão arterial, albuminúria e dano renal. Deste modo, as células T parecem exercer um importante papel no desenvolvimento de várias formas de hipertensão, em diferentes linhagens de ratos e camundongos.

Papel do sistema nervoso central na hipertensão mediada pela imunidade

Vasos sanguíneos, rins e SNC têm sido implicados na gênese da hipertensão. Estes sistemas são ligados pelas células imunes. Tecidos linfóides secundários, incluindo os linfonodos e o baço, são altamente inervados. Ganta et al.¹³ demonstraram que a injeção intracerebroventricular de angiotensina II aumenta os disparos do nervo eferente do baço e a expressão de mRNA de diversas citocinas neste órgão. Diversos estudos do grupo de David G. Harrison³¹ demonstram a relação do sistema nervoso central na ativação das células imunes frente a hipertensão. Em um modelo animal, no qual eram estabelecidas lesões em uma área cerebral (AV3V), reconhecida

por prevenir a hipertensão induzida pela angiotensina II, o grupo demonstrou que redução na ativação de células T e a infiltração aórtica das mesmas em resposta a angiotensina II⁴⁰. Porém, camundongos que receberam infusão de noradrenalina (NE) se tornaram hipertensos e demonstraram ativação e infiltração aórtica de células T, mesmo após as lesões na área AV3V, dando suporte à ideia de que o simpático e a liberação de NE mediam a ativação de células T na hipertensão. Este estudo demonstrou que a ativação de células T induzidas pela angiotensina II não é proveniente da ação direta deste peptídeo nas células T, mas, sim, que sinais centrais são necessários para a ativação dos linfócitos T.

Subgrupos de célula T, citocinas e mecanismos de ativação

Diversos estudos têm focado no papel dos linfócitos T no desenvolvimento da hipertensão; porém, sem definir o subgrupo de células T envolvidas nesta resposta. Células T CD4⁺ são geralmente classificadas como Th1 ou Th2, dependendo dos seus marcadores de ativação e as citocinas produzidas¹⁰. Células Th17 são o subgrupo de células T mais recentemente caracterizado, sendo responsável pela produção da citocina IL-17 que participa do processo patogênico de diversas condições autoimunes, da obesidade e das doenças cardiovasculares⁴¹⁻⁴³. Camundongos *knockout* para IL-17 (IL-17^{-/-}) apresentam aumento de pressão inicial frente a angiotensina II; porém, o mesmo é abolido após a primeira semana. Além disso, neste modelo, não se observa infiltração aórtica de células T induzida pela angiotensina II nem aumento de estresse oxidativo vascular e disfunção endotelial⁴⁴. Outras citocinas também estão envolvidas na patogênese da hipertensão. O an-

tagonista do TNF- α , etanercept, é eficaz na prevenção da hipertensão sugerindo sua participação no processo hipertensivo^{45,46}. O envolvimento de outra citocina pró-inflamatória, a IL-6, também tem sido evidenciado. Camundongos *knockout* para a IL-6 são protegidos frente ao aumento pressórico em diferentes modelos de hipertensão^{47,48}. O INF-gama parece estar superexpresso nos rins de camundongos hipertensos^{38,49}, e a deleção de seu receptor previne a lesão a órgãos alvo induzida pela angiotensina II. Juntas, estas observações sugerem que a hipertensão é intermediada por múltiplos subgrupos de células T pró-inflamatórias. Em contrapartida, células T regulatórias (Treg) agem restringindo as células T pró-inflamatórias, atenuando a hipertensão em ratos.

Monócitos e hipertensão

Além das células da imunidade adaptativa, aquelas relacionadas ao sistema imune ina-

to, em particular as linhagens monocíticas e macrocíticas, contribuem para hipertensão. Wenzel et al.⁵⁰ deletaram células LysM+ em camundongos que possuem o receptor de toxina diftérica conduzido pelo promotor LysM. O tratamento destes camundongos com toxina diftérica esgotou tanto neutrófilos e monócitos, preveniu a disfunção vascular, a hipertrofia cardíaca e a produção de espécies reativas de oxigênio, causadas pela resposta hipertensiva frente a angiotensina II. A reposição de monócitos, mas não a de neutrófilos, restaurou a resposta hipertensiva nestes camundongos.

Considerações finais

Em resumo, o papel das células imunes na hipertensão já é conhecido por volta de 50 anos. Nos últimos anos, estudos conduzidos por diversos grupos reforçaram a importância das células imunes na hipertensão e permitiram a formulação de uma hipótese conceitual que envolve sistema imune, sistema nervoso central e hipertensão²⁷.

Referências

1. Abboud FM. The sympathetic system in hypertension. State-of-the-art review. *Hypertension*. 1982; 4(3 Pt 2):208-25.
2. Abboud FM, Harwani SC, Chapleau MW. Autonomic neural regulation of the immune system: implications for hypertension and cardiovascular disease. *Hypertension*. 2012;59(4):755-62.
3. Esler M. The sympathetic nervous system through the ages: from Thomas Willis to resistant hypertension. *Exp Physiol*. 2011;96(7):611-22.
4. Abboud FM. The Walter B. Cannon Memorial Award Lecture, 2009. Physiology in perspective: The wisdom of the body. In search of autonomic balance: the good, the bad, and the ugly. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2010;298(6):R1449-67.
5. Fukuda Y, Sato A, Trzebski A. Carotid chemoreceptor discharge responses to hypoxia and hypercapnia in normotensive and spontaneously hypertensive rats. *J Auton Nerv Syst*. 1987;19:1-11.
6. Somers VK, Dyken ME, Clary MP, Abboud FM. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *J Clin Invest*. 1995;96(4):1897-904.
7. Tan ZY, Lu Y, Whiteis CA, Simms AE, Paton JF, Chapleau MW, et al. Chemoreceptor hypersensitivity, sympathetic excitation, and overexpression of ASIC and TASK channels before the onset of hypertension in SHR. *Circ Res*. 2010;106(3):536-45.
8. La Rovere MT, Bigger JT, Jr., Marcus FI, Mortara A, Schwartz PJ. Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators. *Lancet*. 1998;351(9101):478-84.
9. Lawrence IG, Weston PJ, Bennett MA, McNally PG, Burden AC, Thurston H. Is impaired baroreflex sensitivity a predictor or cause of sudden death in insulin-dependent diabetes mellitus? *Diabet Med*. 1997;14(1):82-5.
10. Mortara A, La Rovere MT, Pinna GD, Prapa A, Maestri R, Febo O, et al. Arterial baroreflex modulation of heart rate in chronic heart failure: clinical and hemodynamic correlates and prognostic implications. *Circulation*. 1997;96(10):3450-8.
11. Borovikova LV, Ivanova S, Zhang M, Yang H, Botchkina GI, Watkins LR, et al. Vagus nerve stimulation attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin. *Auton Neurosci*. 2000;85(1-3):141-7..
12. Zubcevic J, Waki H, Raizada MK, Paton JF. Autonomic-immune-vascular interaction: an emerging concept for neurogenic hypertension. *Hypertension*. 2011;57(6):1026-33.
13. Ganta CK, Lu N, Helwig BG, Blecha F, Ganta RR, Zheng L, et al. Central angiotensin II-enhanced splenic cytokine gene expression is mediated by the sympathetic nervous system. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2005;289(4):H1683-
14. Karimi K, Bienenstock J, Wang L, Forsythe P. The vagus nerve modulates CD4+ T cell activity. *Brain Behav Immun*. 2010;24(2):316-23.

15. Zhang Y, Popovic ZB, Bibeovski S, Fakhry I, Sica DA, Van Wagener DR, et al. Chronic vagus nerve stimulation improves autonomic control and attenuates systemic inflammation and heart failure progression in a canine high-rate pacing model. *Circ Heart Fail*. 2009;2(6):692-9.
16. Tracey KJ. The inflammatory reflex. *Nature*. 2002;420(6917):853-9.
17. Borovikova LV, Ivanova S, Nardi D, Zhang M, Yang H, Ombrellino M, et al. Role of vagus nerve signaling in CNI-1493-mediated suppression of acute inflammation. *Auton Neurosci*. 2000;85(1-3):141-7.
18. Huston JM, Ochani M, Rosas-Ballina M, Liao H, Ochani K, Pavlov VA, et al. Splenectomy inactivates the cholinergic antiinflammatory pathway during lethal endotoxemia and polymicrobial sepsis. *J Exp Med*. 2006;203(7):1623-8.
19. Wang H, Yu M, Ochani M, Amella CA, Tanovic M, Susarla S, et al. Nicotinic acetylcholine receptor alpha7 subunit is an essential regulator of inflammation. *Nature*. 2003;421(6921):384-8.
20. Parrish WR, Rosas-Ballina M, Gallowitsch-Puerta M, Ochani M, Ochani K, Yang LH, et al. Modulation of TNF release by choline requires alpha7 subunit nicotinic acetylcholine receptor-mediated signaling. *Mol Med*. 2008;14(9-10):567-74.
21. Tracey KJ. Physiology and immunology of the cholinergic antiinflammatory pathway. *J Clin Invest*. 2007;117(2):289-96.
22. Huston JM, Wang H, Ochani M, Ochani K, Rosas-Ballina M, Gallowitsch-Puerta M, et al. Splenectomy protects against sepsis lethality and reduces serum HMGB1 levels. *J Immunol*. 2008;181(5):3535-9.
23. Vida G, Pena G, Deitch EA, Ulloa L. alpha7-cholinergic receptor mediates vagal induction of splenic norepinephrine. *J Immunol*. 2011;186(7):4340-6.
24. Sternberg EM. Neural regulation of innate immunity: a coordinated nonspecific host response to pathogens. *Nat Rev Immunol*. 2006;6(4):318-28.
25. Izeboud CA, Mocking JA, Monshouwer M, van Miert AS, Witkamp RF. Participation of beta-adrenergic receptors on macrophages in modulation of LPS-induced cytokine release. *J Recept Signal Transduct Res*. 1999;19(1-4):191-202.
26. Bratton BO, Martelli D, McKinley MJ, Trevaks D, Anderson CR, McAllen RM. Neural regulation of inflammation: no neural connection from the vagus to splenic sympathetic neurons. *Exp Physiol*. 2012;97(11):1180-1185.
27. Gautron L, Rutkowski JM, Burton MD, Wei W, Wan Y, Elmquist JK. Neuronal and nonneuronal cholinergic structures in the mouse gastrointestinal tract and spleen. *J Comp Neurol*. 2013;521(16):3741-67.
28. Rosas-Ballina M, Olofsson PS, Ochani M, Valdes-Ferrer SI, Levine YA, Reardon C, et al. Acetylcholine-synthesizing T cells relay neural signals in a vagus nerve circuit. *Science*. 2011;334(6052):98-101.
29. Nance DM, Sanders VM. Autonomic innervation and regulation of the immune system (1987-2007). *Brain Behav Immun*. 2007;21(6):736-45.
30. Antonica A, Magni F, Mearini L, Paolucci N. Vagal control of lymphocyte release from rat thymus. *J Auton Nerv Syst*. 1994;48(3):187-97.
31. Harrison DG. The immune system in hypertension. *Trans Am Clin Climatol Assoc*. 2014;125:130-138; discussion 138-140.
32. White FN, Grollman A. Autoimmune factors associated with infarction of the kidney. *Nephron*. 1964;1:93-102.
33. Okuda T, Grollman A. Passive transfer of autoimmune induced hypertension in the rat by lymph node cells. *Tex Rep Biol Med*. 1967;25(2):257-64.
34. Olsen F. Type and course of the inflammatory cellular reaction in acute angiotensin-hypertensive vascular disease in rats. *Acta Pathol Microbiol Scand A*. 1970;78(2):143-50.
35. Svendsen UG. The role of thymus for the development and prognosis of hypertension and hypertensive vascular disease in mice following renal infarction. *Acta Pathol Microbiol Scand A*. 1976;84(3):235-43.
36. Ba D, Takeichi N, Kodama T, Kobayashi H. Restoration of T cell depression and suppression of blood pressure in spontaneously hypertensive rats (SHR) by thymus grafts or thymus extracts. *J Immunol*. 1982;128(3):1211-6.
37. Guzik TJ, Hoch NE, Brown KA, McCann LA, Rahman A, Dikalov S, et al. Role of the T cell in the genesis of angiotensin II induced hypertension and vascular dysfunction. *J Exp Med*. 2007;204(10):2449-60.
38. Crowley SD, Song YS, Lin EE, Griffiths R, Kim HS, Ruiz P. Lymphocyte responses exacerbate angiotensin II-dependent hypertension. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2010;298(4):R1089-97.
39. Mattson DL, Lund H, Guo C, Rudemiller N, Geurts AM, Jacob H. Genetic mutation of recombination activating gene 1 in Dahl salt-sensitive rats attenuates hypertension and renal damage. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2013;304(6):R407-14.
40. Marvar PJ, Thabet SR, Guzik TJ, Lob HE, McCann LA, Weyand C, et al. Central and peripheral mechanisms of T-lymphocyte activation and vascular inflammation produced by angiotensin II-induced hypertension. *Circ Res*. 2010;107(2):263-70.
41. Eid RE, Rao DA, Zhou J, Lo SF, Ranjbaran H, Gallo A, et al. Interleukin-17 and interferon-gamma are produced concomitantly by human coronary artery-infiltrating T cells and act synergistically on vascular smooth muscle cells. *Circulation*. 2009;119(10):1424-32.
42. Tesmer LA, Lundy SK, Sarkar S, Fox DA. Th17 cells in human disease. *Immunol Rev*. 2008;223:87-113.
43. Winer S, Paltser G, Chan Y, Tsui H, Engleman E, Winer D, et al. Obesity predisposes to Th17 bias. *Eur J Immunol*. 2009;39(9):2629-35.
44. Nguyen H, Chiasson VL, Chatterjee P, Kopriva SE, Young KJ, Mitchell BM. Interleukin-17 causes Rho-kinase-mediated endothelial dysfunction and hypertension. *Cardiovasc Res*. 2013;97(4):696-704.
45. Tran LT, MacLeod KM, McNeill JH. Chronic etanercept treatment prevents the development of hypertension in fructose-fed rats. *Mol Cell Biochem*. 2009;330(1-2):219-28.
46. Venegas-Pont M, Manigrasso MB, Grifoni SC, LaMarca BB, Maric C, Racusen LC, et al. Tumor necrosis factor-alpha antagonist etanercept decreases blood pressure and protects the kidney in a mouse model of systemic lupus erythematosus. *Hypertension*. 2010;56(4):643-9.
47. Brands MW, Banes-Berceli AK, Inscho EW, Al-Azawi H, Allen AJ, Labazi H. Interleukin 6 knockout prevents angiotensin II hypertension: role of renal vasoconstriction and janus kinase 2/signal transducer and activator of transcription 3 activation. *Hypertension*. 2010;56(5):879-84.
48. Lee DL, Sturgis LC, Labazi H, Osborne JB Jr., Fleming C, Pollock JS, et al. Angiotensin II hypertension is attenuated in interleukin-6 knockout mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2006;290(3):H935-40.
49. Marko L, Kvakan H, Park JK, Qadri F, Spallek B, Binger KJ, et al. Interferon-gamma signaling inhibition ameliorates angiotensin II-induced cardiac damage. *Hypertension*. 2012;60(6):1430-6.
50. Wenzel P, Knorr M, Kossmann S, Stratmann J, Hausding M, Schuhmacher S, et al. Lysozyme M-positive monocytes mediate angiotensin II-induced arterial hypertension and vascular dysfunction. *Circulation*. 2011;124(12):1370-81.

Artigo 3

Obesidade, inflamação e protrombose: importância da hipertensão

*Obesity, inflammation, and prothrombosis:
importance of hypertension*

Heno Ferreira Lopes

Unidade de Hipertensão do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; Universidade Nove de Julho (Uninove) – São Paulo (SP), Brasil.

Resumo

A relação entre tecido adiposo visceral, inflamação, protrombose e hipertensão tem sido muito discutida em estudos experimentais e clínicos. A adiposidade visceral tem sido amplamente investigada nos últimos 20 anos. Houve um grande avanço em relação ao conhecimento a respeito das propriedades do tecido adiposo visceral. No passado, o tecido adiposo era considerado somente um depósito de energia na forma de triglicérides. Recentemente, sabe-se que o tecido adiposo visceral, além de ser um depósito de energia, funciona como um órgão com características autócrinas, parácrinas e endócrinas. Essas propriedades estão relacionadas aos adipócitos e às células do sistema imunológico, presentes no tecido adiposo. O tecido adiposo é modulado pelo sistema nervoso autônomo. O estado de catabolismo associa-se com a estimulação simpática, já o estado de anabolismo depende da estimulação do sistema parassimpático. Além do sistema nervoso autônomo, o tecido adiposo sofre a influência do sistema renina-angiotensina-aldosterona. Os produtos dos adipócitos têm diferentes funções no organismo e, pelas propriedades dessas substâncias, o tecido adiposo está associado com um estado inflamatório e protrombótico. A hipertensão arterial,

Abstract

The relation between visceral adipose tissue, inflammation, pro-thrombosis, and hypertension has been approached in many clinical and experimental studies. The visceral adiposity has been largely investigated in the last 20 years. There has been a great advance in the knowledge about the visceral adipose tissue properties. In the past, the adipose tissue was considered an energy deposit represented by triglycerides. Nowadays, it is well known that the visceral adipose tissue is more than only an energy deposit, it also works as an autocrine, paracrine, and endocrine organ. These properties are associated with adipocytes and immunologic system cells present in the adipose tissue. The adipose tissue is modulated by the autonomic nervous system. The catabolism condition is associated with sympathetic stimulation, and the anabolic state is related to parasympathetic system stimulation. Adipose tissue is also regulated by renin-angiotensin aldosterone system. The adipocyte products perform different functions in the organism and the result from these functions is the pro-inflammatory and pro-thrombotic state found in obesity. The blood hypertension, frequently associated

Endereço para correspondência: Heno Ferreira Lopes – Avenida Doutor Eneas de C. Aguiar, 44 – bloco 2, sala 8 – Cerqueira Cesar – CEP: 05403-000 – São Paulo (SP), Brasil – E-mails: heno@cardiol.br, hiphen@gmail.com

Fonte de financiamento: Auxílio Regular da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP).

frequentemente associada com a obesidade, também está associada a um estado pró-inflamatório e protrombótico. A ativação dos sistemas simpático e renina-angiotensina na hipertensão parece ter um papel importante no estado pró-inflamatório e protrombótico encontrado no obeso hipertenso.

Palavras-chave

obesidade; inflamação; protrombose; hipertensão; simpático; renina-angiotensina.

with obesity, is also associated with an inflammatory and pro-thrombotic state. The sympathetic and renin-angiotensin systems activation in hypertension seems to have an important role in the pro-inflammatory and pro-thrombotic state found in the obese hypertensive patient.

Keywords

obesity; inflammation; pro-thrombosis; hypertension; sympathetic; renin-angiotensin.

Introdução

A obesidade vem aumentando, progressivamente, nos países desenvolvidos e em desenvolvimento. Tudo indica que a causa desse aumento crescente e alarmante da obesidade é resultado do maior consumo de uma dieta rica em carboidratos e gorduras (hipercalórica), além da influência de fatores individuais relacionados à genética e aos aspectos psicossociais. A coexistência da obesidade e de outros fatores de risco, como a hipertensão, dislipidemia, diabetes, resistência à insulina, aumenta o risco cardiovascular¹. Um fato importante em relação à obesidade é que o tecido adiposo, sobretudo o visceral, está associado com um grande número de substâncias com diferentes funções no organismo humano². Essas substâncias são produzidas pelos adipócitos e pelas células do sistema imunológico, presentes no tecido adiposo, e são de diversas naturezas químicas, com diferentes propriedades no organismo. Tais matérias de natureza proteica são relacionadas com o transporte e metabolismo lipídicos, o complemento, os sistemas imunológico e fibrinolítico, as enzimas associadas ao metabolismo de esteroides e as proteínas do sistema renina-angiotensina. O tecido adiposo visceral também expressa receptores para hormônios tradicionais e nucleares, citocinas e catecolaminas². A produção de diferentes proteínas (citocinas), que participam do processo inflamatório, caracteri-

za um aumento do tecido adiposo visceral como um estado de inflamação de baixa intensidade. Pelo fato de tal tecido produzir uma substância com propriedade pró-trombótica, ele também caracteriza a adiposidade visceral como um estado pró-trombótico. Portanto, o sistema nervoso autônomo, principalmente o componente simpático, tem um papel importante na fisiopatogênese da hipertensão arterial e atua também na modulação da adiposidade visceral, na inflamação e na pró-trombose. Esses são aspectos a serem discutidos neste artigo.

Gordura visceral: mecanismos de regulação

A obesidade, sobretudo a obesidade central, tem um papel importante na patogênese da doença aterosclerótica. Desse modo, a obesidade tem implicação direta na morbidade e mortalidade cardiovascular. O tecido adiposo, principalmente o visceral, é visto como um órgão com propriedades complexas em função da produção de diferentes adipocitocinas que agem em receptores específicos de diferentes tecidos e órgãos. A regulação da função do tecido adiposo visceral depende de estímulos hormonais, metabólicos e autonômicos. Os mecanismos envolvidos na modulação do tecido adiposo, tais como o sistema nervoso autônomo e a resistência à insulina, participam na fisiopatogênese da hiperten-

são arterial e da doença aterosclerótica. O tecido adiposo branco e marrom é regulado pelo sistema nervoso por meio de diferentes vias metabólicas e também sofre influência do sistema nervoso na sua plasticidade. O sistema nervoso é relacionado com a proliferação, diferenciação, transdiferenciação e apoptose do tecido adiposo³. A ação do sistema nervoso simpático no tecido adiposo é bem conhecida há algum tempo, enquanto a participação do sistema nervoso parassimpático tem sido melhor estudada mais recentemente.

Atualmente, sabe-se que o tecido adiposo visceral é modulado pelo sistema nervoso simpático e parassimpático e que o primeiro é associado ao catabolismo, mas o segundo é relacionado com o anabolismo de gordura⁴. O sistema nervoso simpático influencia o tecido adiposo visceral pelos receptores alfa 2, beta 1, beta 2 e beta 3⁵. A atividade simpática, avaliada por meio da microneurografia, está diretamente relacionada com a quantidade de gordura abdominal⁶. O sistema nervoso simpático exerce papel importante na modulação dessa gordura, no sentido de promover a lipólise em condição de jejum e atividade física. A atividade simpática mediada pelos receptores beta 3 resulta na liberação de ácidos graxos livres e de glicerol. O aumento dos ácidos graxos livres na circulação sanguínea está associado com a resistência à insulina⁷. Um dos mecanismos da resistência à insulina que tem relação com o aumento dos ácidos graxos é a inibição da enzima fosfoinositol-3-quinase (PI3K), que tem função importante na ativação do GLUT 4, o qual é o principal responsável pelo transporte da glicose para dentro das células⁸.

Enquanto o sistema nervoso simpático está relacionado com a lipólise do tecido adiposo visceral, o sistema nervoso parassimpático está com o anabolismo desse tecido, ou seja, a lipogênese⁴. O sistema nervoso simpático estimula a lipólise por

meio de três subunidades do receptor beta adrenérgico (1, 2 e 3) e a lipogênese, pelo receptor alfa 2 adrenérgico. A lipólise do tecido adiposo ocorre por meio de ação da enzima lipase hormônio sensível, que é ativada pela proteína quinase A, a qual sofre a ação do adenosina monofosfato (AMP) cíclico. Este é ativado pela norepinefrina, que é o resultado da ativação do sistema nervoso simpático. Por outro lado, o acúmulo de gordura na forma de triglicérides depende da acetil-coenzima A carboxilase, que é controlada por diferentes sinais como o glucagon, a insulina e a epinefrina. A epinefrina é produzida na glândula adrenal como resultado da ativação do sistema nervoso simpático^{9,10}, o qual é associado à lipólise e lipogênese. Já o sistema nervoso parassimpático está relacionado com a lipogênese.

Além da regulação do sistema nervoso autônomo, o tecido adiposo sofre a influência do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), que influencia o metabolismo lipídico no tecido adiposo visceral por meio de ação da angiotensina II. O SRAA do tecido adiposo visceral é bastante desenvolvido e não depende do SRAA sistêmico para ser ativado. O adipócito produz o angiotensinogênio, que é transformado em angiotensina em decorrência da ação das catepsinas e quimase, produzidas também no tecido adiposo. A angiotensina II tem relação com o crescimento e a diferenciação do adipócito¹¹. O fato é que o tecido adiposo visceral produz todos os componentes do SRAA, do angiotensinogênio à angiotensina II. O SRAA local tem função auto/parácrina e exerce papel metabólico (lipólise, lipogênese) e pró-inflamatório no tecido adiposo¹².

Obesidade visceral: inflamação e pró-trombose

A obesidade, sobretudo a visceral, tem relação direta com um estado inflamatório de

baixa intensidade. Sabe-se que o tecido adiposo visceral está relacionado com a produção de uma grande quantidade de adipocitocinas, com diferentes propriedades¹³. Dentre as substâncias produzidas pelos adipócitos e as células do sistema imunológico que infiltram o tecido, pode-se destacar leptina, adiponectina, resistina, vifastina, fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), interleucina 6 (IL-6) e proteína quimiotática de monócitos (MCP-1)¹⁴. Dentre as células do sistema imunológico inato encontradas no tecido adiposo visceral, pode-se destacar a presença dos macrófagos, os quais podem representar até 40 a 50% da população de células no tecido adiposo visceral em humanos e camundongos obesos¹⁵.

Tais macrófagos estão relacionados com a produção de diferentes citocinas no tecido adiposo visceral. As duas populações de macrófagos M1, ativados de maneira classificatória, e M2, alternativamente ativados, existem no tecido adiposo visceral. A família M2, com propriedade anti-inflamatória, pode se converter em estado pró-inflamatório M1, secretando TNF- α e IL-6 na condição de obesidade¹⁶. Os neutrófilos são as células do sistema imunológico em maior número no organismo. A presença de neutrófilos no tecido adiposo visceral tem sido discutida mais recentemente. Os neutrófilos são recrutados em primeira mão pelo tecido adiposo, em camundongos alimentados com dieta rica em gordura¹⁷. Os linfócitos B são células envolvidas na imunidade inata e adquirida. Eles estão aumentados no tecido adiposo visceral na obesidade induzida por dieta¹⁸. Os linfócitos T são células derivadas do timo e desempenham um papel importante na imunidade adquirida. Eles têm a capacidade de se transformarem em células ativas que conseguem produzir uma série de citocinas, com propriedades anti e pró-inflamatórias diante de diferentes estímulos. Em humanos obesos, os linfócitos Th1 e CD8⁺ produzem o interferon

gama, o qual, por sua vez, estimula a diferenciação de macrófagos pró-inflamatórios M1 no tecido adiposo¹⁹.

No tecido adiposo visceral, os linfócitos T produzem as duas adipocitocinas mais expressas no adipócito, a leptina e adiponectina. A leptina é uma proteína com 167 aminoácidos produzida pelo adipócito, que tem diferentes propriedades no organismo humano. Ela age em receptores OB, expressos em diferentes tecidos, e a sua ação tem implicação nos sistemas cardiovascular e imunológico¹⁴. A ação da leptina nesses diferentes receptores resulta na regulação do metabolismo, da sensibilidade à insulina e do sistema imunológico. No sistema cardiovascular, a leptina está associada com a disfunção endotelial, a formação e a progressão de placa e instabilidade da placa. Por outro lado, nos músculos, ela está relacionada com a entrada de glicose e dos ácidos graxos na célula e com a oxidação de ácidos graxos. No pâncreas, a leptina está relacionada com a redução de gordura intracelular e a modulação da ação da insulina. No fígado, a leptina aumenta a captação e oxidação de ácidos graxos, inibe a lipogênese e modula a gliconeogênese. Este hormônio também age no trato gastrointestinal, promovendo a absorção de nutrientes e modulando a motilidade intestinal²⁰.

A adiponectina é um produto do adipócito já bem conhecida pelas propriedades benéficas, do ponto de vista cardiovascular e metabólico. Ela tem propriedades anti-inflamatórias e antitrombóticas e inibe a produção de proteína C-reativa (PCR) nas células endoteliais, por meio da modulação da AMP-quinase (AMP-K)²¹.

A resistina é um produto do adipócito associado diretamente com a resistência à insulina, além de ser um peptídeo de 114 aminoácidos. A liberação de resistina está relacionada com a inflamação, o lipopo-

lissacarídeo, a IL-6, a hiperglicemia e os hormônios de crescimento e gonadais¹⁴. A vifastina é produzida principalmente pelo tecido adiposo visceral e mimetiza os efeitos da insulina, já tendo sido identificada em células inflamatórias. Seus níveis são elevados em processos inflamatórios²².

Hipertensão e adiposidade visceral

A hipertensão arterial é considerada um estado inflamatório. Estudos pregressos demonstraram uma associação da hipertensão com níveis elevados de marcadores inflamatórios, tais como PCR, IL-6, IL-1 β , TNF-alfa e moléculas de adesão intercelular 1 (ICAM 1) e vascular 1 (VCAM 1)^{23,24}. É um dos fatores de risco que compõem o agrupamento daqueles para doenças cardiovasculares, denominado síndrome metabólica. Além disso, a hipertensão tem relação muito direta com a obesidade, que também faz parte dos componentes da síndrome metabólica. As causas da hipertensão arterial são desconhecidas em mais de 90% dos casos, porém, na maioria deles, é multifatorial. Sabe-se que a ativação de diferentes sistemas em indivíduos com predisposição genética para a hipertensão resulta no aumento sustentado da pressão arterial. Dentre esses sistemas, merece destaque o simpático e o SRAA. O sistema nervoso simpático e o SRAA têm participação importante na gênese da hipertensão arterial e também estão relacionados com a modulação do tecido adiposo visceral⁴. A ativação do sistema nervoso simpático já foi demonstrada em indivíduos filhos de pais hipertensos, antes mesmo do desenvolvimento da hipertensão²⁵. O SRAA tem comportamento diferente quando se compara indivíduos normotensos filhos de pais hipertensos com filhos de pais normotensos²⁶.

A noradrenalina, que é o produto da ativação do sistema nervoso simpático, tem

papel importante nas alterações funcionais e estruturais dos vasos de pacientes hipertensos. A angiotensina II, resultante da ativação do SRAA, também exerce uma função importante nas mudanças funcionais e estruturais dos vasos do paciente hipertenso. A influência da angiotensina II na função vascular é mediada pelo complexo enzimático dinucleótido de nicotinamida e adenina (NADH) e nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADPH), que está relacionado com o estresse oxidativo, principalmente com a produção do radical superóxido²⁷. Como já mencionado, a ativação do sistema nervoso simpático e do SRAA está diretamente relacionada com a modulação da obesidade visceral⁴. Desse modo, a hipertensão arterial e a obesidade visceral compartilham mecanismos comuns, ou seja, a ativação do sistema simpático e do SRAA. Recentemente, demonstrou-se que o componente simpático, avaliado pela análise espectral, é predominante nos portadores de síndrome metabólica, com o componente pressão arterial em relação aos portadores dela sem o componente pressão arterial para o diagnóstico da síndrome. Também foi mostrado que a pressão arterial elevada está associada com um pior perfil metabólico, inflamatório e pró-trombótico nos portadores da síndrome metabólica²⁸.

As informações na literatura a respeito de adiposidade visceral, inflamação, pró-trombose e hipertensão estão aumentando. Nos últimos anos, a quantidade de estudos na literatura sobre adiposidade visceral cresceu verticalmente. O grande avanço nesse sentido foi em relação às propriedades autócrinas, parácrinas e endócrinas do tecido adiposo visceral. Uma questão ainda em aberto refere-se aos possíveis mecanismos que dão início a esse desequilíbrio no depósito de gordura visceral e as propriedades secretórias do tecido adiposo. Neste artigo, discutiu-se a respeito da

participação do sistema nervoso autônomo e do SRAA na modulação da adiposidade visceral, da inflamação, na pró-trombose. Levando-se em conta os achados da literatura até o momento, o desequilíbrio desses dois sistemas, resultante de uma interação entre meio interno e externo, pode contribuir

não só para o desenvolvimento da hipertensão arterial, mas também na modulação do tecido adiposo visceral, da atividade inflamatória de baixa intensidade do obeso e com o componente pró-trombótico comumente encontrado em pacientes com agrupamento dos fatores de risco cardiovascular.

Referências

- De Fronzo RA, Ferrannini E. Insulin Resistance: A Multifaceted Syndrome Responsible for NIDDM, Obesity, Hypertension, Dyslipidemia, and Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *Diabetes Care*. 1991;14(3):173-94.
- Kershaw E, Flier J. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(6):2548-56.
- Pénicaud L, Cousin B, Leloup C, Lorsignol A, Casteilla L. The Autonomic Nervous System, Adipose Tissue Plasticity, and Energy Balance. *Nutrition*. 2000;16(10):903-8.
- Romijn JA, Fliers E. Sympathetic and parasympathetic innervation of adipose tissue: metabolic implications. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2005;8(4):440-4.
- Lafontan M, Berlan M. Fat cell adrenergic receptors and the control of white and brown fat cell function. *J Lipid Res*. 1993;34(7):1057-91.
- Alvarez GE, Beske SD, Ballard TP, Davy KP. Sympathetic Neural Activation in Visceral Obesity. *Circulation*. 2002;106(20):2533-6.
- Roden M, Price TB, Perseghin G, Petersen KF, Rothman DL, Cline GW, Shulman GI. Mechanism of Free Fatty Acid-induced Insulin Resistance in Humans. *J Clin Invest*. 1996;97(12):2859-65.
- Kruszynska YT, Worrall DS, Ofrecio J, Frias JP, Macaraeg G, Olefsky JM. Fatty Acid-Induced Insulin Resistance: Decreased Muscle PI3K Activation But Unchanged Akt Phosphorylation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(1):226-34.
- Holm C, Osterlund T, Laurell H, Contreras JA. Molecular mechanisms regulating hormone-sensitive lipase and lipolysis. *Annu Rev Nutr* 2000;20:365-93.
- Rizack MA. Activation of an epinephrine-sensitive lipolytic activity from adipose tissue by adenosine 3',5'-phosphate. *J Biol Chem*. 1964;239:392-5.
- Cassis LA, Police SB, Yiannikouris F, Thatcher SE. Local Adipose Tissue Renin-Angiotensin System. *Curr Hypertens Rep*. 2008;10(2):93-8.
- Kalupahana NS, Moustaid-Moussa N. The adipose tissue renin-angiotensin system and metabolic disorders: a review of molecular mechanisms. *Crit Rev Biochem Mol Biol*. 2012;47(4):379-90.
- Kreier F, Fliers E, Voshol PJ, Van Eden C, Havekes LM, Kalsbeek A, et al. Selective parasympathetic innervation of subcutaneous and intra-abdominal fat - functional implications. *J Clin Invest*. 2002;110(9):1243-50.
- Guzik TJ, Mangalat D, Korb R. Adipocytokines – Novel link between inflammation and vascular function? *J Physiol Pharmacol*. 2006;57(4):505-28.
- Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW Jr. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest*. 2003;112(12):1796-808.
- Wentworth JM, Naselli G, Brown WA, Doyle L, Phipson B, Smyth GK, et al. Pro-inflammatory CD11c⁺CD206⁺ adipose tissue macrophages are associated with insulin resistance in human obesity. *Diabetes*. 2010;59(7):1648-56.
- Elgazar-Carmon V, Rudich A, Hadad N, Levy R. Neutrophils transiently infiltrate intra-abdominal fat early in the course of high-fat feeding. *J Lipid Res*. 2008;49(9):1894-903.
- Winer DA, Winer S, Shen L, Wadia PP, Yantha J, Paltser G, et al. B cells promote insulin resistance through modulation of T cells and production of pathogenic IgG antibodies. *Nat Med*. 2011;17(5):610-7.
- Pacifico L, Di Renzo L, Anania C, Osborn JF, Ippoliti F, Schiavo E, et al. Increased T-helper interferon-g-secreting cells in obese children. *Eur J Endocrinol*. 2006;154(5):691-7.
- Vadacca M, Margiotta DP, Navarini L, Alfeltra A. Leptin in immunorheumatological diseases. *Cell Mol Immunol*. 2011;8(3):203-12.
- Devaraj S, Torok N, Dasu MR, Samols D, Jialal I. Adiponectin decreases C-reactive protein synthesis from endothelial cells: evidence for an adipose tissue-vascular loop. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008;28(7):1368-74.
- Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, Segawa K, Tanaka M, Kishimoto K, et al. Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science*. 2005;307(5708):426-30.
- Dinh QN, Drummond GR, Sobey CG, Chrissobolis S. Roles of inflammation, oxidative stress, and vascular dysfunction in hypertension. *Biomed Res Int*. 2014;2014:406960. doi: 10.1155/2014/406960. Epub 2014 Jul 20.
- Chae CU, Lee RT, Rifai N, Ridker PM. Blood pressure and inflammation in apparently healthy men. *Hypertension*. 2001;38(3):399-403.
- Lopes HF, Consolim-Colombo FM, Barreto-Filho JA, Riccio GM, Negrão CE, Krieger EM. Increased sympathetic activity in normotensive offspring of malignant hypertensive parents compared to offspring of normotensive parents. *Braz J Med Biol Res*. 2008;41(10):839-53.
- Herlitz H, Widgren B, Wikstrand J, Aurell M. Abnormalities in the renin-angiotensin-aldosterone system in normotensive subjects with a positive family history of hypertension. *Eur J Endocrinol*. 1994;131(2):179-83.
- Griendling KK, Minieri CA, Ollerenshaw JD, Alexander RW. Angiotensin II Stimulates NADH and NADPH Oxidase Activity in Cultured Vascular Smooth Muscle Cells. *Circ Res*. 1994;74(6):1141-8.
- Gil JS, Drager LF, Guerra-Riccio GM, Mostarda C, Irigoyen MC, Costa-Hong V, et al. The impact of metabolic syndrome on metabolic, pro-inflammatory and prothrombotic markers according to the presence of high blood pressure criterion. *Clinics*. 2013;68(12):1495-501.

Impacto do treinamento físico nas disfunções cardiometabólicas: papel do sistema nervoso autônomo, da inflamação e do estresse oxidativo

Impact of exercise training on cardiometabolic dysfunctions: role of autonomic nervous system, inflammation and oxidative stress

Bruno Rodrigues

Laboratório de Fisiologia do Exercício (FISEX), Departamento de Estudos da Atividade Física Adaptada, Faculdade de Educação Física, Universidade Estadual de Campinas (FEF/UNICAMP) – Campinas (SP), Brasil.

Nathalia Bernardes

Laboratório de Fisiologia Translacional, UNINOVE – São Paulo (SP), Brasil.

Ariane Viana

Laboratório de Fisiologia Translacional, UNINOVE – São Paulo (SP), Brasil.

Amanda Araújo

Laboratório de Fisiologia Translacional, UNINOVE – São Paulo (SP), Brasil.

Fernando Alves Santa Rosa

Laboratório de Fisiologia Translacional, UNINOVE – São Paulo (SP), Brasil.

Sarah Cristina Ferreira Freitas

Laboratório de Fisiologia Translacional, UNINOVE – São Paulo (SP), Brasil.

Guilherme Shimojo Lemos

Laboratório de Fisiologia Translacional, UNINOVE – São Paulo (SP), Brasil.

Kátia De Angelis

Laboratório de Fisiologia Translacional, UNINOVE – São Paulo (SP), Brasil.

Resumo

Modificações desfavoráveis nos hábitos alimentares e nos níveis de atividade física têm sido associadas com o desenvolvimento de sobrepeso ou obesidade, diabetes mellitus, hipertensão arterial sistêmica e síndrome metabólica. Alterações no funcionamento do sistema nervoso autônomo, na produção de espécies reativas de oxigênio, bem como no perfil inflamatório têm sido propostos como mecanismos potencialmente envolvidos na gênese e agravamento das principais complicações

Abstract

Unfavorable changes in dietary habits and physical activity levels have been associated with the development of overweight or obesity, diabetes mellitus, hypertension and metabolic syndrome. Changes on the functioning of the autonomic nervous system, reactive oxygen species production, as well as on the inflammatory profile have been proposed as potential mechanisms involved in the genesis and aggravation of major

Endereço para correspondência: Kátia De Angelis – Laboratório de Fisiologia Translacional, Universidade Nove de Julho – Rua Vergueiro, 235/249 – Liberdade – CEP: 01504-001 – São Paulo (SP), Brasil – E-mail: prof.kangelis@uninove.br

Fonte de financiamento: CAPES/CNPq/Fapesp.

cardiometabólicas, aumentando assim a morbidade e mortalidade por doenças cardiovasculares. Por outro lado, os efeitos positivos do treinamento físico nas alterações cardiovasculares, endócrinas, metabólicas e inflamatórias das doenças cardiovasculares e seus fatores de risco têm sido ressaltados. Dessa forma, o objetivo do presente estudo foi revisar a literatura acerca dos principais aspectos associados à gênese e agravamento das complicações associadas aos fatores de risco para doenças cardiovasculares, bem como os efeitos do treinamento físico nessas condições.

Palavras-chave

obesidade; diabetes mellitus; hipertensão; estresse oxidativo; inflamação; exercício.

cardiometabolic complications, thus increasing morbidity and mortality from cardiovascular disease. On the other hand, the positive effects of exercise training on cardiovascular, endocrine, metabolic and inflammatory changes from cardiovascular disease and its risk factors have been emphasized. Thus, the aim of this study was to review the main aspects associated with the genesis and aggravation of complications associated with risk factors for cardiovascular disease, as well as the effects of exercise training in these conditions.

Keywords

obesity; diabetes mellitus; hypertension; oxidative stress; inflammation; exercise.

Disfunções cardiometabólicas e disfunção autonômica cardiovascular

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), o aumento na prevalência de sobrepeso e obesidade tem tido impacto marcante na saúde da população mundial¹. Mudanças socioeconômicas e culturais das últimas décadas levaram a modificações desfavoráveis nos hábitos alimentares e nos níveis de atividade física dos indivíduos. Essas alterações têm sido associadas com o desenvolvimento de sobrepeso ou obesidade, diabetes mellitus, hipertensão arterial sistêmica e síndrome metabólica (SM)^{2,3}.

Nesse sentido, o alto consumo de frutose e gorduras na alimentação tem crescido no mundo ocidental em razão do aumento da comercialização de produtos industrializados, da expansão de redes classificadas como *fast-food* e de mudanças no estilo de vida⁴⁻⁶. De fato, nos últimos 30 anos, observou-se um aumento de 40% no consumo de bebidas açucaradas derivadas do xarope de milho⁷. Sabe-se que

o aumento no consumo de frutose causa alterações cardiometabólicas, tais como resistência à insulina, hiperglicemia, hipertensão, níveis elevados de triglicérides, dislipidemia e obesidade abdominal^{4,5,8,9}. O conjunto destes fatores pode levar ao quadro clínico de SM⁹, a qual está associada ao aumento substancial no risco de desenvolvimento de diabetes e doenças cardiovasculares^{10,11}, ocasionando uma importante redução da qualidade de vida e elevada morbimortalidade nos sujeitos acometidos¹². Vale ressaltar que pacientes com SM apresentam uma maior prevalência de acidente vascular encefálico e infarto do miocárdio quando comparados à pacientes sem a síndrome¹³.

Estudos clínicos e epidemiológicos têm demonstrado que a ingestão de frutose está relacionada ao desenvolvimento de níveis elevados de pressão arterial^{14,15}, independentemente do histórico familiar positivo para hipertensão¹⁶. Corroborando estes achados, a ingestão aguda de frutose em sujeitos saudáveis aumentou significativamente a frequência cardíaca, a pressão arterial e a variabilidade da pressão arterial, bem como reduziu a sensibilidade barorreflexa¹⁷.

No que tange ao uso de modelos experimentais, estudos demonstraram que animais submetidos à dieta com elevada quantidade de frutose apresentam alterações cardiometabólicas semelhantes às observadas na SM em humanos, como resistência à insulina, dislipidemia e aumento da pressão arterial¹⁸⁻²³. Trabalhos prévios do nosso grupo observaram que dietas ricas em frutose induziram disfunções do sistema cardiovascular, da função autonômica e renal em animais adultos de ambos os sexos^{20-22,24}. Farah et al.²⁰ verificaram que o consumo crônico de frutose por oito semanas induziu aumento da pressão arterial associado à disfunção autonômica, caracterizada por aumento da variância e da banda de baixa frequência (representativa do simpático vascular) da pressão arterial sistólica. Em adição, camundongos machos adultos submetidos à sobrecarga de frutose por 8 semanas demonstraram intolerância à glicose, além de uma forte correlação entre disfunções renais com alterações cardiovasculares e autonômicas²¹.

De forma semelhante aos resultados obtidos em machos, nosso grupo evidenciou que a resistência à insulina estava associada à disfunção autonômica (redução do tônus vagal) em ratas adultas fêmeas saudáveis submetidas à sobrecarga de frutose²². Tais achados em modelos experimentais ressaltam que a sobrecarga de frutose na dieta pode induzir disfunções na regulação autonômica cardiovascular, usualmente acompanhadas de aumento da pressão arterial, resistência à insulina, intolerância à glicose e dislipidemia.

Adicionalmente, o consumo de uma dieta rica em gorduras pode conduzir à hipertensão, anormalidades lipídicas e hipertrofia arterial em modelos experimentais^{25,26}. Camundongos alimentados com uma dieta rica em gorduras/carboidratos desenvolveram uma forma de diabetes não

dependente de insulina, conforme observado pelo aumento dos níveis glicêmicos e insulinêmicos²⁷. Estes animais também apresentaram hipertensão moderada, sem alteração na frequência cardíaca, bem como uma resposta acentuada ao estresse adrenérgico. Os achados observados nesse modelo sugerem que a hiperatividade simpática possa ser um mecanismo determinante para desenvolvimento da hipertensão e diabetes quando da presença de uma dieta rica e gorduras/carboidratos^{27,28}.

A linhagem de ratos Zucker também pode ser considerada de grande importância na compreensão da fisiopatologia das disfunções cardiometabólicas, uma vez que os animais apresentam uma variedade de perturbações comportamentais, neurais, endócrinas e metabólicas, que se tornam evidentes logo após o desmame. Tais anormalidades incluem hiperinsulinemia, dislipidemia, hiperfagia, hipotermia, aumento da atividade simpática e redução do gasto energético^{29,30}. Existem resultados contraditórios quanto ao desenvolvimento de alterações cardiovasculares e do controle autonômico neste modelo experimental, evidenciados pela presença de normo ou hipertensão, com ou sem disfunção autonômica cardiovascular. Vale destacar que Ruggeri et al.³¹ demonstraram aumento nos reflexos simpáticos em ratos Zucker obesos normotensos e resistentes à insulina, sugerindo que alterações do sistema nervoso simpático e da sensibilidade à insulina precedem o aparecimento de hipertensão nesse modelo.

Interessantemente, nosso grupo recentemente observou que, em camundongos submetidos ao consumo crônico de frutose, as disfunções do controle autonômico cardiovascular também precediam as alterações metabólicas²⁴. Nesse sentido, já está bem estabelecido que a atividade

simpática exacerbada acentua o risco cardiovascular, ao passo que a função vagal preservada, ou aumentada, tem sido considerada um fator de proteção cardiovascular³²⁻³⁴. Vários trabalhos experimentais e clínicos têm evidenciando que um desequilíbrio do sistema nervoso autônomo está presente em uma série de doenças, tais como hipertensão arterial, infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca, diabetes, bem como SM e diversos mecanismos têm sido propostos^{24,35-42}.

Mecanismos associados às disfunções cardiometabólicas

Muitos componentes da SM são caracterizados por um aumento na atividade do sistema nervoso simpático⁴³. Além disso, a resistência à insulina tem sido considerada um importante fator na gênese de tal síndrome^{44,45}. É interessante notar que correlações foram demonstradas entre as disfunções cardiovasculares, autonômicas e metabólicas em humanos e animais^{22,40,44,46,47}.

Atualmente, evidências sugerem que a obesidade visceral e a resistência à insulina aumentam o risco cardiovascular, por mecanismos clássicos (dislipidemia, hipertensão e dismetabolismo da glicose), bem como por alterações na secreção de biomoléculas pelo tecido adiposo, por macrófagos infiltrados neste tecido, ou mesmo pelo baço⁴⁷⁻⁴⁹. De fato, há evidências que a inflamação desempenha um papel importante na gênese de doenças cardiovasculares, incluindo hipertensão⁵⁰ e SM⁵¹. Somado a isso, Van Gaan et al.⁴⁷, em uma elegante revisão publicada na *Nature*, concluiu que a resistência à insulina, bem como de níveis elevados de inflamação e estresse oxidativo são caminhos comuns na patogênese da obesidade e doenças cardiovasculares.

O termo estresse oxidativo descreve a condição resultante do desequilíbrio entre a geração de espécies reativas de oxigênio (íons/moléculas com elétrons não pareados ou ligações instáveis) e suas enzimas antioxidantes⁵². Vale destacar que um número crescente de evidências sugere que a produção aumentada de espécies reativas de oxigênio, como o ânion superóxido e o radical hidroxila, participam criticamente da patogênese das doenças coronarianas, hipertensão, aterosclerose e SM⁵³⁻⁵⁶. Nesse sentido, estudos demonstram que a SM é caracterizada pelo aumento excessivo de espécies reativas de oxigênio, contribuindo para o desenvolvimento de danos ao tecido cardíaco^{57,58}. Em contrapartida, mecanismos antioxidantes como a enzima superóxido dismutase, a catalase, a glutatona peroxidase e o sistema não enzimático tem o papel de manter a homeostase redox⁵².

O óxido nítrico, quando produzido em excesso, tem capacidade de reagir com radicais, como, por exemplo, o radical superóxido^{52,59}, formando um potente radical oxidante denominado peroxinitrito⁵². Este equilíbrio entre os níveis de radical superóxido e o óxido nítrico desempenham um papel fundamental na preservação da função endotelial⁶⁰. Nesse cenário, uma característica importante em pacientes com SM é a disfunção endotelial, que aumenta progressivamente a rigidez arterial⁶¹. Sugere-se ainda que o aumento do óxido nítrico e do ânion superóxido em situações de estresse cause alterações na função dos pressorreceptores^{62,63}.

O estresse oxidativo, juntamente com o estado de hiperglicemia crônica, característico do diabetes, pode estar associado a outros problemas, como a elevação na concentração de moléculas pró-inflamatórias. Portanto, além do aumento do estresse oxidativo, o aumento dos níveis de citocinas pró-inflamatórias, tais como

proteína C reativa⁶⁴, interleucina 6 e fator de necrose tumoral alfa^{65,66}, estão associados ao maior risco cardiovascular e ao aumento da morbidade e mortalidade entre a população em geral^{65,67}. Estudos têm demonstrado que citocinas pró-inflamatórias, como o fator de necrose tumoral alfa, aumentam o estresse oxidativo e regulam negativamente as enzimas antioxidantes^{68,69}. Recentemente, nosso grupo verificou que ratas ooforectomizadas espontaneamente hipertensas submetidas à sobrecarga crônica de frutose (18 semanas) apresentaram disfunção cardiometabólica e autonômica, demonstraram aumento de fator de necrose tumoral alfa e redução de interleucina 10 em tecido cardíaco, provavelmente associada ao aumento de lipoperoxidação e prejuízo na razão redox da glutatona em tecido adiposo⁷⁰. Nesse mesmo estudo, observou-se correlação inversa entre o aumento do tecido adiposo nos animais espontaneamente hipertensos tratados com frutose e a redução de interleucina 10⁷⁰. De fato, o tecido adiposo em excesso é considerado também uma fonte de citocinas pró-inflamatórias resultando em uma potente produção de espécies reativas de oxigênio.

Adicionalmente, o aumento de citocinas pró-inflamatórias tem sido relacionado com o aumento na secreção de angiotensina II e o sistema renina angiotensina tem sido implicado na etiologia da obesidade e da resistência à insulina, proporcionando, talvez, uma ligação crucial entre obesidade, diabetes e hipertensão⁷¹. Dessa forma, estudos sugerem que angiotensina II diminui a biodisponibilidade de óxido nítrico, diminuindo as defesas antioxidantes do organismo e induzindo um aumento na atividade da NADPH no pâncreas. A aumentada atividade da NADPH, por sua vez, provoca o aumento do estresse oxidativo fazendo com que haja morte programada das células β

pancreáticas^{72,73}. Em camundongos adultos submetidos à sobrecarga de frutose, também foi observado aumento da angiotensina II, acompanhada de intolerância à glicose, aumento da pressão arterial e da modulação simpática vascular²⁰. Chu et al.⁷³ demonstraram que, centralmente, a angiotensina II ativa o sistema nervoso simpático, alterando a sensibilidade dos pressorreceptores. Assim, o sistema renina angiotensina e sistema nervoso simpático podem regular positivamente um a ação do outro⁷⁴. Interessantemente, Putnam et al.⁷⁵ postularam que o sistema renina angiotensina é regulado pelos diversos fatores causais da SM, bem como, pode contribuir para o desenvolvimento desta disfunção.

É importante destacar que Hellstrom⁷⁶ apresentou evidências convincentes de que o desenvolvimento de um grupo diverso de doenças, como hipertensão, diabetes e doença cardíaca isquêmica, é favorecido pelo aumento da atividade simpática neural, resultando em disfunção endotelial, dislipidemia, resistência à insulina, inflamação e estresse oxidativo. Por outro lado, tais disfunções podem, provavelmente, ser atenuadas/prevenidas por um efeito protetor induzido por mudanças no parassimpático. Esta hipótese foi corroborada pelos resultados em modelos animais que mostram que a descarga vagal eferente inibe a produção de citocinas pró-inflamatórias e a inflamação sistêmica, identificando uma função imunológica do nervo vago^{48,49}.

Também vale ressaltar que estudos evidenciam que moléculas bioativas (inflamatórias) secretadas pelos adipócitos (e macrófagos infiltrados neste tecido) podem levar ao estresse oxidativo e à disfunção endotelial, aumentando o risco cardiovascular⁴⁷. Portanto, existem evidências que o sistema nervoso autônomo possa ser o fator desencadeador

da secreção de biomoléculas envolvidas na gênese das disfunções cardiometabólicas. Reforçando essa ideia, recentemente evidenciamos que o consumo crônico de frutose em camundongos machos induziu resistência à insulina, aumento dos níveis plasmáticos de colesterol, triglicérides e leptina, somente após 60 dias de consumo de frutose; além de aumento da pressão arterial sistólica e média, ativação simpática cardíaca e vascular e atenuação do barorreflexo a partir do 15º dia de consumo de frutose. Tais achados demonstraram que a disfunção da modulação autonômica cardiovascular ocorreu antes de qualquer alteração metabólica²⁴. Em conjunto, estes estudos sugerem que o sistema nervoso autônomo tem um importante papel no desenvolvimento das disfunções cardiometabólicas e, conseqüentemente, da SM.

Efeitos do treinamento físico nas disfunções cardiometabólicas

Atualmente, a prática regular de exercícios físicos tem pouca aderência da população e o sedentarismo pode ser considerado como o provável fator causal do aumento na ocorrência de doenças cardiovasculares em todo o mundo. Por outro lado, o treinamento físico aeróbio é responsável por adaptações estruturais e hemodinâmicas no sistema cardiovascular, como também promove ajustes no sistema nervoso autônomo⁷⁷. Desta forma, já está muito bem estabelecido os efeitos benéficos do treinamento físico como uma abordagem não farmacológica na prevenção e tratamento da hipertensão, resistência à insulina, diabetes, dislipidemia, obesidade e da SM⁷⁸⁻⁸².

Uma das principais adaptações do treinamento físico aeróbio é a melhora do sistema nervoso autônomo. Neste sentido,

há evidências de que esta intervenção reduza mortalidade de pacientes pós-infarto do miocárdio, provavelmente devido a um aumento do componente vagal e/ou uma diminuição da atividade simpática⁸³, bem como em razão da melhora da sensibilidade dos pressorreceptores⁸⁴. Além disso, o exercício físico regular tem seus benefícios já bastante evidenciados na literatura, como diminuição da pressão arterial em hipertensos^{85,86}; redução da dose ou até a suspensão do uso de medicamentos anti-hipertensivos em pacientes hipertensos⁸⁷; bradicardia de repouso^{39,85,86,88}; melhora da razão parede/luz das artérias do músculo treinado e redução da resistência vascular periférica⁸⁹; melhora da sensibilidade do mecanismo barorreflexo em ratos machos normotensos, hipertensos, diabéticos e ratas ooforectomizadas^{39,85,86}; bem como melhora do mecanismo do quimiorreflexo e do reflexo cardiopulmonar em ratos hipertensos e diabéticos^{85,90}. A redução da pressão arterial de repouso em humanos e ratos hipertensos treinados aerobicamente pode estar associada à diminuição da atividade simpática periférica e/ou do débito cardíaco^{91,92}, uma vez que a normalização do exacerbado tônus simpático cardíaco estaria associada à bradicardia de repouso e, conseqüentemente, à redução do débito cardíaco observada em ratos machos hipertensos treinados⁹². Outros fatores que contribuem para a redução da pressão arterial são a atenuação da disfunção barorreflexa^{85,93}, redução da resistência vascular periférica^{94,95} e redução do volume sistólico, promovidas pelo treinamento físico dinâmico em indivíduos hipertensos⁹⁶.

Um estudo recente do nosso grupo demonstrou que, após 10 semanas de treinamento físico aeróbio, ratos Wistar submetidos à sobrecarga de frutose apresentam melhorias morfofuncionais cardíacas e metabólicas⁹⁷. No entanto, Sanches et al.³³

demonstraram que ratas espontaneamente hipertensas privadas dos hormônios ovarianos, não submetidas à sobrecarga de frutose, apresentaram redução da pressão arterial e aumento do tônus vagal após o treinamento físico aeróbio, resultado este não observado no grupo submetido à sobrecarga de frutose. Estes resultados sugerem que a associação de fatores de risco possa dificultar os efeitos benéficos do treinamento físico. Entretanto, um estudo com portadores de SM observou que, após um período de seis meses de treinamento físico aeróbio associado à dieta, diminuições no índice de massa corporal, nos níveis de triglicerídeos, colesterol, glicose sanguínea, bem como na pressão arterial sistólica e diastólica, foram observados⁹⁸. De fato, vale destacar que, além das alterações cardiovasculares e autonômicas citadas acima, sabe-se que o treinamento físico modifica favoravelmente outros fatores de risco cardiovascular, tais como a resistência à insulina, a dislipidemia, a obesidade, a inflamação e o estresse oxidativo^{39,81,86,88}.

Em adição a estes achados, sabe-se que o treinamento físico também apresenta benefícios anti-inflamatórios em indivíduos saudáveis⁹⁹ e em idosos¹⁰⁰. Foi observado em um modelo experimental, que o exercício físico aeróbio realizado em esteira durante 16 semanas induziu não somente redução de citocinas pró-inflamatórias, como também atenuou a hiperatividade simpática, melhorou a defesa anti-inflamatória e o eixo vasoprotetor do sistema renina angiotensina no cérebro¹⁰¹. Além disso, nosso grupo demonstrou que ratos normotensos ou hipertensos submetidos ao treinamento físico aeróbio apresentaram redução do estresse oxidativo e aumento das enzimas antioxidantes^{86,102}. Recentemente, foi realizado um estudo com mulheres portadoras de SM, no qual observou-se melhora da função

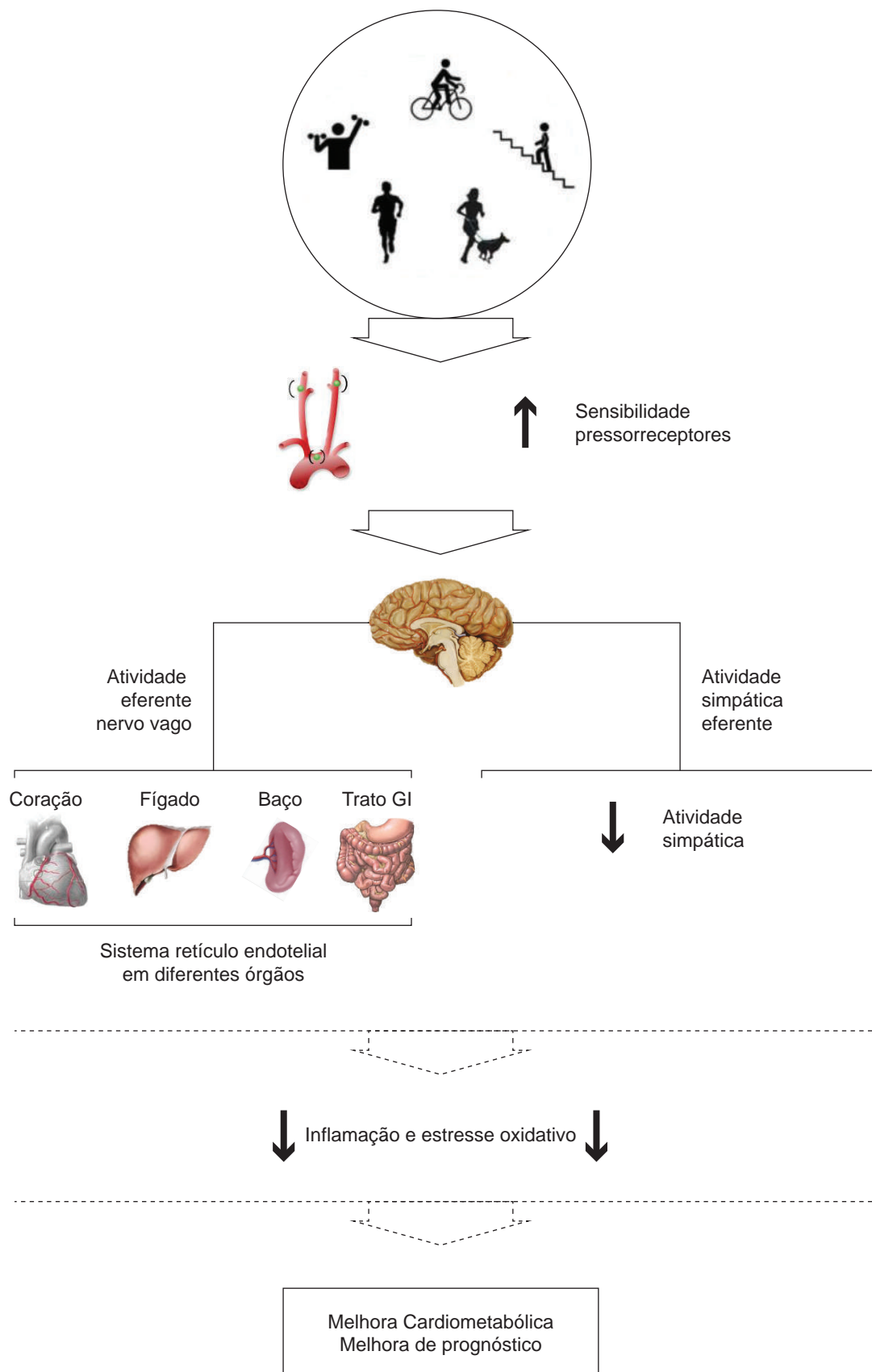
cardiovascular e redução de marcadores sistêmicos de estresse oxidativo após de 18 sessões de exercício físico aeróbio¹⁰³. É importante destacar que estudos do nosso grupo em animais submetidos a treinamento físico evidenciaram redução do estresse oxidativo e aumento das enzimas antioxidantes, correlacionados com melhora em parâmetros cardiovasculares e autonômicos^{86,88,102,104}.

Em suma, conforme ilustrado na Figura 1, estudos experimentais e clínicos nos levam a hipotetizar que os benefícios do treinamento físico estão associados com a melhora da sensibilidade dos pressorreceptores, da aferência e da integração em áreas centrais deste reflexo, resultando no aumento da atividade vagal para órgãos importantes (com sistema retículo endotelial, incluindo o coração e o baço) e na diminuição da atividade simpática. Estas importantes adaptações do controle autonômico, por sua vez, poderiam estar diretamente associadas com a melhora do perfil inflamatório e de estresse oxidativo na condição de associação de alterações cardiometabólicas.

No entanto, estudos clínicos e experimentais, englobando associações de fatores de risco para as doenças cardiovasculares, são necessários para o melhor entendimento dos efeitos benéficos do treinamento físico no perfil lipídico, função autonômica, estresse oxidativo, perfil inflamatório, bem como na possível inter-relação entre tais mecanismos que comprometem a saúde cardiovascular dos indivíduos.

Agradecimentos

BR e KDA dispõem de financiamentos oriundos do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq – BPQ) e da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP).



GI: gastrointestinal.

Figura 1.

Possíveis mecanismos associados aos benefícios do treinamento físico em indivíduos acometidos de disfunções cardiometabólicas.

Referências

1. Ramli A, Henry LJ, Liang YF, Beh JY. Effects of a Worksite Health Programme on the Improvement of Physical Health among Overweight and Obese Civil Servants: A Pilot Study. *Malays J Med Sci.* 2013;20:54-60.
2. Simão AF, Precoma DB, Andrade JP, Correa FH, Saraiva JF, Oliveira GM, *et al.* I Diretriz Brasileira de Prevenção Cardiovascular. *Arq Bras Cardiol.* 2013;101:1-63.
3. Muruci GR, Francisco I, Ribeiro Alves MA. Prevalência dos componentes associados a síndrome metabólica no Brasil e revisão crítica dos fatores dietéticos associados à prevenção e ao tratamento. *Revista Rede de Cuidados em Saúde.* 2015;9:1-15.
4. Elliot SS, Keim NL, Stern JS, Teff K, Havel PT. Fructose, weight gain, and the insulin resistance syndrome. *Am J Clin Nutr.* 2002;76:c911-22.
5. Basciano H, Frederico L, Adeli K. Fructose, insulin resistance, and metabolic dyslipidemia. *Nutr Metab.* 2005;2(1):5.
6. Barreiros RC, Bossolan G, Trindade CEP. Frutose em humanos: efeitos metabólicos, utilização clínica e erros inatos associados. *Rev Nutri PUCAMP.* 2005;18:377-89.
7. Havel PJ. Dietary fructose: Implications for dysregulation of energy homeostasis and lipid/carbohydrate metabolism. *Nutr Rev.* 2005;63:133-57.
8. Raven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes.* 1988;37:1595-607.
9. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, *et al.* Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force On Epidemiology And Prevention; National Heart, Lung, And Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; And International Association For The Study Of Obesity. *Circulation.* 2009;120:1640-5.
10. Vidigal FC, Ribeiro AQ, Babio N, Salas-Salvado J, Bressan J. Prevalence of metabolic syndrome and pre-metabolic syndrome in health professionals: LATINMETS Brazil study. *Diabetol Metab Syndr.* 2015;7:6.
11. Gami AS, Witt BJ, Howard DE, Erwin PJ, Gami LA, Somers VK, *et al.* Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49:403-14.
12. World Health Organization Regional Office for Europe. European Health for All Database (HFA-DB). WHO Regional Office for Europe, Copenhagen, Denmark; 2013. Available from: <http://data.euro.who.int/hfad/>
13. Alberti KG, Zimmet P, Shaw, J; IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome—a new worldwide definition. *Lancet.* 2005;366(9491):1059-62.
14. Nguyen S, Choi HK, Lustig RH, Hsu CY. Sugar-sweetened beverages, serum uric acid, and blood pressure in adolescents. *J Pediatr.* 2009;154: 807-13.
15. Perez-Pozo SE, Schold J, Nakagawa T, Sánchez-Lozada LG, Johnson RJ, Lillo JL. Excessive fructose intake induces the features of metabolic syndrome in healthy adult men: role of uric acid in the hypertensive response. *Int J Obes (Lond).* 2010;34:454-61.
16. Jalal DI, Smits G, Johnson RJ, Chonchol M. Increased fructose associates with elevated blood pressure. *J Am Soc Nephrol.* 2010;21:1543-9.
17. Brown CM, Dulloo AG, Yepuri G, Montani JP. Fructose ingestion acutely elevates blood pressure in healthy young humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2008;294:R730-7.
18. Suzuki M, Nomura C, Odaka H, Ikeda H. Effect of an insulin sensitizer, pioglitazone, on hypertension in fructose-drinking rats. *Jpn J Pharmacol.* 1997;74:297-02.
19. Teff KL, Elliott SS, Tschop M, Kieffer TJ, Rader D, Heiman M, *et al.* Dietary fructose reduces circulating insulin and leptin, attenuates postprandial suppression of ghrelin, and increases triglycerides in women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:2963-72.
20. Farah V, Elased K, Chen Y, Key MP, Cunha TS, Irigoyen MC, *et al.* Nocturnal hypertension in mice consuming a high fructose diet. *Autonomic Neurosci.* 2006;130:41-50.
21. Cunha TS, Farah V, Paulini J, Pazzine M, Elased KM, Marcondes FK, *et al.* Relationship between renal and cardiovascular changes in a murine model of glucose intolerance. *Regul Pept.* 2007;139:1-4.
22. Brito JO, Ponciano K, Figueroa D, Bernardes N, Sanches IC, Irigoyen MC, *et al.* Parasympathetic dysfunction is associated with insulin resistance in fructose-fed female rats. *Braz J Med Biol Res.* 2008;41:804-8.
23. Morris M, Araujo IC, Pohlman RL, Marques MC, Rodwan NS, Farah VMA. Timing of fructose intake: An important regulator of adiposity. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2012;39:57-62.
24. De Angelis K, Senador DD, Mostarda C, Irigoyen MC, Morris M. Sympathetic overactivity precedes metabolic dysfunction in a fructose model of glucose intolerance in mice. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2012;302:R950-7.
25. Bunag RD, Eriksson L, Krizsan D. Baroreceptor reflex impairment and mild hypertension in rats with dietary-induced obesity. *Hypertension.* 1990;15:397-406.
26. Dobrian AD, Davies MJ, Prewitt RL, Lauterio TJ. Development of hypertension in a rat model of diet-induced obesity. *Hypertension.* 2000;35:1009-15.
27. Surwit RS, Kuhn CM, Cochrane C, McCubbin JA, Feinglos MN. Diet-induced type II diabetes in C57BL/6J mice. *Diabetes.* 1988;37:1163-67.
28. Williams TD, Chambers JB, Roberts LM, Henderson RP, Overton JM. Diet-induced obesity and cardiovascular regulation in C57BL/6J mice. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2003;30:769-78.
29. Zucker LM. Hereditary obesity in the rat associated with hyperlipemia. *Ann N Y Acad Sci.* 1965;131:447-58.
30. Cunningham JJ, Calles-Escandon J, Garrido F, Carr DB, Bode HH. Hypercorticotesteronuria and diminished pituitary responsiveness to corticotropin-releasing factor in obese Zucker rats. *Endocrinology.* 1986;118:98-101.
31. Ruggeri P, Brunori A, Cogo CE, Storace D, Di Nardo F, Burattini R. Enhanced sympathetic reactivity associates with insulin resistance in the young Zucker rat. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2006;291:R376-82.
32. Task Force of The European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology: Heart rate variability: Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Circulation.* 1996; 93:1043-65.
33. Sanches IC, Brito JO, Candido GO, da Silva Dias D, Jorge L, Irigoyen MC, *et al.* Cardiometabolic benefits of exercise training in an experimental model of metabolic syndrome and menopause. *Menopause.* 2012;19:562-8.
34. Rodrigues B, Santana AA, Santamarina AB, Oyama LM, Caperuto EC, de Souza CT, *et al.* Role of training and detraining on inflammatory and metabolic profile in infarcted rats: influences of cardiovascular autonomic nervous system. *Mediators Inflamm.* 2014;2014:207131.

35. Zanchetti A, Mancia G. Cardiovascular reflexes and hypertension. *Hypertension*. 1991;18:III13-21.
36. La Rovere MT, Bigger Jr JT, Marcus FI, Mortara A, Schwartz PJ. Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators. *Lancet*. 1998;351:478-84.
37. Irigoyen MC, Krieger EM. Baroreflex control of sympathetic activity in experimental hypertension. *Braz J Med Biol Res*. 1998;31:1213-20.
38. Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, Freeman R. Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care*. 2003;26:1553-79.
39. De Angelis K, Wichi RB, Jesus WR, Moreira ED, Morris M, Krieger EM, *et al*. Exercise training changes autonomic cardiovascular balance in mice. *J Appl Physiol*. 2004;96:2174-8.
40. Farah V, De Angelis K, Joaquim LF, Candido G, Bernardes N, Fazan R Jr, *et al*. Autonomic modulation of arterial pressure and heart rate variability in hypertension diabetic rats. *Clinics*. 2007;62:477-82.
41. Rodrigues B, Jorge L, Mostarda CT, Rosa KT, Medeiros A, Malfitano C, *et al*. Aerobic exercise training delays cardiac dysfunction and improves autonomic control of circulation in diabetic rats undergoing myocardial infarction. *J Card Fail*. 2012;18:734-44.
42. Morvan E, Lima NE, Machi JF, Mostarda C, DeAngelis K, Irigoyen MC, *et al*. Metabolic, hemodynamic and structural adjustments to low intensity exercise training in a metabolic syndrome model. *Cardiovasc Diabetol*. 2013;12:89.
43. Grassi G. Sympathetic overdrive and cardiovascular risk in the metabolic syndrome. *Hypertens Res*. 2006;29:839-47.
44. Grassi G, Arenare F, Quarti-Trevano F, Seravalle G, Mancia G. Heart rate, sympathetic cardiovascular influences, and the metabolic syndrome. *Prog Cardiovasc Dis*. 2009;52:31-7.
45. Smith MM, Minson CT. Obesity and adipokines: effects on sympathetic overactivity. *J Physiol*. 2012;590:1787-801.
46. Hellstrom HR. The altered homeostatic theory: A hypothesis proposed to be useful in understanding and preventing ischemic heart disease, hypertension, and diabetes--including reducing the risk of age and atherosclerosis. *Med Hypotheses*. 2007;68:415-33.
47. Van Gaal LF, Mertens IL, De Block CE. Mechanisms linking obesity with cardiovascular disease. *Nature*. 2006;444:875-80.
48. Borovikova LV, Ivanova S, Zhang M, Yang H, Botchkina GI, Watkins LR, *et al*. Vagus nerve stimulation attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin. *Nature*. 2000;405:458-62.
49. Huston JM, Ochani M, Rosas-Ballina M, Liao H, Ochani K, Pavlov VA, *et al*. Splenectomy inactivates the cholinergic anti-inflammatory pathway during lethal endotoxemia and polymicrobial sepsis. *J Exp Med*. 2006;203:1623-8.
50. Leibowitz A, Schiffrin EL. Immune mechanisms in hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2011;13:465-72.
51. Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature*. 2006;444:860-7.
52. Campos JC, Gomes KM, Ferreira JC. Impact of exercise training on redox signaling in cardiovascular diseases. *Food Chem Toxicol*. 2013;62:107-19.
53. Dantas APV, Carvalho MHC. Efectoprotector de los estrógenos em el sistema cardiovascular. *Antioxid Calid Vida*. 2000;7:6-11.
54. Belló-Klein A, Bock PM, Travacio M, Senna SM, Llesuy S, de Bittencourt PI Jr, *et al*. Myocardial oxidative stress and antioxidants in hypertension as a result of nitric oxide synthase inhibition. *Cardiovasc Toxicol*. 2001;1:43-50.
55. Churchill EN, Murriel CL, Chen CH, Mochly-Rosen LI, Swzeda LI. Reperfusion-induced translocation of delta pkc to cardiac mitochondria prevents pyruvate dehydrogenase reactivation. *Circulation*. 2005;97:78-85.
56. Yogalingam G, Hwang S, Ferreira JC, Mochly-Rosen D. Glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase (GAPDH) phosphorylation by protein kinase Cδ (PKCδ) inhibits mitochondria elimination by lysosomal-like structures following ischemia and reoxygenation-induced injury. *J Biol Chem*. 2013;288:18947-60.
57. Carvajal K, El Hafidi M, Baños G. Myocardial damage due to ischemia and reperfusion in hypertriglyceridemic and hypertensive rats: participation of free radicals and calcium overload. *J Hypertens*. 1999;17:1607-16.
58. Roberts CK, Sindhu KK. Oxidative stress and metabolic syndrome. *Life Sci*. 2009;84:705-12.
59. Rubanyi GM. The role of endothelium in cardiovascular homeostasis and diseases. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1993;22:S1-14.
60. Montezano AC, Touyz RM. Reactive oxygen species and endothelial function--role of nitric oxide synthase uncoupling and Nox family nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidases. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2012;100:87-94.
61. Mceniery CM, Wallace S, Mackenzie IS, McDonnell B, Yasmin, Newby DE, *et al*. Endothelial function is associated with pulse pressure, pulse wave velocity, and augmentation index in healthy humans. *Hypertension*. 2006;48:602-8.
62. De Angelis K, Gadonski G, Fang J, Dall'Ago P, Albuquerque VL, Peixoto LR, *et al*. Exercise reverses peripheral insulin resistance in trained L-NAME-hypertensive rats. *Hypertension*. 1999;34:768-72.
63. Chowdhary S, Vaile JC, Fletcher J, Ross HF, Coote JH, Townend JN. Nitric oxide and cardiac autonomic control in humans. *Hypertension*. 2000;36:264-9.
64. Kurtz EG, Ridker PM, Rose LM, Cook NR, Everett BM, Buring JE, *et al*. Oral postmenopausal hormone therapy, C-reactive protein and cardiovascular outcomes. *Menopause*. 2011;18:23-9.
65. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer M, Sacks F, Lepage S, Braunwald E. Elevation of tumor necrosis factor-alpha and increased risk of recurrent coronary events after myocardial infarction. *Circulation*. 2000;101:2149-53.
66. Park HT, Cho SH, Cho GJ, Shin JH, Hong SC, Kim T, *et al*. Relationship between serum adipocytokine levels and metabolic syndrome in menopausal women. *Gynecol Endocrinol*. 2009;25:27-31.
67. Pradhan AD, Manson JE, Rossouw JE, Siscovick DS, Mouton CP, Rifai N, *et al*. Inflammatory biomarkers, hormone replacement therapy, and incident coronary heart disease: prospective analysis from the Women's Health Initiative observational study. *JAMA*. 2002;288:980-7.
68. Kaur K, Sharma AK, Dhingra S, Singal PK. Interplay of TNF-alpha and IL-10 in regulating oxidative stress in isolated adult cardiac myocytes. *J Mol Cell Cardiol*. 2006;41:1023-30.
69. Dhingra S, Sharma AK, Singla DK, Singal PK. p38 and ERK1/2 MAPKs mediate the interplay of TNF-alpha and IL-10 in regulating oxidative stress and cardiac myocyte apoptosis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007;293:H3524-31.
70. Conti FF, Brito J de O, Bernardes N, Dias Dda S, Sanches IC, Malfitano C, *et al*. Cardiovascular autonomic dysfunction and oxidative stress induced by fructose overload in an experimental model of hypertension and menopause. *BMC Cardiovasc Disord*. 2014;14:185.
71. Boustany CM, Bharadwaj K, Daugherty A, Brown DR, Randall DC, Cassis LA. Activation of the systemic and adipose renin-angiotensin system in rats with diet-induced obesity and hypertension. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2004;287:R943-9.

72. Schulman IH, Zhou MS, Raji L. Interaction between nitric oxide and angiotensin II in the endothelium: role in atherosclerosis and hypertension. *J Hypertens Suppl.* 2006;24:S45-50.
73. Chu KY, Leung PS. Angiotensin II in type 2 diabetes mellitus. *Curr Protein Pept Sci.* 2009;10:75-84.
74. Zera T, Ufnal M, Szczepanska-Sadowska E. Central TNF- α elevates blood pressure and sensitizes to central pressor action of angiotensin II in the infarcted rats. *J Physiol Pharmacol.* 2008;59:117-21.
75. Putnam K, Shoemaker R, Yiannikouris F, Cassis LA. The renin-angiotensin system: a target of and contributor to dyslipidemias, altered glucose homeostasis, and hypertension of the metabolic syndrome. *Am J Physiol.* 2012;302:H1219-30.
76. Hellstrom HR. The altered homeostatic theory: A hypothesis proposed to be useful in understanding and preventing ischemic heart disease, hypertension, and diabetes—including reducing the risk of age and atherosclerosis. *Med Hypotheses.* 2007;68:415-33.
77. Rodrigues B, Lira F, Consolim-Colombo FM, Rocha JA, Caperuto EC, De Angelis K, *et al.* Role of exercise training on autonomic changes and inflammatory profile induced by myocardial infarction. *Mediators Inflamm.* 2014;2014:702473.
78. Ross R. Atherosclerosis is an inflammatory disease. *Am Heart J.* 1999;138:S419-20.
79. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of the national cholesterol education program expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III). *JAMA.* 2001;285:2486-97.
80. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hämäläinen H, Ilanne-Parikka P, *et al.* Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Méd.* 2001;344:1343-50.
81. Pedersen BK, Saltin B. Evidence for prescribing exercise as therapy in chronic disease. *Scand J Med Sci Sports.* 2006;16 Suppl 1:3-63.
82. Guimarães GV, Ciolac EG. Physical activity: practice this idea. *Am J Cardiovasc Dis.* 2014;4:31-3.
83. Hull SS JR, Vanoli E, Adamson PB, Verrier RL, Foreman RD, Schwartz PJ. Exercise training confers anticipatory protection from sudden death during acute myocardial ischemia. *Circulation.* 1994;89:548-52.
84. La Rovere MT, Bersano C, Gnemmi M, Specchia G, Schwartz PJ. Exercise-induced increase in baroreflex sensitivity predicts improved prognosis after myocardial infarction. *Circulation.* 2002;106:945-9.
85. Silva GJJ, Brum PC, Negrão CE, Krieger EM. Acute and chronic effect of exercise or baroreflexes in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension.* 1997;30:714-9.
86. Irigoyen MC, Paulini J, Flores LJ, Flues K, Bertagnolli M, Moreira ED, *et al.* Exercise training improves baroreflex sensitivity associated with oxidative stress reduction in ovariectomized rats. *Hypertension.* 2005;46:998-1003.
87. Laterza MC, de Matos LD, Trombetta IC, Braga AM, Roveda F, Alves MJ, *et al.* Exercise training restores baroreflex sensitivity in never-treated hypertensive patients. *Hypertension.* 2007;49:1298-306.
88. De Angelis KL, Oliveira AR, Werner A, Bock P, Belló-Klein A, Fernandes TG, *et al.* Exercise training in aging: hemodynamic, metabolic, and oxidative stress evaluations. *Hypertension.* 1997;30(3 Pt 2):767-71.
89. Amaral SL, Zorn TM, Michelini LC. Exercise training normalizes wall-to-lumen ratio of the gracilis muscle arterioles and reduces pressure in spontaneously hypertensive rats. *J Hypertens.* 2000;18:1563-72.
90. Harthmann AD, De Angelis K, Costa LP, Senador D, Schaan BD, Krieger EM, *et al.* Exercise training improves arterial baro- and chemoreflex in control and diabetic rats. *Auton Neurosci.* 2007;133:115-20.
91. Jennings G, Nelson L, Nestel P, Esler M, Korner P, Burton D, *et al.* The effects of changes in physical activity on major cardiovascular risk factors, hemodynamics, sympathetic function, and glucose utilization in man: a controlled study of four levels of activity. *Circulation.* 1986;73:30-40.
92. Vêras-Silva AS, Mattos KC, Gava NS, Brum PC, Negrão CE, Krieger EM. Low-intensity exercise training decreases cardiac output and hypertension in spontaneously hypertensive rats. *Am J Physiol.* 1997;273(6 Pt 2):H2627-31.
93. Brum PC, Da Silva GJ, Moreira ED, Ida F, Negrão CE, Krieger EM. Exercise training increases baroreceptor gain sensitivity in normal and hypertensive rats. *Hypertension.* 2000;36:1018-22.
94. Cléroux J, Kouamé N, Nadeau A, Coulombe D, Lacourcière Y. Baroreflex regulation of forearm vascular resistance after exercise in hypertensive and normotensive humans. *Am J Physiol.* 1992;263(5 Pt 2):H1523-31.
95. Hara K, Floras JS. Effects of naloxone on hemodynamics and sympathetic activity after exercise. *J Appl Physiol (1985).* 1992;73:2028-35.
96. Brandão Rondon MU, Alves MJ, Braga AM, Teixeira OT, Barretto AC, Krieger EM, *et al.* Postexercise blood pressure reduction in elderly hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39:676-82.
97. Mostarda C, Moraes-Silva IC, Salemi VM, Machi JF, Rodrigues B, De Angelis K, *et al.* Exercise training prevents diastolic dysfunction induced by metabolic syndrome in rats. *Clinics.* 2012;67:815-20.
98. Dragusha G, Elezi A, Dragusha S, Gorani D, Begolli L, Sait V. Treatment Benefits on Metabolic Syndrome with Diet and Physical Activity. *Bosn J Basic Med Sci.* 2010;10:169-76.
99. Pedersen BK, Fischer CP. Physiological roles of muscle-derived interleukin-6 in response to exercise. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2007;10:265-71.
100. Pedersen BK, Bruunsgaard H. Possible beneficial role of exercise in modulating low-grade inflammation in the elderly. *Scand J Med Sci Sports.* 2003;13:56-62.
101. Agarwal D, Welsch MA, Keller JN, Francis J. Chronic exercise modulates RAS components and improves balance between pro- and anti-inflammatory cytokines in the brain of SHR. *Basic Res Cardiol.* 2011;106:1069-85.
102. Bertagnolli M, Campos C, Schenkel PC, de Oliveira VL, De Angelis K, Belló-Klein A, *et al.* Baroreflex sensitivity improvement is associated with decreased oxidative stress in trained spontaneously hypertensive rat. *J Hypertens.* 2006;24:2437-43.
103. Eleutério-Silva MA, Sá Da Fonseca LJ, Velloso EP, da Silva Guedes G, Sampaio WO, da Silva WF, *et al.* Short-term cardiovascular physical programme ameliorates arterial stiffness and decreases oxidative stress in women with metabolic syndrome. *J Rehabil Med.* 2013;45:572-9.
104. Bertagnolli M, Schenkel PC, Campos C, Mostarda CT, Casarini DE, Belló-Klein A, *et al.* Exercise training reduces sympathetic modulation on cardiovascular system and cardiac oxidative stress in spontaneously hypertensive rats. *Am J Hypertens.* 2008;21:1188-93.