

BIODISPONIBILIDADE DE ÓXIDO NÍTRICO E HIPOTENSÃO ARTERIAL MEDIADA POR EXERCÍCIO FÍSICO EM INDIVÍDUOS HIPERTENSOS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

NITRIC OXIDE BIOAVAILABILITY AND EXERCISE-MEDIATED ARTERIAL HYPOTENSION IN HYPERTENSIVE INDIVIDUALS: A SYSTEMATIC REVIEW

Rodrigo Colares Macêdo¹, Clarkson Plácido Conceição dos Santos²,

¹ Graduando em Educação física pela Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (EBMSP)

² Doutor em Medicina e Saúde Humana pela Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública

E-mail: Rodrigomacedo20.1@bahiana.edu.br

Resumo

Introdução: A hipertensão arterial sistêmica (HAS) está associada a doenças cardiovasculares e responsável por 17% das mortes no mundo associadas a elevação da pressão arterial. A HAS pode ser controlada através do exercício físico, de maneira aguda e crônica. Um dos efeitos do exercício físico é o aumento das substâncias vasodilatadoras como o óxido nítrico (NO), as quais são responsáveis por favorecer a hipotensão arterial. **Objetivo:** Investigar se o aumento da biodisponibilidade do NO causado pelo exercício físico, possui relação com a diminuição da pressão arterial sistêmica, em indivíduos hipertensos. **Metodologia:** Revisão sistemática realizada nas bases de dados eletrônicas: MEDLINE, via Pubmed, além das bases *Scopus*, *Web of Science* e *Cochrane*. Foram incluídos ensaios clínicos randomizados que avaliaram se o aumento da biodisponibilidade do óxido nítrico, pós-exercício, possui relação com a hipotensão arterial. **Resultados:** Um total de 11 ensaios clínicos preencheram os critérios de inclusão, o tamanho da amostra variou entre 17 a 44 indivíduos, sendo 92 homens e 155 mulheres, totalizando 247 pessoas. Oito estudos envolveram exercícios aeróbicos, destes, os exercícios resistidos foram abordados em três estudos. Exercícios resistidos e aeróbicos de maiores durações possuíram resultados positivos, quando correlacionado aumento da biodisponibilidade do NO após a execução do exercício físico e redução da pressão arterial em indivíduos hipertensos. A intensidade e duração do exercício vão influenciar a magnitude do aumento da biodisponibilidade de NO. **Conclusão:** O exercício físico aumentou a biodisponibilidade do NO e o seu aumento foi relacionado à hipotensão arterial em indivíduos hipertensos.

Abstract

Introduction: Systemic arterial hypertension (SAH) is associated with cardiovascular diseases and is responsible for 17% of deaths worldwide associated with high blood pressure. SAH can be controlled through physical exercise, both acutely and chronically. One of the effects of physical exercise is

the increase in vasodilating substances such as nitric oxide (NO), which are responsible for promoting arterial hypotension. Objective: To investigate whether the increase in NO bioavailability caused by physical exercise is related to the decrease in systemic blood pressure in hypertensive individuals. Methodology: Systematic review carried out in the electronic databases: MEDLINE, via Pubmed, in addition to the Scopus, Web of Science, and Cochrane databases. Randomized clinical trials that evaluated whether increased post-exercise nitric oxide bioavailability is related to arterial hypotension were included. Results: A total of 11 clinical trials met the inclusion criteria, the sample size ranged from 17 to 44 individuals, 92 men and 155 women, totaling 247 people. Eight studies involved aerobic exercises, of these, resistance exercises were addressed in three studies. Longer resistance and aerobic exercises had positive results when correlated with increased NO bioavailability after physical exercise and reduced blood pressure in hypertensive individuals. Exercise intensity and duration will influence the magnitude of the increase in NO bioavailability. Conclusion: Physical exercise increased the bioavailability of NO and its increase was related to arterial hypotension in hypertensive.

Introdução

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é responsável por índices maiores que 50% de eventos cardiovasculares e por 17% das mortes no mundo secundárias a pressão arterial elevada.(1)(2) Além disso a HAS é fator de risco para desenvolvimento de doença coronária, aterosclerose, favorece a ocorrência de acidente vascular cerebral isquêmico e hemorrágico (3). As disfunções referidas podem ocorrer por desajustes de sistemas como o cardiovascular, neural, renal ou endotelial, resultando em alterações da pressão arterial de forma prejudicial ao organismo, o conhecimento do funcionamento integrado desses sistemas é fundamental para se traçar condutas adequadas para o controle da HAS. (4)

A HAS, pode ser controlada com medicamentos anti-hipertensivos e mudanças no estilo de vida. (5) Dentre as possíveis intervenções, o exercício físico é uma alternativa eficaz, de baixo custo e de fácil acesso, podendo favorecer a redução e controle da pressão arterial sistêmica, em indivíduos hipertensos, de maneira aguda e crônica.(5) Dentre as respostas agudas, a hipotensão pós-exercício apresenta dois comportamentos, imediatamente após o término do exercício, bem como ao longo das primeiras 24 ou 48 horas que seguem a sessão de exercício e a resposta crônica provocada pelo efeito de um programa de treinamento físico aeróbico (6).

Estas alterações ocasionadas pelo exercício físico na pressão arterial sistêmica, podem ser causadas pela inibição da atividade simpática e redução dos níveis circulantes de angiotensina II, adenosina e endotelina, levando à diminuição da resistência vascular periférica e aumento sensibilidade barorreflexa. (7) As substâncias vasodilatadoras também vão possuir influência na alteração da pressão arterial sistêmica, favorecendo um quadro clínico de hipotensão arterial pós exercício, secundário ao efeito vasodilatador do óxido nítrico (NO).(8)

A expressão de fatores vasodilatadores como o NO, parece induzir um aumento na biodisponibilidade do NO pós-exercício físico, fator que favorece a vasodilatação e a redução da pressão arterial.(9) Portanto, o exercício físico, tanto de caráter aeróbico ou resistido parecem exercer influência na redução da PA e aumento da biodisponibilidade do NO. (10)

O NO pode atuar como um regulador da função endotelial, além de mediar a vasodilatação dependente do endotélio, produzida principalmente pela óxido nítrico sintase endotelial (eNOS) que são uma família de enzimas responsáveis pela produção de NO a partir da L-arginina (11). Alguns mecanismos são responsáveis pelo aumento da biodisponibilidade do NO, entre eles, o exercício físico parece ser uma alternativa viável e com resultados promissores ao induzir um aumento do NO. (6) O referido aumento do NO pode ocorrer de maneira aguda ou crônica quando associado ao exercício físico e parece possuir relação positiva no controle da HA.(9) Na literatura, não existem estudos de revisão sistemática, com diferentes ensaios clínicos, avaliando a relação do aumento da biodisponibilidade do NO com a redução pressão arterial em hipertensos. Diante desse cenário, este estudo tem como objetivo, investigar se o aumento da biodisponibilidade do NO causado pelo exercício físico, possui relação com a diminuição da pressão arterial sistêmica, em indivíduos hipertensos.

Metodologia

Esta revisão sistemática foi registrada no PROSPERO (CRD42021271705), base internacional de revisões sistemáticas em saúde e assistência social do *Centre for Reviews and Dissemination* da Universidade de York. A revisão foi

realizada utilizando a base de dados eletrônicas MEDLINE, via Pubmed, além das bases *Scopus*, *Web of Science* e *Cochrane*.

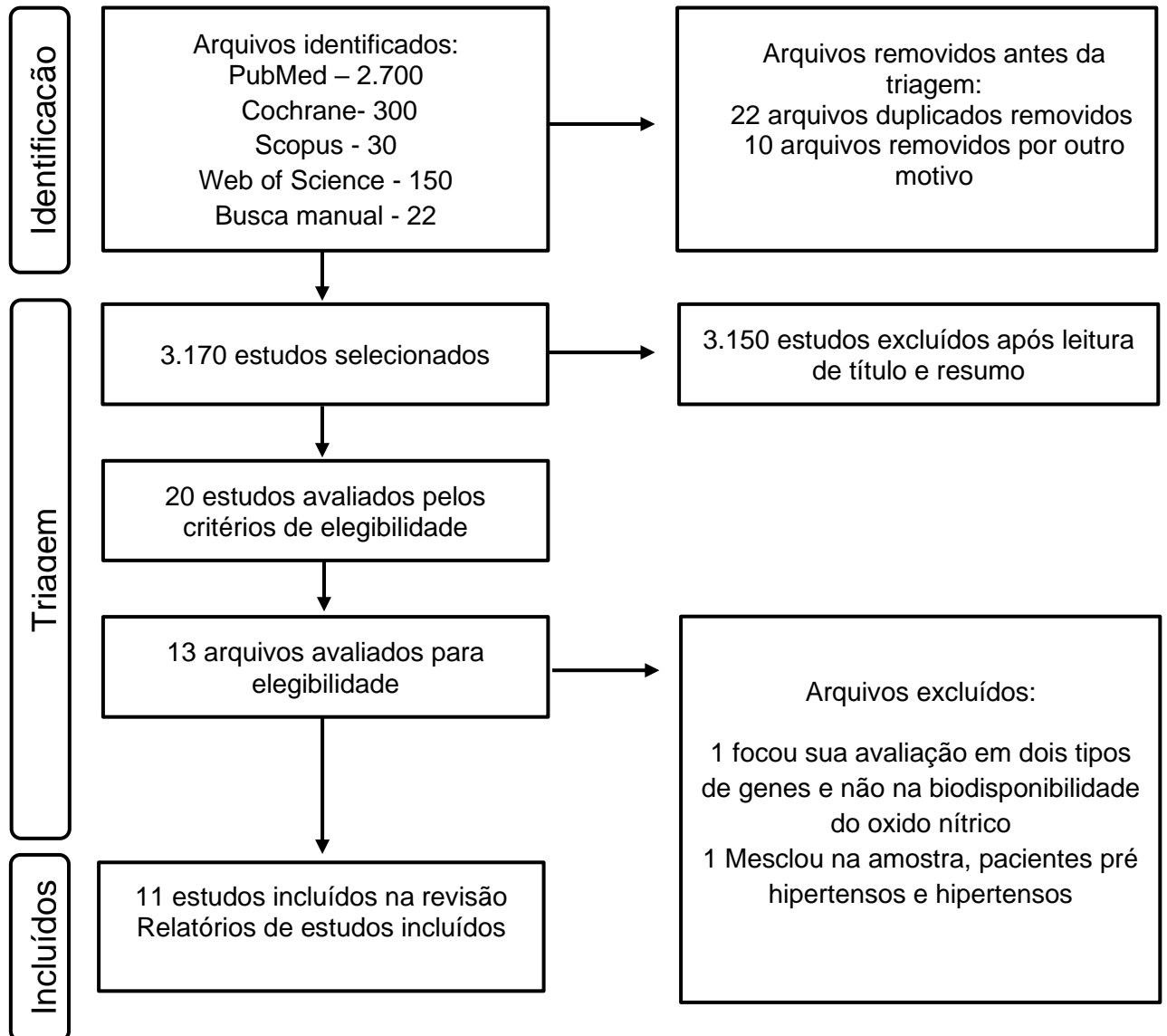
Foram incluídos ensaios clínicos randomizados que avaliaram se o aumento da biodisponibilidade do óxido nítrico, pós-exercício, possui relação com a redução da pressão arterial. A busca dos estudos não possui restrição de linguagem ou período de publicação. Foram excluídos: artigos em duplicata, estudos que tivessem incluído sujeitos utilizando qualquer administração exógena para produção de óxido nítrico ou a amostra dos estudos não possuíssem hipertensos, foram excluídos também artigos onde foram utilizados modelos animais.

O processo de identificação dos aspectos metodológicos e a extração de dados dos artigos foram realizados por dois revisores independentes. A seleção dos estudos foi realizada em duas etapas, a primeira consistiu da leitura do título e resumo a partir das palavras chaves pré-determinadas. Na segunda foi realizada a leitura integral dos artigos e analisados os critérios de inclusão e exclusão. Após análise de elegibilidade, os dados foram extraídos e um arquivo contendo as variáveis de interesse foi construído a partir do Microsoft Excel, versão do ano de 2010. Para aumentar as chances de identificação de artigos elegíveis, uma busca manual foi realizada, além da leitura das referências bibliográficas dos artigos selecionados. Os resultados de todas as etapas da seleção foram comparados e as discordâncias solucionadas por consenso entre os dois revisores.

Os descritores foram identificados a partir da busca no Mesh, além da utilização de palavras chaves dos artigos relacionados ao tema. A estratégia de busca do *Pubmed* e seus respectivos descritores: (((((((Nitric Oxide[Title/Abstract]) OR (Nitric Oxide[MeSH Terms])) OR (Oxide, Nitric[MeSH Terms])) OR (Nitric Oxide, Endothelium-Derived[MeSH Terms])) OR (Nitric Oxide Synthase[Title/Abstract]) OR (Nitric Oxide Synthase[MeSH Terms]))) AND (((Exercises[MeSH Terms]) OR (Exercises[Title/Abstract])))). Foram utilizadas estratégias de busca semelhantes nas bases bibliográficas *Web of Science*, *Scopus* e *Cochrane* e as duplicidades foram identificadas e excluídas em todas as bases (Figura 1).

As características dos estudos como número de participantes, alterações metabólicas, tipos de exercícios realizados (resistidos ou aeróbicos), desfechos primários e secundários, foram extraídos manualmente de cada artigo.

Figura 1- Fluxograma dos artigos sobre a biodisponibilidade do NO e exercício



Para avaliar a qualidade metodológica dos estudos selecionados, foi utilizada a escala *Physiotherapy Evidence Database* (PEDro). A escala PEDro é uma ferramenta confiável e objetiva que ajuda a identificar quais dos ensaios clínicos randomizados são susceptíveis a serem externamente (critério 1) e internamente (critérios 2–9) válidos e poderiam ter informações estatísticas suficientes para tornar seus resultados confiáveis (critérios 10 e 11) . Cada artigo foi avaliado por dois revisores independentes usando a lista de verificação de onze itens para produzir uma pontuação máxima de 10 (a soma dos pontos atribuídos para os critérios 2–11). Os pontos são atribuídos apenas quando um critério é totalmente alcançado.

Resultados

Um total de 11 ensaios clínicos preencheram os critérios de inclusão, o tamanho da amostra variou entre 17 e 44 indivíduos, sendo 92 homens e 155 mulheres, totalizando 247 pessoas. A amostra foi composta por indivíduos com diagnóstico de hipertensão arterial sistêmica. Em relação à idade, dois estudos foram realizados em idosos e cinco utilizaram amostras com jovens hipertensos. Os protocolos de exercício físico utilizaram exercícios aeróbicos e resistidos. Oito estudos envolveram exercícios aeróbicos, destes, cinco foram conduzidos em cicloergômetro. Dois utilizaram a caminhada como intervenção, além de um estudo conduzido em meio aquático. Os exercícios resistidos foram abordados nos três estudos restantes, a forma como foi empregada a utilização do treinamento resistido nos estudos foi com exercícios do tipo isométrico, potência muscular, treinamento resistido tradicional e de alta velocidade.

A duração dos estímulos proporcionados pelos exercícios aeróbicos variou entre 20 e 60 minutos, com intensidades entre 50 e 100% da frequência cardíaca máxima (F_{cmax}). Dois estudos utilizaram o exercício aeróbico de alta intensidade (85 a 90% da F_{cmax}).^(12,13) Seis estudos utilizaram intensidade média de 50 a 75% da F_{cmax} .^(14–17) A frequência semanal de prática dos exercícios físicos foi de 2 a 7 dias, sendo que, quatro estudos realizaram as avaliações logo após a sessão de exercício e seis deles avaliaram as alterações

de 6 a 12 semanas depois do início da intervenção. Em um dos estudos onde foi utilizado o exercício resistido, a avaliação foi realizada logo após uma sessão de exercício isométrico submáximo, composta por 4 séries de 1 minuto de duração, utilizando 30% da capacidade voluntária de contração máxima, nos exercícios *leg press* e supino.(18) Dois estudos que utilizaram exercícios resistidos, compararam o treinamento resistido tradicional com métodos como treinamento de potência ou treinamento resistido em alta velocidade. (19,20)

Os grupos controles foram orientados para nenhuma intervenção de exercício específico ou o mesmo tratamento convencional como o grupo experimental. As características de cada estudo, estão resumidas na tabela 1.

Autor/ano	n (amostra)	Grupos	Protocolo de treinamento	Resultados
Higashi et al., 1999	12 H e 3 M hipertensos com média da idade de 44 anos	G1 – aeróbico G2 – CON	I: 30 min de caminhada (50% vo2) 5 a 7x por semana por 12 semanas	Não houve ↑ significativo do NO pós exercício e houve ↓ significativa da PAS e PAD no G1
Zaros et al., 2009	11 M hipertensas pós menopausadas com média da idade de 50 anos	G1 – aeróbico	3 dias por semana, cada sessão de 60 minutos durante 6 meses em intensidade moderada (50% da frequência cardíaca de reserva).	Houve ↑ significativo da biodisponibilidade de NO e ↓ significativa na PAS e PAD
Nyberg et al., 2012	10 H e 11 M hipertensos e sedentários com média da idade de 46 anos	G1 – aeróbico G2 – CON	I: Ciclo ergômetro 2 a 3x por semana + sessão adicional de ciclismo ou corrida 1x por semana por 8 semanas	Houve ↑ de 30% da biodisponibilidade de NO e ↓ significativa da PAS e PAD no G1
Turky et al., 2012	25 M hipertensas com idades entre 40 e 50 anos	G1 – aeróbico G2 – CON	I: 20min caminhada (60 a 75% Fcmax); 3x na semana por 8 semanas	Houve ↑ de 30,4% e 8% do NO em G1 e G2, respectivamente e ↓ da PAS e PAD em 16,2% e 9,5% no G1 e de 3% para ambos no G2
Santana et al., 2013	23 M hipertensas com média da idade de 65 anos e tratadas com hidroclorotiazida	G1 – exercício alta intensidade G2 – exercício intensidade moderada G3 – CON	Ciclo ergômetro I: (1) teste de exercício com carga constante de 20 min, em intensidade correspondente a 90% do limiar anaeróbio;2) Teste incremental máximo;	Houve ↓ da PAS e PAM em G1 e G2 se comparado a G3, obtendo uma ↓ mais significativa em G1. NO ↑ significativamente em G1 se comparado ao pré-exercício e em G1 e G2 se comparado ao G3
Coelho-Júnior et al., 2017	21 M hipertensas com média da idade de 67 anos	G1 – TR G2 – TF G3 – CON	Grupo treino resistido x treino de potência	Houve ↓ da PA durante 35 minutos para G2 se comparado ao pré-

Cruz et al., 2017	23 H e 21 M hipertensos resistentes com idades entre 40 e 65 anos	G1 – treinamento em meio aquático G2 – CON	(Uma única sessão de treino 3 séries de 8 repetições em 8 exercícios diferentes I: 60 min ,3x por semana, durante 12 semanas de treinamento	exercício. Os níveis de NO ↑ em G1 e G2 Houve ↓ significativa da PAS e PAD e ↑ significativo do NO em G1. Sem alterações em G2
Vânia Silva Macedo Orsano et al., 2018	15 M hipertensas com média da idade de 60 anos	G1 – TR tradicional G2 – TR em alta velocidade	I: Grupo treinamento resistido tradicional x grupo resistido em alta velocidade 3 séries de 10 repetições, realizando 10 exercícios diferentes	Não houve diferença significativa na PAS e PAD de forma aguda, entretanto, houve ↑ da biodisponibilidade de NO em G1 se comparado a G2
Izade et al., 2017	17 H e 13 M hipertensos com média da idade de 61 anos e tratados por terapia medicamentosa	G1 – HIIT G2 – CON	Ciclo ergômetro I: 35min totais, divididos em intervalos de 10x1,5min a 85-90% Fcmax, cada intervalo 2 min de descanso ativo em 50-55% FCR; 3x por semana durante 6 semanas C: Sem treinamento	Houve ↑ da biodisponibilidade de NO e ↓ da PAS e PAD em G1 se comparado a G2

Olher et al., 2020	12 H e 12 M hipertensos e sedentários com média da idade de 41 anos	G1 – TR isométrico G2 – CON	I:Grupo de hipertensos: Sessão de exercício composto por 4 séries de contrações submáximas para cada exercício com 1 min de duração a 30% de CIVM e 2 min de intervalo de descanso. (Leg press e supino)	Houve ↓ significativa da PAS e ↑ significativo do NO em G1 se comparado ao G2
Yan Yan et al., 2021	18 H hipertensos estágio 1 com idades entre 30 e 50 anos	G1 – aeróbico	Duas sessões de treino foram realizadas aleatoriamente em um cicloergômetro. Uma das vezes realizado em uma intensidade moderada de 40% ~ 50% de sua reserva de FC (HRR) por 20 minutos (sessão E20),e na outra sessão a duração foi de 40 min (sessão E40)	Os níveis de NO ↑ significativamente pós-exercício, entretanto, não houve diferença entre uma sessão e outra. A PAD e PAS ↓ após ambas as sessões

A dinâmica da pressão arterial e a alteração na biodisponibilidade do NO de maneira aguda, ou seja, imediatamente após a realização dos exercícios, foi observada em cinco estudos. Dois utilizando exercícios aeróbicos no cicloergômetro, sendo que Yan et al., 2021 constataram que nas sessões com duração de 20 min (E20), a pressão arterial sistólica (PAS) 6 min após o exercício ($140 \pm 11,25$ mmHg) não foi diferente do repouso ($140,44 \pm 12,70$ mmHg); na sessão com duração de 40 min (E40), a PAS 6 min após o exercício ($126,78 \pm 5,62$ mmHg) foi 14 mmHg menor do que no repouso ($140,33 \pm 10,32$ mmHg) ($P < 0,01$). Quanto a biodisponibilidade do óxido nítrico sintase (NOS), não houve diferença no nível plasmático entre as duas sessões pré e pós-exercício, mas a magnitude aumentada do nível de NO em E40 foi maior do que em E20 (24,47% vs. 9,24%, $P < 0,01$). (15)

No estudo de Santana et al., em 2013, houve uma divisão em dois tipos de intensidades, teste de exercício com carga constante de 20 min, em intensidade correspondente a 90% do limiar anaeróbio (LA) e teste incremental máximo (TI). Hipotensão pós-exercício foi observada no TI com redução da pressão arterial sistólica de 122,9 mmHg para 119,6 mmHg e no LA houve redução da pressão arterial sistólica de 121 mmHg para 118 mmHg. Embora o exercício em ambas as sessões tenha reduzido a PAS e a pressão arterial média em comparação com controle, o exercício com maior intensidade (TI), foi mais eficaz para reduzir a PA sistólica pós exercício. Com relação ao aumento da biodisponibilidade do NO, o TI obteve aumento mais expressivo (300 μ M para 400 μ M), apesar de ambas as sessões de exercício elevarem o nível de nitrito (NO_2^-) em comparação com o controle. (17)

Reis et al., em 2020, avaliaram os efeitos agudos do exercício resistido e obtiveram como resposta uma diminuição significativa da PAS apenas para hipertensos em 45 min e 60 min pós-exercício (linha de base vs. 45 min: $p = 0,03$, $\Delta\% = 4,44\%$; vs. 60 min: $p = 0,018$, $\Delta\% = 5,58\%$) $131,86 \pm 2,54$ a $126,0 \pm 2,59$ mmHg, $p = 0,03$ e $125,93 \pm 2,54$ mmHg, $p = 0,018$, respectivamente) NO-aumentou imediatamente após o exercício apenas para hipertensos ($p = 0,008$, $\Delta\% = 16,44\%$). (18). Também utilizando exercícios resistidos, porém com métodos diferentes, foi comparado o treinamento resistido com o treinamento de potência, na hipotensão e no aumento do NO, foi observado que a PAS no grupo

treinamento de potência muscular diminuiu aos 10, 15, 30 e 45 minutos após o término da sessão de exercício ($F = 3,7$; $P = 0,001$) em relação ao período de repouso no mesmo grupo. Por outro lado, o treinamento resistido tradicional não foi eficaz em reduzir a pressão arterial. Ambos os grupos foram eficazes no aumento da biodisponibilidade do NO, 60 minutos após as sessões.(20)

Ainda avaliando de maneira aguda a redução da pressão arterial e sua possível ligação com o aumento da biodisponibilidade do NO, Orsano et al., (2018) utilizaram o treinamento resistido tradicional e o treinamento resistido em alta velocidade de execução. Ambos os grupos realizaram 3 séries de 10 repetições apenas alterando a velocidade de execução por 10 exercícios diferentes e observaram que não houve diferença significativa na PAS e PAD de maneira aguda (até 30 minutos após a realização dos exercícios). Já o NO aumentou sua biodisponibilidade de maneira mais acentuada no treinamento resistido de alta velocidade (50 para 200 μM) em comparação ao treinamento resistido tradicional (50 para 100 μM).

O acompanhamento da amostra por períodos mais longos, variando entre 6 e 12 semanas, foram feitas em estudos utilizando exercícios aeróbicos. Os exercícios aeróbicos de alta intensidade (HIIT), obtiveram uma correlação negativa entre a alteração da endotelina1 plasmática e alteração da apelina plasmática e NOS, indicando que, ao aumentar os níveis plasmáticos de apelina e NOx, o HIIT pode ser eficaz na redução da pressão arterial. No grupo HIIT a PAS reduziu de 130mmHg \pm 6.71 para 127mmHg \pm 6.35; e PAD reduziu de 82.33mmHg \pm 3.71 para 80.20mmHg \pm 3.60 e o aumento da biodisponibilidade do NOx foi de 19.49 μM \pm 1.93 para 46.63 μM \pm 7.39 no grupo exercício.(13) Sendo que, quando utilizado o cicloergometro a 20w em um treino de alta intensidade, Nyberg et al., 2012 observaram que houve um aumento de 30% na biodisponibilidade do NOS quando comparado ao período pré treinamento, o qual durou 8 semanas. Além do aumento da biodisponibilidade do NOS houve uma diminuição ($P < 0,05$) da pressão arterial sistólica em 9mmHg e diastólica em 12mmHg durante o repouso em indivíduos com hipertensão essencial.(12)

Foram também utilizados para avaliação da dinâmica da pressão arterial de maneira crônica, exercícios aeróbicos de baixa e média intensidade. Turky et al.

(2012) ao avaliarem o efeito da caminhada com intensidade correspondente a 60 a 75% da FCmax, por um período de dois meses, constataram que o nível de NO aumentou 30,4% e a pressão arterial sistólica diminuiu 16,2% (SBP 148mmHg para 124mmHg). A pressão arterial diastólica diminuiu 9,5% (94mmHg para 85mmHg) e o índice de massa corporal diminuiu 6%.(14). Higashi et al. (1999) observaram em uma intensidade ainda mais baixa (50% Fcmax), por um período de 12 semanas, que ao realizar caminhadas de 5 a 7 vezes por semana, reduziu significativamente a pressão arterial sistólica em 7 mmHg e a pressão arterial diastólica em 4 mmHg. A biodisponibilidade do NO pós exercício foi maior que a pré-exercício, porém não significante (NOx, 24.6 µM para 26.1 µM). (16)

Ainda utilizando exercícios aeróbicos de baixa e média intensidade, Zaros et al. (2009) relataram que ao realizar exercícios aeróbicos com 50% da FCmax de repouso, durante 6 meses, obtiveram uma redução significativa nos valores da pressão arterial sistólica e diastólica (141/90 mmHg para 123/80 mmHg) após o treinamento, que foi acompanhado por um aumento acentuado dos níveis de NOx (basal: 10 +/- 0,9; ET: 16 +/- 2). (21) Já quando se utilizou exercícios no meio aquático com características aeróbicas, por 12 semanas, obtiveram uma redução significativa de PAS (163.2±3.5 para 130.4±2.5) e PAD (95.1±1.6 para 80.6±1.9) além de correlação entre o aumento da biodisponibilidade do NO com a redução da PA.(22)

Discussão

O objetivo desta revisão sistemática foi analisar evidências em ensaios clínicos randomizados, que avaliaram se o aumento da biodisponibilidade do óxido nítrico pós-exercício possui relação com a hipotensão arterial em indivíduos hipertensos. Os resultados mostraram que houve correlação positiva entre a redução da pressão arterial associada ao aumento da biodisponibilidade do óxido nítrico pós-atividade física. Essa correlação parece ocorrer, pois o treinamento físico aumenta a liberação de NO do endotélio que atua como um vasodilatador potencializando o fluxo sanguíneo e diminuindo a pressão arterial. (23)

A influência do exercício e do óxido nítrico na hipertensão

A população hipertensa parece possuir características diferentes com relação à capacidade de funcionamento do endotélio, possuindo alterações que influenciam negativamente no fluxo sanguíneo.(12) Segundo *Michael Nyberg et al., 2012*, indivíduos com hipertensão possuem respostas ao exercício diferente dos normotensos quanto ao fluxo sanguíneo, essa alteração não está associada a uma capacidade reduzida dos sistemas NO e prostanoídes e sim a uma alteração do endotélio. (12) Indivíduos hipertensos possuem diminuição da biodisponibilidade do óxido nítrico secundário ao aumento da produção exagerada de espécie reativa ao oxigênio (ROS).(24)

A HAS pode ser um fator que influencie negativamente a produção de NO secundário a disfunção endotelial.(25) Esta alteração da capacidade do endotélio em produzir NO em hipertensos, pode estar associada ao aumento do estresse oxidativo, o qual é considerado principal mecanismo envolvido na patogênese da disfunção endotelial. (25) A redução da biodisponibilidade do NO, ocorre através da alteração do seu metabolismo, este, originado da inativação, degradação ou presença de inibidores do NO, evidenciando relação com o estresse oxidativo e diminuição da biodisponibilidade de NO. O resultado é maior vasoconstrição, justificando a elevação da PA, mecanismo este representado na figura 1 (26)

Estes achados, conflituam com os achados do estudo de *Michael Nyberg et al (2012)* que avaliaram um grupo de hipertensos e um grupo de normotensos, permitindo inferir que os hipertensos possuíam menor fluxo sanguíneo na perna antes de realizar exercícios em cicloergometro. Porém, essa redução do fluxo sanguíneo não estava associada a uma capacidade reduzida dos vasodilatadores como o NO, mas sugerem que a redução da pressão arterial no presente estudo, foi associada a um mudança induzida pelo treinamento no efeito tônico do NO no tônus vascular.(12)

Segundo os autores dos estudos selecionados nesta revisão, (13–15,17,18,20,22) os tipos de exercícios, sejam resistidos ou aeróbicos, além do tempo de execução da atividade física, mais longos ou curtos, podem promover

melhora na função endotelial, favorecendo o aumento da biodisponibilidade do NO e possível redução da pressão arterial em hipertensos.(27)

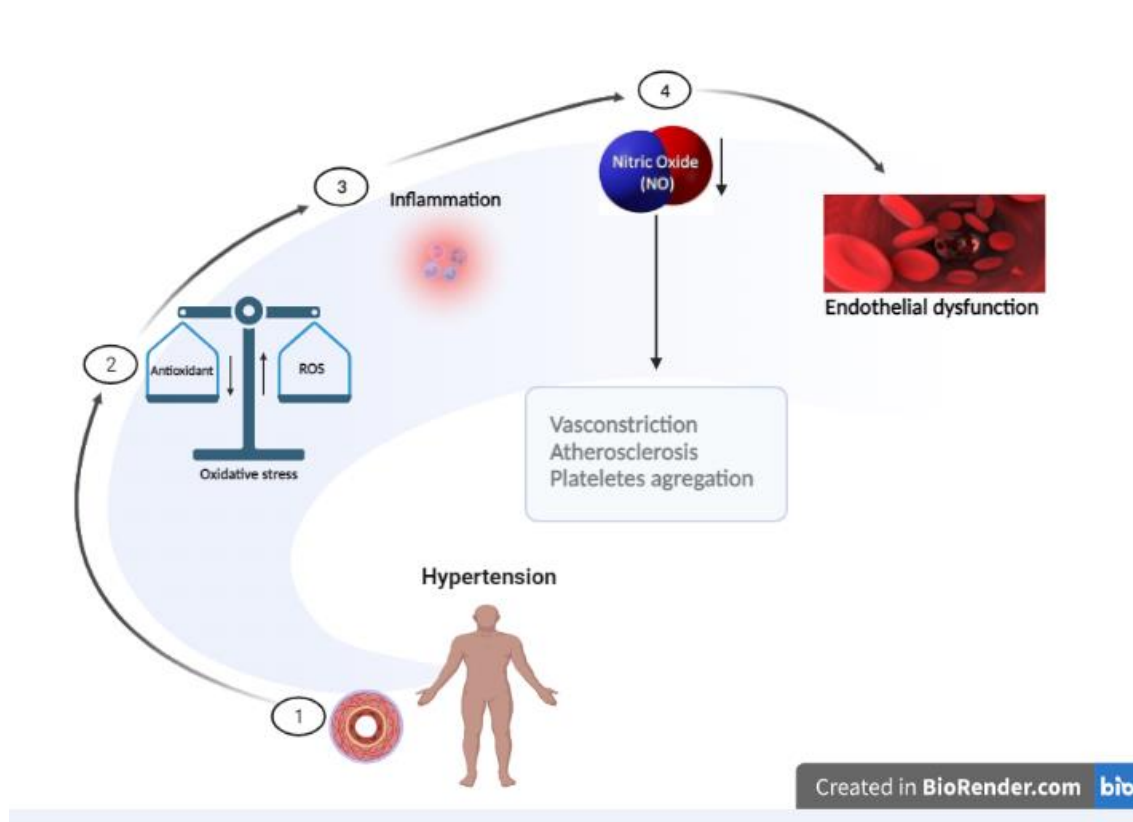


Figura 1. A hipertensão favorece o desbalanço entre substâncias antioxidantes e oxidantes como as espécies reativas ao oxigênio, causando o estresse oxidativo. Esse evento irá ocasionar inflamação no endotélio, reduzindo a biodisponibilidade de óxido nítrico em hipertensos, situação na qual favorecerá a aterosclerose e a vasoconstrição. Essa cascata poderá ocasionar uma disfunção. 1- Endotélio, 2- Balança representando o desequilíbrio entre substâncias antioxidantes e oxidantes. 3- Inflamação originada das substâncias oxidantes. 4- Redução da biodisponibilidade do NO, favorecendo vasoconstrição, aterosclerose e agregação plaquetária processo no qual ocasionará uma disfunção endotelial.

O mecanismo que parece ser responsável por favorecer o aumento da biodisponibilidade do NO em hipertensos, durante e após a atividade física, é o estresse de cisalhamento ou “Shear stress”(13–15,17,18). Esse mecanismo ocorre devido a força de atrito gerada pelo fluxo sanguíneo, secundário a uma atividade que demande maior fluxo de sangue. (28). A partir do referido aumento do fluxo sanguíneo, irá ocorrer uma cascata de eventos onde irão ativar o óxido nítrico sintase endotelial, o qual estimulará a produção de NO que se difundirá rapidamente das células endoteliais para as células musculares lisas do vaso sanguíneo, como demonstrado na Figura 2 (29)

Estudo anterior demonstrou que o estímulo do “*shear stress*” é responsável por adaptações vasculares, favorecendo a funcionalidade da artéria e o remodelamento em função do exercício.(30). Os achados reforçam o resultado desta revisão, onde o exercício foi responsável por promover redução da PA secundário dentre outras variáveis ao aumento da biodisponibilidade do NO em indivíduos hipertensos, os quais parecem possuir alterações vasculares significativas que podem alterar a produção de substâncias vasodilatadoras e do NO. (13–15,17,18)

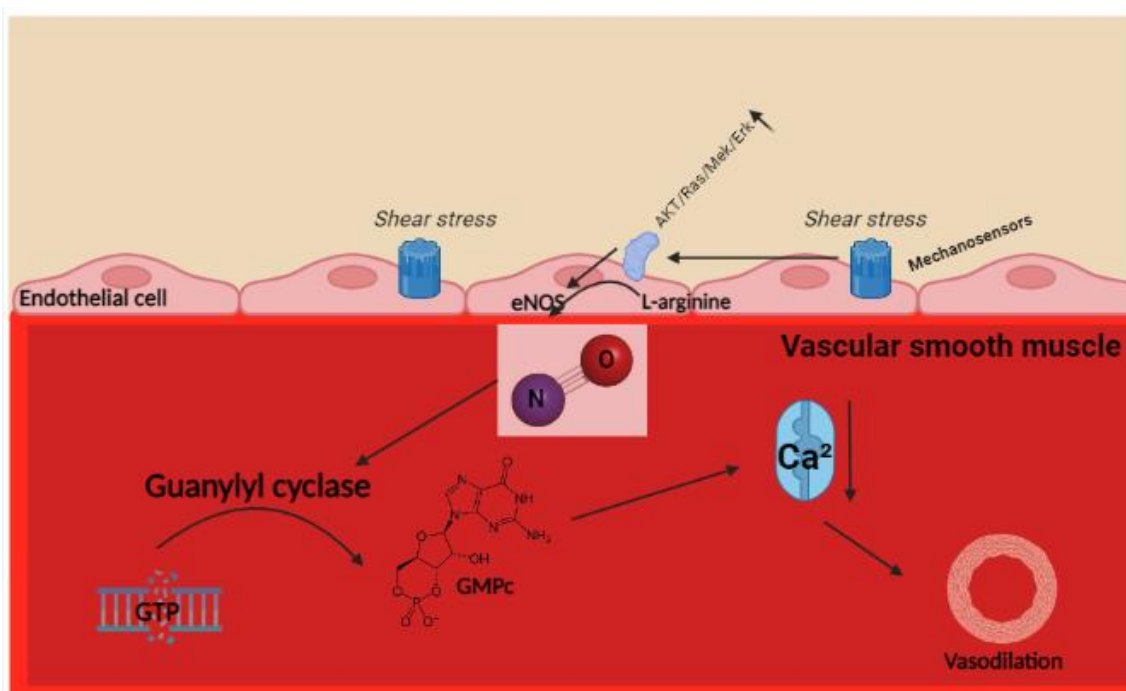


Figura 2. O exercício físico estimula o aumento do fluxo sanguíneo nos vasos, resultando no mecanismo “*shear stress*”, o qual irá favorecer o aumento da biodisponibilidade do NO. Em seguida, serão ativadas as proteínas da membrana através dos mecanorreceptores, que irão fosforilar o óxido nítrico sintase (eNOS). O NO produzido migrará para célula muscular lisa, formando o GMPc que terá a função de reduzir o cálcio intracelular, toda esta cascata de eventos resultará na diminuição da resistência vascular periférica a partir do relaxamento do músculo liso vascular.

O aumento da biodisponibilidade do NO, melhora a função vascular e favorece a redução da PA, além de indicar ser dependente do tempo de execução da atividade.(23). O exercício físico irá favorecer a síntese do NO por meio de mecanismos químicos, que irão interagir, como a acetilcolina e a bradicinina com os receptores das células endoteliais. (31) O resultado do estímulo físico sobre as paredes vasculares ocasiona uma maior liberação do óxido nítrico no vaso

sanguíneo. (31) Hipertensos parecem se beneficiar quando são realizadas séries de exercícios físicos com maiores volumes e intensidades quando correlacionado ao NO, esteve evento é resultado de uma maior duração do estímulo oriundo do mecanismo do *shear stress*.

No estudo de Yan., et al 2020 foi demonstrado ao comparar volumes diferentes de estímulos aeróbicos e observar que maior volume obteve melhores resultados quanto ao aumento da biodisponibilidade do NO e redução da PA. No estudo de Santana et al., 2013 o estímulo de maior intensidade obteve resultados mais expressivos no aumento da biodisponibilidade do NO e na redução da PA. (15,17). Em um estudo anterior, foi relatada um resultado diferente quanto a intensidade e duração do exercício. O exercício aeróbico, executado em intensidade média e curta duração, obtiveram resultados positivos para diminuição da PA, associada ao aumento do NO.(32)

Os achados na literatura correlacionando o “shear stress” com o aumento do fluxo de sangue, corroboram com os resultados encontrados neste estudo.(12,13,15–17,19,20,33). Tinkken et al., 2009, realizaram avaliações agudas e crônicas do fluxo de sangue a partir do “shear stress”, proporcionado pela realização de exercício de prensão manual (34). Foi identificado que 30 minutos de execução da atividade, geram alterações no fluxo de sangue, os quais são abolidos caso não ocorra o estresse de cisalhamento.(30) Além do que 8 semanas de treinamento geraram uma mudança tempo dependente na remodelação dos vasos .(30)

O aumento da produção de NO parece estar intimamente ligada ao exercício físico, independe da sua modalidade, seja exercício com características aeróbicas ou de treinamento resistido, favorecem ao estresse de cisalhamento e conseqüentemente ao aumento da biodisponibilidade do NO. (12–15,17,18,20–22). A duração e intensidade do exercício demonstram ser variáveis que influenciam na magnitude do aumento da produção de NO. (15,17). Já é consenso na literatura que o exercício aeróbico possui maior efeito na redução da PA quando comparado ao exercício resistido em hipertensos, sendo que, o NO pode ser um dos fatores que contribuem para redução da pressão arterial. A execução do exercício físico por períodos mais prolongados, favorece uma maior

duração do estresse de cisalhamento, resultando em um aumento mais expressivo na biodisponibilidade do NO do que em atividades de curta duração.(1-4,7,8)

Conclusão

O aumento da biodisponibilidade de oxido nítrico, que ocorre através do exercício físico aeróbico e resistido, tanto de maneira aguda como crônica, foi positivamente associado com a redução da pressão arterial em hipertensos. O exercício físico pode ser uma ferramenta de intervenção de fácil acesso e com bons prognósticos para hipertensos, também podendo ser utilizado como prevenção e controle da pressão arterial.

Referências

1. Stanaway JD, Afshin A, Gakidou E, Lim SS, Abate D, Abate KH, et al. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks for 195 countries and territories, 1990-2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Stu. *Lancet*. 2018;392(10159):1923–94.
2. Mills KT, Bundy JD, Kelly TN, Reed J, Kearney P, Reynolds K, et al. Global disparities of hypertension prevalence and Control: A systematic analysis of population-based studies from 90 countries. *Physiol Behav*. 2017;176(3):139–48.
3. Vasan RS, Beiser A, Seshadri S, Larson MG, Kannel WB, D'Agostino RB, et al. Residual lifetime risk for developing hypertension in middle-aged women and men: The Framingham Heart Study. *J Am Med Assoc*. 2002;287(8):1003–10.
4. Hypertension: Physiology and Pathophysiology John E. Hall,*1 Joey P. Granger,1 Jussara M. do Carmo,1 Alexandre A. da Silva,1 John Dubinion,1

Eric George,¹ Shereen Hamza,¹ Joshua Speed,¹ and Michael E. Hall²⁵.
Cornelissen VA, Smart NA. Exercise training for blood pressure: a
systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc.* 2013;2(1):1–9.

5. Cornelissen VA, Smart NA. Exercise training for blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc.* 2013;2(1):1–9.
6. Boeno FP, Ramis TR, Munhoz S V., Farinha JB, Moritz CEJ, Leal-Menezes R, et al. Effect of aerobic and resistance exercise training on inflammation, endothelial function and ambulatory blood pressure in middle-aged hypertensive patients. *J Hypertens.* 2020;38(12):2501–9.
7. Goessler K, Polito M, Cornelissen VA. Effect of exercise training on the renin-angiotensin-aldosterone system in healthy individuals: A systematic review and meta-analysis. *Hypertens Res.* 2016;39(3):119–26.
8. Eicher JD, Maresh CM, Tsongalis GJ, Thompson PD, Pescatello LS. The additive blood pressure lowering effects of exercise intensity on post-exercise hypotension. *Am Heart J [Internet].* 2010;160(3):513–20. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2010.06.005>
9. Ruivo JA, Alcântara P. Hypertension and exercise. *Rev Port Cardiol.* 2012;31(2):151–8.
10. Chrysant SG. Current evidence on the hemodynamic and blood pressure effects of isometric exercise in normotensive and hypertensive persons. *J Clin Hypertens.* 2010;12(9):721–6.
11. Konukoglu D, Uzun H. Endothelial Dysfunction and Hypertension. In 2016. p. 511–40. Available from: http://link.springer.com/10.1007/5584_2016_90
12. Nyberg M, Jensen LG, Thaning P, Hellsten Y, Mortensen SP. Role of nitric oxide and prostanoids in the regulation of leg blood flow and blood pressure in humans with essential hypertension: Effect of high-intensity aerobic training. *J Physiol.* 2012 Mar;590(6):1481–94.
13. Izadi MR, Ghardashi Afousi A, Asvadi Fard M, Babae Bigi MA. High-intensity interval training lowers blood pressure and improves apelin and

- NOx plasma levels in older treated hypertensive individuals. *J Physiol Biochem.* 2018 Feb 1;74(1):47–55.
14. Turkey K, Elnahas N, Oruch R. Effects of Exercise Training on Postmenopausal Hypertension: Implications on Nitric Oxide Levels.
 15. Yan Y, Wang Z, Wang Y, Li X. Effects of acute moderate-intensity exercise at different duration on blood pressure and endothelial function in young male patients with stage 1 hypertension. *Clin Exp Hypertens.* 2021;43(8):691–8.
 16. Higashi Y, Sasaki S, Kurisu S, Yoshimizu A, Sasaki N, Matsuura H, et al. Regular Aerobic Exercise Augments Endothelium-Dependent Vascular Relaxation in Normotensive As Well As Hypertensive Subjects Role of Endothelium-Derived Nitric Oxide [Internet]. 1999. Available from: <http://www.circulationaha.org>
 17. Santana HAP, Moreira SR, Asano RY, Sales MM, Córdova C, Campbell CSG, et al. Exercise intensity modulates nitric oxide and blood pressure responses in hypertensive older women. *Aging Clin Exp Res.* 2013 Apr;25(1):43–8.
 18. Olher RR, Rosa TS, Souza LHR, Oliveira JF, Soares BRA, Ribeiro TBA, et al. Isometric Exercise with Large Muscle Mass Improves Redox Balance and Blood Pressure in Hypertensive Adults. *Med Sci Sports Exerc.* 2020 May 1;52(5):1187–95.
 19. Orsano VSM, de Moraes WMAM, de Sousa NMF, de Moura FC, Tibana RA, Silva A de O, et al. Comparison of the acute effects of traditional versus high velocity resistance training on metabolic, cardiovascular, and psychophysiological responses in elderly hypertensive women. *Clin Interv Aging.* 2018;13:1331–40.
 20. Coelho-Júnior HJ, Irigoyen MC, Aguiar SDS, Gonçalves IDO, Câmara NOS, Cenedeze MA, et al. Acute effects of power and resistance exercises on hemodynamic measurements of older women. *Clin Interv Aging.* 2017;12:1103–14.

21. Zaros PR, Pires CEMR, Bacci M, Moraes C, Zanesco A. Effect of 6-months of physical exercise on the nitrate/nitrite levels in hypertensive postmenopausal women. *BMC Womens Health*. 2009;9:1–5.
22. de Barros Cruz LG, Bocchi EA, Grassi G, Guimaraes GV. Neurohumoral and endothelial responses to heated water-based exercise in resistant hypertensive patients. *Circ J*. 2017;81(3):339–45.
23. De Meirelles LR, Mendes-Ribeiro AC, Mendes MAP, Da Silva MNSB, John Clive Ellory JC, Mann GE, et al. Chronic exercise reduces platelet activation in hypertension: Upregulation of the L-arginine-nitric oxide pathway. *Scand J Med Sci Sport*. 2009;19(1):67–74.
24. Cai H, Harrison DG. The Role of Oxidant Stress. 2000;840–4.
25. González J. Essential hypertension and oxidative stress: New insights. *World J Cardiol*. 2014;6(6):353.
26. Touyz RM. Reactive oxygen species, vascular oxidative stress, and redox signaling in hypertension: What is the clinical significance? *Hypertension*. 2004;44(3):248–52.
27. Carpio-Rivera E, Moncada-Jiménez J, Salazar-Rojas W, Solera-Herrera A. Acute effects of exercise on blood pressure: A meta-analytic investigation. *Arq Bras Cardiol*. 2016;106(5):422–33.
28. Ballermann BJ, Dardik A, Eng E, Liu A. Shear stress and the endothelium. *Kidney Int Suppl*. 1998;54(67):100–8.
29. Chien S. Mechanotransduction and endothelial cell homeostasis: The wisdom of the cell. *Am J Physiol - Hear Circ Physiol*. 2007;292(3).
30. Tinken TM, Thijssen DHJ, Hopkins N, Black MA, Dawson EA, Minson CT, et al. Impact of shear rate modulation on vascular function in humans. *Hypertension*. 2009;54(2):278–85.
31. Tsukiyama Y, Ito T, Nagaoka K, Eguchi E, Ogino K. Effects of exercise training on nitric oxide , blood pressure and antioxidant enzymes. 2017;60(3):180–6.

32. Kingwell BA. BRIEF REVIEW NITRIC OXIDE AS A METABOLIC REGULATOR DURING EXERCISE : 2000;(July 1999):239–50.
33. Tomeleri CM, Marcori AJ, Ribeiro AS, Gerage AM, Padilha CDS, Schiavoni D, et al. Chronic Blood Pressure Reductions and Increments in Plasma Nitric Oxide Bioavailability. *Int J Sports Med.* 2017;38(4):290–9.
34. Tinken TM, Thijssen DHJ, Hopkins N, Dawson EA, Cable NT, Green DJ. Shear stress mediates endothelial adaptations to exercise training in humans. *Hypertension.* 2010;55(2):312–8.