

EFEITOS VASCULARES DO TREINAMENTO FÍSICO

VASCULAR EFFECTS OF PHYSICAL TRAINING

RESUMO

Sandra Lia Amaral^{1,2}
Danyelle S Miotto^{1,2}
Vinícius Ferreira de Paula^{1,2}
Lidieli Pazin Tardelli^{1,2}
Alison Pires de
Oliveira Lara¹
Diego D Santos³

1. Faculdade de Ciências,
Universidade Estadual Paulista –
UNESP, Departamento de Educação
Física. Campus de Bauru, SP, Brasil.
2. Universidade Federal de São
Carlos - UFScar/UNESP, Programa
Interinstitucional de Pós-Graduação
em Ciências Fisiológicas. São Carlos,
SP, Brasil.
3. Faculdade de Ciências,
Universidade Estadual Paulista –
UNESP, Departamento de Ciências
Biológicas Campus de Bauru,
SP, Brasil.

Correspondência:
Sandra Lia do Amaral Cardoso,
Departamento de Educação Física,
Faculdade de Ciências, Universidade
Estadual Paulista – UNESP,
Av. Eng Luis Edmundo Carrijo Coube,
14-01, CEP 17033-360, Bauru, SP,
Brasil. amaral.cardoso@unesp.br

Recebido em 10/09/2019,
Aceito em 15/10/2019

A finalidade do sistema cardiovascular é manter uma perfusão adequada e, para tanto, conta com uma bomba eficiente (coração) e um sistema de condução apropriado, representado pelos vasos arteriais e venosos. Este artigo visa abordar os diferentes ajustes funcionais e estruturais decorrentes do treinamento físico no sistema vascular, que contribuem principalmente para melhorar a capacidade física dos indivíduos. Para tanto, o sistema conta com vários mecanismos, dentre eles neurais, hormonais e locais, que podem ser avaliados por meio de diferentes técnicas, tanto *in vivo* quanto *in vitro*. Após um período de treinamento físico, tem-se evidenciado uma melhor inter-relação entre sistema neural e local, promovendo menor atividade nervosa simpática acompanhada por simpátólise mais pronunciada. Além disso, o treinamento físico melhora a reatividade vascular de artérias, por melhorar a biodisponibilidade de óxido nítrico. Na parede vascular, o treinamento melhora o equilíbrio entre os componentes da matriz extracelular, favorecendo a redução da rigidez arterial em grandes artérias e a redução da razão parede-luz em arteríolas da musculatura locomotora e não locomotora, o que contribui para melhor distensibilidade dos vasos e redução da resistência periférica total, principalmente em casos patológicos. Por fim, o treinamento físico favorece a angiogênese na microcirculação, que contribui significativamente para nutrição tecidual.

Descritores: Exercício; Artérias; Angiogênese Patológica; Rigidez Vascular.

ABSTRACT

The purpose of the cardiovascular system is to maintain complete perfusion and, to this end, it has an efficient pump (the heart) and an appropriate conduction system, represented by arterial and venous vessels. This article addresses the different functional and structural adjustments resulting from physical training in the vascular system, which contribute mainly to improve the physical capacity of individuals. Therefore, the system has several mechanisms, including neural, hormonal and local mechanisms, which may be evaluated by different techniques, both in vivo and in vitro. After a period of physical training, a better interrelationship between neural and local systems has been evidenced, promoting less sympathetic nervous activity accompanied by more pronounced sympatholysis. In addition, physical training improves vascular reactivity of arteries by improving nitric oxide bioavailability. In the vascular wall, training improves balance between extracellular matrix components, favoring reduced stiffness of the large arteries and reduced wall-to-lumen ratio in locomotor and non-locomotor muscle arterioles, which contributes to improving vessel distensibility and total peripheral resistance, especially in pathological cases. Finally, physical training favors microcirculatory angiogenesis, which contributes significantly to tissue nutrition.

Keywords: Exercise; Arteries; Pathological Angiogenesis; Vascular Stiffness

EFEITOS DO TREINAMENTO FÍSICO SOBRE OS MECANISMOS QUE CONTROLAM A ESTRUTURA E FUNCIONAMENTO DOS VASOS

A finalidade do sistema cardiovascular é manter uma perfusão adequada levando a cada célula do organismo todos os nutrientes básicos e removendo os produtos do metabolismo. Para tanto, o sistema conta com uma bomba eficiente (coração) e um sistema de condução apropriado, representado pelos vasos arteriais e venosos. É de extrema

importância que este sistema esteja preparado para atender as diferentes demandas impostas ao organismo, tanto em repouso como em exercício.

Os vasos sanguíneos são compostos por três respectivas camadas: túnica adventícia, túnica média e túnica íntima. Além destas três camadas bem definidas, os vasos são envoltos por um tecido adiposo perivasculoso (PVAT). A túnica adventícia, mais externa é composta principalmente por tecido conjuntivo e geralmente está associada ao PVAT. Por outro lado, a túnica média é constituída por musculatura lisa e tecido

conjuntivo, enquanto o endotélio, camada interna luminal dos vasos sanguíneos, é constituída principalmente por células endoteliais. Para que haja um equilíbrio entre as funções de contratilidade e relaxamento dos vasos, o sistema conta com vários mecanismos, dentre eles neuro-hormonais e locais, que podem ser avaliados por meio de diferentes técnicas, tanto *in vivo* como *in vitro*. Este artigo visa abordar os diferentes ajustes funcionais e estruturais decorrentes do treinamento físico (TF) no sistema vascular, que contribuem principalmente para melhorar a capacidade física dos indivíduos.

Durante o exercício físico, ocorrem alterações hemodinâmicas, como o aumento do fluxo sanguíneo muscular,¹ no intuito de oferecer ao músculo em atividade as suas demandas metabólicas. Tanto o exercício agudo quanto o TF modulam os vasos sanguíneos por meio de variados mecanismos, dentre eles o neural.

Basicamente, o exercício agudo determina maior ativação do sistema nervoso simpático, por meio do aumento da liberação de neurotransmissores de terminações nervosas que se ligam a receptores pós-sinápticos da musculatura lisa de vasos de resistência, promovendo vasoconstrição periférica. Esta vasoconstrição derivada do aumento da atividade simpática é de extrema importância para cessar parte do fluxo sanguíneo para tecidos que não estão se exercitando e aumentar a perfusão dos músculos em atividade.^{1,2}

Apesar da vasoconstrição periférica, os vasos do tecido muscular esquelético em contração durante o exercício dilatam-se por meio de mecanismos metabólicos locais que inibem a atividade simpática. Tal processo é conhecido como simpátólise funcional.² O endotélio vascular e/ou o músculo esquelético, em resposta à contração, liberam moléculas que inibem a liberação de neurotransmissores ou bloqueiam receptores pós-sinápticos. Entre essas moléculas, a mais evidente é o óxido nítrico (NO), a qual possui efeito vasodilatador.² Fica evidente um papel de inter-relação entre fatores neurais e locais no controle da vasculatura em situações de maior demanda energética e que necessite de maior fluxo sanguíneo.

Tem sido demonstrado que o exercício físico crônico, ou treinamento físico, é capaz de diminuir a atividade simpática para os vasos e a resistência vascular,^{3,4} particularmente em condições com atividade simpática elevada. Além de reduzir a atividade nervosa simpática para os vasos, o treinamento aeróbio pode aumentar a vasodilatação mediada por endotélio em ratos.⁵ Uma vez que a simpátólise funcional pode estar diminuída com a idade, o estilo de vida ativo pode preservar esta função. Neste sentido, adultos de 60 anos de idade que realizaram treinamento aeróbio por três meses apresentaram aumento da biodisponibilidade de NO, que pode contribuir com a simpátólise funcional nos vasos de músculos em atividade.⁶

A redução da concentração plasmática de NA, que é um indicativo indireto da redução da atividade nervosa simpática, também é um parâmetro que pode ser constatado após TF.³ Outra forma de avaliar indiretamente a atividade nervosa simpática é por meio da quantidade de expressão da enzima tirosina hidroxilase nas arteríolas, pela técnica de imunorreatividade. Neste sentido, Burgi et al. demonstraram diminuição da enzima tirosina hidroxilase em arteríolas do músculo gastrocnêmio de ratos treinados aerobiamente.³

Também tem sido demonstrado que o sistema renina angiotensina (SRA) tem um importante papel na homeostase vascular determinando vasoconstrição ou vasodilatação, dependendo do equilíbrio entre seu eixo vasoconstritor (Angiotensina II) e vasodilatador (Angiotensina 1-7) e os efeitos do exercício físico neste sistema estão sendo amplamente estudados.⁷ Neste sentido, alguns estudos vêm avaliando o papel do treinamento físico na regulação do SRA em diferentes órgãos, incluindo o SRA cerebral.^{7,8} No entanto, poucos autores avaliaram o papel do SRA no controle vascular após TF. Neste sentido, alguns pesquisadores vêm demonstrando que o TF aeróbio determina redução significativa em ambos os eixos do SRA nos vasos, facilitando a vasodilatação e, principalmente, se opõe à hiperatividade do eixo vasoconstritor nos rins.⁸

O endotélio vascular tem como funcionalidade produzir substâncias vasodilatadoras, tais como o óxido nítrico (NO), prostaciclina e fator hiperpolarizante derivado do endotélio (EDHF); substâncias vasoconstritoras, como prostaglandina H₂ (PGH₂), a tromboxana A₂, a angiotensina II (Ang II), a endotelina-1 (ET1) e espécies reativas de oxigênio (EROs). O equilíbrio entre essas substâncias produzidas, associadas com alterações nas quantidades de O₂, H⁺ e K⁺, permite um melhor controle da distensibilidade dos vasos em várias situações, com demandas metabólicas diferentes.

Agudamente, uma sessão de exercício promove aumento da produção de NO, induzido pelo aumento da tensão de cisalhamento (*shear stress*) que pode ser direcionado para a musculatura lisa e controlar a vasodilatação.

A angiogênese na musculatura esquelética é um dos ajustes locais mais conhecidos do exercício físico crônico, tanto aeróbio como resistido. O exercício aumenta o uso da musculatura esquelética e cria um desbalanço entre os metabólitos requeridos e a capacidade de perfusão tecidual. Como resultado, ocorre o crescimento de novos vasos para satisfazer as necessidades teciduais.⁹ A indução da angiogênese no músculo esquelético pelo exercício tem sido amplamente descrita,¹⁰⁻¹³ e existem numerosos fatores de crescimento, hormônios e outros fatores que podem estar envolvidos nesta resposta.

Durante as sessões de exercício físico, tanto a redução da pressão parcial de oxigênio como o *shear stress* (tensão de cisalhamento) atuam como estímulos para as células endoteliais liberarem o fator de transcrição induzível por hipóxia (HIF-1 α). O HIF-1 α , por sua vez, aumenta a expressão do fator de crescimento derivado do endotélio (VEGF), o qual é o mais potente fator angiogênico endógeno e mais específico já identificado.⁹ O VEGF funciona como um mitogênico direto, a partir de sua ligação com receptores específicos que promovem uma maior permeabilidade vascular, fazendo com que as proteínas plasmáticas, a fibrina e o fluido sanguíneo extravasem. Este processo aumenta a migração das células endoteliais para o local de brotamento dando origem a formação de novos capilares, fazendo com que ele seja um candidato ideal como regulador da angiogênese, tanto em situações fisiológicas ou patológicas. Além do HIF-1 α , outros fatores também têm sido implicados na indução do VEGF, tais como adenosina, citocinas, óxido nítrico, entre outros.⁹ Além do VEGF, tem sido destacado também como efeito de treinamento físico, um aumento na expressão de receptores de VEGF (VEGFR-2), prevenção da redução da

enzima óxido nítrico sintase endotelial (eNOS) e da proteína anti-apoptótica Bcl-2, bem como a prevenção do aumento da proteína apoptótica Bad.^{13,14}

Embora o sistema renina angiotensina (SRA) tenha papel fundamental na regulação da pressão arterial e do volume dos fluidos corporais, a angiotensina II (Ang II) tem sido implicada na indução de fatores de crescimento, entre eles o VEGF.⁹ De fato, o envolvimento da Ang II no crescimento de vasos havia sido demonstrado anteriormente, uma vez que a inibição da via da Ang II levava a uma degeneração vascular e rarefação.¹⁵ Trabalhos de nosso grupo demonstraram que o SRA tem papel fundamental tanto para o aumento da expressão do VEGF como para a capilarização, uma vez que o bloqueio farmacológico ou genético deste sistema impede a angiogênese na musculatura esquelética, induzida pelo treinamento físico.^{16,17}

Tem sido demonstrado também que o *shear stress* regula a expressão de miRNAs nas células endoteliais, podendo esses miRNAs estar especificamente relacionados à angiogênese e à apoptose, auxiliando na prevenção da rarefação.¹⁸ Dessa forma, ratos espontaneamente hipertensos (SHR) que foram submetidos a 10 semanas de treinamento físico de natação apresentaram atenuação do aumento dos miRNAs-16,-21 e atenuação da diminuição do miRNA-126, que foram diretamente relacionados com a manutenção dos níveis de VEGF, eNOS e Bcl-2 e com a prevenção da rarefação.^{13,18} Vale ressaltar que os animais SHR sedentários apresentavam inicialmente aumento dos miRNAs-16,-21 e redução do miRNA-126.

O aumento da expressão de enzimas antioxidantes minimiza o estresse oxidativo do endotélio vascular de animais que praticaram TF e, portanto, pode ser considerado também um importante mecanismo de regulação vascular local que está intimamente associada a melhora da microcirculação.^{14,19}

PAPEL DO TREINAMENTO FÍSICO NO CONTROLE DO TÔNUS VASCULAR REALIZADO PELO ENDOTÉLIO: ESTUDOS IN VITRO

O endotélio é um órgão endócrino e parácrino que desempenha um papel importante na regulação vascular, uma vez que libera substâncias que modulam a contratilidade. Como já dito anteriormente, os principais fatores relaxantes derivados do endotélio são o óxido nítrico (NO), o fator hiperpolarizante derivado do endotélio (EDHF) e as prostaciclina. Em contrapartida, os principais fatores contráteis são as prostaglandinas H₂ (PGH₂), a tromboxana A₂, angiotensina II (ANG II), endotelina-1 (ET-1) e os ânions superóxidos ou espécies reativas de oxigênio (ROS).²⁰

Mais recentemente, foi descoberto um novo mediador endócrino no controle do tônus vascular, que se localiza ao redor do vaso e foi denominado como tecido perivascular (PVAT). Evidências mostram que o PVAT possa modular a resposta inflamatória vascular, a reatividade vascular e a proliferação de células da musculatura lisa vascular, bem como ser responsável pela liberação de várias substâncias, tais como: adipocinas pró-inflamatórias, anti-inflamatórias citocinas, quimiocinas, moléculas gasosas²¹ e peptídeos do sistema renina- angiotensina.²² Atualmente o PVAT vem sendo

alvo de várias pesquisas e tem sido demonstrado que sua função principal é atuar como fator anti-contrátil nos vasos arteriais.^{23,24} Tem sido sugerido que sua presença, bem como sua qualidade, possa ter várias implicações na fisiopatologia da doença cardiovascular.²¹

Já é bem descrito na literatura os benefícios do exercício físico aeróbio para prevenir a disfunção endotelial,^{23,24} a qual é caracterizada por alterações do relaxamento do vaso mediados, principalmente, por uma diminuição da biodisponibilidade de NO. Neste sentido, tem sido demonstrado que ratos treinados apresentam aumento da biodisponibilidade de NO, que foi responsável por restaurar a função de relaxamento independente do endotélio nas artérias coronarianas.²⁴ Da mesma forma, foi demonstrado que o treinamento físico prévio foi eficaz em reverter o comprometimento, induzido por dieta hipercalórica, do relaxamento de artérias aórtica e mesentérica e, esta resposta foi associada a maior expressão da enzima superóxido dismutase (SOD-1).²³

Outro fator muito importante da regulação do tônus vascular é o sistema renina angiotensina (SRA). O aumento desse sistema tem sido constantemente associado a patologias cardiovasculares, como a insuficiência cardíaca congestiva (ICC), principalmente pela redução da concentração da enzima de conversão de angiotensina II (ECA2) e elevação da concentração da angiotensina II (Ang II) que determina uma potente vasoconstrição. Tem sido demonstrado que o TF aeróbio pode promover um melhor balanço entre Ang II e Ang (1-7) e, conseqüentemente, melhorar a função vascular de animais com ICC.²⁵

Uma vez que as características eletrofisiológicas e bioquímicas de células do músculo liso podem representar um importante papel no controle do tônus vascular, tem sido sugerido que a melhora do relaxamento induzido pelo treinamento físico possa estar associada com melhor balanço iônico e atividades de canais de membrana. Neste sentido tem sido demonstrado que o relaxamento em artérias mesentéricas, observado após TF, possa estar associado com maior ativação do canal de Ca⁺⁺ ativado por K⁺ (BK_{Ca++}), o qual é um importante controlador do tônus vascular.²⁶

Apesar de pouco investigado, o exercício resistido também tem sido implicado na melhora do relaxamento de artérias. Neste sentido, após uma única sessão de exercício resistido ocorre uma melhora da vasodilatação induzida pela insulina, a qual tem sua ação realizada via aumentos de biodisponibilidade de NO, por facilitação da via da PI3K/eNOS, uma vez que houve reversão do relaxamento induzido pela insulina na presença de L-NG-Nitroarginina metil ester; N(G)-Nitro-L-arginina metil ester (L-NAME).²⁷ No entanto, muito pouco se sabe ainda sobre os efeitos do treinamento resistido sobre a reatividade vascular.

Mais recentemente, alguns estudos têm avaliado o papel do PVAT na contratilidade dos vasos, entretanto muito pouco se sabe ainda sobre os efeitos do treinamento físico neste tecido gorduroso que reveste a artéria aorta e seus resultados são muito incipientes. Autores mostraram que o treinamento aeróbio *per se* não determina qualquer alteração no relaxamento ou contratilidade de anéis de aorta torácica, independente da presença ou não do PVAT em animais controles.²⁸ No entanto, o treinamento aeróbio pode reverter o aumento da ação anti-contrátil do PVAT em artérias

de ratos tratados com dieta rica em gorduras e, portanto, normaliza a reatividade vascular, principalmente por inibir a produção de enzima óxido nítrico sintase induzível (iNOS) no PVAT dos anéis aórticos avaliados. Vale ressaltar que o PVAT da aorta torácica tem características de gordura marrom²⁹ enquanto que o PVAT da porção abdominal da aorta tem característica predominantemente branca²⁹ e que estas características determinam respostas de relaxamento e contratilidade distintas entre as porções,³⁰ todavia, pouco se sabe se o treinamento físico altera estas características ou mesmo desempenha um efeito diferente nos anéis de aorta abdominal e torácica em função da qualidade da gordura presente no PVAT destas porções.

PAPEL DO TREINAMENTO FÍSICO NO CONTROLE DO ENRIJECIMENTO ARTERIAL E RESISTÊNCIA LOCAL EM ARTERÍOLAS DA MICROCIRCULAÇÃO

Além da túnica íntima (importante órgão secretor de substâncias vasodilatadoras e vasoconstritoras), as outras camadas, como a média e adventícia, também têm papel importante na determinação da resistência e elasticidade dos vasos sanguíneos e o treinamento físico tem-se mostrado determinante na manutenção/recuperação da integridade dos componentes da matriz extracelular, os quais interferem diretamente na complacência dos vasos, ou seja, na rigidez arterial.

A rigidez arterial pode ser avaliada pela técnica de velocidade de onda de pulso (VOP), tanto em humanos³¹ como em animais^{19,32,33} e vem sendo considerada um importante preditor de doenças cardiovasculares.^{31,34} Dentre os fatores que alteram a rigidez arterial podemos citar a presença de placas de ateroma, aumento da atividade simpática, aumento de espécies reativas de oxigênio e aumento da ação da angiotensina II.³⁴⁻³⁶ Como consequência da presença destes fatores, ocorre o desequilíbrio entre as proteínas da matriz extracelular, como colágeno e elastina, as quais são responsáveis pela estrutura e funcionalidade dos vasos.³⁶⁻³⁹ Recentemente demonstramos em nosso laboratório que a VOP se correlaciona diretamente com a densidade de colágeno,³³ a qual influencia diretamente a complacência e distensibilidade dos vasos.⁴⁰

A medida de VOP vem sendo amplamente utilizada em humanos para demonstrar que o treinamento, principalmente o aeróbio, de várias intensidades, contribui significativamente para melhorar a distensibilidade dos vasos em várias situações, como por exemplo, estresse climático,⁴¹ síndrome metabólica e hipertensão^{42,43} e em situação com altas demandas metabólicas, como por exemplo em atletas,⁴⁴ mas poucos são os estudos que realmente avaliam os mecanismos responsáveis por esta resposta. Dentre os mecanismos induzidos pelo treinamento físico aeróbio, que contribuem para melhorar a rigidez dos vasos, podemos citar a melhora do estresse oxidativo,⁴² a menor deposição de colágeno e aumento de elastina na túnica média das artérias, principalmente em situações de envelhecimento^{19,32} e hipertensão.⁴⁵ No entanto, somente alguns trabalhos mostraram os efeitos do treinamento aeróbio na VOP e na densidade de colágeno na artéria do mesmo indivíduo.^{19,31} Dados recentes de nosso laboratório têm sugerido que o sistema renina angiotensina

tem papel importante na regulação da VOP, uma vez que tanto o treinamento aeróbio como o tratamento com inibidor da enzima de conversão da angiotensina (perindopril) determina redução de VOP em animais hipertensos.⁴⁶

Se, por um lado, o treinamento aeróbio tem-se mostrado eficaz em reduzir a VOP, o treinamento resistido apresenta resultados conflitantes. Alguns autores têm demonstrado que treinamento resistido pode promover redução,^{47,48} nenhum efeito⁴⁹ ou aumento na VOP.^{50,51} O aumento de rigidez arterial após treinamento resistido pode estar associado com um aumento significativo na atividade nervosa simpática, como observado em mulheres obesas e na menopausa⁵¹ ou na densidade de colágeno na artéria aorta, como observado em ratos que realizaram treinamento resistido na escada em moderada intensidade, no entanto, até o presente momento, não existem trabalhos mostrando a relação entre proteínas da matriz extracelular e VOP após treinamento resistido.⁵²

Recentemente, o treinamento físico combinado (TFC), que contempla sessões de TFA e treinamento físico resistido (TFR) de baixa intensidade, tem sido considerado uma ferramenta eficaz no controle de fatores de risco de doenças cardiovasculares e recomendado pelas Sociedades de Hipertensão. Resultados recentes de nosso grupo sugerem que treinamento combinado (aeróbio e resistido a 60% capacidade máxima) é capaz de atenuar o aumento da pressão arterial (PA), bem como da rigidez arterial, por mitigar o aumento de depósito de colágeno na aorta de animais submetidos ao tratamento com glicocorticoide sintético.⁵³

Enquanto que a medida de rigidez arterial é avaliada em grandes vasos, as arteríolas de pequeno calibre são importantes controladores da resistência vascular local, principalmente devido a sua extensa camada de músculo liso na túnica média. Neste sentido, nosso grupo vem demonstrando que o treinamento físico aeróbio, de baixa a moderada intensidade, determina redução significativa de razão parede-luz das arteríolas da musculatura esquelética, principalmente nos animais hipertensos.^{10,12} Esta resposta benéfica induzida pelo treinamento físico, que está associada diretamente com a redução de pressão arterial,¹² pode ser observada em vários tecidos musculares locomotores (sóleo, grácil, gastrocnêmio) e não locomotores (temporal), além do coração e diafragma,^{11,12} fazendo com que os resultados possam se tornar potencialmente importantes, considerando-se seu valor prognóstico e terapêutico. Vale destacar que a razão parede-luz das arteríolas renais, território responsável por cerca de 20% do débito cardíaco em repouso, não é modificada pelo treinamento físico,^{11,12} uma vez que este território apresenta importantes reduções significativas do fluxo sanguíneo durante o exercício.¹

CONCLUSÃO

Pode-se concluir que TF determina efeitos vasculares importantes que favorecem o funcionamento do sistema circulatório a fim de contribuir para uma perfusão adequada. Neste sentido, evidencia-se uma melhor inter-relação entre sistema neural e local, promovendo menor atividade nervosa simpática acompanhada por simpátólise mais pronunciada. Além disso, o treinamento físico melhora a reatividade vascular de artérias, principalmente por

umentar a biodisponibilidade de NO. Na parede vascular, o treinamento melhora o equilíbrio entre os componentes da matriz extracelular, favorecendo a redução da rigidez arterial em grandes artérias e a redução da razão parede-luz em arteríolas da musculatura locomotora e não locomotora, o que contribui para melhor distensibilidade dos vasos e redução da resistência vascular local, principalmente em casos patológicos. Por fim, o TF

favorece a angiogênese na microcirculação, que contribui significativamente para nutrição tecidual.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse na realização deste trabalho.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES: Cada autor contribuiu individual e significativamente para o desenvolvimento do manuscrito e todos revisaram a versão final: SLA contribuiu com o conceito intelectual, introdução, mecanismos locais e escrita final do documento; APOL e DDS contribuíram com a revisão bibliográfica dos mecanismos neurais e hormonais; LPT contribuiu com a revisão do tema de mecanismos locais; VFP contribuiu com a revisão do tema enrijecimento arterial, DSM contribuiu com a revisão do tema estudos "in vitro".

REFERÊNCIAS

- Amaral SL, Michelini LC. Validation of transit-time flowmetry for chronic measurements of regional blood flow in resting and exercising rats. *Braz J Med Biol Res.* 1997;30(7):897-908.
- Thomas GD, Segal SS. Neural control of muscle blood flow during exercise. *J Appl Physiol* (1985). 2004;97(2):731-8.
- Burgi K, Cavalleri MT, Alves AS, Britto LR, Antunes VR, Michelini LC. Tyrosine hydroxylase immunoreactivity as indicator of sympathetic activity: simultaneous evaluation in different tissues of hypertensive rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2011;300(2):R264-71.
- Herrera NA, Jesus I, Shinohara AL, Dionísio TJ, Santos CF, Amaral SL. Exercise training attenuates dexamethasone induced hypertension by improving autonomic balance to the heart, sympathetic vascular modulation and skeletal muscle microcirculation. *J Hypertens.* 2016;34(10):1967-76.
- Jendzjowsky NG, Delorey DS. Short-term exercise training augments sympathetic vasoconstrictor responsiveness and endothelium-dependent vasodilation in resting skeletal muscle. *Am J Physiol.* 2012;303(3):R332-9.
- Sugawara J, Komine H, Hayashi K, Yoshizawa M, Otsuki T, Shimojo N, et al. Systemic alpha-adrenergic and nitric oxide inhibition on basal limb blood flow: effects of endurance training in middle-aged and older adults. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2007; 293(3):H1466-72.
- Nunes-Silva A, Rocha GC, Magalhães DM, Vaz LN, Salviano de Faria MH, Simoes E Silva AC. Physical Exercise and ACE2-Angiotensin- (1-7)-Mas Receptor Axis of the Renin Angiotensin System. *Protein Pept Lett.* 2017;24(9):809-16.
- Silva SD Jr, Zampieri TT, Ruggeri A, Ceroni A, Aragão DS, Fernandes FB, et al. Downregulation of the vascular renin-angiotensin system by aerobic training - focus on the balance between vasoconstrictor and vasodilator axes. *Circ J.* 2015;79(6):1372-80.
- Ferrara N. VEGF-A: a critical regulator of blood vessel growth. *Eur Cytokine Netw.* 2009;20(4):158-63.
- Amaral SL, Zorn TM, Michelini LC, Zorn, 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(11):1563-72.
- Melo RM, Martinho E, Michelini LC. Training-induced, pressure lowering effect in SHR: Wide effects on circulatory profile of exercised and non-exercised muscles. *Hypertension.* 2003;42(4):851-57.
- Amaral SL, Michelini LC. Effect of gender on training-induced vascular remodeling in SHR. *Braz J Med Biol Res.* 2011;44(9):814-26.
- Fernandes T, Magalhães FC, Roque FR, Phillips MI, Oliveira EM. Exercise training prevents the microvascular rarefaction in hypertension balancing angiogenic and apoptotic factors: role of microRNAs-16, -21, and -126. *Hypertension.* 2012;59(2):513-20.
- Herrera NA, Jesus I, Dionísio EJ, Dionísio TJ, Santos CF, Amaral SL. Exercise Training Prevents Dexamethasone-induced Rarefaction. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2017;70(3):194-201.
- Munzenmaier DH, Greene AS. Opposing actions of angiotensin II on microvascular growth and arterial blood pressure. *Hypertension.* 1996; 27(3 Pt 2):760-5.
- Amaral SL, Papanek PE, Greene AS. Angiotensin II and VEGF are involved in angiogenesis induced by short-term exercise training. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2001;281(3):H1163-9.
- Amaral SL, Roman RJ, Greene AS. Renin gene transfer restores angiogenesis and vascular endothelial growth factor expression in Dahl S rats. *Hypertension.* 2001;37(2 Pt 2):386-90.
- Neves VJ, Fernandes T, Roque FR, Soci UP, Melo SF, de Oliveira EM. Exercise training in hypertension: Role of microRNAs. *World J Cardiol.* 2014;6(8):713-27.
- Gu Q, Wang B, Zhang XF, Ma YP, Liu JD, Wang XZ. Chronic aerobic exercise training attenuates aortic stiffening and endothelial dysfunction through preserving aortic mitochondrial function in aged rats. *Exp Gerontol.* 2014;56:37-44.
- Carvalho MHC, Nigro D, Lemos VS, Tostes RCA, Fortes ZB. Hypertension: the endothelium and its multiple functions. *Rev Bras Hypertens.* 2001;8:76-88.
- Brown NK, Zhou Z, Zhang J, Zeng R, Wu J, Eitzman DT, et al. Perivascular Adipose Tissue in Vascular Function and Disease A Review of Current Research and Animal Models. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014; 34(8):1621-30.
- Gálvez-Prieto B, Somoza B, Gil-Ortega M, García-Prieto CF, De Las Heras AI, González MC, et al. Anticontractile Effect of Perivascular Adipose Tissue and Leptin are Reduced in Hypertension. *Front Pharmacol.* 2012;3:103.
- de Moraes C, Davel AP, Rossoni LV, Antunes E, Zanesco A. Exercise training improves relaxation response and SOD-1 expression in aortic and mesenteric rings from high caloric diet-fed rats. *BMC Physiol.* 2008;29:8:12.
- Couto GK, Paula SM, Gomes-Santos IL, Negrão CE, Rossoni LV. Exercise training induces eNOS coupling and restores relaxation in coronary arteries of heart failure rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2018;314(4):H878-H87.
- Gomes-Santos IL, Fernandes T, Couto GK, Ferreira-Filho JC, Salemi VM. Effects of Exercise Training on Circulating and Skeletal Muscle Renin-Angiotensin System in Chronic Heart Failure Rats. *PLoS One.* 2014;9(5): e98012.
- Shi L, Zhao L, Zeng F, Li N, Liu X. Effect of exercise training volume on arterial contractility and BK(Ca) channel activity in rat thoracic aorta smooth muscle cells. *Eur J Appl Physiol.* 2012;112(10):3667-78.
- Fontes MT, Silva TL, Mota MM, Barreto AS, Rossoni LV, Santos MR. Resistance exercise acutely enhances mesenteric artery insulin-induced relaxation in healthy rats. *Life Sci.* 2014;94(1):24-29.
- Araujo HN, Valgas da Silva CP, Sponton AC, Clerici SP, Davel AP, Antunes E, et al. Perivascular adipose tissue and vascular responses in healthy trained rats. *Life Sci.* 2015; 125:79-87.

29. Police SB, Thatcher SE, Charnigo R, Daugherty A, Cassis LA. Obesity promotes inflammation in periaortic adipose tissue and angiotensin II-induced abdominal aortic aneurysm formation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2009;29(10):1458-64.
30. Victorio JA, Fontes MT, Rossoni LV, Davel AP. Different Anti-Contractile Function and Nitric Oxide Production of Thoracic and Abdominal Perivascular Adipose Tissues. *Front Physiol.* 2016;7:295.
31. Mattace-Raso F, Hofman A, Verwoert GC, Wittemana JC, Wilkinson I, Cockcroft J, et al. Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: 'establishing normal and reference values'. Reference Values for Arterial Stiffness' Collaboration. *Eur Heart J.* 2010; 31(19):2338-50.
32. Kohn JC, Bordeleau F, Miller J, Watkins HC, Modi S, Ma J, Reinhart-King CA. Beneficial Effects of Exercise on Subendothelial Matrix Stiffness are Short-Lived. *J Biomech Eng.* 2018;140(7): 074501.
33. Fabricio MF. Novo dispositivo de medida de rigidez arterial - pOpmètri® e suas correlações com análises morfométricas e densidade de colágeno em artérias de ratos de diferentes idades (Dissertação) São Carlos. Universidade Federal de São Carlos-UFSCar Programa de Pós-graduação em Ciências Fisiológicas Câmpus, 2018.
34. Mendes-Pinto D, Rodrigues-Machado MDG. Applications of arterial stiffness markers in peripheral arterial disease. *J Vasc Bras.* 2019;18:e20180093.
35. Al-Solaiman Y, Jesri A, Zhao Y, Morrow JD, Egan BM. Low sodium DASH reduces oxidative stress and improves vascular function in salt-sensitive humans. *J Hum Hypertens.* 2009; 23(12):826-35.
36. Dab H, Kacem K, Hachani R, Dhaouadi N, Hodroj W, Sakly M, et al. Physiological regulation of extracellular matrix collagen and elastin in the arterial wall of rats by noradrenergic tone and angiotensin II. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2012;13(1):19-28.
37. Barnes JN, Hart EC, Curry TB, Nicholson WT, Eisenach JH, Wallin BG, et al. Aging enhances autonomic support of blood pressure in women. *Hypertension.* 2014;63(2):303-8.
38. Sun A, Wang Y, Liu J, Yu X, Sun Y, Yang F, et al. Exogenous H₂S modulates mitochondrial fusion-fission to inhibit vascular smooth muscle cell proliferation in a hyperglycemic state. *Cell Biosci.* 2016;6: 36.
39. Mikael LR, Paiva AMG, Gomes MM, Sousa ALL, Jardim PCBV, Vitorino PVDO, et al. Vascular aging and arterial stiffness. *Arq Bras Cardiol.* 2017;109(3):253-8.
40. Chamiot Clerc P, Renaud JF, Blacher J, Legrand M, Samuel JL, Levy BI, et al. Collagen I and III and mechanical properties of conduit arteries in rats with genetic hypertension. *J Vasc Res.* 1999; 36(2):139-46.
41. Caldwell AR, Robinson FB, Tucker MA, Arcement CH, Butts CL, McDermott BP, et al. Effect of passive heat stress and exercise in the heat on arterial stiffness. *Eur J Appl Physiol.* 2017;117(8):1679-87.
42. 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(6):572-9.
43. Montero D, Roche E, Martinez-Rodriguez A. The impact of aerobic exercise training on arterial stiffness in pre- and hypertensive subjects: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2014; 173(3): 361-8.
44. Nishiwaki M, Takahara K, Matsumoto N. Arterial stiffness in young adult swimmers. *Eur J Appl Physiol.* 2017;117(1):131-8.
45. Jordão MT, Ladd FV, Coppi AA, Chopard RP, Michelini LC. Exercise training restores hypertension-induced changes in the elastic tissue of the thoracic aorta. *J Vasc Res.* 2011;48(6):513-24.
46. Miotto DS. Os efeitos do treinamento físico, associado ao perindopril, na rigidez arterial de ratos espontaneamente hipertensos. São Carlos. Universidade Federal de São Carlos-UFSCar Programa de Pós-graduação em Ciências Fisiológicas Câmpus, 2019.
47. Figueroa A, Vicil F, Sanchez-Gonzalez MA, Wong A, Ormsbee MJ, Hooshmand S. Effects of diet and/or low-intensity resistance exercise training on arterial stiffness, adiposity, and lean mass in obese postmenopausal women. *Am J Hypertens.* 2013; 26(3):416-23.
48. Wong A, Alvarez-Alvarado S, Jaime SJ, Kinsey AW, Spicer MT, Madzima TA, et al. Combined whole-body vibration training and L-citrulline supplementation improves pressure wave reflection in obese postmenopausal women. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2015;41(3): 292-7.
49. Cortez-Cooper MY, Anton MM, Devan AE, Neidre DB, Cook JN, Tanaka H. The effects of strength training on central arterial compliance in middle-aged and older adults. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2008;15(2):149-55.
50. Collier SR, Frechette V, Sandberg K, Schafer P, Ji H, Smulyan H, et al. Sex differences in resting hemodynamics and arterial stiffness following 4 weeks of resistance versus aerobic exercise training in individuals with pre-hypertension to stage 1 hypertension. *Biol Sex Differ.* 2011;2(1):9.
51. Smith MM, Buffington CA, Hamlin RL, Devor ST. Relationship between muscle sympathetic nerve activity and aortic wave reflection characteristics in aerobic-and resistance-trained subjects. *Eur J App Physiol.* 2015;115(12):2609-19.
52. Souza RR, de França E, Madureira D, Pontes CCR, Santana JO, Caperuto EC. Resistance training improves aortic structure in Wistar rats. *Braz J Phys Ther.* 2017;21(4): 244-50.
53. De Paula, VF. Efeitos do treinamento físico combinado na rigidez arterial de ratos tratados com dexametasona (Dissertação). São Carlos. Universidade Federal de São Carlos-UFSCar Programa de Pós-graduação em Ciências Fisiológicas Câmpus. 2019.