

Editora: *Fernanda M. Consolim-Colombo*

# Hipertensão e modulação autonômica no idoso: papel do exercício físico

## Hypertension and autonomic modulation in elders: role of exercise training

*Cristiano Mostarda<sup>1</sup>, Rogério Wich<sup>2</sup>, Iris Callado Sanches<sup>2</sup>, Bruno Rodrigues<sup>1</sup>, Kátia De Angelis<sup>2</sup>,  
Maria Cláudia Irigoyen<sup>1</sup>*

### RESUMO

Com o avanço da idade, o aumento progressivo da pressão arterial sistólica tem sido relacionado ao prejuízo nos mecanismos autonômicos de controle do sistema cardiovascular. Dessa forma, estudos sugerem que o aumento da variabilidade da pressão arterial, do balanço simpátovagal cardíaco e a redução da variabilidade da frequência cardíaca e da sensibilidade barorreflexa parecem estar associados à diminuição da complacência e à distensibilidade do sistema arterial, contribuindo para o desenvolvimento e a manutenção da hipertensão no idoso. Por outro lado, o treinamento físico parece ter efeito benéfico sobre tais disfunções, colaborando para a redução da pressão arterial em indivíduos idosos. Este trabalho tem como objetivo descrever as principais alterações na variabilidade de parâmetros cardiovasculares associados ao aumento da pressão arterial no envelhecimento, bem como os possíveis benefícios do exercício físico regular em atenuar tal disfunção.

### PALAVRAS-CHAVE

Envelhecimento, hipertensão, variabilidade da pressão arterial, exercício físico.

### ABSTRACT

The aging is associated with a gradual increase in systolic blood pressure that has been related to injury in the mechanisms of autonomic control of cardiovascular system. Studies suggest that increased blood pressure variability, sympathetic-vagal balance of heart and a reduction in heart rate variability and baroreflex sensitivity appear to be associated with decreased compliance and distensibility of the arterial system, contributing to the development and maintenance of hypertension in the elderly. The physical training seems to have beneficial effect on these disorders, contributing to the reduction of blood pressure in older individuals. In this review, we address the main changes in the variability of cardiovascular parameters associated with increased blood pressure in aging and the possible benefits of regular exercise in prevent these dysfunction.

### KEYWORDS

Aging, hypertension, blood pressure variability, physical exercise.

## INTRODUÇÃO

O aumento da longevidade tem contribuído para a transição demográfica da população brasileira. Atualmente, os idosos representam grande e crescente parcela da população. Porém, é nessa população que se observa a maior prevalência de

doenças crônicas. O inquérito domiciliar sobre comportamentos de risco e morbidade referida por doenças e agravos, realizado pelo Ministério da Saúde<sup>1</sup>, demonstrou que 77,6% do total de indivíduos acima dos 65 anos que foram entrevistados relataram apresentar pelo menos um tipo de doença crônica. Entre

Recebido: 3/3/2009 Aceito: 31/3/2009

1 Laboratório de Hipertensão Experimental do Instituto do Coração da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (InCor/FMUSP).

2 Laboratório do Movimento Humano da Universidade São Judas Tadeu.

Correspondência para: Maria Cláudia Irigoyen. Unidade de Hipertensão do InCor, HC-FMUSP. Av. Enéas C. Aguiar, 44 – 05403-000 – São Paulo, SP. Fax: (11) 3085-7887. E-mail: hipirigoyen@incor.usp.br

tais condições, a doença cardiovascular é a principal causa de morbimortalidade nessa população.

Nas sociedades industrializadas, existe forte correlação entre o avanço da idade e o aumento da pressão arterial (PA) sistólica, enquanto a diastólica parece declinar após a sexta década de vida<sup>2</sup>. Elevações da pressão sistólica refletem em uma redução da complacência arterial e aumento da espessura da parede das arteríolas, com conseqüente redução de sua luz<sup>3,4</sup>. Essas alterações podem estar relacionadas ao prejuízo nos mecanismos autonômicos de controle do sistema cardiovascular<sup>5</sup>, que, assim como outros parâmetros biológicos, apresentam certa variabilidade. Particularmente, a variabilidade de parâmetros cardiovasculares, como da PA e da frequência cardíaca (FC), tem contribuído de maneira significativa para o melhor entendimento da regulação neurocardiovascular em diferentes situações fisiopatológicas associadas ao envelhecimento<sup>6-10</sup> e a relevância clínica de tais achados tem recebido cada vez mais atenção<sup>11</sup>. Dessa forma, esta revisão tem como objetivo descrever as principais alterações na variabilidade de parâmetros cardiovasculares associados ao aumento da PA no envelhecimento, bem como os possíveis benefícios do exercício físico regular em atenuar tal disfunção.

## CONTROLE AUTÔNOMICO CARDIOVASCULAR NO ENVELHECIMENTO

Em 1920, Walter Canon afirmou que o sistema nervoso autônomo era essencial para manter o equilíbrio do organismo, processo definido como homeostase<sup>12</sup>. Atualmente, sabe-se que o sistema nervoso autônomo é importante neuromodulador dos sistemas cardiovascular e metabólico em humanos, permitindo que o sistema nervoso central mantenha a homeostase diante das alterações, tanto agudas quanto crônicas, em estados fisiológicos e patológicos. O sistema nervoso autônomo influencia tônica e reflexamente o sistema cardiovascular, uma vez que tanto a noradrenalina quanto a acetilcolina liberadas no coração modificam o débito cardíaco, por alterar a força de contração das fibras miocárdicas, bem como a FC. Nos vasos de resistência da circulação sistêmica, a liberação de noradrenalina modifica o estado contrátil do músculo liso vascular e, assim, a resistência vascular periférica<sup>13,14</sup>. Além disso, estudos têm relatado que a maior ativação simpática pode exercer efeito trófico sobre as células musculares lisas e miocárdicas<sup>15</sup>.

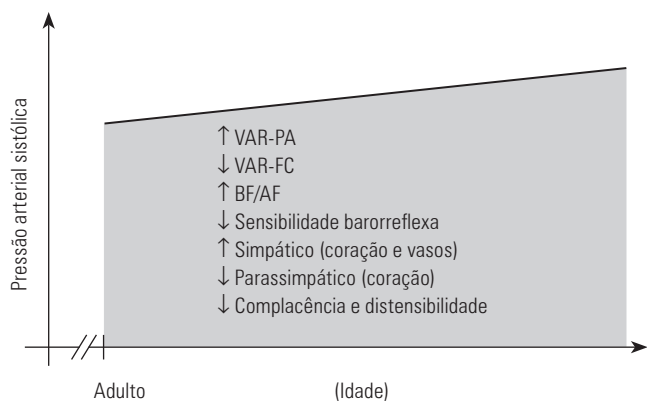
As doenças cardiovasculares estão associadas a alterações autonômicas que incluem usualmente diminuição da ativação parassimpática e/ou aumento da modulação simpática. Nesse sentido, o envelhecimento é processo natural muito importante por alterar mecanismos neuro-humorais que controlam o sistema cardiovascular. Estudos têm demonstrado redução na atividade parassimpática para o nodo sinoatrial<sup>16,17</sup> e aumento na

atividade simpática para o coração e para o sistema vascular<sup>16</sup> com o envelhecimento. Essas alterações observadas com o avanço da idade estão provavelmente associadas ao aumento dos níveis de PA.

Vários são os métodos invasivos e não invasivos utilizados para avaliar a função autonômica, tanto em seres humanos quanto em animais de experimentação. Entre eles, a medida das catecolaminas, a microneurografia, a sensibilidade barorreflexa, a variabilidade da frequência cardíaca (VFC) e da pressão arterial (VPA) nos domínios do tempo e da frequência (análise espectral) podem ser considerados os mais utilizados. O estudo no domínio da frequência ou a análise espectral têm alcançado considerável interesse por ser método não invasivo que estima atividade neural e não neural por meio de oscilações a curto e longo prazos da PA e da FC. Por intermédio da análise espectral é possível "separar" um sinal em seus componentes frequenciais e quantificar a potência desses componentes<sup>6-8,10,18,19</sup>. Estudos clínicos e experimentais têm demonstrado que o componente espectral de alta frequência (AF) da VFC reflete a modulação parassimpática, enquanto o componente de baixa frequência (BF) corresponde, principalmente, à modulação simpática, embora com a presença de um componente parassimpático<sup>20</sup>. Além disso, o componente de BF da VPA reflete também a modulação simpática, dessa vez para o vaso<sup>20</sup>. Adicionalmente, o controle da PA, por meio do barorreflexo, modulando a atividade do sistema nervoso simpático e parassimpático para o coração e vasos, parece estar envolvido na gênese dos diversos componentes da VPA e da FC<sup>6,7,18,19,21-26</sup>.

Estudos sobre o envelhecimento sugerem que o aumento da VPA observado com o avanço da idade<sup>27,28</sup> parece estar associado a maior balanço simpátovagal<sup>27</sup>. Além disso, a hiperatividade do sistema nervoso simpático contribui para aumentar os valores de PA ao longo da vida. Tais achados estão provavelmente relacionados à diminuição da complacência e à distensibilidade do sistema arterial observada em indivíduos idosos hipertensos<sup>3,4</sup> (Figura 1). Sollers *et al.*<sup>29</sup> avaliaram 104 idosos afro-americanos saudáveis de ambos os sexos e verificaram que a VPA estava aumentada em relação aos adultos jovens. Corroborando esses achados, Parati *et al.*<sup>28</sup> quantificaram a variabilidade da PA no domínio do tempo e da frequência em 20 indivíduos idosos normotensos (média de 78 anos) e verificaram aumento da VPA quando comparado a 28 adultos com idade média de 36 anos.

Neste sentido, avaliações do comportamento da PA durante longos períodos (24 horas) podem fornecer informações adicionais sobre os elementos regulatórios associados ao sistema nervoso autônomo. Vale destacar também que a não ocorrência da esperada queda da PA no período noturno, por ocasião da monitorização durante 24 horas, parece estar associada com



**Figura 1.** Alterações no controle autonômico cardiovascular associadas à diminuição da complacência e à distensibilidade do sistema arterial que contribuem para o desenvolvimento e a manutenção da hipertensão no idoso.

dano cardíaco, cerebral, renal e vascular. Picos pressóricos no período matutino também têm sido relacionados com aumento de risco de eventos cardíacos e cerebrovasculares<sup>30-32</sup>. O estudo de Metoki *et al.*<sup>33</sup> ressalta a importância de intervenção adicional na hipertensão arterial prevendo não somente a diminuição dos níveis pressóricos, mas também a normalização dos padrões de VPA. Em particular, os dados fornecidos parecem sugerir que a inibição de aumento acentuado da PA pela manhã por meio do uso de anti-hipertensivos pode reduzir o risco de eventos e, especificamente, o risco de hemorragia cerebral.

É importante destacar que trabalhos realizados, tanto em humanos idosos quanto em animais de experimentação idosos, têm demonstrado que os níveis de PA elevados bem como a maior VPA estão associados à maior lesão de órgão-alvo e eventos cardiovasculares<sup>28,34</sup>. Assim, em concordância com os achados clínicos<sup>28,35</sup>, a lesão de órgãos-alvo em ratos hipertensos de maneira espontânea foi positivamente correlacionada não só com o aumento da PA, mas também com aumento da VPA<sup>36</sup>. Tentando responder à questão de que a VPA seria fator independente para lesão de órgão-alvo, Miao *et al.*<sup>34</sup> usaram ratos submetidos à desnervação sinoaórtica (DSA) que, embora cronicamente não apresentassem níveis de PA elevados, possuíam VPA aumentada. Além disso, os autores verificaram que a hipertrofia cardíaca estava positivamente correlacionada com aumento da VPA, indicando que esta poderia ser importante marcador para lesões de órgãos-alvo, independente dos níveis de PA.

De maneira semelhante, no grupo em estudo verificou-se que ratos espontaneamente hipertensos com aumentada VPA, induzida por desnervação sinoaórtica, tinham maior hipertrofia cardíaca associada à maior deposição de colágeno e, conseqüentemente, à maior disfunção ventricular<sup>37</sup> quando comparados a animais hipertensos não desnervados, mas com níveis

semelhantes de PA. Reforçando essa ideia, foi demonstrado que o uso de Ketanserin (bloqueador dos receptores 5-HT<sub>2</sub> de serotonina) ministrado em pequenas doses, embora não tenha sido efetivo na redução da PA, diminuiu consideravelmente a VPA, resultando menor lesão renal e ventricular<sup>38</sup>.

Outra importante alteração em consequência do envelhecimento é a dessensibilização do controle barorreflexo da FC. A diminuição da sensibilidade dos barorreceptores tem sido documentada em modelos experimentais de envelhecimento e em seres humanos. Experimentos conduzidos pelo presente grupo de estudo e por outros demonstraram que ratos velhos apresentaram prejuízo na sensibilidade do controle barorreflexo da FC, avaliada por meio da infusão de drogas vasoativas<sup>39-41</sup>, quando comparados aos jovens. Além disso, em um estudo prospectivo de cinco anos de acompanhamento, Fauvel *et al.*<sup>42</sup> avaliaram indivíduos entre 18 e 55 anos por meio da análise espectral cruzada e verificaram diminuição de 3,6% de queda da sensibilidade barorreflexa por ano de estudo, reforçando a ideia do crescente prejuízo autonômico com o envelhecimento. Essas alterações relacionadas ao envelhecimento têm sido associadas a mudanças na complacência arterial, na integração autonômica central, na redução da descarga vagal e na diminuição na densidade dos receptores muscarínicos do nodo sinoatrial<sup>43-45</sup> (Figura 1).

O prejuízo na modulação autonômica decorrente do avanço da idade também se reflete em alterações na VFC e em seus componentes de frequência, sendo assim danosas à saúde do sistema cardiovascular. Por exemplo, no estudo de Framingham demonstrou-se que a VFC reduzida é importante indicador de novos eventos cardiovasculares e hipertensão em pessoas de meia-idade<sup>46</sup>. Assim, a VFC tem sido utilizada como importante preditor de disfunção cardiovascular não fatal e, até mesmo, de mortalidade<sup>47</sup>. É, portanto, consenso que o processo de envelhecimento está relacionado à redução da VFC, que, por sua vez, está associada a alterações na regulação parassimpática e ao aumento da modulação simpática<sup>48-50</sup>. De fato, indivíduos idosos saudáveis apresentam menor banda de AF e maior banda de BF da VFC em repouso, quando comparados a sujeitos jovens e, conseqüentemente, maior balanço simpatovagal (BF/AF)<sup>50</sup>. Como já bem estabelecido, a razão BF/AF tem sido utilizada por alguns pesquisadores por refletir o balanço simpatovagal e, portanto, quanto maior esse índice, maior a predominância simpática<sup>51-53</sup>, sugerindo, dessa forma, que pode haver algum aumento na participação simpática sobre a modulação da VFC com o avanço da idade (Figura 1).

O comprometimento dos neurônios cardíacos vagais parece ser o principal determinante das alterações no controle da FC decorrentes do avanço da idade, uma vez que, com o envelhecimento, ocorre redução da taquicardia, que pode ser induzida por

intermédio da injeção de atropina em humanos e animais<sup>39</sup>. De acordo com essas informações, um trabalho do presente grupo demonstrou que o efeito vagal, avaliado pela injeção de atropina, foi maior nos ratos jovens quando comparados aos ratos velhos, enquanto a FC intrínseca, verificada pelo duplo bloqueio com atropina e propranolol, foi menor nos ratos jovens<sup>40</sup>.

Reduções na função vagal e na FC intrínseca têm sido observadas em indivíduos idosos por diferentes pesquisadores<sup>54</sup>. Stratton *et al.*<sup>55</sup> estudaram os efeitos do bloqueio parassimpático e demonstraram pequeno aumento na FC, índice cardíaco, PA sistólica e enchimento diastólico precoce em idosos quando comparados aos indivíduos jovens<sup>55</sup>. Outra evidência de alteração da modulação vagal é a diminuição da arritmia sinusal respiratória com o avanço da idade, sugerindo, mais uma vez, diminuição da influência parassimpática na função do nodo sinoatrial<sup>56</sup>. Disfunções na atividade neural aferente, central ou eferente do sistema vagal cardíaco e dos receptores muscarínicos podem estar envolvidas nas alterações vagais associadas com o envelhecimento.

Em paralelo à redução da modulação parassimpática, o aumento da atividade simpática também pode ser constatado pelos níveis aumentados de noradrenalina e registros diretos da atividade nervosa simpática periférica. Estudos demonstraram que as concentrações plasmáticas de noradrenalina basal estão elevadas na população idosa<sup>57,58</sup>. Além disso, aumento na atividade nervosa simpática periférica pode ser observado em idosos normotensos de ambos os sexos. Provavelmente, isso se deve à redução da captação neuronal de noradrenalina e à aumentada descarga nervosa simpática<sup>58</sup>. Em repouso, o aumento da atividade simpática relatada com o avanço da idade parece estar relacionado, principalmente, ao aumento central no tônus simpático<sup>59</sup>.

## **BENEFÍCIOS DO EXERCÍCIO FÍSICO REGULAR NO CONTROLE AUTONÔMICO NO ENVELHECIMENTO**

Os benefícios cardiovasculares, metabólicos e autonômicos após o exercício físico agudo e crônico têm levado muitos investigadores a sugerir o treinamento físico como conduta não farmacológica importante no tratamento de diferentes patologias. Os resultados de diversos estudos demonstram que o exercício físico regular pode reduzir os níveis pressóricos em indivíduos idosos<sup>60</sup>, todavia os mecanismos envolvidos na queda da PA ainda não estão perfeitamente esclarecidos. De fato, Brandão Rondon *et al.*<sup>61</sup> evidenciaram que 45 minutos de treinamento físico de baixa intensidade provocou queda da PA em idosos hipertensos não obesos pelo período de 22 horas após o treinamento. Esse declínio dos níveis de PA foi acompanhado

de redução do volume sistólico e diastólico nesses pacientes, refletindo-se em diminuição do trabalho cardíaco.

Considerando a importância da disfunção autonômica na gênese da hipertensão no envelhecimento, estudos têm sugerido que a redução da PA pode estar associada à melhora da função autonômica. Neste aspecto, um estudo observou aumento considerável da VFC após o período de treinamento físico aeróbico em indivíduos idosos saudáveis<sup>62</sup>. Além disso, outros autores evidenciaram melhor sensibilidade barorreflexa em indivíduos de meia-idade e idosos fisicamente ativos em relação aos indivíduos sedentários, pareados por idade<sup>63,64</sup>. Recentemente, foi evidenciado pelo grupo do presente estudo que ratos espontaneamente hipertensos apresentavam aumentada VPA associada à hipertrofia cardíaca, com maior deposição de colágeno e, conseqüente, maior disfunção ventricular. Todavia, o achado mais importante desse estudo foi que o exercício físico regular (10 semanas) reduziu a VPA sistólica associada à atenuação das disfunções cardiovasculares<sup>37</sup>.

Embora a PA sistólica seja menor nas mulheres em geral, bem como em mulheres jovens comparadas a homens da mesma faixa etária, incrementos de PA correlacionados com a idade são mais evidentes nas mulheres, particularmente depois da menopausa<sup>65</sup>. Neste sentido, recentemente foram avaliadas mulheres menopausadas portadoras de síndrome metabólica sob tratamento anti-hipertensivo e verificou-se que, apesar de mostrarem valores indicativos de PA controlada, apresentavam aumentada VPA sistólica e reduzida VFC, associada à atenuada sensibilidade barorreflexa espontânea em relação a mulheres saudáveis da mesma idade. Após uma sessão de exercício aeróbico de intensidade moderada, observou-se redução da PA associada com melhora da modulação autonômica cardíaca<sup>66</sup>. Neste mesmo sentido, foi demonstrado em um modelo experimental de menopausa que, após 8 semanas de treinamento físico, houve redução da PA, bradicardia de repouso e melhora da sensibilidade barorreflexa. Adicionalmente, tais achados foram correlacionados à redução do estresse oxidativo<sup>67</sup>. De modo semelhante, em ratos machos idosos evidenciou-se que o treinamento físico induziu à bradicardia de repouso associada à redução do estresse oxidativo no tecido cardíaco<sup>68</sup>. Recentemente, verificou-se, ainda, que o treinamento físico melhorou parâmetros hemodinâmicos, sensibilidade barorreflexa, tônus e modulação cardíaca associada à redução de mortalidade em ratas diabéticas menopausadas<sup>69</sup>. Em conformidade com os dados experimentais do presente estudo, Davy *et al.*<sup>64</sup> mostraram que mulheres menopausadas fisicamente ativas têm melhor sensibilidade barorreflexa e VFC quando comparadas às mulheres menopausadas menos ativas. Além disso, Jurca *et al.*<sup>70</sup> evidenciaram melhora da VFC após treinamento físico em mulheres no climatério.



Tais achados de melhora da função autonômica após treinamento físico em indivíduos idosos de ambos os sexos podem estar relacionados à melhora da complacência arterial, tanto em homens quanto em mulheres menopausadas treinadas<sup>3,4</sup>, o que poderia contribuir para a atenuação da progressiva elevação da PA sistólica relacionada ao envelhecimento, redução da PA diastólica e melhora da função ventricular esquerda, com isso alterando a perfusão coronariana.

## IMPLICAÇÕES CLÍNICAS E PERSPECTIVAS

Do ponto de vista clínico, o interesse está atualmente centrado sobre o possível papel da VPA como preditor de lesão de órgãos-alvo, independente dos níveis pressóricos<sup>71</sup>. Tal como na hipertensão, no envelhecimento também tem sido observado aumento da VPA<sup>72-74</sup>. A VFC, no entanto, diminui com o avanço da idade<sup>72,73,75,76</sup>. Tais alterações podem estar associadas à disfunção nos mecanismos autonômicos de controle do sistema cardiovascular, contribuindo para o desenvolvimento da doença cardiovascular ao longo do processo de envelhecimento.

Existe consenso na literatura sobre os efeitos benéficos do exercício físico regular em prevenir e atenuar as mudanças que ocorrem nos mecanismos autonômicos de controle cardiovascular associados ao envelhecimento. Os estudos têm demonstrado que o exercício físico melhora a sensibilidade barorreflexa, a VFC e a VPA, diminui o tônus simpático e aumenta o tônus vagal, contribuindo para a redução de cardiopatias relacionadas ao envelhecimento. Tais respostas têm sido associadas com alterações em receptores sensitivos localizados em órgãos, bem como alterações em vias aferentes, eferentes e componentes centrais que regulam o sistema nervoso autônomo.

Os efeitos do exercício físico sobre a morbidade e a mortalidade cardiovascular associados ao envelhecimento necessitam de mais investigações. Em particular, faz-se necessária a realização de estudos que avaliem os efeitos de diferentes intensidades, tempos de duração, do tipo e da forma de se realizar os exercícios físicos em indivíduos idosos, com o objetivo de otimizar os efeitos benéficos da prática regular de exercícios nos parâmetros cardiovasculares e, assim, contribuir para a redução da morbidade e da mortalidade por doença cardiovascular associada ao envelhecimento.

## REFERÊNCIAS

- Inquérito domiciliar sobre comportamentos de risco e morbidade referida de doenças e agravos não transmissíveis: Brasil, 15 capitais e Distrito Federal, 2002-2003. Rio de Janeiro: INCA; 2004. 186p.
- Burt VL, Whelton P, Roccella EJ, et al. Prevalence of hypertension in the US adult population: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1991. *Hypertension*. 1995;25:305-13.
- Tanaka H, Dineno FA, Monahan KD, Clevenger CM, Desouza CA, Seals DR. Aging, habitual exercise, and dynamic arterial compliance. *Circulation*. 2000;102:1270-5.

- Sugawara J, Hironobu I, Koichiro H, Takashi Y, Kono I. Effect of low-intensity aerobic exercise training on arterial compliance in postmenopausal women. *Hypertens Res*. 2004;27:897-901.
- Dockerty JR. Cardiovascular responses in aging: a review. *Pharmacol Rev*. 1990;42:103-25.
- Pagani M, Lombardi R, Guzzetti S, et al. Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog. *Circ Res*. 1986;59:178-93.
- Weise F, Heydenreich F, Runge U. Contributions of sympathetic and vagal mechanisms to the genesis of heart rate fluctuations during orthostatic load: a spectral analysis. *J Auton Nerv Syst*. 1987;21:127-34.
- Lipsitz LA, Mietus J, Moody GB, Goldberger AL. Spectral characteristics of heart rate variability before and during postural tilt. Relations to aging and risk of syncope. *Circulation*. 1990;81:1803-10.
- Lipsitz LA, Storch HA, Minaker KL, Rowe JW. Intra-individual variability in postural blood pressure in the elderly. *Clin Sci (Lond)*. 1985;69:337-41.
- Turjanmaa V, Kalli S, Sydanmaa M, Uusitalo A. Short-term variability of systolic blood pressure and heart rate in normotensive subjects. *Clin Physiol*. 1990;10:389-401.
- Mancia G, Zanchetti A. Blood pressure variability. In: Zanchetti A, Tarazi RC, editores. Handbook of hypertension (v. 7 (Pathophysiology of hypertension cardiovascular aspects)). Amsterdam: Elsevier Science Publishers (Biomedical Division); 1986. p. 125-52.
- Cannon WB. The Wisdom of the body. New York: WW Norton; 1939.
- Franchini KG, Cowley AC Jr. Autonomic control of cardiac function. In: Robertson D, editor. Primer on the autonomic nervous system. San Diego, CA: Academic Press, Inc.; 1996. p. 42-8.
- Cowley AC Jr, Franchini KG. Autonomic control of blood vessels. In: Robertson D, editor. Primer on the autonomic nervous system. San Diego, CA: Academic Press, Inc.; 1996. p. 49-55.
- Victor RG, Mark AL. The sympathetic nervous system in human hypertension. In: Laragh JH, Brenner BM, editores. Hypertension: pathophysiology, diagnosis and management. 2ª ed. New York: Raven Press Ltd.; 1995. p. 755-73.
- Mark AL. Sympathetic dysregulation in heart failure: mechanisms and therapy. *Clin Cardiol*. 1995;18:13-8.
- Eckberg DL, Drabinsky M, Braunwald E. Defective cardiac parasympathetic control in patients with heart disease. *N Engl J Med*. 1971;285:877-83.
- Akselrod S, Gordon D, Ubel FA, Shannon DC, Berger AC, Cohen RJ. Power spectrum analysis of heart rate fluctuations: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. *Science*. 1981;213:220-2.
- de Boer RW, Karemaker JM, Strackee J. Hemodynamic fluctuations and baroreflex sensitivity in humans: a beat-to-beat model. *Am J Physiol*. 1987;253(3 Pt 2):H680-9.
- Malliani A, Pagani M, Lombardi F, Cerutti S. Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. *Circulation*. 1991;84:482-92.
- Karemaker JM. Analysis of blood pressure and heart rate variability: theoretical considerations and clinical applicability. In: Low PA, editor. Clinical autonomic disorders. Boston, Mass: Little, Brown & Co.; 1993. p. 315-29.
- Rimoldi O, Pierini S, Ferrari A, Cerutti S, Pagani M, Malliani A. Analysis of short-term oscillations of R-R and arterial pressure in conscious dogs. *Am J Physiol*. 1990;258(4 Pt 2):H967-76.
- Saul JP, Rea RF, Eckberg DL, Berger RD, Cohen RJ. Heart rate and muscle sympathetic nerve variability during reflex changes of autonomic activity. *Am J Physiol*. 1990;258(3 Pt 2):H713-21.
- Wesseling KH, Settels JJ, Walstra HG, Van Esch HJ, Donders JHH. Baromodulation as the cause of short term blood pressure variability? In: Alberi G, Bajzer Z, Baxa P, editores. Application of Physics to Medicine and Biology. Singapore: World Scientific; 1983. p. 247-76.
- Di Rienzo M, Parati G, Castiglioni P, et al. Role of sinoaortic afferents in modulating BP and pulse-interval spectral characteristics in unanesthetized cats. *Am J Physiol*. 1991;261(6 Pt 2):H1811-8.
- Saul JP, Berger RD, Albrecht P, Stein SP, Chen MH, Cohen RJ. Transfer function analysis of the circulation: unique insights into cardiovascular regulation. *Am J Physiol*. 1991;261(4 Pt 2):H1231-45.
- Veerman DP, Imholz BP, Wieling W, Karemaker JM, van Montfrans GA. Effects of aging on blood pressure variability in resting conditions. *Hypertension*. 1994;24:120-30.
- Parati G, Frattola A, Di Rienzo M, Castiglioni P, Mancia G. Broadband spectral analysis of blood pressure and heart rate variability in very elderly subjects. *Hypertension*. 1997;30:803-8.
- Sollers JJ 3rd, Merritt MM, Silver RA, Evans MK, Zonderman AB, Thayer JF. Understanding blood pressure variability: spectral indices as a function of gender and age. *Biomed Sci Instrum*. 2005;41:43-7.

30. Kario K, Pickering TG, Umeda Y, *et al.* Morning surge in blood pressure as a predictor of silent and clinical cerebrovascular disease in elderly hypertensives: a prospective study. *Circulation*. 2003;107:1401-6.
31. Gosse P, Lasserre R, Minifié C, Lemetayer P, Clementy J. Blood pressure surge on rising. *J Hypertens*. 2004;22:1113-8.
32. Ohkubo T, Hozawa A, Yamaguchi J, *et al.* Prognostic significance of the nocturnal decline in blood pressure in individuals with and without high 24-h blood pressure: the Ohasama study. *J Hypertens*. 2002;20:2183-9.
33. Metoki H, Ohkubo T, Kikuya M, *et al.* Prognostic significance for stroke of a morning pressor surge and a nocturnal decline in blood pressure: the Ohasama study. *Hypertension*. 2006;47:149-54.
34. Miao CY, Xie HH, Zhan LS, Su DF. Blood pressure variability is more important than blood pressure level in determination of end-organ damage in rats. *J Hypertens*. 2006;24:1125-35.
35. Frattola A, Parati G, Cuspidi C, Albini F, Mancia G. Prognostic value of 24-hour blood pressure variability. *J Hypertens*. 1993;11:1133-7.
36. Su DF, Miao CY. Blood pressure variability and organ damage. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2001;28:709-15.
37. Silva ICM, Fuente RN, Mostarda C, *et al.* Baroreflex sensitivity is associated with exercise training-induced morphofunctional changes in spontaneously hypertensive rats. In: 62nd High Blood Pressure Research Conference, Atlanta, EUA; 2008.
38. Xie HH, Shen FM, Cao YB, Li HL, Su DF. Effects of low-dose ketanserin on blood pressure variability, baroreflex sensitivity and end-organ damage in spontaneously hypertensive rats. *Clin Sci (Lond)*. 2005;108:547-52.
39. Ferrari AU, Daffonchio A, Albergati F, Mancia G. Differential effects of aging on the heart rate and blood pressure influences of arterial baroreceptors in awake rats. *J Hypertens*. 1991;9:615-21.
40. Irigoyen MC, Moreira ED, Werner A, *et al.* Aging and baroreflex control of RSNA and heart rate in rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2000;279:R1865-71.
41. Werner A, Rosa NR, Oliveira AR, Fernandes TG, Bello AA, Irigoyen MC. Changes in blood pressure control in aged rats. *Braz J Med Biol Res*. 1995;28:603-7.
42. Fauvel JP, Cerutti C, Mpio I, Ducher M. Aging process on spectrally determined spontaneous baroreflex sensitivity: a 5-year prospective study. *Hypertension*. 2007;50:543-6.
43. Itoh H, Bunag RD. Aging reduces cardiovascular and sympathetic responses to NTS injections of serotonin in rats. *Exp Gerontol*. 1992;27:309-20.
44. Dauchot P, Gravenstein JS. Effects of atropine on the electrocardiogram in different age groups. *Clin Pharmacol Ther*. 1971;12:274-80.
45. Brodde OE, Konschak U, Becker K, *et al.* Cardiac muscarinic receptors decrease with age. In vitro and in vivo studies. *J Clin Invest* 1998;101:471-8.
46. Tsuji H, Larson MG, Venditti FJ Jr, *et al.* Impact of reduced heart rate variability on risk for cardiac events. The Framingham Heart Study. *Circulation*. 1996;94:2850-5.
47. Kleiger RE, Miller JP, Bigger Jr JT, Moss AJ. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1987;59:256-62.
48. Colosimo A, Giuliani A, Mancini AM, Piccirillo G, Marigliano V. Estimating a cardiac age by means of heart rate variability. *Am J Physiol*. 1997;273(4 Pt 2):H1841-7.
49. Piccirillo G, Bucca C, Bauco C, *et al.* Power spectral analysis of heart rate in subjects over a hundred years old. *Int J Cardiol*. 1998;63:53-61.
50. Pfeifer MA, Weinberg CR, Cook D, Best JD, Reenan A, Halter JB. Differential changes of autonomic nervous system function with age in man. *Am J Med*. 1983;75:249-58.
51. Malliani A, Pagani M, Lombardi F, Cerutti S. Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. *Circulation*. 1991;84:482-92.
52. Appel ML, Berger RD, Saul JP, Smith JM, Cohen RJ. Beat to beat variability in cardiovascular variables: noise or music? *J Am Coll Cardiol*. 1989;14:1139-48.
53. Montano N, Ruscone TG, Porta A, Lombardi F, Pagani M, Malliani A. Power spectrum analysis of heart rate variability to assess the changes in sympathovagal balance during graded orthostatic tilt. *Circulation*. 1994;90:1826-31.
54. Fleg JL, Kennedy HL. Cardiac arrhythmias in a healthy elderly population: detection by 24-hour ambulatory electrocardiography. *Chest*. 1982;81:302-7.
55. Stratton JR, Levy WC, Caldwell JH, *et al.* Effects of aging on cardiovascular responses to parasympathetic withdrawal. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:2077-83.
56. Kuo TB, Lin T, Yang CC, Li CL, Chen CF, Chou P. Effect of aging on gender differences in neural control of heart rate. *Am J Physiol* 1999;277(6 Pt 2):H2233-9.
57. Rubin PC, Scott PJ, McLean K, Reid JL. Noradrenaline release and clearance in relation to age and blood pressure in man. *Eur J Clin Invest*. 1982;12:121-5.
58. Esler MD, Turner AG, Kaye DM, *et al.* Aging effects on human sympathetic neuronal function. *Am J Physiol*. 1995;268(1 Pt 2):R278-85.
59. Esler M, Hastings J, Lambert G, Kaye D, Jennings G, Seals DR. The influence of aging on the human sympathetic nervous system and brain norepinephrine turnover. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2002;282:R909-16.
60. Haskell WL, Lee IM, Pate RR, *et al.* Physical activity and public health: updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Med Sci Sports Exerc*. 2007;39:1423-34.
61. 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.
62. Stein PK, Ehsani AA, Domitrovich PP, Kleiger RE, Rottman JN. Effect of exercise training on heart rate variability in healthy older adults. *Am Heart J*. 1999;138(3 Pt 1):567-76.
63. Carter JB, Banister EW, Blaber AP. Effect of endurance exercise on autonomic control of heart rate. *Sports Med*. 2003;33:33-46.
64. Davy KP, DeSouza CA, Jones PP, Seals DR. Elevated heart rate variability in physically active young and older adult women. *Clin Sci (Lond)*. 1998;94:579-84.
65. Stamler J, Stamler R, Riedlinger WF, Algera G, Roberts RH. Hypertension screening of 1 million Americans. Community Hypertension Evaluation Clinic (CHEC) program, 1973 through 1975. *JAMA*. 1976;235:2299-306.
66. Tubaldini MS, Francica JV, Heeren MV, Irigoyen MC, De Angelis K. Modulação autonômica cardiovascular em mulheres com síndrome metabólica sob tratamento farmacológico: resposta a uma sessão de exercício aeróbico. In: XVI Congresso Brasileiro de Hipertensão, 2008, Rio de Janeiro. Suplemento da Revista Hipertensão. São Paulo: BestPoint, 2008;11:1-77.
67. Irigoyen MC, Paulini J, Flores LJ, *et al.* Exercise training improves baroreflex sensitivity associated with oxidative stress reduction in ovariectomized rats. *Hypertension*. 2005;46:998-1003.
68. De Angelis KL, Oliveira AR, Werner A, *et al.* Exercise training in aging: hemodynamic, metabolic, and oxidative stress evaluations. *Hypertension*. 1997;30(3 Pt 2):767-71.
69. Souza SBC, Flues K, Paulini J, *et al.* Role of exercise training in cardiovascular autonomic dysfunction and mortality in diabetic ovariectomized rats. *Hypertension*. 2007;50:786-91.
70. Jurca R, Church TS, Morss GM, Jordan AN, Earnest CP. Eight weeks of moderate-intensity exercise training increases heart rate variability in sedentary postmenopausal women. *Am Heart J*. 2004;147:e21.
71. Parati G, Pomidossi G, Albini F, Malaspina D, Mancia G. Relationship of 24-hour blood pressure mean and variability to severity of target-organ damage in hypertension. *J Hypertens*. 1987;5:93-8.
72. Mancia G, Ferrari A, Gregorini L, *et al.* Blood pressure and heart rate variabilities in normotensive and hypertensive human beings. *Circ Res*. 1983;53:96-104.
73. Floras JS, Hassan MO, Jones JV, Osikowska BA, Sever PS, Sleight P. Factors influencing blood pressure and heart rate variability in hypertensive humans. *Hypertension*. 1988;11:273-81.
74. Mann S, Millar Craig MW, Altman DG, Raftery EB, Hunyor SN. Blood pressure variability in health, hypertension and autonomic failure. *Clin Exp Hypertens A*. 1985;7:187-94.
75. Wieling W, van Brederode JF, de Rijk LG, Borst C, Dunning AJ. Reflex control of heart rate in normal subjects in relation to age: a data base for cardiac vagal neuropathy. *Diabetologia*. 1982;22:163-6.
76. Kawamota A, Shimada K, Matsubayashi K, Chikamori T, Kuzumc O, Ogura H, Ozawa T. Cardiovascular regulatory functions in elderly patients with hypertension. *Hypertension*. 1989;13:401-7.