

A MODULAÇÃO DO INFLAMASSOMA NLRP3 PELO EXERCÍCIO FÍSICO NA HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA: UMA REVISÃO DE ESCOPODanilo Farias de Moraes¹, Susana Nogueira Diniz²**RESUMO**

A modulação dos processos inflamatórios teciduais é amplamente estudada, dada sua relevância em diversas patologias, incluindo a hipertensão arterial sistêmica (HAS). O complexo NLRP3 (NOD-like receptor family, pyrin domain containing 3) ativa a caspase 1, resultando na clivagem e ativação de importantes mediadores da resposta inflamatória, como as interleucinas (IL) 1beta e IL-18. O exercício físico, além de ser uma terapia de baixo custo e de fácil acesso à população, representa uma forma eficaz de tratamento e prevenção da HAS. Recentemente, tem havido interesse crescente em estudar a relação entre o exercício físico e a modulação da inflamação. No entanto, poucos estudos investigaram a associação do inflamassoma NLRP3 com os processos inflamatórios, incluindo a HAS, em resposta ao exercício. Dessa forma, este estudo teve como objetivo realizar uma abrangente revisão para caracterizar a modulação do inflamassoma NLRP3 pela prática de exercício físico na HAS. A metodologia adotada seguiu um protocolo baseado no Problema, Conceito e Contexto (PCC), com busca nos bancos de dados PubMed, Cochrane e LILACS, abrangendo o período de outubro de 2020 até 2023. Foram selecionados criteriosamente 10 trabalhos que preencheram os critérios de inclusão. Os resultados revelaram uma resposta eficiente na redução da inflamação endotelial com a intervenção de exercícios aeróbicos. A sistematização das informações obtidas neste estudo poderá contribuir para a identificação de tipos e protocolos de atividades físicas capazes de modular a resposta inflamatória e o inflamassoma NLRP3, com potencial aplicação no tratamento da HAS.

Palavras-chave: Inflamação. Exercício. Hipertensão Arterial.

1 - Discente no Mestrado em Biotecnologia e Inovação em Saúde da Universidade Anhanguera de São Paulo (UNIAN-SP), Brasil.

2 - Doutora do Programa de Biotecnologia e Inovação em Saúde da Universidade Anhanguera de São Paulo (UNIAN-SP), Brasil.

ABSTRACT

Modulation of NLRP3 Inflammasome by Physical Exercise in Systemic Arterial Hypertension: a scoping Review.

A modulation of tissue inflammatory processes is widely studied given its relevance in various pathologies, including systemic arterial hypertension (SAH). The NLRP3 complex (NOD-like receptor family, pyrin domain containing 3) activates caspase 1, resulting in the cleavage and activation of important mediators of the inflammatory response, such as interleukins (IL) 1beta and IL-18. Physical exercise, besides being a low-cost and easily accessible therapy for the population, represents an effective form of treatment and prevention for SAH. Recently, there has been a growing interest in studying the relationship between physical exercise and inflammation modulation. However, few studies have investigated the association of the NLRP3 inflammasome with inflammatory processes, including SAH, in response to exercise. Therefore, this study aimed to conduct a comprehensive review to characterize the modulation of the NLRP3 inflammasome through physical exercise in SAH. The methodology adopted followed a protocol based on the Problem, Concept, and Context (PCC) approach, with a search conducted in the PubMed, Cochrane, and LILACS databases, covering the period from October 2020 to 2023. Ten studies that met the inclusion criteria were carefully selected. The results revealed an efficient response in reducing endothelial inflammation with aerobic exercise intervention. The systematization of the information obtained in this study may contribute to the identification of types and protocols of physical activities capable of modulating the inflammatory response and the NLRP3 inflammasome, with potential application in SAH treatment.

Key words: Inflammation. Exercise. Arterial Hypertension.

E-mail dos autores:
danilofariasdemorais@gmail.com
susana.diniz@anhanguera.com

INTRODUÇÃO

A Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) é uma condição clínica que acomete vasos, artérias e demais componentes do sistema circulatório, assim como outras estruturas do organismo humano.

É sabido que atualmente cerca de uma a cada cinco pessoas em todo o mundo, possuem HAS. Popularmente essa condição é conhecida como Pressão Alta, dados os efeitos causados por ela no organismo, como o aumento da pressão sanguínea no interior dos vasos. Ou seja, sempre que o miocárdio exerce um ciclo cardíaco completo, bombeando sangue para o corpo, através do sistema circulatório a pressão interna nos vasos e artérias é aumentada, o que pode ocasionar disfunção ou alteração nas células endoteliais, que sofrem uma inflamação e contribuem para que essa pressão interna dos vasos seja acentuada.

Existe duas formas de ocorrer um processo de inflamação: patógeno infeccioso ou lesões teciduais. Essa segunda é largamente estudada por ser causa ou efeito de inúmeras doenças e alterações fisiológicas que podem causar disfunção de algumas partes do organismo e posteriormente a falência do indivíduo.

Basicamente durante o processo inflamatório, o sistema imunológico tenta diminuir a área afetada por meio de mecanismos bioquímicos e estruturais, entre eles a ativação do complexo NLRP3 que é um inflamassoma (complexo proteico oligomérico, implícito no sistema imunológico inato). Ou seja, quando existe a presença do inflamassoma, temos inflamação tecidual. Existem formas de modular os inflamassomas, entre elas, o exercício físico.

O exercício físico é uma forma de atividade física, que é sempre estruturada e planejada. Onde existe o gasto calórico estipulado por conta da ação muscular e dos processos fisiológicos envolvidos. É amplamente divulgado que o exercício físico tem grandes e positivos impactos sobre a promoção e manutenção da saúde orgânica.

Com isso, sabe-se também que por meio de vários processos fisiológicos a acidez ou alcalinidade apresentada em determinados momentos no organismo, podem ser suprimidas ou moduladas com exercícios que demandem do metabolismo energético aeróbico para sua execução. Existe uma

característica de distinção nos exercícios, com relação a ação predominante do metabolismo energético, sendo ele definido como metabolismo aeróbico onde o oxigênio tem papel importante na atuação durante o ciclo de Krebs e metabolismo anaeróbico, onde as moléculas de ATP (adenosina trifosfato) tem o protagonismo do mecanismo metabólico.

Sendo assim, este estudo se justifica devido a necessidade de mais informações da temática, tendo como conceito que o exercício físico é uma terapia economicamente viável torna-se relevante esta pesquisa para auxiliar pesquisas sobre os mecanismos de imunomodulação do exercício físico no contexto da HAS e subsidiar profissionais de Educação Física e de outras áreas das ciências do movimento para esta prática nesses pacientes, em conformidade com a orientação da Organização Mundial da Saúde.

Revisão de Literatura - Contextualização

Hipertensão Arterial Sistêmica

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS, 2021), a HAS é uma patologia que se caracteriza pelo aumento da pressão arterial e dos vasos de maneira crônica.

A pressão arterial de um indivíduo é determinada pela complexa interação entre três sistemas de órgãos-chave: o coração, que bombeia o sangue pela circulação; os vasos sanguíneos, que se contraem e dilatam para regular o fluxo sanguíneo e, portanto, regulam a resistência a qual o coração deve bombear sangue; e os rins, que regulam a excreção de sódio e água e, portanto, volume de sangue.

Esta complexa interação pode ser descrita por uma variação da lei de Ohm, em que pressão arterial é igual ao produto do débito cardíaco e resistência vascular periférica.

Assim, a hipertensão se desenvolve como resultado de distúrbios nos sistemas fisiológicos que regulam a função cardíaca, vascular e/ou renal. A hipertensão tem sido considerada como um distúrbio de dois sistemas que são envolvidos na regulação do equilíbrio sódio água e função cardiovascular: o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) e o sistema nervoso simpático (SNS) (Drummond e colaboradores, 2019).

A HAS é definida como aumento crônico pressão arterial acima de 140/90 mmHg. Ribeiro e Lotufo (2005) definem a

hipertensão arterial sendo o encontro de uma pressão arterial diastólica (PAD) igual ou superior a 90 mmHg (milímetros de mercúrio) e uma pressão arterial sistólica (PAS) igual ou superior a 140 mmHg, popularmente conhecida como 14/9 (catorze por nove). A pressão

arterial nada mais é que a pressão exercida pelo sangue contra as paredes das artérias, que vão ocorrer durante a sístole e a diástole cardíaca.

A seguir na tabela 1, esses parâmetros são apresentados.

Tabela 1 - Classificação da hipertensão arterial por relação de pressão sistólica e diastólica (maiores de 18 anos de idade).

Pressão Arterial Diastólica (mmHg)	Pressão Arterial Sistólica (mmHg)	Classificação diagnóstica
abaixo de 85	abaixo de 130	Normal
85 - 89	130-139	Normal limítrofe
90 - 99	140 - 159	Hipertensão leve (estágio I)
100 - 109	160 - 179	Hipertensão moderada (estágio II)
igual ou acima de 110	igual ou acima de 180	Hipertensão grave (estágio III)
abaixo de 90	igual ou acima de 140	Hipertensão sistólica isolada

A OMS estima que atualmente 1,13 bilhão de pessoas possuem HAS, significando que cerca de 30% dos adultos são afetados pela HAS em todo o mundo (OMS, 2021).

A HAS é um dos principais fatores de risco para eventos cardiovasculares mais graves como ataque cardíaco e acidente vascular cerebral, doença renal crônica, falência, comprometimento cognitivo e demência. Como resultado, A hipertensão é o principal contribuinte para a mortalidade e deficiência, superando em muitos outros fatores genéticos, ocupacionais, fatores ambientais e de estilo de vida (GBD, 2016).

A OMS (2021) utiliza o termo "assassino silencioso" para descrever as ações da hipertensão arterial no organismo humano. Segundo a entidade, dados epidemiológicos demonstram que milhões de pessoas no mundo não têm conhecimento de possuir a HAS, pois os sintomas não se apresentam nesses casos, fazendo com que a monitorização da pressão arterial seja executada costumeiramente. Quando são percebidos, os sintomas da podem conter

hemorragias nasais, alteração no ritmo e frequência cardíaca, zumbidos nos ouvidos, alterações visuais e cefaleia pela manhã. Em casos mais graves os sintomas apresentados podem ser contrações musculares involuntárias, náusea, confusão mental, fadiga severa, vômito e dores na região do peito (OMS, 2021).

A maior prevalência de Hipertensão no mundo segundo a Organização Pan-Americana de Saúde - OPAS (2021) ocorre na faixa etária entre os 30 e os 79 anos. Ainda segundo a OPAS em conjunto com a OMS, mundialmente a hipertensão afeta um em cada cinco Homens, já com as mulheres, a relação é de uma a cada quatro.

Estratégias atuais de tratamento para hipertensão objetivam limitar a influência do SNS e RAAS na pressão sanguínea, seja diretamente com agentes como adrenoceptor antagonistas, inibidores da ECA, bloqueadores de receptores de angiotensina receptores ou antagonistas de mineralocorticoide ou indiretamente usando diuréticos ou

vasodilatadores (Whelton, e colaboradores, 2018).

No entanto, estas abordagens não são efetivas levando a 40% dos pacientes com hipertensão não atingirem os padrões normais da pressão arterial, mesmo quando prescrita uma combinação de drogas de três ou mais classes (Cai e Calhoun, 2017).

Essas observações destacam que, pelo menos em alguns pacientes, outros tratamentos adjuvantes ou complementares se fazem necessários.

Neste sentido o exercício físico tem sido aplicado como forma complementar ao tratamento e para prevenção da HAS. Tem sido mostrado que a HAS pode ser adquirida por comportamentos considerados como não saudáveis, tais como: inatividade física, consumo abusivo de bebidas alcoólicas, má alimentação, utilização de drogas entre outros.

Esses comportamentos podem desencadear uma desordem no sistema renina-angiotensina-aldosterona, que é o principal regulador da pressão arterial no organismo humano. Alterações nesse sistema podem ocasionar processos inflamatórios no Endotélio, que é uma camada que reveste o interior dos vasos e artérias. Com isso existe o desenvolvimento da HAS nesse organismo afetado pelas alterações do sistema renina-angiotensina-aldosterona e conseqüentemente do endotélio. O papel do exercício físico na modulação da HAS será discutido no item 3.3 dessa dissertação.

A HAS e Inflamação

A HAS, pode ter origem genética, comportamental ou desencadeada por fatores diversos, mas todos vão de encontro com um início inflamatório. Em um determinado estudo foram revisadas evidências clínicas e experimentais que suportam uma contribuição dos mecanismos inflamatórios para o desenvolvimento da HAS (Drummond e colaboradores, 2019).

A inflamação é uma resposta aguda à infecção e danos aos tecidos para limitar os danos ao corpo (Medzhitov, 2008).

No entanto, a inflamação desregulada e crônica pode resultar em um dano secundário e o aparecimento de uma doença de origem imunológica para o hospedeiro. A inflamação é iniciada pela detecção de sinais de danos ou distúrbios do estado de equilíbrio do organismo. Vários sistemas de reconhecimento evoluíram

ao mesmo tempo para distinguir entre homeostase e ameaças ao hospedeiro. Alguns desses sistemas consistem em receptores que reconhecem padrões moleculares distintos associados a patógenos (PAMPs) que são encontrados predominantemente em micróbios e conservados ao longo da evolução e, portanto, permitem a detecção acurada de patógenos em tecidos que são normalmente desprovidos dessas estruturas (Medzhitov e Janeway, 1997).

Vários receptores adicionais reconhecem sinais derivados do hospedeiro, chamados de padrões moleculares associados a danos (DAMPs), que são liberados como resultado de perturbações da homeostase do tecido causadas por insultos microbianos ou não microbianos, permitindo uma detecção geral do tecido estressado (Matzinger, 1994).

Tem sido demonstrado que o aumento moderado da pressão sanguínea inicia mecanismos mecânicos e dano oxidativos que resultam na formação de padrões moleculares associados ao perigo (DAMPs). Na figura 1 estão representados diversos exemplos de PAMPs como DNA mitocondrial, neoantígenos específicos para hipertensão, lipopolissacarídeo (LPS), e altos níveis de sal e micro cristais de urato de sódio, que podem se acumular na circulação e/ou tecidos estimulando uma resposta inflamatória (Drummond e colaboradores, 2019).

Conforme revisado por Drummond et colaboradores (2019), os DAMPs são detectados por receptores Toll-like (TLRs) e Inflamassomas NOD-, LRR- e pyrin contendo 3 (NLRP3) em macrófagos e células dendríticas, que estimulam a produção de citocinas pró-inflamatórias (IL-1 β e IL-18) e quimiocinas (CCL2 e CCL5). Antígenos específicos de hipertensão podem ser fagocitados por células dendríticas e apresentados por células B e células T dentro órgãos linfoides secundários, como o baço, para promover a diferenciação de LB em plasmócitos e subconjuntos de células T efectoras (células T CD8+, células T auxiliares 1 (TH1), células TH17 e células T $\gamma\delta$). As células T efectoras migram dos órgãos linfoides secundários e se acumulam nos vasos sanguíneos, no coração e rins, onde atraem e ativam outros estímulos pró-inflamatórios e/ou células imunes tais como monócitos e macrófagos. Através da secreção IL-17 e IFN γ o transporte tubular renal de sódio e a resistência vascular são afetados e os autoanticorpos produzidos pelas células

plasmáticas se acumulam nos vasos sanguíneos, rins e coração, promovendo a inflamação e fibrose. Neste ambiente os receptores Fc γ nos macrófagos são ativados com consequente ativação do sistema do complemento.

Os principais efeitos da secreção de citocinas pelas células T ativadas que migraram para o rim e vasculatura são a promoção da retenção renal de sódio e água e a vascularização, vasoconstrição e remodelação dos vasos sanguíneos (Harrison, 2014). Todas essas alterações resultam em hipertensão.

Estes efeitos podem ser exacerbados pela falha das vias imunorregulatórias envolvendo células T reguladoras (Treg) (produção de IL-10 e quebra de ATP), células T exterminadoras naturais, células supressoras derivadas de mieloides (MDSCs; produção de IL-10 e peróxido de hidrogênio e células T CD4+ expressando colina acetiltransferase, liberando acetilcolina e óxido nítrico (Figura 1). Este complexo sistema discutido por Drummond e colaboradores (2019) mostram a relação entre a resposta inflamatória, o inflamassoma NLRP3 e os efeitos teciduais da HAS (Harrison, 2014).

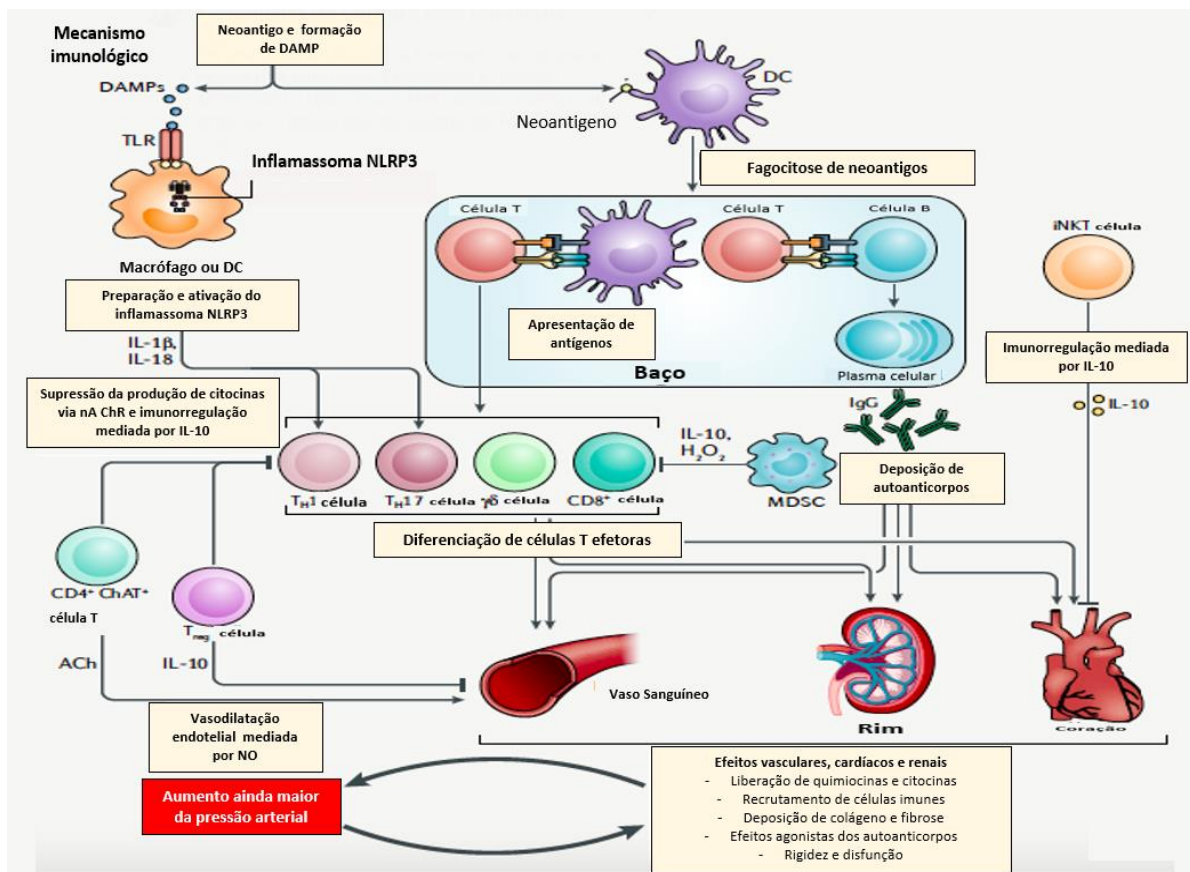


Figura 1 - Mecanismos imunológicos da Hipertensão, (Drummond e colaboradores, 2019).

Inflamassoma NLRP3

O termo inflamassoma foi criado por Tschopp e colaboradores em 2002 para descrever um complexo de alto peso molecular presente no citosol de células imunes estimuladas que modula a ativação de caspases inflamatórias (Martinon e colaboradores, 2002).

Os inflamassomas são um grupo de complexos de proteínas que reconhecem um

conjunto diversificado de estímulos indutores de inflamação que incluem PAMPs e DAMPs e que controlam a produção de citocinas pró-inflamatórias importantes, como interleucina-1 β (IL-1 β) e IL-18 (Schroder e Tschopp, 2010; Davis e colaboradores, 2011).

Além disso, foi mostrado que os inflamassomas regulam outros aspectos importantes da inflamação e do reparo do tecido, como a piroptose, uma forma de morte celular. Estudos recentes caracterizaram

mecanismos de ativação molecular distintos para várias proteínas sensoras e identificaram uma infinidade de ligantes de origem endógena e exógena (Broz e Dixit, 2016).

IL-1 β (figura 2) é uma das citocinas pró-inflamatórias essencial que afeta amplamente os processos inflamatórios. O controle rígido de sua produção é, portanto, necessário tanto a nível de transcrição, ou seja, a transcrição do DNA, quanto a nível pós-tradução (leitura do RNAm em proteínas). A IL-1 β é sintetizada como uma pró-proteína sem uma sequência de sinal típica que permite seu endereçamento para o complexo de golgi e sua secreção e, em vez disso, sua ativação e liberação celular são controladas pela caspase-1, uma protease de cisteína.

Da mesma forma, a caspase-1 é responsável pelo processamento e secreção de

outras citocinas pró-inflamatórias como a IL-18, IL-1 α e fator de crescimento de fibroblastos-2, por meio de uma via de secreção de proteínas não convencional.

Além disso, a caspase-1 é necessária para a piroptose, uma forma de morte celular frequentemente observada durante infecções microbianas que combina características de apoptose (fragmentação de DNA) e necrose (inflamação e liberação de citocinas). Como outras caspases, a caspase-1 é sintetizada como um zimogênio inativo (pró-caspase-1) e se torna proteoliticamente ativa somente após dimerização controlada em inflamassomas que são construídos em torno de uma das várias moléculas diferentes, evidenciando assim o papel do inflamassoma na regulação da resposta inflamatória.

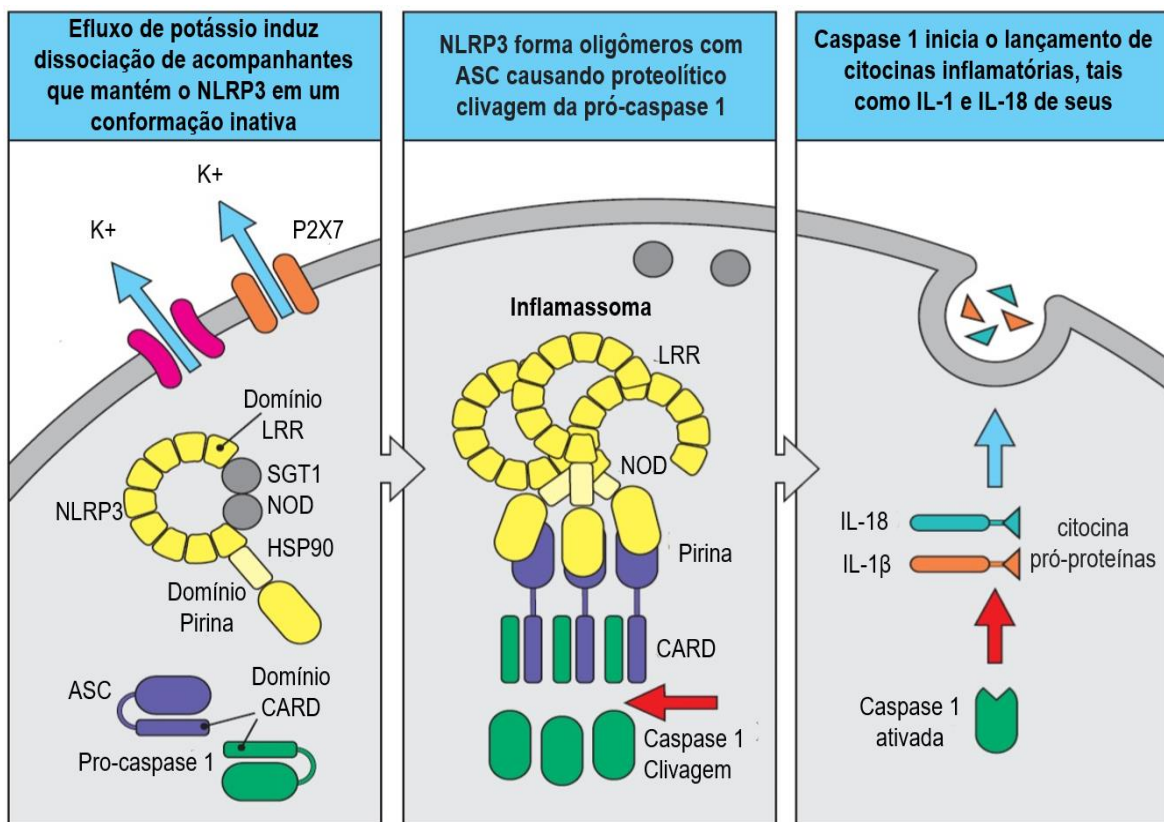


Figura 2 - Dano celular ativa o inflamassoma NLRP3 para produzir citocinas pró-inflamatórias, (Murphy e colaboradores, 2017).

Os componentes centrais do inflamassoma (figura 3) identificados até o momento, pertencem a duas famílias, a família do receptor semelhante ao domínio de oligomerização de ligação de nucleotídeos

(NOD) conhecidas como “nod like receptor” (NLR) e famílias de proteínas contendo o domínio HIN e Pirina (PYHIN). Os membros da família NLR incluem NLRP1, NLRP2, NLRP3, NLRP6, NLRC4 e, potencialmente, NLRP12.

Todos eles contêm um domínio de ligação de nucleotídeos (NBD), repetição rica em leucina no terminal carboxi (LRR) e podem conter um domínio Pirina (PYD) ou um domínio de ativação e recrutamento de caspase (CARD) ou

ambos. Os membros da família PYHIN AIM2 e IFI16 são caracterizados por possuírem, além de um PYD, um domínio HIN200, que está envolvido na interação ao ligante.

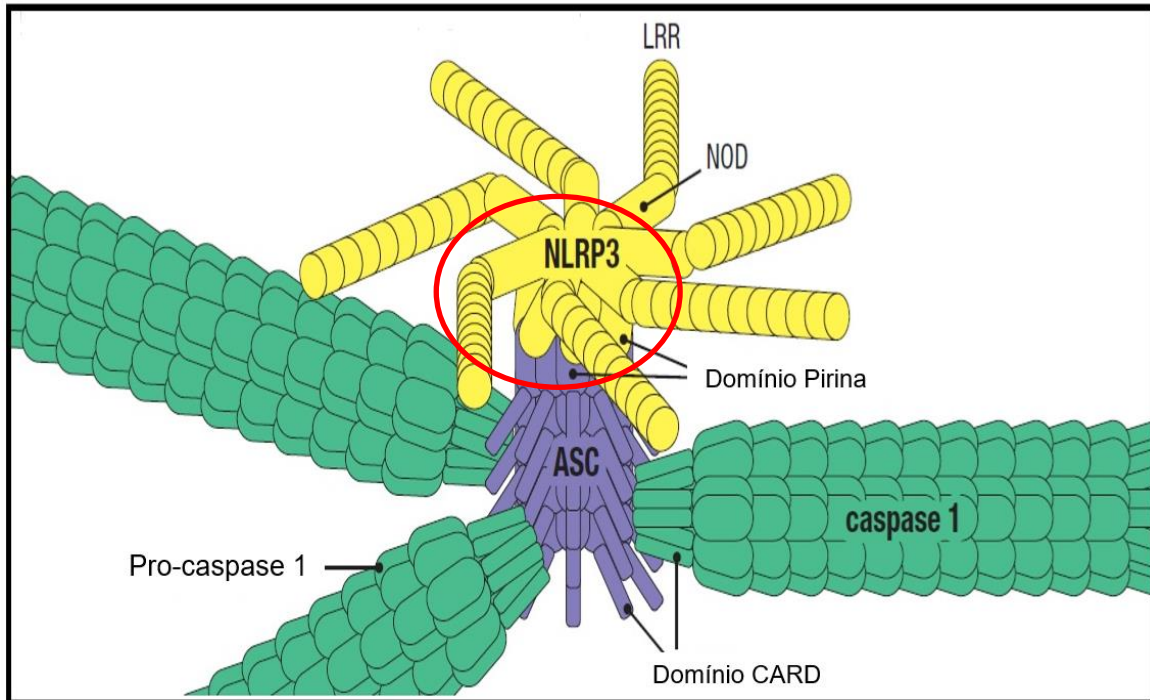


Figura 3 - O inflamassoma é composto de vários filamentosos polímeros de proteína criados por domínios CARD e Pirina agregados, (Murphy e colaboradores, 2017).

O exercício físico

Para Caspersen e colaboradores (1985) e posteriormente, Shephard e Balady (1999) o exercício físico é uma manifestação corporal planejada, estruturada e que demanda gasto energético. O termo pode ser confundido como atividade física, que tem como característica o movimento corporal ocorrendo por conta das contrações musculares e conseqüentemente o gasto calórico (demanda de energia).

Pode se dizer, que o exercício físico é uma subcategoria da atividade física, a diferença básica é a questão do planejamento que define a atividade em exercício. O exercício físico tem inúmeros benefícios conhecidos. Entre eles, se pode destacar a vasodilatação ocasionada pelo aumento do débito cardíaco e das contrações dos músculos estriados esqueléticos. Com o aumento da vasodilatação a pressão interna nos vasos e artérias é diminuída, sendo essa uma importante

ferramenta no combate e prevenção a HAS (Ribeiro e Lotufo, 2005).

Durante a realização do exercício físico, alguns ajustes biológicos acontecem no organismo humano para que a oferta energética mais adequada aconteça. É importante salientar que a constante realização dos exercícios físicos causa alterações na morfologia e fisiologia humana, permitindo uma maior adaptação e aumento da capacidade funcional juntamente com a maior e gradativa tolerância ao esforço físico (Shephard e Balady, 1999).

O organismo humano, para realizar as ações motoras provenientes do exercício físico, necessita de um complexo e colaborativo mecanismo composto por vários sistemas orgânicos, tal como: nervoso, cardiovascular, metabólico e muscular esquelético.

Com isso, sabemos que durante a execução do exercício físico, existe um dispêndio de energia, principalmente pela necessidade energética muscular. O músculo

estriado esquelético tem a necessidade de ser abastecido constantemente com energia química para que seu funcionamento se mantenha adequado.

Dentro das fibras (células) musculares, é encontrada uma fonte de alta energia, chamada de trifosfato de adenosina (ATP) que é um tipo de fosfato resultante da conversão de macronutrientes alimentares, além de ser a principal energia para realização da contração muscular.

Nesse contexto, existe a transformação da molécula de ATP em difosfato de adenosina (ADP) e fosfato orgânico (Pi) pela enzima ATPase, que faz com que a energia presente nos grupamentos fosfatos seja liberada, e essa liberação energética faz com que ocorra a movimentação das pontes cruzadas de actina e miosina (contração muscular).

Enquanto houver energia livre e a célula conseguir transformar ATP em energia química esse processo irá acontecer, sendo necessária a ressíntese continuada (Ferrier, 2019).

A geração e oferta bioenergética no exercício físico, se dão pelas vias de metabolismo e para serem ativadas, vão depender da intensidade e tempo de duração do trabalho muscular, dividindo-se assim em sistemas anaeróbios e oxidativo. Os sistemas anaeróbios, tem a característica da não participação de oxigênio na geração de energia química, esses sistemas são o ATP-CP e o glicolítico, que ocorre no citosol celular (Ferrier, 2019).

Quando existe a presença de oxigênio (O_2) na produção de energia química, sabemos que isso ocorre nas mitocôndrias e recebe o nome de sistema oxidativo ou metabolismo aeróbio (termo que também classifica uma classe de exercício que tem a demanda energética desse sistema e sendo chamado assim de exercício aeróbio).

Essa via metabólica, garante a produção de energia por horas, o que é importante para a atividade muscular no exercício prolongado. Sua consistência é caracterizada pela oxidação de carboidratos advindos do glicogênio muscular e da glicose e lípidos sanguíneos, além do triacilglicerol muscular e em menor escala de alguns aminoácidos, sendo assim, esta seria a única via metabólica onde o ATP é produzido a partir de aminoácidos e ácidos graxos. Estes, são convertidos em acetil-coenzima A (Acetil-CoA) para iniciar o ciclo do ácido ciclo ou mais

conhecido como o ciclo de Krebs (Ferrier, 2019).

O exercício de característica aeróbia, por utilizar processos como a glicólise aeróbia é uma fonte de diminuição de acidez e conseqüentemente de modulação de processos inflamatórios que podem acometer o endotélio e o sistema renina angiotensina aldosterona no processo hipertensivo (Ferrier, 2019).

Estudos tem demonstrado que o exercício físico é benéfico para a saúde e pode prevenir contra o desenvolvimento de diversas doenças com alta mortalidade geralmente associadas à inflamação sistêmica crônica de baixo grau como as cardiovasculares, diabetes tipo 2 e doença pulmonar crônica obstrutiva. O exercício físico pode afetar positiva ou negativamente a resposta imune a depender da intensidade, do volume e do tipo de exercício físico.

Portanto, parâmetros como volume e intensidade devem ser observados em sua prescrição para que dele se obtenha melhores resultados do exercício físico para a saúde.

A prática de atividade física pode influenciar o estado metabólicos e o sistema imunológico. Os estudos têm mostrado que durante a prática de exercício, várias subpopulações de leucócitos são alteradas de acordo com a intensidade e duração da atividade desempenhada.

Sendo que, exercícios de intensidade moderada estimulam uma resposta pró-inflamatória, enquanto aqueles de alta intensidade tendem a promover respostas anti-inflamatórias visando diminuir os danos na musculatura esquelética (Pereira, 2018).

As alterações no sistema imune após exercício físico são dependentes dos parâmetros inerentes ao exercício e que para que todas estas alterações ocorram, algumas cascatas de sinalização celular são acionadas, dando origem a um complexo processo de fosforilação/desfosforilação que culmina em ativação de fatores de transcrição, tradução de RNAm, síntese proteica e proliferação celular.

O efeito anti-inflamatório do exercício físico é parcialmente mediado por IL-6 e outras citocinas derivadas do músculo esquelético, também chamadas de miocinas, que exercem seus efeitos em outros órgãos do corpo. As concentrações fisiológicas de IL-6 estimulam o aparecimento das citocinas anti-inflamatórias IL-1RA e IL-10 na circulação e inibir a produção da citocina pró-inflamatória TNF. Além disso, a

IL-6 estimula a lipólise, bem como a oxidação de gordura.

Entretanto, a identificação da intensidade, tipo e duração da inflamação local ou sistêmica desencadeada pelo exercício físico tem sido um desafio e alvo de diversos estudos.

Desta forma, a prospecção de assinaturas inflamatórias, como as proteínas do complexo do inflamassoma, pode oferecer uma oportunidade para a tradução do contexto da ciência molecular do exercício físico aplicada a promoção da saúde.

Neste estudo pretende-se avaliar o escopo da literatura sobre o papel do exercício físico na modulação do inflamassoma como forma de contribuir para a identificação formas de prevenção de doenças crônicas e a promoção da saúde através do exercício físico (Maior, 2013).

MATERIAIS E MÉTODOS

A Revisão de Escopo abordagem metodológica utilizada neste trabalho estará no primeiro subtópico desta seção. Já no subtópico seguinte estão contidos os procedimentos utilizados para a realização do método de Revisão de Escopo, contido neste trabalho.

Revisão de Escopo

A metodologia empregada nesta pesquisa é chamada de revisão de escopo e segue as diretrizes de elaboração recomendadas pelo Instituto Joanna Briggs (JBI), assim como o checklist PRISMA.

Atualmente, revisões de escopo estão sendo muito utilizadas em toda a área dos estudos em saúde com a finalidade de demonstração, sintetização e disseminação de assuntos da área.

Diferentemente das revisões sistemáticas e metanálises, a revisão de escopo busca avaliar o escopo da literatura sobre um tópico, mapeando a literatura para identificar evidências sobre aquele tópico.

Neste sentido a revisão de escopo busca esquematizar de forma direta e assertiva, os conceitos de uma determinada área científica, com um método complexo e efetivo.

O manual para revisões de escopo, elaborado pelo JBI, reflete alguns pontos importantes que fazem parte das

características e aplicação deste tipo de metodologia.

Entre essas definições o documento demonstra que uma revisão de escopo atua como um precursor no processo de elaboração de uma revisão sistemática, além de identificar os tipos de evidências que estão disponíveis em um determinado campo do conhecimento.

Assim como, a identificação e a análise de lacunas de conhecimento, a fim de somar o máximo de informações idôneas e relevantes.

O esclarecimento dos principais conceitos, revisão da literatura, examinação de condução de investigação científica de determinado campo ou tópico, identificação de fatores relacionados a um determinado conceito também são especificidades da scoping review.

Procedimentos

Este estudo, usa etapas indicadas pelo JBI seguindo a sequência: 1) definição da questão e objetivo de pesquisa; 2) busca de estudos relevantes, que contribuíssem para o desenvolvimento da revisão; 3) seleção de estudo, diante dos critérios predefinidos; 4) análise de dados coletados; 5) sintetização dos resultados relacionando ao objetivo e pergunta; 6) exposição dos resultados, demonstrando as inferências na, prática ou pesquisa da área científica.

Definição do título e da questão de pesquisa

A revisão de escopo, tem como objetivo esquematizar uma determinada área científica, por meio de um protocolo rigoroso (exemplificado anteriormente), com a intensão de demonstrar imparcialidade ao descrever sem avaliar e sem criticar os estudos utilizados em sua composição.

Sendo assim, é orientado seguir a metodologia do acrógrafo "PCC" onde P- População, C- Conceito e C- Contexto, para iniciar e determinar a coleta de dados, assim como o título do trabalho. Nesta pesquisa, apresentamos a "População" sendo: adultos com faixa etária entre 30 e 79 anos portadores de HAS; O "Conceito" é: a intervenção do exercício físico; E por fim, a inflamação e o NLRP3 como "Contexto".

Nesse caminho estrutural, o título deste trabalho contém a composição destes elementos do acrógrafo "PCC", tal como da questão de pesquisa que norteou o toda a

pesquisa sob a revisão de escopo, sendo ela: existem estudos sobre os efeitos do exercício físico na regulação do sistema imunológico, e inflamassoma NLRP3 visando a prevenção e tratamento complementar da HAS?

Definição dos critérios de inclusão e exclusão

A seleção dos artigos foi de acordo com os critérios de inclusão que são:

- Modelos animais, in vitro, humanos: população de adultos portadores de hipertensão arterial sistêmica;
- Artigos publicados em língua portuguesa, em língua espanhola, em língua inglesa;
- Estudos clínicos e relevantes a temática do projeto e que possuem disponibilidade integral para consulta.

Como critérios de exclusão, foram estabelecidos:

- Publicações duplicadas.

Definição da estratégia de pesquisa

A revisão de escopo, executada mediante os protocolos da abordagem do JBI, descreve que todas as etapas de pesquisa e todos os procedimentos nelas presentes devem ser descritos, altamente detalhados e especificados.

Previamente, antes do início oficial das etapas de trabalho, foram realizados alguns testes de busca em outubro de 2020, em plataformas de busca variadas, munindo-se de vários descritores que se relacionavam com o tema proposto a este trabalho. Com isso, foi possível, definir quais plataformas, descritores e palavras-chave comporiam esta pesquisa.

Inicialmente foi definida a questão de pesquisa, que fica sendo: existem estudos sobre os efeitos do exercício físico na regulação do sistema imunológico, e inflamassoma NLRP3 visando a prevenção e tratamento complementar da HAS? Após isso, identificamos os descritores (BVS) que melhor se adequam a essa pesquisa e foram assim definidas as palavras a serem pesquisadas: hypertension and physical exercise and inflammasome, hypertension and inflammasome NLRP3 e physical exercise and inflammasome.

Para implementação de uma estratégia concisa e metodológica, os bancos de periódicos: PubMed, Cochrane e LILACS e foram escolhidos como referências para a

coleta, por se tratar de relevantes e abrangentes bases de trabalhos para a área da saúde.

A busca de estudos que estariam em concordância com os critérios de inclusão definidos para este trabalho teve início com os testes não oficiais de busca em outubro de 2020 e encerrado com a busca final em Maio de 2023.

Em suma, a prioridade foi incluir os estudos que estavam totalmente dentro dos critérios de inclusão, já que estes passaram por avaliação dos pares, além da inclusão de materiais que habitam a chamada "literatura cinzenta": como relatórios técnicos, avaliações, documentos governamentais e outros (OMS, OPAS e outros) que somarem relevância para o constructo desta pesquisa.

Seleção dos estudos/fontes de evidência

Existiram dois momentos para a seleção amostral deste trabalho, descrita como Fase 1 e Fase 2 da coleta das amostras. Na primeira etapa (Fase 1) foi executada a análise de palavras-chave, resumos e títulos de estudos encontrados nas bases de dados escolhidas para este trabalho, todos aqueles que não se referiam ao contexto da HAS e do complexo inflamassoma NLRP3 foram deixados de fora da seleção. Além da exclusão de estudos duplicados, na mesma base de dados ou daqueles contidos em bases de dados diferentes.

Na fase seguinte (Fase 2), ocorreu a leitura integral do texto de cada estudo selecionado na fase anterior, sendo possível, aplicar todos os critérios de inclusão e de exclusão nesse momento. A escolha dos trabalhos foi feita de maneira que não se aplicasse nenhum tipo de viés científico ou filosófico, ou ainda de qualquer outra natureza.

Consulta

É orientado e sugerido pelo JBI que nos processos da revisão de escopo, seja executada uma etapa de consulta, que é caracterizada pela busca de estudos, ou outros materiais adicionais, que contenham dados em acordo com os critérios desta pesquisa.

Levando isso em conta, nas bases de dados para este trabalho, utilizou-se de consultas as listas de referências, onde os estudos que continham o termo physical exercise and NLRP3 (e equivalente em

português ou espanhol) foram analisados através dos critérios de inclusão e exclusão (mencionados anteriormente) e foram incluídos dois trabalhos na listagem amostral.

Extração de dados

Para iniciar a extração dos dados que compõe a amostra deste estudo, foi criada uma tabela com a finalidade melhor organizar e orientar as próximas etapas, onde itens dos estudos foram inseridos. E possui os seguintes itens de cada estudo:

- Título;
- Autor;
- População (animais e humanos: quantidade e idade dos participantes);
- Metodologia;
- País do estudo;
- Tipo de estudo;
- Resultados.
- E conclusão

Análise e apresentação dos resultados

A conduta do JBI descreve que podem existir variadas formas de analisar os dados dentro da metodologia da revisão de escopo, sendo a forma mais bem empregada que esteja de acordo com o propósito do trabalho e o julgamento dos pesquisadores, sendo o mais importante ser executada de forma transparente, descrita na sua totalidade e justificada.

Também é válido deixar claro que em revisões de escopo, as análises devem ser feitas de forma descritiva, pois assim melhor se encaixaria nos objetivos dela.

Com isso, foi executada uma descrição dos estudos, apresentando a metodologia, resultados e conclusões de cada trabalho.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os trabalhos que compõe este estudo, passaram por etapas de classificação de acordo com PRISMA/JBI (Peters e colaboradores, 2017) e podemos ver o processo de busca e seleção na figura 4.

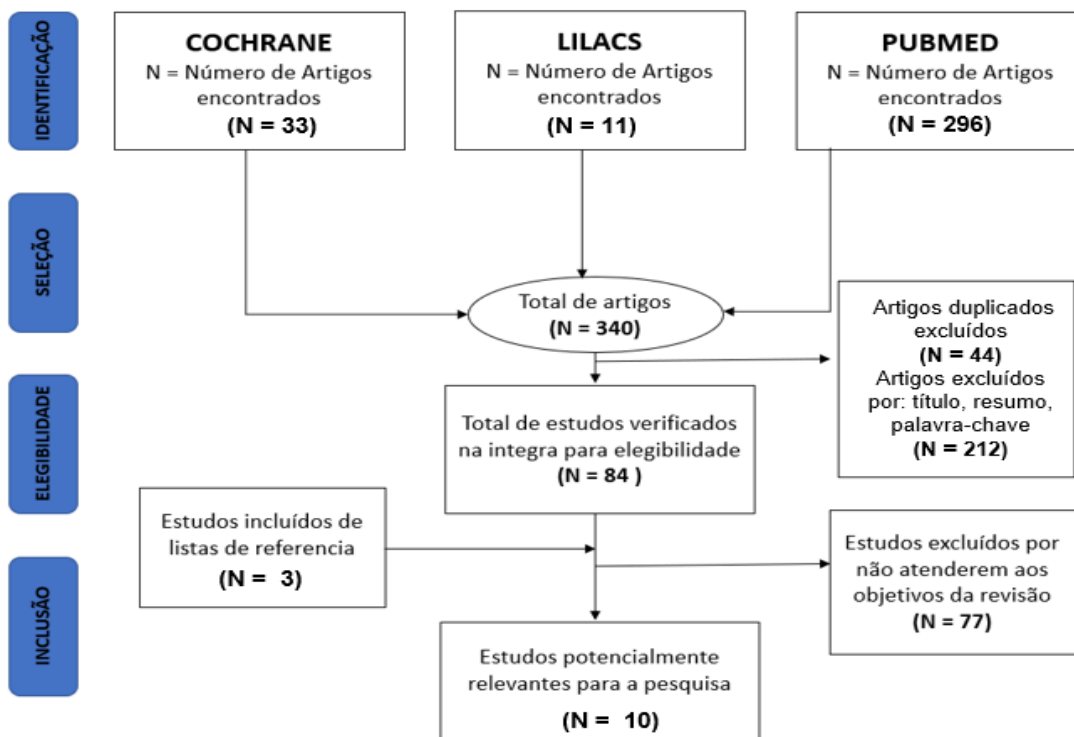


Figura 4 - Diagrama de busca e seleção.

Iniciando a pesquisa pela base PubMed, com o descritor Inflammasome and Hypertension foram encontrados 217 conteúdos publicados entre os anos de 2007 e 2021 (Tabela 2).

Alterando o termo de busca para Hypertension and physical exercise and inflammasome a base PubMed apresenta 2 resultados publicados entre 2018 e 2019 que estão em conformidade com esta etapa de coleta de dados (Tabela 2).

E por fim, ainda na base PubMed, foi utilizado o descritor Physical exercise and inflammasome, fazendo se apresentar 27 publicações entre os anos de 2011 e 2021 (Tabela 2).

Com isso, foram encontrados 296 artigos na base PubMed, que passaram por mais uma seleção que excluiu artigos duplicados, presentes em mais de um descritor, ou que não possuía relação direta ou indireta com este trabalho resultando então em 110 artigos (Figura 4).

Na base de dados LILACS, foram também utilizados os mesmos critérios de busca. Com isso não se apresentou resultados na utilização dos descritores Physical exercise and inflammasome e Hypertension and physical exercise and inflammasome. Já com o descritor Inflammasome and Hypertension foram mostradas 11 publicações com data entre 2013 e 2020 (Tabela 2).

Na plataforma Cochrane, a pesquisa manteve os critérios e com o descritor Inflammasome and Hypertension foram obtidas 22 publicações com data entre 2013 e 2020. Já o descritor Physical exercise and inflammasome, apresenta 11 trabalhos entre os anos de 2012 e 2019.

E o último descritor Hypertension and physical exercise and inflammasome não apresentou nenhum resultado.

Com isso na base Cochrane foram coletados 33 trabalhos, sendo excluídos aqueles que estavam duplicados a quantidade final é de 10 publicações (Tabela 2, Figura 4).

Tabela 2 - Relação entre as bases de dados e descritores.

Base de dados	Inflammasome And Hypertension	physical exercise and inflammasome	hypertension and physical exercise and inflammasome
Cochrane	22 publicações	11 publicações	Nenhuma publicação
LILACS	11 publicações	Nenhuma publicação	Nenhuma publicação
PubMed	217 publicações	27 publicações	2 publicações

Após a checagem de todos os critérios de inclusão e exclusão, além da retirada de todos os estudos duplicados, assim como a inserção dos estudos colocados por meio de

listas de referências, a seguir apresenta-se (no quadro 1) os estudos selecionados para a amostra deste trabalho.

Quadro 1 - Apresentação dos estudos que compõem a amostra deste trabalho.

Título do Estudos	Autor	Periódico	País Idioma	- Ano de publicação
ASC methylation and interleukin-1a are associated with aerobic capacity in heart failure	Butts colaboradores	e Medicine and Science in Sports and Exercise	Estados Unidos América inglês	2017 da
Efects of Exercise on ASC Methylation and IL-1 Cytokines in Heart Failure	Butts colaboradores	e Medicine and Science in Sports and Exercise	Estados Unidos América inglês	2018 da

Methylation of Apoptosis-Associated Speck-Like Protein with a Caspase Recruitment Domain and Outcomes in Heart Failure	Butts colaboradores	e	Journal of Cardiac Failure	of Estados Unidos da América	2016
Inflammasome-driven catecholamine catabolism in macrophages blunts lipolysis during ageing	Camell colaboradores	e	Nature	Estados Unidos da América / Alemanha	2017
The level of physical training modulates cytokine levels through P2X7 receptor in healthy subjects	Comassi colaboradores	e	European Journal of Clinical Investigation	Itália	2018
Sirtuin 3-induced macrophage autophagy in regulating NLRP3 inflammasome activation	Liu e colaboradores	e	European Journal of Clinical Investigation	China	2018
NLRP3 Inflammasome Activation Contributes to Mechanical Stretch-Induced Endothelial-Mesenchymal Transition and Pulmonary Fibrosis	Lv e Wang		Critical Care Medicine	China	2018
Activation of the NLRP3 inflammasome in lipopolysaccharide-induced mouse fatigue and its relevance to chronic fatigue syndrome	Zhang colaboradores	e	Journal of Neuroinflammation	China	2016
NLRP3-Inflammasome-Related Gene Polymorphisms in Patients with Prehypertension and Coronary Atherosclerosis	Zhang colaboradores	e	BioMed Research International	China	2016
Walkint down. Skeletal Muscle Lane: From Inflammasome to Disease	Dubuisson colaboradores	e	Cells	Bélgica, Espanha	2021

A figura 5 demonstra que dos artigos que compuseram a amostra deste trabalho, quatro foram publicados no ano de 2018, sendo essa marcação de tempo a que possui maior número de publicações, seguido por 2016 com três estudos.

No ano de 2017, dois estudos que integram a amostra foram publicados e por fim,

o período de 2021, mais recente e com uma publicação. Não foram observadas publicações no ano de 2019 e 2020, possivelmente uma causa pode ser devido a pandemia e as orientações de isolamento social que impediram a aplicação do exercício físico nesses pacientes.



Figura 5 - Datas de publicação dos estudos.

Todos os estudos, foram demarcados geopoliticamente na figura 6, com a finalidade de ilustrar quais localidades mais contribuíram com o tema proposto dentro dos critérios adotados neste trabalho. Evidencia-se que os países que mais contém trabalhos nesta amostra, são China e os Estados Unidos da

América com 4 publicações cada um. Além de que os Estados Unidos ainda compartilham com a Alemanha uma publicação. E completando o marcador geográfico das publicações aparecem Itália e Bélgica, cada país com uma publicação cada.

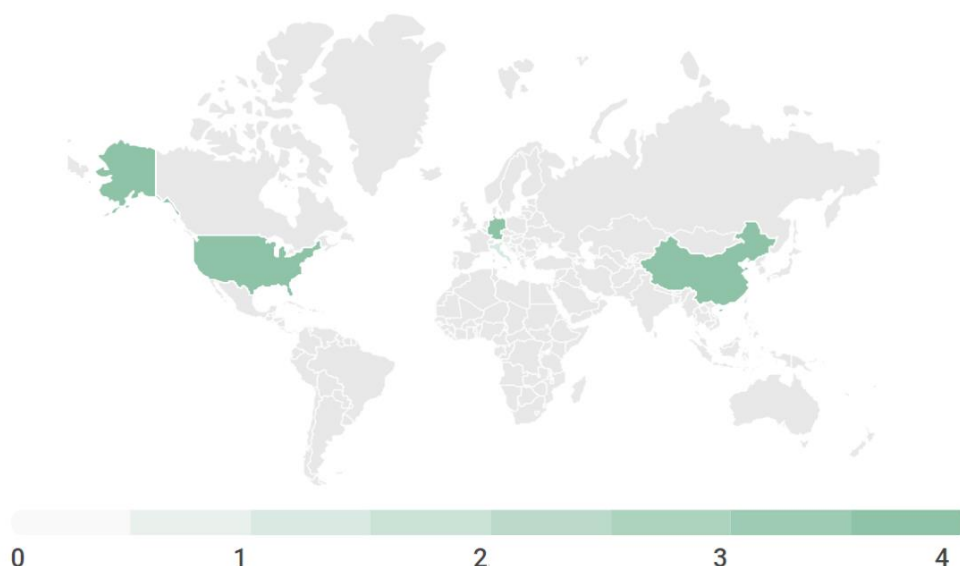


Figura 6 - Apresentação da distribuição geográfica dos estudos. Fonte: Elaborado pelo autor, utilizando a plataforma Infogram (<https://infogram.com>).

Uma contribuição que todos os estudos relacionados deram a este trabalho, foi a descrição dos métodos e procedimentos adotados em cada uma de suas publicações.

Percebemos no quadro 1 que muitos deles analisaram a expressão e supressão do inflamassoma NLRP3 mediante a estudos in vitro e utilizando o exercício físico como intervenor nos experimentos. Alguns estudos se valeram do exercício físico como intervenção, para obtenção de resultados, mudando apenas a população de humanos para o modelo animal. Apresentamos os resultados que cada estudo desta amostra apresentou.

Podemos perceber que mediante a população e a intervenção de cada estudos os resultados seguem uma conformidade com a ideia central deste trabalho que é a de mapear na literatura estudos sobre os efeitos do exercício físico na regulação do sistema imunológico, e inflamassoma NLRP3 visando a prevenção e tratamento complementar da HAS.

No quadro 1 estão identificadas as evidências encontradas sobre o papel do exercício físico na modulação do inflamassoma. A amostra deste trabalho conta com estudos que possuem conformidades com os objetivos desta revisão de escopo que foi resumir achados e identificar lacunas e fragilidades da literatura sobre a temática.

No primeiro estudo (1) foi mostrado que a resposta inflamatória induzida pelo exercício pode induzir efeitos pró-inflamatórios e anti-inflamatória durante a atividade física e no período de recuperação. O efeito anti-inflamatório do exercício físico é parcialmente mediado por IL-6 e outras citocinas derivadas do músculo esquelético, também chamadas de miocinas, que exercem seus efeitos em outros órgãos do corpo. As concentrações fisiológicas de IL-6 estimulam o aparecimento na circulação das citocinas anti-inflamatórias IL-1ra e IL-10 e inibir a produção da citocina pró-inflamatória TNF (Butts e colaboradores, 2017).

Ainda nesse contexto através da avaliação de a relação entre metilação de ASC, IL-1 β e IL-18 com VO₂ pico (Volume de oxigênio mais elevado durante o teste) pico em 54 pacientes ambulatoriais estáveis com Insuficiência Cardíaca (não pertenciam a nenhum programa de exercícios físicos previamente e eram capazes de fazer um teste ergométrico).

Sendo assim, concluiu-se que a ativação do complexo inflamassoma pode desempenhar um papel desencadeador na determinação da capacidade aeróbica. A metilação das ASC é um mecanismo potencialmente modificável para reduzir a resposta inflamatória, melhorando assim a capacidade aeróbica na IC (Butts e colaboradores, 2017).

Já no segundo estudo (2) um grupo de 54 participantes (n=54), onde destes, 38 participantes receberam a intervenção do exercício físico de predominância aeróbica, intensidade moderada, composto por caminhadas de 30 minutos por três vezes na semana, utilizando 60% da frequência cardíaca máxima, por duas semanas e evoluindo posterior a esse período por um protocolo de progressão no exercício composto pela mesma atividade (caminhada), com duração de 45 minutos, por três vezes por semana a 70% da frequência cardíaca máxima nas 8 semanas subsequentes. E completando o grupo total (n=54), existiu um grupo controle, que não sofreu intervenção (n=16).

Diante deste desenho, obteve-se os seguintes resultados: A metilação de ASC foi maior no grupo de exercício em comparação ao controle em 3 meses (6,10% \pm 0,5% vs 5,80% \pm 0,4%; p=0,04) e 6 meses (6,07 \pm 0,4 vs 5,82 \pm 0,4; p=0,04). A IL-1 β plasmática foi menor no grupo de exercício em 3 meses (1,43 \pm 0,5 pg·mL⁻¹ vs 2,09 \pm 1,3 pg·mL⁻¹; p=0,02) e 6 meses (1,49 \pm 0,5 pg·mL⁻¹ vs 2,13 \pm 1,4 pg·mL⁻¹; p=0,004).

A expressão de mRNA de ASC foi negativamente associada à metilação de ASC na linha de base (r = -0,97, p=0,001), 3 meses (r = -0,90, p=0,001) e 6 meses (r = -0,81, p=0,001). ASC mRNA foi menor do que a linha de base em 3 meses (p=0,004) e 6 meses (p=0,002) entre aqueles no grupo de exercício. A metilação ASC foi positivamente associada ao teste de caminhada de 6 minutos no início do estudo (r = 0,517, p<0,001), 3 meses (r = 0,464, p=0,004) e 6 meses (r = 0,497, p=0,05).

Com isso, foi possível ter o entendimento que o exercício foi diretamente relacionado ao aumento do valor médio de metilação de ASC e diminuição da expressão gênica de IL-1 β e ASC mRNA na IC. A regulação epigenética das ASC pode ser um mecanismo biológico pelo qual o exercício pode promover melhores resultados na IC, o que nos faz projetar um bom cenário para a inflamação

endotelial, causador de HAS (Butts e colaboradores, 2018).

Ainda no contexto da insuficiência cardíaca, o terceiro estudo (3), Butts e colaboradores (2016) através da análise de amostras de 155 pacientes ambulatoriais, portadores de IC, (fração de ejeção $29,9 \pm 14,9\%$) foram analisadas quanto à porcentagem de metilação de 7 locais CpG na região do íntron anterior ao exon 1 do gene ASC. A metilação de ASC foi inversamente relacionada ao mRNA de ASC ($r = -0,33$; $p < 0,001$) e proteína ($r = -0,464$; $p < 0,001$).

A metilação ASC teve uma relação linear positiva com fração de ejeção ($r = 0,85$; $p < 0,001$), qualidade de vida ($r = 0,83$; $p < 0,001$) e teste de caminhada de 6 minutos ($r = 0,59$; $p = 0,023$) e uma relação linear negativa com depressão ($r = -0,81$; $p < 0,001$) e ansiedade ($r = -0,75$; $p < 0,001$).

Maior metilação de ASC foi associada a um menor risco de eventos clínicos (taxa de risco [HR] 0,16; $p = 0,025$), enquanto maior proteína (HR = 1,78; $p = 0,045$) e expressão de mRNA (HR = 1,18; $p = 0,05$) foram associados a um risco maior. Mediante a estes resultados, é possível indicar um potencial alvo terapêutico da IC através da aplicação da aplicação do exercício físico de caráter aeróbio.

Em outro estudo (4) utilizando modelo animal, foi descrito que a IL-6 estimula a lipólise, ou seja, a oxidação de gorduras. E esta naturalmente passa por um declínio natural durante o envelhecimento humano. Essa característica metabólica, faz com que o perfil lipídico do idoso seja caracterizado como tendo uma grande concentração visceral. mostramos que os macrófagos do tecido adiposo regulam a redução relacionada à idade na lipólise de adipócitos em camundongos, diminuindo a biodisponibilidade da noradrenalina. Inesperadamente, análises imparciais do transcriptoma total de macrófagos adiposos revelaram que o envelhecimento regula os genes que controlam a degradação das catecolaminas de uma maneira dependente do inflamassoma NLRP3. A deleção de NLRP3 no envelhecimento restaurou a lipólise induzida por catecolaminas pela regulação negativa do fator de diferenciação de crescimento 3 (GDF3) e da monoamina oxidase A (MAOA), que é conhecida por degradar a noradrenalina. O estudo revela que direcionar a sinalização neuro-imuno-metabólica entre o sistema nervoso simpático e os macrófagos pode oferecer novas abordagens para mitigar o

comprometimento metabólico induzido pela inflamação crônica e o declínio funcional. (Camell e colaboradores, 2017).

Comassi e colaboradores (2018), através de mais um estudo (5) demonstra através de uma única sessão de exercício físico de intensidade alta (endurance) em indivíduos, causa as respostas pró-inflamatórias versus anti-inflamatórias predominantes em participantes não treinados e treinados, respectivamente, destacando uma provável relação causa-efeito entre o grau de atividade física e as respostas mediadas por P2X7R-Infl. Os participantes foram pessoas sedentárias e pessoas fisicamente ativas.

Liu e colaboradores (2018) descrevem em seu estudo que a hiperlipidemia (nível de lipídeos circulantes na corrente sanguínea aumentados por desordem metabólica) é um catalisador para processos inflamatórios, principalmente aos ligados ao inflamassoma NLRP3. Com isso, demonstra-se que a disfunção endotelial é dada por esse arcabouço metabólico inflamado. Os participantes desse estudo, foram pessoas que segundo a métrica do IMC possuem sobrepeso.

Lv e Wang (2018) demonstram através do modelo animal (7), que o estiramento mecânico celular tem potencial de promoção da transição das células mesenquimais no endotélio, tal como a fibrose pulmonar, por meio de via que dependendo do inflamassoma NLRP3.

Sendo assim, enxerga-se um potencial alvo de terapia a supressão do inflamassoma NLRP3 no combate e prevenção da fibrose pulmonar.

No estudo que utilizou modelo experimental in vivo (camundongos) foi mostrado que o exercício aeróbio regulou negativamente a super expressão de citocinas pró-inflamatórias e componentes do inflamassoma NLRP3 em camundongos C57BL / 6J nefrectomizados e pode melhorar a perda muscular induzida pela doença renal crônica (Zhang e colaboradores, 2016).

Fica claro diante de outro estudo (9), que os haplótipos CTACATAA e CCACATAG dos polimorfismos do domínio NOD2, foram relacionados com a deficiência cardíaca (DC) presente em pacientes portadores também de pré-hipertensão. Ainda nesse contexto, pacientes pré-hipertensos que possuem níveis séricos altos de PCR (proteína C reativa).

No último estudo (10), Dubuisson, e colaboradores, (2021) através do modelo

animal utilizando camundongos que possuíam uma dieta altamente lipídica, demonstraram uma proteção contra inflamação do tecido adiposo e resistência insulínica, resposta conquistada segundo os pesquisadores pela utilização de um protocolo de exercício aeróbio.

Com base nos resultados e nas intervenções apresentados nos trabalhos que compõe a nossa amostra e em conformidade com as diretrizes da OMS para o tratamento da HAS, propõe-se um protocolo de exercício físico para hipertensos (apêndice) sendo composto por: atividade cardiorrespiratória (caminhada, corrida, natação, entre outras) com duração média de 30 minutos e sendo executada de duas a três sessões por semana. A intensidade do exercício deve se manter entre 55% e 70% da FC máxima. Deixamos claro que os valores possuem dados com variáveis amplas, pois deve se levar em consideração informações como nível de condicionamento físico, outras comorbidades e faixa etária.

CONCLUSÃO

Como visto nos estudos, a inflamação endotelial é um dos potenciais fatores de desenvolvimento da Hipertensão Arterial Sistêmica e localizada.

E o mesmo endotélio, quando acometido por processos inflamatórios, iniciados por inflamações, tem maior potencial de diminuição inflamatória, através da aplicação do exercício físico aeróbico de intensidade moderada como terapia efetiva, de baixo custo econômico e indicada também pela OMS como estratégia global de profilaxia da HAS.

Observa-se a necessidade do desenvolvimento mais estudos que contenham a temática relacionada com os processos metabólicos, patológicos e inflamatórios da Hipertensão Arterial Sistêmica, associados a intervenção do exercício físico aeróbico como terapia e suas respostas imunológicas principalmente relacionadas ao inflamassoma NLRP3.

Sendo assim, esta revisão apresentou estudos sobre a modulação do Inflamassoma NLRP 3 através do exercício físico e associou isso ao processo inflamatório endotelial presente na HAS, fazendo se perceber um potencial alvo terapêutico de fácil acesso para a população acometida.

Os achados aqui descritos e relacionados podem contribuir para futuramente para novas investigações e questionamentos acerca do tema.

REFERÊNCIAS

- 1-Broz, P.; Dixit, V. M. Inflammasomes: mechanism of assembly, regulation and signalling. *Nature reviews. Immunology*. Vol. 16. Num. 7. 2016. p. 407-420.
- 2-Butts, B.; Butler, J.; Dunbar, S.B.; Corwin, E.J.; Gary, R.A. ASC methylation and interleukin-1a are associated with aerobic capacity in heart failure. *Medicine and science in sports and exercise*. Vol. 49. Num. 4. 2017. p.1072-1078.
- 3-Butts, B.; Butler, J.; Dunbar, S.B.; Corwin, E.J.; Gary, R.A. ASC methylation and interleukin-1a are associated with aerobic capacity in heart failure. *Medicine and science in sports and exercise*. Vol. 50. Num. 9. 2018. p.1757-1766.
- 4-Butts, B.; Gary, R.A.; Dunbar, S.B.; Butler, J.; ASC methylation and interleukin-1a are associated with aerobic capacity in heart failure. *Medicine and science in sports and exercise*. Vol. 22. Num. 5. 2016. p. 340-346.
- 5-Camell, C.D.; Sander, J.; Spadaro, O.; Lee, A.; Nguyen, K.Y.; Wing, A. Inflammasome-driven catecholamine catabolism in macrophages blunts lipolysis during ageing. *Nature*. Vol. 5. Num. 550. 2017. p. 119-123.
- 6-Cai, A.; Calhoun, D. A. Resistant hypertension: an update of experimental and clinical findings. *Hypertension*. Vol. 70. Num. 1. 2017. p. 5-9.
- 7-Caspersen, C.J.; Powell, K.F.; Christenson, G.M.; Physical activity, exercise and physical fitness: definitions and distinctions for health-related research. *Public Health Reports*. Vol. 100. Num. 2. 1985. p. 126-131.
- 8-Comassi, M.; Santini, E.; Rossi, C.; Vitolo, E.; Seghieri, M.; Tocchini, L. The level of physical training modulates cytokine levels through P2X7 receptor in healthy subjects. *European journal of clinical investigation*. Vol. 48. Num. 2. 2018.

- 9-Davis, B. K.; Wen, H.; Ting, J. P. The inflammasome NLRs in immunity, inflammation, and associated diseases. *Annual review of immunology*. Vol. 29. Num. 1. 2011. p.707-735.
- 10-Ferrier, D.R. *Bioquímica Ilustrada*. Porto Alegre. Artmed. 2018. p. 278.
- 11-Drummond, G.R.; Vinh, A.; Guzik, T.J.; Sobey, C.G. Immune mechanisms of hypertension. *Nature reviews. Immunology*. Vol. 19. Num. 8. 2019. p. 517-532.
- 12-Dubuisson, N.; Versele, R.; Davis, L.C.; Selvais, C.M.; Brichard, S.M. Walking down Skeletal Muscle Lane: From Inflammasome to Disease. *Cells*. Vol. 10. Num. 11. 2021.
- 13-GBD. Global Burden of Disease. Risk Factors Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. Vol. 388. 2016. p. 1659-1724.
- 14-Harrison, D.G.; The immune system in hypertension. *Transactions of the American Clinical and Climatological Association*. Vol. 125. Num. 1. 2014. p. 130-140.
- 15-Liu, P.; Huang, G.; Wei, T.; Gao, J.; Huang, C.; Sun, M.; Zhu, L.; Shen, W. Sirtuin 3-induced macrophage autophagy in regulating NLRP3 inflammasome activation. *Biochimica et biophysica acta. Molecular basis of disease*. Vol. 1864. Num. 1. 2018. p. 764-777.
- 16-Lv, Z.; Wang, Y.; Liu, Y.J.; Mao, Y.F.; Dong, W.W.; Ding, Z.N.; Meng, G. X.; Jiang, L.; Zhu, X. Y. NLRP3 Inflammasome A ctivation Contributes to Mechanical Stretch-Induced Endothelial-Mesenchymal Transition and Pulmonary Fibrosis. *Critical care medicine*. Vol. 46. Num. 1. 2018. p. 49-58.
- 17-Maior, A.S. *Fisiologia dos exercícios resistidos 2ª edição revista e ampliada*. São Paulo. Phorte. 2013. p. 28.
- 18-Martinon, F.; Burns, K.; Tschopp, J. The inflammasome: a molecular platform triggering activation of inflammatory caspases and processing of proIL-beta. *Molecular Cell*. Vol. 10. Num. 2. 2002. p. 417-426.
- 19-Medzhitov, R. Origin and physiological roles of inflammation. *Nature*. Vol. 454. Num. 2. 2008. p. 428-435.
- 20-Medzhitov, R.; Janeway, C.A.Jr. Innate immunity: the virtues of a nonclonal system of recognition. *Cell*. Vol. 91. Num. 2. 1997. p. 295-298.
- 21-Murphy, K. M.; Weaver, C. *Janeway's immunobiology*. Nova York. Garland Science. 2017. p. 128.
- 22-Organização Mundial da Saúde. Portal da OMS. *Orientações sobre Hipertensão*. Genebra. 2021.
- 23-Organização Pan Americana de Saúde. Portal da OPAS. *Mundo tem mais de 700 milhões de pessoas com hipertensão não tratada*. Acervo digital. 2021.
- 24-Pereira, B. *Mitocôndria: a casa de força da potência aeróbia e da resistência*. Curitiba. CRV. 2018. p. 18.
- 25-Peters, M.D.J.; Godfrey, C.; Mclnerney, P; Soares. C.B.; Khalil, H.; Parker, D. Chapter 11: Scoping Reviews. IN *Aromataris, E.; Munn, Z. Joanna Briggs Institute Reviewer's Manual*. JBI. 2017.
- 26-Ribeiro, R. C.; Lotufo, P. A. *Hipertensão arterial: diagnóstico e tratamento*. São Paulo. Sarvier. 2005. p. 36.
- 27-Shephard, R.J.; Balady, G. Exercise as cardiovascular therapy. *Circulation*. Vol. 99. Num. 7. 1999. p. 963-972.
- 28-Whelton, P.K.; Carey, R.M.; Aronow, W.S.; Casey, D.E.Jr.; Collins, K.J.; Himmelfarb, C.D.; Palma, S.M.; Gidding, S.; Jamerson, K.A.; Jones, D.W.; MacLaughlin, E.J.; Muntner, P.; Ovbiagele, B.; Smith, S.C.Jr.; Spencer, C.C.; Stafford, R.S.; Taler, S.J.; Thomas, R.J.; Williams, K.A.Sr.; Williamson, J.D.; Wright, J.T.Jr. Guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension*. Vol. 72. Num. 1. 2018. p. 1269-1324.

29-Zhang, Z.T.; Du, X.M.; Ma, X.J.; Zong, Y.; Chen, J.K.; Yu, C.L.; Liu, Y.G.; Chen, Y.C.; Zhao, L.J.; Lu, G.C. Activation of the NLRP3 inflammasome in lipopolysaccharide-induced mouse fatigue and its relevance to chronic fatigue syndrome. *Journal of Neuroinflammation*. Vol. 13. Num. 1. 2016. p. 71.

Autor correspondente:

Danilo Farias de Moraes.

danilofariasmoraes@gmail.com

Av. Universitária, 600.

Vila Harmonia, São Paulo-SP, Brasil.

Recebido para publicação em 19/07/2023

Aceito em 07/08/2023