

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
ESCOLA SUPERIOR DE EDUCAÇÃO FÍSICA, FISIOTERAPIA E DANÇA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DO
MOVIMENTO HUMANO

Thiago Rozales Ramis

**EFEITOS DO TREINAMENTO AERÓBICO OU DE FORÇA SOBRE RESPOSTAS
CARDIOVASCULARES, ENDOTELIAIS E DE FLUXO SANGUÍNEO EM
HIPERTENSOS DE MEIA-IDADE**

Porto Alegre

2019

Thiago Rozales Ramis

**EFEITOS DO TREINAMENTO AERÓBICO OU DE FORÇA SOBRE RESPOSTAS
CARDIOVASCULARES, ENDOTELIAIS E DE FLUXO SANGUÍNEO EM
HIPERTENSOS DE MEIA-IDADE**

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências do Movimento Humano da Escola de Educação Física, Fisioterapia e Dança da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, como requisito parcial para a obtenção do título de Doutor em Ciência do Movimento Humano.

Orientador: Prof. Dr. Álvaro Reischak de Oliveira

Porto Alegre

2019

Thiago Rozales Ramis

**EFEITOS DO TREINAMENTO AERÓBICO OU DE FORÇA SOBRE RESPOSTAS
CARDIOVASCULARES, ENDOTELIAIS E DE FLUXO SANGUÍNEO EM
HIPERTENSOS DE MEIA-IDADE**

Conceito final: **A**

Aprovado em 4 de novembro de 2019

BANCO EXAMINADORA

Prof. Dr. Daniel Umpierre de Moraes – UFRGS

Prof. Dr. Ronei Silveira Pinto – UFRGS

Profa. Dra. Lucila Ludmila Paula Gutierrez – UFCSPA

Orientador – Dr. Álvaro Reischak de Oliveira - UFRGS

CIP - Catalogação na Publicação

Ramis, Thiago Rozales
EFEITOS DO TREINAMENTO AERÓBICO OU DE FORÇA SOBRE
RESPOSTAS CARDIOVASCULARES, ENDOTELIAIS E DE FLUXO
SANGUÍNEO EM HIPERTENSOS DE MEIA-IDADE / Thiago
Rozales Ramis. -- 2019.
170 f.
Orientador: Álvaro Reischak de Oliveira.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio
Grande do Sul, Escola de Educação Física, Programa de
Pós-Graduação em Ciências do Movimento Humano, Porto
Alegre, BR-RS, 2019.

1. Exercício Físico. 2. Treinamento Físico. 3.
Hipertensão Arterial Sistêmica. 4. Hipotensão
Pós-Exercício. 5. Monitorização Ambulatorial da
Pressão Arterial. I. de Oliveira, Álvaro Reischak,
orient. II. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os
dados fornecidos pelo(a) autor(a).

DEDICATÓRIA

Aos amores da minha vida, Paula Ramis e Beatriz Ramis. “Tão bom morrer de amor e continuar vivendo” (Mário Quintana).

Aos meus pais, José Vali Ramis e Léa Maria Rozales Ramis. Aos meus irmãos, Luciano, Leandro e Josiele. Aos meus cunhados, Liliana, Mauricio e Alcir. Aos meus sobrinhos, Lucas e Alice. Vocês são o meu porto seguro e nunca mediram esforços para tornar os meus sonhos realidade. Quando penso em gratidão, a primeira coisa que vem à cabeça é minha família. Sem eles, nunca teria conquistado meus objetivos.

Aos meus queridos avós, Napoleão (in memoriam), Esther (in memoriam), Mário e Ivete. O amor dos meus avós permanecerá para sempre no meu coração. Obrigado por terem ensinado os principais valores da vida para nossa família.

Aos meus sogros, Paulo e Carla Collares que torcem por mim e comemoram minhas conquistas como se fossem suas.

Aos meus tios e primos, em especial, a tia Maricota pelas orações.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a todas as pessoas que me incentivaram nesta longa jornada.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Álvaro Reischak de Oliveira, agradeço pelo apoio, por todos os ensinamentos e pela confiança depositada em mim. As experiências partilhadas serviram de alicerce para execução deste projeto. Obrigado pelo amparo acadêmico e por dar seguimento a essa linha de pesquisa que tanto somos fascinados - “Sistema Cardiovascular e Exercício”.

Agradeço ao Centro Universitário Metodista do IPA, que me deu a possibilidade financeira para continuar com o meu sonho. Aos meus colegas de trabalho e, principalmente, meu padrinho, Dr. Jerri Luiz Ribeiro, por confiar e disponibilizar o laboratório para realização do projeto. Obrigado por toda a colaboração.

Agradeço a todos os integrantes do Grupo de Estudos em Fisiologia e Bioquímica do Exercício- GEFEX, que me auxiliaram desde o primeiro dia que entrei no LAPEX. Especialmente agradeço as seguintes pessoas: Renata Kruger, Bruno Teixeira, Rodrigo Macedo, Carlos Ernani de Macedo, Cesar Moritz, professor Giovani Cunha, Emerson Fragoso, Rodrigo Quevedo, Felipe Silveira, Alexandra Viana, Denise Marins, Jessica Queiroz, Salime Lisboa, Josianne Krause e Gabriela Santos.

Em particular, gostaria de agradecer ao meu amigo e parceiro de projeto, Francesco Boeno, que sem a sua colaboração jamais conseguiria finalizar esse trabalho. Ao Samuel Munhoz, por ter largado tudo em São Luiz Gonzaga para ser o meu braço direito no projeto, agradeço por todo trabalho voluntário e por confiar em mim como amigo. Ao Rodrigo Menezes, que honrou a sua posição de IC com muito louvor, certamente foi essencial no nosso projeto ter contado com sua ajuda. Ao Juliano Farinha, por toda ajuda intelectual e técnica durante o Projeto.

Quero agradecer a todos que de alguma maneira ajudaram no projeto, seja dando aula ou auxiliando no dia a dia da pesquisa. Muito obrigado ao Vinícius (IC voluntário da PUC), Vinicius Carvalho (IC voluntário do IPA), Gianluca (IC GEFEX), Juliano (IC GEFEX), Eduarda (IC GEFEX), Lucas (IC GEFEX), Wagner (IC voluntário IPA) e o Gustavo (técnico de informática).

Agradeço ao Lauro Vianna – coordenador da NEROVASQ, UNB – que juntamente com seus alunos de doutorado, Milena Samora e André Teixeira, compartilharam muito conhecimento técnico, sendo de grande valia para nossa pesquisa.

Obrigado aos professores que compõem a banca examinadora dessa tese, Dr. Daniel Umpierre de Moraes, Dr. Ronei Silveira Pinto e Dra. Lucila Ludmila Paula Gutierrez, por todo auxílio desde o projeto de qualificação.

Meu agradecimento à UFRGS e ao PPGCMH. Sinto-me um privilegiado por ter tido acesso a um ensino público e de excelência. Em especial, meu muito obrigado aos professores Flávio, Adroaldo, Ronei, Regina Guaragna e Graciele. Da mesma forma, quero agradecer à FAPERGS, à CAPES e ao CNPq, pela fonte de financiamento. Agradeço em especial ao professor Álvaro e aos meus colegas que trabalharam muito para aprovarem os financiamentos. A todos os funcionários do LAPEX, em especial, ao cardiologista Márcio Maldonado, pelo suporte técnico e científico durante todo o projeto. E aos funcionários, Luciano Wutke, Marli Melo e o Ricardo Santos, que mostraram o melhor caminho para lidar com as burocracias.

EPÍGRAFE

*“Para casar, basta amar.
Mas na profissão, além de amar tem de saber.
E o saber leva tempo para crescer”.*
Rubem Alves

RESUMO

INTRODUÇÃO: As doenças cardiovasculares (DCV) representam a maior causa de mortalidade no mundo, sendo que a hipertensão arterial sistêmica (HAS) está estreitamente relacionada com a ocorrência de eventos cardiovasculares fatais e não fatais. Paralelamente, o exercício físico promove a hipotensão pós-exercício (HPE) e, além disso, o treinamento físico pode trazer diversos benefícios metabólicos e cardiovasculares que o tornam uma estratégia não medicamentosa, podendo auxiliar de forma direta e indireta na hipertensão. Entretanto, conclusões acerca dos efeitos das diferentes modalidades e mecanismos, que expliquem as respostas agudas e crônicas, são limitadas em hipertensos de meia-idade. **OBJETIVO GERAL:** Avaliar o efeito agudo do exercício pré e pós 12 semanas de treinamento aeróbico ou de força sobre marcadores sanguíneos de vasodilatação e vasoconstrição do endotélio vascular, assim como analisar a repercussão sobre a dilatação mediada por fluxo (DMF) e o efeito agudo e crônico sobre a pressão arterial em indivíduos hipertensos de meia-idade. **MÉTODOS:** 42 sedentários, sendo 19 do sexo feminino, foram randomizados em três grupos experimentais: 15 ($45,8 \pm 6,8$ anos) no grupo treinamento aeróbico (GTA), 15 ($46 \pm 7,2$ anos) no grupo treinamento de força (GTF) e 12 ($44,2 \pm 8,3$ anos) no grupo controle (GC). Participantes do GTA ou GTF completaram três sessões semanais de exercício durante 12 semanas. As sessões foram realizadas por 60 min e a intensidade do exercício aeróbico ou força foi de moderada a alta, dependendo da semana da periodização. Foram avaliados no período pré e pós-intervenção: o consumo pico de oxigênio (VO_{2pico}), DMF, perfil lipídico, marcadores sanguíneos de vasodilatação e vasoconstrição, pressão arterial de repouso, monitorização ambulatorial da pressão arterial em repouso (MAPA), composição corporal, espessura muscular, HPE, monitorização ambulatorial da pressão arterial pós-exercício (MAPAex) e as concentrações de nitritos e nitratos (NOx) e endotelina-1 (ET-1) até 30min depois de uma sessão de exercício. Os dados foram estruturados e analisados utilizando SPSS versão 22.0. A comparação entre os grupos (variáveis de caracterização ou deltas) foi realizada ANOVA *one-way*. A comparação, pré e pós-intervenções, foi realizada através do método de equações de estimativas generalizadas. Em relação aos testes, quando necessários, foram utilizados o *post-hoc* correspondente (ClinicalTrials.govNCT03282942). **RESULTADOS: Estudo de respostas agudas.** A MAPA e o MAPAex não demonstraram diferenças. A hipotensão da pressão arterial sistólica /diastólica (PAS/PAD), após exercício aeróbico, foi de -10.59 ± 5.24 / -6.15 ± 6.41 mmHg e de -5.56 ± 7.61 / -6.20 ± 8.25 mmHg no exercício de força. As concentrações de NOx, ET-1 e seus respectivos deltas não apresentaram alterações entre grupos ou ao longo do tempo.

Ensaio Clínico Randomizado. (pré e pós): o GTA e o GTF aprimoraram o $VO_{2\text{pico}}$, DMF, diminuíram lipoproteínas de baixa intensidade, MAPA e $MAPA_{\text{ex}}$. O GTF aumentou a massa muscular e espessura muscular. O GTA promoveu o aumento de NO_x , lipoproteínas de alta intensidade, diminuição das concentrações de colesterol total, da PAS e frequência cardíaca de repouso quando comparadas a pré-intervenção. Além disso, a HPE pós-treinamento foi menor no GTA do que no GCA, (-5.55 ± 5.04 vs -13.00 ± 7.00 mmHg) e a área sob a curva da pressão arterial média do GTA, (87.59 ± 7.56) foi menor que o GCA e GCF (96.54 ± 5.55 e 96.35 ± 8.44). **CONCLUSÃO:** A prática regular de exercícios aeróbicos trouxe mais benefícios sobre a pressão arterial do que o treinamento de força, embora a maioria das comparações entre GTA e GTF não tenham apresentado diferenças significativas.

PALAVRAS-CHAVES: hipotensão pós-exercício, monitorização ambulatorial da pressão arterial, treinamento de força, exercício.

ABSTRACT

Cardiovascular diseases (CVD) represent the major cause of mortality in the world, and systemic arterial hypertension (SAH) is closely related to the occurrence of fatal and nonfatal cardiovascular events. At the same time, exercise promotes post-exercise hypotension (PEH) and, in addition, physical training can bring several metabolic and cardiovascular benefits that make it a non-drug strategy and may directly and indirectly assist hypertension. However, conclusions about the effects of different modalities and mechanisms that explain acute and chronic responses are limited in middle-aged hypertensive patients. To evaluate the acute effect of exercise pre and post 12 weeks of aerobic or strength training on vascular endothelial vasodilation and vasoconstriction markers, as well as to analyze the repercussion on flow-mediated dilation and the acute and chronic effect on blood pressure in middle-aged hypertensive individuals. 42 sedentary individuals, 19 females, were randomized into three experimental groups: 15 (45.8 ± 6.8) in the aerobic training group (ATG), 15 (46 ± 7.2) in the strength training group (STG) and 12 (44.2 ± 8.3) in the control group (CG). ATG or STG participants completed three weekly exercise sessions for 12 weeks. The sessions were held for 60 min and the intensity of aerobic exercise or strength was moderate to high, depending on the week of periodization. Pre and post intervention were evaluated: VO_{2max} , FMD, lipid profile, blood markers of vasodilation and vasoconstriction, resting blood pressure, Ambulatory blood pressure monitoring (ABPM), body composition, muscle thickness, PEH, post-exercise ABPM (ABPMex) and NOx- ET-1 within 30min after an exercise session. Data were structured and analyzed using SPSS version 22.0. Comparison between groups (characterization variables or deltas) was performed one-way ANOVA. The comparison, before and after interventions, was performed through the GEE. Regarding the tests, when necessary, the corresponding post-hoc was used (ClinicalTrials.govNCT03282942). 1) Study of acute responses. ABPM and ABPMex showed no differences. The SBP / DBP hypotension after aerobic exercise was $-10.59 \pm 5.24 / -6.15 \pm 6.41$ mmHg and $-5.56 \pm 7.61 / -6.20 \pm 8.25$ mmHg on strength exercise. The concentrations of NOx, ET-1 and their respective deltas showed no changes between groups or over time. Randomized clinical trial. (pre and post): ATG and STF improved VO_{2peak} , FMD, decreased LDL, ABPM and ABPMex. STG increased muscle mass and muscle thickness. ATG promoted the increase of NOx, HDL, decrease in total cholesterol, SBP and resting HR when compared to pre-intervention. In addition, post-training HPE was lower in GTA than in GCA, (-5.55 ± 5.04 vs -13.00 ± 7.00 mmHg) and the AUC of MAP in ATG (87.59 ± 7.56) was smaller than the GCA and GCF (96.54 ± 5.55 vs 96.35 ± 8.44). Finally, regular aerobic exercise has more

benefits on blood pressure than strength training, although most comparisons between ATG and STG did not show significant differences.

KEYWORDS: post-exercise hypotension, ambulatory blood pressure monitoring, strength training, postexercise hypotension, exercise.

LISTA DE ABREVIATURAS

AVC - ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL

BPM – BATIMENTOS POR MINUTO

CEPE – COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

DC – DÉBITO CARDÍACO

DCV – DOENÇAS CARDIOVASCULARES

DMF – DILATAÇÃO MEDIADA PELO FLUXO

EDRF - FATOR DE RELAXAMENTO DERIVADO DO ENDOTÉLIO

ENOS - ENZIMA ÓXIDO NÍTRICO SINTASE

ET-1 – ENDOTELINA-1

ESEFID – ESCOLA SUPERIOR DE EDUCAÇÃO FÍSICA, FISIOTERAPIA E DANÇA

FC - FREQUÊNCIA CARDÍACA

FC_{MÁX} – FREQUÊNCIA CARDÍACA MÁXIMA

FC_{PICO} – FREQUÊNCIA CARDÍACA DE PICO

FC_{RESERVA} – FREQUÊNCIA CARDÍACA DE RESERVA

GA -GRUPO AERÓBICO

GF – GRUPO FORÇA

GC - GRUPO CONTROLE

GTA – GRUPO TREINAMENTO AERÓBICO

GTF – GRUPO TREINAMENTO DE FORÇA

GCA – GRUPO CONTROLE AERÓBICO

GCF – GRUPO CONTROLE FORÇA

GABA - *GAMMA-AMINO BUTYRIC ACID*

GEE - EQUAÇÕES DE ESTIMAÇÃO GENERALIZADAS

GMPC - GUANILATO MONOFOSFATO CÍCLICO

GTP - GUANILATO TRIFOSFATO

HAS - HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA

HDC – HISTIDINA DESCARBOXILASE

H₂O₂ – PERÓXIDO DE HIDROGÊNIO

HPE – HIPOTENSÃO PÓS-EXERCÍCIO

HDL – LIPOPROTEÍNAS DE ALTA DENSIDADE

IMC – ÍNDICE DE MASSA CORPORAL

ISAK – INTERNATIONAL SOCIETY ADVANCEMENT KINANTHROPOMETRY

LDL – LIPOPROTEÍNAS DE BAIXA DENSIDADE
MAPA - MONITORIZAÇÃO AMBULATORIAL DA PRESSÃO ARTERIAL
MAPA_{EX} - MONITORIZAÇÃO AMBULATORIAL DA PRESSÃO ARTERIAL PÓS-
EXERCÍCIO
NO• – ÓXIDO NÍTRICO
NOX – NITRITOS E NITRATOS
NYHA - *NEW YORK HEART ASSOCIATION*
O₂ – OXIGÊNIO
O₂^{•-} – ÂNION-RADICAL SUPERÓXIDO
OH• – RADICAL HIDROXILA
ONOO• – PEROXINITRITO
PGH₂ - PROSTAGLANDINA H₂
PAS – PRESSÃO ARTERIAL SISTÓLICA
PAD - PRESSÃO ARTERIAL DIASTÓLICA
PAM – PRESSÃO ARTERIAL MÉDIA
RF – RETO FEMORAL
RVP – RESISTÊNCIA VASCULAR PERIFÉRICA
RVS - RESISTÊNCIA VASCULAR SISTÊMICA
SOD – SUPER ÓXIDO DISMUTASE
TCPE – TESTE CARDIOPULMONAR DE EXERCÍCIO
TXA₂ – TRAMBOXANO A₂
UFRGS – UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL.
VO₂ – CONSUMO DE OXIGÊNIO
VO_{2MAX} – CONSUMO MÁXIMO DE OXIGÊNIO
VO_{2PICO} – CONSUMO DE OXIGÊNIO DE PICO.
VO_{2RESERVA} - CONSUMO DE OXIGÊNIO DE RESERVA
VS – VOLUME SISTÓLICO
VL – VASTO LATERAL
VI – VASTO INTERMÉDIO
VM – VASTO MEDIAL

SUMÁRIO

| | |
|--|----|
| 1. APRESENTAÇÃO | 17 |
| 2. INTRODUÇÃO | 18 |
| 3. APRESENTAÇÃO DOS ARTIGOS | 25 |
| 3.1 ARTIGO 1: REVISÃO SISTEMÁTICA | 25 |
| <i>Mechanisms associated with post-exercise and post-training hypotension: Update article</i> | 25 |
| Tabela 1: Avaliação aguda da hipotensão pós-exercício aeróbico em indivíduos normotensos..... | 47 |
| Tabela 2: Avaliação aguda da hipotensão pós-exercício aeróbico em indivíduos hipertensos | 50 |
| Tabela 3: Avaliação aguda da hipotensão pós-exercício de força em indivíduos normotensos. | 53 |
| Tabela 4: Avaliação aguda da hipotensão pós-exercício de força em indivíduos hipertensos..... | 56 |
| Tabela 5: Avaliação crônica da pressão arterial com treinamento aeróbico em indivíduos normotensos e hipertensos. | 57 |
| Tabela 6: Avaliação crônica da pressão arterial com treinamento força em indivíduos normotensos e hipertensos..... | 59 |
| Quadro 1. Termos para busca de artigos..... | 61 |
| Figura 1. Fluxograma dos resultados da pesquisa e seleção do estudo..... | 62 |
| Figura 2a: Mecanismos, agudos e crônicos, para a diminuição da pressão em indivíduos normotensos | 63 |
| Figura 2b: Mecanismos, agudos e crônicos, para a diminuição da pressão em indivíduos hipertensos..... | 64 |
| 3.2 ARTIGO 2: ARTIGO DE RESPOSTAS AGUDAS | 65 |
| <i>EFFECTS OF AN AEROBIC OR STRENGTH EXERCISE SESSION ON 24-HOUR BLOOD PRESSURE AND ENDOTHELIAL FUNCTION OF MIDDLE-AGED HYPERTENSIVE SUBJECTS: A CROSS-SECTIONAL STUDY.</i> | 65 |
| Tabela 1. Caracterização da amostra de sujeitos hipertensos de meia-idade submetidos a sessão de exercício físico aeróbico ou de força..... | 81 |
| Tabela 2. Avaliação da composição corporal, espessura muscular e consumo máximo de oxigênio em sujeitos hipertensos de meia idade. sub..... | 82 |
| Tabela 3. Variáveis bioquímica relacionada a homeostase vascular, perfil lipídico e dilatação mediada pelo fluxo em sujeitos hipertensos de meia-idade. | 83 |
| Tabela 4. Monitorização ambulatorial da pressão arterial de repouso e pós-exercício físico em hipertensos de meia-idade. | 84 |
| Figura 1. A - F Respostas da pressão arterial sistólica (A), diastólica (B), frequência cardíaca (C), Hipotensão da pressão arterial sistólica (D), diastólica (E) e área sob a curva (AUC) da pressão arterial média (F), após uma sessão de exercício em hipertensos de meia-idade..... | 85 |

| | |
|---|-----|
| Figura 2. Resposta das concentrações de Nitrito e Nitrato (NOx), Endotelina 1 (ET-1), delta NOx (maior valor pós – pré) e delta ET-1 (menor valor pós – pré) após uma sessão de exercício agudo em sujeitos hipertensos de meia-idade. A – D, respectivamente | 86 |
| 3.3 ARTIGO 3: ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO CONTROLADO | 100 |
| <i>ACUTE AND CHRONIC EFFECTS OF AEROBIC OR STRENGTH TRAINING ON POST-EXERCISE HYPOTENSION AND CARDIOVASCULAR ADAPTATIONS IN MIDDLE-AGED HYPERTENSIVES: A RANDOMIZED CONTROLLED CLINICAL TRIAL.</i> | 100 |
| Quadro 1. Periodização das 12 semanas de treinamento força ou aeróbico em sujeitos hipertensos de meia-idade. | 108 |
| Tabela 1. Caracterização da amostra de sujeitos hipertensos de meia-idade. | 120 |
| Tabela 2. Avaliação da Composição Corporal, Espessura Muscular e Consumo Máximo de Oxigênio de sujeitos hipertensos de meia-idade, pré e após 12 semanas de treinamento ou período controle. | 121 |
| Tabela 3. Variáveis bioquímicas relacionadas à homeostase vascular, perfil lipídico e dilatação mediada pelo fluxo de sujeitos hipertensos de meia-idade, pré e após 12 semanas de treinamento ou período controle. | 122 |
| Tabela 4. Pressão Arterial de Repouso e Frequência Cardíaca da amostra de sujeitos hipertensos de meia-idade, pré e após 12 semanas de treinamento ou período controle. | 123 |
| Tabela 5. Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial de Repouso e após Exercício Físico, pré e após 12 semanas de treinamento. | 124 |
| Tabela 6. Delta (pós - pré) 12 semanas de treinamento da Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial de Repouso e após Exercício Físico. | 125 |
| Figura 1. Respostas da pressão arterial sistólica e diastólica, Hipotensão da pressão arterial sistólica e área sob a curva (AUC) da pressão arterial média, após uma sessão de exercício agudo. | 126 |
| Figura 2. Resposta das concentrações de Nitrito e Nitrato (NOx) e Endotelina 1 (ET-1) após uma sessão de exercício agudo em sujeitos hipertensos de meia-idade, pré e pós-treinamento. | 127 |
| Material Suplementar 1. Fluxograma para triagem, recrutamento, alocação, acompanhamento e análise. | 145 |
| Material Suplementar 2. Desenho experimental. | 146 |
| 4 Conclusões Gerais | 147 |
| Referências | 151 |
| APÊNDICE 1- TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO | 166 |
| APÊNDICE 2 – ANAMNESE | 169 |

1. APRESENTAÇÃO

O presente documento configura-se como uma tese para o Programa de Pós-Graduação em Ciências do Movimento Humano da Escola de Educação Física, Fisioterapia e Dança (ESEFID) da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). Esta tese concentra-se na área de Movimento Humano Saúde e *Performance* do referido programa. O estudo da hipotensão pós-exercício e dos efeitos crônicos do exercício sobre parâmetros cardiovasculares e endoteliais tornou-se objeto desse trabalho a partir de inúmeras evidências que comprovam que o exercício físico é uma medida não medicamentosa e eficaz para pessoas com hipertensão arterial sistêmica (DE SOUSA; ABRAHIN; FERREIRA; RODRIGUES *et al.*, 2017; MALACHIAS, 2016; PASCATELLO; MACDONALD; JOHNSON, 2016; PASCATELLO; FRANKLIN; FAGARD; FARQUHAR *et al.*, 2004; SBC, 2010b). Além disso, a carência de estudos na população de meia-idade com hipertensão evidencia a importância acadêmica do presente trabalho.

A tese é composta por uma introdução, três artigos completos e conclusões gerais acerca dos 3 estudos realizados. O primeiro artigo, que compõe a parte principal do referencial teórico da tese, é uma revisão sistemática da literatura. Em seguida, temos o primeiro artigo experimental, um estudo transversal sobre as respostas do exercício aeróbico ou de força sobre parâmetros cardiovasculares e endoteliais. E, por último, um ensaio clínico randomizado controlado sobre as respostas crônicas do exercício aeróbico ou de força sobre os mesmos parâmetros. Desta maneira, todos os objetivos que foram propostos na referida tese foram respondidos.

O documento está em consonância com o regimento interno do Programa de Pós-Graduação em Ciências do Movimento Humano, a partir da resolução 10/2014 do Comitê de Ética em Pesquisa (CEPE)/UFRGS. O projeto foi aprovado pelo CEPE/UFRGS (CAAE 69373217.3.0000.5347), com o título “EFEITOS DO TREINAMENTO AERÓBIO E DE FORÇA SOBRE RESPOSTAS CARDIOVASCULARES, ENDOTELIAIS, ESTRESSE OXIDATIVO, FLUXO SANGUÍNEO E EPIGENÉTICOS EM INDIVÍDUOS HIPERTENSOS DE MEIA-IDADE: UM ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO”. Todos os participantes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido para engajamento no estudo.

2. INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares (DCV) representam a maior causa de mortalidade no mundo (THOMAS; DIAMOND; VIECO; CHAUDHURI *et al.*, 2018), sendo que a hipertensão arterial sistêmica (HAS) está estreitamente relacionada com a ocorrência de eventos cardiovasculares fatais e não fatais (MILLS; BUNDY; KELLY; REED *et al.*, 2016). A HAS é uma doença multifatorial caracterizada pela elevação dos níveis de pressão arterial sistólica (PAS > 140mmHg) e/ou diastólica (PAD > 90mmHg) em repouso (MALACHIAS, 2016) e está intimamente relacionada à prevalência de doenças cardiovasculares, desempenhando papel crucial na fisiopatologia e progressão da doença aterosclerótica (CHOBANIAN; BAKRIS; BLACK; CUSHMAN *et al.*, 2003). Assim, configurando-se como uma doença que pode culminar em eventos cardiovasculares (BOUTCHER; BOUTCHER, 2017). Além disso, é importante considerar que os seguintes fatores de risco estão intimamente relacionados com a HAS: fumo, maus hábitos alimentares, obesidade, sedentarismo, ingestão de sódio e álcool (ROSS, 1993; SBC, 2010a; ZEIHNER; DREXLER; WOLLSCHLAGER; JUST, 1991). Desta forma, o controle dos fatores de riscos, através de melhores tratamentos clínicos e intervencionais, pode auxiliar a reverter esse quadro - considerado atualmente um problema de saúde pública (BRAUNWALD, 2014).

De fato, a HAS representa a principal causa de mortalidade evitável na atualidade, estima-se que uma parcela de 31% (1,39 bilhões) da população mundial adulta seja portadora desta doença. Essa prevalência parece ser maior em países subdesenvolvidos (37,3%) do que em países desenvolvidos (22,9%). No Brasil, segundo dados mais recentes, a prevalência de HAS encontra-se ao redor de 30%, acometendo, em sua maioria, indivíduos de meia-idade em período produtivo, sendo assim, tornando-a uma doença extremamente onerosa para a sociedade (BLOCH ; BOUTCHER; BOUTCHER, 2017; MILLS; BUNDY; KELLY; REED *et al.*, 2016; OSTCHEGA; YOON; HUGHES; LOUIS, 2008; PICON; FUCHS; MOREIRA; RIEGEL *et al.*, 2012). Estima-se que, em 2015, as doenças cardiovasculares e o diabetes mellitus tipo II tenham sido responsáveis por 35% da mortalidade mundial, além de terem gerado um impacto econômico estimado em US\$ 83,8 bilhões de dólares, entre os anos de 2006 e 2015. No Brasil, estes gastos contabilizaram um custo aproximado de US\$ 4,18 bilhões (ABEGUNDE; MATHERS; ADAM; ORTEGON *et al.*, 2007).

O tratamento com medicamentos anti-hipertensivos é relevante para redução do risco de mortalidade (ETTEHAD; EMDIN; KIRAN; ANDERSON *et al.*, 2016). No mundo, cerca de 31% dos adultos não atingem os níveis adequados de atividade física que, combinado com a falta de políticas públicas, acarreta um aumento da prevalência de doenças crônicas não

transmissíveis (HALLAL; ANDERSEN; BULL; GUTHOLD *et al.*, 2012). Esse fator de risco acelera o curso da doença e leva a disfunção dos mecanismos de controle da pressão arterial (JUNG; FISCHER; FRITZENWANGER; THUDE *et al.*, 2009). Além disso, a hipertensão está associada com baixa capacidade física, alterações do perfil lipídico e disfunção endotelial (ASHOR; LARA; SIERVO; CELIS-MORALES *et al.*, 2015; CORNELISSEN; FAGARD, 2005; GREEN; MAIORANA; O'DRISCOLL; TAYLOR, 2004; TAMBALIS; PANAGIOTAKOS; KAVOURAS; SIDOSSIS, 2009). Nesse contexto existe uma progressão da doença aterosclerótica que, juntamente com a HAS, retroalimenta a disfunção endotelial. De fato, ambos os processos se confundem em sua gênese (LARA FERNANDES; SERRANO; TOLEDO; HUNZIKER *et al.*, 2011).

O endotélio vascular responde a estímulos físicos e químicos pela síntese e/ou liberação de diversas substâncias vasoativas, trombo regulatórias e sinalizadoras, assim como fatores de crescimento (CELERMAJER, 1997; GOTO; HIGASHI; KIMURA; NOMA *et al.*, 2003; LEUNG; YUNG; LAHER; YAO *et al.*, 2008). As substâncias liberadas pelo endotélio possuem funções vasodilatadoras e vasoconstritoras (LEUNG; YUNG; LAHER; YAO *et al.*, 2008). As principais substâncias liberadas por esse tecido incluem o óxido nítrico (NO), a prostaciclina, as endotelinas, angiotensina II, tromboxano A₂ e prostaglandina H₂ (CELERMAJER, 1997; LAROIA; GANTI; LAROIA; TENDULKAR, 2003). Contudo, no contexto da hipertensão, ocorre um desbalanço entre as substâncias vasoconstritoras em relação as vasodilatadoras, podendo proporcionar prejuízos ao endotélio vascular e até mesmo iniciar um quadro de disfunção endotelial relacionado à inflamação e ao estresse oxidativo. Isto é, um distúrbio nas funções vasodilatadoras do endotélio, expondo as células do vaso a ações diretas de substâncias vasoconstritoras, aumento da proliferação celular e agregação plaquetária que, por sua vez, estão correlacionadas a processos arterioscleróticos e hipertensão arterial (GOTO; HIGASHI; KIMURA; NOMA *et al.*, 2003; LUZ; LAURINDO; CHAGAS, 2003; MORA; COOK; BURING; RIDKER *et al.*, 2007). Desta maneira, sugere-se que a redução da biodisponibilidade do NO possui papel central nesse fenômeno. Além disso, o aumento na concentração de substâncias vasoconstritoras derivadas do endotélio, como endotelina-1 (ET-1) e tromboxano (TXA₂), reduzem a capacidade do endotélio dilatar em resposta a estímulos hemodinâmicos. Assim, comprometimentos na vasodilatação mediada pelo fluxo (DMF) têm sido reportados em indivíduos hipertensos, configurando um fator de risco independente para predição de eventos cardiovasculares (GREEN; JONES; THIJSEN; CABLE *et al.*, 2011; KONUKOGLU; UZUN, 2017; MUIESAN; SALVETTI; PAINI; MONTEDURO *et al.*, 2008).

Com o principal objetivo de diminuir o risco de mortalidade, o tratamento da hipertensão arterial sistêmica pode ser baseado em medidas não medicamentosas, auxiliando o tratamento medicamentoso (MALACHIAS, 2016). Nesse contexto, o exercício físico representa uma intervenção de baixo custo que influencia de maneira direta e indireta a fisiopatologia da hipertensão. De modo geral, classifica-se o comportamento da pressão arterial frente ao exercício em respostas agudas e crônicas, sendo o principal aspecto da exposição aguda ao exercício o efeito hipotensor pós-exercício (HPE), enquanto o efeito crônico está relacionado à redução da pressão arterial de repouso (CARPIO-RIVERA; MONCADA-JIMENEZ; SALAZAR-ROJAS; SOLERA-HERRERA, 2016; CORNELISSEN; BUYS; SMART, 2013; CORNELISSEN; SMART, 2013).

Nesse sentido, a HPE, caracterizada pela redução da pressão arterial abaixo dos níveis de repouso após o exercício, é descrita como um fenômeno cardioprotetor (KENNEY; SEALS, 1993). Frente ao exercício aeróbico, a HPE ocorre independentemente da intensidade em hipertensos, seja moderada ou alta (PIMENTA; MONTREZOL; DOURADO; DA SILVA *et al.*, 2019). Inclusive, com o exercício aeróbico, esse fenômeno pode acontecer em baixas intensidades e curta duração de exercício (GUIDRY; BLANCHARD; THOMPSON; MARESH *et al.*, 2006). Ainda em hipertensos, o exercício de força também é capaz de produzir HPE (DE FREITAS BRITO; BRASILEIRO-SANTOS; COUTINHO DE OLIVEIRA; DA CRUZ SANTOS, 2019; LA SCALA TEIXEIRA; FERREIRA; AZEVEDO; CHULVI-MEDRANO *et al.*, 2017). No entanto, a magnitude deste fenômeno não está clara frente aos diferentes volumes de exercício de força. Recentemente, Brito *et al.* (2019) investigaram o efeito do volume do treinamento de força em mulheres hipertensas de meia-idade, demonstrando que a HPE ocorre tanto quando realizadas uma (PAS: -18 ± 5 ; PAD: -8 ± 5 mmHg) ou três séries (PAS: -26 ± 4 /PAD: -14 ± 5 mmHg) (DE FREITAS BRITO; BRASILEIRO-SANTOS; COUTINHO DE OLIVEIRA; DA CRUZ SANTOS, 2019). Ainda, a magnitude da HPE parece ter associação direta com o efeito crônico do exercício sobre a pressão arterial de repouso (BRITO; FECCHIO; PECANHA; ANDRADE-LIMA *et al.*, 2018; HECKSTEDEN; GRUTTERS; MEYER, 2013). Desta forma, a HPE não teria uma relevância apenas subaguda no tratamento da hipertensão, mas também um efeito desejado para a adaptação crônica da redução da pressão arterial. Sendo assim, estudar o fenômeno da HPE torna-se relevante na medida em que esse efeito é necessário para ocorrência de diversas adaptações crônicas.

Na última década, observa-se que a HPE ocorre em diferentes modelos de prescrição do exercício aeróbico em hipertensos de meia-idade. Nesse sentido, as principais metodologias

para controle da intensidade das sessões de exercício foram utilizados: testes máximos, consumo máximo de oxigênio ($VO_{2m\acute{a}x}$), pico do consumo oxigênio (VO_{2pico}), reserva do consumo de oxigênio ($VO_{2reserva}$), frequência cardíaca máxima ($FC_{m\acute{a}x}$), frequência cardíaca de pico (FC_{pico}) e limiar de lactato (AUGERI; TSONGALIS; VAN HEEST; MARESH *et al.*, 2009; BRITO; REZENDE; MENDES; SILVA-JUNIOR *et al.*, 2018; CILHOROZ; SCHIFANO; PANZA; ASH *et al.*, 2019; CUNHA; MIDGLEY; PESCATELLO; SOARES *et al.*, 2016; DA SILVA; CIRILO-SOUZA; DE SOUZA; VELOSO NETO *et al.*, 2018; DE BRITO; REZENDE; DA SILVA JUNIOR; TINUCCI *et al.*, 2015; EICHER; MARESH; TSONGALIS; THOMPSON *et al.*, 2010; FONSECA; FARINATTI; MIDGLEY; FERREIRA *et al.*, 2018; JOUBERT; GRANADOS; OLIVER; NOACK *et al.*, 2018; MORALES-PALOMO; RAMIREZ-JIMENEZ; ORTEGA; PALLARES *et al.*, 2017; NETO; TOSCANO; LIMA; DA SILVA *et al.*, 2018; NEW; REILLY; TEMPLETON; ELLIS *et al.*, 2013; PESCATELLO; SCHIFANO; ASH; PANZA *et al.*, 2017; PESCATELLO; SCHIFANO; ASH; PANZA *et al.*, 2016; PIMENTA; MONTREZOL; DOURADO; DA SILVA *et al.*, 2019; RAMIREZ-JIMENEZ; MORALES-PALOMO; ORTEGA; MORA-RODRIGUEZ, 2018; SIMOES; ASANO; SALES; BROWNE *et al.*, 2013). Contudo, foi encontrado apenas um trabalho utilizando a frequência cardíaca de reserva ($FC_{reserva}$) como variável de controle da intensidade (CIOLAC; GUIMARAES; VM; BORTOLOTTO *et al.*, 2009).

Nos últimos dez anos, foram encontrados apenas 8 trabalhos envolvendo exercícios de força e hipertensos de meia-idade e todos apresentaram HPE (DE FREITAS BRITO; BRASILEIRO-SANTOS MDO; COUTINHO DE OLIVEIRA; SARMENTO DA NOBREGA *et al.*, 2015; DE FREITAS BRITO; BRASILEIRO-SANTOS; COUTINHO DE OLIVEIRA; DA CRUZ SANTOS, 2019; FIGUEIREDO; WILLARDSON; MIRANDA; BENTES *et al.*, 2016; LA SCALA TEIXEIRA; FERREIRA; AZEVEDO; CHULVI-MEDRANO *et al.*, 2017; QUEIROZ; SOUSA; CAVALLI; SILVA *et al.*, 2015; QUEIROZ; SOUSA; SILVA; TOBALDINI *et al.*, 2017; TIBANA; BOULLOSA; LEICHT; PRESTES, 2013; ZAFEIRIDIS; TRIANTAFYLLOU; PAPADOPOULOS; KOLETOS *et al.*, 2019). No que se refere à prescrição do exercício de força, o método de fadiga moderada é sugerido para evitar picos pressóricos, embora apenas quatro trabalhos tenham utilizado este método (DE FREITAS BRITO; BRASILEIRO-SANTOS; COUTINHO DE OLIVEIRA; DA CRUZ SANTOS, 2019; LA SCALA TEIXEIRA; FERREIRA; AZEVEDO; CHULVI-MEDRANO *et al.*, 2017; QUEIROZ; SOUSA; CAVALLI; SILVA *et al.*, 2015; QUEIROZ; SOUSA; SILVA;

TOBALDINI *et al.*, 2017). Desta forma, percebe-se que tanto os modelos de prescrição quanto a população são importantes na nossa pesquisa.

A longo prazo, tanto o exercício aeróbico ou de força é capaz de diminuir a pressão arterial e aumentar a DMF, um indicador fidedigno da função endotelial (CORNELISSEN; SMART, 2013; PEDRALLI; EIBEL; WACLAWOVSKY; SCHAUN *et al.*, 2018). Em hipertensos, expostos cronicamente ao exercício aeróbico, são observadas as seguintes reduções médias de pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD): -8,3 e -5,2 mmHg, respectivamente (CORNELISSEN; SMART, 2013). Adicionalmente, uma melhora da DMF na ordem de 1.45% endossa este efeito benéfico do exercício aeróbico (PEDRALLI; EIBEL; WACLAWOVSKY; SCHAUN *et al.*, 2018); enquanto que a exposição crônica ao exercício de força, em voluntários pré hipertensos e hipertensos, as reduções chegam -8,2 (PAS) e -4,1 mmHg (PAD) (DE SOUSA; ABRAHIN; FERREIRA; RODRIGUES *et al.*, 2017). Com relação a função endotelial, o treinamento de força é capaz de melhorar a função endotelial em indivíduos pré-hipertensos (BECK; MARTIN; CASEY; BRAITH, 2014) e com histórico de infarto agudo do miocárdio (VONA; CODELUPPI; IANNINO; FERRARI *et al.*, 2009). O fato é que o treinamento aeróbico ou de força pode exercer efeitos benéficos em diversos mecanismos da fisiologia vascular, aprimorando positivamente a função endotelial, tanto na vasodilatação mediada por fluxo quanto na biodisponibilidade de fatores vasodilatadores (ANAGNOSTAKOU; CHATZIMICHAIL; DIMOPOULOS; KARATZANOS *et al.*, 2011; ASHOR; LARA; SIERVO; CELIS-MORALES *et al.*, 2015; GOTO; HIGASHI; KIMURA; NOMA *et al.*, 2003; MAEDA; MIYAUCHI; KAKIYAMA; SUGAWARA *et al.*, 2001; UMPIERRE; STEIN, 2007).

Indo ao encontro ao que foi exposto anteriormente, Grenn *et al.* (2004) relatam que pacientes com fatores de riscos e doenças cardiovasculares podem obter melhoras na função endotelial, por causa do estresse de cisalhamento proporcionado pelo exercício durante cada sessão realizada. Além disso, esse efeito pode acontecer em função do aumento da enzima óxido nítrico sintase (eNOS) ou diminuição dos radicais livres, ou seja, aprimorando a função endotelial a longo prazo (GREEN; MAIORANA; O'DRISCOLL; TAYLOR, 2004). Recentemente em uma revisão sistemática com metanálise, de Ashor *et al.* (2015), demonstrou-se que apesar das modalidades de exercício aeróbico, força e combinado apresentarem melhoras na função endotelial comparado com o grupo controle, é importante relatar que foram recrutados poucos artigos em que os sujeitos eram hipertensos e nenhum com a faixa etária

entre 30 – 59 anos. Desta maneira, há necessidade de mais estudos para essa população (ASHOR; LARA; SIERVO; CELIS-MORALES *et al.*, 2015).

As modalidades de exercício/treinamento em diferentes populações não repercutem da mesma forma sobre a pressão arterial (BRITO; QUEIROZ; FORJAZ, 2014; CORNELISSEN; SMART, 2013). Isto está diretamente relacionado aos diferentes mecanismos que explicam a diminuição da pressão de forma subaguda ou crônica. Essas diferenças estão relacionadas a ajustes complexos do sistema cardiovascular que, obrigatoriamente, envolvem a fisiologia do produto entre débito cardíaco (DC) e a resistência vascular periférica (RVP) (ROMERO; MINSON; HALLIWILL, 2017). Entre os principais mecanismos que explicam a HPE, independentemente do exercício, os hipertensos apresentam atividade simpática exacerbada, ao passo que o controle barorreflexo e a função endotelial encontram-se prejudicadas, com isso a diminuição da RVP pode ser afetada e, por outro lado, a diminuição do débito cardíaco pode ser facilitada (BRITO; QUEIROZ; FORJAZ, 2014; HALLIWILL; BUCK; LACEWELL; ROMERO, 2013; ROMERO; MINSON; HALLIWILL, 2017). Além disso, a literatura demonstra que mecanismos locais promovem vasodilatação sustentada após o exercício (ROMERO; MINSON; HALLIWILL, 2017). Segundo os autores, nesse contexto, a vasodilatação não depende das vias do NO e prostaciclina, mas de uma via dependente de histamina. A histamina é um potente vasodilatador, de difícil mensuração devido à síntese local e à rápida metabolização. A histamina, a partir da degranulação dos mastócitos ou da produção pela histidina descarboxilase, estimula os receptores H1 da histamina no endotélio e os receptores H2 no músculo liso da microcirculação do músculo esquelético. Tal processo leva a vasodilatação sustentada pós-exercício na região do músculo previamente exercitado de forma independente da via do óxido nítrico (HALLIWILL; BUCK; LACEWELL; ROMERO, 2013; ROMERO; MINSON; HALLIWILL, 2017). Essa parece ser a melhor explicação para indivíduos normotensos, porém faltam estudos com hipertensos.

Diversos aspectos podem influenciar a pressão arterial de repouso, como: o consumo de oxigênio, o perfil lipídico, a função endotelial e, por último, o equilíbrio entre as substâncias vasodilatadoras e vasoconstritoras que podem estar associado com o aumento da pressão arterial e da RVP (CONROY; PYORALA; FITZGERALD; SANS *et al.*, 2003; GREEN; JONES; THIJSEN; CABLE *et al.*, 2011; HYNYNEN; KHALIL, 2006; KOKKINOS, 2014; KOKKINOS; MYERS, 2010). Desta forma, ressalta-se que o envolvimento de tais elementos com a HPE permanece desconhecido. Além disso, a literatura destaca a existência de poucos estudos realizados com hipertensos, especialmente, com relação ao treinamento de força. Sendo

assim, torna-se relevante estudar o comportamento agudo e crônico de diferentes modelos de treinamento para maior compreensão das respostas hipotensoras, entender como modulam as respostas endoteliais e como se relacionam com a pressão arterial, visando, em última análise, uma melhor prescrição desta ferramenta na prática clínica.

Desse modo, o objetivo geral da tese foi avaliar o efeito agudo do exercício pré e pós 12 semanas de treinamento aeróbio ou de força sobre marcadores sanguíneos de vasodilatação e vasoconstrição do endotélio vascular, assim como a repercussão sobre a dilatação mediada por fluxo e o efeito hipotensivo pós-exercício em indivíduos hipertensos de meia-idade, comparados a um grupo controle não ativo.

As hipóteses iniciais referentes ao objetivo geral foram as seguintes:

H1 – A vasodilatação mediada pelo fluxo sanguíneo e as respostas endoteliais de marcadores bioquímicos de vasodilatação e vasoconstrição modificarão positivamente em uma população hipertensa com o treinamento aeróbio e de força.

H2 – As respostas agudas endoteliais serão semelhantes quando comparados os efeitos do treinamento aeróbio e de força.

H3 - Haverá um padrão hipotensivo pós-exercício, porém ele não terá alterações após treinamento de 12 semanas em ambos os métodos.

H4 – O efeito hipotensivo após exercício será maior no exercício aeróbio comparado com o de força.