

EMMANUEL GOMES CIOLAC

**Efeito do exercício aeróbio intervalado versus contínuo
sobre o perfil hemodinâmico, metabólico e hormonal de
mulheres jovens normotensas filhas de hipertensos**

**Tese apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para obtenção
do título de Doutor em Ciências**

Área de concentração: Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. Guilherme Veiga Guimarães

São Paulo

2010

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Ciolac, Emmanuel Gomes

Efeito do exercício aeróbio intervalado versus contínuo sobre o perfil hemodinâmico, metabólico e hormonal de mulheres jovens normotensas filhas de hipertensos / Emanuel Gomes Ciolac. -- São Paulo, 2010.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Departamento de Cardio-Pneumologia.

Área de concentração: Cardiologia.

Orientador: Guilherme Veiga Guimarães.

Descritores: 1.Exercício 2.Hipertensão 3.Função endotelial 4.Insulina
5.Sistema nervoso simpático 6.Prevenção

USP/FM/SBD-041/10

DEDICATÓRIA

À minha esposa e filha, Jaqueline e Ana Luíza.

Que as horas roubadas de nossa convivência possam valer como frutos diversos, cuja semente prospere e sabor agrade! Muito obrigado pelo seu amor, carinho, apoio e compreensão!

Aos meus pais, João e Margarida.

Obrigado por terem me dado a grata satisfação de ter vocês dois, pessoas maravilhosas, como guias e educadores, verdadeiros exemplos de amor, trabalho, dignidade e honestidade!

À minha irmã, Tatiana.

Sua amizade e carinho são muito importantes para mim.

Obrigado por tudo!

Senhor!

Em tudo quanto eu te peça, conquanto agradeça a infinita bondade com que me atendes. Não consideres o que eu te rogue, mas aquilo de que eu mais necessite. E quando me concederes aquilo de que eu mais precise, ensina-me a usar a tua concessão, não só em meu proveito, mas em benefício dos outros, a fim de que eu seja feliz com a tua dádiva, sem prejudicar a ninguém.

André Luiz / por Francisco C. Xavier

Fé inabalável é somente aquela que pode encarar a razão, face a face, em todas as épocas da humanidade.

Allan Kardec

AGRADECIMENTOS

À todas as voluntárias participantes deste estudo, pelo empenho, dedicação e boa vontade com que se submeteram aos exames e sessões de exercício físico. Sem vocês, este trabalho não seria possível.

Ao Prof. Dr. Guilherme Veiga Guimarães, responsável pelo Laboratório de atividade Física e saúde do INCOR-HC/FMUSP e mentor intelectual deste trabalho, pela oportunidade e confiança em mim depositada. Seu apoio e ensinamentos transmitidos, não apenas durante a execução deste trabalho, mas em todos os meus projetos profissionais, foram de fundamental importância para a minha formação. Muito obrigado por tudo!

À Profa. Dra. Júlia Maria D'Andréa Greve, responsável pelo Laboratório de Estudos do Movimento do IOT-HC/FMUSP, pela confiança em mim depositada, pela abertura de novas oportunidades acadêmicas e profissionais, por incentivar o meu aprimoramento científico, e pela ajuda na execução deste trabalho.

Ao Prof. Dr. Edimar Alcides Bocchi, diretor da unidade clínica de Insuficiência Cardíaca e Transplante do InCor-HC/FMUSP, por toda sua experiência e sabedoria transmitidas através de suas críticas e sugestões, sempre construtivas e coerentes, que muito auxiliaram na execução deste trabalho.

Ao Prof. Dr. Luiz Aparecido Bortolotto, por toda a sua presteza e dedicação na realização dos exames de velocidade de onda de pulso, bem como pela sua paciência e boa vontade sempre que procurado para esclarecer minhas dúvidas.

À todos os funcionários do Laboratório de Insuficiência Cardíaca e Transplante do InCor-HC/FMUSP, em especial à secretária Maria de Lourdes Ribeiro e à técnica Maria Cecília Alves Lima, por todo o auxílio prestado na execução deste trabalho.

À todos os funcionários do Laboratório de Análises Clínicas do InCor-HC/FMUSP, em especial à Marli Rafael da Silva Cruz, Cristina de Lourdes Silva e Cardoso, Izabete Mendes Nascimento, Marilza Aparecida de Farias e Regina Célia Martins de Oliveira, pelo empenho na realização das análises bioquímicas presentes neste trabalho, bem como pelo auxílio na aquisição dos materiais necessários para sua execução.

Às técnicas em enfermagem Maria da Conceição Rosa Santana e Tânia de Barros Nicoletti Shinzato, da unidade de endoscopia do InCor-HC/FMUSP, pela presteza na realização das punções e coletas sanguíneas realizadas na presente pesquisa.

Ao colega Vagner Oliveira Carvalho pela execução das análises bioquímicas de nitrito/nitrato plasmático.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo, pelo apoio financeiro para a execução desta pesquisa (FAPESP # 2004/00568-8).

SUMÁRIO

RESUMO	VIII
ABSTRACT	X
1. INTRODUÇÃO	01
2. OBJETIVOS	07
3. MÉTODOS	09
CASUÍSTICA	10
DINÂMICA DO ESTUDO	11
MONITORAÇÃO AMBULATORIAL DA PRESSÃO ARTERIAL	14
MEDIDA DA RIGIDEZ ARTERIAL	15
TESTE CARDIOPULMONAR	17
ANÁLISES BIOQUÍMICAS	18
PROGRAMA DE EXERCÍCIOS FÍSICOS	20
EXERCÍCIO CONTÍNUO	20
EXERCÍCIO INTERVALADO	21
ANÁLISE ESTATÍSTICA	22
4. RESULTADOS	23
LIPÍDEOS, GLICEMIA E INSULINA	25
RIGIDEZ ARTERIAL	27
TESTE CARDIOPULMONAR	28
NOREPINEFRINA, ENDOTELINA-1 E NOX	32
MONITORAÇÃO AMBULATORIAL DA PRESSÃO ARTERIAL	35
5. DISCUSSÃO	40
LIPÍDEOS, GLICEMIA E INSULINA	41
RIGIDEZ ARTERIAL	44
TESTE CARDIOPULMONAR	46
MONITORAÇÃO AMBULATORIAL DA PRESSÃO ARTERIAL	50
LIMITAÇÕES DO ESTUDO	52
IMPLICAÇÕES CLÍNICAS	52
6. CONCLUSÃO	54
7 ANEXOS	56
8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	66

RESUMO

Ciolac EG. *Efeito do exercício aeróbio intervalado versus contínuo sobre o perfil hemodinâmico, metabólico e hormonal de mulheres jovens normotensas filhas de hipertensos* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2010. 83p.

Histórico familiar de hipertensão está associado à anormalidades metabólicas e hemodinâmicas precoces. O exercício físico tem importante papel na prevenção e tratamento da hipertensão, mas as adaptações hemodinâmicas, metabólicas e hormonais em resposta ao treinamento físico não tem sido estudadas em indivíduos com histórico familiar de hipertensão. Nós comparamos os efeitos do treinamento com exercício intervalado (TI) e contínuo (CT) sobre variáveis hemodinâmicas, metabólicas e hormonais em normotensos filhos de hipertensos. Cinqüenta e nove mulheres saudáveis filhas de pais hipertensos, randomizadas para TI (n: 16; 24,4±3,8 anos), TC (n: 16; 26,6±4,9 years) ou grupo controle (CFH+; n: 12), e 15 mulheres jovens com pais normotensos tiveram a monitorização da pressão arterial ambulatorial (MAPA), velocidade de onda de pulso carótido-femoral (VOP), e bioquímica (colesterol total e frações, triglicérides, glicose, insulina e razão insulina/glicose) analisados antes e após 16 semanas de seguimento. Níveis de PA, nor-epinefrina (NE), endothelina-1 (ET-1) e nitrito/nitrato (NOx) também foram analisados durante um teste de esforço cardiopulmonar (TE). Treinamento físico foi realizado três vezes por semana durante 40 minutos à 65% do VO_{2PICO} (TC) ou alternando 2 minutos à 55% com 1 minute à 85% VO_{2PICO} (TI). MAPA, glicemia e níveis de colesterol foram similares entre os 4 grupos, mas os 3 grupos com histórico familiar positivo de hipertensão apresentaram maiores níveis de insulina e razão insulina/glicose, VOP, NE e ET-1, e menores níveis de NOx quando comparado com o grupo CFH-. Os dois tipos de exercício foram igualmente efetivos na melhora da MAPA, insulina e razão insulina/glicose; porém, TI foi mais efetivo para a melhora da VOP e condicionamento cardiorrespiratório, bem como para a melhora da resposta da PA, NE, ET-1 e NOx durante o TE. Após o seguimento, TI apresentou insulina e razão insulina/glicose, VOP, NE e ET-1 inferior e NOx superior ao de CFH+, enquanto apenas ET-1 do TC foi inferior à de CFH+. Concluindo, ambos os programas de treinamento melhoraram o perfil hemodinâmico, metabólico e hormonal de mulheres jovens normotensas filhas de hipertenso. Porém, o TI demonstrou-se mais efetivo para a melhora de algumas das variáveis analisadas. Estes achados podem ter importantes implicações para o desenho de programas exercício físico para a prevenção de hipertensão arterial hereditária.

Descritores: exercício; hipertensão; função endotelial; insulina; sistema nervoso simpático; prevenção

ABSTRACT

Ciolac EG. *Effects of aerobic interval versus continuous aerobic exercise on hemodynamic, metabolic and hormonal profile in young normotensive women offspring of hypertensive parents* [thesis]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2010. 83p.

Family history of hypertension is associated with early metabolic and hemodynamic abnormalities. Exercise training has an important role in the prevention and treatment of hypertension, but the hemodynamic, metabolic and hormonal adaptations to exercise training has not been studied in subjects with family history of hypertension. We compared the effects of aerobic interval (IT) and continuous exercise training (CT) on hemodynamic, metabolic and hormonal variables in offspring of hypertensive subjects. Fifty-nine healthy women offspring of hypertensive subjects, randomized to IT (n: 16; 24.4±3.8 years), CT (n: 16; 26.6±4.9 years) or control group (CFH+; n: 12), and 15 young women with normotensive parents (CFH-) had their ambulatorial blood pressure (ABP), carotid-femoral pulse wave velocity (PWV), and biochemistry (total cholesterol and fractions, triglycerides, glucose, insulin and insulin-to-glucose ratio) analyzed before and after a 16-week follow-up. BP, nor-epinephrine (NE), endothelin-1 (ET-1) and nitrite/nitrate (NOx) levels were also analyzed during a graded exercise test (GXT). Exercise training was performed three times-a-week for 40 minutes at 65% of VO_{2PEAK} (CT) or alternating 2 minutes at 55% with 1 minute at 85% VO_{2PEAK} (IT). ABP, glucose and cholesterol levels were similar among all groups, but the 3 groups with positive family history of hypertension displayed increased insulin and insulin-to-glucose ratio, PWV, NE and ET-1, and decreased NOx when compared to CFH-. The 2 exercise groups were equally effective in improving ABP, insulin and insulin-to-glucose ratio; however, IT was superior to CT at improving PWV and cardiorespiratory fitness, as well as the BP, NE, ET-1 and NOx during the GXT. After the follow-up, IT group displayed insulin and insulin-to-glucose ratio, PWV, NE and ET-1 decreased and NOx increased than the CFH+, but only ET-1 was decreased in CT than CFH+. In conclusion, both exercise training programs improved hemodynamic, metabolic and hormonal profile in healthy young women offspring of hypertensive subjects. However, IT was more efficient for improving several of the analyzed variables. These findings may have important implications for exercise training programs for the prevention of an inherited hypertensive disorder.

Descriptors: exercise; hypertension; endothelial function; insulin; nervous system, sympathetic; prevention

1 – INTRODUÇÃO

Hipertensão arterial sistêmica é um dos fatores de risco para morbidade e mortalidade cardiovascular mais prevalente [1-3], afetando aproximadamente 20% da população brasileira [4], e está associada a gastos substanciais com saúde [1-3]. Aumentos superiores a 160/95 mmHg nas pressões sistólica e diastólica, respectivamente, apresentam uma taxa de incidência anual 150 a 300% mais alta para coronariopatia, insuficiência cardíaca congestiva, claudicação intermitente e acidente vascular cerebral que seus congêneres normotensos [5]. Esta relação positiva entre pressão arterial e risco de doença cardiovascular inicia com níveis pressóricos tão baixos quanto 115/75 mmHg, e dobra a cada aumento de 20/10 mmHg nas pressões sistólica/diastólica [2,6]. Conseqüentemente, prevenção primária tem sido enfatizada naqueles indivíduos com risco aumentado para desenvolver hipertensão arterial [7].

Dentre as populações com risco aumentado de desenvolver hipertensão arterial, aqueles que possuem pais hipertensos são dignos de atenção especial. É bem estabelecido que, independentemente de qualquer outro fator de risco, a história familiar positiva de hipertensão arterial é um forte fator de risco para o desenvolvimento de hipertensão nos filhos normotensos [8,9], sendo que o risco é ainda maior nos indivíduos com dois pais hipertensos [9]. Além disso, anormalidades hemodinâmicas e metabólicas, bem como alterações na concentração de biomarcadores que podem ter um papel no desenvolvimento da hipertensão arterial, estão

presentes em indivíduos normotensos filhos de pessoas hipertensas [10-12]. De acordo com isso, dados preliminares do presente estudo demonstraram que mulheres jovens normotensas filhas de hipertensos apresentam aumentada rigidez arterial, insulina de jejum e razão insulina-glicose, maior resposta da pressão arterial ao exercício, bem como alterações na resposta das catecolaminas plasmáticas, endotelina-1 e nitrito/nitrato (NOx) ao exercício, quando comparadas com mulheres normotensas jovens filhas de pais normotensos, que eram pareadas por idade, estado hormonal, índice de massa corpórea, pressão arterial casual, pressão arterial ambulatorial e nível de condicionamento físico [13,14]. Além disso, também foi demonstrado que mulheres com histórico familiar de hipertensão mais forte (dois pais hipertensos) apresentam alterações mais acentuadas na rigidez arterial, bem como na resposta da pressão arterial, endotelina-1 e epinefrina ao exercício [14]. Estes estudos sugerem que em mulheres normotensas filhas de pessoas hipertensas, inúmeras alterações vasculares, metabólicas e hormonais parecem ocorrer previamente a um aumento na pressão arterial.

Por outro lado, a prática regular de exercícios físicos tem efeitos benéficos sobre a pressão arterial, bem como sobre os mecanismos envolvidos na fisiopatologia da hipertensão. Inúmeros estudos demonstram que a prática regular de atividade física está associada a uma menor incidência de hipertensão [15-18]. O exercício físico também demonstra reduzir a pressão arterial, de maneira aguda e crônica, em indivíduos hipertensos [19,20]. Além disso, indivíduos que praticam atividade física regularmente têm demonstrado menores níveis de rigidez arterial, ou até

ausência de aumento associado ao envelhecimento, quando comparado a seus pares sedentários, independentemente da idade [21,22,23]. Períodos relativamente curtos de treinamento (2 a 6 meses) com exercício aeróbio têm demonstrado reduzir a rigidez arterial de indivíduos normotensos de diferentes grupos etários [23-25], bem como em hipertensos de meia-idade [19].

Adaptações neurohumorais, vasculares e estruturais, que resultam numa menor resistência vascular periférica e produção de catecolaminas, melhora da sensibilidade à insulina, atenuação da resposta α -adrenérgica para norepinefrina, alterações na produção e ação de vasoconstritores locais, como o óxido nítrico e endotelina-1, bem como o remodelamento e angiogênese vascular são possíveis explicações para o efeito profilático e terapêutico do exercício físico [26].

Apesar dos inúmeros estudos demonstrando os efeitos do exercício físico na prevenção e tratamento da hipertensão arterial, pouca atenção tem sido dada para a importância das adaptações hemodinâmicas, metabólicas e hormonais em resposta ao exercício físico, tanto agudo quanto crônico, em indivíduos com histórico familiar de hipertensão. Um número relativamente pequeno de estudos, com desenho transversal, tem demonstrado que normotensos filhos de hipertensos treinados com exercício aeróbio apresentam menor resposta da pressão arterial e frequência cardíaca em resposta ao estresse mental [27], atenuada resposta barorreflexa ao estresse físico e mental [28], bem como menor rigidez arterial e maior atividade autonômica cardiovagal [29] quando comparado aos seus pares

sedentários. Já em mulheres negras normotensas filhas de hipertensos, o condicionamento cardiorrespiratório não influenciou a resposta hemodinâmica e cardiovascular ao estresse mental, mas apresentou associação negativa com a resposta pressórica ao estresse físico [30]. O único estudo analisando a resposta hemodinâmica e hormonal de normotensos filhos de hipertensos após treinamento com exercícios, demonstrou uma menor produção de endotelina-1 em resposta ao estresse físico (preensão manual) em homens jovens que praticaram natação por 10 semanas, quando comparado a seus pares que ficaram sedentários pelo mesmo período [31]. Entretanto, este estudo não avaliou a resposta ao estresse antes das 10 semanas de intervenção.

Embora estes estudos sugerem que há uma redução induzida pelo treinamento físico na atividade nervosa simpática e produção de endotelina-1 em indivíduos normotensos filhos de hipertensos, o desenho transversal destas pesquisas não permite inferir causalidade direta. Com isso, é de extrema importância a realização de estudos longitudinais controlados para confirmar os resultados apresentados pelos estudos transversais.

O método contínuo de treinamento aeróbio, que consiste na realização de exercício em intensidade constante, é tradicionalmente recomendado para prescrição de exercício em pessoas saudáveis [31,32] e em indivíduos com doença cardiovascular [26,33]. Por outro lado, o exercício aeróbio intervalado, caracterizado pela alternância de blocos de atividade em baixa e alta intensidade, tem demonstrado ser mais eficiente para o aumento da capacidade cardiorrespiratória de indivíduos saudáveis [34], e

de pacientes com doença arterial coronária [35], insuficiência cardíaca [36], síndrome metabólica [37] e claudicação intermitente [38].

O exercício intervalado também parece ser mais efetivo que o contínuo para a melhora de uma série de variáveis envolvidas na fisiopatologia da hipertensão arterial. Em estudos recentes do nosso grupo, o exercício intervalado foi mais efetivo que o exercício contínuo para a redução da rigidez arterial de pacientes hipertensos [20], embora ambos tenham sido efetivos para a redução da pressão arterial [19,20]. De acordo com isso, os exercícios intervalado e contínuo foram igualmente efetivos para a redução da pressão arterial de indivíduos com síndrome metabólica, porém o exercício intervalado foi superior para a melhora da função endotelial, glicemia, sensibilidade à insulina, HDL-colesterol, e metabolismo da gordura desta população [37].

No entanto, não há estudos que demonstrem os efeitos do treinamento com exercício intervalado ou contínuo sobre variáveis hemodinâmicas, metabólicas e hormonais de jovens normotensos filhos de pacientes hipertensos. Assim, não se sabe o real papel dessas modalidades de exercício na prevenção da hipertensão arterial desta população em risco aumentado para desenvolvê-la.

2 – OBJETIVOS

PRIMÁRIO

- Avaliar o efeito de 16 semanas de exercício físico contínuo e intervalado sobre a rigidez arterial e concentrações séricas de lipídeos, glicose e insulina sérica de mulheres jovens normotensas filhas de pais hipertensos.
- Avaliar o efeito de 16 semanas de exercício físico contínuo e intervalado sobre a resposta da pressão arterial, NOx, endotelina-1, e catecolaminas ao teste de esforço cardiopulmonar de mulheres jovens normotensas filhas de pais hipertensos.

SECUNDÁRIO

- Avaliar o efeito de 16 semanas de exercício contínuo e intervalado sobre a pressão arterial ambulatorial de mulheres jovens normotensas filhas de pais hipertensos.

3 – MÉTODOS

CASUÍSTICA

Foram estudadas 59 mulheres sedentárias, com idade entre 18 e 30 anos, sendo 44 filhas de indivíduos com diagnóstico de hipertensão arterial sistêmica e 15 filhas de pessoas com pressão arterial normal. As mulheres com histórico familiar de hipertensão arterial foram selecionadas e randomizadas em três grupos: exercício físico intervalado (Intervalado, n = 16), exercício físico contínuo (Contínuo, n = 16) e controle filho de hipertenso (Controle FH+, n = 12). As 15 mulheres filhas de normotensos formaram o quarto grupo: controle filho de normotensos (Controle FH-).

Todas as participantes do estudo apresentaram pressão arterial abaixo de 130/80 mmHg (média de medidas obtidas em triplicata, com dois minutos de intervalo, em duas ocasiões diferentes). História familiar de hipertensão positiva foi definida como tratamento para hipertensão arterial sistêmica há no mínimo dois anos, confirmado por análise de prontuário médico. História familiar de hipertensão negativa foi definida como ausência de qualquer evidência de hipertensão arterial sistêmica (pressão arterial abaixo de 130/85 mmHg) ou história de doença cardiovascular em ambos os pais, confirmado através de questionário, prontuário médico e por medidas da pressão arterial (medidas em triplicata, com dois minutos de intervalo, em duas ocasiões diferentes). A idade dos pais dos participantes variou entre 40 e 60 anos.

Critérios de não-inclusão no estudo incluíam uso de medicamento ou contraceptivo oral, presença de qualquer doença (baseado na história, exame médico e teste cardiopulmonar), ciclo menstrual irregular e tabagismo. Gravidez, lactação ou prática regular de atividade física nos 12 meses prévios ao estudo também foram critérios para não-inclusão no estudo.

No transcorrer do estudo, as mulheres que apresentaram frequência inferior a 70% nas sessões de exercício físico também foram excluídas.

Todas as participantes do estudo foram informadas pelo pesquisador responsável sobre os objetivos da pesquisa, exames a que seriam submetidas e modalidade de exercício que possivelmente praticariam, e assinarão termo de consentimento livre e esclarecido aprovado pela CAPPesq (protocolo 634/03). As características demográficas e clínicas basais das 59 mulheres selecionadas são apresentadas na Tabela 1.

DINÂMICA DO ESTUDO

As mulheres selecionadas passaram por avaliação clínica, física, ergoespirométrica e da rigidez arterial, e tiveram as concentrações séricas de colesterol (total e fracionado), triglicérides e insulina analisadas. As concentrações plasmáticas de norepinefrina, endotelina-1 e NOx em repouso, imediatamente após o teste ergoespirométrico (exercício) e 10 minutos após término do teste ergoespirométrico (recuperação) também foram medidas.

Em jejum de 12 horas, as participantes vieram para seu primeiro dia de exames (entre 8:00h e 10:00h), e tiveram seu peso, altura e circunferência da cintura mensurados. Após 5 minutos de repouso na posição sentada, foi realizada punção venosa para análise da insulina, glicose e lipídeos. Entre 14:00h e 15:00h do dia posterior à primeira visita, as mulheres tiveram sua pressão arterial e frequência cardíaca determinados em 3 medidas, com intervalo de 2 minutos, realizadas após 15 minutos de repouso na posição sentada. Velocidade de onda de pulso carótido-femoral foi então medida, seguida pela colocação de monitor para avaliação da pressão arterial ambulatorial por 24 horas (MAPA 24h). Dois dias após a segunda visita (entre 8:00h e 11:00h), um teste cardiopulmonar progressivo e máximo, com coleta de sangue para análise de norepinefrina, endotelina-1 e NOx foi realizado. Todas as avaliações foram realizadas em laboratório com temperatura controlada (21–24 °C), antes e após 16 semanas de seguimento.

Após término das avaliações pré-seguimento, as mulheres com histórico familiar positivo de hipertensão arterial foram randomizadas para os grupos Intervalado, Contínuo e Controle FH+. O programa de exercícios para os grupos Intervalado e Contínuo foi realizado três vezes por semana. Esquema da dinâmica do estudo é apresentado na Figura 1.

Tabela 1: Características demográficas e clínicas das mulheres selecionadas para o estudo.

Variável	Filhos de hipertensos	Filhos de normotensos
n =	44	15
História de Hipertensão		
Pai	11	-----
Mãe	16	-----
Pai e Mãe	17	-----
Idade (anos)	25,0 ± 4,4	25,3 ± 3,1
Peso (kg)	63,1 ± 12,1	62,3 ± 8,9
Estatura (m)	1,63 ± 0,07	1,63 ± 0,06
IMC (kg/m ²)	23,8 ± 4,5	23,5 ± 2,4
Cintura (cm)	80,8 ± 11,4	79,5 ± 8,8
Glicose (mg/dL)	85,1 ± 5,3	82,7 ± 5,9
Insulina (μUI/mL)	8,11 ± 3,80	4,97 ± 1,79 * *
Índice HOMA	1,71 ± 0,85	1,01 ± 0,39 * *
Colesterol (mg/dL)		
Total	180,6 ± 32,6	164,4 ± 23,6
HDL-colesterol	59,6 ± 13,0	63,0 ± 8,4
LDL-colesterol	106,9 ± 25,9	88,2 ± 19,2 *
Triglicérides (mg/dL)	79,1 ± 23,7	69,1 ± 23,6
VOP (m/s)	7,47 ± 0,60	6,90 ± 0,27 * * *
Pressão Arterial		
24-horas		
Sistólica (mmHg)	112,0 ± 5,3	111,1 ± 6,7
Diastólica (mmHg)	69,7 ± 4,3	68,9 ± 4,5
Vigília		
Sistólica (mmHg)	116,2 ± 6,1	115,1 ± 6,8
Diastólica (mmHg)	74,2 ± 5,2	73,7 ± 4,5
Sono		
Sistólica (mmHg)	102,4 ± 4,9	102,3 ± 5,4
Diastólica (mmHg)	60,0 ± 3,8	59,8 ± 4,2

IMC: índice de massa corpórea; RCQ: razão cintura quadril; VOP: velocidade da onda de pulso. Asterisco denota diferença significativa dos três grupos filhos de hipertensos (*: p < 0,05; * *: p < 0,01; * * *: p < 0,001).

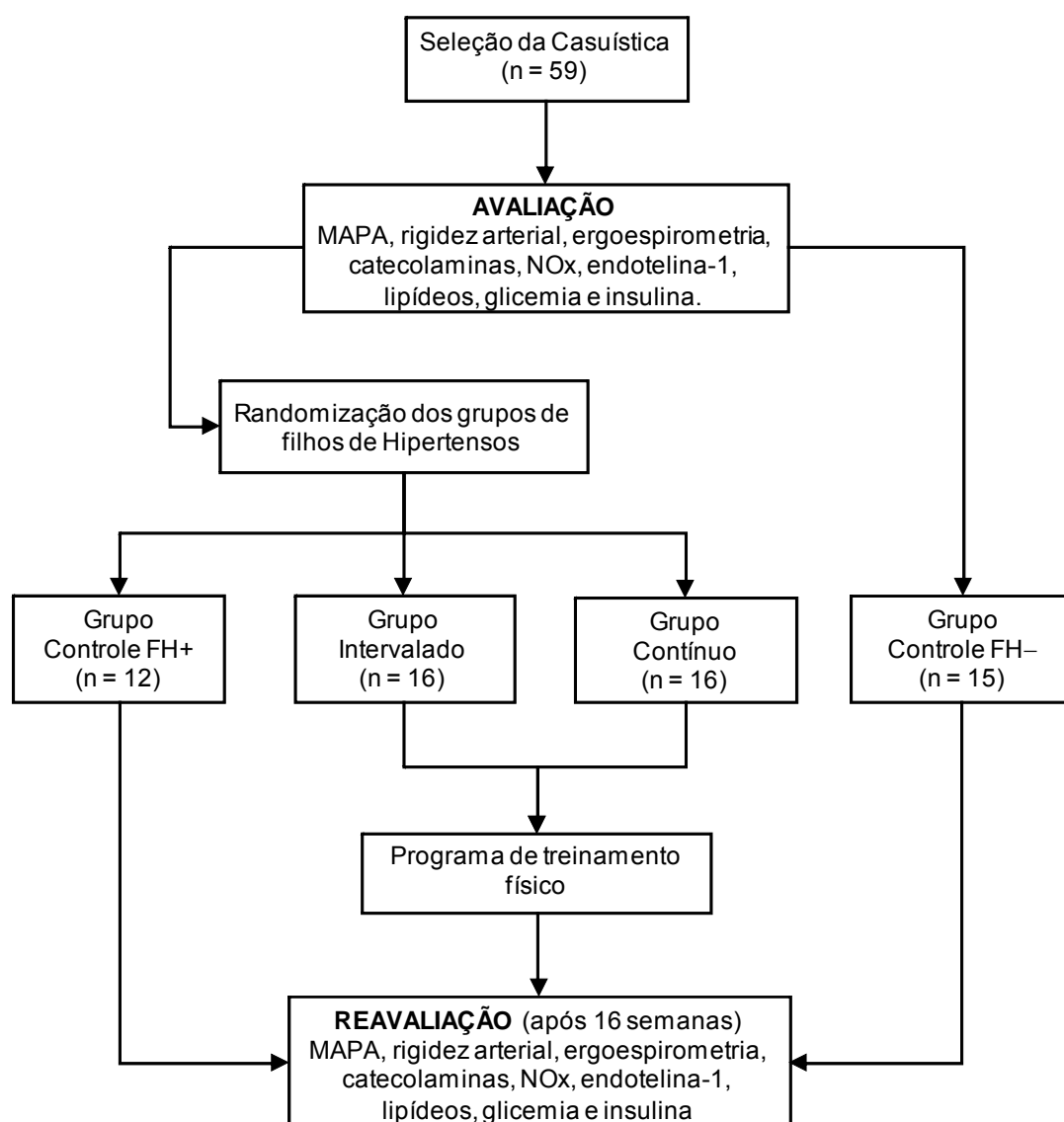


Figura 1: Esquema da dinâmica do estudo.

MONITORIZAÇÃO AMBULATORIAL DA PRESSÃO ARTERIAL

A pressão arterial ambulatorial foi medida no braço não dominante, usando um aparelho oscilométrico de monitoração da pressão arterial SpaceLabs modelo 9207 (Spacelabs Medical Inc., Redmond, WA, EUA). O monitor foi programado para realizar medidas a cada 15 e 20 minutos, durante os períodos de vigília e sono, respectivamente. Foi considerado

como período de sono o horário entre deitar e levantar determinado pela participante. Participantes do estudo foram instruídos a realizar suas atividades diárias habituais, a não realizar atividade física formal, e a estender e relaxar o braço durante a medida da pressão arterial no período de vigília. A MAPA-24h foi realizada antes e após 16 semanas de seguimento (no mínimo 72 horas após a última sessão de treinamento) em todas as mulheres estudadas. Todas as MAPA-24h foram realizadas em dias da semana, e tiveram início entre 16:00h e 18:00h.

Para comparação entre grupos, bem como entre os períodos pré e pós-exercício, foram utilizados a média da pressão arterial durante o período de 24 horas, vigília e sono.

MEDIDA DA RIGIDEZ ARTERIAL

A avaliação da rigidez arterial foi feita através da medida da velocidade da onda de pulso (VOP) carótido-femoral, utilizando-se o aparelho automático Complior (Colson; Garges les Gonesses, França). A medida da VOP foi realizada a partir da base da onda de pulso obtida por sensores mecânicos externos, colocados sobre as artérias carótida e femoral (Figura 2), e calculada como a distância entre os dois pontos de medida dividida pelo tempo que a onda de pressão demora a percorrê-los (Figura 3). Cada onda pulsátil aparece em tempo real na tela do computador (Figura 4), e o aparelho determina pela tangente à fase ascendente inicial da onda de pulso, o início da onda nos dois locais, e calcula, em função da distância medida, a VOP.

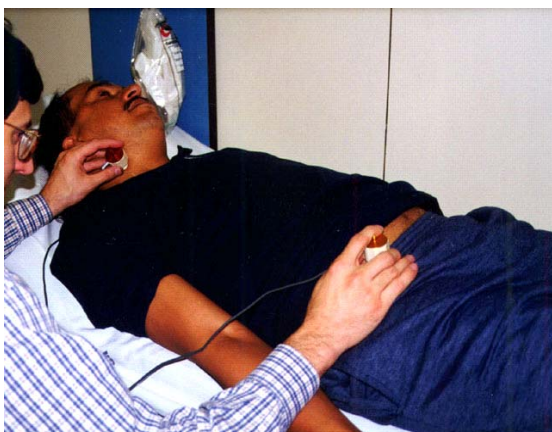


Figura 2. Medida da velocidade de onda de pulso. Cortesia Dr. Luiz A. Bortolotto – InCor/HCFMUSP.

Para obter o valor da VOP, foram selecionadas pelo menos dez curvas para análise. As medidas da VOP foram realizadas sempre pelo mesmo avaliador, antes do início e na semana seguinte às 16 semanas de seguimento, sendo

que o avaliador desconhecia o grupo a que cada voluntária pertencia. As participantes do estudo foram orientadas a não realizar atividade física e evitar consumo de bebidas alcoólicas ou contendo cafeína durante as 24 horas pré-teste, e a realizar refeição leve até três horas antes do exame.

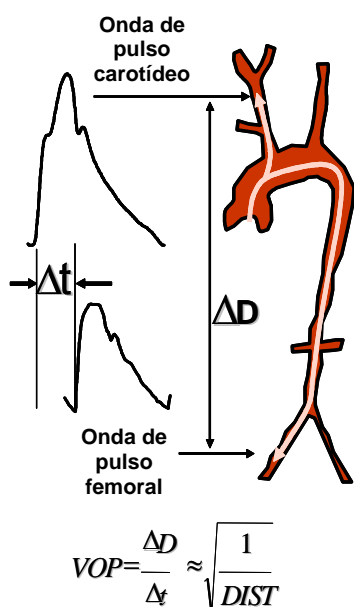


Figura 3. Território arterial em que foi avaliada a velocidade da onda de pulso (VOP): ΔD = distância entre os dois pontos de medida da onda de pulso; Δt = tempo entre o início da onda de pulso nas artérias carótida e femoral; DIST = distensibilidade.

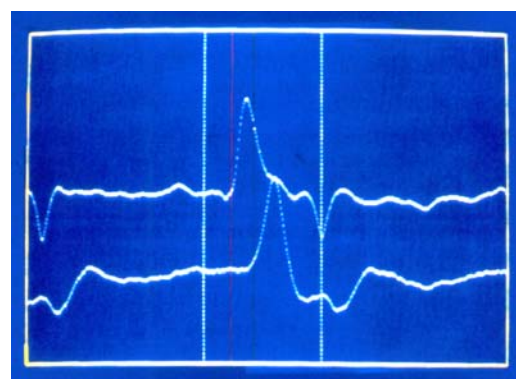


Figura 4. Onda de pulso carotídeo (superior) e femoral (inferior), medida pelo aparelho Complior, durante exame de velocidade de onda de pulso. Cortesia Dr. Luiz A. Bortolotto – InCor/HCFMUSP.

TESTE CARDIOPULMONAR

As mulheres selecionadas foram orientadas a evitar atividade física e bebidas alcoólicas ou contendo cafeína durante as 24 horas prévias ao exame. Devido à influência da dieta nos níveis plasmáticos de nitrato [39], as mulheres também foram orientadas a seguir uma dieta com baixo teor de nitrato durante os cinco dias prévios ao exame (Anexo 1). Ergoespirometria foi realizada pela manhã (9:00h – 12:00h), em laboratório com temperatura controlada (21–23 °C), quatro horas após a última refeição, e após uma hora de repouso na posição supina. Um gelco número 20 foi inserido em veia antecubital antes do início do período de repouso. Amostras sanguíneas foram coletadas no final do período de repouso, imediatamente após término do último estágio do exercício (pico), e 10 minutos após término do teste (recuperação), para avaliação de norepinefrina, NOx e endotelina-1.

O teste foi realizado em esteira programável (TMX425 Stress Treadmill; TarckMaster; Newton, KS, EUA), utilizando um protocolo de rampa com aumento de inclinação de 2% por minuto, e velocidade constante em 3,5 mph ou 4,0 mph. A escolha da velocidade foi determinada de acordo com a estatura e velocidade habitual de andar da participante. O teste iniciou com dois minutos de aquecimento, com velocidade da esteira aumentando progressivamente de 2,0 mph para 3,5 mph ou 4,0 mph, seguido de aumentos progressivos de 2% por minuto na inclinação.

O ritmo cardíaco foi monitorado continuamente com eletrocardiograma de 12 derivações (CardioSoft 6.5; GE Medical Systems IT; Milwaukee, WI, EUA). Monitoração da pressão arterial foi realizada

automaticamente (Tango Stress BP; SunTech Medical Inc.; Morrisville, NC, EUA). Ventilação pulmonar (VE), consumo de oxigênio (VO_2), produção de dióxido de carbono (CO_2) e outras variáveis pulmonares foram medidos respiração-a-respiração através de um sistema computadorizado (Vmax® Encore29; SensorMedics Corp.; Yorba Linda, CA, EUA).

O mais alto VO_2 medido durante o teste ergoespirométrico foi considerado o valor de pico (VO_{2PICO}). Os limiares ventilatórios definidos como limiar anaeróbio e ponto de compensação respiratória, foram localizados durante o teste ergoespirométrico, e utilizados na prescrição do treinamento de G1 e G2. O limiar anaeróbio foi localizado pelo método V slope, que identifica a perda de linearidade entre VE e VO_2 (aumento na razão VE/ VO_2) associado ao aumento da pressão parcial de O_2 [40]. O ponto de compensação respiratória foi identificado pelo incremento da VE mais rápido que do VCO_2 (aumento na razão VE/ VCO_2), associado à queda da pressão parcial de CO_2 [40].

ANÁLISES BIOQUÍMICAS

As amostras sanguíneas foram realizadas em veia antecubital do braço esquerdo (lipídeos, glicose e insulina) e direito (catecolaminas, NO_x e endotelina-1), em tubo de polietileno com anticoagulante EDTA, para a dosagem de NO_x e endotelina-1; com anticoagulante EDTA e glutathione, para dosagem de catecolaminas; em tubo seco, para dosagem de insulina; e em tubo com gel, para dosagem de colesterol, triglicérides e glicose.

Todas as amostras sanguíneas foram colocadas imediatamente no gelo, centrifugadas a 2000 rpm por 15 minutos a 4°C, e soro e plasma foram armazenados a -80°C até análise.

Glicose (método enzimático), colesterol total e frações (método colorimétrico enzimático), e triglicérides (método colorimétrico enzimático) foram mensurados utilizando-se um analisador automático (Dimension RXL Max, Dade Behring; Newark, DE, EUA). Insulina foi analisada por radioimunoensaio (RIA), utilizando-se um kit específico (Human Insulin Specific RIA kit, Linco Research; St Charles, MO, EUA). Endotelina-1 foi extraída do plasma com coluna Amprep C2 (Amersham Biosciences; Little Chalfont, Buckinghamshire, Reino Unido) e medida por RIA utilizando-se um kit comercial para análise de endotelina-1 (Endothelin-1,2 high sensitivity RIA Kit; Institute of Isotopes Co.; Budapeste, Hungria). Níveis de NOx plasmático foram medidos por espectrometria, utilizando-se um kit disponível comercialmente (Colorimetric Nitric Oxide Assay Kit; Calbiochem; EUA), de acordo com metodologia descrita por Green et al [41]. Norepinefrina foi extraída do plasma com óxido de alumínio, separada por fase reversa e quantificada em cromatógrafo líquido de alta pressão com detector eletroquímico (HPLC). Para análise da razão insulina-glicose, foi utilizado o modelo de avaliação em homeostase (HOMA) [42], que é dado pela fórmula:
$$\text{HOMA} = [\text{insulina em jejum } (\mu\text{U/mL}) \times \text{glicemia em jejum (mmol/L)}] / 22,5.$$

PROGRAMA DE EXERCÍCIOS FÍSICOS

O programa de treinamento foi realizado três vezes por semana (segundas, quartas e sextas-feiras) durante 16 semanas, com sessões de 65 minutos (16:00h às 18:00h), sendo 5 minutos de aquecimento, 40 minutos de exercício aeróbio intervalado ou contínuo, 15 minutos de exercícios localizados e 5 minutos de alongamento. O exercício físico aeróbio foi programado de forma a proporcionar uma sobrecarga cardiovascular suficiente para estimular a capacidade de circulação central e melhorar a capacidade aeróbia muscular. As sessões de exercício físico contínuo e intervalado foram prescritas individualmente com base no teste ergoespirométrico, onde a intensidade do exercício ficou entre o limiar anaeróbio e o ponto de compensação respiratória. A intensidade do exercício aeróbio em cada sessão de treino foi monitorada continuamente por freqüencímetro digital (Polar; Kempele, Finlândia). As três sessões semanais de exercício físico foram supervisionadas por profissional de educação física.

Exercício Contínuo – O treinamento foi realizado em esteira rolante, e teve duração de 40 minutos com intensidade mantida constante no ponto médio entre o limiar anaeróbio e o ponto de compensação respiratória determinados durante o teste ergoespirométrico (Figura 5). A velocidade da esteira foi aumentada em 5% sempre que a participante se adaptava à intensidade do exercício. Como critério de adaptação à intensidade foi utilizado freqüência cardíaca menor ou igual a 5 batimentos por minuto da freqüência cardíaca de treinamento.

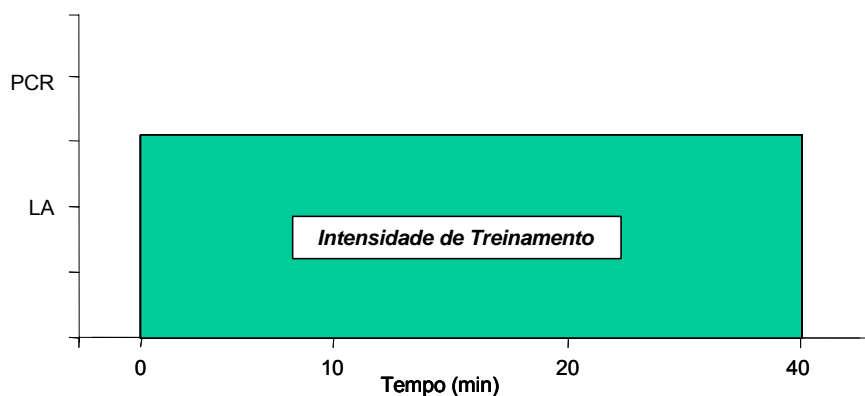


Figura 5. Treinamento físico contínuo; intensidade: ponto médio entre o limiar anaeróbico (LA) e o ponto de compensação respiratória (PCR); duração: 40 minutos.

Exercício Intervalado – O treinamento foi realizado em esteira rolante, e teve duração de 40 minutos com intensidade variada. A variação da intensidade se deu da seguinte forma: 2 minutos de caminhada na velocidade do limiar anaeróbico, seguido de 1 minuto de caminhada/corrida na velocidade do ponto de compensação respiratória (Figura 6).

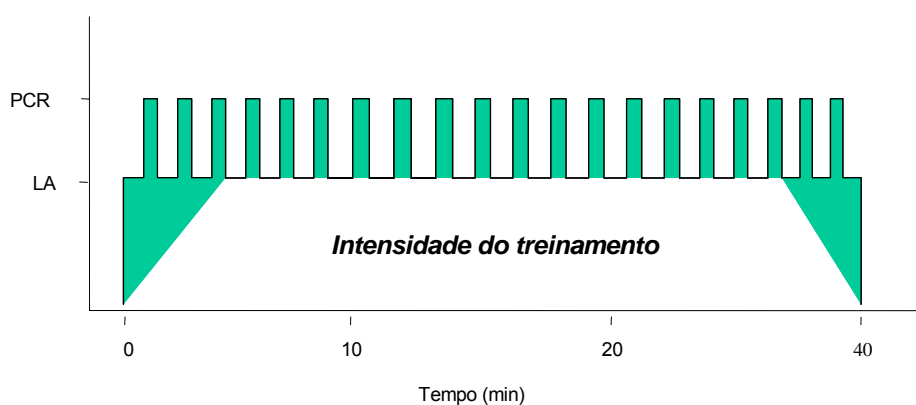


Figura 6. Treinamento físico intervalado; intensidade: 2 minutos no limiar anaeróbico (LA), alternado com 1 minuto no ponto de compensação respiratória (PCR); duração: 40 minutos.

A velocidade da esteira foi aumentada em 5% sempre que a participante se adaptava à intensidade do exercício. Como critério de

adaptação à intensidade foi utilizado frequência cardíaca menor ou igual a 5 batimentos por minuto da frequência cardíaca de treinamento para cada carga de trabalho.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Dados são apresentados como média \pm desvio padrão. O pacote estatístico SPSS 12.0 for Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA) foi utilizado para realizar as análises estatísticas. O teste de Kolmogorov–Smirnov foi utilizado para testar a normalidade dos dados da população estudada. Para avaliar a homogeneidade dos grupos no início do estudo foi utilizado o modelo de análise de variância (ANOVA) com 1 fator (grupo). Quando diferença estatística significativa foi demonstrada o teste *post hoc* de Bonferroni foi utilizado. ANOVA de dois caminhos (grupo x tempo) com medidas repetidas foi utilizada para comparar as variáveis no pré e pós-seguimento entre os quatro grupos estudados, e o teste *post hoc* de Bonferroni foi usado para analisar dados significativos indicados pela ANOVA de dois caminhos. Foram considerados significativos os resultados cujos níveis descritivos (valores de p) apresentaram-se inferiores a 0,05.

4 – RESULTADOS

Das 59 mulheres inicialmente selecionadas, 46 completaram o estudo e foram incluídas na avaliação final após 16 semanas de seguimento. Das 13 voluntárias excluídas, 7 não completaram o programa de treinamento por motivos não relacionados ao estudo (3 do grupo contínuo e 4 do grupo intervalado), 3 não atingiram a frequência mínima de 70% nas sessões de exercícios programadas (2 do grupo contínuo e 1 do grupo intervalado) e 3 não puderam realizar as avaliações pós 16 semanas de seguimento (grupo controle filhos de normotensos). Não houve diferença significativa nas características físicas e clínicas basais entre as voluntárias que completaram e não completaram o estudo, bem como nas características demográficas basais entre os quatro grupos que completaram o estudo (Tabela 2).

Tabela 2: Características das mulheres que completaram o estudo.

Variável	Filhos de hipertensos	Filhos de normotensos
n =	34	12
História de Hipertensão		
Pai	7	-----
Mãe	12	-----
Pai e Mãe	15	-----
Idade (anos)	25,1 ± 4,3	24,4 ± 3,7
Peso (kg)	62,1 ± 12,8	60,3 ± 8,9
Estatura (m)	1,61 ± 0,07	1,60 ± 0,10
IMC (kg/m ²)	23,9 ± 4,8	23,8 ± 3,2
Cintura (cm)	80,8 ± 11,2	79,9 ± 7,9

IMC: índice de massa corpórea; RCQ: razão cintura quadril.

Após 16 semanas de seguimento, não houve alteração significativa no índice de massa corpórea e circunferência da cintura das mulheres dos quatro grupos estudados. A adesão ao programa de exercícios entre as mulheres do grupo Intervalado e Contínuo também não foi diferente significativamente (Intervalado: $83,2 \pm 6,3$ %; Contínuo: $83,7 \pm 3,9$ %).

LIPÍDEOS, GLICEMIA E INSULINA

Não foram observadas diferenças significativas na glicemia, colesterol (total e frações) e triglicérides basais entre os grupos analisados, e estas variáveis não sofreram alteração significativa após 16 semanas de seguimento (Tabela 3).

Tabela 3: Glicemia, colesterol e triglicérides pré e pós-seguimento.

Variável	Intervalado (n = 11)	Contínuo (n = 11)	Controle FH+ (n = 12)	Controle FH- (n = 12)
Glicose (mg/dL)				
Pré	$83,3 \pm 7,3$	$84,3 \pm 4,6$	$85,3 \pm 6,2$	$84,2 \pm 4,4$
Pós	$83,8 \pm 4,3$	$85,3 \pm 6,2$	$81,0 \pm 8,7$	$84,3 \pm 4,2$
Colesterol total (mg/dL)				
Pré	$179,6 \pm 27,3$	$177,6 \pm 35,8$	$177,8 \pm 31,0$	$161,4 \pm 31,2$
Pós	$170,6 \pm 23,1$	$174,8 \pm 31,0$	$181,4 \pm 41,2$	$162,8 \pm 26,5$
HDL-colesterol (mg/dL)				
Pré	$60,5 \pm 16,9$	$56,6 \pm 7,7$	$64,2 \pm 19,7$	$66,7 \pm 19,4$
Pós	$62,8 \pm 16,0$	$60,2 \pm 9,5$	$66,7 \pm 19,4$	$62,9 \pm 8,6$
LDL-colesterol (mg/dL)				
Pré	$104,8 \pm 21,6$	$107,3 \pm 32,2$	$106,3 \pm 25,4$	$99,7 \pm 25,8$
Pós	$92,5 \pm 15,5$	$101,3 \pm 25,4$	$99,7 \pm 25,8$	$96,8 \pm 20,6$
Triglicérides (mg/dL)				
Pré	$73,8 \pm 26,8$	$68,3 \pm 20,5$	$70,3 \pm 26,7$	$75,3 \pm 43,4$
Pós	$73,1 \pm 27,9$	$70,3 \pm 26,7$	$75,3 \pm 43,4$	$71,8 \pm 26,2$

Já os valores basais de insulina e razão insulina/glicose foram similares entre os três grupos filhos de hipertensos, porém significativamente maiores quando comparado ao grupo Controle FH– (Tabela 4). Entretanto, estas variáveis foram reduzidas significativamente nos grupos Intervalado e Contínuo (Figura 7), mas não nos grupos Controle FH+ e Controle FH–, após as 16 semanas de seguimento. Com essa redução, o grupo Intervalado apresentou valores de insulina e razão insulina/glicose pós-seguimento similar aos do grupo Controle FH– e inferior aos do grupo Controle FH+, enquanto que no grupo Contínuo estas variáveis apresentaram valores intermediários aos do grupo Controle FH+ e Controle FH–, porém sem diferença estatística com ambos. No grupo Controle FH+, a insulina e razão insulina/glicose mantiverem-se em níveis superiores aos do grupo Controle FH– (Tabela 4).

Tabela 4: Insulina e razão insulina glicose pré e pós-seguimento.

Variável	Intervalado (n = 11)	Contínuo (n = 11)	Controle FH+ (n = 12)	Controle FH– (n = 12)
Insulina (μUI/mL)				
Pré	7,9 ± 3,2	9,0 ± 3,3	7,5 ± 3,0	4,9 ± 2,4 *
Pós	5,1 ± 2,9 ***#	6,5 ± 3,0 ***	7,2 ± 2,9	5,3 ± 2,0 #
HOMA				
Pré	1,53 ± 0,93	1,88 ± 0,73	1,57 ± 0,67	1,05 ± 0,43 *
Pós	1,06 ± 0,88***#	1,37 ± 0,67***	1,55 ± 0,63	1,10 ± 0,44 #

* diferença significativa dos três grupos filhos de hipertensos pré-seguimento ($p < 0,05$); # diferença significativa de Controle FH+ pós-seguimento ($p < 0,05$); *** diferença significativa de pré-seguimento ($p < 0,001$).

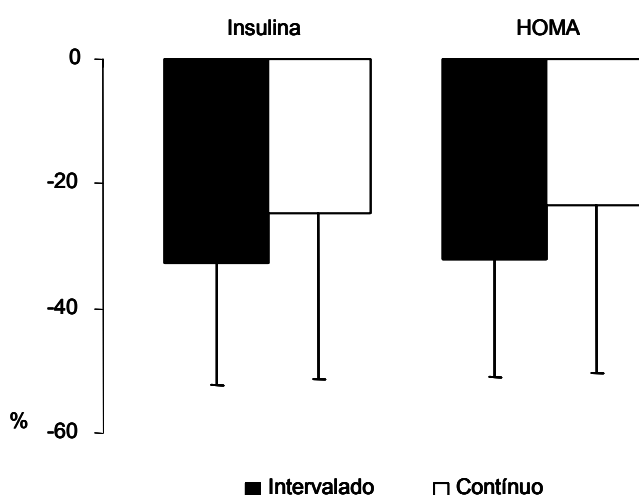


Figura 7. Redução percentual da insulina e razão insulina/glicose após 16 semanas de treinamento.

RIGIDEZ ARTERIAL

Os três grupos com histórico familiar positivo de hipertensão arterial apresentaram valores similares de VOP pré-seguimento, os quais foram mais elevados que o observado no grupo com histórico familiar negativo (Intervalado: $7,41 \pm 0,48$ m/s; Contínuo: $7,55 \pm 0,63$ m/s; Controle FH+: $7,48 \pm 0,67$ m/s; Controle FH- $6,93 \pm 0,18$ m/s).

Após 16 semanas de seguimento, foi observada redução da VOP do grupo Intervalado ($p < 0,01$). Também foi observada redução da VOP pós-seguimento do grupo Contínuo, porém esta não foi significativa estatisticamente ($p = 0,06$). Já os grupos Controle FH+ e Controle FH- não apresentaram alteração significativa nesta variável. Com estes resultados, a VOP pós-seguimento do grupo Intervalado ($7,06 \pm 0,42$ m/s) foi similar à do grupo Controle FH- ($6,97 \pm 0,31$ m/s) e menor que a do grupo Controle FH+ ($7,53 \pm 0,49$ m/s). Em contrapartida, a VOP pós-seguimento do grupo Contínuo ($7,23 \pm 0,65$ m/s) foi similar à do grupo Controle FH-, mas não foi

diferente significativamente da VOP pós-seguimento do grupo Controle FH+. A VOP pós-seguimento do grupo Controle FH+ continuou sendo maior que à do grupo Controle FH- (Figura 8).

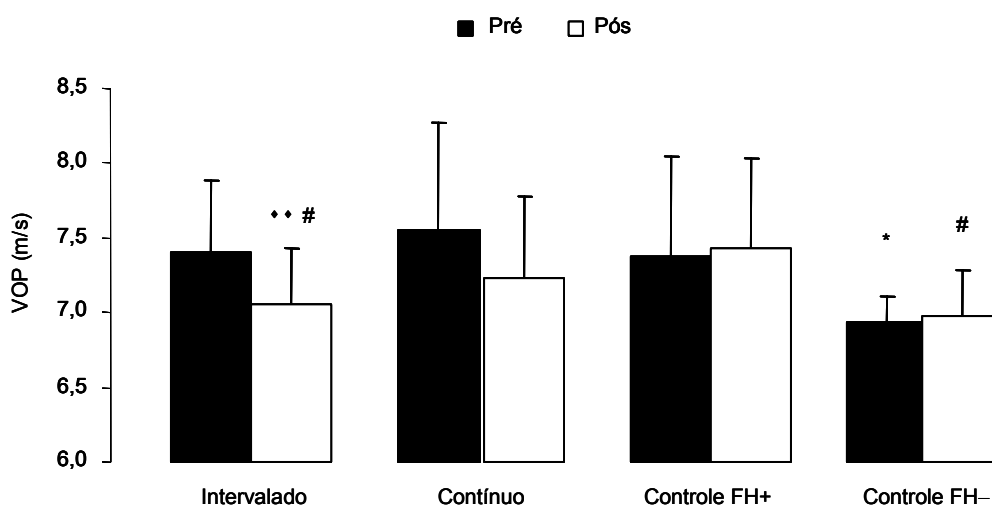


Figura 8. Velocidade de onda de pulso (VOP) pré e pós-seguimento. * diferença significativa dos três grupos filhos de hipertenso pré-seguimento ($p < 0,05$); # diferença significativa de Controle FH+ pós-seguimento ($p < 0,01$); ** diferença significativa de pré-seguimento ($p < 0,01$).

Não houve diferença significativa na pressão arterial e frequência cardíaca, medidas antes da avaliação da rigidez arterial, entre os quatro grupos estudados, e estas variáveis não foram influenciadas pelo treinamento físico (Tabela 5).

TESTE CARDIOPULMONAR

Não foi observada diferença significativa na resposta das variáveis ventilatórias ao teste de esforço pré-seguimento dos quatro grupos estudados (Tabela 6).

Tabela 5. Freqüência cardíaca e pressão arterial pré-avaliação da rigidez arterial.

Variável	Intervalado (n = 11)	Contínuo (n = 11)	Controle FH+ (n = 12)	Controle FH- (n = 12)
Freqüência Cardíaca (bpm)				
Pré	79,8 ± 10,9	78,3 ± 9,2	79,4 ± 10,9	77,4 ± 11,2
Pós	77,1 ± 11,3	76,6 ± 11,1	78,0 ± 8,7	75,6 ± 11,3
PA Sistólica (mmHg)				
Pré	106,1 ± 10,9	105,3 ± 9,3	105,9 ± 8,3	104,0 ± 10,5
Pós	105,6 ± 7,3	105,0 ± 7,1	104,4 ± 6,7	104,3 ± 12,0
PA Diastólica (mmHg)				
Pré	65,1 ± 9,5	64,9 ± 6,8	64,3 ± 8,0	63,7 ± 11,5
Pós	64,0 ± 7,4	64,5 ± 6,8	63,8 ± 7,6	63,0 ± 8,4

Após 16 semanas de seguimento, os grupos Intervalado e Contínuo aumentaram significativamente o VO_{2PICO} , sendo que o aumento foi maior ($p < 0,05$) no grupo Intervalado (Figura 9). Assim como o VO_{2PICO} , o VO_2 do limiar anaeróbio (VO_{2LA}) e ponto de compensação respiratória (VO_{2PCR}) aumentaram significativamente após treinamento intervalado ou contínuo, sendo que o aumento do ponto de compensação respiratória, mas não do limiar anaeróbio, foi maior no grupo Intervalado ($p < 0,01$). Além disso, os grupos Intervalado e Contínuo também apresentaram maior tolerância ao esforço no pós-seguimento, observado pelo aumento do tempo total do teste, tempo para atingir o limiar anaeróbio e tempo para atingir o ponto de compensação respiratório, sendo que o exercício intervalado demonstrou-se mais eficiente para a melhora desta variável (Tabela 6).

Tabela 6. Variáveis ventilatórias durante teste cardiopulmonar.

Variável	Intervalado	Contínuo	Controle FH+	Controle FH-
VO_{2LA} (mL.kg⁻¹.min⁻¹)				
Pré	17,3 ± 2,9	17,4 ± 4,0	18,2 ± 3,7	18,2 ± 3,2
Pós	19,9 ± 2,9 ***	19,1 ± 3,7 **	17,0 ± 2,7	17,2 ± 2,7
VO_{2PCR} (mL.kg⁻¹.min⁻¹)				
Pré	24,4 ± 4,4	25,1 ± 4,4	25,1 ± 4,0	25,9 ± 3,8
Pós	29,8 ± 5,0 ***	27,3 ± 5,2 **	24,4 ± 3,3 #	25,3 ± 2,7 #
VO_{2PICO} (mL.kg⁻¹.min⁻¹)				
Pré	29,3 ± 3,6	29,9 ± 4,0	29,8 ± 3,5	31,0 ± 4,1
Pós	33,9 ± 4,6 ***	32,3 ± 5,6 ***	29,8 ± 3,7	30,4 ± 3,2
Tempo LA (min)				
Pré	4,5 ± 1,2	3,8 ± 1,1	4,3 ± 1,2	4,8 ± 1,4
Pós	6,7 ± 0,8 ***	5,2 ± 1,3 *** ^o	4,1 ± 1,0 ^o	4,6 ± 0,9 ^o
Tempo PCR (min)				
Pré	8,5 ± 1,2	7,7 ± 1,8	8,4 ± 1,3	8,8 ± 1,6
Pós	12,5 ± 0,9 ***	10,1 ± 1,9 *** ^o	8,3 ± 1,0 ^o [∂]	8,5 ± 1,1 ^o [∂]
Tempo total (min)				
Pré	11,3 ± 1,9	10,4 ± 1,8	11,0 ± 1,9	11,4 ± 1,6
Pós	15,5 ± 1,6 ***	13,3 ± 1,7 *** ^o	11,1 ± 1,6 ^o [∂]	11,2 ± 1,3 ^o [∂]
LA (% do VO_{2PICO})				
Pré	56,2 ± 8,1	56,3 ± 7,1	55,8 ± 6,1	56,1 ± 6,0
Pós	58,2 ± 4,9	58,9 ± 7,8	56,4 ± 8,1	57,9 ± 5,0
PCR (%do VO_{2PICO})				
Pré	83,3 ± 8,7	83,3 ± 4,8	84,1 ± 7,9	86,7 ± 4,9
Pós	87,6 ± 6,1 **	85,0 ± 3,4	84,0 ± 4,9	86,4 ± 5,6
R				
Pré	1,13 ± 0,07	1,12 ± 0,08	1,12 ± 0,08	1,14 ± 0,06
Pós	1,12 ± 0,07	1,12 ± 0,05	1,14 ± 0,09	1,13 ± 0,09

LA: limiar anaeróbio. PCR: ponto de compensação respiratória. R: razão de trocas gasosas. Diferente significativamente de pré-seguimento (**: p < 0,01; ***: p < 0,001). ^o diferente significativamente de Intervalado pós-seguimento (p < 0,05). [∂] diferente significativamente de Contínuo pós-seguimento (p < 0,05).

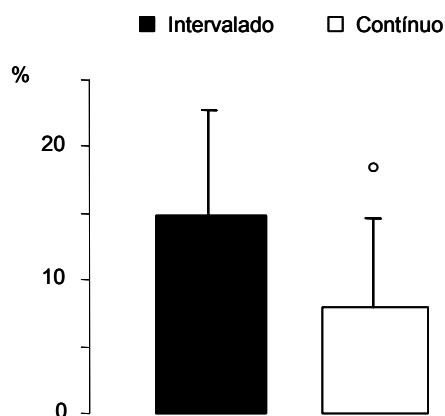


Figura 9. Aumento percentual do VO_{2PICO} após 16 semanas de seguimento. ° diferente significativamente de Intervalado ($p < 0,05$).

Assim como ocorreu com as variáveis ventilatórias, não foi observada diferença significativa na resposta das variáveis cardiovasculares ao teste cardiopulmonar pré-seguimento entre os quatro grupo estudados (Tabela 7; Figuras 10 e 11).

Após as 16 semanas seguimento, também não foi observada diferença significativa na resposta da frequência cardíaca pós-seguimento entre os quatro grupos estudados (Tabela 7).

Porém, o grupo Intervalado demonstrou redução significativa na pressão arterial sistólica de recuperação, bem como nas pressões diastólicas de repouso, pico e recuperação pós-seguimento. Já o grupo Contínuo demonstrou redução significativa apenas na pressão arterial sistólica de recuperação e diastólica de pico pós-seguimento. Não houve alteração significativa na pressão arterial pós-seguimento dos grupos Controle FH+ e Controle FH-. Com estes resultados, o grupo Intervalado apresentou menor nível de pressão diastólica no pico de esforço pós-seguimento quando comparado com o grupo Controle FH+ (Figura 10 e 11).

Tabela 7. Frequência cardíaca durante teste cardiopulmonar.

Frequência Cardíaca (bpm)	Intervalado	Contínuo	Controle FH+	Controle FH-
Repouso				
Pré	87,8 ± 5,8	85,7 ± 10,6	89,6 ± 18,4	85,9 ± 8,3
Pós	85,5 ± 9,8	89,7 ± 10,2	87,1 ± 11,9	85,0 ± 9,4
LA				
Pré	128,1 ± 11,1	129,9 ± 13,3	134,5 ± 15,3	132,4 ± 11,6
Pós	129,5 ± 6,5	136,1 ± 13,5	130,2 ± 10,9	131,8 ± 9,5
PCR				
Pré	161,2 ± 13,1	167,9 ± 13,3	169,3 ± 14,1	169,1 ± 7,3
Pós	167,9 ± 6,7	171,0 ± 9,9	167,3 ± 12,5	167,9 ± 6,3
Pico				
Pré	181,9 ± 10,8	183,3 ± 10,7	184,7 ± 11,9	184,0 ± 9,4
Pós	185,8 ± 5,8	185,6 ± 6,6	185,0 ± 11,2	184,8 ± 7,4
Recuperação *				
Pré	170,1 ± 12,3	168,5 ± 11,8	174,0 ± 15,2	161,9 ± 12,2
Pós	165,8 ± 12,9	170,2 ± 8,1	173,3 ± 11,3	162,8 ± 9,2

LA: limiar anaeróbio. PCR: ponto de compensação respiratória. * valores medidos no final do primeiro minuto de recuperação.

NOREPINEFRINA, ENDOTELINA-1 E NOX

Os três grupos com histórico familiar positivo de hipertensão apresentaram níveis de norepinefrina pré-seguimento de repouso, pico e recuperação similares, porém maiores que os observados no grupo com histórico familiar negativo de hipertensão (Figura 12).

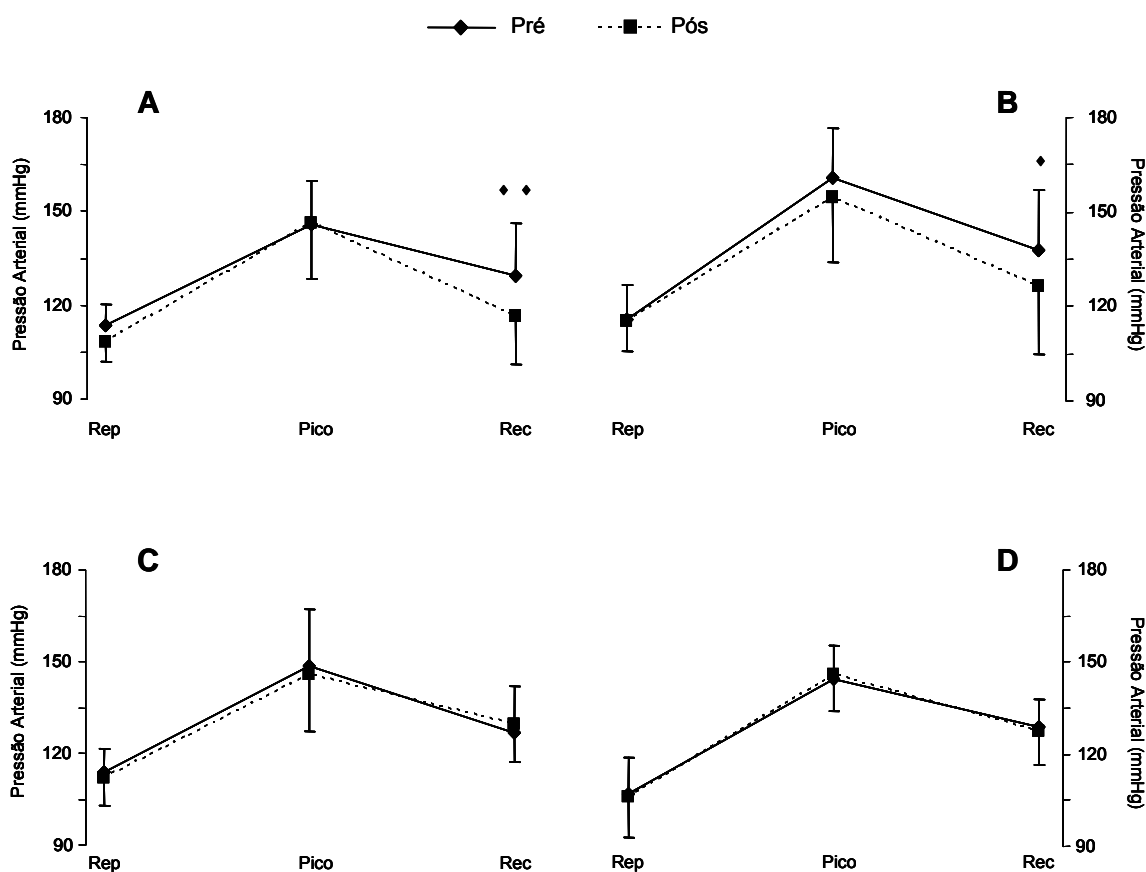


Figura 10. Resposta da pressão arterial sistólica pré e pós-seguimento. A: grupo Intervalado. B: grupo Contínuo. C: grupo Controle FH+. D: grupo Controle FH-. Diferente significativamente de pós-seguimento (*: $p < 0,05$; **: $p < 0,01$).

O mesmo foi observado com os níveis plasmáticos de endotelina-1 de repouso e pico. Já os níveis de recuperação não demonstraram diferença significativa entre os quatro grupos estudados (Figura 13).

Já os níveis plasmáticos de NOx pré-seguimento (repouso, pico e recuperação) foram similares entre grupos Intervalado, Contínuo e Controle FH+, porém inferiores aos do grupo Controle FH- (Figura 14).

Por outro lado, o treinamento físico apresentou efeitos positivos para a resposta da norepinefrina, endotelina-1 e NOx ao teste de esforço. Os indivíduos do grupo Intervalado apresentaram redução da norepinefrina de

repouso, pico e recuperação, redução da endotelina-1 de repouso e pico, e aumento do NOx de repouso, pico e recuperação após as 16 semanas de seguimento. Os níveis de endotelina-1 de recuperação também foram reduzidos após treinamento intervalado, porém essa redução não foi estatisticamente significativa (Figuras 12, 13 e 14).

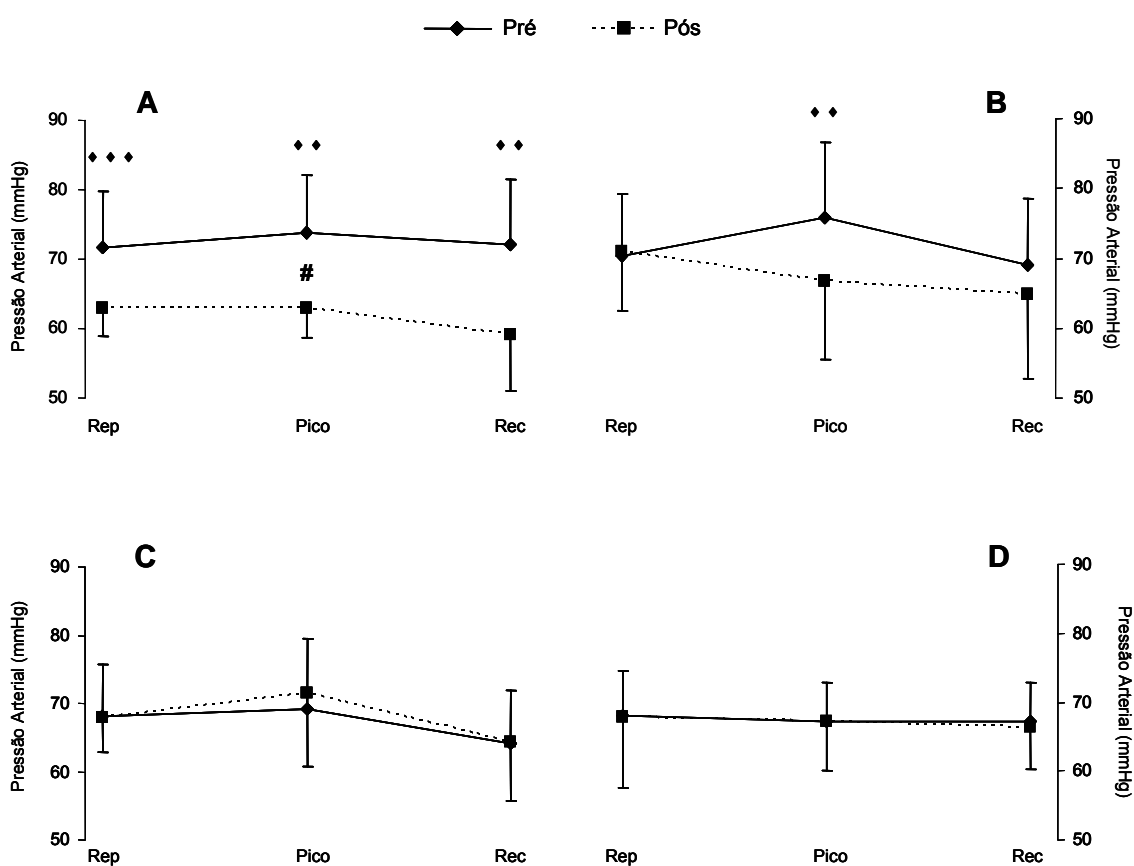


Figura 11. Resposta da pressão arterial diastólica pré e pós-seguimento. A: grupo Intervalado. B: grupo Contínuo. C: grupo Controle FH+. D: grupo Controle FH-. Diferente significativamente de pós-seguimento (**: $p < 0,01$; ***: $p < 0,001$). # diferente significativamente de Controle FH+ pico pós-seguimento ($p < 0,05$).

Já os indivíduos do grupo Contínuo apresentaram redução da norepinefrina de repouso e pico, redução da endotelina-1 de repouso, e aumento do NOx de pico e recuperação após as 16 semanas de

seguimento. Endotelina-1 de pico e recuperação também foi reduzida após treinamento contínuo, porém essa redução não foi estatisticamente significativa. E ao contrário do que ocorreu com o treinamento intervalado, o treinamento contínuo não foi efetivo para redução da norepinefrina de recuperação e aumento do NOx de repouso (Figuras 12, 13 e 14).

Não houve diferença significativa entre pré e pós-seguimento para a resposta da norepinefrina, endotelina-1 e NOx dos grupos Controle FH+ e Controle FH-. Com estes resultados, o comportamento destas variáveis durante o teste de esforço pós-seguimento foi semelhante entre o grupo Intervalado e Controle FH-, com menores níveis de norepinefrina e endotelina-1, e maiores níveis de NOx quando comparado ao grupo Controle+. Já no grupo Contínuo, apesar destas variáveis não apresentaram diferença significativa quando comparado aos grupos Intervalado e Controle FH-, apenas a endotelina-1 de pico e recuperação pós-seguimento foram inferiores às do grupo Controle FH- (Figura 12, 13 e 14).

MONITORIZAÇÃO AMBULATORIAL DA PRESSÃO ARTERIAL

Não houve diferença significativa na pressão arterial durante os períodos de 24 horas, vigília e sono entre os quatro grupos estudados, tanto no pré quanto no pós-seguimento. Por outro lado, ambas as modalidades de exercício foram benéficas para esta variável, com os indivíduos dos grupos Intervalado e Contínuo apresentando menores de níveis de pressão arterial sistólica e diastólica pós-seguimento, durante os períodos de 24 horas e

sono, quando comparados à pré-seguimento, enquanto que nos grupos Controle FH+ e Controle FH- não houve diferença (Figura 15).

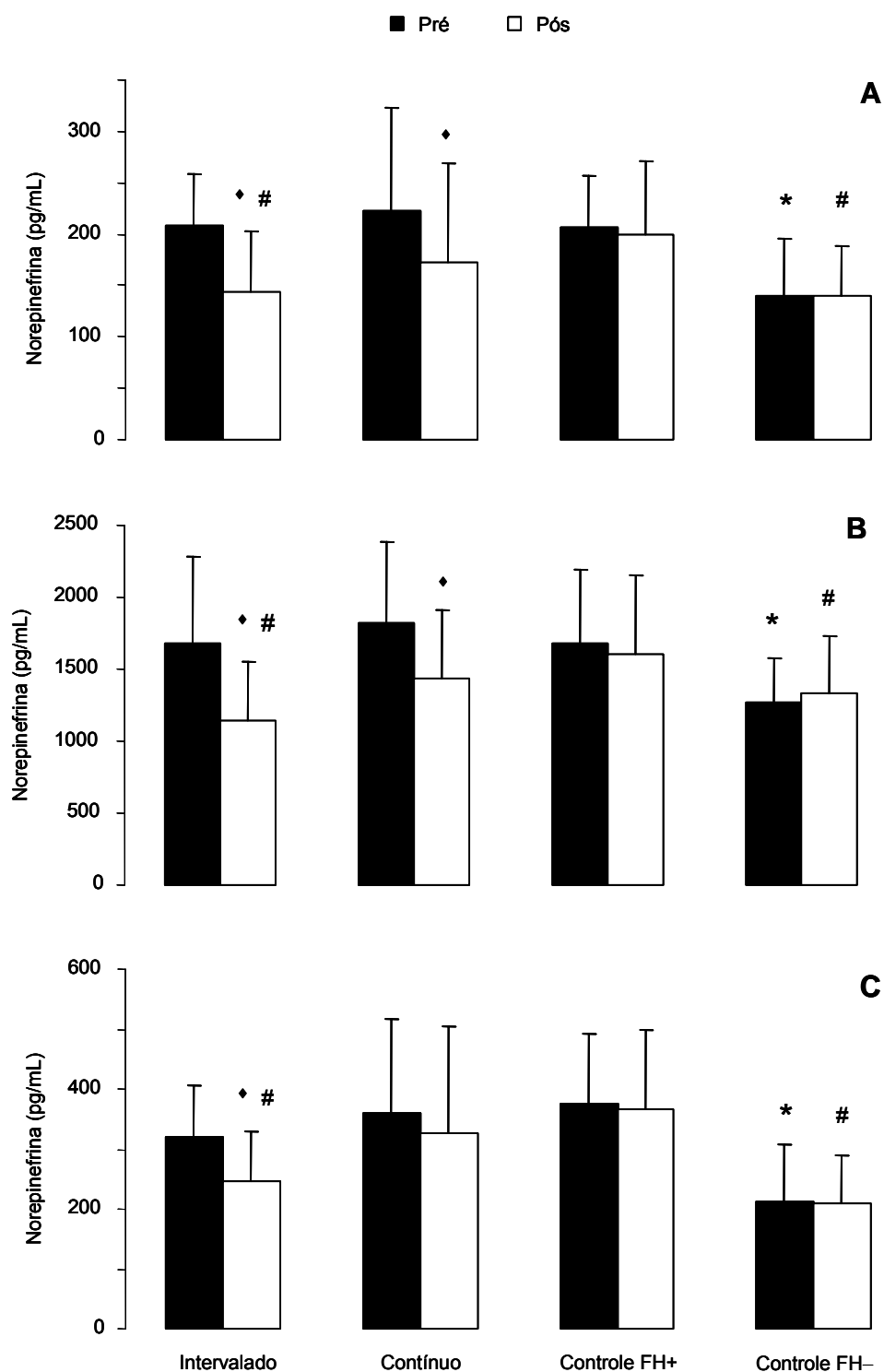


Figura 12. Norepinefrina pré e pós-seguimento. A: repouso; B: pico; C: recuperação. * diferença significativa dos três grupos filhos de hipertensão pré-seguimento ($p < 0,05$); # diferença significativa de Controle FH+ pós-seguimento ($p < 0,05$); ♦ diferença significativa de pré-seguimento ($p < 0,05$).

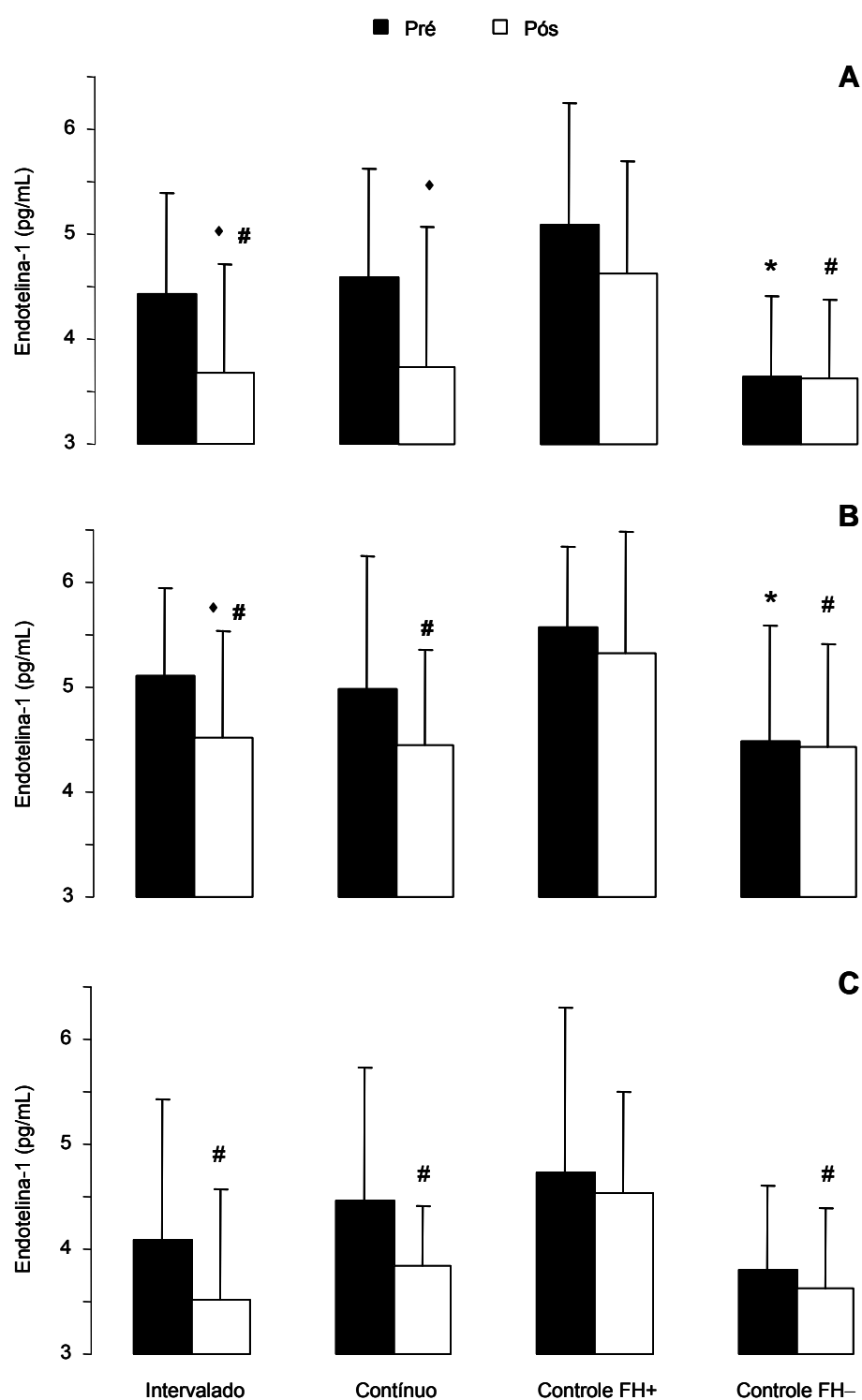


Figura 13. Endotelina-1 pré e pós-seguimento. A: repouso; B: pico; C: recuperação. * diferença significativa dos três grupos filhos de hipertenso pré-seguimento ($p < 0,05$); # diferença significativa de Controle FH+ pós-seguimento ($p < 0,05$); ♦ diferença significativa de pré-seguimento ($p < 0,05$).

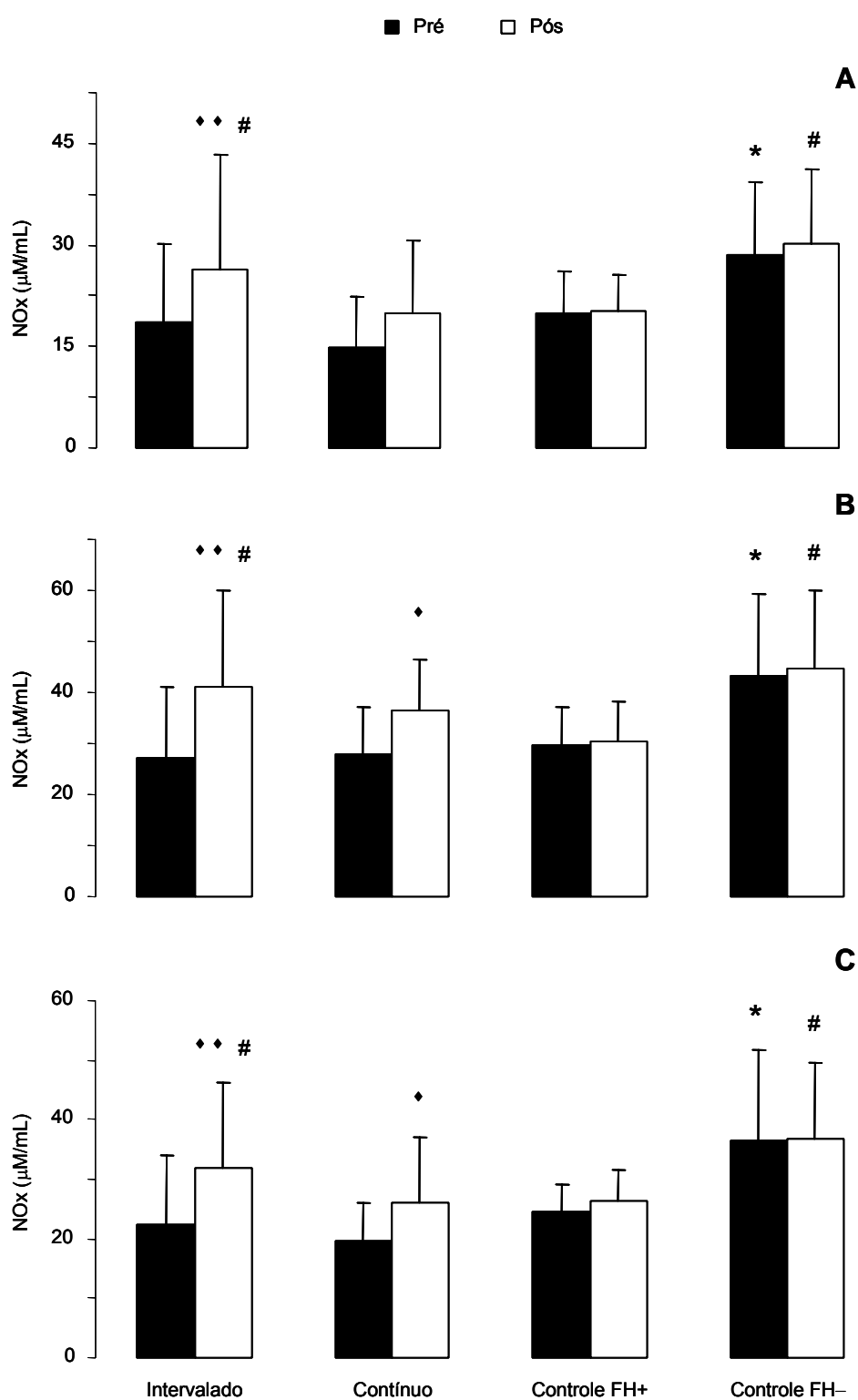


Figura 14. NOx (nitrito/nitrato) pré e pós-seguimento. A: repouso; B: pico; C: recuperação. * diferença significativa dos três grupos filhos de hipertenso pré-seguimento ($p < 0,05$); # diferença significativa de Controle FH+ pós-seguimento ($p < 0,01$); diferença significativa de pré-seguimento (♦ $p < 0,05$; ♦♦ $p < 0,01$).

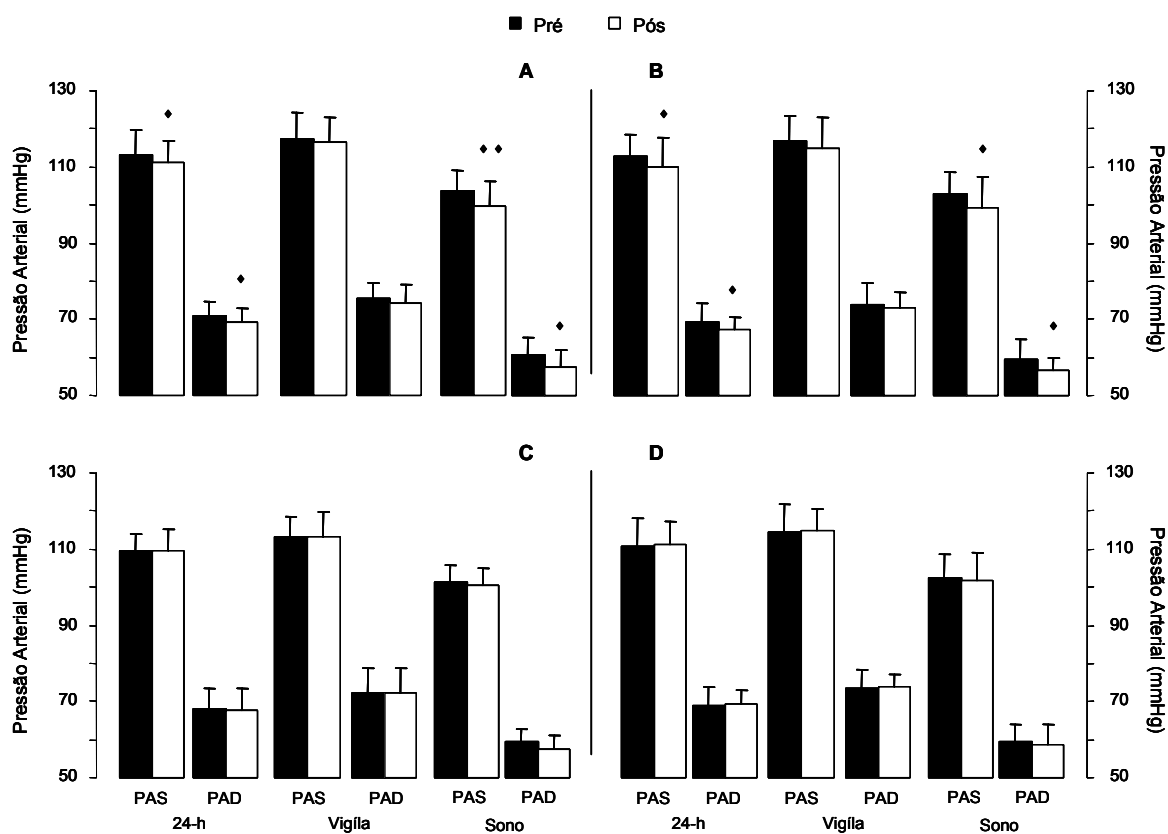


Figura 15. Monitoração ambulatorial da pressão arterial diastólica pré e pós-seguimento. A: grupo Intervalado. B: grupo Contínuo. C: grupo Controle FH+. D: grupo Controle FH-. Diferente significativamente de pós-seguimento (*: $p < 0,05$; **: $p < 0,01$).

5 – DISCUSSÃO

De acordo com nosso conhecimento, este é o primeiro estudo a avaliar o efeito do exercício aeróbio intervalado e contínuo sobre o perfil hemodinâmico metabólico e hormonal de mulheres jovens normotensas filhas de hipertensos. Os resultados do presente estudo demonstraram que os exercícios intervalado e contínuo foram efetivos para a redução da insulina sérica, rigidez arterial e pressão arterial, bem como para a melhora do comportamento da pressão arterial, e secreção de norepinefrina, endotelina-1 e NOx durante o teste de esforço. Porém, para algumas variáveis como a rigidez, bem como o comportamento da pressão arterial e secreção de norepinefrina, endotelina-1 e NOx, o exercício intervalado mostrou-se mais efetivo.

LIPÍDEOS, GLICEMIA E INSULINA

A existência de anormalidades no metabolismo da insulina e glicose tem sido demonstrada em indivíduos normotensos filhos de hipertensos [11,43]. De acordo com isso, o presente estudo demonstrou que os três grupos com histórico familiar positivo de hipertensão apresentaram maiores níveis séricos de insulina e razão insulina/glicose (um índice de sensibilidade à insulina) que o grupo com histórico familiar negativo de hipertensão, embora os valores ainda estivessem dentro do padrão de normalidade. Por outro lado, tanto o exercício intervalado quanto o contínuo demonstraram-se benéficos, promovendo redução da insulina sérica e razão

insulina/glicose para níveis similares aos observados no grupo Controle FH-. Apesar dos mecanismos envolvidos não terem sido investigados, tem sido proposto que a melhora destas variáveis após treinamento com exercício físico se deve a um aumento da sinalização e ação periférica da insulina [37,44], decorrente da redução do estoque intracelular de triglicérides e aumento da oxidação de ácidos graxos livres [37,45].

O exercício intervalado já se demonstrou mais efetivo que o exercício contínuo para a melhora da sensibilidade à insulina, bem como dos mecanismos envolvidos na sua melhora [37]. Porém, o presente estudo não demonstrou diferença entre essas duas modalidades de exercício. Essa aparente discrepância pode ser explicada pela população estudada e intensidade do exercício realizado nos dois estudos. No estudo prévio [37], foram estudados indivíduos de meia-idade e idosos, de ambos os sexos, e com síndrome metabólica, submetidos a um programa de exercício intervalado realizado em maior intensidade que o exercício intervalado do presente estudo, o qual promoveu redução da insulina sérica e razão insulina/glicose, enquanto que o grupo submetido à programa de exercício contínuo não apresentaram alterações nestas variáveis. Com isso, é possível que numa população com maiores alterações da sensibilidade à insulina, metabolismo lipídico e fatores de risco cardiovascular, apenas a maior intensidade imposta pelo exercício intervalado produza estímulo suficiente para reverter este fenótipo, enquanto que numa população saudável a intensidade moderada do exercício contínuo já seja suficiente.

Já em relação ao perfil lipídico, geralmente tem sido encontrado maior nível de LDL-colesterol entre indivíduos com histórico familiar positivo de hipertensão quando comparado à seus pares com histórico familiar negativo [43,46]. Porém, assim como ocorrido no presente estudo, outros estudos também têm demonstrado ausência de diferença nos níveis de LDL-colesterol entre indivíduos normotensos com histórico positivo ou negativo de hipertensão [47,48]. Heterogeneidade entre as populações analisadas e diferenças no tamanho da casuística entre os estudos podem explicar estas discrepâncias.

A literatura tem demonstrado que o exercício físico pode aumentar o HDL-colesterol e reduzir triglicérides e LDL-colesterol [49,50]. Resultados do estudo HERITAGE, que incluiu 675 indivíduos normolipidêmicos (376 mulheres) que participaram de um programa de treinamento físico de 5 meses, demonstraram que as mulheres aumentaram significativamente HDL-colesterol em 1,4 mg/dL (3%), e reduziram triglicérides e LDL-colesterol em 0,6 e 4,4 mg/dL (0,6% e 4%), respectivamente [50]. Em acordo com esses achados, o exercício intervalado aumentou o HDL-colesterol em 2,3 mg/dL (3,8%), e reduziu o triglicérides e LDL-colesterol em 0,7 e 12,3 mg/dL (0,9% e 11,7%), respectivamente, enquanto que o exercício contínuo aumentou o HDL-colesterol em 3,6 mg/dL (6,3 %) e reduziu o LDL-colesterol (mas não o triglicérides) em 6,0 mg/dL (5,6 %). Porém, provavelmente por causa do tamanho da casuística estudada, essas alterações observadas no presente estudo não foram significativas estatisticamente.

RIGIDEZ ARTERIAL

Sabe-se que o envelhecimento leva ao aumento progressivo da rigidez arterial [51], particularmente das grandes artérias, sendo que em indivíduos hipertensos este aumento é mais acentuado [52]. Mais que isso, indivíduos normotensos filhos de hipertensos já têm demonstrado maiores níveis de rigidez arterial que seus pares filhos de normotensos [12,53], mesmo sem qualquer aumento prévio na pressão arterial [13,14,54]. De acordo com isso, os três grupos com histórico familiar positivo de hipertensão apresentaram maior VOP (um indicador de rigidez arterial) pré-seguimento que o grupo com histórico familiar negativo.

Por outro lado, a prática regular de exercício aeróbio de intensidade moderada parece atenuar o enrijecimento arterial que acompanha o envelhecimento [23,51], bem como reduzi-lo quando já estabelecido em homens de meia-idade saudáveis [51]. Em indivíduos jovens saudáveis, períodos relativamente curtos de exercício aeróbio de intensidade moderada também se mostraram efetivos para redução da rigidez arterial [24]. Entretanto, não foi observado melhora na rigidez arterial de indivíduos com hipertensão sistólica isolada após 8 a 12 semanas de exercício aeróbio em intensidade moderada [55,56]. Um recente trabalho do nosso grupo, comparando o efeito do exercício aeróbio intervalado versus contínuo em indivíduos com hipertensão arterial, demonstrou redução significativa na rigidez arterial após 16 semanas de exercício aeróbio intervalado, mas não após 16 semanas de exercício contínuo de moderada intensidade [20]. Em acordo com o estudo descrito, o presente estudo demonstrou redução

significativa na VOP após 16 semanas de exercício aeróbio intervalado, enquanto que após exercício contínuo, apenas uma tendência à redução foi observada ($p = 0,06$). Estes resultados aparentemente conflitantes podem ser explicados pela intensidade do exercício e nível de doença dos indivíduos. Os mecanismos que levam ao aumento da rigidez arterial incluem degradação da matriz elástica, disfunção endotelial, hipertrofia e hiperplasia das células musculares lisas, e aumentado conteúdo de colágeno [57], os quais parecem estar mais acelerados na presença de hipertensão arterial [57,58]. Com isso, programas de treinamento com maior intensidade, como o exercício intervalado, podem ser mais efetivos para a redução da rigidez arterial de populações onde esta variável está aumentada.

A melhora da função endotelial e a redução do tônus simpático para as células musculares lisas da parede arterial são possíveis mecanismos envolvidos na redução da rigidez arterial com treinamento físico [57,59]. Embora as duas modalidades de exercício tenham reduzido os níveis de norepinefrina plasmática de repouso, apenas o exercício intervalado aumentou os níveis de NOx de repouso, um biomarcador da função endotelial [60]. Com isso, é possível que o exercício intervalado tenha sido mais efetivo para a redução da rigidez arterial devido a uma melhora da função endotelial, bem como uma redução indireta do tônus simpático ocasionada pelo aumento do efeito inibitório simpático do NO [61]. A razão para estas diferenças no aumento de NOx entre os dois grupos de treinamento não é completamente entendida, mas visto que a magnitude da

distensibilidade da parede arterial ocasionada por um dado “shear stress” parece afetar a via de sinalização mecânica-bioquímica, comprometendo o vaso-relaxamento [62], é razoável sugerir que os exercícios contínuo e intervalado promovem diferentes “shear stress” na parede arterial durante a sessão de treinamento, o que pode resultar em diferentes respostas moleculares.

TESTE CARDIOPULMONAR

Vários trabalhos têm analisado a resposta hemodinâmica e neuro-humoral ao estresse físico ou mental de indivíduos normotensos filhos de hipertensos. Quando a resposta pressórica ao estresse foi uma das variáveis analisadas, os estudos demonstraram-se conflitantes, com os indivíduos normotensos filhos de hipertensos apresentando resposta normal [63,64] ou hiperreativa [65-67], quando comparado a seus pares filhos de normotensos. Já quando a resposta neuro-humoral ao estresse foi estudada, os estudos se mostraram mais consistentes. Indivíduos normotensos filhos de hipertensos têm demonstrado aumentada atividade nervosa simpática em resposta ao estresse mental [68], ao exercício de preensão manual [69] e teste de esforço [70]. Indivíduos normotensos filhos de hipertensos também têm apresentado elevados níveis do vasoconstritor derivado do endotélio endotelina-1 frente ao estresse mental [68] e ao exercício de preensão manual [69]. Em paralelo, o presente estudo não demonstrou diferença significativa na resposta pressórica ao teste de esforço entre os quatro grupos estudados, enquanto que a resposta da

norepinefrina e endotelina-1 plasmática foi mais acentuada nos três grupos com histórico familiar positivo de hipertensão quando comparados ao grupo com histórico familiar negativo. Além disso, o presente estudo também vem acrescentar à literatura vigente, demonstrando que normotensos filhos de hipertensos também apresentam uma resposta deprimida de NOx ao teste de esforço, sugerindo uma reduzida vasodilatação derivada do endotélio frente ao esforço, o que está de acordo com a reduzida função endotelial encontrada em indivíduos hipertensos [71].

Por outro lado, apesar da pouca atenção que têm recebido, as adaptações fisiológicas induzidas pelo exercício físico podem ter um importante papel para o controle ou reversão do alterado quadro hemodinâmico e neuro-humoral observado em indivíduos com histórico familiar positivo de hipertensão. Poucos estudos utilizando desenho transversal, com indivíduos filhos de hipertensos ou normotensos aerobiamente treinados ou destreinados, têm procurado investigar se o treinamento físico pode modificar as alterações hemodinâmicas e neuro-humorais em resposta ao estresse físico ou mental encontradas em filhos de hipertensos. Embora resultados negativos tenham sido encontrados [30,72], estes estudos geralmente sugerem que há uma redução induzida pelo treinamento físico na atividade nervosa simpática e produção de endotelina-1 em indivíduos normotensos filhos de hipertensos [27-29,31]. Porém, o desenho transversal destas pesquisas não permite inferir causalidade direta.

O presente estudo vem acrescentar à escassa literatura, demonstrando que o exercício físico pode reverter este quadro, com o

exercício intervalado apresentando algumas vantagens sobre o exercício contínuo. Após o treinamento, as mulheres do grupo Intervalado apresentaram redução da pressão sistólica de recuperação, e das pressões diastólicas de repouso, pico e recuperação, enquanto que as mulheres do grupo Contínuo reduziram apenas a pressão sistólica de recuperação e diastólica de pico. O exercício intervalado reduziu a norepinefrina de repouso, pico e recuperação, e a endotelina-1 de repouso e pico, enquanto que o exercício contínuo reduziu somente a norepinefrina de repouso e pico, e a endotelina-1 de repouso. Já com relação à produção de NOx, o exercício intervalado promoveu aumento nos níveis de repouso, pico e recuperação, enquanto que o exercício contínuo não promoveu aumento nas concentrações de repouso. Além disso, após treinamento intervalado, norepinefrina e endotelina-1 de repouso, pico e recuperação apresentaram níveis inferiores, enquanto que NOx de repouso, pico e recuperação apresentaram níveis superiores, quando comparados ao grupo Controle FH+. Já após o treinamento contínuo, o mesmo comportamento ocorreu apenas com a endotelina-1 de pico e recuperação.

Assim como ocorreu com a melhora da rigidez arterial induzida pelo exercício, a razão para estas diferenças na redução da resposta pressórica, redução dos níveis de norepinefrina e endotelina-1, e aumento de NOx entre os dois grupos de treinamento não é completamente entendida. Porém, o maior “shear stress” promovido durante as sessões de exercício intervalado, levando a uma aumentada sinalização mecânica-bioquímica, favorecendo

uma melhor resposta molecular e conseqüente vasodilatação [62], é uma possível explicação para este fato.

Outro importante fato observado no presente estudo foi que o programa de treinamento intervalado promoveu maior aumento do VO_{2PICO} que o treinamento contínuo. Além disso, o exercício intervalado também foi mais eficiente para o aumento do ponto de compensação respiratória, um importante marcador de tolerância ao esforço. Estes resultados estão de acordo com estudos prévios, os quais demonstraram que o exercício intervalado é mais eficiente para o aumento da capacidade cardiorrespiratória de indivíduos saudáveis [34], bem como de pacientes com doença arterial coronária [35], insuficiência cardíaca [36], síndrome metabólica [37] e claudicação intermitente [38]. O aumento da capacidade de fornecimento de O_2 pelo sistema cardiovascular (aumento do débito cardíaco), bem como a maior capacidade de utilização de O_2 pela musculatura esquelética (aumento da diferença artério-venosa de O_2), são os principais responsáveis pelo aumento da capacidade cardiopulmonar induzido pelo exercício físico [36]. Sendo assim, a maior eficiência para o aumento VO_{2PICO} e ponto de compensação respiratória observada com a realização do treinamento intervalado, sugere um maior aumento da capacidade de utilização de O_2 promovido pelo treinamento intervalado em comparação ao contínuo. Além disso, devido ao volume sistólico ser constantemente indicado como o maior limitante da capacidade cardiopulmonar [37], os períodos de exercício em intensidade moderada (recuperação) intercalados com os períodos de exercício em alta

intensidade que caracterizam o exercício intervalado promovem um maior desafio para a capacidade de bombeamento do coração do que o promovido pelo exercício contínuo.

MONITORIZAÇÃO AMBULATORIAL DA PRESSÃO ARTERIAL

Tem sido demonstrado que o treinamento com exercício aeróbio diminui significativamente a pressão arterial, com os efeitos sendo mais acentuados nos indivíduos hipertensos [26,73,74]. Uma recente meta-análise demonstrou que o exercício aeróbio reduziu a pressão arterial de hipertensos em aproximadamente 6,9/4,9 mmHg, enquanto que em normotensos a redução foi de 2,4/1,6 mmHg, para as pressões sistólica e diastólica [74]. Em outra meta-análise, onde foram incluídos apenas estudos onde a pressão arterial foi avaliada por monitoração ambulatorial [73], foi demonstrado que o treinamento aeróbio reduziu a pressão arterial sistólica/diastólica de indivíduos hipertensos em aproximadamente 3,1/2,5 mmHg durante a vigília, e 2,6/3,7 mmHg durante o sono, enquanto que em indivíduos normotensos a redução da pressão sistólica/diastólica foi aproximadamente 0,3/0,1 mmHg durante a vigília, e 2,5/3,1 mmHg durante o sono. Nosso estudo está de acordo com esses resultados, pois demonstrou que o treinamento intervalado reduziu a pressão sistólica/diastólica aproximadamente 0,8/0,8 mmHg durante a vigília, e 3,9/3,5 mmHg durante o sono, enquanto que o treinamento contínuo reduziu a pressão sistólica/diastólica aproximadamente 1,9/1,0 mmHg durante a vigília, e 3,5/3,0 mmHg durante o sono.

Poucos estudos têm analisado o efeito de diferentes intensidades de exercício sobre a resposta da pressão arterial após treinamento, os quais têm demonstrado que a intensidade do treinamento aeróbio não influencia a magnitude da redução da pressão arterial [20,26,75]. Assim como no presente estudo, um recente trabalho de nosso grupo também não demonstrou diferença na redução da pressão arterial em resposta ao treinamento com exercício intervalado ou contínuo [26].

São múltiplos os possíveis mecanismos que podem estar envolvidos na redução. Dentre eles destacam-se a redução da atividade nervosa simpática, mediada pelo aumento do controle baro-reflexo e possível melhora da sensibilidade à insulina [76,77], atenuada resposta α -adrenérgica vascular à norepinefrina [78,79], redução dos níveis plasmáticos e sensibilidade vascular à endotelina-1 [80,81], bem como melhora da função endotelial e produção de óxido nítrico [82,83]. Além disso, adaptações estruturais ao treinamento, como o remodelamento e angiogênese vascular [84,85], e a redução da rigidez arterial [20,24,51], também podem estar envolvidos na redução da pressão arterial após treinamento com exercício aeróbio. No presente estudo, o exercício intervalado se mostrou superior ao exercício contínuo para a melhora de alguns desses mecanismos, como a atividade simpática, rigidez arterial, e produção de endotelina-1 e óxido nítrico. Porém, a complexa interação entre todos os possíveis mecanismos envolvidos na redução da pressão arterial induzida pelo treinamento [26], é uma possível explicação pela similar redução da pressão arterial induzida pelo exercício intervalado e contínuo.

LIMITAÇÕES DO ESTUDO

A atividade do sistema nervoso simpático foi avaliada indiretamente, através da medida de norepinefrina plasmática. Entretanto, este é um dos testes mais utilizados para analisar o efeito agudo do teste de esforço sobre a atividade simpática, apresentando resultados similares aos observados com microneurografia [86].

O biomarcador NOx é um metabólito do óxido nítrico, e devido a influência que a dieta exerce sobre seus níveis plasmáticos, pode não ser o melhor método para se avaliar a produção/disponibilidade de óxido nítrico. Porém, as mulheres do presente estudo foram orientadas a seguir uma dieta pobre em nitrito/nitrato durante os 5 dias prévios ao teste de esforço, o que tem demonstrado minimizar os efeitos da dieta na medida do NOx [39]. Além disso, a resposta do NOx plasmático ao teste de esforço têm apresentado forte relação com a função endotelial [60].

IMPLICAÇÕES CLÍNICAS

A hipertensão arterial sistêmica é um importante fator de risco, tendo sido associada à maior taxa de mortalidade por doença cardiovascular e todas as causas de doença, bem como à menor expectativa de vida sem incidência de doenças ou eventos cardiovasculares [87]. Além disso, a doença coronária e o acidente vascular encefálico são os líderes em causas de morte entre as mulheres [88], sendo que o risco de morte por essas duas doenças aumenta linearmente com o aumento da pressão arterial [2]. Com

isso, prevenir ou atrasar o início da hipertensão arterial pode ter um grande impacto para a saúde pública [89].

Por outro lado, o presente estudo demonstrou pela primeira vez que mulheres normotensas filhas de hipertensos conseguem reverter alterações hemodinâmicas, metabólicas e hormonais, que normalmente precedem o início da hipertensão arterial desta população, com a participação em programa regular de exercício físico, sendo os maiores benefícios observados após a realização de treinamento intervalado.

Além da demonstrada superioridade do exercício intervalado para a melhora da atividade simpática, rigidez arterial, e produção de endotelina-1 e óxido nítrico, o maior aumento da capacidade cardiorrespiratória induzida pelo exercício intervalado, demonstrada neste em outros estudos [34-38], tem importantes implicações clínicas, visto que dentre todos os reconhecidos fatores de risco, a baixa capacidade aeróbia parece ser o mais forte preditor de mortalidade [90].

6 – CONCLUSÃO

Os resultados do presente estudo demonstraram que, em mulheres jovens normotensas filhas de pais hipertensos, o treinamento com exercício intervalado ou contínuo apresentam efeitos benéficos para a rigidez arterial, pressão arterial, insulina e razão insulina/glicose, bem como para a resposta ao teste de esforço da pressão arterial, norepinefrina, endotelina-1 e NOx, sendo que o treinamento intervalado demonstrou ser mais efetivo que o contínuo para a melhora da rigidez arterial, e resposta da pressão arterial, norepinefrina, endotelina-1 e NOx ao teste de esforço.

Estes achados podem ter implicações importantes para a prescrição de exercício físico em programas de prevenção de hipertensão arterial hereditária. Embora a realização de estudos prospectivos multicêntricos, utilizando o treinamento com exercício intervalado de alta intensidade em mulheres jovens normotensas filhas de pais hipertensos, seja necessário para avançar nossas conclusões, os resultados do presente estudo sugerem que programas de treinamento intervalado de alta intensidade podem produzir resultados mais favoráveis que programas de exercício contínuo de baixa a moderada intensidade.

7 – ANEXOS

ANEXO 1: Ficha recebida pelos sujeitos da pesquisa com as recomendações para a realização do teste ergoespirométrico.

RECOMENDAÇÕES PARA O TESTE DE ESFORÇO

5 DIAS ANTES DO TESTE

Não comer / beber:

- Frituras, carne com conservantes, verduras, legumes, morango, melão, queijos e frios;
- Malte, bebidas alcoólicas, água mineral, água tônica e água com gás.

Permitido:

- Pães e cereais (arroz, feijão, milho, ervilha, lentilha, soja, aveia...), SEM QUEIJO, FRIOS, VERDURAS OU LEGUMES;
- Carne fresca cozida, peixe, aves (frango, peru...), SEM CONSERVANTES;
- Frutas, sucos e vitaminas em geral, MENOS MELÃO E MORANGO;
- Margarina, manteiga, leite, iogurte e sorvetes, SEM QUEIJO;
- Doces, refrigerantes, café, chá, água filtrada ou fervida, açúcar, sal, pimenta (NÃO PODE TEMPEROS COMERCIAIS, BEBIDAS ALCOÓLICAS, ÁGUA MINERAL, TÔNICA OU COM GÁS).

24 HORAS ANTES DO TESTE

Não comer / beber:

- Chocolate, achocolatado, café, chá, refrigerante, bebidas alcoólicas ou qualquer bebida/alimento que contenha cafeína (Redbull, Flashpower...).

Permitido:

- Leite, água filtrada ou fervida, sucos e vitaminas (NÃO PODE ÁGUA MINERAL TÔNICA OU COM GÁS, SUCOS E VITAMINAS QUE CONTENHAM MELÃO OU MORANGO).

**Comparecer dia ____ / ____ às ____:____ horas em
JEJUM DE 4 HORAS**

ANEXO 2: Artigos referentes ao assunto publicados pelo autor.



International Journal of Cardiology 133 (2009) 381–387

International Journal of
Cardiology

www.elsevier.com/locate/ijcard

Acute effects of continuous and interval aerobic exercise on 24-h ambulatory blood pressure in long-term treated hypertensive patients[☆]Emmanuel G. Ciolac^{a,*}, Guilherme V. Guimarães^{b,c}, Veridiana M. D'Àvila^{b,c},
Luiz A. Bortolotto^c, Egidio L. Doria^d, and Edimar A. Bocchi^c^a Laboratory of Kinesiology, Orthopedics Institute, Medical School, University of São Paulo, São Paulo, Brazil^b Laboratory of Physical Activity and Health, Sports Practice Center, University of São Paulo, São Paulo, Brazil^c Heart Institute, Medical School, University of São Paulo, São Paulo, Brazil^d Hospital University, University of São Paulo, São Paulo, Brazil

Received 29 June 2007; received in revised form 18 January 2008; accepted 11 February 2008

Available online 22 May 2008

Abstract

Background: Despite antihypertensive therapy, it is difficult to maintain optimal systemic blood pressure (BP) values in hypertensive patients (HPT). Exercise may reduce BP in untreated HPT. However, evidence regarding its effect in long-term antihypertensive therapy is lacking. Our purpose was to evaluate the acute effects of 40-minute continuous (CE) or interval exercise (IE) using cycle ergometers on BP in long-term treated HPT.

Methods: Fifty-two treated HPT were randomized to CE ($n=26$) or IE ($n=26$) protocols. CE was performed at 60% of reserve heart rate (HR). IE alternated consecutively 2 min at 50% reserve HR with 1 min at 80%. Two 24-h ambulatory BP monitoring were made after exercise (postexercise) or a nonexercise control period (control) in random order.

Results: CE reduced mean 24-h systolic (S) BP (2.6 ± 6.6 mm Hg, $p=0.05$) and diastolic (D) BP (2.3 ± 4.6 , $p=0.01$), and nighttime SBP (4.8 ± 6.4 , $p<0.001$) and DBP (4.6 ± 5.2 mm Hg, $p=0.001$). IE reduced 24-h SBP (2.8 ± 6.5 , $p=0.03$) and nighttime SBP (3.4 ± 7.2 , $p=0.02$), and tended to reduce nighttime DBP ($p=0.06$). Greater reductions occurred in higher BP levels. Percentage of normal ambulatory BP values increased after CE (24-h: 42% to 54%; daytime: 42% to 61%; nighttime: 61% to 69%) and IE (24-h: 31% to 46%; daytime: 54% to 61%; nighttime: 46% to 69%).

Conclusion: CE and IE reduced ambulatory BP in treated HPT, increasing the number of patients reaching normal ambulatory BP values. These effects suggest that continuous and interval aerobic exercise may have a role in BP management in treated HPT.

© 2008 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.

Keywords: Hypertension; Exercise; Blood pressure

1. Introduction

Systemic arterial hypertension is a highly prevalent disease [1–3], affecting approximately 1 billion individuals

worldwide and is a major cardiovascular risk factor associated with increased all-cause and cardiovascular mortality [3]. Even so, in normal controlled systemic blood pressure, the cardiovascular risk is dependent on the systemic arterial blood pressure (BP) level with the optimal values being below 120/80 mm Hg [3,4]. Treatment of systemic arterial hypertension includes lifestyle modifications and pharmacological interventions [3]. However, the major pharmacological hypertension trials demonstrate that the management of BP to achieve normal values is difficult [5], with only 25% to 62% of the patients being properly controlled [5–7].

[☆] This work was supported by the Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo, Brazil.

* Corresponding author. Laboratory of Kinesiology, Institute of Orthopedics and Traumatology, University of São Paulo Medical School, R. Ovidio Pires de Campos, 333, 2º andar, CEP 09520-310, São Paulo, SP, Brazil. Tel.: +55 11 30696041; fax: +55 11 30696486.

E-mail address: egciolac@hcnet.usp.br (E.G. Ciolac).

ORIGINAL PAPER

Effect of Exercise Training on 24-Hour Ambulatory Blood Pressure Monitoring in Heart Failure Patients

Heart failure (HF) can be considered the last stage of heart disease and a significant cause of mortality and morbidity in the world.¹ It is associated with a persistent activation of a circadian neurohormonal system and endothelial dysfunction.² This low endothelial function, as exercise capacity, is associated with an increase in mortality.^{3,4} Aerobic exercise training (ET) is a well-established nonpharmacological method to increase exercise capacity and to improve endothelial function (vasodilatation) in HF patients.⁵

Patients can experience fatigue and dizziness that may relate to periods of hypotension exacerbated by vasodilator drug therapy. The 24-hour ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) in HF may help to evaluate time-dependent pharmacodynamic drug effects and titrate angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors and other drugs to optimization.⁶

Auscultation of the Korotkoff sounds is fraught with potential sources of error.⁷ Arterial blood pressure (BP) has a daily variation characterized by reductions during sleep, a rapid rise on awakening, and increased variability during the awake period.⁸ The timing and amplitude of the rhythm of BP is influenced by intrinsic and extrinsic factors, such as neurohormonal regulation, ET, and dietary sodium.⁸ The 24-hour ABPM is reproducible and allows registration of the BP in persons engaged in usual activities, avoiding the white-coat effect.⁷ We hypothesized that ET could decrease 24-hour BP in HF patients and in healthy persons by the attenuation of the sympathetic system. The aim of this study was to evaluate the effect of ET on 24-hour BP in sedentary HF patients.

*The aim of this study was to evaluate the 24-hour ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) response to exercise training (ET) in heart failure (HF) patients. Twelve HF patients and 15 sedentary healthy controls underwent ET for 2 months (3 times per week from 80%–90% of the ventilatory threshold). ABPM was performed before and 2 days after the last exercise session. Despite the fact that ET in HF patients was associated with significant improvements in peak oxygen consumption (pV_{O_2}), there were no significant changes in systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP), and heart rate (HR). On the other hand, controls decreased 24-hour mean SBP (117 ± 8 – 115 ± 9 mm Hg, $P=.019$) and 24-hour mean DBP (73 ± 6 – 71 ± 5 mm Hg, $P=.016$), mainly at nighttime SBP (107 ± 8 – 103 ± 9 , $P=.0004$) and DBP (63 ± 5 – 59 ± 5 mm Hg, $P<.0001$). No changes in HR were found in controls. Values of 24-hour blood pressure did not change with ET in HF patients. *Congest Heart Fail.* 2009;15:176–180. ©2009 Wiley Periodicals, Inc.*

Vitor O. Carvalho, PT; Emmanuel G. Ciolac, MSc; Guilherme V. Guimarães, PhD; Edimar A. Bocchi, MD, PhD

From the Laboratório de Insuficiência Cardíaca e Transplante, Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (InCor HCFMUSP), São Paulo, Brazil

Address for correspondence:

Vitor Oliveira Carvalho, PT, Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44. Laboratório de Insuficiência Cardíaca. Bloco 1, 1º Andar INCOR. São Paulo, SP. Brazil CEP: 05403-900

E-mail: vitor.carvalho@usp.br

Manuscript received April 12, 2008; revised June 4, 2008;

accepted July 1, 2008

Methods

Population. Nineteen sedentary HF patients were recruited from an HF ambulatory unit from March 2006 to March 2007. Twelve HF patients (10 male and 2 female), aged 52 ± 9 years, with left ventricle ejection fraction $32\pm 5\%$ (echocardiography), New York Heart Association (NYHA) functional class 1.7 ± 0.7 , peak oxygen consumption (pV_{O_2}) 20 ± 3 mL/kg/min, and body mass index (BMI) 22 ± 3 kg/m² (Table I) completed the protocol.

All patients were in stable clinical condition without changes on medication and free from any kind of ET for

3 months. Patients with atrial fibrillation, a pacemaker, noncardiovascular functional limitations such as osteoarthritis, and chronic obstructive pulmonary disease (proven by baseline pulmonary function test) were excluded from the study.

Fifteen sedentary healthy patients without cardiovascular risk factors (13 male and 2 female), aged 25 ± 8 years, with BMI 20 ± 5 kg/m², and pV_{O_2} 33 ± 5 mL/kg/min completed the exercise training protocol as controls. An ethical committee approved this protocol and all patients provided informed consent before participation.

CLINICS 2008;63(6):753-8

CLINICAL SCIENCE

ACUTE AEROBIC EXERCISE REDUCES 24-H
AMBULATORY BLOOD PRESSURE LEVELS IN LONG-
TERM-TREATED HYPERTENSIVE PATIENTSEmmanuel G. Ciolac,^{I,II} Guilherme V. Guimarães,^{III,III} Veridiana M. D'Ávila,^{II,III}
Luiz A. Bortolotto,^{III} Egidio L. Doria,^{IV} Edimar A. Bocchi^{II,III}

doi: 10.1590/S1807-59322008000600008

Ciolac EG, Guimarães GV, D'Ávila VM, Bortolotto LA, Doria EL, Bocchi EA. Acute aerobic exercise reduces 24-h ambulatory blood pressure levels in long-term-treated hypertensive patients. Clinics. 2008;63:753-8.

BACKGROUND: Even with anti-hypertensive therapy, it is difficult to maintain optimal systemic blood pressure values in hypertensive patients. Exercise may reduce blood pressure in untreated hypertensive, but its effect when combined with long-term anti-hypertensive therapy remains unclear. Our purpose was to evaluate the acute effects of a single session of aerobic exercise on the blood pressure of long-term-treated hypertensive patients.

METHODS: Fifty treated hypertensive patients (18/32 male/female; 46.5±8.2 years; Body mass index: 27.8±4.7 kg/m²) were monitored for 24 h with respect to ambulatory (A) blood pressure after an aerobic exercise session (post-exercise) and a control period (control) in random order. Aerobic exercise consisted of 40 minutes on a cycle-ergometer, with the mean exercise intensity at 60% of the patient's reserve heart rate.

RESULTS: Post-exercise ambulatory blood pressure was reduced for 24 h systolic (126±8.6 vs. 123.1±8.7 mmHg, p=0.004) and diastolic blood pressure (81.9±8 vs. 79.8±8.5 mmHg, p=0.004), daytime diastolic blood pressure (85.5±8.5 vs. 83.9±8.8 mmHg, p=0.04), and nighttime S (116.8±9.9 vs. 112.5±9.2 mmHg, p<0.001) and diastolic blood pressure (73.5±8.8 vs. 70.1±8.4 mmHg, p<0.001). Post-exercise daytime systolic blood pressure also tended to be reduced (129.8±9.3 vs. 127.8±9.4 mmHg, p=0.06). These post-exercise decreases in ambulatory blood pressure increased the percentage of patients displaying normal 24h systolic blood pressure (58% vs. 76%, p=0.007), daytime systolic blood pressure (68% vs. 82%, p=0.02), and nighttime diastolic blood pressure (56% vs. 72%, p=0.02). Nighttime systolic blood pressure also tended to increase (58% vs. 80%, p=0.058).

CONCLUSION: A single bout of aerobic exercise reduced 24h ambulatory blood pressure levels in long-term-treated hypertensive patients and increased the percentage of patients reaching normal ambulatory blood pressure values. These effects suggest that aerobic exercise may have a potential role in blood pressure management of long-term-treated hypertensive.

KEYWORDS: Hypertension; Exercise; Blood Pressure; Treated Hypertension.

INTRODUCTION

Systemic arterial hypertension is a highly prevalent

disease,^{1,2} affecting approximately one billion individuals worldwide, and is a major risk factor associated with increased all-cause and cardiovascular mortality.² Cardiovascular risk is dependent on systemic arterial blood pressure (BP), with optimal values below 120/80 mmHg.^{2,3} Systemic arterial hypertension treatments include lifestyle modifications and pharmacological interventions.² However, major pharmacological trials have demonstrated that maintaining BP at normal levels is difficult,⁴ with only 25 to 62% of patients being properly controlled.^{4,6}

Among lifestyle modifications, physical activity is important because it has been associated with a lower incidence of hypertension in different populations.⁷⁻⁹ Additionally, physical activity reduces the BP of hypertensive

^ILaboratory of Kinesiology, Institute of Orthopedics and Traumatology, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo - São Paulo/SP, Brazil.

^{II}Laboratory of Physical Activity and Health, Sports Practice Center, Universidade de São Paulo - São Paulo/SP, Brazil.

^{III}Heart Institute, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo - São Paulo/SP, Brazil.

^{IV}Hospital Universitário, Universidade de São Paulo - São Paulo/SP, Brazil. Email: egciolac@hcnet.usp.br

Tel.: 55 11 3069.6041

Received for publication on April 28, 2008

Accepted for publication on August 20, 2008

ANEXO 3: Resumos referentes ao assunto publicados pelo autor.

1. **Ciolac EG**, Bocchi EA, Bortolotto LA, Varvalho VO, Greve JM, Guimarães GV. Exercise training restores hemodynamic, hormonal and metabolic profile in young normotensive women at high familial risk of hypertension [abstract]. *J Sports Sci Med*. 2009; 8(Suppl 11): 114.
2. **Ciolac EG**, Bocchi EA, Bortolotto LA, Greve JM, Guimarães GV. Effects of exercise training on arterial stiffness and vasoactive hormonal levels of normotensive young women at high familial risk of hypertension [abstract]. *Med Sci Sports Exerc*. 2009; 41: S442.
3. **Ciolac EG**, Bocchi EA, Bortolotto LA, Greve JM, Guimarães GV. Effects of exercise training on hemodynamic, hormonal and metabolic profile in normotensive young women at high familial risk of hypertension [abstract]. *Eur J Cardiov Prev Rehabil*. 2009; 16: S94.
4. **Ciolac EG**, Bortolotto LA, Bocchi EA, Guimarães GV. Arterial stiffness and vasoactive hormonal levels in healthy normotensive at high familial risk of future hypertension: Preliminary results [abstract]. *J Hypertens*. 2008; 26: S49.
5. **Ciolac EG**, Bortolotto LA, Bocchi EA, Guimarães GV. Effects of continuous and interval exercise training on ABP, arterial stiffness and

vasoactive hormonal levels in healthy normotensive at high familial risk of future hypertension: Preliminary results [abstract]. *J Hypertens*. 2008; 26: S50.

6. **Ciolac EG**, Bocchi EA, Guimarães GV. Efeito do exercício físico na pressão arterial e catecolaminas plasmáticas de normotensos filhos de hipertensos: resultados preliminares [abstract]. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo*. 2008; 18 (Suplemento 2): 46.
7. **Ciolac EG**, Guimarães GV, Bocchi EA. Effect of Exercise Training on ABP and Sympathetic Activity of Subjects at High Familial Risk of Future Hypertension: Preliminary Results [abstract]. *Medicina Sportiva Bohemica & Slovaca*. 2007; 16: A52.
8. **Ciolac EG**, Guimarães GV, d'Ávila VM, Bocchi EA. Aerobic Exercise Improves 24-h Ambulatory Blood Pressure in Hypertensive Patients [abstract]. *Medicina Sportiva Bohemica & Slovaca*. 2007; 16: A141-A142.
9. Guimarães GV, **Ciolac EG**, d'Ávila VM, Bortolotto LA, Bocchi EA. Effects of different types of exercise training on arterial stiffness in patients with systemic arterial hypertension [abstract]. *Medicina Sportiva Bohemica & Slovaca*. 2007; 16: A85.

10. **Ciolac EG**, Guimarães GV, d'Ávila VM, Bernik M, Dória E, Bocchi EA. Efeito do exercício aeróbio sobre a pressão arterial de pacientes hipertensos é dependente do valor da pressão arterial pré-exercício [abstract]. *Rev Soc Cardiol Estado São Paulo*. 2006; 16 (Suplemento 2): 169.
11. Guimarães GV, **Ciolac EG**, d'Ávila VM, Dória E, Bortolotto LA, Berlink M., Bocchi EA. Exercício aeróbio intervalado reduz a rigidez arterial de pacientes hipertensos [abstract]. *Arq Bras Cardiol*. 2006; 87: 213.
12. **Ciolac EG**, Guimarães GV, Torlai V, Novaes R, Bocchi EA. Exercício físico aeróbio melhora o descenso noturno da pressão arterial de indivíduos normotensos filhos de hipertensos [abstract]. *Anais do XVII Congresso Brasileiro de Medicina do Esporte*. 2005. CD-ROM.
13. **Ciolac EG**, d'Ávila VM, Morgado CO, Dória E, Bernik M, Lotufo PA, Bortolotto LA, Guimarães GV. Efeito do Treinamento Físico intervalado e contínuo na pressão arterial 24h, complacência arterial e qualidade de vida em pacientes com hipertensão arterial: resultados preliminares [abstract]. *Rev Soc Cardiol Estado São Paulo*. 2004 (Suplemento 2); 14: 143.
14. **Ciolac EG**, Morgado CO, Bortolotto LA, Dória E, Berlink M, Lotufo PA, Guimarães GV. Exercício intervalado é melhor que exercício contínuo

para diminuir pressão arterial 24 horas pós-exercício em hipertensos [abstract]. *Rev Soc Cardiol Estado São Paulo*. 2003; 13 (Suplemento 2): 48.

ANEXO 4: Prêmio ganho pelo autor com trabalho derivado da tese.



7 – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS *

* De acordo com:

Adaptado de International Committee of Medical Journals Editors (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias da FMUSP. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia A.L. Freddi, Maria F. Crestana, Mainalva de S. Aragão, Suely C. Cardoso, Valéria Vilhena. 2ª ed. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2005.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

1. Lawes CM, Vander Hoorn S, Rodgers A. Global burden of blood pressure-related disease, 2001. *Lancet*. 2008; 371: 1513-18.
2. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension*. 2003; 42:1206-52.
3. Rosamond W, Flegal K, Friday G, Furie K, Go A, Greenlund K, et al. Heart disease and stroke statistics-2007 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*. 2007; 115: e69-e171.
4. Guimarães AC. Hypertension in Brazil. *J Hum Hypertens*. 2002; 16: S7-S10.
5. Kannel WB, Doyle JT, Ostfeld AM, Jenkins CD, Kuller L, Podell RN, Stamler J. Optimal resources for primary prevention of atherosclerotic diseases. *Circulation*. 1984; 70: 157A-205A.

6. Vasan RS, Larson MG, Leip EP, Evans JL, O'Donnell CJ, Kannel WB, Levy D. Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2001; 345: 1291-97.
7. Whelton PK, He J, Appel LJ, Cutler JA, Havas S, Kotchen TA, et al. Primary prevention of hypertension: clinical and public health advisory from The National High Blood Pressure Education Program. *JAMA*. 2002; 288:1882-88.
8. Stamler R, Stamler J, Riedlinger WF, Algera G, Roberts RH. Family (parental) history and prevalence of hypertension. Results of a nationwide screening program. *JAMA*. 1979; 241: 43-46.
9. Wang NY, Young JH, Meoni LA, Ford DE, Erlinger TP, Klag MJ. Blood pressure change and risk of hypertension associated with parental hypertension: The Johns Hopkins Precursors Study. *Arch Intern Med*. 2008; 168: 643-48.
10. Lieb W, Pencina MJ, Wang TJ, Larson MG, Lanier KJ, Benjamin EJ, et al. Association of parental hypertension with concentrations of select biomarkers in nonhypertensive offspring. *Hypertension*. 2008; 52: 381-86.

11. Lopes HF, Bortolotto LA, Szlejf C, Kamitsuji CS, Krieger ME. Hemodynamic and metabolic profile in offspring of malignant hypertensive parents. *Hypertension*. 2001; 38: 616-20.
12. Kucerová J, Filipovsky J, Staessen JA, Cwynar M, Wojciechowska W, Stolarz K, et al. Arterial characteristics in normotensive offspring of parents with or without a history of hypertension. *Am J Hypertens*. 2006; 19: 264-69.
13. Ciolac EG, Bocchi EA, Bortolotto LA, Greve JM, Guimarães GV. Effects of exercise training on arterial stiffness and vasoactive hormonal levels of normotensive young women at high familial risk of hypertension [abstract]. *Med Sci Sports Exerc*. 2009; 41: S442.
14. Ciolac EG, Bocchi EA, Bortolotto LA, Greve JM, Guimarães GV. Effects of exercise training on hemodynamic, hormonal and metabolic profile in normotensive young women at high familial risk of hypertension [abstract]. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2009; 16: S94.
15. Paffenbarger RSJr, Jung DL, Leun RW, Hyde RT. Physical activity and hypertension: an epidemiological view. *Ann Med*. 1991; 23: 319-27.

16. Paffenbarger RSJr, Wing AL, Hyde RT, Jung DL. Physical activity and incidence of hypertension in college alumni. *Am J Epidemiol.* 1983; 117: 245-57.
17. Haapanen N, Miilunpalo S, Vuori I, Oja P, Pasanen M. Association of leisure time physical activity with the risk of coronary heart disease, hypertension and diabetes in middle-aged men women. *Int J Epidemiol.* 1997; 26: 739-47.
18. Hayashi T, Tsumura K, Suematsu C, Okada K, Fujii S, Endo G. Walking to work and the risk for hypertension in men: the Osaka Health Survey. *Ann Intern Med.* 1999; 130: 21-6.
19. Ciolac EG, Guimarães GV, D'Ávila VM, Bortolotto LA, Doria EL, Bocchi EA. Acute effects of continuous and interval aerobic exercise on 24-h ambulatory blood pressure in long-term treated hypertensive patients. *Int J Cardiol.* 2009; 133: 381-87.
20. Ciolac EG. Efeito do exercício físico contínuo versus intervalado sobre a pressão arterial, rigidez arterial e qualidade de vida em pacientes hipertensos [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2006. 90p.

21. Vaitkevicious PV, Fleg JL, Engel JH, O'Connor FC, Wright JG, Lakatta LE, et al. Effects of age and aerobic capacity on arterial stiffness in healthy adults. *Circulation*. 1993; 88: 1456-62
22. Tanaka H, DeSouza CA, Seals DR. Absence of age-related increase in central arterial stiffness in physically active women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1998; 18: 127-32.
23. Tanaka H, Dinunno FA, Monahan KD, Clevenger CM, DeSouza CA, Seals DR. Aging, Habitual exercise, and dynamic arterial compliance. *Circulation*. 2000; 102: 1270-5.
24. Kakiyama T, Sugawa J, Murakami H, Maeda S, Kuno S, Matsuda M. Effects of short-term endurance training on aortic distensibility in young males. *Med Sci Sports Exerc*. 2005; 37: 267–71.
25. Cameron J D, Dart MD. Exercise training increase total systemic arterial compliance in humans. *Am J Physiol*. 1994; 266: H693–701.
26. American College of Sports Medicine. ACSM Stand Position on Exercise and Hypertension. *Med Sci Sports Exerc*. 2004; 36: 533-53.

27. Holmes DS, Cappo BM. Prophylactic effect of aerobic fitness on cardiovascular arousal among individuals with a family history of hypertension. *J Psychosom Res.* 1987; 31: 601-05.
28. Buckworth J, Dishman RK, Cureton KJ. Autonomic responses of women with parental hypertension: Effects of physical activity and fitness. *Hypertension.* 1994; 24: 576-84.
29. Lénárd Z, Studinger P, Mersich B, Pavlik G, Kollai M. Cardiovagal autonomic function in sedentary and trained offspring of hypertensive parents. *J Physiol.* 2005; 565: 1031-38.
30. Jackson EM, Dishman RK. Hemodynamic responses to stress among black women: fitness and parental hypertension. *Med Sci Sports Exerc.* 2002; 34: 1097-1104.
31. Tanzilli G, Barillà F, Pannitteri G, Greco C, Comito C, Schiariti M, et al. Exercise training counteracts the abnormal release of plasma endothelin-1 in normal subjects at risk for hypertension. *Ital Heart J.* 2003; 4: 107-12.
32. American College of Sports medicine Position Stand: The recommended quantity and quality of exercise for developing and maintaining

- cardiorespiratory and muscular fitness in healthy adults. *Med Sci Sports Exerc* 1990; 22: 265-74.
33. Haskell WL, Lee IM, Pate RR, Powell KE, Blair SN, Franklin BA, et al. Physical activity and public health. Updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Circulation*. 2007; 116: 1081-93.
34. Helgerud J, Hoydal K, Wang E, Karlsen T, Berg P, Bjerkaas M, et al. Aerobic high intensity intervals improve VO₂max more than moderate training. *Med Sci Sports Exerc*. 2007; 39: 665-71.
35. Rognmo O, Hetland E, Helgerud J, Hoff J, Slordahl SA. High intensity aerobic interval exercise is superior to moderate intensity exercise for increasing aerobic capacity in patients with coronary artery disease. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2004; 11: 216-22.
36. Wisloff U, Stoylen A, Loennechen JP, Bruvold M, Rognmo O, Haram PM, et al. Superior cardiovascular effect of aerobic interval training versus moderate continuous training in heart failure patients: a randomized study. *Circulation*. 2007; 115: 3086-94.
37. Tjønnå AE, Lee SJ, Rognmo Ø, Stølen TO, Bye A, Haram PM, et al. Aerobic Interval Training Versus Continuous Moderate Exercise as a

- Treatment for the Metabolic Syndrome. A pilot study. *Circulation*. 2008; 118: 346-54.
38. Slordahl SA, Wang E, Hoff J, Kemi OJ, Amundsen BH, Helgerud J. Effective training for patients with intermittent claudication. *Scand Cardiovasc J*. 2005; 39: 244-49.
39. Wang J, Brown MA, Tam SH, Chan MC, Whitworth JA. Effects of diet on measurement of nitric oxide metabolites. *Clin Exp Pharm Physiol*. 1997; 24: 418-20.
40. Wasserman K, Hansen JE, Sue D, Whipp BJ, Casaburi R. Principles of exercise testing and interpretation. 4th ed, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2004; p. 32-35.
41. Hevel J, Marletta MA. Nitric-oxide synthase assays. *Methods in Enzymol*. 1994; 233: 250-58.
42. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentration in man. *Diabetologia*. 1985; 28: 412-9.

43. Goldstein IB, Shapiro D, Weiss RE. How family history and risk factors for hypertension relate to ambulatory blood pressure in healthy adults. *J Hypertens*. 26: 276-83.
44. Koval JA, Maezono K, Patti ME, Pendergrass M, DeFronzo RA, Mandarino LJ. Effects of exercise and insulin on insulin signaling proteins in human skeletal muscle. *Med Sci Sports Exerc*. 1999; 31: 998 –1004.
45. Bonen A, Dohm GL, van Loon LJ. Lipid metabolism, exercise and insulin action. *Essays Biochem*. 2006;42:47–59.
46. Lopes HF, Silva HB, Soares JA, Filho B, Consolim-Colombo FM, Giorgi DMA, Krieger EM. Lipid metabolism alterations in normotensive subjects with positive family history of hypertension. *Hypertension*. 1997; 30: 629-31.
47. Masuo K, Mikami H, Ogihara T, Tuck ML. Familial hypertension, insulin, sympathetic activity, and blood pressure elevation. *Hypertension*. 1998; 32: 96-100.
48. Beatty OL, Harper R, Sheridan B, Atkinson AB, Bell PM. Insulin resistance in offspring of hypertensive parents. *BMJ*. 1993; 30: 92-96.

49. Leon AS, Sanchez OA. Response of blood lipids to exercise training alone or combined with dietary intervention. *Med Sci Sports Exerc.* 2001; 33: S502-15.
50. Leon AS, Rice T, Mandel S, Després JP, Bergeron J, Gagnon J, et al. Blood lipid response to 20 weeks of supervised exercise in a large biracial population: the HERITAGE Family Study. *Metabolism.* 2000; 49: 513-20.
51. Vaitkevicious PV, Fleg JL, Engel JH, O'Connor FC, Wright JG, Lakatta LE, et al. Effects of age and aerobic capacity on arterial stiffness in healthy adults. *Circulation.* 1993; 88: 1456-62.
52. Benetos A, Adamopoulos C, Bureau JM, Temmar M, Labat C, Bean K, et al. Determinants of accelerated progression of arterial stiffness in normotensive subjects and in treated hypertensive subjects over a 6-Year period. *Circulation.* 2002; 105: 1202-7.
53. Yasmin, Falzone R, Brown MJ. Determinants of arterial stiffness in offspring of families with essential hypertension. *Am J Hypertens.* 2004; 17: 292-98.
54. Ciolac EG, Bortolotto LA, Bocchi EA, Guimarães GV. Arterial stiffness and vasoactive hormonal levels in healthy normotensive at high familial

- risk of future hypertension: Preliminary results [abstract]. *J Hypertens.* 2008; 26: S49.
55. Ferrier KE, Waddell TK, Gatzka CD, Cameron JD, Dart AM, Kingwell BA. Aerobic exercise training does not modify large-artery compliance in isolated systolic hypertension. *Hypertension.* 2001; 38: 222-26.
56. Seals DR, Tanaka H, Clevenger CM, Monahan KD, Reiling MJ, Hiatt WR, et al. Blood pressure reductions with exercise and sodium restriction in postmenopausal women with elevated systolic pressure: role of arterial stiffness. *J Am Coll Cardiol.* 2001; 38: 506-13.
57. Ziemann SJ, Melenovsky V, Kass DA. Mechanism, pathophysiology, and therapy of arterial stiffness. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005; 25: 932-43.
58. Benetos A, Adamopoulos C, Bureau JM, Temmar M, Labat C, Bean K, et al. Determinants of accelerated progression of arterial stiffness in normotensive subjects and in treated hypertensive subjects over a 6-Year period. *Circulation.* 2002; 105: 1202-7.
59. Boutouyrie P, Locolley P, Girerd X, Beck L, Safar M, Laurent S. Sympathetic activation decreases medium-sized arterial compliance in humans. *Am J Physiol.* 1994; 267: H1368-76.

60. Allen JD, Cobb FR, Kraus WE, Gow AJ. Total nitrogen oxide following exercise testing reflects endothelial function and discriminates health status. *Free Radic Biol Med.* 2006; 41: 740-47.
61. Zanzinger J. Role of nitric oxide in the neural control of cardiovascular function. *Cardiovasc Res.* 1999; 43: 639-49.
62. Peng X, Haldar S, Deshpande S, Irani K, Kass DA. Wall stiffness suppresses Akt/eNOS and cytoprotection in pulse-perfused endothelium. *Hypertension.* 2003; 41: 378-81.
63. Manuck SB, Polefrone JM, Terrel DF, Muldoon MZ, Kasprovicz AL, Waldstein SR, et al. Absence of enhanced sympathoadrenal activity and behaviorally evoked cardiovascular reactivity among offspring of hypertensives. *Am J Hypertens.* 1996; 9: 248-55.
64. Bond V, Millis RM, Adams RG, Williams D, Obisesan TO, Oke LM, et al. Normal exercise blood pressure response in african-american women with parental history of hypertension. *Am J Med Sci.* 2004; 328: 78-83.
65. Wilson MF, Sung BH, Pincomb GA, Lovallo WR. Exaggerated pressure response to exercise in men at risk for systemic hypertension. *Am J Cardiol.* 1990; 66: 731-36.

66. Molineux D, Steptoe A. Exaggerated blood pressure responses to submaximal exercise in normotensive adolescents with a family history of hypertension. *J Hypertens*. 1988; 6: 361-65.
67. Bond V Jr, Franks BD, Tearney RJ, Wood B, Melendez MA, Johnson L, et al. Exercise blood pressure response and skeletal muscle vasodilator capacity in normotensives with positive and negative family history of hypertension. *J Hypertens*. 1994; 12: 285-90.
68. Noll G, Wenzel RR, Schneider M, Oesch V, Binggeli C, Shaw S, et al. Increased activation of sympathetic nervous system and endothelin by mental stress in normotensive offspring of hypertensive parents. *Circulation*. 1996; 93: 866-69.
69. Mangieri E, Tanzilli G, Barilla F. Handgrip increases endothelin-1 secretion in normotensive young male offspring of hypertensive parents. *J Am Coll Cardiol*. 1998; 31: 1362-66.
70. Nielsen JR, Gram LF, Pedersen PK. Plasma noradrenaline response to a multistage exercise test in young men at increased risk of developing essential hypertension. *J Hypertens*. 1989; 7: 377-82.

-
71. Stewart KJ, Sung J, Silber HA, Fleg JL, Kelemen MD, Turner KL, et al. Exaggerated exercise blood pressure is related to impaired endothelial vasodilator function. *Am J Hypertens*. 2004; 17: 314-20.
72. Hamer M, Boutcher YN, Boutcher SH. Cardiovascular and renal responses to mental challenge in highly and moderately active males with family history of hypertension. *J Hum Hypert*. 2002; 16: 319-26.
73. Pescatello LS, Kulikowich JM. The aftereffects of dynamic exercise on ambulatory blood pressure. *Med Sci Sports Exerc*. 2001; 33: 1855-61.
74. Cornelissen VA, Fagard RH. Effects of endurance training on blood pressure, blood pressure-regulating mechanisms, and cardiovascular risk factors. *Hypertension*. 2005; 46: 667-75.
75. Marceau M, Kouane N, Lacourciere Y, Cleroux J. Blood pressure: Effects of different intensities on 24-hour blood pressure in hypertensive subjects. *Circulation*. 1993; 88: 2803-11.
76. Somers VK, Conway J, Johnston J, Sleight P. Effects of endurance training on baroreflex sensitivity and blood pressure in borderline hypertension. *Lancet*. 1991; 337: 1363-68.

77. Kohno K, Matsuoka H, Takenaka K, Miyake Y, Okuda S, Nomura G, Imaizumi T. Depressor effect by exercise training is associated with amelioration of hyperinsulinemia and sympathetic overactivity. *Intern Med.* 2000; 39: 1013-19.
78. Spier AS, Laughlin MH, Delp MD. Effects of acute and chronic exercise on vasoconstrictor responsiveness of rat abdominal aorta. *J Appl Physiol.* 87: 1752-57.
79. Wiegman DL, Harris PD, Joshua IG, Miller FN. Decreased vascular sensitivity to norepinephrine following exercise training. *J Appl Physiol.* 1981; 51: 282-87.
80. Maeda S, Miyauchi T, Kakiyama T, Sugawara J, Iemitsu M, Irukayama-Tomobbe Y, et al. Effects of exercise training of 8 weeks and detraining on plasma levels of endothelium-derived factors, endothelin-1 and nitric oxide, in healthy young humans. *Life Sci.* 2001; 69: 1005-16.
81. Jones AW, Rubin LJ, Magliola L. Endothelin-1 sensitivity of porcine coronary arteries is reduced by exercise training and is gender dependent. *J Appl Physiol.* 1999; 87: 1172-77.

82. Kingwell BA. Nitric oxide-mediated metabolic regulation during exercise: effects of training in health and cardiovascular disease. *FASEB J.* 2000; 14: 1685-96.
83. Higashi Y, Sasaki S, Kurisu S, Yoshimizu A, Sasaki N, Matsuura H, et al. Regular aerobic exercise augments endothelium-dependent vascular relaxation in normotensive as well hypertensive subjects: role of endothelium-derived nitric oxide. *Circulation.* 1999; 100: 1194-202.
84. Dinenna FA, Tanaka H, Monahan KD, Clevenger CM, Eskurza I, DeSouza CA, Seals DR. Regular endurance exercise induces expansive arterial remodelling in the trained limbs of healthy men. *J Physiol.* 2001; 534: 287-95.
85. Sexton WL, Laughlin MH. Influence of endurance exercise training on distribution of vascular adaptations in rat skeletal muscle. *Am J Physiol.* 1994; 266: H483-90.
86. Grassi G, Seravalle G, Bolla G, Quarti-Trevano F, Dell'Oro R, Arenare F, Mancia G. Heart rate as a sympathetic marker during acute adrenergic challenge. *J Hypertens.* 2008; 26: 70-75.

-
87. Franco OH, Peeters A, Bonneux L, Laet C. Blood pressure in adulthood and life expectancy with cardiovascular disease in men and women: Life course analysis. *Hypertension*. 2005; 46:1-7.
88. Barrios V, Escobar C, Echarri R, Matalí A. Gender and Blood Pressure Control [editorial]. *Hypertension*. 2008; 51: e58.
89. Mosca L, Appel LJ, Benjamin EJ, Berra K, Chandra-Strobos N, Fabunmi R, et al. Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women. *Circulation*. 2004; 109: 672-93.
90. Myers J, Prakash M, Froelicher V, Do D, Partington S, Atwood JE. Exercise capacity and mortality among men referred for exercise testing. *N Engl J Med*. 2002; 346: 793-801.

