Universidade de São Paulo
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto

**Estudo comparativo dos efeitos do treinamento
físico aeróbio associado ao Maleato de
Enalapril ou Losartan sobre os parâmetros
hemodinâmicos e autonômicos
cardiovasculares em sujeitos hipertensos**

Tábata de Paula Facioli
Tese de Doutorado

Universidade de São Paulo
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto
Departamento de Ciências da Saúde
Programa de pós-graduação em Reabilitação e Desempenho Funcional
Laboratório de Fisiologia do Exercício e Fisioterapia Cardiovascular

TESE DE DOUTORADO
“VERSÃO CORRIGIDA”

“ESTUDO COMPARATIVO DOS EFEITOS DO TREINAMENTO FÍSICO AERÓBIO ASSOCIADO AO MALEATO DE ENALAPRIL OU LOSARTAN SOBRE OS PARÂMETROS HEMODINÂMICOS E AUTONÔMICOS CARDIOVASCULARES EM SUJEITOS HIPERTENSOS”

Aluna: Tábata de Paula Facioli

Orientador: Hugo Celso Dutra de Souza

Programa: Reabilitação e Desempenho Funcional, da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP.

Apoio Financeiro: Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Demanda Social.

Ribeirão Preto – SP

2021

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Ficha Catalográfica

Facioli, Tábata de Paula

Estudo comparativo dos efeitos do treinamento físico aeróbio associado ao Maleato de Enalapril ou Losartan sobre os parâmetros hemodinâmicos e autonômicos cardiovasculares em sujeitos hipertensos. Ribeirão Preto, 2021.

93 p.

Tese de Doutorado apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP – Reabilitação e Desempenho Funcional.

Orientador: Souza, Hugo Celso Dutra.

1. Hipertensão Arterial. 2. Exercício Físico. 3. Drogas Anti-hipertensivas. 4. Adaptações Cardiovasculares.

FOLHA DE APROVAÇÃO

Tábata de Paula Facioli

Estudo comparativo dos efeitos do treinamento físico aeróbio associado ao Maleato de Enalapril ou Losartan sobre os parâmetros hemodinâmicos e autonômicos cardiovasculares em sujeitos hipertensos.

Tese apresentada à Faculdade de Medicina de
Ribeirão Preto/USP, Pós-Graduação em
Reabilitação e Desempenho Funcional, para
obtenção do título de Doutor em Ciências Médicas.

Aprovada em: ____/____/____

Banca Examinadora

Prof. Dr. Hugo Celso Dutra de Souza

- Orientador -

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

“É muito melhor lançar-se em busca de conquistas grandiosas, mesmo expondo-se ao fracasso, do que alinhar-se com os pobres de espírito, que nem gozam muito nem sofrem muito, porque vivem numa penumbra cinzenta, onde não conhecem nem vitória, nem derrota.”

Theodore Roosevelt

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho,

*Aos meus pais Euripina e Sérgio,
minha vida e exemplos de dedicação.*

*Aos meus irmãos Tácito e Talita,
minha força e coragem.*

*Aos meus avós José e Anair,
minha paz e exemplos de perseverança e honestidade.*

*Aos meus avós Olávo e Aldéia,
que sempre me acompanharam espiritualmente.*

*Aos meus peludinhos,
minhas companhias e sinônimos de lealdade e alegria.*

*Ao meu noivo Filipe,
meu amor, meu refúgio e minha âncora.*

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais Euripina e Sérgio; irmãos Tácito e Talita, obrigada por serem minha base. Obrigada pela nossa família, pelos incentivos e pelas nossas diferenças que tanto nos ensinam. A distância não importa quando o amor está presente e nos une. Obrigada por todo o amor que há entre nós!

Ao meu noivo Filipe, obrigada por estar ao meu lado e me incentivar. E mesmo sem entender perfeitamente a direção da minha caminhada, obrigada por respeitar nossas diferenças e por não soltar a minha mão. Obrigada pela paciência, compreensão, alegria e amor!

À minha avó Anair, obrigada por todas as orações, obrigada por sempre acreditar na minha vitória e ter orgulho de mim, obrigada pelo amor incondicional e por cada abraço. Minha saudade e minha admiração eterna! Exemplo de pessoa, mulher, filha, mãe, esposa e avó! Me olha da onde estiver, vizinha linda!

Ao meu avô José, obrigada pela presença, por permanecer comigo e permitir os meus cuidados. Obrigada pelos sorrisos e ensinamentos e por me mostrar que sempre podemos vencer na vida, que o caminho pode ser difícil, mas a vitória é certa quando construímos tudo com honestidade!

Às minhas queridas colegas de laboratório, Stella, Thauane e Ana Paula, obrigada pela companhia e amizade. E obrigada, principalmente à Stella, pela ajuda no desenvolvimento deste trabalho, sem você não seria possível realizá-lo. Foi maravilhosa a oportunidade de ter conhecido vocês.

Ao Prof. Hugo Celso Dutra de Souza, obrigada pela oportunidade, dedicação, confiança, paciência e ensinamentos durante esses quase 8 anos, contribuindo de forma ímpar para minha formação.

Aos voluntários, obrigada por dedicarem o seu tempo, sem vocês esse estudo não seria possível.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Demanda Social, pelo apoio financeiro para a execução do presente estudo.

A Deus, obrigada pela vida, pelos momentos que me permitiu desfrutar, pelas pessoas que me permitiu conhecer, pelos ensinamentos ao longo da minha caminhada! Obrigada por nunca me desamparar, sempre me ouvir e estar presente em cada detalhe!

RESUMO

FACIOLI, T.P. Estudo comparativo dos efeitos do treinamento físico aeróbio associado ao Maleato de Enalapril ou Losartan sobre os parâmetros hemodinâmicos e autonômicos cardiovasculares em sujeitos hipertensos. 93p. Tese (Doutorado) - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2021.

O treinamento físico, principalmente o aeróbio, é frequentemente utilizado como tratamento primário, ou como coadjuvante da terapia farmacológica, apresentando resultados promissores no que tange à atenuação da evolução da hipertensão arterial sistêmica (HAS) e suas comorbidades. Entretanto, apesar dos inúmeros estudos sobre a abordagem terapêutica na HAS, não sabemos ao certo se a associação do treinamento físico aeróbio com diferentes tratamentos farmacológicos, no caso os inibidores da enzima conversora da angiotensina (iECA) e os bloqueadores de receptores AT1 da angiotensina, promovem semelhantes efeitos e adaptações cardiovasculares ou se existem diferenças que podem implicar na conduta terapêutica visando maiores benefícios ao paciente. Portanto, o presente estudo teve por objetivo investigar os efeitos do treinamento físico aeróbio sobre a hemodinâmica e regulação autonômica cardiovascular em voluntários com histórico de HAS não tratados e tratados em longo prazo com inibidores do sistema renina-angiotensina (SRA), losartan, um bloqueador dos receptores AT1, e maleato de enalapril (enalapril), um iECA. Para tanto, foram investigados 70 homens ($\cong$ 40 a 60 anos de idade) normotensos e com histórico de HAS a mais de 2 anos, os quais foram distribuídos em quatro grupos: sem hipertensão (Grupo normotenso; N=16); hipertensos não tratados (Grupo controle; N=16); hipertensos tratados com losartan (Grupo losantan; N=21); e hipertensos tratados com maleato de enalapril (Grupo enalapril; N=17). Todos os voluntários foram submetidos à avaliação hemodinâmica, metabólica e autonômica cardiovascular por meio da sensibilidade barorreflexa (SBR) e análise espectral da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) e da pressão sanguínea (VPA), antes e após 16 semanas do treinamento físico aeróbio supervisionado, composto por três sessões semanais com duração de 60 minutos, na intensidade equivalente de FC correspondente à 70-80% da FC de reserva. Antes do treinamento físico aeróbio o grupo controle apresentou maiores valores de PA em relação aos demais grupos. Não houve diferenças na VFC e SBR em relação aos grupos hipertensos, porém o grupo normotenso apresentou maior VFC e SBR. Porém, durante o *tilt test*, antes do período de treinamento físico aeróbio, o grupo tratado com Losartan não apresentou alterações na modulação autonômica cardiovascular, o que não é comum. O treinamento físico aeróbio reduziu a FC em todos os grupos e a PA nos grupos hipertensos, tornando os valores pressóricos

semelhantes entre os grupos estudados. Além disso, elevou a VFC e SBR dos grupos hipertensos, apesar de não restaurar os valores da modulação autonômica cardiovascular. Em conclusão, o tratamento em longo prazo com Enalapril e Losartan por si só não garantem efeitos positivos sobre a modulação autonômica da VFC e SBR, apesar do tratamento com Enapril indicar uma possível vantagem sobre o tratamento com Losartan. Porém, o treinamento físico aeróbio foi fundamental para promover ajustes positivos na modulação autonômica da VFC e na SBR nos voluntários tratados com inibidores do SRA, especialmente quando associada ao tratamento com Enalapril. Entretanto, o treinamento físico aeróbio não foi suficiente para normalizar todos os parâmetros autonômicos analisados.

Palavras-chave: Hipertensão arterial, exercício físico, drogas anti-hipertensivas; adaptações cardiovasculares.

ABSTRACT

FACIOLI, T.P. Comparative study of the effects of aerobic physical training associated with Enalapril Maleate or Losartan on hemodynamic and autonomic cardiovascular parameters in hypertensive subjects. 93p. Thesis (Ph.D.) - Ribeirão Preto Medical School, University of Sao Paulo, Sao Paulo, 2021.

Physical exercise, especially aerobic exercise, is frequently used as a primary treatment, or as an adjunct to pharmacological therapy, or as an adjunct to pharmacological therapy, presenting promising results in terms of attenuating the evolution of systemic arterial hypertension (SAH) and its comorbidities. However, despite the numerous studies on the therapeutic approach in SAH, we are not sure whether the association of aerobic physical training with different pharmacological treatments, in the case of angiotensin-converting enzyme (ACEi) and AT1 receptor blockers, promote similar effects and cardiovascular adaptations or if there are differences that may imply the therapeutic approach aiming at greater benefits to the patient. Therefore, the present study aimed to investigate the effects of aerobic physical exercise on hemodynamics and cardiovascular autonomic regulation in volunteers with a history of SAH untreated and long-term treated with inhibitors of the renin-angiotensin system (RAS), losartan, a blocker of the AT1 receptors, and enalapril maleate (enalapril), an ACEi. For this purpose, 70 men ($\pm$ 40 to 60 years of age), normotensive and with a history of SAH for more than 2 years were investigated, they were divided into four groups: without hypertension (normotensive group; N = 16); untreated hypertensive patients (control group; N = 16); hypertensive patients treated with losartan (Losantan group; N = 21); and hypertensive patients treated with enalapril maleate (enalapril group; N = 17). All volunteers underwent hemodynamic, metabolic and autonomic cardiovascular evaluation through baroreflex sensitivity (BRS) and spectral analysis of heart rate (HRV) and blood pressure (BPV) variability, before and after 16 weeks of supervised aerobic physical training, consisting of three weekly sessions lasting 60 minutes, at the equivalent intensity of HR corresponding to 70-80% of the reserve HR. Before aerobic physical training, the control group had higher BP values compared to the other groups. There were no differences in HRV and BRS in relation to hypertensive groups, however the normotensive group had a higher HRV and BRS. However, during the tilt test, before the aerobic exercise training period, the group treated with Losartan did not show changes in cardiovascular autonomic modulation, which is not common. Aerobic physical training reduced HR in all groups and BP in hypertensive groups, making pressure values similar between the groups studied. In addition, increased HRV and BRS in hypertensive groups, although it did not restore the values of cardiovascular autonomic modulation. In conclusion, long-term

treatment with Enalapril and Losartan alone does not guarantee positive effects on the autonomic modulation of HRV and BRS, although treatment with Enapril indicates a possible advantage over treatment with Losartan. However, aerobic physical training was essential to promote positive adjustments in the autonomic modulation of HRV and BRS in the treated volunteers with RAS inhibitors, especially when associated with Enalapril treatment. However, aerobic physical training was not enough to normalize all the autonomic parameters analyzed.

Keywords: Hypertension, physical exercise, antihypertensive drugs; cardiovascular adaptations.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Parâmetros antropométricos, metabólicos e cardiovasculares obtidos em voluntários normotensos e voluntários com histórico de hipertensão tratados com Losartan	48
Tabela 2 - Valores de variabilidade da frequência cardíaca, variabilidade da pressão arterial sistólica e sensibilidade barorreflexa espontânea obtidos em voluntários normotensos e voluntários com histórico de hipertensão tratados com Losartan	50
Tabela 3 - Parâmetros hemodinâmicos basais de todos os grupos, antes e após o treinamento físico aeróbio de 16 semanas	60
Tabela 4 - Parâmetros antropométricos e metabólicos de todos os grupos estudados, antes e após o treinamento físico aeróbio de 16 semanas	61
Tabela 5 - Valores de variabilidade da frequência cardíaca, variabilidade da pressão arterial sistólica e sensibilidade barorreflexa espontânea obtidos em todos os grupos, antes e após o treinamento físico aeróbio de 16 semanas	65
Tabela 6 - Valores de variabilidade da frequência cardíaca, variabilidade da pressão arterial sistólica e sensibilidade barorreflexa espontânea obtidos após o teste de inclinação, antes e após o treinamento físico aeróbio de 16 semanas	66

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Diagrama representando o fluxo dos participantes em cada etapa do estudo **38**

Figura 2 - Modulação autonômica da VFC em repouso na posição supina. Os valores são apresentados como a média $\pm$ DP: desvio padrão. HF: alta frequência; LF: baixa frequência; ms²: milissegundo; un: unidades normalizadas. ^a P<0.05 vs. grupo normotenso não treinado; ^b Grupo normotenso treinado; ^c Grupo hipertenso não treinado **51**

Figura 3 - Sensibilidade barorreflexa espontânea de repouso na posição supina. Os valores são apresentados como a média $\pm$ DP: desvio padrão. BEI: índice de efetividade barorreflexa. ^a P<0.05 vs. Grupo normotenso não treinado; ^b Grupo normotenso treinado; ^c Grupo hipertenso não treinado **52**

Figura 4 – Modulação autonômica da VPA sistólica em repouso na posição supina. Os valores são apresentados como a média $\pm$ DP: desvio padrão. LF: baixa frequência; mmHg²: milímetros de mercúrio **53**

Figura 5 – Modulação autonômica da VFC em repouso na posição supine e durante o teste de inclinação. Os valores são apresentados como a média $\pm$ DP: desvio padrão. HF: alta frequência; ms: milissegundos; LF: baixa frequência; un: unidades normalizadas; PAS: pressão arterial sistólica; SBR: sensibilidade barorreflexa. ^a P $\leq$ 0.05 vs Controle não treinado supino; ^b Losartan não treinado supino; ^c Enalapril não treinado supino; ^d Controle treinado supino; ^e Losartan treinado supino; ^f Enalapril treinado supino; ^{a''} Controle não treinado tilt test; ^{b''} Losartan não treinado tilt test; ^{c''} Enalapril não treinado tilt test; ^{d''} Controle treinado tilt test . **63**

LISTA DE ABREVIATURAS

BEI.....	Índice de efetividade barorreflexa
Ca ⁺⁺	Cálcio
ECA	Enzima Conversora da Angiotensina
ECG	Eletrocardiograma
FC	Frequência Cardíaca
FFT	Transformada Rápida de Fourier
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HDL.....	Lipoproteína de Alta Densidade
HF	High Frequency (Alta Frequência)
iECA.....	Inibidor da Enzima Conversora de Angiotensina
IMC.....	Índice de Massa Corporal
iRR.....	Intervalo entre as ondas R
LDL	Lipoproteína de Baixa Densidade
LF	Low Frequency (Baixa Frequência)
mmHg	Milímetros de Mercúrio
ms ²	Oscilações em Unidades Absolutas
Na ⁺	Sódio
O ₂	Oxigênio
PA.....	Pressão Arterial
PAD	Pressão Arterial Diastólica
PAM	Pressão Arterial Média

PAS.....Pressão Arterial Sistólica

SBR..... Sensibilidade Barorreflexa

SRASistema renina-angiotensina

SRAASistema Renina Angiotensina-Aldosterona

unUnidades Normalizadas

VCO₂.....Volume Exalado de Dióxido de Carbono

VFC Variabilidade da Frequência Cardíaca

VLf..... Very Low Frequency (Muito Baixa Frequência)

VO₂..... Volume Consumido de Oxigênio

VPA Variabilidade da Pressão Arterial

SUMÁRIO

Sumário

INTRODUÇÃO	25
OBJETIVOS	34
MÉTODOS.....	36
Amostragem – Estudo 1 e Estudo 2	36
Critérios de exclusão	36
Aspectos éticos.....	39
Protocolo experimental	39
Exames laboratoriais	40
Parâmetros antropométricos	40
Teste de Função Cardiorrespiratória	40
Avaliação hemodinâmica	41
Análise da variabilidade da frequência cardíaca e da variabilidade da pressão arterial.....	41
Análise de sensibilidade barorreflexa espontânea.....	42
Treinamento físico aeróbio.....	42
Análise Estatística	43
RESULTADOS – Estudo 1	47
DISCUSSÃO – Estudo 1	55
RESULTADOS – Estudo 2	59
DISCUSSÃO – Estudo 2	68
CONCLUSÃO.....	72
REFERÊNCIAS	74
APÊNDICE	83

INTRODUÇÃO

INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é uma condição clínica multifatorial e multicausal caracterizada por níveis elevados e sustentados da pressão arterial (PA). É classificada em diferentes níveis de risco cardiovascular, de acordo com os níveis pressóricos, associação ou não a fatores de risco modificáveis e não modificáveis, lesão de órgãos alvo, além da presença de comorbidades, como a insuficiência renal e insuficiência cardíaca (American College of Cardiology / American Heart Association on Clinical Practice Guidelines, 2017). Quanto à ocorrência, uma revisão sistemática quantitativa, abordando 44 estudos em 35 países, realizada na década passada, já revelava uma prevalência global de HAS na população adulta de 37,8% em homens e 32,1% em mulheres (PEREIRA et al., 2009). No Brasil, em especial, a proporção de hipertensos atinge mais de 32,5% (mais 36 milhões) da população adulta em idade produtiva, e em mais de 60% dos idosos (SCALA et al., 2015). Esses dados são preocupantes, principalmente porque a HAS representa alto risco para o desenvolvimento de comorbidades severas, como a insuficiência cardíaca, doença arterial coronariana, acidente vascular encefálico e insuficiência renal (KANNEL, 1995; WHELTON, 1994; HE; WHELTON, 1997; KEARNEY et al., 2004). Mais especificamente, foi identificado que a HAS pode estar presente em 69% dos pacientes com primeiro episódio de infarto agudo do miocárdio, 77% dos acidentes vasculares encefálicos, 75% dos pacientes com insuficiência cardíaca e em 60% dos pacientes com doença arterial periférica (MOZAFFARIAN et al., 2015). Esses números são alarmantes, porque como apontado acima, têm como consequências importantes prejuízos na qualidade de vida, mortalidade precoce e elevam exponencialmente os gastos em saúde pública

Hipertensão e Sistema Nervoso Autônomo

A HAS, principalmente quando não tratada ou tratada inadequadamente, apresenta como consequências, importantes lesões em órgãos alvo, a exemplo da nefroesclerose decorrente do aumento da pressão intraglomerular, resultando em desarranjos estruturais e funcionais renais, ocasionando hiperfiltração glomerular e microalbuminúria. Como desdobramento da nefroesclerose, ocorre elevação da creatina sérica e progressão para a insuficiência renal (CHOBANIAN et al., 2003). Por outro lado, também existe uma íntima relação entre a evolução da HAS e o sistema nervoso autônomo. Essa relação pode ser bem evidenciada no desenvolvimento da insuficiência cardíaca. No início da HAS ocorre maior

aumento da contratilidade para compensar o aumento da pós-carga e/ou pré-carga, esta última quando ocorre maior retenção de sódio (Na^+). Ou seja, a contratilidade normal não é suficiente para satisfazer as necessidades de todos os tecidos corporais, resultado da redução do débito cardíaco. Para compensar essa redução e preservar a homeostase corporal, ocorre o aumento da ativação simpática cardíaca. Nesse caso, além do aumento da ativação simpática direta sobre o coração, também ocorre o aumento dos níveis circulantes de catecolaminas, promovendo um aumento da contratilidade e melhora da perfusão sanguínea de órgãos vitais. Caso essa situação fosse apenas episódica, o sistema retornaria ao equilíbrio e a maior ativação simpática cessaria. No entanto, como a HAS envolve um estímulo crônico e crescente, a ativação simpática e os níveis de catecolaminas tendem a aumentar substancialmente, promovendo importantes efeitos deletérios; como o aumento cada vez maior da pós-carga, lesões de cardiomiócitos, isquemia, arritmias, aumento expressivo da hipertrofia dos cardiomiócitos e da fibrose cardíaca; aumento do consumo de oxigênio (O_2) pelo tecido cardíaco, hipoperfusão periférica, ativação de vias endócrinas, metabólicas e inflamatórias, e muitas vezes, como consequência mais tardia ocorre a diminuição da sensibilidade dos receptores β -adrenérgicos. Se o ciclo vicioso entre aumento da ativação simpática para compensar a incapacidade cardíaca em manter um débito cardíaco adequado não for interrompido, a excessiva estimulação autonômica simpática pode até ocasionar a queda da concentração de catecolaminas no miocárdio decorrente da saturação da enzima tirosina hidroxilase (FLORAS, 2009).

Sendo assim, alterações no controle autonômico cardiovascular quantificadas por meio de diferentes abordagens apresentam-se como respeitáveis e importantes preditores de morbimortalidade decorrentes de doenças cardiovasculares, inclusive da HAS, mesmo antes da ocorrência de lesões em órgãos alvo. Dentre as alterações autonômicas cardiovasculares decorrentes da HAS podemos apontar as mais comuns; o aumento dos níveis de catecolaminas circulantes; o maior predomínio do tônus simpático cardíaco sobre o tônus vagal; a redução da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) e o aumento na variabilidade da pressão arterial (VPA) sistólica; e a diminuição na sensibilidade barorreflexa (SBR) (PRAKASH et al., 2005; DOĞRU et al., 2010; CELOVSKÁ et al., 2010; OKADA et al., 2012). Essas alterações, se não revertidas, podem ser determinantes para a evolução e agravamento da doença, culminando com prejuízos morfológicos e funcionais de tal monta que podem levar, como apontado acima, à insuficiência cardíaca em grau mais severo e muitas vezes precocemente (PRAKASH et al., 2005; FENG et al., 2015; GRASSI et al., 2015). Inclusive, alguns estudos demonstraram que pequenas alterações autonômicas cardiovasculares já estão associadas a um gradiente mais

elevado e variável da pressão arterial sistólica ao longo de 24 horas (MIAO et al., 2006; METELKA, 2014).

Abordagem Terapêutica – Treinamento Físico Aeróbico

Sendo assim, quanto mais precocemente a HAS for identificada e o tratamento adequado for iniciado, menos danos ao paciente ocorrerão, inclusive sobre o controle autonômico cardiovascular. Nesse aspecto, pacientes que apresentam níveis não muito elevados da PA, ou seja, que se encontram no estágio I da HAS (Pressão Arterial Sistólica entre 140-159 mmHg; e Pressão Arterial Diastólica entre 90-99 mmHg), classificada com risco cardiovascular baixo a moderado quando até dois fatores de risco estão presentes, a terapêutica primária baseia-se em mudanças no estilo de vida, principalmente com ênfase na alimentação e na prática regular de exercícios físicos, principalmente os classificados como aeróbios, que por si só contribuem para a redução da PA (FAGARD; CORNELISSEN, 2007; COZZA et al., 2012; American College of Cardiology / American Heart Association on Clinical Practice Guidelines, 2017). Dentre os principais efeitos decorrentes da prática regular de exercícios físicos em indivíduos hipertensos, destacam-se, além da redução da PA, a redução do percentual de gordura corporal, o aumento da capacidade aeróbia, o controle dos níveis de gorduras e lipoproteínas séricas e a melhora do controle autonômico cardiovascular (WHELTON et al., 2002; KOKKINOS et al., 2001; IZDEBSKA et al., 2004; CORNELISSEN; FAGARD, 2005; LATERZA et al., 2007; MIZUNO et al., 2008). Além desses benefícios, adaptações morfológicas e funcionais cardíacas também são observadas. Essas adaptações são importantes porque o remodelamento cardíaco hipertrófico está relacionado com arritmias ventriculares, isquemia do miocárdio, disfunção sistólica e/ou diastólica e aumento da morbimortalidade. Nesse caso em específico, estudo experimental demonstrou que o exercício físico regular pode aumentar a linearidade da rede de colágeno do músculo cardíaco e reduzir o trabalho interno do coração, reduzindo, assim, as exigências metabólicas e a fibrose cardíaca (KWAK et al., 2011).

Quanto aos benefícios do treinamento físico aeróbico sobre o controle autonômico cardiovascular, já foram bem documentados por meio de estudos experimentais e clínicos (CARTER et al., 2003; SOUZA et al., 2009; COLLIER et al., 2009). Entre os diversos benefícios autonômicos cardiovasculares, a realização de exercícios físicos regulares parece promover a redução da influência tônica autonômica simpática para o coração e vasos, e aumentar a influência vagal para o coração (PIOTROWICZ et al., 2009; SLOAN et al., 2009; SOUZA et al., 2009). Nesse sentido, estudo clínico que comparou os efeitos do treinamento

aeróbico e de força sobre o controle autonômico cardíaco mostrou que apenas a prática de exercícios aeróbicos reduzia a frequência cardíaca (FC) de repouso e aumentava as oscilações de alta frequência (HF) da VFC, de origem predominantemente vagal (SLOAN et al., 2009).

Abordagem Terapêutica - Tratamento Farmacológico

Entretanto, muitas vezes as mudanças no estilo de vida, apesar dos demais benefícios sistêmicos já conhecidos, se mostram ineficazes, e nesse caso, se não surtirem efeitos após um período de aproximadamente 90 dias, a terapêutica farmacológica faz-se necessária (American College of Cardiology / American Heart Association on Clinical Practice Guidelines, 2017). A terapêutica consiste na prescrição de diferentes classes de anti-hipertensivos, tanto como monoterapia, como também terapia conjugada entre dois ou mais fármacos. Entre os anti-hipertensivos mais usuais temos as seguintes classes e seus efeitos principais que resultam na redução da PA; os betabloqueadores possuem ação direta cardíaca, principalmente pela redução do débito cardíaco, consequente à inibição do inotropismo e cronotropismo cardíaco (BLACK; STEPHENSON, 1962; LINDHOLM et al., 2005; SCIARRETTA et al., 2011); os diuréticos atuam promovendo a redução direta do volume extracelular associado ao seu efeito natriurético, o que resulta na redução da volemia e, consequentemente, na redução do débito cardíaco (BEYER et al., 1958; REILLY et al., 2010; LACOURCIÈRE et al., 2010); os bloqueadores de canais de cálcio (Ca^{++}) promovem efeito anti-hipertensivo por meio da vasodilatação periférica induzida pela diminuição intracelular na concentração de Ca^{++} da célula muscular lisa dos vasos, reduzindo assim a resistência vascular periférica (LEHMANN et al., 1983; KIZER et al., 2001; KRZESINSKI; SCHEEN, 2007); e os anti-hipertensivos com ação sobre o sistema renina angiotensina-aldosterona (SRAA), destacando-se os inibidores da enzima conversora de angiotensina (iECA), os bloqueadores dos receptores AT1 da angiotensina II e os bloqueadores diretos da renina. Os iECA e bloqueadores dos receptores AT1 da angiotensina II merecerão mais atenção por serem objeto do presente estudo.

Como apontado acima, os anti-hipertensivos com ação sobre o SRAA são divididos em três grupos, de acordo com os mecanismos de ação. No entanto, dois grupos são os mais utilizados. Os iECA, como o maleato de enalapril, captopril, ramipril, trandolapril, lisinopril e enalaprilate, que atuam por meio da redução da conversão da angiotensina I em angiotensina II, resultando em diminuição dos níveis circulantes de angiotensina II e de aldosterona; e os bloqueadores dos receptores AT1 para a angiotensina II (GOODMAN; GILMAN, 2012).

Os iECAs ao diminuírem os níveis de angiotensina II, consequentemente, provocam dilatação arteriolar sistêmica, e aumentam a complacência das artérias de grande calibre, contribuindo para a redução da PA. Por sua vez, ao diminuírem os níveis de aldosterona, promovem o aumento da natriurese, o que resulta na redução do volume intravascular. Os iECA também atenuam a degradação de bradicinina, e o aumento dessa cinina resulta em vasodilatação adicional endotélio-dependente (CUSHMAN et al., 1977; VIJAYARAGHAVAN; DEEDWANIA, 2011). Os iECA mostram-se efetivos, principalmente, em pacientes com hipertensão hiper-reninêmica. No entanto, esses fármacos também reduzem a PA em pacientes com níveis circulantes baixos a normais de renina. A eficiência dos iECA como agentes anti-hipertensivos em pacientes com atividade baixa a normal da renina plasmática parece ser devido à potencialização dos efeitos vasodilatadores da bradicinina, embora essa hipótese ainda não tenha sido muito comprovada (GAINER et al., 1998). No entanto, os iECA são agentes anti-hipertensivos muito efetivos e muitas vezes representam a primeira escolha no tratamento de pacientes hipertensos, à exceção de pacientes que apresentam depleção do volume intracelular. Nesse caso, os iECA devem ser administrados com cautela. Ademais, apresentam benefícios específicos, como a atenuação da perda da função renal em pacientes com doença renal crônica, além de poucos efeitos adversos, a não ser por uma tosse seca persistente. A tosse, que constitui um efeito colateral comum do tratamento com os iECA, é resultante de um aumento dos níveis de bradicinina, substância P e/ou prostaglandinas nos pulmões; com frequência, esse efeito colateral leva à não-aderência de alguns pacientes ao tratamento ou à sua interrupção (GIBSON, 1989; SARUTA et al., 1999). Nesse caso, muitas vezes os bloqueadores dos receptores AT1 de angiotensina representam uma opção interessante no tratamento.

De fato, os bloqueadores dos receptores AT1 de angiotensina, como o losartan, valsartan e irbesartan, também se mostram efetivos na redução da PA e, algumas vezes podem representar a primeira escolha, inclusive por não apresentar como efeito adverso a tosse, assim como por outros critérios, inclusive preferência clínica. Ademais, os antagonistas dos receptores AT1 da angiotensina II apresentam outros efeitos benéficos, como a diminuição da proliferação reativa da camada íntima arteriolar (IMANISHI et al., 2004).

Sistema Renina Angiotensina-Aldosterona (SRAA) e Sistema Nervoso Autônomo

De fato, a prescrição de drogas com ação sobre o SRAA proporciona uma série de benefícios cardiovasculares, além, é claro, da redução da PA. Nesse caso, a literatura aponta que os iECA apresentariam resultados mais abrangentes, inclusive decorrente do seu mecanismo de ação. Entre os benefícios gerais observados pelas drogas com ação sobre o SRAA, destacam-se; atenuação na evolução do enrijecimento arterial (PERRET-GUILLAUME et al., 2009); redução da fibrose e remodelamento cardíaco adverso, além da diminuição da proliferação da musculatura lisa vascular (WACHTELL et al., 2002; KANNO et al., 2004; DUPREZ, 2006; MIZUNO et al., 2008; ZHANG et al., 2009). Adicionalmente, foi descrito um importante papel dos iECA sobre o controle autonômico cardiovascular. Nesse caso, alguns estudos mostraram que o tratamento da hipertensão com iECA, tanto em animais experimentais, quanto em humanos, melhoraria o controle autonômico cardiovascular sob diversos enfoques avaliados, principalmente em relação à SBR e à modulação autonômica cardíaca (BALL, 1989; SALO et al., 1999; COZZA et al., 2012; MAIDA et al., 2017).

Nesse caso, estudo que contou com a participação de 57 indivíduos com hipertensão essencial e avaliou os efeitos de diferentes agentes anti-hipertensivos administrados durante 8 semanas, sendo um iECA, um bloqueador de canais de cálcio e um antagonista dos receptores AT1 da angiotensina, mostrou que todos os fármacos utilizados promoveram importante redução da PA. Porém, enquanto o iECA e o bloqueador dos receptores AT1 foram associados com o aumento do componente autonômico parassimpático cardíaco, o bloqueador dos canais de Ca^{++} foi associado à redução do componente autonômico parassimpático e ao aumento na ativação do componente simpático (KARAS et al., 2005). Adicionalmente, outro estudo experimental mostrou que o tratamento com iECA, além de diminuir a PA média, também reduzia a razão entre as oscilações de baixa frequência/alta frequência (LF/HF) da VFC em decorrência do aumento nas oscilações de HF, pertencentes à modulação vagal cardíaca. Esses resultados foram associados ao aumento na sensibilidade barorreflexa, sugerindo uma melhora na função cardíaca vagal. Nesse sentido, os achados obtidos sugeriram um efeito benéfico do uso em longo prazo dos iECA (DIAS DA SILVA et al., 2006). Por outro lado, estudo experimental mais recente realizado em nosso laboratório mostrou que ambos tratamentos, inibição da enzima conversora da angiotensina ou bloqueio dos receptores AT1 promoveram os mesmos efeitos autonômicos cardiovasculares, caracterizados pela melhora do balanço autonômico cardíaco com predomínio do componente autonômico parassimpático, aumento na VFC e redução na VPA sistólica e aumento na SBR. Entretanto, quando associados com o

treinamento físico aeróbio, somente o grupo tratado com um iECA apresentou resultados benéficos adicionais (MAIDA et al., 2017). Nesse caso, desconhecemos se esses achados também se aplicam em humanos.

Associação do treinamento físico aeróbio com o tratamento farmacológico

Sendo assim, apesar das informações acerca dos benefícios sobre o controle autonômico cardiovascular, morfologia e funcionalidade cardíaca, promovidos pelo tratamento farmacológico com os inibidores da enzima conversora da angiotensina e bloqueador dos receptores AT1, bem como pelo treinamento físico aeróbio isolados, pouco sabemos sobre os efeitos da associação dos tratamentos. Nesse caso, desconhecemos se a associação do treinamento físico aeróbio com um iECA supera em benefícios quando comparados com a associação com um bloqueador de receptores AT1. Nossa hipótese é que os efeitos hemodinâmicos, morfofuncionais cardíacos e autonômicos cardiovasculares possam apresentar magnitudes distintas, o que contribuiria para nortear condutas terapêuticas visando maiores benefícios ao paciente com HAS. Ademais, estudo realizado em nosso laboratório (COZZA et al., 2012), entretanto somente abordando a VFC, demonstrou que o exercício físico aeróbio pode melhorar a resposta modulatória autonômica ao teste ortostático de inclinação, conhecido como tilt test, independentemente da presença de hipertensão ou de tratamento farmacológico com iECA. Neste mesmo estudo demonstrou-se que o exercício físico aeróbio reduziu a PA em voluntários hipertensos não tratados e que a associação com o Maleato de Enalapril promoveu redução ainda maior.

Já estudo experimental que investigou o efeito da utilização de um bloqueador dos receptores AT1, combinado com o exercício físico aeróbio não observaram potencialização na redução dos níveis da PA. Estes autores sugerem que isto ocorreu devido o bloqueador dos receptores AT1 ter reduzido a PA a níveis mais baixos, acabando por minimizar os efeitos do exercício físico (AZEVEDO et al., 2003). Neste mesmo estudo, ambos, exercício físico e terapia farmacológica, aumentaram a SBR quando utilizados separadamente, porém, quando combinados, o exercício físico não demonstrou nenhum efeito aditivo para esta melhora.

Por fim, ainda não foi totalmente estabelecido se diferenças farmacológicas entre os bloqueadores dos receptores AT1 para a angiotensina II e os iECA resultam ou não em diferenças significativas nos desfechos terapêuticos. Entretanto, em relação ao controle autonômico cardiovascular e morfofisiologia cardíaca percebemos que os iECA parecem ter os

efeitos potencializados quando associado com o treinamento físico em comparação à associação do treinamento físico com os bloqueadores dos receptores AT1. Sendo assim, como são escassos os trabalhos que abordaram a associação do exercício físico aeróbio com diferentes terapias farmacológicas em indivíduos com HAS e, conseqüentemente, seus efeitos sobre a morfofuncionalidade cardíaca e controle autonômico cardiovascular, importantes preditores de morbimortalidade, impossibilitou até o momento, conclusões mais aprofundadas sobre a interação e as vantagens e desvantagens entre os tratamentos. Dessa forma, como apontada anteriormente, nossa hipótese é que as associações do exercício físico aeróbio com diferentes classes de medicamentos anti-hipertensivos com ação sobre o SRAA possam promover no sistema cardiovascular distintos efeitos hemodinâmicos, teciduais e autonômicos cardíacos com diferentes magnitudes, o que poderá fornecer mais subsídios para a prescrição e adequação de um tratamento mais eficaz, que traga maiores benefícios para o paciente.

Para responder essa hipótese foram realizados dois estudos, o primeiro com a finalidade de investigar em voluntários com HAS se o tratamento em longo prazo com losartan associado ao treinamento físico aeróbio interfere no controle autonômico cardiovascular, tendo como referência voluntários normotensos. Já o segundo estudo com a finalidade de investigar se o treinamento físico aeróbio apresenta resultados semelhantes ao tratamento farmacológico com losartan ou maleato de enalapril em relação ao controle autonômico cardiovascular, e se a associação de ambos potencializa os efeitos observados nos parâmetros avaliados, tendo como referência voluntários com HAS não tratados.

OBJETIVOS

OBJETIVOS

Objetivo primário

Investigar em voluntários do sexo masculino com HAS se a associação dos tratamentos farmacológicos a longo prazo com losartan, um bloqueador dos receptores AT1 e maleato de enalapril, um iECA, com o treinamento físico aeróbio potencializa os efeitos observados nos parâmetros autonômicos cardiovasculares avaliados, com enfoque na SBR e na modulação da VFC e da VPA.

Objetivo secundário

Investigar nessa mesma população se o tratamento em longo prazo com losartan e maleato de enalapril, influenciam de forma semelhante o controle autonômico cardiovascular e se o tratamento com losartan é capaz de restaurar os parâmetros autonômicos cardiovasculares, também com enfoque na SBR e na modulação da VFC e da VPA.

MÉTODOS

MÉTODOS

Amostragem – Estudo 1 e Estudo 2

O presente estudo é um ensaio clínico intervencional e prospectivo realizado no Laboratório de Fisiologia do Exercício e Fisioterapia Cardiovascular (LAFE-FISIOCAR) da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto (SP) Brasil.

Para o “Estudo 1” foram investigados 32 voluntários do sexo masculino com idade entre 40 e 60 anos e não praticantes de exercícios físicos regulares. Esses voluntários foram divididos em 02 (dois) grupos; sem hipertensão (Grupo normotenso; N=16); e hipertensos tratados com losartan (Grupo losantan; N=16).

Para o “Estudo 2” foram investigados 54 voluntários do sexo masculino também com idade entre 40 e 60 anos e não praticantes de exercícios físicos regulares. Esses voluntários foram divididos em 03 (três) grupos; hipertensos não tratados (Grupo controle; N=16); hipertensos tratados com losartan (Grupo losantan; N=21); e hipertensos tratados com maleato de enalapril (Grupo enalapril; N=17).

Os voluntários com história de HAS foram triados na clínica de hipertensão do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, Brasil. Os voluntários apresentavam diagnóstico de HAS há pelo menos 2 anos, classificada nos estágios I e II ao diagnóstico, ou seja, antes do início do tratamento farmacológico quando indicado, com risco cardiovascular baixo a moderado, de acordo com as diretrizes de diagnóstico e classificação do American College of Cardiology / American Heart Association on Clinical Practice Guidelines (2017). Os voluntários que faziam uso das drogas anti-hipertensivas deveriam estar em tratamento por meio da monoterapia com bloqueador de receptores AT1 (Losartan, 25-50mg / dia) ou iECA (Maleato de Enalapril, 10-20mg / dia) por 6 meses a 2 anos antes de sua inclusão no estudo e com a prescrição dos fármacos já otimizadas. Por sua vez, os voluntários normotensos foram triados no LAFE-FISIOCAR da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto (SP) Brasil.

A escolha da investigação somente com homens foi baseada em estudos anteriores que mostraram que os homens e mulheres apresentam diferenças no balanço da modulação autonômica cardíaca, decorrentes, principalmente, da ação dos hormônios ovarianos. Nesse caso, os estrogênios desempenham um papel fundamental no controle autonômico cardíaco,

promovendo uma maior participação autonômica vagal e/ou redução da influência simpática na regulação autonômica cardíaca, além da liberação de fatores de dilatação derivados do endotélio vascular. (DUTRA et al., 2013; FACIOLI et al., 2018).

Figura 1 – Diagrama representando o fluxo dos participantes em cada etapa do estudo.

CrITÉRIOS de exclusão

Antes dos procedimentos experimentais todos os voluntários foram entrevistados (anamnese), além de verificados os respectivos prontuários com todos os dados referentes a identificação e tratamento da doença, no caso dos voluntários com história de HAS. A partir da anamnese e da análise dos prontuários não foram incluídos no estudo voluntários que apresentaram qualquer das situações; prática regular (1 vez ou mais por semana) de exercícios físicos de qualquer modalidade, distúrbios cognitivos, distúrbios músculo-esqueléticos, doenças endócrinas, metabólicas e cardiovasculares (exceto HAS) ou qualquer outra doença ou limitação física que comprometesse o desempenho nos testes. Também não foram incluídos tabagistas ou voluntários com HAS que faziam uso de terapia farmacológica combinada ou que utilizassem qualquer outro medicamento que interferisse na função cardíaca e no controle autonômico cardiovascular.

Aspectos éticos

Todos os procedimentos do estudo foram realizados de acordo com as diretrizes estabelecidas na Declaração de Helsinque e Boas Práticas Clínicas. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Humanos do Hospital das Clínicas (Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, Brasil) (Protocolo: 2.280.910 / 2017). Todos os voluntários foram submetidos a uma avaliação cuidadosa e foram informados sobre os aspectos legais e éticos do estudo e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, antes do início do estudo. Este estudo foi cadastrado no Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (ReBEC - RBR-8k2dsc).

Protocolo experimental

Os dados foram coletados durante três visitas ao Laboratório de Fisiologia do Exercício e Fisioterapia Cardiovascular da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, entre as 07h e 10h, com intervalo de 48 horas entre as visitas. Na primeira visita foram realizadas as coletas de sangue para análise do perfil metabólico. Na segunda visita foram realizadas medidas antropométricas seguido do teste direto de avaliação da aptidão cardiorrespiratória, enquanto na terceira e última visita foram realizados os registros eletrocardiográficos e da pressão arterial pulsátil para a análise da modulação autonômica cardiovascular. Cada visita teve a duração de ~ 2 h, e todos os voluntários foram orientados a não ingerir bebidas alcoólicas e cafeína, não

praticar exercícios físicos extenuantes, e manter sua dieta habitual por 48 horas antes das avaliações. Os voluntários dos grupos medicamentosos foram instruídos a não interromper o tratamento farmacológico por conta própria, e aconselhados a dormir pelo menos 7 ou 8 horas na noite anterior às visitas.

Os protocolos foram repetidos após as 16 semanas de intervenção fisioterapêutica por meio de treinamento físico aeróbio supervisionado em esteira motorizada. Além disso, para a avaliação final foi estabelecido um intervalo de 48 horas entre a última sessão do treinamento físico e o primeiro dia de reavaliação.

Exames laboratoriais

Amostras de sangue (3,5 mL, BD Vacutainer® EDTA; Becton, Dickinson, and Company, Franklin Lakes, NJ, EUA) foram usadas para analisar os níveis de glicemia de jejum (Hexoquinase-UV), triglicerídeos (Desidrogenase) e colesterol total e seus frações (Esterase-Oxidase). Todos os voluntários foram solicitados a jejuar por 12 horas antes das avaliações.

Parâmetros antropométricos

A massa corporal e a estatura foram obtidas por meio de balança analógica com altímetro (Welmy, Santa Bárbara d'Oeste, São Paulo, Brasil), enquanto os valores do índice de massa corporal (IMC) foram obtidos pela fórmula M/E^2 , onde M é a massa corporal em quilogramas e E é a estatura em metros.

Teste de Função Cardiorrespiratória

Foi realizado um teste incremental em esteira ergométrica no Imbramed Super ATL (Super ATL Millenium®, Imbramed / Inbrasport, Porto Alegre, RS, Brasil), seguindo o protocolo de Balke descrito anteriormente (BALKE; WARE, 1959). Os voluntários tiveram sua atividade elétrica cardíaca monitorada por eletrocardiograma (ECG) com nove derivações (MC5, DI, DII, V1-V6). O consumo de oxigênio e o dióxido de carbono exalado (VO₂ e VCO₂, respectivamente) foram quantificados usando um analisador metabólico (Ultima™ Cardio2, Medical Graphics Corp., St. Paul, Minneapolis, EUA). Para a interrupção do teste de função cardiorrespiratória os voluntários deveriam apresentar pelo menos um dos seguintes critérios: alcance da FC submáxima (85% da FC máxima calculada pela fórmula de Karvonen); alcance

da PAS em 220 mmHg; aumento de 20 mmHg da PAD em relação ao valor basal; qualquer tipo de desconforto como dispneia, exaustão e dores.

Avaliação hemodinâmica

A pressão arterial sistólica (PAS), a pressão arterial diastólica (PAD) e a pressão arterial média (PAM) foram obtidas com o equipamento Finometer (Finometer Pro, Finapres Medical System, Amsterdam, Netherlands). Os dados de FC foram obtidos em gravador eletrocardiográfico digital (ML866 PowerLab, ADInstruments, Bella Vista, Austrália).

Análise da variabilidade da frequência cardíaca e da variabilidade da pressão arterial

A análise espectral da VFC foi registrada entre 09h00 e 10h00 de acordo com o seguinte protocolo: os voluntários foram instruídos a permanecer em posição de repouso supina na cama ortostática por 20 minutos, sendo os primeiros 10 minutos para estabilizar os parâmetros cardiovasculares e os 10 minutos consecutivos para registro do ECG e da pressão de pulso arterial, em seguida os voluntários foram colocados passivamente em posição inclinada (ângulo de 75° - Tilt Test) por mais 10 minutos. Para o “Estudo 1” foi utilizado o registro completo dos 10 minutos em posição supina e para o “Estudo 2” foi utilizado esses mesmos 10 minutos em posição supina mais o registro, também completo, dos 10 minutos seguintes na posição inclinada. A VFC para as posições supina e inclinada (ou seja, o teste de inclinação) foi registrada por meio de um eletrocardiograma (AD Instruments, Sydney, Austrália), e uma série temporal de intervalo RR (iRR) foi obtida. A VFC foi obtida por meio do iRR do registro eletrocardiográfico (ECG), por meio da derivação MC5 modificado na frequência de amostragem de 2000Hz. Os valores dos dados de VPA foram obtidos a partir da PAS registrada batimento a batimento por meio de equipamento de registro de pletismografia digital (Finometer Pro, Finapres Medical System, Amsterdam, Holanda). A temperatura ambiente foi mantida em 21°C, a luz ambiente e os ruídos foram controlados, para evitar qualquer interferência no registro dos dados.

As análises de VPA e VFC foram realizadas usando software de computador personalizado (CardioSeries v2.4, <http://sites.google.com/site/cardioseries>) (DUTRA et al., 2013; TEZINI et al., 2013; MAIDA et al., 2017; FACIOLI et al., 2018). Os valores dos intervalos RR e PAS foram redesenhados em uma interpolação spline cúbica de 3 Hz para normalizar o intervalo de tempo entre os batimentos. As séries de iRR e PAS interpolados

seguem o Protocolo de Welch; foram divididas em conjuntos semi-sobrepostos de 512 pontos de dados, com sobreposição de 50%. O segmento estacionário foi inspecionado visualmente e aqueles com artefatos ou transitórios foram excluídos. Cada segmento estacionário de iRR e PAS foi submetido à análise espectral por Transformada Rápida de Fourier (FFT), após a janela de Hanning. Os espectros de iRR foram integradas em bandas de baixa frequência (LF; 0,04-0,15 Hz) e alta frequência (HF; 0,15-0,5 Hz), e os resultados foram expressos em unidades absolutas (ms^2) e normalizadas (un), enquanto os espectros da PAS foram integrados apenas na banda de baixa frequência (LF; 0,04-0,15 Hz), e os resultados foram expressos em valores absolutos (mmHg^2).

Os valores normalizados para VFC foram obtidos calculando a porcentagem de potência de LF e HF em relação à potência total do espectro menos a banda de frequência muito baixa (VLF; $<0,04$ Hz). Além disso, o procedimento de normalização foi realizado para minimizar as variações da potência total nos valores absolutos de LF e HF (TASK FORCE, 1996). Para avaliar o equilíbrio simpatovagal, a razão LF/HF da variabilidade iRR também foi calculada (MONTANO et al., 1994).

Análise de sensibilidade barorreflexa espontânea

A SBR foi avaliada no domínio do tempo usando a técnica de sequência, conforme descrito por PORTA et al. (2003). O software de computador CardioSeries v2.4 digitalizou séries temporais batimento a batimento de valores de iRR e PAS em busca de sequências de pelo menos 3 batimentos consecutivos, em que aumentos progressivos na PAS foram seguidos por aumentos progressivos no iRR (sequência ascendente) e diminuições progressivas da PAS foram seguidas por diminuições progressivas do iRR (sequência descendente), com coeficiente de correlação (r) entre os valores de iRR e PAS superior a 0,8. A inclinação média da linha de regressão linear entre os valores de PAS e iRR de cada sequência encontrada determinou o SBR espontânea.

Treinamento físico aeróbio

Todos os voluntários foram submetidos ao treinamento físico aeróbico em esteira motorizada com intensidade equivalente de FC correspondente à soma entre FC em repouso e 70-80% da FC de reserva obtida por meio da equação: (FC registrada no pico do teste cardiopulmonar - FC em repouso). O treinamento físico aeróbio teve duração de 16 semanas e

consistiu em três sessões semanais, com uma hora de duração, divididas em 3 fases; 1) 5 minutos de aquecimento em intensidade menor que a faixa de treinamento da FC alvo (50-65% da FC reserva); 2) 50 minutos na faixa da FC alvo (70-80% da FC de reserva) e; 3) 5 minutos de resfriamento na intensidade da FC inferior à FC alvo de treinamento (40-50% da FC de reserva). A progressão da FC de treinamento ocorreu ao longo das semanas partindo de 70% da FC de reserva e aumentando 5% a cada 4 semanas até alcançar 80% da FC de reserva. Houve um período de adaptação ao protocolo no início da intervenção (duas primeiras semanas), em que o treinamento físico aeróbio consistiu em 20 a 30 minutos de duração para familiarização e adaptação ao protocolo. A intensidade utilizada foi equivalente à soma da FC em repouso e 50-60% da FC de reserva, seguida de aumentos de intensidade e duração nas semanas subsequentes, até que a FC de treinamento fosse atingida como descrito. Ao início de cada sessão de treinamento físico aeróbio foi realizada uma anamnese para identificação de alguma ocorrência que pudesse interferir no treinamento físico naquele dia, como: sintomas de gripes ou resfriados, dores musculares, dores articulares ou não ter realizado o tratamento farmacológico adequadamente. Além disso, a FC foi monitorada ao longo das fases por meio de monitores de FC (Polar RS810). Todos os voluntários deveriam completar pelo menos 75% das sessões de treinamento físico aeróbio para a inclusão no estudo. O protocolo de treinamento foi realizado no Laboratório de Fisiologia do Exercício e Fisioterapia Cardiovascular, do Departamento de Ciências da Saúde, da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo.

Análise Estatística

Os resultados estão apresentados como média $\pm$ desvio padrão (DP). Os valores de idade e estatura foram avaliados pela análise de variância one-way (ANOVA), e quando apropriado, comparações post hoc foram realizadas usando o teste de Tukey. Os efeitos dos exames laboratoriais, parâmetros hemodinâmicos, teste funcional cardiopulmonar, variabilidade da frequência cardíaca, variabilidade da pressão arterial e sensibilidade barorreflexa espontânea foram avaliados pela análise de variância ANOVA two-way. Quando apropriado, comparações post hoc foram realizadas usando o método Student-Newman-Keuls. Também foram realizadas comparações intragrupos (comparando os grupos de normotensos e grupos de hipertensos antes e depois do treinamento) por meio do teste “t” de Student pareado para medidas dependentes; e comparações intergrupos (comparando normotensos com hipertensos somente antes do

treinamento) também por meio do teste “t” de Student para medidas independentes. As diferenças foram consideradas significativas quando $p < 0,05$. Todos os testes estatísticos foram realizados usando o software SigmaPlot 11.0 (Systat Software Inc., San Jose, CA, EUA). Foi utilizado o “GraphPad StatMate 2.0” para o cálculo do tamanho da amostra. O nível de confiança foi fixado em 95%, poder de 80%, com as variáveis LF e HF em unidades normalizadas como referência. O tamanho da amostra foi definido em 16 participantes por grupo.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

ESTUDO 1: O Losartan reduz a pressão arterial, mas tem pouco efeito sobre os parâmetros autonômicos cardíacos em homens hipertensos - a importância do treinamento físico

RESULTADOS

As características antropométricas, valores metabólicos e cardiovasculares do grupo normotenso e do grupo hipertenso, antes e após o treinamento físico aeróbio, são apresentadas na Tabela 1. Os resultados mostraram que os grupos eram semelhantes antes do período de treinamento. Após 16 semanas de treinamento físico, não houve alterações de massa corporal ou IMC. Porém, em relação aos parâmetros cardiovasculares, os voluntários normotensos apresentaram redução da FC em repouso, enquanto os hipertensos tratados com losartan apresentaram redução da FC em repouso, PAS, PAD e PAM.

A Tabela 1 também mostra que antes do treinamento físico o grupo normotenso apresentava maiores lipoproteínas de alta densidade (HDL) e menor glicemia, quando comparado ao grupo hipertenso. Após o treinamento, ambos os grupos apresentaram aumento no $VO_{2\text{pico}}$. Além disso, o grupo hipertenso apresentou diminuição nas lipoproteínas de baixa densidade (LDL) e na glicemia.

Tabela 1 - Parâmetros antropométricos, metabólicos e cardiovasculares obtidos em voluntários normotensos e voluntários com histórico de hipertensão tratados com Losartan.

	Normotenso		Hipertenso		Fator Hipertensão		Fator Treinamento		Interação	
	Não treinado	Treinado	Não treinado	Treinado	F _(DF)	P	F _(DF)	P	F _(DF)	P
Características										
Idade, anos	50 ± 4,4	-	51 ± 6,7	-	F _(1,60) :0,12	0,73	F _(1,60) :0,00	1,00	F _(1,60) :0,00	1,00
Estatura, cm	174 ± 0,07	-	173 ± 0,11	-	F _(1,60) :0,51	0,48	F _(1,60) :0,00	1,00	F _(1,60) :0,00	1,00
Massa corporal, kg	90,1 ± 4,9	89,3 ± 6,9	90,5 ± 12,9	88,5 ± 12,1	F _(1,60) :0,00	0,93	F _(1,60) :0,31	0,58	F _(1,60) :0,06	0,81
IMC, kg/m ²	29,5 ± 2,0	29,3 ± 2,4	30 ± 3,3	29,6 ± 2,8	F _(1,60) :0,58	0,45	F _(1,60) :0,33	0,57	F _(1,60) :0,02	0,88
Valores Basais Cardiovasculares										
FC _{repouso} , bpm	77 ± 7,3	69 ± 10,3 ^a	76 ± 7,2	69 ± 7,5 ^c	F _(1,60) :0,05	0,82	F _(1,60) :13	<0,001	F _(1,60) :0,02	0,89
PAS, mmHg	123 ± 10,8	119 ± 12,3	122 ± 14,7	110 ± 12,6 ^c	F _(1,60) :2,4	0,12	F _(1,60) :6,8	0,01	F _(1,60) :1,6	0,21
PAD, mmHg	80 ± 10,5	77 ± 7,9	81 ± 10,8	72 ± 8,2 ^c	F _(1,60) :0,83	0,36	F _(1,60) :6,6	0,01	F _(1,60) :1,1	0,29
PAM, mmHg	95 ± 8,0	91 ± 7,6	95 ± 10,9	85 ± 9,1 ^c	F _(1,60) :1,9	0,17	F _(1,60) :12	0,001	F _(1,60) :1,8	0,19
Valores Metabólicos										
VO _{2pico} , mL.kg ⁻¹ .min ⁻¹	29,4 ± 4,2	40,9 ± 2,1 ^a	28 ± 3,3	38,5 ± 2,4 ^c	F _(1,60) :5,7	0,02	F _(1,60) :199	<0,001	F _(1,60) :0,42	0,52
Colesterol Total, mg dl ⁻¹	206 ± 39,4	197 ± 45,1	204 ± 34,9	191 ± 34,3	F _(1,60) :0,18	0,67	F _(1,60) :1,25	0,27	F _(1,60) :0,03	0,85
HDL, mg dl ⁻¹	52,9 ± 16,5	58,1 ± 17,1	41,8 ± 8,2 ^a	43,9 ± 12,1	F _(1,60) :13	<0,001	F _(1,60) :1,11	0,30	F _(1,60) :0,19	0,66
LDL, mg dl ⁻¹	139 ± 45,2	127 ± 42,2	133 ± 34,6	121 ± 26,8 ^c	F _(1,60) :0,46	0,5	F _(1,60) :1,51	0,22	F _(1,60) :0,0	0,99
Triglicérides, mg dl ⁻¹	135 ± 49,7	118 ± 76,6	152 ± 81,6	133 ± 72	F _(1,60) :0,81	0,37	F _(1,60) :1,02	0,32	F _(1,60) :0,0	0,98
Glicose, mg dl ⁻¹	94,7 ± 16,8	91,2 ± 15	114,8 ± 39,4 ^a	95,7 ± 14,2 ^c	F _(1,60) :4,3	0,04	F _(1,60) :3,6	0,06	F _(1,60) :1,7	0,19

Os valores são apresentados como a média ± DP: desvio padrão. BMI: índice de massa corporal; bpm: batimentos por minuto; DF: graus de liberdade; F: fator; FC: frequência cardíaca; HDL: lipoproteínas de alta densidade; IMC: índice de massa corporal; kg: quilograma; mL.kg-1.min-1: mililitros por minuto por quilo; LDL: lipoproteínas de baixa densidade; m: metro; mg dl-1: milligram por decilitro; PAD: pressão arterial diastólica; PAM: pressão arterial média; PAS: pressão arterial sistólica; VO_{2pico}: volume de oxigênio consumido no pico do exercício. ^a P<0.05 vs. Grupo normotenso não treinado; ^c Grupo hipertenso não treinado.

A Tabela 2 mostra a VFC, a VPA sistólica e o SBR para todos os grupos. A análise da VFC, antes do treinamento físico, mostrou menor variância, redução das oscilações LF e HF em valores absolutos e normalizados, exceto o LF un, e maiores valores da razão LF/HF, para o grupo hipertenso, quando comparado ao grupo normotenso (Figura 1). Além disso, o grupo hipertenso apresentou menores valores de SBR (Figura 2). No entanto, não houve diferenças entre o grupo normotenso e o grupo hipertenso para a VPA sistólica (Figura 3). Após o treinamento físico aeróbio, não houve alterações significativas nos parâmetros autonômicos para o grupo normotenso. Por outro lado, o grupo hipertenso apresentou aumento na variância total e nas oscilações do HF em unidades absolutas e normalizadas. Além disso, o grupo hipertenso apresentou redução nas oscilações de LF em unidades normalizadas (Figura 1) e na razão LF/HF. Ademais, o grupo hipertenso apresentou aumento nos valores de SBR após o treinamento físico aeróbio.

Tabela 2 - Valores de variabilidade da frequência cardíaca, variabilidade da pressão arterial sistólica e sensibilidade barorreflexa espontânea obtidos em voluntários normotensos e voluntários com histórico de hipertensão tratados com Losartan.

	Normotenso		Hipertenso		Fator Hipertensão		Fator Treinamento		Interação	
	Não treinado	Treinado	Não treinado	Treinado	F _(DF)	P	F _(DF)	P	F _(DF)	P
Variabilidade do iRR										
iRR	788 ± 126	868 ± 88 ^a	800 ± 139	870 ± 129 ^c	F _(1,57) :0,05	0,82	F _(1,57) :5,7	0,02	F _(1,57) :0,03	0,86
Variância, ms ²	2343 ± 1575	2058 ± 1068	848 ± 587 ^a	1343 ± 757 ^c	F _(1,57) :17	<0,001	F _(1,57) :0,15	0,7	F _(1,57) :2,13	0,15
LF, ms ²	948 ± 841	761 ± 620	304 ± 230 ^a	353 ± 221	F _(1,57) :15	<0,001	F _(1,57) :0,26	0,61	F _(1,57) :0,74	0,39
LF, un	60 ± 14	58 ± 14,8	71 ± 12,2 ^a	64 ± 12,8 ^c	F _(1,57) :5,5	0,02	F _(1,57) :1,4	0,23	F _(1,57) :0,59	0,44
HF, ms ²	574 ± 449	534 ± 356	121 ± 96 ^a	216 ± 174 ^c	F _(1,57) :26	<0,001	F _(1,57) :0,13	0,72	F _(1,57) :0,78	0,38
HF, un	40 ± 14	41 ± 14,8	29 ± 12,1 ^a	36 ± 12,9 ^c	F _(1,57) :5,5	0,02	F _(1,57) :1,4	0,24	F _(1,57) :0,59	0,44
Razão LF/HF	1,70 ± 0,89	1,63 ± 0,73	3,38 ± 2,0 ^a	2,02 ± 2,27 ^c	F _(1,57) :5,9	0,02	F _(1,57) :2,8	0,1	F _(1,57) :2,26	0,14
SBR espontânea										
BEI	0,63 ± 0,12	0,71 ± 0,15	0,40 ± 0,19 ^a	0,45 ± 0,18	F _(1,60) :35	<0,001	F _(1,60) :2,4	0,12	F _(1,60) :0,15	0,7
nº de rampas	77 ± 20,6	81 ± 31,2	70 ± 46,4	59 ± 40,3	F _(1,60) :2,5	0,12	F _(1,60) :0,15	0,7	F _(1,60) :0,69	0,41
Ganho, ms/mmHg	12,9 ± 6,2	12,4 ± 5,3	5,5 ± 2,4 ^a	8,0 ± 2,9 ^c	F _(1,60) :27	<0,001	F _(1,60) :0,71	0,4	F _(1,60) :1,8	0,18
Ganho down, ms/mmHg	12,8 ± 5,9	12,3 ± 5,0	5,7 ± 2,4 ^a	8,1 ± 2,9 ^c	F _(1,60) :28	<0,001	F _(1,60) :0,79	0,38	F _(1,60) :1,9	0,17
Ganho up, ms/mmHg	12,9 ± 6,6	12,5 ± 5,8	5,4 ± 2,5 ^a	7,9 ± 2,9 ^c	F _(1,60) :25	<0,001	F _(1,60) :0,66	0,42	F _(1,60) :1,5	0,23
Variabilidade da PAS										
Variância, mmHg ²	24 ± 13,2	26 ± 15,8	29 ± 22,2	27 ± 24,2	F _(1,60) :0,46	0,5	F _(1,60) :0,00	0,96	F _(1,60) :0,2	0,66
LF, mmHg ²	9,2 ± 5,5	9,5 ± 5,5	8,8 ± 6,9	7,8 ± 6,8	F _(1,60) :0,48	0,49	F _(1,60) :0,05	0,82	F _(1,60) :0,17	0,68

Os valores são apresentados como a média ± DP: desvio padrão. BEI: índice de efetividade barorreflexa; DF: graus de liberdade; F: fator; HF: alta frequência; iRR: intervalo entre as ondas R; LF: baixa frequência; mmHg²: milímetros de mercúrio; ms²: milissegundo; un: unidades normalizadas. ^a P<0.05 vs. Grupo normotenso não treinado; ^c Grupo hipertenso não treinado.

Variabilidade da Frequência Cardíaca

Figura 2 - Modulação autonômica da VFC em repouso na posição supina. Os valores são apresentados como a média $\pm$ DP: desvio padrão. HF: alta frequência; LF: baixa frequência; ms²: milissegundo; un: unidades normalizadas. ^a P<0.05 vs. grupo normotenso não treinado; ^c Grupo hipertenso não treinado.

Figura 3 - Sensibilidade barorreflexa espontânea de repouso na posição supina. Os valores são apresentados como a média $\pm$ DP: desvio padrão. BEI: índice de efetividade barorreflexa. ^a $P < 0.05$ vs. Grupo normotenso não treinado; ^c Grupo hipertenso não treinado.

Figura 4 - Modulação autonômica da VPA sistólica em repouso na posição supina. Os valores são apresentados como a média $\pm$ DP: desvio padrão. LF: baixa frequência; mmHg²: milímetros de mercúrio.

DISCUSSÃO DO ESTUDO 1: O Losartan reduz a pressão arterial, mas tem pouco efeito sobre os parâmetros autonômicos cardíacos em homens hipertensos - a importância do treinamento físico

DISCUSSÃO

Estudos clínicos e experimentais têm demonstrado que em situações fisiopatológicas como na insuficiência cardíaca, hipertensão arterial, diabetes, obesidade, entre outras, a modulação autonômica cardíaca apresenta-se alterada (FIGUEROA et al., 2007; FLORAS, 2009). Em particular, pacientes hipertensos apresentam comprometimento da VFC, associado a um rearranjo autonômico cardíaco, caracterizado principalmente por hiperatividade simpática (GUZZETTI et al., 1988; HUIKURI et al., 1996). Essa hiperatividade parece estar relacionada, entre outras causas, à redução da sensibilidade do barorreflexo, resultando em estímulo excitatório crônico no tônus simpático (KARA et al., 2003). A fim de reduzir os níveis de PA em pacientes com HAS, medicamentos anti-hipertensivos são frequentemente prescritos (American College of Cardiology / American Heart Association on Clinical Practice Guidelines, 2017). Nesse caso, a prescrição farmacológica de bloqueadores do receptor AT1 é comum. Esses medicamentos anti-hipertensivos são conhecidos por melhorar o equilíbrio simpatovagal e aumentar a SBR (GUASTI et al., 2001; BEZERRA et al., 2001). Alguns autores sugerem que essa melhora no controle autonômico cardiovascular se deva à redução do efeito trófico da angiotensina II, nos núcleos centrais do controle cardiovascular, resultando em menor secreção de catecolaminas e, conseqüentemente, redução da influência simpática cardíaca (GAO et al., 2007).

No entanto, no presente estudo, embora os voluntários com história de hipertensão, e tratados com Losartan, apresentassem níveis pressóricos semelhantes, eles apresentaram valores de VFC e SBR mais baixos, quando comparados aos voluntários normotensos. Isso indica que, embora a terapia farmacológica tenha diminuído os valores da PA, semelhantes aos níveis observados no grupo normotenso, não promoveu o retorno dos parâmetros autonômicos cardíacos aos valores considerados normais. Essa observação é intrigante, pois confirma a complexidade da relação entre a regulação autonômica cardiovascular, a HAS e o sistema renina-angiotensina aldosterona que participa desse processo.

Portanto, de acordo com nossos achados, a redução da PA, atingindo valores considerados normais, não é garantia de retorno aos valores da modulação autonômica cardíaca semelhantes aos observados no grupo normotenso. A causa para isso é incerta e mostra uma baixa capacidade do Losartan de promover efeitos no controle autonômico cardíaco, independente da PA, conforme demonstrado por outros autores, porém em animais experimentais (AZEVEDO et al., 2003). Outro ponto importante está associado às alterações morfofuncionais cardíacas promovidas em longo prazo, durante a evolução da HAS nesses

voluntários, embora todos tivessem PA controlada por mais de 6 meses através do tratamento com Losartan, incluindo alguns com PA mais normalizada há 18 meses. Outra consideração são as diferenças entre os grupos. Os níveis de glicose de jejum e HDL foram significativamente maiores no grupo hipertenso. Nesse caso, após o treinamento físico, a glicemia de jejum voltou a valores próximos aos do grupo normotenso, porém os níveis séricos de HDL permaneceram elevados, mostrando que não seriam suficientes para promover alterações na modulação autonômica cardíaca dessa magnitude. É importante notar que achados semelhantes foram relatados em estudos com animais (MAIDA et al., 2017) que mostraram que o tratamento crônico de ratos espontaneamente hipertensos (SHR) com Losartan, não modificou os parâmetros de modulação autonômica cardíaca, quando comparado aos SHR não tratados, apesar da redução significativa da PA. A causa desse achado também é incerta. No entanto, o mesmo estudo mostrou que o bloqueio da enzima conversora de angiotensina II com Maleato de Enalapril apresentou adaptações cardíacas autonômicas mais promissoras, quando comparado ao Losartan.

Existem diversos estudos demonstrando os efeitos hemodinâmicos do exercício aeróbio em pacientes com HAS, porém, estes são incipientes quanto aos efeitos do exercício no controle autonômico cardiovascular, principalmente quando a terapia com exercícios está associada ao tratamento farmacológico. Nesse caso, a prescrição de exercícios aeróbicos tem sido muito incentivada na prática clínica para o tratamento e controle da HAS, tanto como terapia única e / ou inicial antes de uma possível terapia farmacológica, ou associada a uma abordagem farmacológica (American College of Cardiology / American Heart Association on Clinical Practice Guidelines, 2017).

No presente estudo, o treinamento físico aeróbio não promoveu nenhuma modificação na modulação autonômica cardiovascular avaliada no grupo normotenso, corroborando estudos recentes (BEZERRA et al., 2001; FACIOLI et al., 2018). No entanto, embora o treinamento físico aeróbio associado ao Losartan não tenha restaurado os valores da modulação autonômica cardiovascular de indivíduos hipertensos aos valores obtidos no grupo normotenso, ele sugere modificações benéficas na regulação autonômica da VFC, além de melhorar a aptidão cardiorrespiratória (HIGASHI et al., 1999; KRAMER et al., 2000; ICHIYAMA et al., 2002; FELIX; MICHELINI, 2007). Em relação ao incremento no ganho da SBR, nossa hipótese é que diferentes locais do arco reflexo podem estar envolvidos. Tem sido sugerido que o exercício físico aeróbio promove um aumento na sensibilidade do nervo depressor aórtico e uma melhora na complacência vascular (BRUM et al., 2000). Isso resultaria em aumento da ativação de

barorreceptores (MONAHAN et al., 2001). Sugere-se também que a redução do estresse oxidativo e a melhora da vasodilatação aconteçam pelo aumento da biodisponibilidade do NO (HIGASHI et al., 1999; AMARAL et al., 2000; BERTAGNOLLI et al., 2006). Além disso, o exercício físico aeróbio também parece promover adaptações envolvendo os mecanismos centrais de controle do barorreflexo, ao reduzir a ativação central do sistema renina-angiotensina (FELIX; MICHELINI, 2007).

Além disso, nossos resultados indicam a importância do treinamento físico aeróbio para fins terapêuticos e preventivos no tratamento da hipertensão, por promover pequenas, mas importantes alterações nos ajustes autonômicos cardíacos (CARTER et al., 2003).

ESTUDO 2: O treinamento físico aeróbio é fundamental para a regulação dos parâmetros autonômicos cardíacos em hipertensos submetidos a tratamento crônico com Inibidores do Sistema Renina-Angiotensina

RESULTADOS

Os valores da PA e FC estão apresentados na Tabela 3. O grupo controle apresentou menores valores da FC e maiores valores da PA em relação aos grupos Losartan e Enalapril. Após o treinamento físico aeróbio de 16 semanas todos os grupos apresentaram valores semelhantes, caracterizados pela redução da FC basal e PA.

As características antropométricas, aptidão cardiorrespiratória e os parâmetros sanguíneos avaliados estão apresentados na Tabela 4. Os resultados mostram que não houve diferenças entre os grupos estudados em relação às características antropométricas, antes e após o treinamento físico aeróbio. O VO_{2peak} apresentou semelhanças entre os grupos, mesmo após o aumento obtido pelo treinamento físico aeróbio. Quanto aos exames sanguíneos, os grupos apresentaram valores semelhantes em quase todos os parâmetros avaliados, antes e após o treinamento físico. Somente o colesterol total apresentou valores significativamente menores após o treinamento físico aeróbio.

Tabela 3 - Parâmetros hemodinâmicos basais de todos os grupos, antes e após o treinamento físico aeróbio de 16 semanas.

	Não treinado			Treinado			Fator Droga	Fator Treinamento	Interação
	Controle	Losartan	Enalapril	Controle	Losartan	Enalapril	<i>P</i>	<i>P</i>	<i>P</i>
Parâmetros hemodinâmicos									
FC _{repouso} , bpm	69 ± 4,9	74 ± 7,5 ^a	76 ± 9,2 ^a	66 ± 6,4 ^a	69 ± 7,9 ^b	71 ± 8,6 ^c	0,011	0,004	0,687
PAS, mmHg	140 ± 7,3	123 ± 16 ^a	121 ± 12 ^a	115 ± 13 ^a	112 ± 14 ^b	113 ± 9,4 ^c	0,002	<0,001	0,011
PAD, mmHg	96 ± 5,0	82 ± 11 ^a	80 ± 6,7 ^a	76 ± 9,7 ^a	74 ± 9,5 ^b	74 ± 5,6 ^c	<0,001	<0,001	0,002
PAM, mmHg	114 ± 4,2	99 ± 12 ^a	96 ± 8,1 ^a	89 ± 10 ^a	89 ± 11 ^b	90 ± 6,2 ^c	<0,001	<0,001	<0,001

Os valores são apresentados como a média ± DP: desvio padrão. bpm: batimentos por minuto; FC: frequência cardíaca; PAM: pressão arterial media; mmHg: milímetros de mercúrio; PAD: pressão arterial diastólica; PAS: pressão arterial sistólica. ^a P ≤ 0.05 vs. Controle não treinado; ^b Losartan não treinado; ^c Enalapril não treinado.

Tabela 4 - Parâmetros antropométricos e metabólicos de todos os grupos estudados, antes e após o treinamento físico aeróbio de 16 semanas.

	Não treinado			Treinado			Fator Droga	Fatora Treinamento	Interação
	Controle	Losartan	Enalapril	Controle	Losartan	Enalapril	<i>P</i>	<i>P</i>	<i>P</i>
Parâmetros Antropométricos									
Idade, anos	45 ± 4.4	48.1 ± 8.0	47.8 ± 7.6	-	-	-	0.139	1.000	1.000
Estatura, m	1.76 ± 0.05	1.74 ± 0.09	1.73 ± 0.07	-	-	-	0.35	0.99	1.000
Massa corporal, kg	93.5 ± 14	97.4 ± 18	99.1 ± 25	92.4 ± 14	96.0 ± 18	98.3 ± 25	0.489	0.772	0.998
IMC, kg/m ²	30.1 ± 3.7	32.1 ± 4.4	32.5 ± 6.3	29.8 ± 3.6	31.7 ± 4.4	32.3 ± 7.0	0.115	0.717	0.995
Parâmetros Metabólicos									
VO _{2pico} , mL.kg ⁻¹ .min ⁻¹	23.9 ± 5.3	23.4 ± 4.3	21.9 ± 4.0	31.3 ± 6.5 ^a	30.22 ± 6.3 ^b	28.5 ± 3.9 ^c	0.155	<0.001	0.958
Colesterol Total, mg dl ⁻¹	222 ± 38	206 ± 42	203 ± 30	200 ± 24 ^a	194 ± 41 ^b	195 ± 29 ^c	0.315	0.04	0.68
HDL, mg dl ⁻¹	45.8 ± 9.5	40.3 ± 8.3	39.2 ± 8.7	46.3 ± 6.5	43.1 ± 11	43.7 ± 8.1	0.06	0.14	0.66
LDL, mg dl ⁻¹	148 ± 31	133 ± 34	134 ± 28	136 ± 22	122 ± 28	138 ± 32	0.106	0.24	0.48
Triglicérides, mg dl ⁻¹	143 ± 39	186 ± 189	164 ± 73	106 ± 47	166 ± 176	156 ± 60	0.2	0.37	0.89
Glicose, mg dl ⁻¹	96 ± 12	112 ± 35	104 ± 25	96 ± 11	94 ± 13	99 ± 23	0.37	0.07	0.19

Os valores são apresentados como a média ± DP: desvio padrão. BMI: índice de massa corporal; HDL: lipoproteínas de alta densidade; kg: quilograma; mL.kg-1.min-1: mililitros por minuto por quilo; LDL: lipoproteínas de baixa densidade; m: metro; mg dl-1: milligram por decilitro; VO_{2pico}: volume de oxigênio consumido no pico do exercício. ^a P ≤ 0.05 versus Controle não treinado; ^b Losartan não treinado; ^c Enalapril não treinado; ^d Controle treinado.

A Figura 4 e a Tabela 5 mostram os parâmetros da VFC obtidos na posição supina, antes e após o período de treinamento físico aeróbico. Os resultados mostram que o grupo tratado com Losartan apresentou menores valores absolutos nas oscilações de HF em relação ao grupo Controle. Após as 16 semanas de treinamento físico aeróbico, os grupos Controle e Enalapril apresentaram aumentos na variância total e nas oscilações de LF e HF em valores absolutos, enquanto o grupo Losartan somente apresentou aumentos na variância total e nas oscilações de HF em valores absolutos.

A Figura 4 e a Tabela 6 mostram os parâmetros da VFC obtidos após o tilt test, antes e após o treinamento físico aeróbico. Os grupos Controle e Enalapril apresentaram aumento nas oscilações de LF em valores normalizados e redução nas oscilações de HF em valores absolutos e normalizados em relação aos seus respectivos grupos na posição supina. No entanto, o grupo Losartan não apresentou qualquer alteração. Após o treinamento físico aeróbico, o grupo Controle apresentou aumento nas oscilações de LF em valores normalizados e redução nas oscilações de HF em valores absolutos e normalizados. Por sua vez, o grupo Losartan apresentou somente diminuição na variância total, enquanto o grupo Enalapril apresentou diminuição nas oscilações de HF em valores absolutos quando comparados com os resultados obtidos na posição supina. A comparação intergrupos dos parâmetros espectrais obtidos durante o ortostatismo, antes do treinamento físico aeróbico, mostra que o grupo Losartan apresentou redução nas oscilações de LF e aumento nas oscilações HF, ambos em valores normalizados, em relação ao grupo Controle. Além disso, o grupo Enalapril apresentou redução na variância total em relação ao grupo Controle e redução nas oscilações de HF em valores normalizados em relação ao grupo Losartan. Por sua vez, após o treinamento físico, observamos que o grupo Controle apresentou aumento na variância total e o grupo Losartan apresentou aumento nas oscilações de HF em valores absolutos, ambos em relação ao seu respectivo grupo não treinado, enquanto o grupo Enalapril apresentou aumentos na variância total, nas oscilações de HF em valores absolutos e normalizados, além de redução nas oscilações de LF em valores normalizados. Também observamos que o grupo Enalapril treinado apresentou aumento nas oscilações de HF em valores normalizados em relação ao grupo Controle treinado.

Figura 5 - Modulação autonômica da VFC em repouso na posição supine e durante o teste de inclinação. Os valores são apresentados como a média $\pm$ DP: desvio padrão. HF: alta frequência; ms: milissegundos; LF: baixa frequência; un: unidades normalizadas; PAS: pressão arterial sistólica; SBR: sensibilidade barorreflexa. ^a $P \leq 0.05$ vs Controle não treinado supino; ^b Losartan não treinado supino; ^c Enalapril não treinado supino; ^d Controle treinado supino; ^e Losartan treinado supino; ^f Enalapril treinado supino; ^{a''} Controle não treinado tilt test; ^{b''} Losartan não treinado tilt test; ^{c''} Enalapril não treinado tilt test; ^{d''} Controle treinado tilt test.

A Tabela 5 mostra os parâmetros da VPA e da SBR em todos os grupos, obtidos na posição supina, antes e após o período de treinamento físico aeróbio. Os resultados da VPA mostram diferença intergrupos após o treinamento físico aeróbio, em que o grupo Enalapril apresentou aumento na variância em relação ao grupo Losartan. Por sua vez, os resultados da SBR mostram que todos os grupos apresentaram respostas semelhantes antes do treinamento físico aeróbio. Após as 16 semanas de treinamento físico aeróbio, todos os grupos apresentaram aumento na SBR, caracterizado pelo aumento do ganho total para as respostas bradicárdicas (UP) e taquicárdicas (Down) em relação aos seus respectivos valores obtidos antes do treinamento físico aeróbio. Além disso, o grupo Losartan apresentou redução no índice de efetividade barorreflexa (BEI) e número de rampas em relação ao grupo Controle, enquanto o grupo Enalapril apresentou redução apenas no BEI quando comparado ao grupo Controle.

A Tabela 6 também mostra os parâmetros da VPA e SBR em todos os grupos, porém obtidos após o tilt test, antes e após o treinamento físico aeróbio. Os resultados da VPA mostram diferença intergrupos antes do treinamento físico aeróbio, em que o grupo Enalapril apresentou diminuição na variância em relação ao grupo Controle. Por sua vez, os resultados da SBR mostram que o grupo Enalapril apresentou redução no BEI e número de rampas em relação ao grupo Controle, enquanto o grupo Losartan apresentou redução apenas no número de rampas quando comparado ao grupo Controle. Após o treinamento físico aeróbio, o número de rampas permaneceu reduzido nos grupos Losartan e Enalapril quando comparados ao grupo Controle. Por sua vez, não foram observadas diferenças antes e após o treinamento físico aeróbio em nenhum dos parâmetros da SBR analisados durante o tilt test.

Tabela 5 - Valores de variabilidade da frequência cardíaca, variabilidade da pressão arterial sistólica e sensibilidade barorreflexa espontânea obtidos em todos os grupos, antes e após o treinamento físico aeróbio de 16 semanas.

	Não treinado			Treinado			Fator Droga	Fator Treinamento	Interação
	Controle	Losartan	Enalapril	Controle	Losartan	Enalapril	<i>P</i>	<i>P</i>	<i>P</i>
Variabilidade do iRR									
Variância, ms ²	1106 ± 380	847 ± 534	824 ± 581	1330 ± 617 ^a	1349 ± 679 ^b	1434 ± 1097 ^c	0,75	0,001	0,5
LF, ms ²	329 ± 152	306 ± 221	267 ± 211	422 ± 250 ^a	356 ± 212	534 ± 329 ^c	0,7	0,017	0,42
LF, un	60 ± 9,8	67 ± 17	63 ± 19	57 ± 17	62 ± 17	58 ± 12	0,26	0,14	0,96
HF, ms ²	225 ± 151	136 ± 101 ^a	174 ± 154	309 ± 199 ^a	230 ± 164 ^b	447 ± 357 ^c	0,041	0,001	0,32
HF, un	40 ± 9,8	33 ± 17	37 ± 19	43 ± 17	38 ± 17	42 ± 12	0,26	0,14	0,96
Ratio LF/HF	1,65 ± 0,6	3,16 ± 2,6 ^a	2,44 ± 1,8	1,8 ± 1,4	2,47 ± 2,4	1,75 ± 1,3	0,049	0,27	0,58
SBR espontânea									
BEI	0,55 ± 0,13	0,45 ± 0,18	0,48 ± 0,18	0,64 ± 0,11	0,48 ± 0,17 ^d	0,49 ± 0,18 ^d	0,002	0,19	0,61
nº de rampas	86 ± 37	70 ± 43	82 ± 37	96 ± 47	61 ± 39 ^d	76 ± 30	0,025	0,79	0,54
Ganho, ms/mmHg	6,7 ± 3,3	6,43 ± 2,6	7,0 ± 5,3	8,46 ± 4,6 ^a	8,4 ± 3,0 ^b	9,27 ± 5,4 ^c	0,73	0,013	0,97
Ganho down, ms/mmHg	6,95 ± 3,3	6,57 ± 2,5	7,2 ± 5,5	9,05 ± 5,1 ^a	8,52 ± 2,9 ^b	9,0 ± 5,4	0,83	0,02	0,99
Ganho up, ms/mmHg	6,31 ± 3,3	6,34 ± 2,8	6,83 ± 4,7	7,96 ± 4,2 ^a	8,29 ± 3,1 ^b	9,41 ± 5,5 ^c	0,56	0,009	0,88
Variabilidade da PAS									
Variância, mmHg ²	24,5 ± 8,3	22 ± 8,2	27 ± 10	25 ± 11	21 ± 7,4	30 ± 9,5 ^e	0,004	0,66	0,58
LF, mmHg ²	8,8 ± 3,8	7,3 ± 3,3	6,9 ± 2,8	6,7 ± 2,7	6,7 ± 3,5	8,2 ± 3,5	0,59	0,47	0,12

Os valores são apresentados como a média ± DP: desvio padrão. BEI: índice de efetividade barorreflexa; HF: alta frequência; ms: milissegundos; LF: baixa frequência; mmHg: milímetros de mercúrio; PAS: pressão arterial sistólica; SBR: sensibilidade barorreflexa; un: unidades normalizadas. ^a P ≤ 0.05 vs Controle não treinado; ^b Losartan não treinado; ^c Enalapril não treinado; ^d Controle treinado; ^e Losartan treinado.

Tabela 6 - Valores de variabilidade da frequência cardíaca, variabilidade da pressão arterial sistólica e sensibilidade barorreflexa espontânea obtidos após o teste de inclinação, antes e após o treinamento físico aeróbio de 16 semanas.

	Não treinado			Treinado			Fator Droga	Fator Treinamento	Interação
	Controle	Losartan	Enalapril	Controle	Losartan	Enalapril	<i>P</i>	<i>P</i>	<i>P</i>
Variabilidade do iRR									
Variância, ms ²	1054 ± 616	804 ± 422	587 ± 520 ^a	1212 ± 707 ^a	978 ± 625	1104 ± 724 ^c	0,034	0,003	0,26
LF, ms ²	392 ± 256	277 ± 166	222 ± 190	342 ± 244	331 ± 212	366 ± 217	0,33	0,24	0,19
LF, un	81 ± 9,2	70 ± 19 ^a	79 ± 12	76 ± 13	69 ± 18	65 ± 16 ^c	0,045	0,031	0,23
HF, ms ²	94 ± 96	111 ± 85	63 ± 83	128 ± 164	185 ± 253 ^b	212 ± 168 ^c	0,59	0,006	0,32
HF, un	19 ± 9,2	30 ± 19 ^a	21 ± 12 ^b	24 ± 13	31 ± 18	35 ± 16 ^{c d}	0,045	0,031	0,23
Ratio LF/HF	5,14 ± 2,2	5,26 ± 6,3	7,76 ± 13	4,35 ± 2,7	4,11 ± 4,9	3,6 ± 5,4	0,79	0,12	0,53
SBR espontânea									
BEI	0,44 ± 0,14	0,39 ± 0,19	0,31 ± 0,19 ^a	0,5 ± 0,19	0,41 ± 0,18	0,36 ± 0,17 ^d	0,015	0,23	0,9
nº de rampas	81 ± 34	65 ± 33 ^a	56 ± 39 ^a	92 ± 34	63 ± 37 ^d	64 ± 38 ^d	0,006	0,42	0,66
Ganho, ms/mmHg	4,67 ± 2,0	5,6 ± 2,8	4,72 ± 3,0	5,69 ± 3,4	5,72 ± 2,2	6,17 ± 3,5	0,77	0,12	0,58
Ganho down, ms/mmHg	4,98 ± 2,1	5,33 ± 2,2	4,84 ± 2,8	6,23 ± 3,7	6,03 ± 2,2	6,03 ± 3,5	0,93	0,057	0,89
Ganho up, ms/mmHg	4,21 ± 1,9	5,76 ± 3,6	4,55 ± 3,2	4,9 ± 3,4	5,38 ± 2,4	6,29 ± 3,6	0,35	0,26	0,34
Variabilidade da PAS									
Variância, mmHg ²	47 ± 23	34 ± 19	33 ± 15 ^a	35 ± 16	27 ± 15	32 ± 14	0,029	0,059	0,44
LF, mmHg ²	21 ± 14	17 ± 10	14 ± 10	16 ± 11	14 ± 10	12 ± 8,5	0,19	0,13	0,85

Os valores são apresentados como a média ± DP: desvio padrão. BEI: índice de efetividade barorreflexa; HF: alta frequência; ms: milissegundos; LF: baixa frequência; mmHg: milímetros de mercúrio; PAS: pressão arterial sistólica; SBR: sensibilidade barorreflexa; un: unidades normalizadas. ^a P ≤ 0,05 vs Controle pré-treinamento; ^b Losartan pré-treinamento; ^c Enalapril pré-treinamento; ^d Controle pós-treinamento

DISCUSSÃO DO ESTUDO 2: O treinamento físico aeróbio é fundamental para a regulação dos parâmetros autonômicos cardíacos em hipertensos submetidos a tratamento crônico com Inibidores do Sistema Renina-Angiotensina

DISCUSSÃO

Os índices de VFC e o ganho da SBR refletem a capacidade do sistema cardiovascular de se reorganizar mediante às variações nas demandas do meio interno. Nesse caso, esses parâmetros autonômicos são reconhecidos como importantes preditores de morbi-mortalidade (PRAKASH et al., 2005; DOĞRU et al., 2010; CELOVSKÁ et al., 2010; OKADA et al., 2012). Neste estudo os resultados indicaram que o treinamento físico aeróbio é uma ferramenta terapêutica que exerce em pacientes hipertensos, entre outros benefícios, um papel fundamental sobre o sistema nervoso autonômico, contribuindo de forma inequívoca na regulação dos parâmetros cardiovasculares, independentemente do tratamento farmacológico.

Essa afirmação tem como fundamento nossos achados referentes ao tratamento com os inibidores do sistema renina angiotensina (SRA). Nesse caso, o tratamento em longo prazo com losartan e enalapril não foi acompanhado de ajustes autonômicos cardiovasculares que caracterizassem uma significativa recuperação do controle autonômico cardiovascular, embora mantivessem a PA em valores considerados normais. De fato, quando comparamos com os voluntários hipertensos não tratados, os resultados sugerem que os tratamentos farmacológicos com inibidores do SRA em longo prazo parecem promover uma redução da modulação autonômica da VFC, atenuando a intensidade da variação de cada componente autonômico, inclusive na resposta ao tilt test. Em alguns parâmetros, como nas oscilações de HF da VFC, o grupo tratado com losartan apresentou valores mais baixos em comparação com o grupo de hipertensos não tratados. E mais, quando esse grupo foi submetido ao tilt test, os parâmetros autonômicos avaliados não diferiram da posição supina em unidades absolutas, o que não é comum. Isso sugere que além da ausência de efeitos positivos autonômicos cardiovasculares, o tratamento com losartan parece diminuir a eficácia autonômica regulatória. Do mesmo modo, o tratamento somente com maleto de Enalapril não resultou em grandes benefícios autonômicos, mas parece que há alguma vantagem do Enalapril sobre o Losartan. A causa dessas observações é incerta. No entanto, é importante levar em consideração os mecanismos de ação desses dois anti-hipertensivos. Enquanto o enalapril reduz a formação de angiotensina II por meio da inibição da enzima conversora da angiotensina (ECA), também contribui para a redução da degradação de bradicinina. A maior biodisponibilidade de bradicinina promove a maior formação de óxido nítrico (NO) e prostaglandinas vasodilatadoras, reduzindo ainda mais a PA e promovendo efeitos nos leitos vasculares, coração e rins (ONDETTI; RUBIN; CUSHMAN, 1977; FERRARI et al., 2009; VIJAYARAGHAVAN; DEEDWANIA, 2011; IMRE, 2012). Porém, esse aumento na concentração de bradicinina também parece ser

responsável por uma maior ativação do reflexo aferente simpático cardíaco, resultando em atenuação da modulação autonômica cardiovascular (KOBAYASHI et al., 2010). Por sua vez, o Losartan que tem como efeito o bloqueio de receptores AT₁, reduzindo de forma eficiente a ação da angiotensina II, foi apontado pela literatura que está relacionado com um importante fator que interfere no efeito trófico da angiotensina II sobre a modulação autonômica simpática (GOTTLIEB et al., 1993; DIMITROVA et al., 1998; OIGMAN, 1998; CULMAN et al., 1999; FEITOSA, 2000; RIBEIRO, 2007; BONNER et al., 2009; INABA et al., 2011).

Sendo assim, o bloqueio de receptores AT₁ parece resultar em efeitos autonômicos cardíacos um pouco diferentes do enalapril. Estudo experimental com ratos espontaneamente hipertensos (SHR) e tratados com losartan ou placebo de enalapril, mostrou que ambos reduziam a PA, porém não promoviam qualquer alteração na modulação autonômica cardíaca. Em relação à SBR, somente o grupo tratado com enalapril apresentava aumento no ganho. Quando esses animais foram treinados, foram observadas melhores respostas autonômicas cardíacas, e a associação do treinamento físico aeróbico com enalapril resultou em maiores ganhos quando comparados com a associação ao losartan. Os autores apontaram que essas diferenças envolveriam dois aspectos; o primeiro relacionado à maior diminuição dos níveis de angiotensina II; e o segundo relacionado à melhora da função endotelial. No primeiro caso, apontaram que um dos efeitos do treinamento aeróbico era interferir nas vias da Elastase-2 e da Quimase, que são formas alternativas de formação da angiotensina II, mas não dependem da enzima conversora da angiotensina (MAIDA et al., 2017). Essa ação diminuiria ainda mais a concentração de angiotensina II, inclusive no sistema nervoso central, potencializando os efeitos positivos causados pelo enalapril. De fato, outros estudos mostraram um aumento da Elastase-2 nas artérias, pulmões e coração de SHR (SANTOS et al., 2003; BECARI et al., 2011), bem como uma maior concentração dos níveis de mRNA para quimaseína nesses animais quando comparados com ratos normotensos (KIRIMURA et al., 2005). Além disso, as vias vasculares e cardíacas Elastase-2 e Quimase tornam-se potencialmente ativadas em SHR tratados com enalapril devido à inibição da ECA (PAULA et al., 1998; BECARI et al., 2011). No entanto, novas abordagens são necessárias para elucidar a interação entre os efeitos do treinamento físico aeróbico e esses mecanismos. Por outro lado, na segunda hipótese foi proposto uma relação com a recuperação da função endotelial, que responde com maior produção de NO e outros fatores dilatadores. Esse efeito pode ser causado tanto pela redução da angiotensina II, quanto pelo aumento da concentração de bradicinina, ambas ações são resultantes do

treinamento físico aeróbio, através do maior estresse de cisalhamento vascular (SHEN et al., 1995; VANHOUTTE et al., 2009; DUNCKER; BACHE, 2008). Nessa condição, o NO parece ter ação efetiva na redução da participação simpática e no aumento da SBR (SOUZA et al., 2001; ELAYAN et al., 2002).

De fato, nosso estudo mostra a importância do treinamento físico aeróbio o qual demonstrou-se fundamental no tratamento do paciente hipertenso. Sabemos que seus efeitos terapêuticos são amplos e sistêmicos (CORNELISSEN; FAGARD, 2005; LATERZA et al., 2007; MIZUNO et al., 2008). Mais especificamente sobre o sistema cardiovascular, os benefícios relacionados às adaptações morfológicas e funcionais cardíacas são relevantes, tornando esse coração mais eficiente e menos dependente da influência autonômica simpática, principalmente durante o repouso e atividades da vida diária (CARTER et al., 2003; COLLIER et al., 2009; COZZA et al., 2012). Também são observados ganhos na SBR que é resultado de adaptações no arco reflexo autonômico envolvendo, inclusive, núcleos neurais centrais de controle cardiovascular, resultando em uma regulação cardíaca mais eficiente, caracterizada por um rearranjo autonômico mais equilibrado. Esse rearranjo autonômico pode ser evidenciado através do aumento da VFC e da SBR, resultando em maior capacidade adaptativa durante as demandas fisiológicas (KRAMER et al., 2000; ZHENG et al., 2005; ABREU et al., 2009; MICHELINI; STERN, 2009; MASTELARI et al., 2011; BARBOSA-NETO et al., 2013; MASSON et al., 2015). Esse novo status autonômico induzido pelo treinamento físico pode contribuir com um desfecho positivo mais favorável não somente em pacientes hipertensos, mas em pacientes com diversas afecções, principalmente cardiovasculares, metabólicas e imunológicas.

Nesse sentido, por todos esses benefícios, a associação do treinamento físico aeróbio com os inibidores do SRA, principalmente com o enalapril, demonstrou ser mais vantajosa para o controle da hipertensão e para a regulação autonômica cardíaca. Sobre as diferenças encontradas entre o enalapril e losartan antes e após o treinamento físico aeróbio, é importante apontar que é um achado relevante, e precisa ser investigado, principalmente as observações obtidas durante o tilt test. O “congelamento” nos valores dos parâmetros espectrais da VFC observados ao tilt test no grupo losartan nos causou surpresa e precisa ser explicado, pois representa a principal diferença entre o tratamento com losartan e enalapril.

Portanto, nossos achados confirmam a importância do treinamento físico aeróbio como uma relevante ferramenta que deve ser utilizada no tratamento de pacientes hipertensos. Nesse caso, a associação ao tratamento farmacológico é fundamental quando se almeja além da

redução da PA, ganhos na regulação autonômica cardiovascular. Ademais, a causa das diferenças encontradas na regulação autonômica cardiovascular entre o losartan e o enalapril são incertas e precisam ser investigadas.

CONCLUSÃO

CONCLUSÃO

Em conclusão, nossos resultados indicam a importância do treinamento físico aeróbio para fins terapêuticos como uma importante ferramenta que deve ser utilizada no tratamento de pacientes hipertensos, por promover importantes alterações nos ajustes autonômicos cardíacos, uma vez que, embora os iECA e bloqueadores de receptores AT1 sejam capazes de normalizar a PA, não restauram os parâmetros autonômicos avaliados. Desta forma, a associação do treinamento físico aeróbio ao tratamento farmacológico se mostrou fundamental, não somente para a redução da PA, mas para a recuperação da regulação autonômica cardiovascular. Ademais, existem diferenças na regulação autonômica cardiovascular entre os tratamentos farmacológicos com losartan e enalapril que precisam ser melhor investigadas. Estudos futuros devem ser realizados para identificar os mecanismos envolvidos e expandir os achados do presente estudo.

REFERÊNCIAS

REFERÊNCIAS

- A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. 2017 Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults. **J Am Coll Cardiol**, 23976,2017.
- ABREU, S. B. *et al.* Role of paraventricular nucleus in exercise training-induced autonomic modulation in conscious rats. **Autonomic Neuroscience**, v. 148, p. 28-35, 2009.
- AMARAL, S. L.; ZORN, T. M. T.; MICHELINI, L. C. Exercise training normalizes wall-to-lumen ratio of the gracilis muscle arterioles and reduces pressure in spontaneously hypertensive rats. **J Hypertens**, v. 18, p. 1563-72, 2000.
- AZEVEDO, L. F. *et al.* Effects of losartan combined with exercise training in spontaneously hypertensive rats. **Braz J Med Biol Res**, v. 36, n. 11, p. 1595-603, 2003.
- BALKE B.; WARE R. W. An experimental study of physical fitness of Air Force personnel. **U S Armed Forces Med J**, v. 10, n. 6, p. 675-688, 1959.
- BALL, S. G. The sympathetic nervous system and converting enzyme inhibition. **J Cardiovasc Pharmacol**, v. 13 Suppl 3, p. S17-21, 1989.
- BARBOSA-NETO, O. *et al.* Exercise training improves cardiovascular autonomic activity and attenuates renal damage in spontaneously hypertensive rats. **J Sports Sci Med**, v. 12, n. 1, p. 52-9, 2013.
- BECARI, C.; TEIXEIRA, F. R.; OLIVEIRA, E. B.; SALGADO, M. C. O. Angiotensin-converting enzyme inhibition augments the expression of rat elastase-2, an angiotensin II-forming enzyme. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**, v. 301, n. 2, p. H565-H570, 2011.
- BERTAGNOLLI, M. *et al.* Baroreflex sensitivity improvement is associated with decreased oxidative stress in trained spontaneously hypertensive rat. **J Hypertens**, v. 24, p. 2437-43, 2006.
- BEZERRA, S. M. M. S.; SANTOS, C. M.; MOREIRA, E. D.; KRIEGER, E. M.; MICHELINI, L. C. Chronic AT1 Receptor Blockade Alters Autonomic Balance and Sympathetic Responses in Hypertension. **Hypertens**, v. 38, p. 569-75, 2001.
- BLACK, J. W.; STEPHENSON, J. S. Pharmacology of a new adrenergic beta-receptor-blocking compound (Nethalide). **Lancet**, v. 2, n. 7251, p. 311-4, 1962.
- BONNER, T. J.; MOUNTAIN, A.; ALLISON, K.; SARGENT, I.; ADEDAPO, S. Management of a complex hind foot war injury with negative pressure wound therapy: A case study. **The Foot**, v. 19, n. 3, p. 177-180, set. 2009.
- BRUM, P. C.; SILVA, G. J. J.; MOREIRA, E. D.; IDA, F.; NEGRÃO, C. E.; KRIEGER, E. M. Exercise training increases baroreceptor gain sensitivity in normal and hypertensive rats. **Hypertens Res**, v. 36, p. 1018-22, 2000.
- CARTER, J. B.; BANISTER, E. W.; BLABER, A. P. Effect of endurance exercise on autonomic control of heart rate. **Sports Med**, v. 33, n. 1, p. 33-46, 2003.

- CELOVSKÁ, D.; STASKO, J.; GONSORCÍK, J.; DUKÁT, A. The value of baroreflex sensitivity for cardiovascular risk stratification in hypertensives. **Vnitr Lek**, v. 56, n. 6, p. 607-12, 2010.
- CHOBANIAN, A. V. *et al.* Seventh Report of the Joint Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. **JAMA**, v. 289, n. 19, p. 2560-72, 2003.
- COLLIER, S. R. *et al.* Cardiac autonomic function and baroreflex changes following 4 weeks of resistance versus aerobic training in individuals with pre-hypertension. **Acta Physiol (Oxf)**, v. 195, n. 3, p. 339-48, 2009.
- CORNELISSEN, V. A.; FAGARD, R. H. Effects of endurance training on blood pressure, blood pressure-regulating mechanisms, and cardiovascular risk factors. **Hypertension**, v. 46, n. 4, p. 667- 75, 2005.
- COZZA, I. C. *et al.* Physical exercise improves cardiac autonomic modulation in hypertensive patients independently of angiotensin-converting enzyme inhibitor treatment. **Hypertens Res**, v. 35, n. 1, p. 82-87, 2012.
- CULMAN, J.; VON HEYER, C.; PIEPENBURG, B.; RASCHER, W.; UNGER, T. Effects of systemic treatment with irbesartan and Losartan on central responses to angiotensin II in conscious, normotensive rats. **Eur J Pharmacol**, v. 367, n. 2-3, p. 255-265, 1999.
- CUSHMAN, D. W.; CHEUNG, H. S.; SABO, E. F.; ONDETTI, M. A. Design of potent competitive inhibitors of angiotensin-converting enzyme. Carboxyalkanoyl and mercaptoalkanoyl amino acids. **Biochemistry**, v. 16, n. 25, p. 5484-5491, 1977.
- DIAS DA SILVA, V. J.; MONTANO, N.; SALGADO, H. C.; FAZAN JR, R. Effects of long-term angiotensin converting enzyme inhibition on cardiovascular variability in aging rats. **Auton Neurosci**, v. 124, n. 1-2, p. 49-55, 2006.
- DIMITROVA, A.; TODOROVA, M.; BIANOV, K.; HALACHEV, N.; DINEVA, S.; ELENKOVA, A. Treatment of moderate or severe arterial hypertension with Losartan. **Folia medica**, v. 40, n. 3B Suppl 3, p. 43-45, 1998.
- DOĞRU M. T.; SIMŞEK, V.; SAHIN, O.; OZER, N. Differences in autonomic activity in individuals with optimal, normal, and high-normal blood pressure levels. **Türk Kardiyol Dern Ars**, v. 38, n. 3, p. 182-188, 2010.
- DUNCKER, D. J.; BACHE, R. J. Regulation of coronary blood flow during exercise. **Physiol Rev**, v. 88, n. 3, p. 1009-1086, 2008.
- DUPREZ, D. A. Role of the renin-angiotensin-aldosterone system in vascular remodeling and inflammation: a clinical review. **J Hypertens**, v. 24, n. 6, p. 983-991, 2006.
- DUTRA, S. G. V.; PEREIRA, A. P. M.; TEZINI, G. C. S. V.; MAZON, J. H.; MARTINS-PINGE, M. C.; SOUZA, H. C. D. Cardiac autonomic modulation is determined by gender and

is independent of aerobic physical capacity in healthy subjects. **PLoS ONE**, v. 8, n. 10, e77092, 2013.

ELAYAN, H. H.; KENNEDY, B. P.; ZIEGLER, M. G. L-NAME raises systolic blood pressure in the pithed rat by a direct adrenal epinephrine releasing action. **Life Sciences**, v. 70, n. 21, p. 2481-2491, 2002.

FACIOLI, T. P. *et al.* The blood pressure variability and baroreflex sensitivity in healthy participants are not determined by sex or cardiorespiratory fitness. **Blood Press Monit**, v. 23, n. 5, p. 260-270, 2018.

FAGARD, R. H.; CORNELISSEN, V. A. Effect of exercise on blood pressure control in hypertensive patients. **Eur J Cardiovasc Prev Rehabil**, v. 14, n. 1, p. 12-17, 2007.

FEITOSA, G. S.; CARVALHO, E. N. DE. Sistema renina-angiotensina e insuficiência cardíaca: o uso dos antagonistas do receptor da angiotensina II. **Revista Brasileira de Hipertensão**. v. 7, n. 3, p. 250-254, 2000.

FELIX, J. V. C.; MICHELINI, L. C. Training-induced pressure fall in spontaneously hypertensive rats is associated with reduced angiotensinogen mRNA expression within the nucleus tractus solitarii. **Hypertens Res**, v. 50, p. 780-785, 2007.

FENG, J. *et al.* Altered heart rate variability depend on the characteristics of coronary lesions in stable angina pectoris. **Anatol J Cardiol**, v. 15, n. 16, p.496-501, 2015.

FERRARI, R.; FOX, K. Insight into the mode of action of ACE inhibition in coronary artery disease: the ultimate 'EUROPA' story. **Drugs**, v. 69, p. 265-77, 2009.

FIGUEROA, A.; BAYNARD, T.; FERNHALL, B.; CARHART, R.; KANALEY, J. A. Endurance training improves post-exercise cardiac autonomic modulation in obese women with and without type 2 diabetes. **Eur J Appl Physiol**, v. 100, p. 437-444, 2007.

FLORAS, J. S. Sympathetic nervous system activation in human heart failure: clinical implications of an updated model. **J Am Coll Cardiol**, v. 28, n. 54(5), p. 375-385, 2009.

GAINER, J. V.; MORROW, J. D.; LOVELAND, A.; KING, D. J.; BROWN, N. Effect of bradykinin-receptor blockade on the response to angiotensin-converting-enzyme inhibitor in normotensive and hypertensive subjects. **N Engl J Med**, v. 29, n. 339(18), p. 1285-1292, 1998.

GAO, L. *et al.* Cardiac sympathetic afferent stimulation augments the arterial chemoreceptor reflex in anesthetized rats. **J Appl Physiol**, v. 102, n. 1, p. 37-43, 2007.

GIBSON, G. R. Enalapril-induced cough. **Arch Intern Med**, v. 149, n. 12, p. 2701-2701, 1989.

GOODMAN; GILMAN. **As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman & Gilman**. 12. ed. São Paulo: AMGH Editora Ltda, 2012.

GOTTLIEB, S. S. *et al.* Hemodynamic and neurohormonal effects of the angiotensin II antagonist Losartan in patients with congestive heart failure. **Circulation**, v. 88, n. 4 Pt 1, p. 1602-1609, 1993.

GRASSI, G.; MARK, A.; ESLER, M. The Sympathetic Nervous System Alterations in Human Hypertension. **Circulation Research**, v. 116, n. 6, p. 976-990, 2015.

GUASTI, L. *et al.* Autonomic function and baroreflex sensitivity during angiotensin-converting enzyme inhibition or angiotensin II AT-1 receptor blockade in essential hypertensive patients. **Acta Cardiol**, v. 56, n. 289-295, 2001.

GUZZETTI, S. *et al.* Sympathetic predominance in essential hypertension: a study employing spectral analysis of heart rate variability. **J Hypertens**, v. 6, p. 711-717, 1988.

HE, J.; WHELTON, P. K. Epidemiology and prevention of hypertension. **Med Clin North Am**, v. 81, n. 5, p. 1077-1097, 1997.

Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. **Circulation**, v. 93, n. 5, p. 1043-65, 1996.

HIGASHI, Y. *et al.* Regular Aerobic Exercise Augments Endothelium- Dependent Vascular Relaxation in Normotensive as well as Hypertensive Subjects Role of Endothelium-Derived Nitric Oxide. **Circulation**, v. 100, p. 1194-1202, 1999.

HUIKURI, H. *et al.* Heart rate variability in sistemic hypertension. **Am J Cardiol**, v. 77, p. 1073-1077, 1996.

ICHIYAMA, R. M.; GILBERT, A. B.; WALDROP, T.G.; IWAMOTO, G.A. Changes in the exercise activation of diencephalic and brainstem cardiorespiratory areas after training. **Brain Res**, v. 947, p. 225-233, 2002.

IMANISHI, T.; HANO, T.; NISHIO, I. Angiotensin II potentiates vascular endothelial growth factor-induced proliferation and network formation of endothelial progenitor cells. **Hyperten. Res**, v. 27, n. 2, p. 101-108, 2004.

IMRE UNGI. The cardiovascular protection effect of angiotensin converting enzyme inhibitors – Is the inhibition of renin-angiotensin system essential only? **Cardiol Hungarica**, v. 42, p. 143-146, 2012.

INABA, S. *et al.* Temporary Treatment With AT1 Receptor Blocker, Valsartan, From Early Stage of Hypertension Prevented Vascular Remodeling. **Am J Hypertens**, v. 24, n. 5, p. 550-556, 2011.

IZDEBSKA, E.; CYBULSKA, I.; IZDEBSKIR, J.; MAKOWIECKA-CIESLA, M.; TRZEBSKI, A. Effects of moderate physical training on blood pressure variability and hemodynamic pattern in mildly hypertensive subjects. **J Physiol Pharmacol**, v. 55, n. 4, p. 713-724, 2004.

KANNEL, W. B. Framingham study insights into hypertensive risk of cardiovascular disease. **Hypertens Res**, v. 18, n. 3, p. 181-196, 1995.

- KANNO, Y. *et al.* Angiotensin receptor antagonist regresses left ventricular hypertrophy associated with diabetic nephropathy in dialysis patients. **J Cardiovasc Pharmacol**, v. 43, n. 3, p. 380-386, 2004.
- KARA, T.; NARKIEWICZ, K.; SOMERS, V. K. Chemoreflex – physiology and clinical implications. **Acta Physiol Scand**, v. 177, p. 377-384, 2003.
- KARAS, M. *et al.* Effect of the renin-angiotensin system or calcium channel blockade on the circadian variation of heart rate variability, blood pressure and circulating catecholamines in hypertensive patients. **J Hypertens**, v. 23, n. 6, p. 1251-1260, 2005.
- KEARNEY, P. M.; WHELTON, M.; REYNOLDS, K.; WHELTON, P. K.; HE, J. Worldwide prevalence of hypertension: a systematic review. **J Hypertens**, v. 22, n. 1, p. 11-19, 2004.
- KIRIMURA, K. *et al.* Role of chymase-dependent angiotensin II formation in regulating blood pressure in spontaneously hypertensive rats. **Hypertens Res**, v. 28, n. 5, p. 457-464, 2005.
- KIZER, J. R.; KIMMEL, S. E. Epidemiologic review of the calcium channel blocker drugs. An up- to-date perspective on the proposed hazards. **Arch Intern Med**, v. 161, n. 9, p. 1145-1158, 2001.
- KOBA, S.; XING, J.; SINOWAY, L. I.; LI, J. Bradykinin receptor blockade reduces sympathetic nerve response to muscle contraction in rats with ischemic heart failure. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**, v. 298, n. 5, H1438-1444, 2010.
- KOKKINOS, P. F.; NARAYAN, P.; PAPADEMETRIOU, V. Exercise as hypertension therapy. **Cardiol Clin**, v. 19, n. 3, p. 507-516, 2001.
- KRAMER, J.M.; PLOWEY, E.D.; BEATTY, J.A.; LITTLE, H.R.; WALDROP, T.G. Hypothalamus, hypertension, and exercise. **Brain Res Bull**, v. 53, n. 1, p. 77-85, 2000.
- KRZESINSKI, J. M.; SCHEEN, A. J. A first drug combination for the treatment of arterial hypertension with a calcium channel antagonist (amlodipine besylate) and an angiotensin receptor blocker (valsartan): Exforge. **Rev Med Liege**, v. 62, n. 11, p. 688-94, 2007.
- KWAK, H. B.; KIM, J. H.; JOSHI, K.; YEH, A.; MARTINEZ, D. A.; LAWLER, J. M. Exercise training reduces fibrosis and matrix metalloproteinase dysregulation in the aging rat heart. **FASEB J**, v. 25, n. 3, p. 1106-1117, 2011.
- LACOURCIÈRE, Y.; POIRIER, L.; LEFEBVRE, J.; ROSS, S. A.; LEENEN, F.H. Increasing the doses of both diuretics and angiotensin receptor blockers is beneficial in subjects with uncontrolled systolic hypertension. **Can J Cardiol**, v. 26, n. 8, p. 313- 319, 2010.
- LATERZA, M. C. *et al.* Exercise training restores baroreflex sensitivity in never-treated hypertensive patients. **Hypertension**, v. 49, n. 6, p. 1298-1306, 2007.
- LEHMANN, H. U.; HOCHREIN, H.; WITT, E.; MIES, H. W. Hemodynamic effects of calcium antagonists. **Review. Hypertension**, v. 5, n. 4 Pt 2, p. II66-73, 1983.

- MAIDA, K. D.; GASTALDI, A. C.; DE PAULA FACIOLI, T.; DE ARAÚJO, J. E.; DE SOUZA, H. C. D. Physical training associated with Enalapril but not to Losartan, results in better cardiovascular autonomic effects. **Auton Neurosci**, v. 203, p. 33-40, 2017.
- MASSON, G. S.; NAIR, A. R.; SILVA SOARES, P. P.; MICHELINI, L. C.; FRANCIS, J. Aerobic training normalizes autonomic dysfunction, HMGB1 content, microglia activation and inflammation in hypothalamic paraventricular nucleus of SHR. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**, v. 309, n. 7, p. H1115-H1122, 2015.
- MASTELARI, R. B.; DE SOUZA, H. C.; LENHARD, A.; DE AGUIAR CORRÊA, F.M.; MARTINS-PINGE, M.C. Nitric oxide inhibition in paraventricular nucleus on cardiovascular and autonomic modulation after exercise training in unanesthetized rats. **Brain Res**, v.23, p. 1375-1368, 2011.
- METELKA R. Heart rate variability--current diagnosis of the cardiac autonomic neuropathy. A review. **Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub**, v. 158, n. 3, p. 327-338, 2014.
- MIAO, C. Y.; XIE, H. H.; ZHAN, L. S.; SU, D. F. Blood pressure variability is more important than blood pressure level in determination of end-organ damage in rats. **J Hypertens**, v. 24, n. 6, p.1125-1135, 2006.
- MICHELINI, L. C.; STERN, J. E. Exercise-induced neuronal plasticity in central autonomic networks: role in cardiovascular control. **Exp Physiol**, v. 94, n. 9, p. 947-960, 1 set. 2009.
- MIZUNO, Y.; JACOB, R. F.; MASON, R. P. Effects of calcium channel and renin-angiotensin system blockade on intravascular and neurohormonal mechanisms of hypertensive vascular disease. **Am J Hypertens**, v. 21, n. 10, p. 1076-85, 2008.
- MONAHAN, K. D.; DINENNO, F. A.; SEALS, D. R.; CLEVINGER, C. M.; DE SOUZA, C. A.; TANAKA, H. Age associated changes in cardiovagal baroreflex sensitivity are related to central arterial compliance. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**, v. 281, p. H284-289, 2001.
- MONTANO, N.; RUSCONE, T. G.; PORTA, A.; LOMBARDI, F.; PAGANI, M.; MALLIANI, A. Power spectrum analysis of heart rate variability to assess the changes in sympathovagal balance during graded orthostatic tilt. **Circulation**, v. 90, n. 4, p. 1826-1831, 1994.
- MOZAFFARIAN, D. *et al.* Heart disease and stroke statistics--2015 update: a report from the American Heart Association. **Circulation**, v. 131, n. 4, p. e29-322, 2015.
- OIGMAN, W.; FRITSCH, M. Drogas que intervêm no sistema renina-angiotensina. **HiperAtivo: Departamentos Brasileiro de Cardiologia**, v. 5, n. 2, p. 84-90, 1998.
- OKADA, Y. *et al.* Relationship between sympathetic baroreflex sensitivity and arterial stiffness in elderly men and women. **Hypertension**, v. 59, n. 1, p. 98-104, 2012.
- ONDETTI, M. A.; RUBIN, B.; CUSHMAN, D. W. Design of specific inhibitors of angiotensin-converting enzyme: new class of orally active antihypertensive agents. **Science (New York, N.Y.)**, v. 196, n. 4288, p. 441-444, 1977.

- PAULA, C. A.; SOUSA, M. V.; SALGADO, M. C.; OLIVEIRA, E. B. Purification and substrate specificity of an angiotensin converting elastase-2 from the rat mesenteric arterial bed perfusate. **Biochim Biophys Acta (BBA)**, v. 1388, n. 1, p. 227-238, 1998.
- PEREIRA, M.; LUNET, N.; AZEVEDO, A.; BARROS, H. Differences in prevalence, awareness, treatment and control of hypertension between developing and developed countries. **J Hypertens**, v. 27, n. 5, p. 963-975, 2009.
- PERRET-GUILLAUME, C.; JOLY, L.; JANKOWSKI, P.; BENETOS, A. Benefits of the RAS blockade: clinical evidence before the ONTARGET study. **J Hypertens Suppl**, v. 27, n. 2, p. S3-7, 2009.
- PIOTROWICZ, E.; BARANOWSKI, R.; PIOTROWSKA, M.; ZIELIŃSKI, T.; PIOTROWICZ, R. Variable effects of physical training of heart rate variability, heart rate recovery, and heart rate turbulence in chronic heart failure. **Pacing Clin Electrophysiol**, v. 32 Suppl 1, p. S113-115, 2009.
- PORTA, A. *et al.* Non-invasive model-based estimation of the sinus node dynamic properties from spontaneous cardiovascular variability series. **Med Biol Eng Comput**, v. 41, n. 1, p. 52-61, 2003.
- PRAKASH, E. S.; MADANMOHAN; SETHURAMAN, K. R.; NARAYAN, S. K. Cardiovascular autonomic regulation in subjects with normal blood pressure, high-normal blood pressure and recent-onset hypertension. **Clin Exp Pharmacol Physiol**, v. 32, n. 5-6, p. 488-494, 2005.
- REILLY, R. F.; PEIXOTO, A. J.; DESIR, G. V. The evidence-based use of thiazide diuretics in hypertension and nephrolithiasis. **Clin J Am Soc Nephrol**, v. 5, n. 10, p. 1893-1903, 2010.
- RIBEIRO, A. B. Efeito dos bloqueadores dos receptores AT 1 da angiotensina II (BRAs) decorrente das suas estruturas moleculares: relevância clínica no tratamento da hipertensão arterial? **Rev Bras Hipertens**, v. 14, n. 3, p. 182-184, 2007.
- SALO, T. M.; KANTOLA, E.; VOIPIO-PULKKI, L. M.; PELTTARI, L.; VIIKARI, J. S. The effect of four different antihypertensive medications on cardiovascular regulation in hypertensive sleep apneic patients--assessment by spectral analysis of heart rate and blood pressure variability. **Eur J Clin Pharmacol**, v. 55, n. 3, p. 191-198, 1999.
- SANTOS, C. F. *et al.* Functional role, cellular source, and tissue distribution of rat elastase-2, an angiotensin II-forming enzyme. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**, v. 285, n. 2, p. H775-H783, 2003.
- SARUTA, T. *et al.* Difference in the incidence of cough induced by angiotensin converting enzyme inhibitors: a comparative study using imidapril hydrochloride and enalapril maleate. **Hypertens Res**, v. 22, n. 3, p. 197-202, 1999.
- SCALA, L. C.; MAGALHÃES, L. B.; MACHADO, A. **Epidemiologia da hipertensão arterial sistêmica**. Tradução: Moreira S. M. Paola A. V; Sociedade Brasileira de Cardiologia. Livro Texto da Sociedade Brasileira de Cardiologia. 2.ed. São Paulo: Manole, 2015, 780-785.

- SHEN, W.; ZHANG, X.; WOLIN, M.S.; SESSA, W. HINTZE, T.H. Nitric oxide production and NO synthase gene expression contribute to vascular regulation during exercise. **Med Sci Sports Exerc**, v. 27, n. 8, p. 1125-1134, 1995.
- SLOAN, R. P. *et al.* The effect of aerobic training and cardiac autonomic regulation in young adults. **Am J Public Health**, v. 99, n. 5, p. 921-928, 2009.
- SOUZA, H. C.; BALLEJO, G.; SALGADO, M. C.; DA SILVA, V. J.; SALGADO, H. C. Cardiac sympathetic overactivity and decreased baroreflex sensitivity in L-NAME hypertensive rats. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**, v. 280, n. 2, p. H844-H850, 2001.
- SOUZA, H. C.; DE ARAÚJO, J. E.; MARTINS-PINGE, M. C.; COZZA, I. C.; MARTINS-DIAS, D. P. Nitric oxide synthesis blockade reduced the baroreflex sensitivity in trained rats. **Auton Neurosci**, v. 150, n. 1-2, p. 38-44, 2009.
- TEZINI, G. C. S. V.; DIAS, D. P. M.; SOUZA, H. C. D. Aerobic physical training has little effect on cardiovascular autonomic control in aging rats subjected to early menopause. **Exp Gerontol**, v. 48, n. 2, p. 147-153, 2013.
- VANHOUTTE, P. M.; SHIMOKAWA, H.; TANG, E. H. C.; FELETOU, M. Endothelial dysfunction and vascular disease. **Acta Physiol (Oxf)**, v. 196, n. 2, p. 193-222, 2009.
- VIJAYARAGHAVAN, K., DEEDWANIA, P. Renin-angiotensin-aldosterone blockade for cardiovascular disease prevention. **Cardiol Clin**, v. 29, n.1, p. 137-156, 2011.
- WACHTELL, K. *et al.* Change in diastolic left ventricular filling after one year of antihypertensive treatment: The Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension (LIFE) Study. **Circulation**, v. 105, n. 9, p. 1071-1076, 2002.
- WHELTON, P. K. Epidemiology of hypertension. **Lancet**, v. 344, n. 8915, p. 101-106, Jul 1994.
- WHELTON, S. P.; CHIN, A.; XIN, X.; HE, J. Effect of aerobic exercise on blood pressure: a meta-analysis of randomized, controlled trials. **Ann Intern Med**, v. 136, n. 7, p. 493-503, 2002.
- ZHANG, G. Q.; ZHU, Z.; ZHANG, W. Inhibitory effect of antihypertensive drugs on calcineurin in cardiomyocytes. **Am J Hypertens**, v. 22, n. 2, p. 132-136, 2009.
- ZHENG, H.; LI, Y. F.; CORNISH, K. G.; ZUCKER, I. H.; PATEL, K. P. Exercise training improves endogenous nitric oxide mechanisms within the paraventricular nucleus in rats with heart failure. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**, v. 288, n. 5, p. H2332-H2341, 2005.

APÊNDICE

APÊNDICE

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

NOME DO PROJETO: “Estudo comparativo dos efeitos do treinamento físico aeróbio associado ao maleato de enalapril ou losartan sobre os parâmetros hemodinâmicos e autonômicos cardiovasculares em sujeitos hipertensos”

RESPONSÁVEIS: Tábata de Paula Facioli e Prof. Dr. Hugo Celso Dutra de Souza

O Sr(a) está sendo convidado(a) a participar de um trabalho de pesquisa que será desenvolvido no Laboratório de Fisiologia e Fisioterapia Cardiovascular da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP.

JUSTIFICATIVA E OBJETIVO DA PESQUISA

Este projeto tem por objetivo investigar os efeitos do exercício físico associado ao uso de duas classes de medicamentos anti-hipertensivos denominados Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina (iECA) (exemplo: Enalapril, Captopril) e Bloqueadores de Receptores AT1 (exemplo: Losartan, Valsartan) sobre a Hipertensão Arterial, uma doença que acomete cerca de 15 a 20% da população adulta brasileira, diretamente relacionada ao desenvolvimento de outros distúrbios cardiovasculares, assim como acidente vascular encefálico e insuficiência renal.

PESSOAS QUE PARTICIPARÃO DA PESQUISA

Participarão deste estudo indivíduos na faixa etária entre 40 e 60 anos que apresentem hipertensão arterial tratados e não tratados com os medicamentos anti-hipertensivos chamados Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina (iECA) (exemplo: Enalapril, Captopril) e Bloqueadores de Receptores AT1 (exemplo: Losartan, Valsartan) que tenham interesse de participar de um programa de exercícios físicos.

PROCEDIMENTOS A QUE O Sr(a) SERÁ SUBMETIDO

O Sr(a) participará de uma bateria de avaliações e de sessões de exercícios físicos em esteira. O programa de treinamento terá a duração de 16 semanas, onde o Sr(a) fará os exercícios na sala 29 do CEFER-USP, 3 vezes por semana, com duração máxima de 60 minutos em cada sessão. O horário de cada sessão será ajustado de acordo com a possibilidade do Sr(a). A bateria de avaliações para cada voluntário acontecerá em duas visitas, no horário fixado entre 08:00 e 10:00h da manhã.

1ª visita: Coleta de sangue no Laboratório Multiusuário da FMRP/USP; e Ecocardiograma, exame no qual se utiliza um aparelho de ultra-som que captura imagens do seu coração no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (HC-FMRP).

2ª visita: Avaliação das medidas e quantidade de gordura corporais, avaliação da capacidade em fazer exercício e avaliação do comportamento da frequência cardíaca e pressão arterial no Laboratório de Fisioterapia Cardiovascular (CEFER-USP).

As avaliações estão descritas abaixo:

- Para avaliar a capacidade do Sr.(a) em fazer um exercício mais pesado, será realizado o teste ergoespiométrico onde o Sr.(a) irá correr em uma esteira até sentir muito cansaço. Profissionais treinados (Médico Cardiologista e Fisioterapeutas) irão acompanhá-lo para observar a resposta do coração e pulmão durante o exercício. Serão colocados eletrodos no tórax para observar os batimentos do coração. A pele será preparada através da raspagem de pelo (tricotomia) com um aparelho de barbear descartável se necessário nas áreas que serão colocados os eletrodos, e a limpeza será feita com gaze embebida em álcool esfregando-se bem a área. Será colocada uma máscara na boca e no nariz para analisar a entrada e saída de ar nos pulmões. A pressão arterial também será medida várias vezes durante o teste. Essa avaliação não lhe causará dor.
- Para avaliar as medidas e a quantidade de gordura corporais que o Sr(a) possui, será utilizado uma fita métrica e um aparelho semelhante a uma pinça (adipômetro).
- Para avaliar as concentrações de algumas substâncias no sangue, serão realizadas coletas no dedo na forma de “picadas”, para retirada de gotas de sangue, com uma agulha muito fina, pequena e descartável, em 3 momentos enquanto o Sr(a) realiza o teste de exercício.
- Para investigar os efeitos do exercício físico sobre o seu metabolismo (conjunto de funções para o organismo manter-se vivo) serão avaliados o colesterol total e frações, triglicérides, glicemia, insulina, angiotensina II e catecolaminas. Esses exames serão realizados em laboratório de análises clínicas, antes e após o período de treinamento, através da coleta de 10ml de sangue. O procedimento é seguro, uma vez que será utilizado material descartável, entretanto poderá ocorrer algum desconforto para introduzir a pequena agulha para a retirada do sangue. A realização dos exames não acarretará custo para o senhor(a).
- Para que seja possível avaliar o coração em movimento, será realizado um ecocardiograma, exame no qual se utiliza um aparelho de ultra-som que captura imagens do seu coração. Durante o exame, o senhor(a) ficará deitado, o médico irá aplicar um gel incolor num pequeno dispositivo chamado transdutor (semelhante a um microfone) e irá colocá-lo sobre o peito do senhor(a) em suaves movimentos para visualizar o coração e as suas válvulas. Este exame é semelhante ao realizado pelas grávidas, para visualizar o bebê.
- Para avaliar o comportamento da frequência cardíaca e pressão arterial do Sr(a) na posição deitada e em pé, será realizado o Tilt Test onde o Sr.(a) irá permanecer deitado em uma maca e após alguns minutos será colocado em pé. Durante todo esse tempo o Sr(a) estará com eletrodos no tórax (aparelho de eletrocardiograma) e um sensor em seu

dedo (aparelho de para avaliar pressão arterial chamado Finometer) que verificarão constantemente os valores de sua frequência cardíaca e de sua pressão arterial.

BENEFÍCIOS ESPERADOS, RISCOS E DESCONFORTOS

Todos os exames realizados neste estudo não causam prejuízo a sua saúde. Para realizar os testes que avaliam a capacidade do Sr(a) realizar exercícios, como o teste ergoespiométrico, eventualmente, o Sr(a) poderá vir a apresentar algum desconforto causado pelo esforço, como tontura, falta de ar, cansaço, palpitação, dor nas pernas. Caso isto aconteça, os testes serão interrompidos imediatamente para que o Sr(a) se restabeleça. Os testes são seguros e os riscos, apesar de existirem, são considerados mínimos.

Durante a coleta do sangue, o Sr(a). sentirá um leve desconforto decorrente da introdução da agulha e poderá vir a surgir um leve hematoma no local.

Os principais benefícios esperados com este programa de exercícios são: de que o Sr(a) seja capaz de realizar melhor as suas atividades diárias e apresente reduções dos fatores de risco para doenças cardiovasculares, como hipertensão, obesidade, dislipidemia (aumento das concentrações de gorduras no sangue), entre outros.

Por outro lado, esperamos, após estudar os resultados colhidos nesta pesquisa, contribuir para melhorar os conhecimentos dos efeitos do exercício físico associado ao uso de Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina sobre frequência cardíaca, pressão arterial e aspectos morfofuncionais do coração.

OUTRAS INFORMAÇÕES

- O tratamento com as medicações que o Sr(a) utiliza não será alterado. Este programa de exercícios é também um tratamento que será realizado junto com os medicamentos que o Sr(a) toma.
- Não será necessário que o Sr(a) fique internado para realizar os exames deste estudo. Será necessário aproximadamente 1 hora para cada exame.
- Durante todo o tempo dos exames e dos exercícios o Sr(a) será acompanhado.
- O Sr.(a) tem a garantia de receber qualquer informação adicional ou esclarecimento que julgar necessário, a qualquer tempo do estudo, e ainda poderá ter acesso aos resultados de todas as suas avaliações caso tenha interesse. As informações obtidas no estudo serão estritamente confidenciais, estando garantido o seu anonimato.
- A sua recusa em participar do estudo não lhe trará qualquer prejuízo e poderá ser feita a qualquer momento do estudo.
- O Sr.(a) não terá despesa com os testes e não haverá pagamento por participar da pesquisa, mas caso houver necessidade de algum gasto adicional como transporte ou alimentação, este será coberto.
- Não haverá pagamento aos pacientes pela participação na pesquisa.
- O Sr.(a) receberá uma via do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, assinado e rubricado em todas as páginas pelo participante e pelo pesquisador.

- Segundo a resolução N° 466, de 12 de dezembro de 2012 do Conselho Nacional de Saúde, do Ministério da Saúde, caso o Sr(a). venha a sofrer qualquer tipo de dano resultante de sua participação nesta pesquisa, previsto ou não neste Termo de Consentimento Livre e esclarecido, o Sr(a) terá direito a indenização prevista por lei.

Nos colocamos à disposição para responder a qualquer pergunta ou esclarecer qualquer dúvida sobre o protocolo. O principal investigador é a Fisioterapeuta Tábata de Paula Facioli, que pode ser encontrado nos telefones: **(16) 981010187 e (16) 993091387**. Caso tenha alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa no telefone: **(16) 3602-2228**.

Agradecemos pela sua participação

Ribeirão Preto, ____ de _____ de ____.

Nome completo do paciente ou responsável legal

Assinatura do paciente ou responsável legal

Ribeirão Preto, ____ de _____ de ____.

Tábata de Paula Facioli
Fisioterapeuta pós-graduanda do Programa de
Reabilitação e Desempenho Funcional Reabilitação e
Desempenho Funcional

Prof. Dr. Hugo Celso Dutra de Souza
Docente do Departamento de Ciências da Saúde da
FMRP-USP