UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
ESCOLA DE EDUCAÇÃO FÍSICA E ESPORTE DE RIBEIRÃO PRETO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

JOÃO GABRIEL RIBEIRO DE LIMA

Treinamento físico combinado e pressão arterial em mulheres de 50 a 70 anos: associação com screening global de variantes epigenéticas

RIBEIRÃO PRETO
2022

JOÃO GABRIEL RIBEIRO DE LIMA

Treinamento físico combinado e pressão arterial em mulheres de 50 a 70 anos: associação com screening global de variantes epigenéticas

Dissertação de Mestrado apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências Médicas pelo Programa de Pós-graduação em Clínica Médica.

Área de Concentração: Clínica Média

Opção: Investigação Biomédica

Orientador: Prof. Dr. Carlos Roberto Bueno Júnior

RIBEIRÃO PRETO

2022

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

Lima, João Gabriel Ribeiro de

Treinamento físico combinado e pressão arterial em mulheres de 50 a 70 anos: associação com screening global de variantes epigenéticas / João Gabriel Ribeiro de Lima; orientador Carlos Roberto Bueno Júnior – Ribeirão Preto, 2022.

93 p.

Dissertação (Mestrado) - Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto.

1. Hipertensão. 2. Metilação de DNA. 3. Mulheres. 4. Exercício físico.

FICHA DE APROVAÇÃO

Nome: LIMA, João Gabriel Ribeiro

Título: Treinamento físico combinado e pressão arterial em mulheres de 50 a 70 anos: associação com screening global de variantes epigenéticas

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção do título de mestre em ciências.

Aprovado em: ____ / ____ / _____

Banca examinadora

Prof. (a) Dr. (a): _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Assinatura: _____

Prof. (a) Dr. (a): _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Assinatura: _____

Prof. (a) Dr. (a): _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Assinatura: _____

Prof. (a) Dr. (a): _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Assinatura: _____

À minha amada mãe, Maria Neusa (in memoriam)

Agradecimentos

Agradeço a todos as participantes que fizeram parte do presente estudo. Sem elas, nada seria possível.

Serei sempre grato à minha família, minha mãe Maria Neusa (in memoriam), meu pai João Batista, minha irmã Mônica e ao meu irmão Mário pela paciência, ensinamentos, amor, carinho e enorme suporte.

Meu muito obrigado à minha amada noiva Clarissa Mota por todo o carinho, amor, paciência, compreensão, ensinamentos, apoio e incentivo por todos esses anos.

Agradeço a todos os meus amigos, em especial, Daniel, Jhonathan, João Victor, Vinicius e Macário.

Agradeço a todos os funcionários da Escola de Educação Física e Esporte de Ribeirão Preto – EEFERP/USP.

Agradeço ao meu orientador prof. Dr. Carlos Roberto Bueno Júnior pela paciência e ensinamentos, e à técnica de laboratório do Laboratório de Fisiologia do Exercício e Metabolismo (LAFEM), Me. Simone Sakagute Tavares.

Agradeço a todos os meus colegas de NESGEF.

Agradeço a todos os membros do laboratório de Estudos em Nutrigenômica da FMRP/USP, coordenado pela prof. Dra. Carla Barbosa Nonino.

Agradeço a todos os funcionários do Serviço de Análises Clínicas da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – FCFRP/USP.

Agradeço a todos os funcionários da Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – FMRP/USP, em especial ao secretário dos programas de pós-graduação em Clínica Médica e Nutrição/Metabolismo, Emerson Quirino de Oliveira.

Agradeço ao suporte financeiro da Coordenação de aperfeiçoamento de pessoal de nível superior (CAPES) - Programa CAPES: PROEX (Programa de Excelência Acadêmica) - processo: 88887.320416/2019-00.

Agradeço ao suporte financeiro para execução do projeto, da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) - 2017/21361-2.

LIMA, J. G. R. **Treinamento físico combinado e pressão arterial em mulheres de 50 a 70 anos: associação com screening global de variantes epigenéticas.** 2022. 93f. Dissertação (Mestrado em Clínica Médica) - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, 2022.

Resumo

A hipertensão arterial sistêmica é uma doença caracteriza pela elevação crônica da pressão arterial sistólica (PAS) e/ou diastólica (PAD). A metilação de DNA, um importante mecanismo epigenético, está associada a parâmetros de saúde. A prática regular de exercícios físicos aeróbio e de força realizados em uma mesma sessão - treinamento físico combinado (TC), traz benefícios à saúde de pessoas hipertensas, como também pode modular a metilação de DNA. Não há estudos que tenham comparado o perfil de metilação sistêmico (PMS) e diversos parâmetros de saúde de mulheres com idade entre 50-70 anos no período antes (pré) e após (pós) intervenção com TC, com valores de PAS classificados como pré-hipertensão ou hipertensão e com valores de PAS classificados como normais ou ótimos. O presente estudo objetivou comparar pré e pós período de intervenção com TC, o PMS e diversos parâmetros de saúde de mulheres fisicamente inativas com idade entre 50-70 anos com valores de PAS classificados como pré-hipertensão/hipertensão e classificados como normais/ótimos. Métodos: três sessões/semana de TC pelo período de 14 semanas foram realizadas. Após as avaliações e análises pós, os dados da amostra foram divididos em grupo PAS pré-hipertensão/hipertensão – PASPH (PAS ≥130 mmHg; n = 23) e grupo PAS normal/ótima - PASNO (PAS ≤120 – 129 mmHg; n = 24); e, às avaliações e análises, os parâmetros de saúde avaliados foram as medidas antropométricas e da pressão arterial, aptidão física, parâmetros bioquímicos, níveis de prática de atividade física, e qualidade de vida e da alimentação. Utilizou-se o *EPIC Infinium Methylation BeadChip* 850k da Illumina para análise da metilação de DNA, e *Rstudio* para análise do PMS. O enriquecimento dos genes níveis de metilação alterados foi realizado no KEGG (ShinyGo v0.61); Graph Pad Prism para elaborar figuras. Como resultados, somente ao grupo PASPH obteve a redução da PAS e PAD e, seus valores foram superiores aos do grupo PASNO antes do TC, mas somente PAS continuou superior no PASPH após TC. Houveram melhorias na aptidão física e na qualidade de vida das participantes de ambos os grupos. Valores de massa corporal, uma repetição máxima do supino inclinado, colesterol total, LDL e glicose

foram superiores no PASPH em comparação ao PASNO, mas HDL foi inferior. PASPH, em comparação ao PASNO, apresentou mais sítios CpG com níveis de metilação alterados e hipermetilados. Foi encontrada hipermetilação de genes associados ao processo de endocitose mediada por clatrina somente no grupo PASPH, e hipo e hipermetilação de vias e processos celulares associados a cânceres somente no PASNO. Conclui-se que, o TC melhora os parâmetros de saúde de mulheres PASPH e PASNO fisicamente inativas com idade entre 50-70 anos. Ainda, o TC pode modular o PMS de maneira distinta entre os grupos PASPH e PASNO.

Palavras-chave: Hipertensão. Metilação de DNA. Mulheres. Exercício físico.

LIMA, J. G. R. **Combined exercise training and blood pressure in women aged 50 to 70 years: association with global screening of epigenetic variants.** 2022. 93pp. Master's dissertation (Master's Degree in Medical Sciences) - Ribeirao Preto Medical School (RPMS), University of Sao Paulo (USP), 2022.

Abstract

Systemic arterial hypertension is a disease characterized by chronic elevation of systolic blood pressure (SBP) and/or diastolic blood pressure (DBP). DNA methylation, an important epigenetic mechanism, is associated with health parameters. The regular practice of aerobic and strength exercise performed in the same session - combined exercise training (CT), brings health benefits to hypertensive people, as well as can modulate DNA methylation. There are no studies that have compared the systemic methylation profile (SMP) and several health parameters of women aged 50-70 years in the period before (pre) and after (post) CT intervention, with SBP values classified as prehypertension or hypertension and with SBP values classified as normal or optimal. The present study aimed to improve pre and post CT intervention, SMP and several health parameters of physically inactive women aged 50-70 years with SBP values classified as prehypertension/hypertension and classified as normal/optimal. Methods: three sessions/week of CT for a period of 14 weeks were performed. After the evaluations and post-analyses, the sample data were divided into a SBP prehypertension/hypertension group - SBPPH (SBP ≥130 mmHg; n = 23) and normal/optimal SBP group – SBPNO (SBP ≤120 - 129 mmHg; n = 24); and, at the value and analysis, the health parameters evaluated were anthropometric measurements and blood pressure, physical fitness, biochemical parameters, levels of physical activity practice, and quality of life and diet. Illumina *EPIC Infinium Methylation BeadChip* 850k was used for DNA methylation analysis, and *Rstudio* for PMS analysis. The enrichment of the genes altered methylation levels was performed through KEGG (ShinyGo v0.61), and, Graph Pad Prism to create the figures. As results, only the SBPPH group obtained the reduction of SBP as well the DBP and, these values were higher than those of the SBPNO group before CT, but only SBP remained higher in SBPPH after CT. There were improvements in physical fitness and quality of life of the participants of both groups. Body mass values, one maximum repetition of the incline bench press, total cholesterol, LDL and glucose were higher in SBPPH compared to SBPNO, but the

HDL was lower. SBPPH, compared to SBPNO, presented more CpG sites with altered methylation levels and hypermethylated. Hypermethylated genes associated with clatrin-mediated endocytosis process was found only in the SBPPH group, and hypo and hypermethylation of pathways and cellular processes associated with cancers was found only in the SBNO. It is concluded that the CT improves the health parameters of physically inactive SBPPH and SBPNO women aged 50-70 years. Also, CT practice can change the SMP in a distinct way between the SBPPH and SBPNO.

Keywords: Hypertension. DNA methylation. Women. Exercise training.

Lista de tabelas

Tabela 1 - Classificação dos valores de Pressão Arterial de acordo com as Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial.....18
Tabela 2 - Características da amostra (idade, estatura, estudo, medicação para controle de hipertensão arterial, e diagnóstico de hipertensão arterial) e carga interna de treinamento (*TRIMP*) dos grupos PASNO e PASPH.....43
Tabela 3 - Efeitos de 14 semanas de treinamento físico combinado nas medidas antropométricas e da pressão arterial, capacidades cardiorrespiratória, de força muscular e agilidade.....47
Tabela 4 – Efeitos de 14 semanas de treinamento físico combinado nos perfis lipídico e glicêmico, e questionários (QBMI e SF-36) e no FMCA.....49
Tabela 5 - Top 10 sítios CpG com níveis de metilação significativamente alterados (hiper ou hipometilados) no grupo PASPH após 14 semanas de intervenção com TC.....51
Tabela 6 - Top 10 sítios CpG com níveis de metilação significativamente alterados (hiper ou hipometilados) localizados em região promotora (TSS1500 e TSS200) no grupo PASPH após 14 semanas de intervenção com TC.....52
Tabela 7 - Top 10 sítios CpG com níveis de metilação significativamente alterados (hiper ou hipometilados) no grupo PASNO após 14 semanas de intervenção com treinamento físico combinado.....54
Tabela 8 - Top 10 sítios CpG com níveis de metilação significativamente alterados (hiper ou hipometilados) localizados em região promotora (TSS200 e TSS1500) no grupo PASNO após 14 semanas de intervenção com treinamento físico combinado.....55
Tabela 9 - Motifs em região TSS1500 e TSS200 dos genes hipermetilados mais regulados do grupo PASPH após 14 semanas de intervenção com TC.....61
Tabela 10 - Motifs em região TSS1500 e TSS200 dos genes hipermetilados mais regulados do grupo PASNO após 14 semanas de intervenção com treinamento físico combinado.....62

Lista de figuras

Figura 1 - Fluxograma.....31
Figura 2 - Eletroforese do DNAg.....41
Figura 3 - Valores de pressão arterial antes e após a intervenção de 14 semanas com TC.....45
Figura 4 - Diagrama de Venn com representação dos sítios CpG com níveis de metilação alterados dos grupos PASPH e PASNO após a intervenção de 14 semanas com TC.....50
Figura 5 - Detalhamento da localização dos sítios CpG que tiveram os níveis de metilação alterados após a intervenção de 14 semanas com TC.....58
Figura 6 - Vias de sinalização moleculares e processos celulares enriquecidos na análise KEGG relacionados aos genes hiper e hipometilados dos grupos PASPH e PASNO.....60

Lista de quadros

Quadro 1 - Desenho experimental do estudo.....32
Quadro 2 - Protocolo do treinamento físico combinado.....35

Lista de abreviaturas

1RM	Uma repetição máxima
AF	Atividade física
AGIL	Teste de agilidade e equilibrio dinâmico
AMPK	AMP-activated protein kinase
ARAII	Antagonistas dos receptores de angiotensina II
ATP	Adenosina trifosfato
AVE	Acidente vascular encefálico
$BCCa^{2+}$	Bloqueadores dos canais de cálcio
Bpm	Batimentos por minuto
C2H2-ZF	Cis2-His2 zinc finger
C	Citosina
CC	Circunferência da cintura
CpG	Citosina-fosfato-Guanina
CRT	Cardiorespiratória
DAC	Doença arterial coronariana
DCNT	Doença crônica não transmissível
DCV	Doença cardiovascular
DC	Débito cardíaco
DNA	*Deoxyribonucleic acid*
DP	Duplo produto
EMC	Endocitose mediada por clatrina
FCmax	Frequência cardíaca máxima
FCrep	Frequência cardíaca de repouso
FCres	Frequência cardíaca de reserva
FMCA	Formulário de marcadores do consume alimentar
FPP	Força de preensão palmar

FPPD	Força de preensão palmar da mão direita
FPPE	Força de preensão palmar da mão esquerda
FT	Fator de transcrição
G	Guanina
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HDL-c	*High density lipoprotein cholesterol*
IAM	Infarto agudo do miocárdio
iECA	Inibidores da enzima conversora de angiotensina
IMC	Índice de massa corporal
KEGG	*Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes*
LDL-c	*Low density lipoprotein cholesterol*
MC	Massa corporal
mRNA	*Messenger ribonucleic acid*
NO	Óxido nitríco
PA	Pressão arterial
PAD	Pressão arterial diastólica
PAS	Pressão arterial sistólica
Pb	Par de base
PMS	Perfil de metilação sistêmico
PNS	Pesquisa nacional de saúde
PSE	Percepção subjetiva de esforço
PASNO	Grupo pressão arterial sistólica normal ou ótima
PASPH	Grupo pressão arterial sistólica pré-hipertensão ou hipertensão
QBMI	Questionário Baecke modificado para idosos
RVP	Resistencia vascular periférica
RM	Repetições máximas
RNA	*Ribonucleic acid*
SF-36	*Medical Outcomes Study 36 – Item Short-Form Health Survey*

SNS	Sistema nervosa simpático
SUS	Sistema único de saúde
TA	Treinamento físico aeróbio
TC	Treinamento físico combinado
TC6M	Teste de caminhada de seis minutos
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
TF	Treinamento físico
TR	Treinamento físico resistido/força
TRIMP	*Training impulse*
TSS	*Transcription start site*
VO2max	Consumo máximo de oxigênio
VO2pico	Consumo pico de oxigênio

SUMÁRIO

1. Introdução 18
1.1. Definição, conceitos e dados epidemiológicos da hipertensão arterial sistêmica 18
1.2. Tratamentos para controle da HAS 22
1.3. Os efeitos do treinamento físico na HAS 23
1.3.1. Efeitos do TA na HAS 24
1.3.2. Efeitos do TR na HAS 25
1.3.3. Efeitos do TC na HAS 26
1.4. Epigenética e efeitos do TF na metilação do DNA 26
1.5. Justificativa 29
2. Objetivo 30
3. Materiais e métodos 30
3.1. Participantes do estudo e desenho experimental 30
3.2. Recrutamento e aspectos éticos 32
3.3. Protocolo do treinamento físico combinado 33
3.4. Dados sociodemográficos e características clínicas, qualidade da alimentação e de vida, e quantificação dos níveis de prática de atividade física 35
3.5. Registro alimentar e Formulário de Marcadores do Consumo Alimentar do Ministério da Saúde, do Sistema de Vigilância Alimentar e Nutricional 35
3.6. Questionário de *Baecke* Modificado para Idosos (QBMI) 36
3.7. Medical Outcomes Study 36 – Item Short-Form Health Survey (SF-36) 36
3.8. Medidas antropométricas e da pressão arterial 36
3.9. Aptidão física 37
3.9.1 Capacidade cardiorrespiratória 37
3.9.2. Força muscular 38
3.9.3. Agilidade e equilíbrio dinâmico 39
3.10. Quantificação das cargas de treinamento 39
3.10.1. Percepção subjetiva de esforço 39
3.10.2. Impulso de treinamento 40
3.11. Coleta de sangue 40
3.12. Extração e análise de Metilação por *Screening* Global do DNA 41
3.13. Análise estatística e de bioinformática 42
4. Resultados 43
5. Discussão 63
6. Conclusão 70
7. Referências 70

ANEXO A **85**
ANEXO B **88**
ANEXO C **89**
APÊNDICE **93**

1. Introdução

1.1. Definição, conceitos e dados epidemiológicos da hipertensão arterial sistêmica

A Hipertensão arterial sistêmica (HAS) é uma doença crônica não transmissível (DCNT), caracterizada pela elevação crônica da pressão arterial sistólica (PAS) e/ou diastólica (PAD) de repouso em valores prejudiciais à saúde do indivíduo (Tabela 1) (GILES et al., 2009; BARROSO, 2020). Dados do NCD Risk Factor Collaboration estimam que em 2019, aproximadamente 1,22 bilhões de pessoas no mundo tinham HAS (NCD-RisC, 2021). Projeções para o ano de 2025 indicam que mais de 1,5 bilhões de pessoas no mundo estarão acometidas pela doença (KEARNEY et al., 2005).

A HAS é o principal fator de risco prevenível/modificável para morbidade e mortalidade cardiovascular, sendo denominada como "doença assassina silenciosa", tendo em vista que raramente causa sintomas em estágios iniciais. A sustentação de níveis pressóricos elevados desencadeia, mesmo que lentamente, alterações fisiológicas importantes, principalmente nos vasos sanguíneos (disfunção endotelial), coração e rins, podendo favorecer a ocorrência de infarto agudo do miocárdio (IAM), acidente vascular encefálico (AVE), insuficiência renal, insuficiência cardíaca e morte. Portanto, é imprescindível que seja diagnosticada, tratada e controlada precocemente (GILES et al., 2009; WHO, 2011; JAMES et al., 2014).

Tabela 1. Classificação dos valores de Pressão Arterial de acordo com as Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial.

Categoria da PA	PA Sistólica		PA Diastólica
Ótima	<120 mmHg	e	<80 mmHg
Normal	120-129 mmHg	e/ou	80-84 mmHg
Pré-hipertensão	130-139 mmHg	e/ou	85-89 mmHg
HA estágio I	140-159 mmHg	e/ou	90-99 mmHg
HA estágio II	160-179 mmHg	e/ou	100-109 mmHg
HA estágio III	≥180 mmHg	e/ou	≥110 mmHg

Fonte: adaptada de BARROSO et al. 2020 em Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial – 2020.

Os primeiros dados quantitativos que expuseram a associação entre pressão arterial (PA) elevada e mortalidade advém de estudos que datam do início do século 20, que também revelaram haver uma relação entre a elevação da PA com o aumento da idade e índice de massa corporal (IMC) (FISHER, 1914; KOTCHEN, 2011; TZOULAKI et al, 2016). Resultados obtidos pelo clássico e revolucionário The Framingham Heart Study mostraram que homens e mulheres com HAS (definida como PAS ≥160 mmHg ou PAD ≥95 mmHg) apresentam maior risco para desenvolvimento de doença arterial coronariana (DAC) quando comparados com indivíduos com níveis pressóricos sistólicos inferiores a 140 mmHg e diastólicos inferiores a 90 mmHg (KANNEL, 1961; VASAN, 2001). Outros dados desse mesmo estudo indicam que indivíduos com níveis pressóricos sistólicos entre 130–139 mmHg e diastólicos entre 85–89 mmHg apresentam risco aumentado para desenvolvimento de doença cardiovascular (DCV) quando comparados com aqueles com PAS <120 mmHg e PAD <80 mmHg (KANNEL, 1961; VASAN, 2001).

Ainda, dados de estudos observacionais prospectivos mostraram uma duplicação para o risco de doença cardíaca isquêmica e AVE a cada aumento de 20 mmHg e de 10 mmHg na PAS e PAD, respectivamente, a partir de 115 mmHg para PAS e 75 mmHg para PAD (LEWINGTON et al., 2002).

Alarmantemente, apesar dos prejuízos que a HAS pode ocasionar à saúde estarem bem documentados, estima-se que no mundo, em 2019, apenas 47% das mulheres e 38% dos homens com diagnóstico de HAS estavam sob tratamento, e apenas 23% das mulheres e 18% dos homens mantinham a doença controlada (NCD-RisC, 2021). Estudos epidemiológicos mostram que anualmente níveis elevados de PA estão relacionados com 7,7–10,4 milhões de mortes. Em 2015, 4,5 milhões de homens e 4 milhões de mulheres morreram por complicações advindas de níveis pressóricos sistólicos acima do ótimo (>115 mmHg), sendo que 88% dessas mortes ocorreram em países de média e baixa renda (THE GLOBAL BURDEN OF METABOLIC RISK FACTORS FOR CHRONIC DISEASES COLLABORATION, 2014; GBD 2017 Risk Factor Collaborators, 2018).

Dados sobre a quantidade de hipertensos no Brasil apresentam notável variabilidade. Isso poderia ser explicado pelo fato de que os estudos epidemiológicos realizados até hoje no país empregaram diferentes métodos de avaliação, além de apresentarem valores amostrais da

população estudada razoavelmente distintos (MALACHIAS et al., 2016). Um estudo epidemiológico conduzido por Macinko, Leventhal e Lima-Costa (2018) utilizou dados da Pesquisa Nacional de Saúde (PNS) de 2013 e relatou uma prevalência de hipertensão previamente diagnosticada e/ou mensurada acima de 140/90 mmHg em 36% (51,4 milhões) dos brasileiros. Desses, apenas 33% (16,9 milhões) mantinham a hipertensão controlada (MACINKO; LEVENTHAL; LIMA-COSTA, 2018).

Já um levantamento do VIGITEL (2021) constatou uma prevalência de hipertensão diagnosticada na população brasileira adulta (>18 anos) de 26,3%, estando mais presente nas mulheres (27,1%) do que em homens (25,4%). Os dados obtidos por este levantamento mostram que a HAS está presente em mais da metade dos homens e mulheres na faixa etária ≥65 anos, sendo 57,1% e 63,7% em homens e mulheres, respectivamente (BRASIL, 2021).

Adicionalmente, as DCNTs exercem grande impacto financeiro na economia de diversos países. No Brasil, como mostra o estudo publicado por Nilson e colaboradores (2019), foram gastos, em 2018, 3,45 bilhões de reais no Sistema Único de Saúde (SUS) com hospitalizações, procedimentos ambulatoriais e medicamentos no tratamento de HAS, diabetes e obesidade, sendo que mais da metade desse montante (59%), ou seja, aproximadamente 2 bilhões de reais, foram gastos com tratamento para a HAS (NILSON et al., 2019).

A etiologia da HAS está intimamente relacionada ao processo de envelhecimento e a um estilo de vida pouco saudável, como tabagismo, abuso de álcool, exposição contínua ao estresse, baixos níveis de prática de atividade física (AF) (realizar por semana menos do que 150 min de atividade física em intensidade moderada, ou 75 minutos em intensidade alta, ou qualquer combinação equivalente dos dois), comportamento sedentário e por maus hábitos alimentares, que incluem, mas não somente, o consumo exagerado de alimentos processados e ultraprocessados, açúcar e sal (GLOBAL BURDEN OF METABOLIC RISK FACTORS FOR CHRONIC DISEASES COLLABORATION, 2014).

Ainda não há um total entendimento acerca de todos os mecanismos responsáveis pelo desenvolvimento e sustentação da HAS, porém sabe-se que a regulação adequada da PA depende de ações conjuntas e da plena funcionalidade dos sistemas cardiovasculares, renal, neural e endócrino. Esses sistemas regulam o débito cardíaco (DC) e a resistência vascular (RVP) periférica, que são diretamente responsáveis pela manutenção da PA - PA é o produto

do DC pela RVP (PA = DC x RVP). Desse modo, havendo aumento crônico do DC e/ou da RVP, a HAS ocorre. O DC é determinado pela frequência cardíaca e pelo volume sistólico e este é dependente da capacidade de contração do miocárdio e do tamanho do ventrículo. Já a RVP é determinada pela funcionalidade e mudanças anatômicas nas pequenas artérias e arteríolas. A hipertensão arterial sistólica é a forma mais comum de HAS, e dados sugerem que a PAS exerce maior impacto no risco cardiovascular do que a PAD, exceto em jovens. Por ser uma doença com causa multifatorial, indivíduos hipertensos não necessariamente apresentarão a mesma etiologia para HAS (BEEVERS; LIP; O'BRIEN, 2001; SAXENA; ALI; SAXENA, 2018).

A influência que o processo de envelhecimento exerce na elevação dos níveis pressóricos sistólico e diastólico é tamanha que, globalmente, 90% dos indivíduos que não desenvolveram hipertensão até os 55 anos irão desenvolvê-la ao longo dos próximos anos de vida (VASAN et al., 2002). Essa expressiva prevalência pode ser explicada pelas inúmeras alterações que o processo de envelhecimento promove no organismo humano, sendo um processo natural complexo, contínuo e progressivo caracterizado pelo acumulo de mudanças deletérias nas células e tecidos, resultando no declínio da plena funcionalidade dos sistemas fisiológico, elevando o risco para infecções e desenvolvimento de doenças (ex.: HAS). Mesmo que na ausência de morbidade, o envelhecimento acarreta prejuízos importantes na capacidade funcional e da aptidão física (ex.: redução da capacidade cardiorrespiratória, da força/potência e massa musculares, da agilidade e do equilíbrio estático e dinâmico), dificultando a realização das atividades de vida diárias e, consequentemente, redução da independência do idoso, desencadeando um ciclo vicioso de inatividade física, comportamento sedentário e redução da capacidade funcional e da aptidão física (HARMAN, 2003; FRANCESCHI et al., 2008, 2018; COLÓN et al., 2018; LI et al., 2021).

Os mecanismos pelos quais o processo de envelhecimento exerce papel importante na etiologia da HAS ainda não foram completamente elucidados. Brevemente, um desses mecanismos seria o desequilíbrio entre a produção de óxido nítrico (NO), um gás solúvel com propriedade vasodilatadora, e a produção de endotelina-1, um peptídeo com propriedade vasoconstritora, estando relacionado ao aumento da rigidez arterial e à disfunção endotelial (HERRERA et al., 2010). Estudos indicam que a rigidez arterial está relacionada a elevações

da PA, aumentando o risco para o desenvolvimento da HAS e de doenças cardiovasculares (ZAYDUN et al., 2006). Logo, reduzir a rigidez arterial seria uma medida terapêutica eficaz para a redução da PA e do risco de evento cardiovascular (SON et al., 2016).

Ainda, dados de grandes estudos epidemiológicos mostram que a prevalência de HAS pode variar de acordo com a idade e o sexo (MILLS et al., 2016), sendo a PA e, consequentemente, a prevalência de HAS, mais baixa em mulheres da adolescência até a menopausa ou a quinta década de vida (SYME et al., 2009; JOYNER; WALLIN; CHARKOUDIAN, 2016; JI et al., 2020). Após esse período a prevalência de hipertensão aumenta acentuadamente em mulheres (VIRANI et al., 2021). Além disso, a magnitude do impacto que a doença exerce na saúde de homens e mulheres pode ser diferente, sendo que uma elevação comparável de 10mmHg na PAS resulta em um aumento de 25% no para DCV em mulheres, mas de apenas 15% em homens (WEI et al., 2017).

1.2. Tratamentos para controle da HAS

Para o ideal controle da HAS, os pacientes, independentemente da idade e sexo, devem promover mudanças em seu estilo de vida, realizando tratamento não farmacológico, e quando necessário este acompanhado de intervenção medicamentosa. O tratamento não farmacológico engloba diversas opções, tais como a prática regular (crônica) de exercícios físicos, dieta saudável, redução do percentual de massa gorda e reduzir o consumo dietético de sódio (APPEL et al., 1997; WHELTON et al., 1997; APPEL et al., 2003; NETER et al., 2003; ABURTO et al., 2013; BROWN et al., 2013; HE; LI; MACGREGOR, 2013; NACI; IOANNIDIS, 2013; ROERECKE et al., 2017).

Estudos mostram que a adoção de um estilo de vida saudável (prática suficiente de AF/exercícios físicos, evasão da obesidade, consumo moderado de álcool, dieta saudável, sono com duração adequada, e não usar tabaco e drogas) pode prevenir em até 80% das doenças cardiovasculares (STAMPFER et al. 2000; HOEVENAAR-BLOM et al. 2014). Reduções crônicas de 2, 3 e 5 mmHg na PAS podem representar reduções de 6, 8 e 14% na mortalidade devido a AVE, respectivamente, e reduções de 4, 5 e 9% na mortalidade devido a DAC, respectivamente (WHELTON et al., 2002; CHOBANIAN et al., 2003).

1.3. Os efeitos do treinamento físico na HAS

Em 1954, Morris e Raffle realizaram um estudo pioneiro ao analisarem os riscos de mortalidade por doenças arteriais coronarianas em motoristas e cobradores de ônibus, bondes e trólebus de Londres. Os pesquisadores reportaram que os cobradores tinham menor risco de mortalidade por doenças arteriais coronarianas do que os motoristas após três anos. Uma das hipóteses levantadas no estudo é que, embora ambos trabalhassem dentro do mesmo ônibus e com a mesma carga horária diária, a atividade laboral de motorista necessitaria de menos locomoção quando comparado aos cobradores que trabalhavam o período todo em pé, caminhando, e subindo e descendo escada, tendo em vista que em Londres, na década de 50, os cobradores precisavam caminhar pelos dois andares do ônibus, pelo bonde e trólebus para verificarem os tickets dos usuários. Ou seja, os cobradores praticavam níveis maiores de atividade física quando comparados aos motoristas (MORRIS; RAFFLE, 1954).

Décadas após a publicação do estudo de Morris e Raffle (1954), inúmeros estudos demostraram que a prática regular de exercícios físicos, com adequada manipulação das variáveis que o compõem (frequência, volume, intensidade, intervalos de recuperação, tipo e modalidade) e do processo de ensino/aprendizagem, deve ser utilizada como tratamento não farmacológico para diversas DCNT, tal como a HAS (GHADIEH; SAAB, 2015; LIMA et al., 2017; WHELTON et al., 2017; WILLIAMS et al., 2018; SCHROEDER et al. 2019).

Essa recomendação se dá pela capacidade do treinamento físico (TF) em reduzir (efeito hipotensivo) de maneira sustentada a PAS e PAD por intermédio de ações anti-inflamatórias via sistema nervoso simpático e do eixo adrenal hipotálamo-hipófise; prevenção e melhora na disfunção endotelial; melhora na sensibilidade à insulina, aumento na síntese de substâncias vasodilatadoras, tais como NO, histamina, e prostaglandina; e redução na atividade do sistema nervoso simpático (SNS) (TINKEN et al., 2010; HALLIWILL et al., 2013; GHADIEH; SAAB, 2015; IZADI et al., 2017; WEN; WANG, 2017). Ainda, o TF promove melhorias na capacidade funcional, na qualidade de vida e no controle da glicemia, reduz os níveis sanguíneos de *low density lipoprotein-cholesterol* (LDL-c) e aumenta os de *high density lipoprotein-cholesterol* (HDL-c) (VENTURELLI et al., 2015). Um aumento de 10% no consumo máximo de oxigênio

(VO2máx) pode reduzir o risco de mortalidade por evento cardiovascular em 15% (DUNN et al., 1999).

São duas as principais modalidades de TF que promovem diversas adaptações fisiológicas importantes para melhora da saúde global da população em geral e que são seguros e capazes de regular adequadamente a PA de hipertensos: o TF que é capaz de promover adaptações que acarretam na melhora não somente, mas principalmente da aptidão cardiorrespiratória (CRT), o qual é comumente denominado como treinamento físico aeróbio (TA), e o TF que é capaz de promover adaptações que acarretam não somente, mas principalmente aumento da massa, força, resistência e potência dos músculos esqueléticos, comumente denominado como treinamento físico de força ou resistido (TR) (MCGEE; HARGREAVES, 2020).

1.3.1. Efeitos do TA na HAS

Diversos estudos já relataram os benefícios do TA nos sistemas cardiovascular e respiratório, e sua capacidade em reduzir a PAS e PAD de repouso e durante o dia, promovendo satisfatório efeito cardioprotetor, amenizando o risco para morbidade e mortalidade cardiovascular (DIMEO et al., 2012; RUIVO; ALCÂNTARA, 2012; CORNELISSEN; SMART, 2013; SOUSA et al., 2013). Dentre os diversas adaptações promovidas pelo TA, estão as reduções da atividade exacerbada do sistema nervoso simpático, da expressão do mRNA e proteica do receptor tipo 1 da angiotensina, das concentrações plasmáticas de norepinefrina, da atividade da renina plasmática, da resistência vascular sistêmica dos vasos sanguíneos, da frequência cardíaca de repouso (FCrep), do duplo produto (DP), da circunferência da cintura (CC), da massa corporal (MC), da porcentagem de massa gorda, da resistência à insulina e das concentrações plasmáticas de LDL-c, e aumentos na sensibilidade dos barorreceptores, do VO2max, do volume sistólico e das concentrações plasmáticas de HDL-c (MONAHAN et al., 2001; CORNELISSEN; FAGARD, 2005; HELLSTEN; NYBERG, 2015; VENTURELLI et al., 2015; SABBAHI, 2016).

É recomendado que indivíduos hipertensos realizem de 3 a 5 sessões dessa modalidade de TF por semana, com duração de 30 minutos ou mais e em intensidade de 65% a 75% da frequência cardíaca máxima (FCmax), totalizando 90 a 150 minutos por semana (WHELTON et al., 2017).

Contudo, o TA, independentemente do modo que seja prescrito e praticado, promove poucas alterações no ganho de força e massa músculo esquelética, principalmente de membros superiores (MINOTTI et al., 1990; BECKERS et al., 2008). Além do mais, várias atividades diárias (erguer e locomover objetos, levantar da posição sentada, subir escadas, etc.) são dependentes de força muscular (BEAN et al., 2002). Logo, o TA deve ser associado ao TR para promover a melhora integral da saúde de pacientes hipertensos (MACDONALD et al., 2016).

1.3.2. Efeitos do TR na HAS

Evidências indicam que o TR, além de ser fundamental para a manutenção e aprimoramento da plena funcionalidade do sistema muscular esquelético, promovendo os já bem conhecidos e documentados aumento da secção transversa do músculo (hipertrofia muscular), da força, resistência e potência muscular (FRAGALA et al., 2019), também promove significativo efeito hipotensivo e redução do DP (TERRA et al., 2008; SORACE et al., 2009; MACDONALD et al., 2016; SOUSA et al., 2017).

Outra adaptação fisiológica importante ao TR é a melhora da aptidão CRT. Aumentos no DC e na diferença arteriovenosa contribuem para a melhora induzida pelo TR no VO2max. Outros fatores que proporcionariam a melhora da aptidão CRT seriam o aumento da massa muscular nos músculos exercitados e do fluxo sanguíneo para o músculo em exercício (OZAKI et al., 2013).

A American Heart Association (2018) recomenda para a prevenção e tratamento da HAS a prática de 90-150 min/semana de TR dinâmico, com progressão da sobrecarga, iniciando com intensidade moderada (60-70% 1RM) até atingir alta intensidade (80% 1RM) e evitando atingir a falha concêntrica momentânea, e volume de três séries de dez repetições em cada exercício (seis exercícios) (WHELTON et al., 2018). Adicionalmente, parece interessante que durante as primeiras semanas, os exercícios sejam ser realizados com cargas mais leves para que a técnica correta seja aprendida e executada (CONRAADS; BECKERS, 2010).

Estudos prévios reportaram que a força muscular possui efeito cardioprotetor (BARBOZA et al., 2016) e que níveis maiores de força muscular estão associados com a redução no risco de mortalidade em pessoas com (ARTERO et al., 2011) ou sem HAS (RUIZ

et al., 2008), mostrando assim, que a prática do TR é imprescindível e deve integrar qualquer programa de TF.

1.3.3. Efeitos do TC na HAS

Desse modo, com o intuito de obter as adaptações benéficas proporcionadas pelos dois tipos de TF e, ainda, de modo tempo-eficiente, surge o princípio do treinamento físico combinado (TC), no qual em uma mesma sessão são realizados exercícios físicos que visam o maior trabalho CRT (TA) e exercícios físicos que visam maior demanda de força (TR). Alguns trabalhos demonstram que essa modalidade é capaz de reduzir a PA de hipertensos em níveis semelhantes ou até superiores em comparação ao TA (GHADIEH; SAAB, 2015; ANUNCIAÇÃO et al., 2016; LIMA et al., 2017; WHELTON et al., 2018; WILLIAMS et al., 2018; SCHROEDER et al. 2019).

A combinação dessas duas modalidades pode ser eficiente em promover redução da rigidez arterial e dos níveis plasmáticos de endotelina-1, aumento da síntese e dos níveis de nitrato/nitrito, melhora da aptidão física (aumento do VO2max, da distância alcançada no TC6M, da força de membros superiores e inferiores, e melhora da agilidade, flexibilidade e composição corporal (redução da quantidade de massa gorda e aumento da massa muscular) (SON et al., 2017). Além do mais, essa modalidade de exercício pode resultar em maior custo metabólico quando comparado ao TR, e até mesmo quando comparado ao TA (PICHON et al., 1996; MYERS et al., 2015).

Além disso, o TC pode ser mais eficiente em reduzir o percentual de massa gorda (SOUSA et al., 2013; SON et al., 2017), e até mesmo em maior magnitude do que o TA (SOUSA et al., 2013). Stewart et al. (2005), encontraram correlação na redução de 3,7 mmHg na PAD com redução de 3,5% da porcentagem de massa gorda após 6 meses de intervenção com treinamento combinado.

1.4. Epigenética e efeitos do TF na metilação do DNA

Sabe-se que fatores de estilo de vida, também denominados como fatores externos ou ambientais, como por exemplo, níveis de prática de atividade física/exercícios físicos e hábitos alimentares, interagem com o genoma e afetam o fenótipo via modificações nos mecanismos

epigenéticos, que podem suprimir ou aumentar a expressão dos genes e, consequentemente, a expressão de proteínas (ALEGRÍA-TORRES; BACCARELLI; BOLLATI, 2011). Estudos demostram que essa interação entre fatores ambientais e genoma pode estar relacionada com o aumento ou redução do risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares e neurológicas, cânceres, entre outras complicações (PORTELA; ESTELLER, 2010; ZOGHBI; BEAUDET, 2016; BARRÓN-CABRERA et al., 2019).

Fundamentalmente, a epigenética é o estudo acerca das mudanças hereditárias na atividade e função dos genes que não estão associadas com alterações na sequência dos nucleotídeos do DNA por si só (WADDINGTON, 1939; BERGER et al., 2009). Os principais mecanismos epigenéticos conhecidos são a metilação do DNA, modificações de histonas, e RNA não-codificante. Juntos, esses mecanismos desempenham papel essencial no desenvolvimento, diferenciação e estabilidade genômica (CUI et al., 2010; PORTELA; ESTELLER, 2010; KANHERKAR; BHATIA-DEYAND; CSOKA, 2014). Possivelmente, a característica mais importante desses mecanismos epigenéticos é que eles são afetados, como já mencionado, por diversos fatores ambientais (DENHAM et al., 2016; TSAI et al., 2018; GHAZI et al., 2020; SALAS-HUETOS et al., 2021; VAISERMAN; LUSHCHAK, 2021).

Sabe-se que a metilação de DNA, o qual potencialmente é o mecanismo epigenético que exerce maior impacto na regulação da expressão genica, está associado com o desenvolvimento de doenças, processo de envelhecimento, parâmetros de saúde, e pode ser afetado pela prática de exercícios físicos (MOORE; LE; FAN, 2013; ZOGHBI; BEAUDET, 2016; HORVATH; RAJ, 2018; BARRÓN-CABRERA et al., 2019). É proposto que a metilação exerce uma função de “barreira” para a reprogramação (POLO et al., 2012; LOONEY et al., 2014) e que a ligação de fatores de transcrição (FT) a locais previamente metilados (RISHI et al., 2010) ou a remoção do grupo metil da Citosina metilada (SCHÜBELER, 2015) está envolvida na diferenciação ou reprogramação celular.

A metilação de DNA é um processo químico catalizado por enzimas da família DNA metil transferases, no qual um grupo metil (CH3) advindo da molécula doadora S-adenosil metionina é adicionado em ligação covalente à posição 5' do anel de piramidina da C, formando o complexo 5-metilcitosina (5mC). Essa ligação ocorre quase que exclusivamente em C precedida de guanina (G) (dinucleotideo CpG ou sítio CpG) (LI; ZHANG, 2014). O impacto

que as mudanças nos níveis de metilação dos sítios CpG terá na expressão de determinado gene é influenciado por alguns fatores, mas principalmente pela localização desse sítio em relação ao gene. Proeminentemente, quando ocorrem mudanças nos níveis de metilação de sítios CpG localizados em região promotora reguladora, a atividade transcricional pode ser afetada, sendo "silenciada" no caso de hipermetilação, e ativada no caso de hipometilação. O "silenciamento" da atividade transcricional reduz a expressão gênica e, no caso contrário, aumenta a expressão gênica. Cerca de 70% das regiões promotoras reguladoras estão associadas com ilhas CpG e estão não metiladas (SAXONOV et al., 2006; JONES, 2012; PETRYK et al., 2021).

Em suma, ilhas CpG são trechos curtos do DNA com alta densidade de dinucletideos CG, normalmente não metilados ou com baixos níveis de metilação. Especificamente, são regiões genômicas que possuem ao menos 50% de conteúdo CpG ao longo de 200 pb e 60% ou mais na razão de sítios CpG observados/esperados (FAZZARI; GREALLY, 2004). No genoma humano, com exceção dos sítios CpG localizados em ilhas CpG, a maioria dos sítios CpG estão metilados (60–80% de 28 milhões) (LISTER et al., 2009; ZILLER et al., 2013). A região promotora reguladora de um gene é uma sequência de nucleotídeos específica do DNA ao qual proteínas conhecidas como FT se ligam quimicamente para iniciar o processo de transcrição (BANSAL; KUMAR; YELLA, 2014). No presente estudo iremos considerar região promotora reguladora a região denominada "TSS" (abreviação do inglês "*transcription start site*", ou, em português, sítio de início da transcrição de um gene). A região TSS pode ser considerada de uma distância de 0 a 200 pares de base (pb) (TSS 200) ou de 200 a 1500 pb (TSS 1500) do "ponto" em que realmente o processo de transcrição é iniciado pela RNA polimerase.

A metilação do DNA regula a transcrição direta, impedindo a vinculação de alguns FT aos seus *motifs* de reconhecimento (WATT; MOLLOY, 1988; IGUCHI-ARIGA; SCHAFFNER, 1989; GASTON; FRIED, 1995; MANN et al., 2013) e, indiretamente, via ligação de uma classe específica de proteínas que têm afinidade com dinucleotídeos CpG metilados, as proteínas domínio de ligação de metil-CpG (MBD), algumas das quais podem promovem processo de condensação da cromatina local (KLOSE; BIRD, 2006; SCHÜBELER, 2015).

Estudos demostram que o exercício físico é capaz de afetar a metilação do DNA no tecido muscular, ocasionando mudanças na expressão de determinados genes em homens e

mulheres fisicamente inativos saudáveis (BARRÈS et al., 2012). Também foram observadas mudanças na metilação de leucócitos associadas ao aumento na aptidão cardiorrespiratória, economia de corrida e diminuição das concentrações de LDL-c após a realização de exercícios físicos (PEDERSEN; SALTIN, 2015; FEBBRAIO, 2016; BUTTS et al., 2018).

Embora alterações nos padrões de metilação do DNA estejam associadas aos exercícios físicos, não é de nosso conhecimento a existência de estudos experimentais longitudinais com análises genéticas ou epigenéticas comparando se tais alterações proporcionadas por determinados exercícios físicos seriam distintas ou semelhantes entre mulheres fisicamente inativas valores de PAS classificados como pré hipertensão/hipertensão e com valores de PAS classificados como normais/ótimos.

1.5. Justificativa

Embora tenham sido realizados nos últimos anos estudos envolvendo os efeitos dos exercícios físicos na metilação de DNA associados com a força e potência muscular, aptidão e resistência cardiorrespiratória, massa e gordura corporal, insulina e metabolismo da glicose, metabolismo lipídico, lipoprotéico e características hemodinâmicas, não foram encontrados estudos experimentais longitudinais que comparassem o perfil de metilação sistêmico (PMS) e diversos parâmetros de saúde de mulheres fisicamente inativas na faixa etária dos 50 aos 70 anos, com valores de PAS em repouso classificados como pré hipertensão ou hipertensão e com valores de PAS em repouso classificados como normais ou ótimos, antes e após a prática regular de exercícios físicos.

Desse modo, o presente estudo experimental longitudinal se propõe a avaliar e comparar o PMS e diversos parâmetros de saúde, tais como, aptidão física, medidas antropométricas e da PA, parâmetros bioquímicos, nível de prática de atividade física, e qualidade de vida e da alimentação, de mulheres fisicamente inativas na faixa etária dos 50 aos 70 anos, com valores de PAS em repouso classificados como pré hipertensão ou hipertensão e com valores de PAS em repouso classificados como normais ou ótimos, antes e após intervenção de 14 semanas com treinamento físico combinado.

2. Objetivo

Avaliar e comparar o PMS, medidas antropométricas e da PA, aptidão física, parâmetros bioquímicos, nível de prática de atividade física, e qualidade de vida e da alimentação de mulheres fisicamente inativas na faixa etária dos 50 aos 70 anos, separadas em dois grupos de acordo com a classificação dos valores de PAS em repouso: grupo pré-hipertensão ou hipertensão e grupo PAS normal ou ótima, antes e após a prática regular de 14 semanas de treinamento físico combinado.

3. Materiais e métodos

3.1. Participantes do estudo e desenho experimental

Foram participantes do estudo mulheres com idade entre 50-70 anos, fisicamente inativas de acordo com o Questionário de Baecke Modificado para Idosos (QBMI) (UENO, 2013; SILVA, 2020) e que apresentaram atestado médico liberando para a prática de exercícios físicos.

Foram excluídas as participantes que apresentassem problemas renais, diabetes mellitus com uso de insulina, alterações cognitivas degenerativas, hipotiroidismo e hipertiroidismo não controlados, presença de problemas cardiovasculares e/ou respiratórios que contraindicassem ou limitassem a prática de exercício físico, anemia, limitações ortopédicas/neurológicas, cirurgias planejadas no período do estudo, participação simultânea em outro estudo, fumantes (atual e/ou nos últimos seis meses), abuso de álcool ou droga e ausência em mais de 25% das sessões de treinamento físico.

As participantes recrutadas fizeram parte do estudo por 18 semanas, das quais duas foram destinadas para as avaliações pré intervenção (1ª e 2ª semana), 14 para a intervenção com TC (3ª a 16ª semana) e duas para as avaliações pós intervenção (17ª e 18ª semana). No momento pós-intervenção, as avaliações e coletas foram realizadas entre 48 e 72 horas após a última sessão de treino e pelo mesmo avaliador (Quadro 1).

As sessões de treinamento físico combinado foram realizadas na academia de ginástica da Escola de Educação Física e Esporte de Ribeirão Preto – USP, sob supervisão de um profissional de Educação Física capacitado.

Após a conclusão do estudo, a amostra e seus respectivos dados pré e pós intervenção foram divididos em dois grupos de acordo com a classificação dos valores da PAS de repouso, segundo as Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial de 2020 (BARROSO et al., 2020), medida antes da intervenção: grupo PAS normal ou ótima (PASNO) (PAS <120 – 129 mmHg) (n = 24), e grupo PAS pré-hipertensão ou hipertensão (PASPH) (PAS 130 - ≥180) (n = 23) (Figura 1).

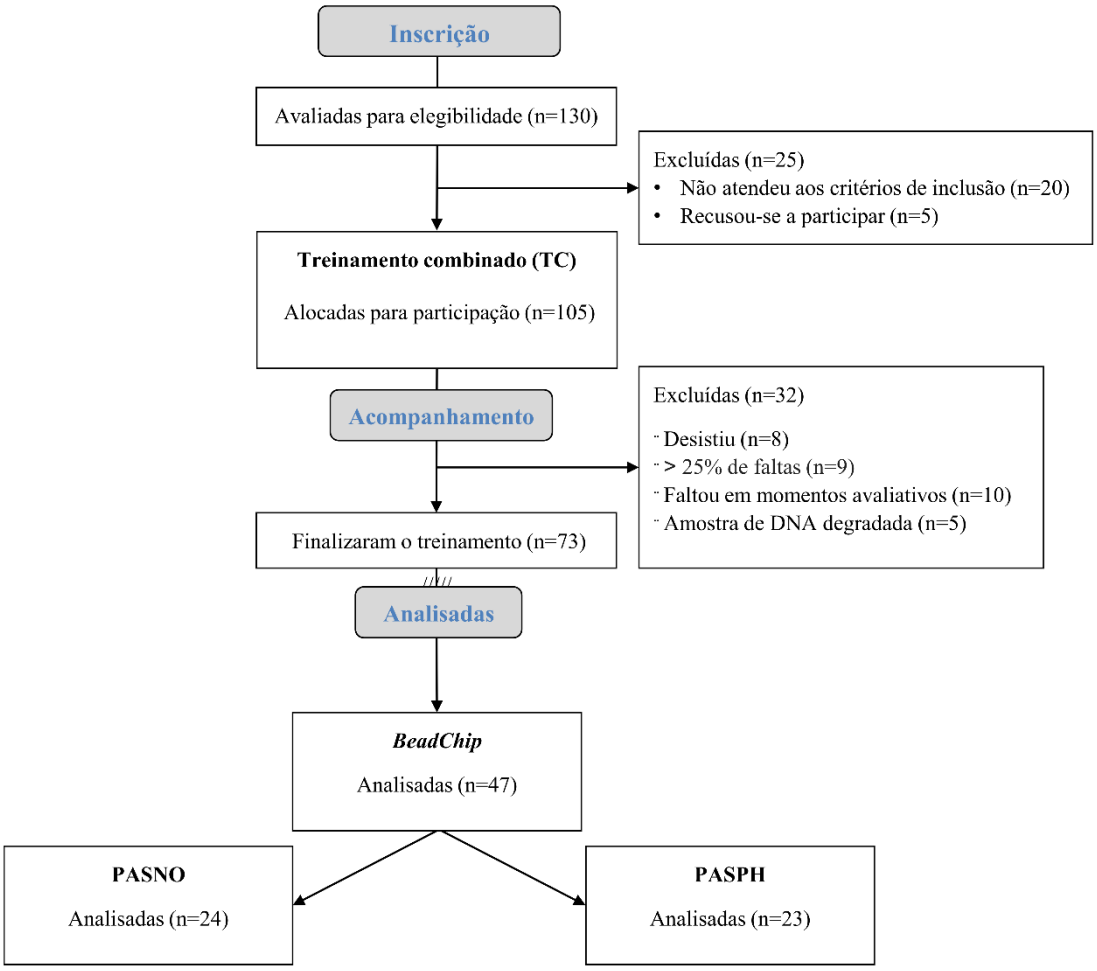

Figura 1 - Fluxograma

3.2. Recrutamento e aspectos éticos

As participantes que aceitaram participar do estudo assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). O estudo foi divulgado em mídias sociais, rádio, televisão e sites da EEFERP-USP.

O estudo foi desenvolvido de acordo com a Declaração de Helsinque e a Resolução número 466, de 12 de dezembro de 2012, do Conselho Nacional de Saúde do Brasil, sendo analisado e aceito pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Escola de Educação Física e Esporte de Ribeirão Preto da USP (CAAE: 79582817.0.0000.5656) O estudo está registrado no Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos com o código RBR-3g38dx.

Quadro 1 - Desenho experimental do estudo.

Semanas 1 e 2	**Semanas 3-16**	**Semanas 17 e 18**
Avaliações pré-intervenção - Medidas antropométricas e da pressão arterial - Aptidão física - Aplicação de questionários - Colheita de sangue -Análise de parâmetros bioquímicos - Extração de DNA - Análise da qualidade do DNA extraído.	**Treinamento físico combinado**	**Avaliações pós-intervenção** - Medidas antropométricas e da pressão arterial - Aptidão física - Aplicação de questionários - Colheita de sangue -Análise de parâmetros bioquímicos - Extração de DNA - Análise da qualidade do DNA extraído. - Análise de metilação.

Foi solicitado às participantes que não realizassem nenhum tipo de exercício físico além dos descritos no projeto durante todo período experimental, nem alterassem seus tratamentos medicamentosos e padrões alimentares. De modo a evitar viés nos resultados de parâmetros bioquímicos analisados em amostra sanguínea, as participantes preencheram um registro

alimentar com a ingestão alimentar e de líquidos nas 24 h que antecederam as colheitas de sangue das semanas 1 e 2, para que então pudessem repetir exatamente a mesma ingestão alimentar e de líquidos durante as 24 h que antecederam as colheitas de sangue das semanas 17 e 18. A mesma lógica foi adotada em relação à ingestão de medicamentos.

É importante sinalizar que durante as intervenções havia desfibrilador cardíaco e membros da equipe foram treinados em relação a todos os procedimentos de urgência e emergência (*American Heart Association* de 2015), a serem utilizados caso os participantes do estudo apresentem desconforto ou mal súbito. Nas situações de urgência e emergência, o Serviço de Atendimento Móvel de Urgência (SAMU) e serviço particular com mesma finalidade contratado pela Universidade de São Paulo seriam imediatamente chamados.

3.3. Protocolo do treinamento físico combinado

O protocolo do TC foi realizado pelo período de 14 semanas, sendo realizadas 42 sessões nesse período, distribuídas em três sessões por semana, cada sessão tendo duração de 60 minutos e realizadas em dias não consecutivos, totalizando 180 minutos de TF por semana. Em cada sessão eram destinados 30 minutos para a realização do exercício aeróbio e 30 minutos para exercícios físicos de força.

Devido à logística, parte da turma iniciava a sessão de treino realizando exercício físico aeróbio na esteira e outra iniciava nos exercícios físicos de força, e ao terminarem os exercícios físicos trocavam de modalidade. Desse modo, com o intuito de evitar um possível viés de interferência provocado pela ordem de realização das modalidades de TF nas adaptações, as participantes a cada dia iniciavam as sessões em modalidade diferente. Desse modo, por exemplo, se uma participante iniciou a sessão de treino da segunda-feira realizando exercício físico aeróbio na esteira, na quarta-feira iniciava nos exercícios resistidos (força) e na sexta-feira iniciava no exercício aeróbio na esteira novamente. As sessões das duas primeiras semanas de intervenção foram destinas para o processo de familiarização das participantes ao protocolo de TC. No quadro 2 é apresentado de modo resumido o protocolo de TC utilizado no presente estudo.

O tipo de TA realizado foi o contínuo, na modalidade de caminhada, utilizando como equipamento esteira rolante elétrica (Progress T6, TGR fitness, Brasil), e a porcentagem da

frequência cardíaca de reserva (FCres) foi o método utilizado para a prescrição das intensidades dessa modalidade, sendo estipulada pela fórmula: % FCres = intensidade alvo (em decimais) x [(FCmax – FCrep) + FCrep]; onde: FCmax obtida pela fórmula: 220 – idade; FCrep obtida após a participante repousar em decúbito dorsal por dez minutos (KARVONEN; VUORIMAA, 1988).

Também foi utilizada a percepção subjetiva ao esforço (PSE) para auxiliar na prescrição da intensidade do TA nas participantes que faziam uso de terapia medicamentosa capaz de interferir na resposta da frequência cardíaca ao esforço (ex.: β-bloqueadores), sendo estipulada PSE alvo: 2-3 (fácil-moderado) nas duas primeiras semanas de intervenção e 5-6 (difícil) da semana três até a semana 16.

Os exercícios físicos utilizados no TR foram selecionados seguindo as recomendações de 2018 do Colégio Americano de Medicina do Esporte (ACSM, 2018). Para prescrição da intensidade (quilagem/"carga") que seria utilizada em cada exercício físico, utilizamos o método de prescrição por zonas de repetições alvo ou pré-definidas, no qual as participantes deveriam realizar as repetições até a falha concêntrica. Por exemplo, dada a zona de repetições alvo de 10 a 12 repetições, era selecionada determinada quantidade de "carga" que, na percepção do pesquisador e da participante, acreditavam ser o necessário para que a mesma atingisse a falha ao completar 10 a 12 repetições (10 a 12 repetições máximas - 10RM a 12RM) (SUCHOMEL et al., 2021). Por sessão eram realizados oito exercícios físicos, sendo para membros superiores supino inclinado (adução horizontal de ombros e extensão de cotovelos), puxador aberto na polia (adução de ombros e flexão de cotovelos), remada na máquina (abdução horizontal de ombros e flexão de cotovelos), tríceps na polia (extensão de cotovelos) e rosca direta com halteres (flexão de cotovelos) - e para membros inferiores *leg press* 45º (extensão de joelhos), cadeira extensora (extensão de joelhos) e mesa flexora (flexão de joelhos).

Para que as participantes realizassem o exercício físico na esteira rolante elétrica na FC alvo calculada (bpm), utilizavam constantemente transmissor cardíaco Polar H7 (Polar Electro Ou, Kempele, Finland). Desse modo, a velocidade e/ou inclinação da esteira eram manipuladas para que a FC alvo fosse atingida.

Quadro 2 - Protocolo do treinamento físico combinado

Semanas	Descrição
1ª e 2ª	TA: 30 min. em intensidade de 50% da FCres TR: 2 séries de 15-17 RM (alvo) Recuperação passiva de 1 min. entre as séries.
3ª a 14ª	TA: 30 min. em intensidade de 70% da FCres TR: 2 séries de 12-15 RM (alvo) Recuperação passiva de 1 min. entre as séries.

FCres.: frequência cardíaca de reserva; RM: repetições máximas; min.: minuto

3.4. Dados sociodemográficos e características clínicas, qualidade da alimentação e de vida, e quantificação dos níveis de prática de atividade física

Para a coleta dos dados sociodemográficos e características clínicas foi utilizado um questionário elaborado pelo pesquisador, para quantificação e análise dos níveis de prática de atividade física foi utilizado o Questionário de *Baecke* Modificado para Idosos (QBMI) (UENO, 2013; SILVA et al., 2020), a qualidade da alimentação foi avaliada com a utilização do Formulário de Marcadores do Consumo Alimentar do Ministério da Saúde (FMCA), do Sistema de Vigilância Alimentar e Nutricional (Brasil, 2008), e para acessar a qualidade de vida das participantes foi utilizado o *Medical Outcomes Study 36 – Item Short-Form Health Survey* (SF-36) (CICONELLI, et al., 1999). Todos os instrumentos citados foram aplicados na mesma entrevista. Segue abaixo melhor descrição desses instrumentos.

3.5. Registro alimentar e Formulário de Marcadores do Consumo Alimentar do Ministério da Saúde, do Sistema de Vigilância Alimentar e Nutricional

O formulário é composto por dez alimentos, grupos de alimentos ou preparações, que retratam a frequência de consumo nos últimos sete dias da semana: salada crua, legumes e verduras cozidos, frutas frescas ou salada de frutas, feijão, leite ou iogurte, batata frita, batata de pacotes e salgados fritos, hambúrguer e embutidos, bolachas e/ou biscoitos salgados, bolachas e/ou biscoitos doces e refrigerantes (BRASIL, 2008). Para análise estatística utilizamos a pontuação total obtida no formulário, isto é, a diferença calculada entre a pontuação obtida pela somatória

da frequência do consumo de alimentos e preparações consideradas saudáveis (pontuação positiva), e a pontuação obtida pela somatória da frequência do consumo de alimentos e preparações consideradas não saudáveis (pontuação negativa).

3.6. Questionário de *Baecke* Modificado para Idosos (QBMI)

A coleta dos dados foi realizada por meio de entrevista pessoal utilizando como referência os últimos 12 meses. O questionário é dividido em três seções: primeira seção com perguntas relacionadas às atividades físicas domésticas e segunda e terceira analisam a realização de atividades esportivas e de tempo livre, respectivamente. Por fim, utilizando a somatória das pontuações específicas atribuídas às questões agrupadas em cada uma das seções do questionário, foram estabelecidas pontuações equivalentes às atividades físicas domésticas, às atividades físicas esportivas e às atividades físicas de tempo livre. Para quantificação do nível total de prática de atividade física de cada participante, somamos a pontuação obtida nos três domínios supracitados (UENO, 2013; SILVA et al., 2020).

3.7. Medical Outcomes Study 36 – Item Short-Form Health Survey (SF-36)

Trata-se de instrumento multidimensional capaz de avaliar a qualidade de vida, formado por 36 itens englobados em oito escalas ou componentes: capacidade funcional (10 itens), aspectos físicos (4 itens), dor (2 itens), estado geral de saúde (5 itens), vitalidade (4 itens), aspectos sociais (2 itens), aspectos emocionais (3 itens), saúde mental (5 itens) e mais uma questão de avaliação comparativa entre as condições de saúde atual e a de um ano atrás (CICONELLI, et al., 1999).

Para análise estatística, esses componentes foram divididos em dois grandes domínios: domínio físico (DF) (somatória da pontuação obtida na capacidade funcional, aspectos físicos, dor e estado geral) e domínio mental (DM) (somatória da pontuação obtida na vitalidade, aspectos sociais, aspectos emocionais e saúde mental).

3.8. Medidas antropométricas e da pressão arterial

As medidas antropométricas e da PA foram realizadas no mesmo dia, pela manhã e pelo mesmo avaliador nos dois momentos de avaliação. A medida da PA foi sempre realizada anteriormente às medidas antropométricas, com a utilização de aparelho automático de braço e

calibrado, o qual faz a medida utilizando o método oscilométrico (OMRON, modelo HEM-7113), após a participante repousar por cinco minutos na posição sentada em cadeira com encosto, em uma sala com luminosidade e temperatura (23º) controladas, seguindo a 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial (MALACHIAS et al., 2016).

A circunferência da cintura (cm) foi medida com trena antropométrica (SANNY®) na maior circunferência entre a última costela e a crista ilíaca (OMS, 1995). Massa corporal (kg) foi medida utilizando balança digital (G-Tech-Balgl200, G-Tech) e estatura (m) foi medida utilizando estadiômetro vertical (Balmak-EST-223). O IMC foi calculado pela fórmula: massa corporal (kg)/(estatura (m))^2. O método de bioimpedância elétrica (Maltron BF-906) foi utilizado para quantificação da porcentagem de massa gorda, o qual consiste na fixação de eletrodos na mão e pé direto, com a participante em decúbito dorsal (BERA, 2014).

3.9. Aptidão física

3.9.1 Capacidade cardiorrespiratória

Teste de caminhada de seis minutos

O teste de caminhada de seis minutos (TC6M) é um teste simples e reprodutível utilizado para avaliação da capacidade cardiorrespiratória, o qual mensura a distância máxima percorrida por um paciente após o mesmo caminhar em uma superfície plana durante seis minutos. Os equipamentos utilizados são mínimos e não existe a necessidade de um especialista para aplicar e analisar o teste. Embora o TC6M não substitua as informações que o teste ergoespirométrico máximo nos fornece, torna-se importante quando a análise dos gases respiratórios é inviável, pois fornece uma avaliação global dos sistemas envolvidos na tolerância ao esforço físico (PICHURKO, 2012).

No presente estudo utilizamos o TC6M adaptado de Rikli e Jones (2001), no qual, as participantes percorreram um percurso retangular (18,28 x 4,57 m; área = 83,5 m) durante seis minutos caminhando na maior velocidade possível em uma superfície plana e sem obstáculos. A distância total caminhada por cada participante foi obtida pelo cálculo: número de voltas no percurso x área do percurso (m). Aquecimentos prévios não foram praticados, bem como incentivo verbal, pois poderiam causar aumento na variabilidade dos dados obtidos (GUYATT et al., 1984; AMERICAN THORACIC SOCIETY - ATS, 2002).

3.9.2. Força muscular

Estimativa de carga máxima dinâmica

A estimativa da carga máxima dinâmica (1RM) foi utilizada para avaliar a força muscular de membros inferiores (*leg press* 45º) e superiores (supino inclinado) de acordo com o protocolo proposto por Tristscheler (2002). Antes de iniciar o teste as participantes realizaram aquecimento nos aparelhos citados acima, realizando 15 repetições com uma carga (intensidade) leve. Em seguida, o avaliador selecionava um peso submáximo e a participante era instruída a realizar corretamente o número máximo de repetições possível. O teste era finalizado quando a participante conseguisse realizar no mínimo duas e não mais que 10 repetições. Casos nos quais o número de 10 repetições era extrapolado, o teste era repetido após três minutos de recuperação passiva e com uma carga mais elevada. Foi respeitado o limite de três tentativas para realização correta do teste em cada exercício - caso esse limite fosse extrapolado, o teste era realizado novamente após 48 horas.

O 1 RM foi calculado pela equação proposta por Brzycki (1993) e validada por Nascimento et al. (2007): 1-RM = 100 * carga utilizada / (102,78 – 2,78 * número de repetições).

Dinamometria (força de preensão palmar)

As participantes realizaram o teste de força de preensão palmar (FPP) em ambas as mãos - força de preensão palmar da mão esquerda (FPPE) e força de preensão palmar da mão direita (FPPD) - utilizando dinamômetro de mão hidráulico (Baseline®). O teste foi realizado com as participantes em posição ortostática, com o cotovelo fletido em 90º e rente ao corpo. Antes de realizarem as tentativas válidas, as participantes realizaram uma série para familiarização com o aparelho e com o teste em cada mão. Após a familiarização com o aparelho e teste, foram realizadas três tentativas (séries) com duração de três segundos de preensão e dez segundos de intervalo entre as séries - as tentativas foram realizadas consecutivamente em cada mão (SOUSA-SANTOS; AMARAL, 2017). A média de força (kgf) obtida nas três tentativas de cada mão foi utilizada na análise estatística.

3.9.3. Agilidade e equilíbrio dinâmico

Teste de agilidade e equilíbrio dinâmico

O teste de Agilidade e Equilíbrio Dinâmico (AGIL) foi utilizado para avaliar a agilidade e equilíbrio dinâmico das participantes, sendo um teste simples e de fácil reprodutibilidade, no qual era mensurado o tempo que a participante despendia para realizar um percurso demarcado por uma cadeira e cones (a cadeira é posicionada em local demarcado - dois cones posicionados a 1,50 m para trás e 1,80 m para cada lado. (OSNESS et al., 1990).

Para a realização do teste eram necessários dois pesquisadores, sendo um designado para segurar a cadeira, estabelecendo maior segurança para a realização do teste, permitindo que a participante desempenhasse a melhor performance possível. O outro pesquisador era responsável por cronometrar a realização do teste e explicar o mesmo para a participante. Foram realizadas duas tentativas por participante e, ainda, antes da primeira tentativa, uma tentativa de familiarização ao teste era aplicada após explicação prévia. O melhor tempo obtido, no caso o menor, foi utilizado na análise estatística.

3.10. Quantificação das cargas de treinamento

3.10.1. Percepção subjetiva de esforço

A PSE é um importante parâmetro amplamente utilizado para o monitoramento da sobrecarga interna de uma sessão de treino, bem como para a prescrição da intensidade de esforço. Pode ser determinada pela escala de esforço percebido Borg (1982) e modificada por Foster et al. (1996, 2001), sendo um instrumento de fácil aplicação, alta precisão e de baixo custo. A escala de Foster et al. (1996, 2001) é caracterizada por ter uma numeração de 0 a 10, na qual o 0 equivale ao repouso absoluto e o 10 representa o esforço máximo (NAKAMURA; MOREIRA; AOKI, 2010).

No presente estudo, a PSE foi utilizada tanto para auxiliar na prescrição da intensidade do TA nas participantes que faziam uso de terapia medicamentosa capaz de interferir na resposta da frequência cardíaca ao esforço (ex.: β-bloqueadores), sendo estipulada PSE alvo: 2-3 (fácil-moderado) nas duas primeiras semanas de intervenção e 5-6 (difícil) da semana três até a semana 16; como para o monitoramento da sobrecarga interna das sessões de treinamento de

cada participante; para isso, ao final de cada sessão era perguntado às participantes “como foi a sessão para você? Selecione um número nessa escala que corresponda a sua percepção de esforço da sessão como um todo. Não pense em um exercício em particular”. Em seguida a participante anotava o número que selecionou em uma ficha destinada somente a ela.

3.10.2. Impulso de treinamento

O impulso de treinamento ou *TRIMP*, abreviação do termo em inglês *training impulse*, é um índice de estresse que quantifica a carga interna total de uma sessão e das semanas de treinamento. No presente estudo, utilizamos o cálculo do *TRIMP* proposto por Foster et al. (1998, 2001), no qual a duração da sessão em minutos é multiplicada pela PSE da sessão. O *TRIMP* de cada participante foi calculado ao longo das 14 semanas de TC, seguindo o cálculo a seguir: *TRIMP* de cada sessão = PSE de cada sessão x 60 minutos.

3.11. Coleta de sangue

A coleta de sangue foi realizada via venopunção na fossa antecubital com as participantes em jejum por menos 12h. As participantes foram instruídas a evitarem o consumo nas 24h que antecederam a coleta de comidas sazonais e diferenciadas, álcool e qualquer alimento e/ou bebida com cafeína, devido à influência que podem exercer no perfil de metilação (BUSCARIOLLO et al., 2014). Em um dos dias de avaliações era entregue paras as as participantes um recordatório alimentar, no qual deveriam anotar toda a alimentação consumida no dia anterior à coleta de sangue. No dia da coleta, um pesquisador responsável recebia esses recordatórios e entregava uma cópia do mesmo na semana anterior à colheita de sangue no momento pós intervenção, permitindo assim que as participantes pudessem replicar com precisão a mesma ingesta alimentar do dia anterior à colheita do momento pré-intervenção. Utilizamos esse recurso para tentar reduzir ao máximo um risco de viés no perfil de metilação (GERAGHTY et al., 2018).

O sangue coletado foi destinado para extração de DNA - tubo com anticoagulante (EDTA); análises de perfil lipídico (colesterol total, LDL-c, HDL-c, triglicérides) e glicêmico (glicose e hemoglobina glicada), e insulina - tubo com ativador de coágulo e gel.

As coletas foram realizadas por enfermeira (o) na Escola de Educação Física e Esporte de Ribeirão Preto - USP.

3.12. Extração e análise de Metilação por *Screening* Global do DNA

Foram coletadas amostras de sangue periférico em dois tubos com EDTA em ambiente estéril e armazenadas a 20 °C. Na sequência, o DNA era isolado de 500 µl do sangue periférico pelo método *salting out* (CABO et al. 2015). Posteriormente, as amostras de DNA extraído eram submetidas a dois métodos de controle de qualidade, a espectrofotometria (*Nanodrop, Thermo Scientific*) a 230, 260 e 280 nm (260/280 nm e 260/230 nm), na qual foi possível verificar a pureza e concentração dos ácidos nucleicos, e a eletroforese em gel de agarose a 1%, utilizada para verificar a integridade do DNA (ZONTA; NIZARD, TALY, 2015) (figura 2). Caso a amostra não estivesse adequada com os padrões de qualidade, um novo DNA era extraído do segundo tubo com EDTA e era armazenado a -20 ºC.

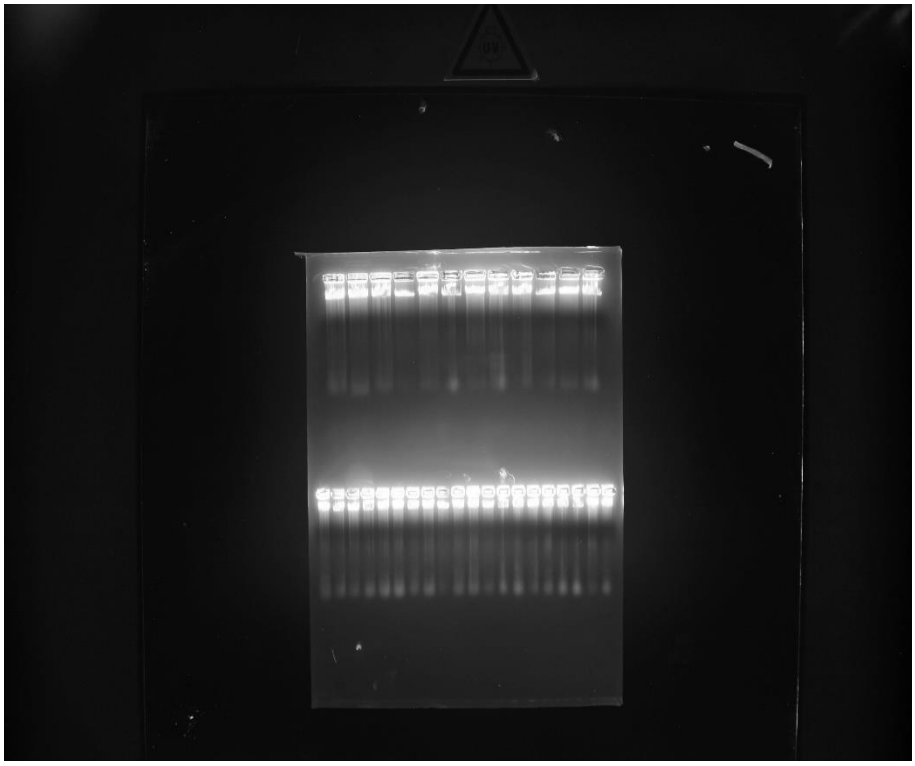

Figura 2. Eletroforese do DNA. Fonte: autoria própria

Anteriormente à realização do ensaio de metilação, as amostras de DNA foram tratadas com o método de conversão com bissulfito usando o kit *DNA EZ methylation-gold methylation* (Zymo Research, CA, EUA) e seguindo as recomendações do fabricante. Resumidamente, ao entrar contato com o bissulfito de sódio, o DNA é levemente degradado, desencadeando cascatas de reações químicas que resultam na desaminação das citosinas não metiladas, que são convertidas em uracilas, enquanto que as 5-metilcitocinas não reagem com o bissulfito de sódio. A realização dessa etapa é necessária para aumentar a acurácia e reprodutibilidade dos dados da quantificação de metilação, pois reduz o risco de superestimação da quantidade de sítios diferencialmente metilados (GRUNAU; CLARK; ROSENTHAL, 2001).

O ensaio de metilação do DNA foi realizado pela técnica de array com o chip EPIC Infinium Methylation BeadChip 850k da Illumina, seguindo as recomendações estipuladas pelo protocolo de análise Infinium® HD Assay Methylation Protocol Guide (LI et al., 2018). A fluorescência do Infinium BeadChip foi detectada pelo sistema Illumina iScan e as intensidades foram convertidas em valores de metilação beta e exportadas como dados brutos. Para evitar viés na leitura do BeadChip pelo iScan, além do cuidado já mencionado que os pesquisadores tiveram com a alimentação, e consumo de bebidas e outras substâncias das participantes, as amostras dos dois momentos de avalições foram organizadas no mesmo BeadChip, sendo a amostra do momento pré sucedida da amostra pós.

3.13. Análise estatística e de bioinformática

Os valores das variáveis que caracterizam a amostra, cargas de treinamento, parâmetros bioquímicos, aptidão física, medidas antropométricas e da pressão arterial, e questionários estão apresentados como média ± desvio padrão. Para a verificação da normalidade da distribuição dos dados, foi utilizado o teste de Shapiro-Wilk, e para análise da homogeneidade dos dados foi utilizado teste de Levene. A ANOVA (análise de variâncias) de dois fatores com medidas repetidas foi utilizada para avaliar diferenças entre os grupos e mudanças ao longo do tempo (pré x pós) intra grupo, bem como qualquer interação (tendências diferentes ao longo do tempo entre os grupos). Tempo e classificação da PAS foram adotados com variáveis dependentes, e idade como covariável. Quando o valor de p para a interação tempo x grupo era significativo

($p<0,05$), o post-hoc de Bonferroni era verificado para detectarmos onde as diferenças ocorreram.

Para comparações entre os grupos nas variáveis que caracterizam a amostra (idade, estatura e estudo) e cargas de treinamento, foi utilizado o teste t independente. Para todas as análises foi adotado intervalo de confiança (IC) de 95% e diferença estatística significativa se $p<0,05$. Todos os dados foram analisados no programa de estatística IBM SPSS (Version 22.0, Armonk, NY: IBM Corp). O software Graph Pad Prism 9.1 (Graph Pad Software Inc., USA) foi utilizado para a elaboração das figuras.

Para a análise do PMS, foi utilizado o Biocondutor - ChAMP (TIAN et al., 2017) e o pacote Limma em R. Os valores de M foram calculados como o log2 (B / (1-B)), onde B era o B-valor normalizado. Os valores M foram usados na análise estatística. Definimos o p-valor crítico em 0,005 e a taxa de falsa descoberta (False Discovery Rate - FDR) em 0,20 para essas análises. Para entender melhor a relevância biológica dos genes com regiões diferencialmente metiladas e para determinar os motifs nas áreas TSS1500 e TSS200 dos genes mais regulados, realizamos uma análise de enriquecimento funcional no contexto do banco de dados da Enciclopédia de Genes e Genomas de Kyoto (KEGG) usando ShinyGo v0.61 (FUJISAWA et al., 2020).

4. Resultados

Não foram detectadas diferenças entre os grupos para as variáveis que caracterizam a amostra (idade, estatura e anos de estudo) e para carga interna de treinamento (*TRIMP*) (Tabela 2).

Tabela 2 - Características da amostra (idade, estatura, estudo, medicação para controle de HAS, e diagnóstico de HAS) e carga interna de treinamento (*TRIMP*) dos grupos PASNO e PASPH.

Variáveis	**Grupos**		**Valores de *p***
	PASNO (n = 24)	**PASPH (n = 23)**	
Idade (anos)	60 ± 5,7	60 ± 5,5	0,853
Estatura (m)	1,57 ± 0,07	1,58 ± 0,08	0,526
Estudo (anos)	9,86 ± 5,97	11,43 ± 3,12	0,280

Carga interna de treinamento			
TRIMP (ua)	2620 ± 269	2607 ± 252	0,535
Medicação para HA			
iECAs [n (%)]	3 (12,5%)	4 (17,4%)	-
β – bloqueadores [n (%)]	0 (0%)	3 (13%)	-
ARA II [n (%)]	2 (8,3%)	1 (4,3%)	-
$BCCa^{2+}$ [n (%)]	0 (0%)	1 (4,3%)	-
Diuréticos [n (%)]	1 (4,2%)	2 (8,7%)	-
Diagnóstico de HA [n (%)]	6 (25%)	12 (52,2%)	-

Valores apresentados como média ± DP para idade, estatura, estudo e *TRIMP*. Valores apresentados como n e % para medicação para HA e diagnóstico de HA. Valores de p do teste t independente para idade, estatura, estudo e *TRIMP*. PASNO: grupo pressão arterial sistólica normal e ótima; PASPH: grupo pressão arterial sistólica pré-hipertensão e hipertensão; *TRIMP*: training impulse; iECA: inibidores da enzima conversora de angiotensina; ARA II: antagonistas dos receptores de angiotensina II; BCCa2+: Bloqueadores dos canais de cálcio; ua: unidades arbitrárias.

Medidas antropométricas e da pressão arterial

Os níveis pressóricos sistólicos e diastólicos medidos no momento pré-intervenção foram significativamente superiores no grupo PASPH em comparação aos do grupo PASNO (interação tempo x grupo: F=17,84, p<0,001 para PAS; F=4,56, p=0,038 para PAD; p<0,001 no post hoc de Bonferroni para PAS e de PAD). Após a intervenção somente os níveis pressóricos sistólicos do grupo PASPH permaneceram significativamente superiores em comparação aos do grupo PASNO (p=0,038; PAD p=0,16). Além do mais, somente as participantes do grupo PASPH apresentaram reduções significativas dos níveis pressóricos sistólicos (~ -20 mmHg; Δ = -13,7%; p<0,001) (figura 3A e tabela 3) e diastólicos (~ -6 mmHg; Δ = -8,6|%; p=0,003) (figura 3B e tabela 3).

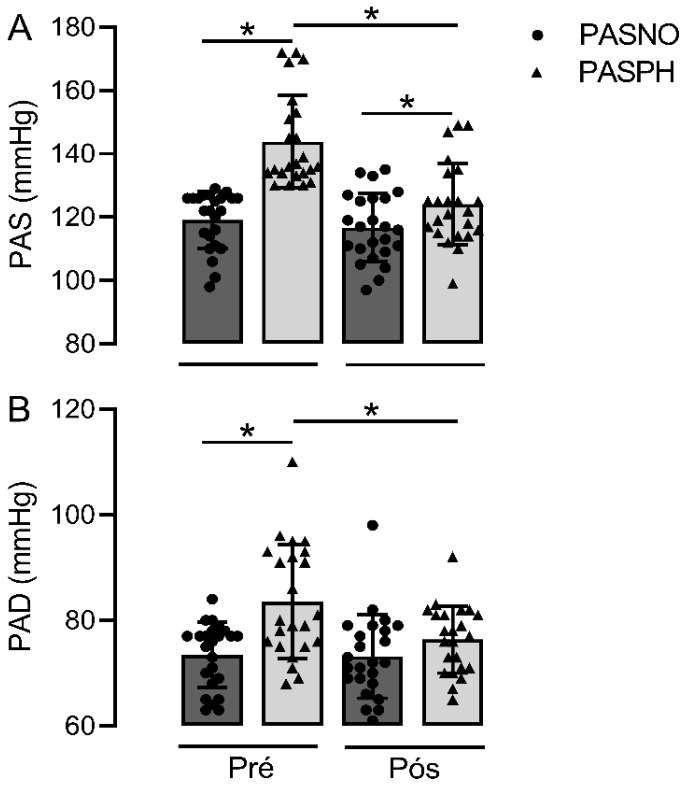

Figura 3 - Valores de pressão arterial antes e após a intervenção de 14 semanas com TC. (A) pressão arterial sistólica (PAS) e (B) pressão arterial diastólica (PAD).

Nas medidas antropométricas, a MC foi significativamente maior no grupo PASPH, porém, nenhum dos grupos apresentou alterações de seus valores após a intervenção (efeito do grupo: F=10,98, p=0,039; interação tempo x grupo: F=1,73, p=0,196; efeito do tempo: F=0,005, p=0,945). Não foram encontrados resultados significativos na ANOVA nas medidas de CC (interação tempo x grupo: F=0,461, p=0,5; efeito do tempo: F=2,594, p=0,115; efeito do grupo: F=0,799, p=0,377), massa gorda (interação tempo x grupo: F=0,163, p=0,688; efeito do tempo: F=0,168, p=0,684; efeito de grupo: F=0,046, p=0,831) e IMC (interação tempo x grupo: F=2,085, p=0,156; efeito do tempo: F=0,096, p=0,759; efeito do grupo: F=3,020, p=0,09) (tabela 3).

Aptidão física

Capacidade cardiorrespiratória

Houve aumento da distância caminhada no TC6M, não havendo diferenças entre os grupos nos valores obtidos antes e após o TC (efeito do tempo: F=5,08, p=0,03; interação tempo x grupo: F=0,053, p=0,82; efeito do grupo: F=0,093, p=0,762) (tabela 3)

Capacidade de força

Carga máxima dinâmica (1 RM)

Para o 1 RM do supino inclinado, mesmo havendo diferença entre os grupos, com o grupo PASPH apresentando valores superiores, ambos os grupos não apresentaram melhora após o TC (efeito do grupo: F=14,42, p<0,001; interação tempo x grupo: F=2,988, p=0,092; efeito do tempo: F=0,544, p=0,465). No 1 RM do *leg press* 45º não foram encontrados resultados significativos na análise de variância (efeito do grupo: F=2,927, p=0,095; efeito do tempo F=0,006, p=0,941; interação tempo x grupo: F=0,054, p=0,817) (tabela 3)

Força de preensão palmar

Foi encontrado aumento na FPPE após a intervenção, sem diferenças entre os grupos (efeito do tempo: F=4,858, p=0,03; interação tempo x grupo: F=1,040, p=0,314; efeito do grupo: F=2,551, p=0,118), enquanto que para FPPD não foram encontrados resultados significativos na ANOVA (interação tempo x grupo: F=0,471, p=0,496; efeito do tempo: F=0,528, p=0,472; efeito do grupo: F=1,884, p=0,178) (tabela 3)

Capacidade agilidade e equilíbrio dinâmico

As participantes apresentaram redução do tempo na realização do teste AGIL, sem diferenças entre os grupos (efeito do tempo: F=4,587, p=0,038; interação tempo x grupo: F=0,114, p=0,737; efeito do grupo: F=0,472, p=0,496) (tabela 3).

Tabela 3 - Efeitos de 14 semanas de treinamento físico combinado nas medidas antropométricas, pressão arterial, capacidades cardiorrespiratória, de força muscular e agilidade.

Variáveis	**Grupos**					
	PASNO (n = 24)			**PASPH (n = 23)**		
	Basal	**Pós**	**Δ (%)**	**Basal**	**Pós**	**Δ (%)**
Pressão arterial e medidas antropométricas						
PAS (mmHg)ǂ	119,1 ± 9	116,7 ± 10,7	-2	143,8 ±14,6¥	124 ± 12,8 ϕ†	-13,7
PAD (mmHg)ǂ	73,5 ± 6,2	73,2 ± 7,9	-0,4	82,4 ± 9,3¥	76,3 ± 6,3†	-8,6
Massa corporal (kg)#	69,2 ± 10,6	69,9 ± 9,5	1,2	77,37 ± 11,8	76,4 ± 11,1	-0,8
Massa gorda (%)	41,9 ± 7,7	37,7 ± 6,9	-10,3	41,7 ± 7,6	38,7 ± 9,1	-7,4
IMC (kg/m^2)	28,2 ± 3,1	28,5 ± 3,2	0,01	30,6 ± 4,8	30,4 ± 4,6	-0,007
CC (cm)	93,4 ± 10,4	93,6 ± 9,4	0,3	95,5 ± 11	97,3 ± 13,3	-1,9
Capacidade cardiorrespiratória						
TC6M (m)*	528 ± 57	574 ± 47	8,6	536 ± 66	580 ± 67	8,1
Capacidade força						
1RM supino inclinado (kg)#	22,2 ± 3,8	31,2 ± 4,2	40,3	24,7 ± 6	36,9 ± 4,7	49,5
1RM *leg press* 45º (kg)	120,2 ± 32,6	200 ± 41	66,7	141 ± 39,9	217 ± 48	53,9
FPPD (kgf)	25,2 ± 4,3	25,9 ± 3,2	2,9	26,8 ± 5,7	28,3 ± 4,4	5,8
FPPE (kgf)*	23,3 ± 3,9	23,6 ± 3,2	1,1	24,9 ± 5,5	26,6 ± 5,3	6,9
Capacidade agilidade						
AGIL (seg)*	27,6 ± 3,5	24,3 ± 2,4	-11,8	26,8 ± 2,9	23,8 ± 3,9	-11,2

Valores apresentados como média ± DP. *p<0,05 para efeito do tempo; #p<0,05 para efeito do grupo; ǂp<0,05 para interação tempo x grupo; ¥p<0,05 para comparação entre valores basais dos grupos PASNO e PASPH; ϕp<0,05 para comparação entre valores pós intervenção dos grupos PASNO e PASPH; †p<0,05 para comparação intragrupo entre valores basais e pós intervenção; PASNO: grupo pressão arterial sistólica normal e ótima; PASPH: grupo pressão arterial sistólica pré hipertensão e hipertensão; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; IMC: índice de massa corporal; CC: circunferência da cintura; TC6M: teste de caminhada de seis minutos; 1RM: uma repetição máxima; FPPD: força de preensão palmar da mão direita; FPPE: força de preensão palmar da mão esquerda; AGIL: teste de agilidade e equilíbrio dinâmico; Δ (%): delta relativo médio; kgf: quilogramas força.

Perfis lipídico e glicêmico

Ambos os grupos não apresentaram alterações significativas nos perfis lipídico e glicêmico, porém o grupo PASPH apresentou níveis plasmáticos superiores de colesterol-t (efeito do grupo: F=4,508, p=0,040; interação tempo x grupo: F=2,584, p=0,115; efeito do tempo: F=0,887, p=0,352), LDL-c (efeito do grupo: F=4,611, p=0,038; interação tempo x grupo: F=1,122, p=0,296; efeito do tempo: F=0,613, p=0,438) e glicose (efeito do grupo: F=9,439, p=0,004; interação tempo x grupo: F=0,432, p=0,515; efeito do tempo: F=0,016, p=0,899), e inferiores de HDL-c (efeito do grupo: F=4,877, p=0,033; interação tempo x grupo: F=0,241, p=0,626; efeito do tempo: F=1,155, p=0,289) quando comparado ao grupo PASNO (tabela 4).

Não foram encontrados resultados significativos na ANOVA para os níveis plasmáticos de TG (interação grupo x tempo: F=1,146, p=0,291; efeito do tempo: F=1,524, p=0,224; efeito do grupo: F=3,427, p=0,071), insulina (interação grupo x tempo: F=0,284, p=0,597; efeito do tempo: F=0,740, p=0,395; efeito do grupo: F=3,383, p=0,074) e na Hb glicosilada (interação grupo x tempo: F=0,006, p=0,940; efeito do tempo: F=0,389, p=0,536; efeito do grupo: F=0,004, p=0,953) (tabela 4).

Questionários

Qualidade da alimentação (FMCA)

Para o FMCA não foram encontrados resultados significativos na análise de variância (interação tempo x grupo: F=1,870, p=0,701; efeito do tempo: F=0,049, p=0,827; efeito do grupo: F=3,928, p=0,056) (tabela 4)

Qualidade de vida (SF-36)

Houveram aumentos das pontuações dos domínios mental (efeito do tempo: F=4,815, p=0,036; sem interação tempo x grupo: F=0,116, p=0,736; sem efeito do grupo: F=0,2998, p=0,088) e físico (efeito do tempo: F=9,972, p=0,003; interação tempo x grupo: F=0,255, p=0,617; efeito do grupo: F=0,019, p=0,891) do SF-36, após o período de intervenção (tabela 4).

Quantificação do nível de prática de atividade física (QBMI)

Na pontuação obtida no QBMI a análise de variância não apresentou resultados significativos (interação tempo x grupo: F=1,870, p=0,181; efeito do tempo: F=0,057, p=0,812; efeito do grupo: F=3,928, p=0,056) (tabela 4).

Tabela 4 - Efeitos de 14 semanas de treinamento físico combinado nos perfis lipídico e glicêmico, e questionários (QBMI e SF-36) e no FMCA.

Variáveis	**Grupos**					
	PASNO (n = 24)			**PASPH (n = 23)**		
	Basal	**Pós**	**Δ (%)**	**Basal**	**Pós**	**Δ (%)**
Perfil lipídico						
Colesterol-t (mg/dL)[#]	203 ± 27	197 ± 31	-2,9	228 ± 39	208 ± 39	-8,6
HDL (mg/dL)[#]	57,5 ± 11,7	54,5 ± 10,2	-5,3	50,5 ± 9,6	48,2 ± 9,1	-4,5
LDL (mg/dL)[#]	120,9 ± 25,4	120,4 ± 30,3	-0,4	140,3 ± 34,5	130,2 ± 31,9	-7,1
Triglicérides (mg/dL)	124,8 ± 46,9	113,2 ± 35,3	-9,3	153,9 ± 55,1	129,3 ± 39,6	-16
Perfil glicêmico						
Glicose[#] (mg/dL)	99,4 ± 15,5	97,9 ± 12,8	-1,5	105,1 ± 10,2	102,1 ± 9,3	-2,8
HbA1c (%)	5,76 ± 0,43	5,64 ± 0,39	-2,3	5,76 ± 0,40	5,63 ± 0,38	-2,3
Insulina (uUI/mL)	8,83 ± 4,7	10,33 ± 4,92	7,9	11,41 ± 5,81	13,55 ± 6,45	18,8
Questionários e formulário						
QBMI (pont)	3,51 ± 2,59	6,13 ± 5,12	74,6	3,93 ± 2,49	5,47 ± 3,34	39,3
FMCA (pont)	15,7 ± 8,7	19,6 ± 9,7	24,7	22,6 ± 6,9	23,3 ± 9,6	2,8
DM-SF-36 (pont)*	55,7 ± 8,8	57,1 ± 10,3	2,4	59 ± 5,3	61,6 ± 7,2	4,4
DF-SF-36 (pont)*	64,8 ± 8,4	65,7 ± 7,1	1,2	64,8 ± 5	66,5 ± 5,5	2,6

Valores apresentados como média ± DP. #p<0,05 para efeito do grupo; *p<0,05 para efeito do tempo. PASNO: grupo pressão arterial sistólica normal e ótima; PASPH: grupo pressão arterial sistólica pré hipertensão e hipertensão; colesterol-t: colesterol total; HDL: *high density lipoprotein*; LDL: *low density lipoprotein*; HbA1c: hemoglobina glicada; DM-SF-36: domínio mental do medical outcomes study 36 – item short form health survey; DF-SF-36: domínio físico do medical outcomes study 36 – item short form health survey; QBMI: questionário Baecke modificado para idosos; FMCA: formulário de marcadores de consumo alimentar; Δ (%): delta relativo; pont: pontuação.

Perfil de metilação sistêmico

Não encontramos diferenças significativas entre o perfil de metilação basal das participantes do grupo PASPH em comparação com as do grupo PASNO.

Na análise intra-grupo, foram detectadas as seguintes alterações no perfil de metilação dos grupos após as 14 semanas de intervenção: 644 e 113 sítios CpG tiveram os níveis de metilação significativamente alterados no PASPH e PASNO, respectivamente. No grupo PASPH mais da metade dos sítios CpG tiveram os níveis de metilação aumentados (hipermetilação) (462 sítios CpGs, representando 72% do total de sítios alterados), enquanto que no PASNO a maioria dos sítios CpG sofreu redução dos níveis de metilação (hipometilação) (77 sítios CpG, representando 68% do total de sítios alterados) (figura 4).

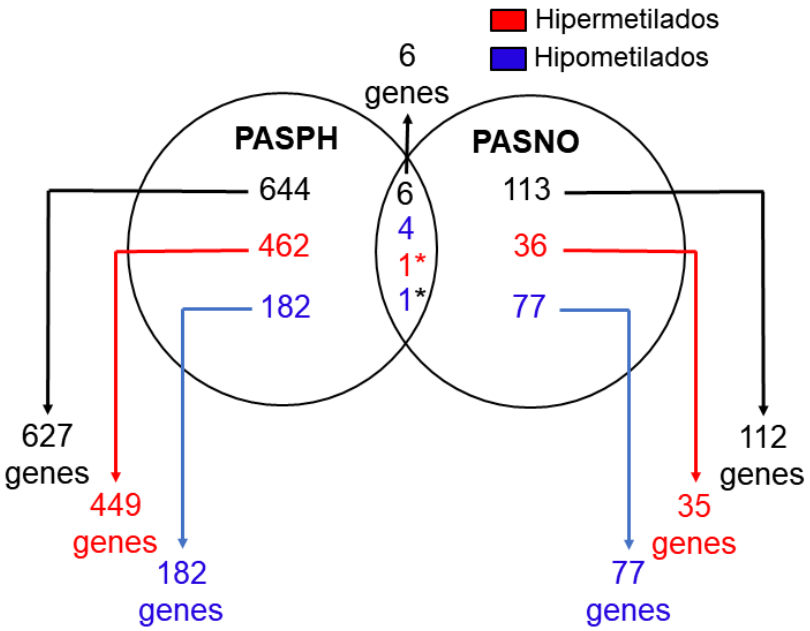

Figura 4 - Diagrama de Venn com representação dos sítios CpG com níveis de metilação alterados e quantidade de genes relacionados a eles dos grupos PASPH e PASNO após a intervenção de 14 semanas com TC. O (*) indica um sítio que apresentou alterações opostas nos níveis de metilação entre os grupos PASNO e PASPH, sendo hipometilado no do PASNO e hipermetilado no do PASPH.

Com o propósito de apresentar alguns desses sítios e os genes relacionados a eles de ambos os grupos, foram elaboradas tabelas com os top 10 sítios significativamente alterados após a intervenção com TC. Esses 10 sítios foram elencados conforme os menores valores de p ajustado. Nas tabelas 5 e 6 são apresentados os top 10 sítios independentemente da localização e sítios localizados especificamente em região TSS do grupo PASPH, respectivamente. Nas tabelas 7 e 8 são apresentados os top 10 sítios independentemente da localização e sítios localizados especificamente em região TSS do grupo PASNO, respectivamente.

Tabela 5 - Top 10 sítios CpG com níveis de metilação significativamente alterados (hiper ou hipometilados) no grupo PASPH após 14 semanas de intervenção com TC.

	Localização do sítio em relação ao (à)						
Sítio CpG	**Gene**	**Região do gene**	**Ilha CpG**	**CHR**	**Log2(FC)**	**p-valor**	**p-valor ajustado**
Hipermetilados							
cg18691565	ACBD5	TSS1500	Ilha	10	1,178	<0,001	0,033
cg18950617	HMHA1	TSS1500	Ilha	19	0,825	<0,001	0,033
cg18215754	MCTP1	1stExon	-	5	0,766	<0,001	0,033
cg18344020	NREP	TSS1500	S Shore	5	0,811	<0,001	0,033
cg24973791	STAG1	TSS200	Ilha	3	1,260	<0,001	0,033
cg09629053	C12orf72	TSS200	-	12	1,353	<0,001	0,034
cg00028870	-	-	Ilha	3	0,678	<0,001	0,048
cg12129796	-	-	-	8	0,909	<0,001	0,056
cg19066060	LIN7B	TSS200	Ilha	19	0,843	<0,001	0,056
cg18389283	ME1	Corpo	-	6	1,083	<0,001	0,056
Hipometilados							
cg22051964	-	-	Ilha	7	-0,543	<0,001	0,033
cg07722359	-	-	-	2	-0,839	<0,001	0,056
cg19586116	-	-	-	14	-0,972	<0,001	0,056
cg26300461	-	-	S Shore	10	-1,192	<0,001	0,056
cg19040163	HSPB1	Body	Ilha	7	-0,979	<0,001	0,056

cg18752774	NLRP14	Body	-	11	-1,912	<0,001	0,056
cg08117431	ZNRF4	5'UTR	Ilha	19	-0,727	<0,001	0,056
cg24803059	HCCA2	Body	-	11	-1,037	<0,001	0,057
cg11577662	COL23A1	Body	N Shelf	5	-0,783	<0,001	0,058
cg16191360	EXOC3	Body	S Shore	5	-0,700	<0,001	0,058

CHR: cell cycle genes homology region.

Tabela 6 - Top 10 sítios CpG com níveis de metilação significativamente alterados (hiper ou hipometilados) localizados em região promotora (TSS1500 e TSS200) no grupo PASPH após 14 semanas de intervenção com TC.

	Localização do sítio em relação ao (à)						
Sítio CpG	**Gene**	**Região do gene**	**Ilha CpG**	**CHR**	**Log2(FC)**	**p-valor**	**p-valor ajustado**
Hipermetilados							
cg18691565	ACBD5	TSS1500	Ilha	10	1,178	<0,001	0,033
cg18950617	HMHA1	TSS1500	Ilha	19	0,825	<0,001	0,033
cg18344020	NREP	TSS1500	S Shore	5	0,811	<0,001	0,033
cg24973791	STAG1	TSS200	Ilha	3	1,260	<0,001	0,033
cg09629053	C12orf72	TSS200	-	12	1,353	<0,001	0,034
cg19066060	LIN7B	TSS200	Ilha	19	0,843	<0,001	0,056
cg12389025	ZNRD1	TSS1500	N Shore	6	1,390	<0,001	0,056
cg04458032	AGFG2	TSS1500	N Shore	7	0,622	<0,001	0,058

cg12047750	C6orf48	TSS1500	N Shore	6	1,685	<0,001	0,058
cg06159087	PEX1	TSS200	Ilha	7	0,704	<0,001	0,058
Hipometilados							
cg22669123	CYP4F12	TSS1500	-	19	-0,595	<0,001	0,092
cg12179176	SNX19	TSS200	Ilha	11	-0,779	<0,001	0,099
cg01000656	SPATA1	TSS1500	Ilha	1	-1,150	<0,001	0,099
cg18472410	CCDC152	TSS200	-	5	-0,472	<0,001	0,122
cg08895903	TRIM27	TSS1500	S Shore	6	-0,458	<0,001	0,127
cg27418116	FAM177B	TSS1500	-	1	-0,546	<0,001	0,141
cg12016209	C19orf47	TSS200	Ilha	19	-0,830	<0,001	0,151
cg24306984	C10orf67	TSS1500	-	10	-0,478	<0,001	0,153
cg13390800	DCHS1	TSS1500	S Shore	11	-0,453	<0,001	0,175
cg21453378	GAPDHS	TSS200	Ilha	19	-0,806	<0,001	0,175

CHR: cell cycle genes homology region.

Tabela 7 - Top 10 sítios CpG com níveis de metilação significativamente alterados (hiper ou hipometilados) no grupo PASNO após 14 semanas de intervenção com treinamento físico combinado.

	Localização do sítio em relação ao (à)						
Sítio CpG	**Gene**	**Região do gene**	**Ilha CpG**	**CHR**	**Log2(FC)**	**p-valor**	**p-valor ajustado**
Hipermetilados							
cg25363885	PPP2R2B	TSS200	Island	5	0,821	<0,001	0,024
cg21459756	PCDHGA1	TSS200	N_Shore	5	0,881	<0,001	0,056
cg14382067	NUDT6	Body	-	4	0,599	<0,001	0,056
cg09808176	ATM	TSS1500	N_Shore	11	0,986	<0,001	0,060
cg00903962	HIST1H1C	5'UTR	Island	6	0,730	<0,001	0,060
cg11557530	MSRA	TSS200	Island	8	0,627	<0,001	0,060
cg24745316	HCN4	Body	-	15	0,593	<0,001	0,060
cg01132703	RHOBTB3	Body	-	5	0,422	<0,001	0,060
cg18934139	ABHD17B	TSS1500	Island	9	1,209	<0,001	0,060
cg03725283	NRF1	TSS1500	N_Shore	7	1,083	<0,001	0,060
Hipometilados							
cg06921666	TEAD4	Body	-	12	-1,288	<0,001	0,006
cg01559375	-	-	S Shelf	17	-1,430	<0,001	0,024
cg05678191	SALL3	Body	Ilha	18	-1,079	<0,001	0,028
cg02796278	MED16	Body	Ilha	19	-0,651	<0,001	0,028
cg01241301	FAM73B	TSS200	Ilha	9	-2,021	<0,001	0,056

cg08151363	-	-	Ilha	16	-0,947	<0,001	0,056
cg04743239	-	-	-	20	-0,567	<0,001	0,056
cg00968640	HMCN1	Body	-	1	-1,422	<0,001	0,056
cg18989243	NRAS	TSS200	-	1	-1,306	<0,001	0,060
cg20958497	-	-	Ilha	19	-1,259	<0,001	0,060

CHR: cell cycle genes homology region.

Tabela 8 -Top 10 sítios CpG com níveis de metilação significativamente alterados (hiper ou hipometilados) localizados em região promotora (TSS200 e TSS1500) no grupo PASNO após 14 semanas de intervenção com treinamento físico combinado.

	Localização do sítio em relação ao (à)						
Sítio CpG	**Gene**	**Região do gene**	**Ilha CpG**	**CHR**	**Log2(FC)**	**p-valor**	**p-valor ajustado**
Hipermetilados							
cg25363885	PPP2R2B	TSS200	Ilha	5	0,821	<0,001	0,024
cg21459756	PCDHGA1	TSS200	N Shore	5	0,881	<0,001	0,056
cg18934139	ABHD17B	TSS1500	Ilha	9	1,209	<0,001	0,060
cg09808176	ATM	TSS1500	N Shore	11	0,986	<0,001	0,060
cg11557530	MSRA	TSS200	Ilha	8	0,627	<0,001	0,060
cg03725283	NRF1	TSS1500	N Shore	7	1,083	<0,001	0,060
cg02277487	TGFA	TSS200	Ilha	2	0,725	<0,001	0,008
cg13133420	CABYR	TSS200	Ilha	18	0,576	<0,001	0,123
cg01698934	MGC23284	TSS200	Ilha	16	0,631	<0,001	0,123

cg22748740	ZNF311	TSS1500	-	6	1,188	<0,001	0,130
Hipometilados							
cg01241301	FAM73B	TSS200	Ilha	9	-2,021	<0,001	0,056
cg08336457	LINC00559	TSS200	-	13	-0,847	<0,001	0,060
cg18989243	NRAS	TSS200	-	1	-1,306	<0,001	0,060
cg27560091	PSPC1	TSS1500	S Shore	13	-0,598	<0,001	0,061
cg16599266	C1orf93	TSS200	Ilha	1	-0,660	<0,001	0,084
cg07753711	PLK4	TSS1500	N Shore	4	-1,112	<0,001	0,084
cg12604058	NEXN	TSS1500	N Shore	1	-0,766	<0,001	0,143
cg17872866	REEP1	TSS200	S Shore	2	-0,279	<0,001	0,149
cg12969491	PCDHB7	TSS1500	N Shore	5	-0,754	<0,001	0,153
cg25930429	GSTZ1	TSS200	Ilha	14	-0,426	<0,001	0,171

CHR: cell cycle genes homology region.

Detalhamento da localização dos sítios CpG: distribuição dos sítios CpG hipermetilados e hipometilados em relação ao gene mais próximo

Em ambos os grupos um número elevado de sítios hipermetilados foram localizados em região promotora (TSS200 e TSS1500) (48% e 39% dos sítios hipermetilados do PASPH e PASNO, respectivamente) (figura 5A), enquanto que somente 4% e 18% dos sítios hipometilados do PASPH e PASNO, respectivamente, foram localizados nessa região (figura 5B).

Detalhamento da localização dos sítios CpG: distribuição dos sítios CpG hipermetilados ou hipometilados em relação às ilhas CpG

Os sítios hipermetilados de ambos os grupos estão em grande quantidade localizados nas ilhas CpG (Island) propriamente ditas (42% e 53% do total de sítios hipermetilados no PASPH e PASNO, respectivamente) (figura 5C). Em ambos os grupos, mais da metade dos sítios CpG hipometilados estão localizados em open sea, sendo 54% e 52% no PASPH e PASNO, respectivamente (figura 5D).

Detalhamento da distribuição dos sítios CpG hiper ou hipometilados exclusivamente localizados em região promotora em relação às ilhas CpG

Os sítios CpG hipermetilados localizados em região TSS de ambos os grupos estão associados em grande quantidade às ilhas CpG propriamente ditas (43% e 71% do total de sítios hipermetilados no PASPH e PASNO, respectivamente) (figura 5E). 53% sítios CpG hipometilados do grupo PASPH estão associados às ilhas CpG, enquanto que no grupo PASNO 29% estão localizados em ilhas CpG (figura 5F).

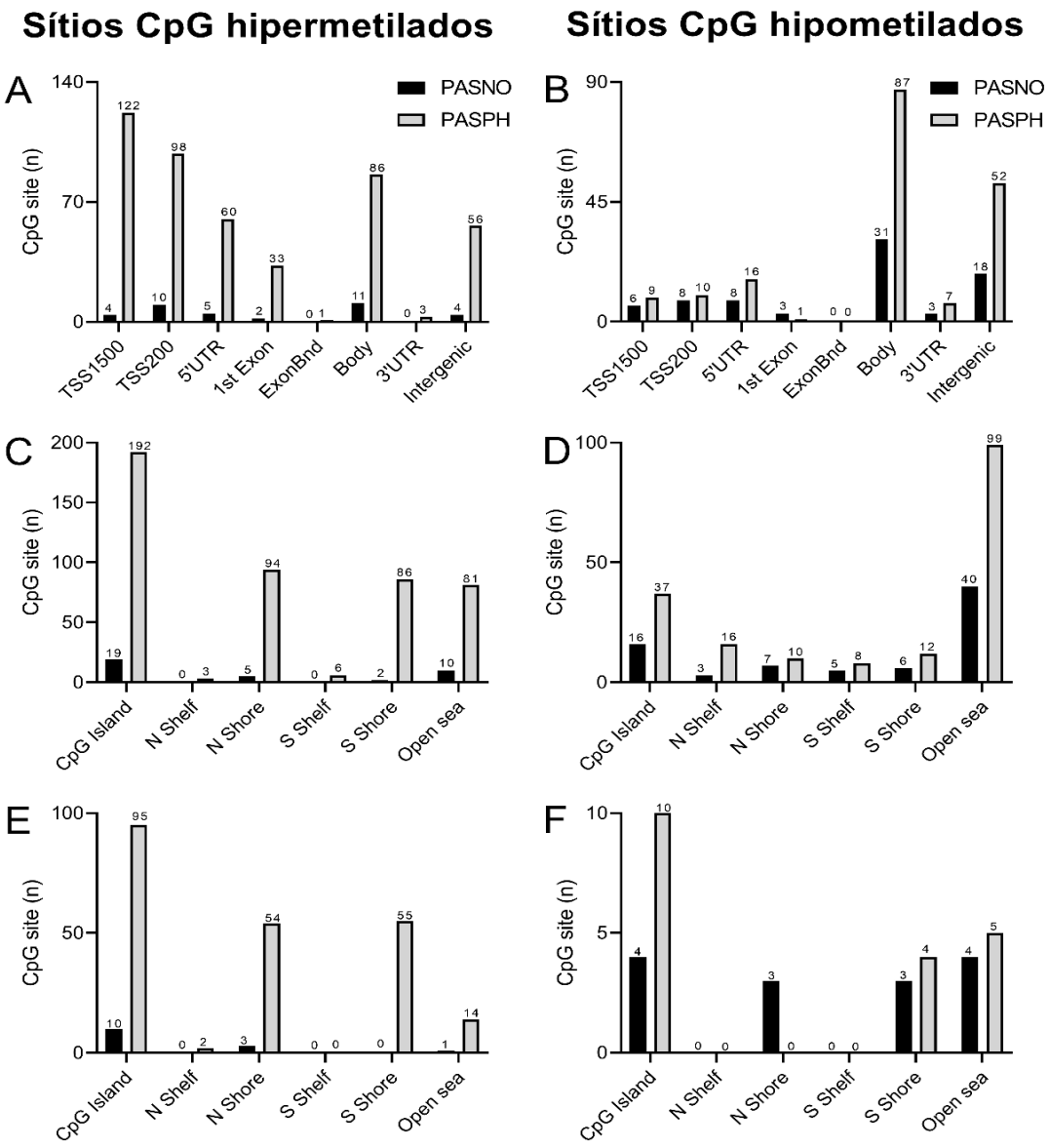

Figura 5 - Detalhamento da localização dos sítios CpG que tiveram os níveis de metilação alterados após a intervenção de 14 semanas com TC. Distribuição dos sítios CpG hipermetilados em relação ao gene mais próximo (A) e às ilhas CpG (C); distribuição dos sítios CpG hipometilados em relação ao gene mais próximo (B) e às ilhas CpG (D); distribuição dos sítios CpG hiper (E) e hipometilados (F) localizados exclusivamente em região promotora (TSS) em relação às ilhas CpG .

Análise de enriquecimento funcional no contexto do banco de dados da KEGG

Na análise dos genes relacionados aos sítios hipermetilados do PASPH (input: 216 genes) foi encontrado somente enriquecimento de genes associados ao processo de endocitose mediada por clatrina (EMC). Não foi encontrado enriquecimento dos genes correspondentes aos sítios hipometilados (input: 19 genes) (figura 6). Na tabela 9 são apresentados os motifs, FT e as famílias a que pertencem esses FT dos genes enriquecidos associados ao processo de

EMC. Dentre as diversas classes de FT apresentadas, a classe de fatores de transcrição ZINC FINGER tipo C2H2 (C2H2 ZF) foi a mais predominante nesta lista.

Na análise de enriquecimento dos genes do grupo PASNO, encontramos maior quantidade de vias funcionais enriquecidas em comparação ao PASPH, tanto para os genes relacionados aos sítios hipermetilados (input: 14 genes) quanto aos relacionados com os sítios hipometilados (input: 14 genes) (figura 6). Houve hipermetilação de genes associados à *EGFR-TKIs*, câncer colorretal, câncer pancreático, carcinoma hepatocelular, infecção pelo papilomavírus humano (*HPV*), *HIV*, e nas vias de sinalização *AMPK*, *ERBB*, PI3K-Akt, apelina e câncer (figura 6). Foi encontrado hipometilação de genes associados às hepatites B e C, *HIV*, ao processo de autofagia, e com algumas vias de sinalização, tais como a da *FOXO*, neurotrofina, *MAPK* e câncer (figura 6). Apesar da grande quantidade de vias funcionais enriquecidas, apenas um motif foi enriquecido, estando relacionado aos genes hipermetilados (tabela 10). Não foram encontrados motifs enriquecidos associados aos genes hipometilados.

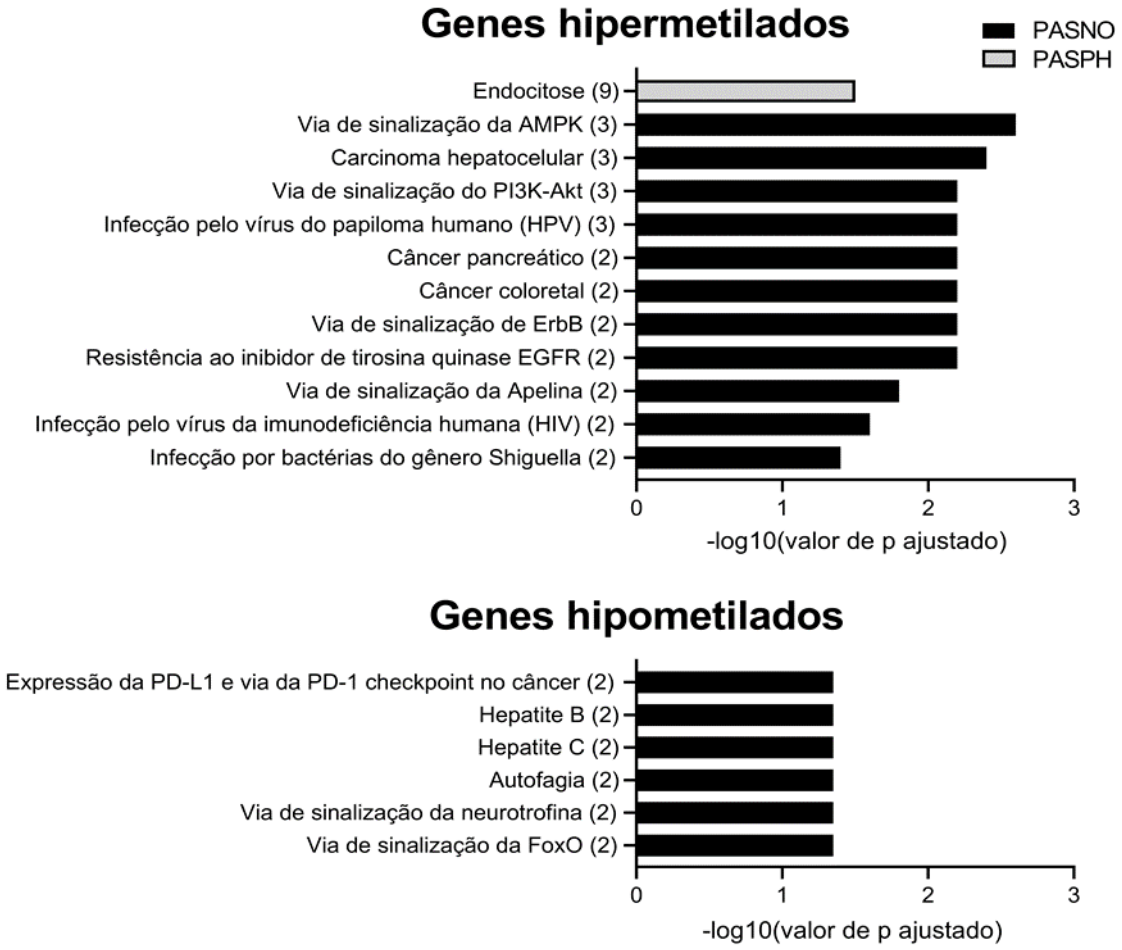

Figura 6. Vias de sinalização moleculares e processos celulares enriquecidos na análise KEGG relacionados aos genes hiper e hipometilados dos grupos PASPH e PASNO. O número entre parênteses representa a quantidade de genes enriquecidos presentes na via de sinalização molecular ou processo celular.

Tabela 9 - Motifs em região TSS1500 e TSS200 dos genes hipermetilados enriquecidos do grupo PASPH após 14 semanas de intervenção com TC.

Motif enriquecido	FT	Classe FT	p-valor	FDR
GACACGTGC	HEYL	bHLH	2,6E-04	8,4E-03
GGGGGGGGGCC	PATZ1	C2H2 ZF	4,4E-04	1,3E-02
GGGGGCGGGG	SP1	C2H2 ZF	6,7E-04	1,7E-02
TGACGTGG	ATF6	bZIP	8,9E-04	2,0E-02
TGCGGG	GCM1	GCM	1,3E-03	2,5E-02
GGCCGGGGC	KLF5	C2H2 ZF	2,4E-03	3,8E-02
GCCACGTG	CREB3L2	bZIP	3,4E-03	6,1E-02
CACGTG	ARNT	bHLH	5,2E-03	7,4E-02
TCTCACGCTAGCCGGGGG	AHRR	bHLH	5,9E-03	8,2E-02
CACGTG	TCFL5	bHLH	4,2E-08	1,7E-05
TGCGTGGGCGT	EGR1	C2H2 ZF	7,1E-07	1,5E-04
ACGT	GMEB1	SAND	1,5E-06	1,9E-04
TGCGTGGGCGT	EGR3	C2H2 ZF	1,9E-06	1,9E-04
CACGCG	HES4	bHLH	2,5E-06	2,1E-04
TACG	NAIF1	MADF	5,5E-06	3,8E-04
TGCGTGGGCG	EGR2	C2H2 ZF	8,5E-06	5,0E-04
ATGCGTGGGCGG	EGR4	C2H2 ZF	9,9E-06	5,1E-04
GCGCAGGCGC	NRF1	Unknown	2,4E-05	8,9E-04
TGCGGG	ZBTB1	C2H2 ZF	8,5E-05	2,7E-03
GGGCGTG	KLF7	C2H2 ZF	1,5E-04	3,9E-03

GGGGGCGGGGC	SP2	C2H2 ZF	2,4E-04	5,9E-03
GCGGACGTT	HINFP	C2H2 ZF	2,9E-04	6,6E-03
GGGCGGGAG	E2F1	E2F	3,0E-04	6,6E-03
GGCGGGAA	E2F4	E2F	3,8E-04	7,8E-03
TCGCGCCAAA	E2F1	E2F	6,0E-04	1,1E-02
GCGGGGGCGGGG	PAX4	Homeodomain, Paired box	6,3E-04	1,1E-02
GGCGCC	E2F2	E2F	6,6E-04	1,1E-02
CCCCGGGC	TFAP2C	AP-2	6,8E-04	1,1E-02
CCCCGGGC	TFAP2A	AP-2	6,8E-04	1,1E-02
GCGGGGGCGGGG	EGR1	C2H2 ZF	1,5E-03	2,3E-02
CCGGAAGTG	ELK4	Ets	1,7E-03	2,6E-02
CACGTG	MYCN	bHLH	1,7E-03	2,6E-02
GACATGCCCGGGCATGTCC	TP53	P53	2,1E-03	3,0E-02
ACGT	ENSG00000250542	bZIP	2,2E-03	3,0E-02

FT: fator de transcrição; FDR: *false discovery rate*.

Tabela 10 - Motifs em região TSS1500 e TSS200 dos genes hipermetilados enriquecidos do grupo PASNO após 14 semanas de intervenção com treinamento físico combinado.

Motif enriquecido	**FT**	**Classe FT**	**p-valor**	**FDR**
GGAGTCGAGCACTAATGGGGGAGTTGGCA	HOXA5	Homeodomain	1,4E-04	6,0E-0,2

FT: fator de transcrição; FDR: *false discovery rate*.

5. Discussão

O presente estudo teve como objetivo avaliar, analisar e comparar o perfil de metilação sistêmico e diversos parâmetros de saúde de mulheres fisicamente inativas na faixa etária dos 50 aos 70 anos com valores de PAS classificados como pré-hipertensão/hipertensão e com valores de PAS classificados como normal/ótimo. Encontramos diferenças no PMS, PAS e PAD, massa corporal, 1RM do supino inclinado e parâmetros bioquímicos entre as participantes PASPH e PASNO. Somente as participantes PASPH apresentaram reduções da PAS e PAD, mas as participantes de ambos os grupos apresentaram melhora de parâmetros correspondentes à aptidão física e na qualidade de vida.

Com base no *TRIMP*, é possível inferir que quaisquer diferenças entre os grupos nos parâmetros avaliados não se devem a diferenças na quantidade de treinamento, tendo em vista que esses parâmetros não foram significativamente diferentes entre os grupos PASPH e PASNO.

Medidas antropométricas e da pressão arterial

No presente estudo, no que diz respeito à PA, somente as mulheres com valores elevados de PAS de repouso, ou seja, do grupo PASPH, responderam positivamente ao TC, nesse caso apresentando redução expressiva de aproximadamente 14% (–20 mmHg) na PAS de repouso e de aproximadamente 9% (-6 mmHg) na PAD de repouso. Além disso, o post-hoc encontrou diferenças significativas entre os grupos para os valores basais de PAS e PAD, sendo de ~25 mmHg entre as PAS e de ~9 mmHg entre as PAD, com o grupo PASPH apresentando valores superiores. Contudo, após a intervenção com TC, somente os valores de PAS permaneceram significativamente diferentes entre os grupos, com as participantes do grupo PASPH ainda apresentando valores superiores, mas com uma diferença expressivamente menor, somente ~7 mmHg. Além disso, é importante destacar que após a intervenção com TC as mulheres do grupo PASPH deixaram de apresentar em média, valores de PAS classificados como pré-hipertensão ou hipertensão, e passaram a valores normais.

Tais resultados descritos no parágrafo acima estão bem documentados em inúmeros estudos que já demostraram que a prática regular de TC é uma importante intervenção/tratamento para controlar a PA de pré-hipertensos e hipertensos, promovendo principalmente reduções expressivas dos níveis pressóricos sistólicos (SANTOS et al., 2014; CORSO et al., 2016; SARDELI et al., 2021).

É importante trazer à luz da discussão que mesmo reduções singelas mas crônicas de 2 mmHg, 3 mmHg e 5 mmHg na PAS podem proporcionar reduções de 6, 8 e 14% no risco de AVE, respectivamente, e de 4, 5 e 9% no risco para doença arterial coronariana, respectivamente (WHELTON et al., 2002; CHOBANIAN et al., 2003). Ainda, uma redução mais expressiva de ~10 mmHg pode resultar em redução de 18% no risco de morte por doença crônica do coração e de 26% no risco para AVE em adultos idosos com HA (BECKETT et al., 2008). Portanto, as reduções na PA encontradas no presente estudo podem reduzir o risco para mortalidade e debilidade em mulheres fisicamente inativas com níveis elevados de PAS.

As reduções na PA encontradas no presente estudo se assemelham com as encontradas em outros trabalhos, como os de Santos e colaboladores (2014) e Son e colegas (2017). No trabalho de Santos et al. (2014), o protocolo de TC implementado durante 16 semanas (3 sessões na semana; cada sessão - TR: 3 séries de 10 repetições em intensidades de 70-90% de 10RM e 20 min. de TA em intensidades de 65-75% FCres) promoveu reduções expressivas nos níveis pressóricos sistólicos (-21%; -35 mmHg) e diastólicos (-13%; -12 mmHg) em mulheres hipertensas fisicamente inativas na faixa etária dos 60 aos 65 anos (SANTOS et al., 2014). No estudo de Son et al. de 2017, a redução encontrada na PA foi sucintamente inferior, sendo de -13 mmHg na PAS e -11 na PAD mmHg, após submeterem mulheres hipertensas fisicamente inativas não obesas na faixa etária dos 72 aos 85 anos a 12 semanas de intervenção com TC [3 sessões na semana; cada sessão - 20 min. de exercícios de força (PSE 11 a 16 - fácil a cansativo) e 30 min. de TA em intensidades de 40-70% FCres] (SON et al., 2017).

Em relação às medidas antropométricas não foram encontradas alterações em nenhuma das variáveis avaliadas, contudo os valores de massa corporal do grupo PASPH foram significativamente maiores em comparação aos do PASNO. Dados do estudo de Junior e colaboradores (2016) mostram que mulheres idosas hipertensas podem apresentar valores de massa corporal, IMC e idade superiores aos de mulheres idosas normotensas. Adicionalmente, nesse mesmo trabalho foi reportado que as mulheres idosas hipertensas não apresentaram capacidade física/funcional inferior quando comparadas com as idosas normotensas, apesar das mulheres com melhor desempenho no TC6M apresentarem menor susceptibilidade para HAS (COELHO JUNIOR et al., 2016)

Aptidão física

Nos testes realizados para a avaliação da aptidão física, as participantes apresentaram, após a prática de 14 semanas de TC, melhora das capacidades cardiorrespiratória, força muscular esquelética, e de agilidade e equilíbrio dinâmico.

A melhora da capacidade cardiorrespiratória é indicada pelo aumento da distância caminhada no TC6M - aumento de 46 metros (8,6%) no PASNO e de 44 metros (8,1%) no PASPH. Embora a distância caminhada no TC6M não seja capaz de substituir os parâmetros obtidos no teste de esforço cardiopulmonar, o qual é o teste "padrão ouro" para avaliação da aptidão cardiorrespiratória, pode predizer o VO2pico e avaliar a capacidade cardiorrespiratória em pessoas de meia idade e idosas, sendo de fácil aplicabilidade e baixo custo (AMERICAN THORACIC SOCIETY, 2002; MANTTARI et al., 2018).

O aumento na distância alcançada no TC6M, assim como no VO2pico e máximo, após a prática crônica de exercícios físicos, principalmente de TA e TC, tal como o encontrado no presente estudo, já foi relatado em outros trabalhos (TAN; LI; WANG, 2012; BURICH et al., 2015; MILANOVIĆ; SPORIŠ; WESTON, 2015; HUANG et al., 2016; MCGEE; HARGREAVES, 2020). Resultados de um estudo publicado pelo nosso grupo de pesquisa, com desenho experimental e protocolo de TC semelhantes ao do presente estudo, mas realizado em mulheres fisicamente ativas na faixa etárias dos 50 aos 75 anos, mostraram que o TC promoveu melhora significativa na distância alcançada pelas participantes no TC6M (RODRIGUES et al., 2021).

Há uma associação inversa entre a capacidade cardiorrespiratória e mortalidade, associação esta que independe da idade, sexo, raça/etnia, composição corporal, tabagismo e comorbidades. Uma melhor capacidade cardiorrespiratória está associada com benefícios cardiovasculares e não cardiovasculares, incluindo reduções de risco no desenvolvimento de doença arterial coronariana, HAS, insuficiência cardíaca, fibrilação atrial, diabetes mellitus, AVE, e câncer (KODAMA et al., 2009; LEE, et al., 2010; AL-MALLAH; SAKR; AL-QUNAIBET, 2018).

Nos testes utilizados para a avaliação da capacidade de força muscular esquelética, encontramos melhora significativa na FPPE (aumento de 0,3 kfg - 1,1% no grupo PASNO e de 1,7 kfg - 6,9% no grupo PASPH), mas interessantemente não houveram melhoras significativas na FPPD e nos 1RMs de membros superiores (supino inclinado) e inferiores (leg press 45º), ainda que nesses últimos as participantes tenham apresentado aumento substancial no 1RM, sendo, 9 kg (40,3%) no PASNO e de ~12 kg (49,5%) no PASPH para o supino inclinado, e aumentos de 79,8 kg (~67%) no PASNO e de 76 kg (~54%) no PASPH para o *leg press* 45º.

Além do mais, as participantes do grupo PASPH apresentaram em média, valores significativamente superiores de 1RM do supino inclinado quando comparadas às participantes pertencentes ao grupo PASNO.

Sabe-se que os valores obtidos no teste FPP estão associados a vários parâmetros de saúde e qualidade de vida em idosos, e baixos níveis de produção de força elevam o risco para o desenvolvimento e ocorrência de doenças cardiometabólicas, incapacidade funcional, fratura, morbidade e mortalidade por todas as causas (MCGRATH et al., 2018). Desse modo, é imprescindível a realização de intervenções, como a prática regular de exercícios físicos, que promovam o aumento dos níveis de FPP em idosos, tal como ocorrido no presente estudo.

Dados da revisão sistemática e metanálise de Borde, Hortobágyi e Granacher (2015), que analisou 25 artigos, indicam que somente as variáveis período total da intervenção com treinamento físico, intensidade e tempo sobre tensão podem significativa e independentemente modificar os efeitos do TR na força muscular em pessoas idosas (≥65 anos) saudáveis, enquanto que as variáveis frequência semanal, número de repetições, número de séries e intervalo de recuperação, exercem pouca ou nenhuma influência na força muscular, sendo que maiores aumentos na força muscular podem ser obtidos após um período de 50-53 semanas de prática de TR, utilizando cargas de 70-79% 1RM, e 6 segundos de tempo sobre tensão em cada repetição. Contudo, resultados de análises adicionais realizadas nesse mesmo estudo sugerem que intervalos de recuperação de 60 segundos entre as séries, realização de duas a três sessões por semana, duas a três séries por exercício em cada sessão, e sete a nove repetições por série podem resultar em ganhos de força maiores e de maneira mais rápida (BORDE; HORTOBÁGYI; GRANACHER, 2015).

Em outra revisão da literatura e metanálise, que analisou 15 artigos, encontrou-se que somente a variável período de TR influencia, de modo tempo dependente, diretamente na força muscular (1RM) dos extensores de joelho em pessoas saudáveis com idade superior a 55 anos, com aumentos mais expressivos no 1RM ocorrendo com períodos de 8 a 52 semanas de prática contínua de TR (SILVA et al., 2014).

Com os resultados das duas metanálises descritas acima, podemos concluir que a variável período de treinamento parece desempenhar importante papel no desenvolvimento de força muscular em pessoas idosas.

Já a melhora na agilidade das participantes é indicada pela redução do tempo para realização do percurso no AGIL [redução de 3,3 seg. (-11,8%) no PASNO e de 3 seg. (-11,2%) no PASPH]. O melhor desempenho na realização do AGIL obtido no presente trabalho após a

realização das 14 semanas de TC foi suscintamente superior ao encontrado por Rodrigues e colaboradores (2021), que utilizaram protocolo de TC semelhante; 14 semanas de TC com três sessões por semana; cada sessão: 30 min. de TA a 50-70% FCres e 30 min. TR; 10 - 17 RM; e reportaram redução média de 1,4 seg. no tempo do AGIL em 35 mulheres fisicamente ativas com idade entre 50 e 75 anos. É possível hipotetizar que a diferença na magnitude da melhora encontrada entre os dois trabalhos pode estar relacionada com a diferença no desempenho alcançado pelas participantes no momento antes da intervenção, no qual as participantes do estudo de Rodrigues e colaboradores (2021) desempenharam melhor performance em comparação às participantes de ambos os grupos do nosso estudo; 27,6 seg. no PASNO e 26,8 seg. no PASPH vs 23,3 seg. no estudo de Rodrigues et al. (2021) - logo, tinham menor margem para melhora do que as participantes do presente estudo (RODRIGUES et al., 2021).

Níveis de prática de atividade física, qualidade de vida e da alimentação

Nos questionários não foram encontradas alterações significativas nas pontuações do QBMI e do FMCA após a intervenção, nem diferenças significativas entre os grupos. Contudo, houve melhora, sem diferenças entre os grupos, na qualidade de vida das participantes, indicada pelo aumento na pontuação do DM do SF-36: aumento de 1,4 na pontuação (2,4%) no PASNO e de 2,6 na pontuação (4,4%) no PASPH; e do DF do SF-36: aumento de 0,9 na pontuação (1,2%) no PASNO e de 1,7 na pontuação (2,6%) no PASPH.

Hart e Buck (2019) concluíram, em revisão da literatura e metanálise, que o TR realizado de maneira solo é capaz de aumentar a pontuação de todos os domínios do SF-36 em pessoas com mais de 50 anos. Porém é importante salientar que nesse trabalho não foi realizada análise para indicar como o TR deve ser estruturado (frequência semanal, intensidade, volume e duração total da intervenção) para que os melhores resultados sejam obtidos, embora tenha delimitado como critério de inclusão dos artigos a realização de duas ou mais sessões de TR por semana.

Perfil lipídico e glicêmico

Em relação aos parâmetros bioquímicos, apesar das reduções ocorridas, os valores não alcançaram significância estatística. Contudo, diferenças significativas foram encontradas entre os grupos, com o PASPH apresentando valores superiores de colesterol total, LDL-c e glicose, e inferiores de HDL-c. Os resultados obtidos no presente estudo se assemelham aos advindos de diversos estudos (CHOUDHURY et al., 2014; BAMRARA; MITTAL, 2014; SARWAR et

al., 2014; EMAMIAN et al., 2017; ALWARDAT et al., 2018), os quais mostram que pessoas com valores elevados de PA podem apresentar em média, níveis plasmáticos superiores de colesterol-t, LDL-c, triglicérides e glicose, e inferiores de HDL-c em comparação com pessoas normotensas. Desse modo, os resultados do presente estudo indicam que mulheres hipertensas apresentam maior propensão para o desenvolvimento de doenças metabólicas, como dislipidemia e diabetes mellitus tipos 2.

Perfil de metilação sistêmico

Em suma, foi observado que após as 14 semanas de TC as participantes do grupo PASPH tiveram uma quantidade expressivamente maior de sítios CpG com alterações significativas nos níveis de metilação em comparação às participantes do grupo PASNO e, interessantemente, os grupos apresentaram predominância oposta em relação aos níveis de metilação dos sítios, tendo em vista que no grupo PASPH houve predominância de hipermetilação, enquanto que no grupo PASNO a predominância foi de hipometilação dos sítios CpG. Os grupos apresentaram certas semelhanças nas alterações ocorridas em seus perfis de metilação sistêmico após a intervenção com TC, sendo que em ambos os grupos, a quantidade de sítios hipermetilados localizados em região promotora reguladora (TSS) e em ilhas CpG foi superior em comparação aos sítios hipometilados, os quais foram predominantemente localizados em região intergênica e em *open sea*.

Adicionalmente, ao observarmos especificamente os sítios hiper e hipometilados localizados em região promotora reguladora, notamos que em ambos os grupos esses sítios estão majoritariamente associados com ilhas CpG. Estima-se que em humanos cerca de 70% das regiões promotoras reguladoras estão associadas com ilhas CpG (SAXONOV et al., 2006; JONES, 2012; PETRYK et al., 2020).

Análise de enriquecimento funcional KEGG

Nas análises de enriquecimento funcional no contexto do banco de dados KEGG, utilizadas para explorar e compreender quais vias de sinalizações moleculares e processos celulares foram afetados pela prática de 14 semanas de TC, descobrimos alterações em diversas vias e processos relacionadas com a regulação do ciclo e metabolismo celular, e com alguns tipos de cânceres no grupo PASNO, por meio do enriquecimento dos genes relacionados aos sítios hiper e hipometilados. Por outro lado, mesmo com *input* de grande quantidade de genes para análise no banco de dados KEGG, somente um processo celular foi afetado no grupo

PASPH, o da EMC, que foi encontrado após a análise de enriquecimento dos genes relacionados aos sítios hipermetilados. Desse modo, teoricamente, proteínas relacionadas a esse processo celular poderiam ser menos expressas (PETRYK et al., 2021).

A via de sinalização molecular da AMPK foi a que teve maior magnitude de alteração dentre as vias e processos celulares afetados no grupo PASNO, sendo que os genes relacionados a ela foram hipermetilados. A AMPK é uma enzima que desenvolve importante papel na regulação da homeostase da energia celular, coordenando as vias metabólicas a fim de equilibrar o fornecimento de nutrientes com a demanda de energia em células de mamíferos, sendo ativada em resposta a um aumento na relação AMP:ATP, que ocorre em situações de alterações nos metabolismos energéticos, como na hipóxia, fome, privação de glicose ou contração muscular (KAHN et al., 2005). Para manter a homeostase energética e dos processos celulares, a AMPK regula, entre outras sinalizações, a partição de ácidos graxos entre vias oxidativas e biosintéticas (VIOLLET et al., 2009). Além do mais, estudos indicam que em contextos celulares específicos a AMPK pode desempenhar papel na supressão da atividade tumoral como também na promoção do desenvolvimento tumoral, como no câncer de mama, no qual sua ativação pode promover o progresso e metástase (HSU et al., 2021).

O único processo celular significativamente enriquecido na análise KEEG do grupo PASPH, o da EMC, é o principal processo endocítico mediado por receptor, sendo um processo chave no tráfego vesicular, que utiliza vesículas revestidas de clatrina para transportar uma ampla gama de moléculas de carga da superfície celular para o interior da célula. A carga consiste principalmente de proteínas transmembranares e seus ligantes extracelulares. Essas cargas estão envolvidas em uma ampla gama de processos fisiológicos, incluindo absorção de nutrientes, sinalização celular, regulação do desenvolvimento por meio de morfogênicos, adesão celular, etc. Assim, esse processo celular desempenha um papel essencial no controle das interações célula-célula e célula-substrato, sinalização intercelular e homeostase celular (DOHERTY; MCMAHON, 2009; MCMAHON; BOUCROT, 2011; KAKSONEN; ROUX, 2018). Estudos experimentais usando cultura de células e modelos animais seriam necessários para entender melhor a importância direta desse processo celular na regulação da pressão arterial sistêmica, principalmente em pessoas hipertensas.

Além disso, identificamos alguns motifs em região promotora reguladora dos genes hipermetilados, em particular do grupo PASPH. Adicionalmente mostramos os FT que se ligam a esses motifs e as classes às quais pertencem esses FT. A classe de FT que encontramos mais presente na análise KEGG foi a C2H2 ZF.

Os domínios de Zinc Finger (ZF) são pequenas estruturas proteicas que coordenam a ligação de um íon de zinco entre aminoácidos conservados. Existem vários tipos diferentes de domínios ZF, sendo o mais comum o tipo Cys2-His2 (C2H2) (MATTHEWS; SUNDE, 2002; KRISHNA; MAJUMDAR; GRISHIN, 2003). Interessantemente, as proteínas C2H2-ZF são a única classe dentre as principais de TF humanos, em que mais da metade dos motifs de ligação ao DNA (~80%) são desconhecidos (EMERSON; THOMAS, 2009; JOLMA et al., 2013).
Uma limitação do presente estudo é que não foi realizada extração de RNA, o que limitou a análise exclusivamente ao perfil de metilação e não nos permitiu integrar a análise com a expressão de mRNA.

6. Conclusão

O treinamento físico combinado reduz a pressão arterial em hipertensas e melhora a aptidão física e a qualidade de vida em mulheres hipertensas e normotensas, entre 50-70 anos. Além disso, mulheres hipertensas parecem apresentar maior propensão para o desenvolvimento de doenças metabólicas, como dislipidemia. Adicionalmente, as alterações promovidas pelo treinamento físico no screening de variantes epigenéticas foram distintas entre as participantes hipertensas e normotensas, sendo que as hipertensas apresentaram mais sítios CpG alterados, cuja maioria foi hipermetilada, enquanto as normotensas apresentaram menos sítios CpG significativamente alterados, cuja maioria foi hipometilada. Em análise preliminar de enriquecimento dos genes, foi identificada a hipermetilação de sítios relacionados a genes presentes na via de endocitose mediada por clatrina exclusivamente no grupo de hipertensas, enquanto que no grupo de participantes normotensas houve hiper e hipometilação de genes relacionados com diversos processos celulares e vias de sinalizações moleculares.

7. Referências

ABURTO, N. J. et al. Effect of Lower Sodium Intake on Health: Systematic Review and Meta-Analyses. **British Medical Journal**, v. 346, p. 1-20, 2013.

ALEGRÍA-TORRES, J.A.; BACCARELLI, A.; BOLLATI, V. Epigenetics And Lifestyle**.** **Epigenomics**, v. 3, n. 3, p. 267-277, 2011.

AL-MALLAH, M. H.; SAKR, S.; AL-QUNAIBET, A. Cardiorespiratory Fitness and Cardiovascular Disease Prevention: an Update. **Current Atherosclerosis Reports**, v. 20, n. 1, p. 1-9, 2018.

ALWARDAT, N. et al. Association Between Hypertension and Metabolic Disorders Among Elderly Patients in North Jordan. **Diabetes & Metabolic Syndrome**, v. 12, n. 5, p. 661-666, 2018.

ANUNCIAÇÃO, G. P. et al. Blood Pressure and Autonomic Responses Following Isolated and Combined Aerobic and Resistance Exercise in Hypertensive Older Women. **Clinical and Experimental Hypertension**, v. 38, n. 8, p. 710-714, 2016.

APPEL, L. J. et al. A Clinical Trial of the Effects of Dietary Patterns on Blood Pressure. **New England Journal of Medicine**, v. 336, n. 16, p. 1117-1124, 1997.

APPEL, L. J. et al. Effects of Comprehensive Lifestyle Modification on Blood Pressure Control: Main Results of the PREMIER Clinical Trial. **JAMA**, v. 289, n. 16, p. 2083-2093, 2003.

ARTERO, E. G. et al. A Prospective Study of Muscular Strength and All-Cause Mortality in Men with Hypertension. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 57, n. 18, p. 1831-1837, 2011.

ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: Guidelines for the Six-Minute Walk Test. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 166, n. 1, p. 111-117, 2002.

BAMRARA, P.; MITTAL, Y. Fasting Blood Glucose Level in Patients Suffering from Hypertension. **Asian Journal of Biomedical and Pharmaceutical Sciences**, v. 4, n. 29, p. 19-22, 2014.

BANSAL, M.; KUMAR, A.; YELLA, V. R. Role of DNA Sequence Based Structural Features of Promoters in Transcription Initiation and Gene Expression. **Current Opinion in Structural Biology**, v. 25, p. 77-85, 2014.

BARRÈS, R. et al. Acute Exercise Remodels Promoter Methylation in Human Skeletal Muscle. **Cell Metabolism**, v. 15, n. 3, p. 405-411, 2012.

BARRÓN-CABRERA, E. et al. Epigenetic Modifications as Outcomes of Exercise Interventions Related to Specific Metabolic Alterations: A Systematic Review. **Lifestyle Genomics**, v. 12, n. 1-6, p. 25-44, 2019.

BARROSO, M.et al. Brazilian Guidelines of Hypertension. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 116, n. 3, p. 516-658, 2021.

BEAN, J. F. et al. The Relationship Between Leg Power and Physical Performance in Mobility Limited Elders. **Journal of the American Geriatrics Society**, v. 50, n. 3, p. 461-467, 2002.

BECKERS, P. L. et al. Combined Endurance-Resistance Training vs. Endurance Training in Patients with Chronic Heart Failure: a Prospective Randomized Study. **European Heart Journal,** v. 29, n. 15, p. 1858-1866, 2008.

BECKETT, N. S. et al. Treatment of Hypertension in Patients 80 Years of Age or Older. **New England Journal of Medicine**, v. 358, p. 1887-1898, 2008.

BEEVERS, G.; LIP, G. Y. H.; O'BRIEN, E. ABC of Hypertension the Pathophysiology of Hypertension. **British Medical Journal**, v. 322, n. 7291, p. 912–916, 2001.

BERA, T.K. Bioelectrical Impedance Methods for Noninvasive Health Monitoring: a Review. **Journal of Medical Engineering & Technology**, v. 2014, n. 2, p. 1–28, 2014.

BERGER, S. L. et al. an Operational Definition of Epigenetics. **Genes & Development**, v. 23, n. 7, p. 781-783, 2009.

BORDE, R.; HORTOBÁGYI, T.; GRANACHER, U. Dose-Response Relationships of Resistance Training in Healthy Old Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Sports Medicine**, v. 45, n. 12, p. 1693-720, 2015.

BORG, G. A. V. Psychophysical Bases of Perceived Exertion. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, v. 14, n. 5, p. 377-381, 1982.

BRASIL. Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico - VIGITEL. **Departamento de Atenção Básica**. Ministério da Saúde, 2017.

BRASIL. Protocolos do Sistema de Vigilância Alimentar e Nutricional- SISVAN/Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde, **Departamento de Atenção Básica**. Ministério da Saúde, 2008.

BROWN, R. E. et al. The Joint Association of Physical Activity, Blood-Pressure Control, and Pharmacologic Treatment of Hypertension for All-Cause Mortality Risk. **American Journal of Hypertension**, v. 26, n. 8, p. 1005-1010, 2013.

BRZYCKI, M. Strength Testing: Predicting a One-Rep Max from Repetitions to Fatigue. **JOPERD**, v. 64, p. 88-90, 1993.

BUSCARIOLLO, D. L. et al. Embryonic Caffeine Exposure Acts via A1 Adenosine Receptors to Alter Adult Cardiac Function and DNA Methylation in Mice. **PLoS One**, v. 9, n. 1, p. 1-18, 2014.

BUTTS, B. et al. Effects of Exercise on ASC Methylation and IL-1 Cytokines in Heart Failure. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, v. 50, n. 9, p. 1757–1766, 2018.

CABO, R. et al. Effects of Polymorphisms in Endothelial Nitric Oxide Synthase and Folate Metabolizing Genes on the Concentration of Serum Nitrate, Folate, and Plasma Total Homocysteine After Folic Acid Supplementation: a Double-Blind Crossover Study. **Nutrition**, v. 31, n. 2, p. 337-344, 2015.

CHOBANIAN, A. V. et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. **JAMA**, v. 289, n. 19, p. 2560-2572, 2003.

CHOUDHURY, K. N. et al. Serum Lipid Profile and its Association with Hypertension in Bangladesh. **Vascular Health and Risk Management**, v. 10, p. 327-332, 2014.

CICONELLI, R. M. et al. Tradução para a Língua Portuguesa e Validação do Questionário Genérico de Avaliação de Qualidade de Vida SF-36 (Brasil SF-36). **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 39, n. 3, p. 143-50, 1999.

COELHO JUNIOR, H. J. Hypertension and Functional Capacities in Community-Dwelling Older Women: a Cross-Sectional Study. **Blood Pressure**, v. 26, n. 3, p. 156-165, 2017.

COLAFELLA, K. M. M.; Denton, K. M. Sex-Specific Differences in Hypertension and Associated Cardiovascular Disease. **Nature Reviews Nephrology**, v 14, n. 3, p. 185–201, 2018.

COLÓN, C. J. P. et al. Muscle and Bone Mass Loss in the Elderly Population: Advances in Diagnosis and Treatment. **Journal of Biomedicine**, v. 3, p. 40–49, 2018.

CONRAADS, V. M.; BECKERS, P. J. Exercise Training in Heart Failure: Practical Guidance. **Heart**, v. 96, n. 24, p. 2025-2031, 2010.

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. 667-675, 2005.

CORNELISSEN, V. A.; SMART, N. A. Exercise Training for Blood Pressure: a Systematic Review and Meta-Analysis. **Journal of the American Heart Association**, v. 2, n. 1, p. 1-9, 2013.

CORSO, L. M. L. et al. Is Concurrent Training Efficacious Antihypertensive Therapy? A Meta-analysis. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, v. 48, n. 12, p. 2398-2406, 2016.

CUI, J. Y. et al Genetic and Epigenetic Regulation and Expression Signatures of Glutathione S-Transferases in Developing Mouse Liver. **Toxicological Sciences**, v. 116, n. 1, p. 32-43, 2010.

DENHAM, J. et al. Changes in the Leukocyte Methylome and its Effect on Cardiovascular-Related Genes After Exercise. **Journal of Applied Physiology**, v. 118, n. 4, p. 475-488, 2015.

DENHAM, J. et al. Epigenetic Changes in Leukocytes After 8 Weeks of Resistance Exercise Training. **European Journal of Applied Physiology**, v. 116, n. 6, p. 1245-1253, 2016.

DIMEO, F. et al. Aerobic Exercise Reduces Blood Pressure in Resistant Hypertension. **Hypertension**, v. 60, n. 3, p. 653-658, 2012.

DOHERTY, G. J.; MCMAHON, H. T. Mechanisms of Endocytosis. **Annual Review of Biochemistry**, v. 78, p. 857-902, 2009.

DUNN, A. L. et al. Comparison of Lifestyle and Structured Interventions to Increase Physical Activity and Cardiorespiratory Fitness: a Randomized Trial. **JAMA**, v. 281, n. 4, p. 327–334, 1999.

DUNNE, F. P. et al. Changes in Blood Pressure During the Normal Menstrual Cycle. **Clinical Science**, v. 81, n. 4, p. 515–518, 1991.

EMAMIAN, M. et al. Association of Hematocrit with Blood Pressure and Hypertension. **Journal of Clinical Laboratory Analysis**, v. 31, n. 6, p. 1-6, 2017.

EMERSON, R. O.; THOMAS, J. H. Adaptive Evolution in Zinc Finger Transcription Factors. **PLoS Genetics**, v. 5., n. 1, 2009.

EMERSON, R. O.; THOMAS, J. H. Adaptive Evolution in Zinc Finger Transcription Factors. **PLoS Genetics**, v. 5, n. 1, p. 1-12, 2009.

FAZZARI, M. J.; GREALLY, J. M. Epigenomics: Beyond Cpg Islands. **Nature Reviews Genetics**, v. 5, n. 6, p. 446–455, 2004.

FEBBRAIO, M. A. Exercise Metabolism in 2016: Health Benefits of Exercise - More than Meets the Eye! **Nature Reviews Endocrinology**, v. 13, n. 2, p. 72-74, 2017.

FISHER, J. W. the Diagnostic Value of the Sphygmomanometer in Examinations for Life Insurance. **JAMA**, LXIII(20), p. 1752–1754, 1914.

FOSTER, C. et al. A New Approach to Monitoring Exercise Training. **The Journal of Strength & Conditioning Research**, v. 15, n. 1, p. 109-115, 2001.

FOSTER, C. et al. Athletic Performance in Relation to Training Load. **Wisconsin Medical Journal,** v. 95, n. 6, p. 370-374, 1996.

FRAGALA, M. S. et al., Resistance Training for Older Adults: Position Statement from the National Strength and Conditioning Association. **The Journal of Strength & Conditioning Research**, v. 33, n. 8, p. 2019-2052, 2019.

FRANCESCHI, C. et al. The Extreme Longevity: The State of the Art in Italy. **Experimental Gerontology**, v. 43, n. 2, p. 45-52, 2008.

FUJISAWA, S. et al. Transcriptome Dynamics of Blood-Fed and Starved Poultry Red Mites, Dermanyssus Gallinae. **International Journal for Parasitology**, v. 78, p. 1 – 9, 2020.

GASTON, K.; FRIED, M. Cpg Methylation has Differential Effects on the Binding of YY1 and ETS Proteins to the Bi-Directional Promoter of the Surf-1 and Surf-2 Genes. **Nucleic Acids Research**, v. 23, n. 6, p. 901-909, 1995.

GBD 2017 RISK FACTOR COLLABORATORS. Global, Regional, and National Comparative Risk Assessment of 84 Behavioural, Environmental and Occupational, and Metabolic Risks or Clusters of Risks for 195 Countries and Territories, 1990-2017: a Systematic

Analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. **Lancet**, v. 392, n. 10159, p. 1923-1994, 2018.

GERAGHTY, A. A. A Low Glycaemic Index Diet in Pregnancy Induces DNA Methylation Variation in Blood of Newborns: Results from the ROLO Randomised Controlled Trial. **Nutrients**, v. 10, n.4, p. 1-14, 2018.

GHADIEH, A. S.; SAAB, B. Evidence for Exercise Training in the Management of Hypertension in Adults. **Canadian Family Physician**, v. 61, n. 3, p. 233–239, 2015.

GHAZI, T. et al. The Impact of Natural Dietary Compounds and Food-Borne Mycotoxins on DNA Methylation and Cancer. **Cells**, v. 9, n. 9, p. 1-36, 2020.

GILES, T. D. et al. Definition and Classification of Hypertension: An Update. **The Journal of Clinical Hypertension**, v. 11, n. 11, p. 611-614, 2009.

GLOBAL BURDEN OF METABOLIC RISK FACTORS FOR CHRONIC DISEASES COLLABORATION. Cardiovascular Disease, Chronic Kidney Disease, and Diabetes Mortality Burden of Cardiometabolic Risk Factors from 1980 to 2010: a Comparative Risk Assessment. **The Lancet Diabetes & Endocrinology**, v. 2, n. 8, p. 634-647, 2014.

GRUNAU, C.; CLARK, S. J.; ROSENTHAL, A. Bisulfite Genomic Sequencing: Systematic Investigation of Critical Experimental Parameters. **Nucleic Acids Research**, v. 29, n. 13, p. 1-7, 2001.

GUYATT, G. H. et al. Effect of Encouragement and Walking Test Performance. **Thorax,** v. 39, n. 11, p.818-822, 1984.

HALLIWILL, J. R. et al. Postexercise Hypotension and Sustained Postexercise Vasodilatation: What Happens After We Exercise? **Experimental Physiology**, v. 98, n. 1, p. 7–18, 2013.

HARMAN, D. The Free Radical Theory of Aging. **Antioxidants & Redox Signaling**, v. 5, n. 5, p. 557-561, 2003.

HART, P. D.; BUCK, D. J. The Effect of Resistance Training on Health-Related Quality of Life in Older Adults: Systematic Review and Meta-Analysis. **Health Promotion Perspectives**, v. 9, n. 1, p. 1–12, 2019.

HE, F. J.; LI. J.; MACGREGOR, G. A. Effect of Longer Term Modest Salt Reduction on Blood Pressure: Cochrane Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised Trials. **British Medical Journal**, v. 346, p. 1-15, 2013.

HELLSTEN, Y.; NYBERG, M. Cardiovascular Adaptations to Exercise Training. **Comprehensive Physiology**, v, 6, n. 1, p. 1-32, 2015.

HERRERA, M. D. et al. Endothelial Dysfunction and Aging: an Update. **Ageing Research Reviews**, v. 9, n. 2, p. 142-152, 2010.

HOEVENAAR-BLOM, M. P. et al. Sufficient Sleep Duration Contributes to Lower Cardiovascular Disease Risk in Addition to Four Traditional Lifestyle Factors: the MORGEN Study. **European Journal of Preventive Cardiology**, v. 21, n. 11, p. 1367–75, 2014.

HORVATH, S.; RAJ, K. DNA Methylation-Based Biomarkers and the Epigenetic Clock Theory of Ageing. **Nature Reviews Genetics**, v. 19, n. 6, p. 371-384, 2018.

HSU, CHE-CHIA et al. AMPK Signaling and its Targeting in Cancer Progression and Treatment. **Seminars in Cancer Biology**, S1044-579X(21)00107-3, 2021.

HUANG, G. et al. Dose-Response Relationship of Cardiorespiratory Fitness Adaptation to Controlled Endurance Training in Sedentary Older Adults. **European Journal of Preventive Cardiology**, v. 23, n. 5, p. 518-529, 2016.

IGUCHI-ARIGA, S. M.; SCHAFFNER, W. CpG Methylation of the Camp-Responsive Enhancer/Promoter Sequence TGACGTCA Abolishes Specific Factor Binding as Well as Transcriptional Activation. **Genes & Development**, v. 3, n. 5, p. 612-619, 1989.

IZADI, M. R High-Intensity Interval Training Lowers Blood Pressure and Improves Apelin and Nox Plasma Levels in Older Treated Hypertensive Individuals. **Journal of Physiology and Biochemistry**, v. 74, n. 1, p. 47-55, 2018.

JAMES, P. A. et al. 2014 Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults Report from the Panel Members Appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). **JAMA**, v. 311, n. 17, p. 507-520, 2014.

JI, H. et al. Sex Differences in Blood Pressure Trajectories Over the Life Course. **JAMA Cardiology**, v. 5, n. 3, p. 19-26, 2020.

JOLMA, A. et al. DNA-Binding Specificities of Human Transcription Factors. **Cell**, v. 152, n. 1-2, p. 327-329, 2013.

JONES, P. Functions of DNA Methylation: Islands, Start Sites, Gene Bodies and Beyond. **Nature Reviews Genetics**, v. 13, p. 484–492, 2012.

JOYNER, M. J.; WALLIN B. G.; CHARKOUDIAN, N. Sex Differences and Blood Pressure Regulation in Humans. **Experimental Physiology**, v. 101, n. 3, p. 349–355, 2016.

KAHN, B. B. et al. AMP-Activated Protein Kinase: Ancient Energy Gauge Provides Clues to Modern Understanding of Metabolism. **Cell Metabolism**, v. 1, n. 1, p. 15-25, 2005.

KAKSONEN, M., ROUX, A. Mechanisms of Clathrin-Mediated Endocytosis. **Nature Reviews Molecular Cell Biology**, v. 19, p. 313–326, 2018.

KANHERKAR, R. R.; BHATIA-DEY, N.; CSOKA, A. B. Epigenetics Across the Human Lifespan. **Frontiers in Cell and Developmental Biology**, v. 2, n. 49, p. 1-19, 2014.

KANNEL, W. B. et al. Factors of Risk in the Development of Coronary Heart Disease–Six Year Follow- Up Experience. The Framingham Study. **Annals of Internal Medicine**, v. 55, p. 33–50, 1961.

KARVONEN, J.; VUORIMAA, T. Heart Rate and Exercise Intensity During Sports Activities. Practical Application. **Sports Medicine**, v. 5, n. 5, p. 303-311, 1988.

KEARNEY, P. M. et al. Global Burden of Hypertension: Analysis of Worldwide Data. **Lancet**, v. 365, n. 9455, p. 217-223, 2005.

KHALIL, R. A. Sex Hormones as Potential Modulators of Vascular Function in Hypertension. **Hypertension**, v. 46, n. 2, p. 249–54, 2005.

KLOSE, R. J.; BIRD, A. P. Genomic DNA Methylation: the Mark and tts Mediators. **Trends in Biochemical Sciences**, v. 31, n. 2, p. 89-97, 2006.

KODAMA, S. et al. Cardiorespiratory Fitness as a Quantitative Predictor of All-Cause Mortality and Cardiovascular Events in Healthy Men and Women: A Meta-Analysis. **JAMA**, v. 301, n. 19, p. 2024-2035, 2009.

KOTCHEN, T. A. Historical Trends and Milestones in Hypertension Research: a Model of the Process of Translational Research. **Hypertension**, v. 58, n. 4, p. 522–538, 2011.

KRISHNA, S. S.; MAJUMDAR, I.; GRISHIN, N. V. Structural Classification of Zinc Fingers: Survey and Summary. **Nucleic Acids Research**, v. 31, n. 2, p. 532-550, 2003.

LEE, DUCK-CHUL et al. Mortality Trends in the General Population: the Importance of Cardiorespiratory Fitness. **Journal of Psychopharmacology**, v. 24, n. 11, p. 27–35, 2010.

LEWINGTON, S. et al. Age-Specific Relevance of Usual Blood Pressure to Vascular Mortality: a Meta-Analysis Of Individual Data for One Million Adults in 61 Prospective Studies. **Lancet**, v. 360, n. 9349, p. 1903-1913, 2002.

LI, E.; ZHANG, Y. DNA Methylation in Mammals. **Cold Spring Harbor Perspectives in Biology**, v. 6, n. 5, p. 1-23, 2014.

Li, Z. Aging and Age-Related Diseases: from Mechanisms to Therapeutic Strategies. **Biogerontology**, v. 22, n. 2, p. 165-187, 2021.

LIMA, L. G. et al. Combined Aerobic and Resistance Training: Are There Additional Benefits for Older Hypertensive Adults? **Clinics**, v. 72, n. 6, p. 363–369, 2017.

LIMA, L. G. et al. Effect of Aerobic Training and Aerobic and Resistance Training on the Inflammatory Status of Hypertensive Older Adults. **Aging Clinical and Experimental Research**, v. 27, n. 4, p. 483-489, 2015.

LIMA, R.; WOFFORD, M.; RECKELHOFF, J. F. Hypertension in Postmenopausal Women. **Current Hypertension Reports**, v. 14, n. 3, p. 254-260, 2012.

LISTER, R. et al. Human DNA Methylomes at Base Resolution Show Widespread Epigenomic Differences. **Nature**, v. 462, n. 7271, p. 315–322, 2009.

LOONEY, T. J. Systematic Mapping of Occluded Genes by Cell Fusion Reveals Prevalence and Stability of Cis-Mediated Silencing in Somatic Cells. **Genome Research**, v. 24, n. 2, p. 267-280, 2014.

McDONALD, C. D.; BURCH, G. E; WALSH, J. J. Prolonged Bed Rest in the Treatment of Idiopathic Cardiomyopathy. **The American Journal of Medicine**, v. 52, n. 1, p. 41-50, 1972.

MAcDONALD, H. V. et al. Dynamic Resistance Training as Stand-Alone Antihypertensive Lifestyle Therapy: A Meta-Analysis. **Journal of the American Heart Association**, v. 5, n. 10, p. 1-34, 2016.

MACINKO, J.; LEVENTHAL, D. G. P.; LIMA-COSTA, M. F. Primary Care and the Hypertension Care Continuum in Brazil. **The Journal of Ambulatory Care Management**, v. 41, n. 1, p. 34-46, 2018.

MALACHIAS, M.et al. 7th Brazilian Guideline of Arterial Hypertension: Chapter 1 - Concept, Epidemiology and Primary Prevention. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 107, n. 3, p. 1-6, 2016.

MANN, I. K. et al. CG Methylated Microarrays Identify a Novel Methylated Sequence Bound by the CEBPB|ATF4 Heterodimer that is Active In Vivo. **Genome Research**, v. 23, n. 6, p. 988-997, 2013.

MANTTARI, A.Six-minute Walk Test: a Tool for Predicting Maximal Aerobic Power (VO_2max) in Healthy Adults. **Clinical Physiology and Functional Imaging**, v. 38, n. 6, p. 1038–1045, 2018.

MATTHEWS, J. M; SUNDE, M. Zinc Fingers--Folds for Many Occasions. **IUBMB Life**, v. 54, n. 6, p. 351-355, 2002.

McGEE, S. L.; HARGREAVES, M. Exercise Adaptations: Molecular Mechanisms and Potential Targets for Therapeutic Benefit. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 16, n. 9, p. 495-505, 2020.

MCGRATH, R. P. et al. Handgrip Strength and Health in Aging Adults. **Sports Med**, v. 48, n. 9, p. 1993–2000, 2018.
McMAHON, H. T.; BOUCROT, E. Molecular Mechanism and Physiological Functions of Clathrin-Mediated Endocytosis. **Nature Reviews Molecular Cell Biology**, v. 12, n. 8, p. 517-533, 2011.

MILANOVIĆ, Z.; SPORIŠ, G.; WESTON, M. Effectiveness of High-Intensity Interval Training (HIT) and Continuous Endurance Training for VO2max Improvements: a Systematic Review and Meta-Analysis of Controlled Trials. **Sports Medicine**, v. 45, n. 10, p. 1469-1481, 2015.

MILLS, K. T. et al. Global Disparities of Hypertension Prevalence and Control: a Systematic Analysis of Population-Based Studies from 90 Countries. **Circulation**. v. 134, n. 6, p. 441–450, 2016.

MINOTTI, J. R. et al. Training-Induced Skeletal Muscle Adaptations are Independent of Systemiic Adaptations. **Journal of Applied Physiology**, v. 68, n. 1, p. 289-294, 1990.

MONAHAN, K. D. et al. Central Arterial Compliance is Associated with Age-Related and Habitual Exercise-Related Differences in Cardiovagalbaroreflex Sensitivity. **Circulation**, v. 104, n. 14, p. 1627–1632, 2001.

MOORE, L. D.; LE, T.; FAN, G. DNA Methylation and Its Basic Function. **NPP**, v. 38, p. 23–38, 2013.

MORRIS, J. N.; RAFFLE, P. A. B. Coronary Heart Disease in Transport Workers: A Progress Report. **British journal of industrial medicine**, v. 11, n. 4, p. 260-264, 1954.

MYERS, T. R. et al. Whole-Body Aerobic Resistance Training Circuit Improves Aerobic Fitness and Muscle Strength in Sedentary Young Females. **The Journal of Strength & Conditioning Research**, v. 29, n. 6, p. 1592-1600, 2015.

NACI, H.; IOANNIDIS, J. P. A. Comparative Effectiveness of Exercise and Drug Interventions on Mortality Outcomes: Metaepidemiological Study. **British Medical Journal**, v. 49, n. 21, p. 1414-1422, 2013.

NAKAMURA, F. Y.; MOREIRA, A.; AOKI, M. S. Monitoramento da Carga de Treinamento: A Percepção Subjetiva do Esforço da Sessão é um Método Confiável? **Revista da Educação Física**, v. 21, n. 1, p. 1-11, 2010.

NASCIMENTO, M. A. et al. Validação da Equação de Brzycki para a Estimativa de 1-RM no Exercício Supino em Banco Horizontal. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, v. 13, n. 1, p. 47-50, 2007.

NCD Risk Factor Collaboration. Worldwide Trends in Hypertension Prevalence and Progress in Treatment and Control from 1990 to 2019: a Pooled Analysis of 1201 Population-Representative Studies with 104 Million Participants. **Lancet**, v. 398, n. 10304, p. 957-980, 2021.

NETER, J. E. et al. Influence of Weight Reduction on Blood Pressure: a Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. **Hypertension**, v. 42, n. 5, p. 878-884, 2003.

OSNESS, W. H. et al. Functional Fitness Assessment for Adults Over 60 Years (A Field Based Assessment). **AAHPERD** Publication Sales Office, 1900 Association Drive, Reston, VA 22091, 1990.

OZAKI, H. et al. Resistance training induced increase in VO2max in young and older subjects. **European Review of Aging and Physical Activity**, v. 10, n. 2, p. 107–116, 2013.

PECHÈRE-BERTSCHI, A; BURNIER, M. Female Sex Hormones, Salt, And Blood Pressure Regulation. **American Journal of Hypertension**, v. 17, n. 10, p. 994–1001, 2004.

PEDERSEN, B. K.; SALTIN, B. Exercise as Medicine - Evidence for Prescribing Exercise as Therapy in 26 Different Chronic Diseases. **Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports**, v. 25, Suppl 3, p. 1-72, 2015.

PERFILYEV, A. et al. Impact of Polyunsaturated and Saturated Fat Overfeeding on the DNA-Methylation Pattern in Human Adipose Tissue: a Randomized Controlled Trial. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 105, n. 4, p. 991-1000, 2017.

PETERSON, N. D. et al. Dietary Self-monitoring and Long-term Success with Weight Management. **Obesity Society**, v. 22, n. 9, p. 1962-1967, 2014.

PETRYK, N. et al. Staying True to Yourself: Mechanisms of DNA Methylation Maintenance in Mammals. **Nucleic Acids Research**, v. 49, n. 6, p. 3020–3032, 2021.

PICHON, C. E. Blood Pressure and Heart Rate Response and Metabolic Cost of Circuit Versus Traditional Weight Training. **The Journal of Strength & Conditioning Research**, v. 10, n. 3, p. 153-156, 1996.

PICHURKO, B. M. Exercising Your Patient: Which Test(s) and When? **Respiratory Care**, v. 57, n. 1, p. 100-110, 2012.

POLO, J. M. et al. A Molecular Roadmap of Reprogramming Somatic Cells Into Ips Cells. **Cell**, v. 151, n. 7, p. 1617-1632, 2012.

PORTELA, A.; ESTELLER, M. Epigenetic Modifications and Human Disease. **Nature Biotechnology**, v. 28, n. 10, p. 1057-1068, 2010.

RECKELHOFF, J.F. Gender Differences in the Regulation of Blood Pressure. **Hypertension**, v. 37, n. 5, p. 1199-1208, 2001.

RIKLI, R., JONES, C.J., 2001. Senior Fitness Test Manual. Human Kinetics, 1st edition. **Human Kinetics**, Champaign, IL.

RISHI, V. et al. Cpg Methylation of Half-CRE Sequences Creates C/Ebpalpha Binding Sites that Activate Some Tissue-Specific Genes. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 107, n. 47, p. 20311-20316, 2010.

RODRIGUES, K. P. Effects of Combined versus Multicomponent Training in Physically Active Women Aged 50-75 Years. **Research Quarterly for Exercise and Sport**, p. 1-8, 2021.

ROERECKE, M. et al. The Effect of a Reduction in Alcohol Consumption on Blood Pressure: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Lancet**, v. 2, n. 2, p. 108-120, 2017.

RUANGTHAI, R.; PHOEMSAPTHAWEE, J. Combined Exercise Training Improves Blood Pressure and Antioxidant Capacity in Elderly Individuals with Hypertension. **Journal of Exercise Science & Fitness**, v. 17, n. 2, p. 67-76, 2019.

RUIVO, J. A.; ALCÂNTARA, P. Hypertension and Exercise. **Revista Portuguesa de Cardiologia**, v. 31, n. 2, p. 151-158. 2012.

RUIZ, J. R. Association Between Muscular Strength and Mortality In Men: Prospective Cohort Study. **BMJ**, v. 337, n. 7661, p. 1-9, 2008.

SABBAHI, A. et al. Exercise and Hypertension: Uncovering the mechanisms of Vascular Control. **Progress in Cardiovascular Diseases**, v. 59, n. 3, p. 226–234, 2016.

SALAS-HUETOS, A. et al. Sperm DNA Methylation Changes After Short-Term Nut Supplementation in Healthy Men Consuming a Western-Style Diet. **Andrology**, v. 9, n. 1, p. 260-268, 2021.

SANTOS, E. S. Acute and Chronic Cardiovascular Response to 16 Weeks of Combined Eccentric or Traditional Resistance and Aerobic Training in Elderly Hypertensive Women: A Randomized Controlled Trial. **The Journal of Strength & Conditioning Research**, v. 28, n. 11, p. 3073-3084, 2014.

SANTOS, R. L. Sex Hormones in the Cardiovascular System. **Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation**, v. 18, n. 2, p. 89-103, 2014.

SARDELI, A. V. et al. The Effects of Exercise Training on Hypertensive Older Adults: an Umbrella Meta-Analysis. **Hypertension Research**, v. 44, p. 1434-1443, 2021.

SARWAR, M. S. et al. Evaluation of Serum Lipid Profile in Patients with Hypertension Living in a Coastal Region of Bangladesh. **Drug Research**, v. 64, n. 7, p. 353-357, 2014.

SAXENA, T.; ALI, A. O.; SAXENA, M. Pathophysiology of Essential Hypertension: An Update. **Expert Review of Cardiovascular Therapy**, v. 16, n. 12, p. 879-887, 2018.

SAXONOV, S.; BERG, P.; BRUTLAG, D. L. A Genome-Wide Analysis of CpG Dinucleotides in the Human Genome Distinguishes Two Distinct Classes of Promoters. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 103, n. 5, p. 1412–1417, 2006.

SCHROEDER, E. C. et al. Comparative Effectiveness of Aerobic, Resistance, and Combined Training on Cardiovascular Disease Risk Factors: A Randomized Controlled Trial. **PLoS One**, v. 14, n. 1, p. 1-14, 2019.

SCHÜBELER, D. Function and Information Content of DNA Methylation. **Nature**, v. 517, n. 7534, p. 321-326. 2015.

SILVA, F. G. et al. Critical Evaluation of Physical Activity Questionnaires Translated to Brazilian-Portuguese: a Systematic Review on Cross-Cultural Adaptation and Measurements Properties. **Brazilian Journal of Physical Therapy**, v. 24, n. 3, p. 187-218, 2020.

SILVA, N. L. Influence of Strength Training Variables on Strength Gains in Adults Over 55 Years-Old: a Meta-Analysis of Dose-Response Relationships. **Journal of Science and Medicine in Sport**, v. 17, n. 3, p. 337-344, 2014.

SILVA, V. R. R. et al. Hypothalamic S1P/S1PR1 Axis Controls Energy Homeostasis. **Nature Communications**, v. 5, n. 4859, p. 1-15, 2014.

SKIDMORE, B. L. et al. Acute Effects of Three Different Circuit Weight Training Protocols on Blood Lactate, Heart Rate, and Rating of Perceived Exertion in Recreationally Active Women. **Journal of Sports Science and Medicine**, v. 11, n. 4, p. 660-668, 2012.

SON, WON-MOK et al. Combined Exercise Reduces Arterial Stiffness, Blood Pressure, and Blood Markers for Cardiovascular Risk in Postmenopausal Women with Hypertension. **Menopause**, v. 24, n. 3, p. 262-268, 2017.

SORACE, P; MAHADY, T. P; BRIGNOLA, N. Hypertension and Resistance Training. **Strength & Conditioning Journal**, v. 31, n. 1, p. 33-35, 2009.

SOUSA, E. C. Resistance Training Alone Reduces Systolic and Diastolic Blood Pressure in Prehypertensive And Hypertensive Individuals: Meta-Analysis. **Hypertension Research**, v. 40, n. 11, p. 927-931, 2017.

SOUSA, N. et al. A Randomized 9-Month Study of Blood Pressure and Body Fat Responses to Aerobic Training Versus Combined Aerobic and Resistance Training in Older Men. **Experimental Gerontology**, v. 48, n. 8, p. 727-733, 2013.

SOUSA-SANTOS, A. R.; AMARAL, T. F. Differences in Handgrip Strength Protocols to Identify Sarcopenia and Frailty - a Systematic Review. **BMC Geriatrics**, v.17, n. 238, p. 1–21, 2017.

STAMPFER, M. J et al. Primary Prevention of Coronary Heart Disease in Women Through Diet and Lifestyle. **New England Journal of Medicine**, v. 343, p. 16–22, 2000.

STEWART, K. J. et al. Effect of Exercise on Blood Pressure in Older Persons: a Randomized Controlled Trial. **Archives of Internal Medicine**, v. 165, n. 7, p. 756-762, 2005.

SUCHOMEL, T. J. Training for Muscular Strength: Methods for Monitoring and Adjusting Training Intensity. **Sports Medicine**, v. 51, n. 10, p. 2051-2066, 2021.

SYME, C. et al. Sex Differences in Blood Pressure and its Relationship to Body Composition and Metabolism in Adolescence. **Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine**, v. 163, n. 9, p. 818–825, 2009.

TERRA, D. F. et al. Reduction of Arterial Pressure and Double Product at Rest after Resistance Exercise Training in Elderly Hypertensive Women. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 91, n. 5, p. 299-305, 2008.

TIAN, Y. et al. ChAMP: Updated Methylation Analysis Pipeline for Illumina Beadchips. **Bioinformatics**, v. 33, n. 24, p. 3982-3984, 2017.

TINKEN, T. M. et al. Shear Stress Mediates Endothelial Adaptations to Exercise Training in Humans. **Hypertension**, v. 55, n. 2, p. 312-318, 2010.
TRITSCHELER, K. Medida de Avaliação em Educação Física e Esportes. **Manole**, 2002.

TSAI, PEI-CHIEN. Smoking Induces Coordinated DNA Methylation and Gene Expression Changes in Adipose Tissue with Consequences for Metabolic Health. **Clinical Epigenetics**, v. 10, n. 126, p. 1-21, 2018.

TZOULAKI, I. et al. Worldwide Exposures to Cardiovascular Risk Factors and Associated Health Effects: Current Knowledge and Data Gaps. **Circulation**, v. 133, n. 23, p. 2314–2333, 2016.

UENO, D. Validação do Questionário Baecke Modificado para Idosos e Proposta de Valores Normativos. 2013. 65f. Dissertação (Mestrado em Ciências da Motricidade) - Universidade Estadual Paulista, Rio Claro, 2013.

VAISERMAN, A.; LUSHCHAK, O. DNA Methylation Changes Induced by Prenatal Toxic Metal Exposure: an Overview of Epidemiological Evidence. **Environmental Epigenetics**, v. 7, n. 1, 2021.

VASAN, R. S. et al. Impact of High- Normal Blood Pressure on The Risk of Cardiovascular Disease. **New England Journal of Medicine**, v. 345, n. 18, p. 1291–1297, 2001.

VASAN, R. S. et al. Residual Lifetime Risk for Developing Hypertension in Middle-Aged Women and Men: the Framingham Heart Study. **JAMA**, v. 287, n. 8, p. 1003-1010, 2002.

VENTURELLI, M. et al. Effects of Endurance, Circuit, And Relaxing Training on Cardiovascular Risk Factors in Hypertensive Elderly Patients. **Journal - American Aging Association**, v. 37, n. 5, 2015.

VIOLLET, B. ET al. AMPK: Lessons from Transgenic and Knockout Animals. **Frontiers in Bioscience (Landmark Ed)**, v. 14, n. 1, p. 19-44, 2009.

VIRANI, S. S. et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2021 Update: A Report from the American Heart Association. **Circulation**, v. 143, n. 8, p. 2021.

WADDINGTON, C.H. Introduction to Modern Genetics. **New York: The Macmillan company**, 1939.

WATT, F.; MOLLOY, P. L. Cytosine Methylation Prevents Binding to DNA of a Hela Cell Transcription Factor Required for Optimal Expression of the Adenovirus Major Late Promoter. **Genes & Development**, v. 2, n. 9, p. 1136-1143, 1988.

WEI, Y. C. et al. Assessing Sex Differences in the Risk of Cardiovascular Disease and Mortality per Increment in Systolic Blood Pressure: a Systematic Review and Meta-Analysis of Follow-Up Studies in the United States. **PLoS One**, v. 12, n. 1, p. 1-15, 2017.

WEN, H.; WANG, L. Reducing Effect of Aerobic Exercise on Blood Pressure of Essential Hypertensive Patients A Meta-Analysis. **Medicine**, v. 96, n. 11, p. 1-6, 2017.

WHELTON, P. K. et al. 2018 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/ AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults A Report of the American College of

Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 71, n. 19, 2018.

WHELTON, P. K. et al. Effects of Oral Potassium on Blood Pressure Meta-analysis of Randomized Controlled Clinical Trial. **JAMA**, v. 277, n. 20, p. 1625-1632, 1997.

WHELTON, P. K. Primary Prevention of Hypertension: Clinical and Public Health Advisory from The National High Blood Pressure Education Program. **JAMA**, v. 288, n. 15, p. 1882-1888, 2002.

WILLIAMS, B. et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). **European Heart Journal**, v. 39, n. 10 p. 3021–3104, 2018.

WILLIAMS, M. A. et al. Resistance Exercise in Individuals wWith and Without Cardiovascular Disease: 2007 Update A Scientific Statement From the American Heart Association Council on Clinical Cardiology and Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. **Circulation**, v. 116, p. 572-584, 2007.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Physical Status: the Use and Interpretation of Anthropometry**. Report of a WHO Expert Committee, v. 854, p. 1-452, 1995.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **A Global Brief on Hypertension Silent Killer, Global Public Health Crisis**. WHO, 2013.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Causes of death 2008: data sources and methods.** WHO, 2008.

ZAYDUN, G et al. Menopause is an Independent Factor Augmenting the Age-Related Increase in Arterial Stiffness in the Early Postmenopausal Phase. **Atherosclerosis**, v. 184, n. 1, p. 137-42, 2006.

ZILLER, M. J. et al. Charting a Dynamic DNA Methylation Landscape of the Human Genome. **Nature**, v. 500, n. 7463, p. 477–481, 2013.

ZOGHBI, H. Y.; Beaudet, A. L. Epigenetics and Human Disease. **Cold Spring Harbor Perspectives in Biology**, v. 8, n. 2, p. 1-30, 2016.

ZONTA, E.; NIZARD, P.; TALY, V. Assessment of DNA Integrity, Applications for Cancer Research. **Advances in Clinical Chemistry**, v. 70, p. 197-246, 2015.

ANEXO A

QUESTIONÁRIO BAECKE MODIFICADO PARA IDOSO (QBMI)

QUESTIONÁRIO BAECKE MODIFICADO PARA IDOSO (QBMI)

(VOORRIPS et al., 1991 – traduzido por SIMÕES, 2009)

Domínio 1 – ATIVIDADE DE VIDA DIÁRIA

1. **Você realiza algum trabalho doméstico em sua casa? (lavar louças, tirar o pó, consertar roupas, etc.).**

0- Nunca (menos de uma vez por mês)
1- Às vezes (somente quando o parceiro ou ajuda não está disponível)
2- Quase sempre (às vez com ajuda)
3- Sempre (Sozinho ou com ajuda)

2. **Você realiza algum trabalho doméstico pesado? (lavar pisos e janelas, carregar lixo, varrer a casa e etc.).**

0- Nunca (menos que uma vez por mês)
1- Às vezes (somente quando um ajudante não está disponível)
2- Quase sempre (às vezes com ajuda)
3- Sempre (sozinho ou com ajuda)

3. **Para quantas pessoas você faz tarefas domésticas na sua casa? (incluindo você mesmo, preencher 0 se você respondeu nunca nas questões 1 e 2).**

---

4. **Quantos cômodos você tem que limpar, incluindo cozinha, quarto, garagem, porão, banheiro, sótão, etc? (preencher 0 se respondeu nunca nas questões 1 e 2).**

0- Nunca faz trabalhos domésticos
1- Um a seis cômodos
2- Sete a nove cômodos
3- Dez ou mais cômodos

5. **Se limpa algum cômodo, em quantos andares? (Preencher 0 se respondeu nunca na questão 4).**

---

6. **Você prepara refeições quentes para si mesmo, ou você ajuda a preparar?**

0- Nunca
1- Às vezes (uma ou duas vezes por semana)
2- Quase sempre (três a cinco vezes por semana)
3- Sempre (mais de cinco vezes por semana)

7. **Quantos lances de escada você sobe por dia? (um lance de escada tem dez degraus)**

0- Eu nunca subo lances
1- Um a cinco lances
2- Seis a dez lances
3- Mais de dez lances

8. **Se você vai a algum lugar em sua cidade, que tipo de transporte você utiliza?**

0- Eu nunca saio
1- Carro
2- Transporte público
3- Bicicleta
4- Caminhando

9. Com que frequência você faz compras?
0- Nunca ou menos de uma vez por semana
1- Uma vez por semana
2- Duas a quatro vezes por semana
3- Todos os dias

10. Se você faz compras, que tipo de transporte você utiliza?
0- Eu nunca faço compras
1- Carro
2- Transporte público
3- Bicicleta
4- Caminhando

Domínio 2 - Atividades Esportivas

Você pratica algum esporte?
Exemplos: Caminhar, correr, nadar, esportes coletivos, lutas, xadrez.

Esporte 1
Nome/ tipo_____
Intensidade (código) (1a) _____
Horas por semana (código) (1b) _____
Quantos meses por ano (código) (1c) _____

Esporte 2
Nome/ tipo _____
Intensidade (código) (2a) _____
Horas por semana (código) (2b) _____

Domínio 3 - ATIVIDADES DE TEMPO LIVRE

Você faz alguma atividade de tempo livre?

Atividade de tempo livre 1
Nome/ tipo _____
Intensidade (código) (1a) _____
Horas por semana (código) (1b) _____
Quantos meses por ano (código) (1c) _____

Atividade 2
Nome/ tipo _____
Intensidade (código) (2a) _____
Horas por semana (código) (2b) _____
Quantos meses por ano (código) (2c) _____

Atividade 3
Nome/ tipo _____
Intensidade (código) (3a) _____
Horas por semana (código) (3b) _____
Quantos meses por ano (código) (3c) _____

*C*ódigos de Intensidades

1- Deitado, sem movimento 0,028
2- Sentado, sem movimento 0,146
3- Sentado, movimentos de mãos e braços 0,297
4- Sentado, movimentos do corpo 0,703
5- Em pé, sem movimento 0,174
6- Em pé, movimentos de mãos e braços 0,397

7- Em pé, movimentos do corpo, caminhando 0,890
8- Caminhando, movimentos de mãos e braços 1,368
9- Caminhando, movimentos do corpo, nadando, pedalando 1,890

Códigos de horas por semana

1- Menos que 1 hora por semana 0,5
2- 1 a menos que 2 horas por semana 1,5
3- 2 a menos que 3 horas por semana 2,5
4- 3 a menos que 4 horas por semana 3,5
5- 4 a menos que 5 horas por semana 4,5
6- 5 a menos que 6 horas por semana 5,5
7- 6 a menos que 7 horas por semana 6,5
8- 7 a menos que 8 horas por semana 7,5
9- Mais que 8 horas por semana 8,5

Códigos de meses por ano

1- Menos que 1 mês por ano 0,04
2- De 1 a 3 meses por ano 0,17
3- De 4 a 6 meses por ano 0,42
4- De 7 a 9 meses por ano 0,67
5- Mais que 9 meses por ano 0,92

Nos últimos **7 dias**, em quantos dias você comeu os seguintes alimentos ou bebidas? Assinale em quantos dias comeu os alimentos descritos em cada item.

ANEXO B

FORMULÁRIO DE MARCADORES DO CONSUMO ALIMENTAR

1.) Salada crua (alface, tomate, cenoura, pepino, repolho, etc.)

Não comi	1 dia	2 dias	3 dias	4 dias	5 dias	6 dias	Todos os dia

2.) Legumes e verduras cozidos (couve, abóbora, chuchu, brócolis, espinafre, etc.)
Nãoconsiderar batata e mandioca

Não comi	1 dia	2 dias	3 dias	4 dias	5 dias	6 dias	Todos os dia

3.) Frutas frescas ou salada de frutas

Não comi	1 dia	2 dias	3 dias	4 dias	5 dias	6 dias	Todos os dia

4.) Feijão

Não comi	1 dia	2 dias	3 dias	4 dias	5 dias	6 dias	Todos os dia

5.) Leite ou iogurte

Não comi	1 dia	2 dias	3 dias	4 dias	5 dias	6 dias	Todos os dia

6.) Batata frita, batata de pacote e salgados fritos (coxinha, quibe, pastel, etc.)

Não comi	1 dia	2 dias	3 dias	4 dias	5 dias	6 dias	Todos os dia

7.) Hambúrguer e embutidos (salsicha, mortadela, salame, presunto, linguiça, etc.)

Não comi	1 dia	2 dias	3 dias	4 dias	5 dias	6 dias	Todos os dia

8.) Bolachas/biscoitos salgados ou salgadinhos de pacote

Não comi	1 dia	2 dias	3 dias	4 dias	5 dias	6 dias	Todos os dia

9.) Bolachas/biscoitos doces ou recheados, doces, balas, chocolates (em barras ou bombom)

Não comi	1 dia	2 dias	3 dias	4 dias	5 dias	6 dias	Todos os dia

10.) Refrigerante (não considerar os diet ou light)

Não comi	1 dia	2 dias	3 dias	4 dias	5 dias	6 dias	Todos os dia

ANEXO C

MEDICAL OUTCOMES SHORT-FORM HEALTH SURVEY (SF-36)

Instruções: Esta pesquisa questiona você sobre sua saúde. Estas informações nos manterão informados de como você se sente e quão bem você é capaz de fazer suas atividades de vida diária. Responda cada questão marcando a resposta como indicado. Caso você esteja inseguro em como responder, por favor, tente responder o melhor que puder.

1.) Em geral, você diria que sua saúde é: (circule uma)

EXCELENTE	MUITO BOA	BOA	RUIM	MUITO RUIM
1	2	3	4	5

2.) Comparada a um ano atrás, como você classificaria sua **saúde** em geral, agora?(circule uma)

Muito melhor	Um pouco melhor	Quase a mesma coisa	Um pouco pior	Muito pior
1	2	3	4	5

3.) Os seguintes itens são sobre atividades que você poderia fazer atualmente **durante um dia**comum. **Devido a sua saúde**, você tem dificuldade para fazer essas atividades? Neste caso, quanto? (circule um número em cada linha)

ATIVIDADES **Sempre iniciar a pergunta com "Devido a sua saúde, você tem dificuldade para fazer...?"**	**SIM, DIFICULTA MUITO**	**SIM, DIFICULTA UM POUCO**	**NÃO, NÃO DIFICULTA DE MODO ALGUM**
a) Atividades vigorosas, que exigem muito esforço, tais como correr, levantar objetos pesados, participar de esportes árduos.	1	2	3
b) Atividades moderadas, tais como mover uma mesa, passar aspirador de pó, jogar bola, varrer a casa.	1	2	3
c) Levantar ou carregar mantimentos.	1	2	3
d) Subir vários lances de escada.	1	2	3
e) Subir um lance de escada.	1	2	3
f) Curvar-se, ajoelhar-se ou dobrar-se.	1	2	3

g) Andar mais de um quilômetro.	1	2	3
h) Andar vários quarteirões.	1	2	3
i) Andar um quarteirão.	1	2	3
j) Tomar banho e vestir-se.	1	2	3

4.) Durante **as últimas 4 semanas**, você teve algum dos seguintes problemas com o seu **trabalho** ou com alguma **atividade diária regular**, como **consequência da sua saúde física**? (circule uma em cada linha)

	SIM	**NÃO**
a) Você diminuiu a quantidade de tempo que se dedicava ao seu trabalho ou a outras atividades?	1	2
b) Realizou menos tarefas do que você gostaria?	1	2
c) Esteve limitado no seu tipo de trabalho ou em outras atividades?	1	2
d) Teve dificuldades de fazer seu trabalho ou outras atividades (ex.: necessitou de um esforço extra)?	1	2

5.) Durante **as últimas 4 semanas**, você teve algum dos seguintes problemas com o seu trabalho ou com alguma atividade diária regular, **como consequência de algum problema emocional** (como sentir-se deprimido ou ansioso)? (circule uma em cada linha)

	SIM	**NÃO**
a) Você diminuiu a quantidade de tempo que se dedicava ao seu trabalho ou a outras atividades?	1	2
b) Realizou menos tarefas do que você gostaria?	1	2
c) Não trabalhou ou não fez qualquer das atividades com tanto cuidado como geralmente faz?	1	2

6.) Durante **as últimas 4 semanas**, de que maneira **a sua saúde física ou os problemas emocionais** interferiram nas suas atividades sociais normais, em relação a família, vizinhos, amigos ou em grupo? (circule uma)

De forma nenhuma	**Ligeiramente**	**Moderadamente**	**Bastante**	**Extremamente**
1	2	3	4	5

7.) Quanta dor no corpo você teve durante **as últimas 4 semanas**? (circule uma)

Nenhuma	**Muito leve**	**Leve**	**Moderada**	**Grave**	**Muito grave**
1	2	3	4	5	6

8.) Durante **as últimas 4 semanas**, quanto a dor interferiu com o seu trabalho normal (incluindo tanto o trabalho fora de casa e dentro de casa)? (circule uma)

De forma nenhuma	Um pouco	Moderadamente	Bastante	Extremamente
1	2	3	4	5

9.) Estas questões são sobre como você se sente e como tudo tem acontecido com você durante as últimas 4 semanas. Para cada questão, por favor, dê uma resposta que mais se aproxima da maneira como você se sente. Em relação **às últimas 4 semanas**: (circule um número em cada linha)

	Todo tempo	A maior parte do tempo	Uma boa parte do tempo	Alguma parte do tempo	Uma pequena parte do tempo	Nunca
a) Quanto tempo você tem se sentido cheio de vontade, cheio de força?	1	2	3	4	5	6
b) Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa muito nervosa?	1	2	3	4	5	6
c) Quanto tempo você tem se sentido tão deprimido que nada pode animá-lo (a)?	1	2	3	4	5	6
d) Quanto tempo você tem se sentido calmo ou tranquilo?	1	2	3	4	5	6
e) Quanto tempo você tem se sentido com muita energia?	1	2	3	4	5	6
f) Quanto tempo você tem se sentido desanimado e abatido?	1	2	3	4	5	6
g) Quanto tempo você tem se sentido esgotado?	1	2	3	4	5	6
h) Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa feliz?	1	2	3	4	5	6
i) Quanto tempo você tem se sentido cansado?	1	2	3	4	5	6

10.) Durante **as últimas 4 semanas**, quanto do seu tempo **a sua saúde física ou problemas emocionais** interferiram com as suas atividades sociais (como visitar amigos, parentes, etc.)? (circule uma)

Todo tempo	A maior parte do tempo	Alguma parte do tempo	Uma pequena parte do tempo	Nenhuma parte do tempo
1	2	3	4	5

11.)O quanto **verdadeiro ou falso** é cada uma das afirmações para você? (circule uma para cada linha)

	Definitivamente verdadeiro	**A maioria das vezes verdadeiro**	**Não sei**	**A maioria das vezes falsa**	**Definitivamente falsa**
a) Eu costumo adoecer um pouco mais facilmente que as outras pessoas	1	2	3	4	5
b) Eu sou tão saudável quanto qualquer pessoa que eu conheço	1	2	3	4	5
c) Eu acho que minha saúde vai piorar	1	2	3	4	5
d) Minha saúde é excelente	1	2	3	4	5

APÊNDICE

Apêndice A – Produções durante o mestrado

Artigos completos publicados em periódicos

LIMA, J. G. R.; ABUD, G. F.; FREITAS, E. C.; BUENO JÚNIOR, C. R. Effects of the COVID-19 pandemic on the global health of women aged 50 to 70 years. **Exp Gerontol**, v. 150, p. 1 – 6, 2021.

SOBRINHO, A. C. S.; ALMEIDA, M. L.; RODRIGUES, G. S.; BERTANI, R. F.; **LIMA, J. G. R**.; BUENO JUNIOR, C. R. Stretching and Multicomponent Training to Functional Capacities of Older Women: A Randomized Study. **Int J Environ Res Public Health**, v. 19, n. 1:27, p. 1-9, 2022.

Capítulos de livros publicados

SILVA SOBRINHO, A. C. ; RODRIGUES, G. S. ; ALMEIDA, M. L. ; **LIMA, J. G. R.**; SILVA, S. ; BUENO JR, C. R. . Saúde do Idoso. Obesidade: Guia Prático do Diagnósticoa prescrição de exercício físico. 1ed.São Paulo: Clube de Autores, 2020, v. 2, p. 1-383.