

## 1 INTRODUÇÃO

Define-se hipertensão arterial sistêmica como uma doença que se caracteriza por elevação e manutenção de níveis elevados de pressão arterial do indivíduo ( $\geq 140/90$  mmHg para pressão arterial sistólica/diastólica) (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO ARTERIAL & SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA, 2006; CHOBANIAN, BAKRIS, BLACK, CUSHMAN, GREEN, IZZO, JONES, MATERSON, OPARIL, WRIGHT & ROCCELLA, 2003). Ela afeta aproximadamente 1 bilhão de pessoas no mundo (CHOBANIAN et al., 2003) e, no Brasil, sua prevalência varia de 22% a 42% (AYRES, 1991; DE LOLIO, 1990; FREITAS, RESENDE DE CARVALHO, MARQUES NEVES, VELUDO, SILVA PARREIRA, MARAFIOTTI GONCALVES, ARENALES DE LIMA & BULGARELLI BESTETTI, 2001; FUCHS, MOREIRA, MORAES, BREDEMEIER & CARDOZO, 1994; FUCHS, PETTER, ACCORDI, ZEN, PIZZOL, MOREIRA & FUCHS, 2001; REGO, BERARDO, RODRIGUES, OLIVEIRA, OLIVERIRA, VASCONCELLOS, AVENTURATO, MONCAU & RAMOS, 1990).

A hipertensão arterial é um dos mais importantes fatores de risco para o desenvolvimento de acometimentos cardiovasculares. Ela explica 40% das mortes por acidente vascular encefálico e 25% daquelas por doença arterial coronariana (JOINT NATIONAL COMMITTEE, 1997). Além disso, quanto maior é a pressão arterial do indivíduo, maior é a sua chance de apresentar infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca congestiva, acidente vascular cerebral e doença renal (CHOBANIAN et al., 2003).

Atualmente, a terapia não-medicamentosa é recomendada no tratamento da hipertensão arterial sistêmica de forma isolada ou associada à terapia medicamentosa (SBC, SBH & SBN, 2006; CHOBANIAN et al., 2003). Esta terapia implica em mudanças do estilo de vida através de alterações na dieta, abandono do tabagismo e inclusão da prática regular de exercícios físicos (SBC, SBH & SBN, 2006).

Numa meta-análise, HAGBERG, PARK e BROWN (2000) relataram que o exercício aeróbico diminui a pressão arterial em aproximadamente 75% dos hipertensos, demonstrando magnitudes de redução da pressão arterial

sistólica e diastólica na ordem de 11 e 8 mmHg, respectivamente. Além disso, embora durante a execução do exercício aeróbico a pressão arterial sistólica aumente (BEZUCHA, LENSER, HANSON & NAGLE, 1982; MONTAIN, JILKA, EHSANI & HAGBERG, 1988), este aumento é considerado seguro, pois pode ser controlado a partir da escolha da intensidade do exercício e da medida da pressão arterial auscultatória durante sua execução (ARMSTRONG, BALADY, BERRY, DAVIS, DAVY, DAVY, FRANKLIN, GORDON, LEE, MCCONNELL, MYERS, PIZZA, ROWLAND, STEWART, THOMPSON & WALLACE, 2006a; FORJAZ & TINUCCI, 2000). Desta forma, devido a seus comprovados benefícios e riscos controlados, o exercício aeróbico é a forma de treinamento recomendada para o tratamento não-medicamentoso da hipertensão arterial, tanto pelas diretrizes brasileiras (SBC, SBH & SBN, 2006) quanto pelas internacionais (CHOBANIAN et al., 2003; PESCATELLO, FRANKLIN, FAGARD, FARQUHAR, KELLEY & RAY, 2004) de hipertensão arterial sistêmica.

Além do aeróbico, outro tipo de exercício, o resistido, tem ganhado importância na área da saúde devido a seus comprovados benefícios sobre a função osteomuscular (FLECK & KRAEMER, 2004b). Além disso, diversos estudos têm demonstrado efeitos positivos do treinamento resistido sobre alguns fatores de risco cardiovascular, principalmente a obesidade e o diabetes mellitus (WILLIAMS, HASKELL, ADES, AMSTERDAM, BITTNER, FRANKLIN, GULANICK, LAING & STEWART, 2007). Entretanto, poucos estudos avaliaram o efeito dos exercícios resistidos na função cardiovascular, de modo que muito pouco se sabe sobre a segurança e eficácia deste tipo de exercício em indivíduos hipertensos.

Em relação à segurança, estudos prévios (FLECK & DEAN, 1987; LENTINI, MCKELVIE, MCCARTNEY, TOMLINSON & MACDOUGALL, 1993; MACDOUGALL, MCKELVIE, MOROZ, SALE, MCCARTNEY & BUICK, 1992; MACDOUGALL, TUXEN, SALE, MOROZ & SUTTON, 1985; PALATINI, MOS, MUNARI, VALLE, DEL TORRE, ROSSI, VAROTTO, MACCOR, MARTINA, PESSINA & ET AL., 1989) demonstraram que o exercício resistido de alta intensidade promove aumento exacerbado das pressões arteriais sistólica/diastólica, que podem alcançar valores tão altos quanto 320/250 mmHg (MACDOUGALL et al., 1985). Este aumento pode representar uma

sobrecarga vascular, que pode ocasionar severas consequências, como a ruptura de aneurismas cerebrais pré-existentes, causando hemorragia subaracnóidea (HAYKOWSKY, FINDLAY & IGNASZEWSKI, 1996; MATSUDA, WATANABE, SAITO, MATSUMURA & ICHIKAWA, 2007; VERMEER, RINKEL & ALGRA, 1997) e, portanto, acidente vascular encefálico. Este é um risco especialmente importante em pacientes hipertensos, pois eles possuem maiores chances de apresentar aneurismas que os normotensos (ISAKSEN, EGGE, WATERLOO, ROMNER & INGEBRIGTSEN, 2002).

Diante do exposto, fica claro ser de extrema importância o conhecimento da resposta da pressão arterial durante o exercício resistido em indivíduos hipertensos. Pelo nosso conhecimento, apenas 2 estudos investigaram esta problemática. HARRIS e HOLLY (1987) observaram aumento modesto da pressão arterial em hipertensos leves durante o exercício resistido, enquanto que PALATINI et al. (1989) verificaram aumentos notáveis, alcançando valores de 345/245 mmHg em um dos sujeitos. No entanto, no primeiro estudo (HARRIS & HOLLY, 1987), a pressão arterial foi medida pelo método auscultatório, logo após a finalização do exercício. Porém, WIECEK, MCCARTNEY e MCKELVIE (1990) demonstraram que a medida indireta da pressão arterial realizada nestas condições subestima em mais de 30% os valores reais obtidos durante o exercício. Assim, a medida auscultatória não é considerada válida para avaliar os valores da pressão arterial durante o exercício resistido. No segundo estudo (PALATINI et al., 1989), a medida foi feita pela técnica intra-arterial, mas com uma amostra muito pequena (n=3). Dessa forma, as características apontadas levantam importantes limitações destes estudos.

Na tentativa de trazer mais dados para esclarecer essa problemática, realizamos um estudo (NERY, 2005) medindo a pressão intra-arterial de indivíduos hipertensos durante a execução de exercício resistido de alta e baixa intensidade. Observamos que os exercícios resistidos, independentemente da intensidade, quando realizados até a exaustão promoveram uma elevação bastante acentuada da pressão arterial, na ordem de +99 mmHg para a pressão arterial sistólica e de +58 mmHg para pressão arterial diastólica.

Cabe ressaltar, no entanto, que todos os estudos citados anteriormente (HARRIS & HOLLY, 1987; PALATINI et al., 1989), incluindo o do nosso grupo (NERY, 2005), avaliaram indivíduos sem o uso de medicamentos anti-hipertensivos, que podem reduzir o aumento da pressão arterial provocado pelo exercício.

Segundo AKASHI, ISSA, PEREIRA, TANNURI, FUCCIOLO, LOBATO, GALVAO, BENSENOR e LOTUFO (1998), no Brasil, cerca de 76% dos hipertensos fazem uso de medicação anti-hipertensiva. Várias classes de medicamentos existem para combater a hipertensão arterial e cada uma delas age sobre mecanismos fisiopatológicos diferentes (HOFFMAN, 2006; KAPLAN & OPIE, 2005). Dentre os medicamentos existentes, destacam-se para esse estudo os  $\beta$ -bloqueadores, que diminuem a pressão arterial principalmente pela diminuição do débito cardíaco, resultante da diminuição da frequência cardíaca. No Brasil, os  $\beta$ -bloqueadores são utilizados em cerca de 15% dos indivíduos hipertensos (AKASHI et al., 1998).

A eficácia anti-hipertensiva das diferentes classes de medicamentos já está bastante comprovada sobre a pressão arterial de repouso (HOFFMAN, 2006; KAPLAN & OPIE, 2005), entretanto seus efeitos sobre a resposta da pressão arterial sistêmica ao exercício ainda são pouco conhecidos. Neste contexto, os  $\beta$ -bloqueadores foram os medicamentos mais estudados, principalmente em relação aos seus efeitos reduzindo a pressão arterial durante o exercício aeróbico (ARITA, HASHIZUME, WANAKA, HANDA, NAKAMURA, FUJIWARA & NISHIO, 2001; PORSTI, ARVOLA, SAYNAVALAMMI, NURMI, METSA-KETELA, KOSKENVUO, LAITINEN, MANNINEN & VAPAATALO, 1990; PREDEL, MAINKA, SCHILLINGS, KNIGGE, MONTIEL, FALLOIS, AGRAWAL, SCHRAMM, GRAF, GIANNETTI, BJARNASON-WEHRENS, PRINZ & ROST, 2001). Entretanto, em relação aos exercícios resistidos, apenas o efeito dos medicamentos anti-hipertensivos sobre o exercício isométrico foi investigado, e isto foi feito por poucos autores (CLEROUX, BEAULIEU, KOUAME & LACOURCIERE, 1994; COREA, VALORI, BENTIVOGLIO, VERDECCHIA & BICHISAO, 1985; DRESLINSKI, ARISTIMUNO, MESSERLI, SUAREZ & FROHLICH, 1979; FARIELLO, BONI, ZANINELLI, CORDA, CANTALAMESSA, ALICANDRI & MUIESAN, 1989; MCINNES, FINDLAY, MURRAY & DARGIE, 1987; ORLANDI & FOGARI, 1983;

POLSKA, LUKSCH, SCHERING, FRANK, IMHOF, FUCHSJAGER-MAYRL, WOLZT & SCHMETTERER, 2003; PORSTI et al., 1990; WU, OLTRONA, SECCHI, MANCARELLA, BETTAZZI, CIVELLI, SANNINO, LOCHE & FOLLI, 1989). Os  $\beta$ -bloqueadores não se mostraram eficazes em diminuir a resposta da pressão arterial durante o exercício isométrico, mas diminuíram os valores absolutos de repouso e máximos desta pressão atingidos durante o exercício (CLEROUX et al., 1994; COREA et al., 1985; PORSTI et al., 1990; WU et al., 1989), o que já reflete uma diminuição de risco para o indivíduo hipertenso (WHELTON, HE, APPEL, CUTLER, HAVAS, KOTCHEN, ROCCELLA, STOUT, VALLBONA, WINSTON & KARIMBAKAS, 2002).

Por outro lado, nos exercícios resistidos dinâmicos, que normalmente são usados para o treinamento físico, o papel de nenhum agente hipotensor foi analisado. Neste tipo de exercício, o aumento da pressão arterial se faz tanto pela elevação da resistência vascular periférica quanto do débito cardíaco, sendo este último devido ao aumento da frequência cardíaca (OLIVER, PFLUGFELDER, MCCARTNEY, MCKELVIE, SUSKIN & KOSTUK, 2001). Deste modo, é possível que os  $\beta$ -bloqueadores possam reduzir não só os valores absolutos, mas também o aumento da pressão arterial neste tipo de exercício.

Dessa forma, considerando-se que a) o exercício resistido está sendo recomendado em complemento ao aeróbico para indivíduos hipertensos; b) este exercício provoca aumento exacerbado da pressão arterial durante sua execução em indivíduos hipertensos sem medicação; c) a maior parte dos hipertensos faz uso de medicação anti-hipertensiva; d) entre os medicamentos anti-hipertensivos, os  $\beta$ -bloqueadores são utilizados; e) os  $\beta$ -bloqueadores diminuem a frequência cardíaca e reduzem a resposta da pressão arterial no exercício aeróbico e; f) parte do aumento da pressão arterial durante o exercício resistido pode se dever ao aumento da frequência cardíaca; é possível levantar a hipótese de que o uso do  $\beta$ -bloqueador diminuirá o aumento da pressão arterial durante o exercício resistido dinâmico, o que ainda não foi estudado.

## **2 OBJETIVO DO ESTUDO**

Verificar o efeito do  $\beta$ -bloqueador seletivo para o receptor  $\beta$ 1-adrenérgico (atenolol) sobre a resposta da pressão arterial durante a execução de 3 séries do exercício resistido de extensão de pernas realizado em 100, 80 e 40% de 1RM até a exaustão em indivíduos hipertensos.

## **3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

### **3.1 Hipertensão arterial sistêmica**

No Brasil, a hipertensão arterial sistêmica é um problema de saúde pública de grande prevalência na população, com taxas variando de 22% a 42% (AYRES, 1991; DE LOLIO, 1990; FREITAS et al., 2001; FUCHS et al., 1994; FUCHS et al., 2001; REGO et al., 1990).

Define-se hipertensão arterial sistêmica como uma doença que se caracteriza pela elevação e manutenção de níveis elevados de pressão arterial do indivíduo ( $\geq 140/90$  mmHg para pressão arterial sistólica/diastólica) (SBC, SBH & SBN, 2006; CHOBANIAN et al., 2003). Os pacientes hipertensos são classificados como grau I, quando os valores de pressão arterial sistólica estão entre 140 e 159 mmHg; como grau II, quando estão entre 160 e 179 mmHg; e como grau III, quando estão acima destes níveis. Em relação à pressão arterial diastólica, é considerado grau I, quando a mesma está entre 90 e 99 mmHg; como grau II, quando os valores estão entre 100 e 109 mmHg; e grau III, acima destes níveis. Além disso, são considerados hipertensos, os indivíduos que estão em uso de terapêutica anti-hipertensiva, independentemente do nível de pressão arterial (SBC, SBH & SBN, 2006; CHOBANIAN et al., 2003).

Estatísticas demonstram que 90% dos hipertensos apresentam hipertensão arterial essencial, isto é, de origem desconhecida e os 10% restantes apresentam hipertensão arterial secundária, originada de doenças renais e endócrinas, entre outras (SBC, SBH & SBN, 2006; GUYTON & HALL, 2000).

Independentemente do tipo de hipertensão arterial (essencial ou secundária), o nível constantemente elevado de pressão arterial sobrecarrega o coração e danifica as artérias, levando a consequências graves como: hipertrofia ventricular esquerda (CHOBANIAN et al., 2003; GUYTON & HALL, 2000), hemorragias cerebrais (CHOBANIAN et al., 2003; HAYKOWSKY,

FINDLAY & IGNASZEWSKI, 1996; MATSUDA et al., 2007; VERMEER, RINKEL & ALGRA, 1997), insuficiência renal (CHOBANIAN et al., 2003; GUYTON & HALL, 2000), doença coronariana (BRUSH, CANNON, SCHENKE, BONOW, LEON, MARON & EPSTEIN, 1988; GRADMAN & ALFAYOUMI, 2006), danos na retina STANTON, WASAN, CERUTTI, FORD, MARSH, SEVER, THOM & HUGHES, 1995), entre outras. Estas consequências são chamadas de lesões de órgãos-alvo. É sabido que quanto maior o valor da pressão arterial, maior a chance destas lesões se desenvolverem (CHOBANIAN et al., 2003; GUYTON & HALL, 2000). Assim, a presença da hipertensão arterial eleva consideravelmente o risco cardiovascular global (SBC, SBH & SBN, 2006). De fato, o risco de desenvolver um acidente trombótico é, aproximadamente, quatro vezes superior quando a pressão arterial sistólica está acima dos valores normais (GORDON & KANNEL, 1972). Além disso, um estudo epidemiológico (UNITED STATES DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES, 1996) demonstrou que quanto mais elevado o nível de pressão arterial, maior o risco de acidente vascular cerebral. Neste mesmo sentido, o índice de óbitos por doença arterial coronariana é três vezes maior nos pacientes hipertensos que nos normotensos (MAJAHALME, SMITH, COOPER, KLINE-ROGERS, MEHTA, EAGLE & BISOGNANO, 2003). Devido a estas estatísticas, a hipertensão arterial é considerada um dos principais fatores de risco para a doença arterial coronariana, infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral (ROLIM & BRUM, 2005).

Diante do exposto, fica claro que a hipertensão arterial é uma doença bastante prevalente no Brasil e que tem consequências muito sérias sobre a saúde, de modo que é de suma importância que condutas preventivas e/ou profiláticas sejam desenvolvidas visando impedir a elevação dos níveis de pressão arterial.

### **3.2 Tratamento anti-hipertensivo**

O objetivo primordial do tratamento da hipertensão arterial é a redução dos níveis de pressão arterial, visando diminuir a morbidade e a mortalidade cardiovasculares do paciente (KANNEL, 1996; PADWAL, STRAUS & MCALISTER, 2001). Para tanto, o tratamento se faz com condutas medicamentosas e não-medicamentosas (SBC, SBH & SBN, 2006;

CHOBANIAN et al., 2003), que podem ser utilizadas de forma isolada e/ou associadas.

### **3.2.1 Tratamento medicamentoso**

O tratamento medicamentoso é realizado com a administração de medicamentos anti-hipertensivos isolados ou associados (SBC, SBH & SBN, 2006; CHOBANIAN et al., 2003; HOFFMAN, 2006; KAPLAN & OPIE, 2005). Os agentes anti-hipertensivos devem promover não só a redução dos níveis de pressão arterial, mas também devem reduzir os eventos cardiovasculares fatais e não-fatais associados à hipertensão arterial (SBC, SBH & SBN, 2006; TURNBULL, 2003).

Para o tratamento da hipertensão arterial, as principais classes de medicamentos utilizados são: antagonistas adrenérgicos ( $\beta$ -bloqueadores e  $\alpha$ -bloqueadores), inibidores da enzima conversora da angiotensina, bloqueadores de canais de cálcio diidropiridínicos e não-diidropiridínicos, antagonistas de receptores  $AT_1$  da angiotensina II, diuréticos e vasodilatadores diretos (SBC, SBH & SBN, 2006; CHOBANIAN et al., 2003; HOFFMAN, 2006; KAPLAN & OPIE, 2005). Cada uma destas classes apresenta seus efeitos anti-hipertensivos agindo sobre mecanismos fisiopatológicos distintos da hipertensão arterial. Assim, como a pressão arterial depende do produto entre o débito cardíaco e a resistência vascular periférica, os medicamentos anti-hipertensivos agem reduzindo, principalmente, o débito cardíaco ( $\beta$ -bloqueadores, bloqueadores de canais de cálcio não-diidropiridínicos e diuréticos) ou a resistência vascular periférica ( $\alpha$ -bloqueadores, inibidores da enzima conversora da angiotensina, bloqueadores de canais de cálcio diidropiridínicos, antagonistas de receptores  $AT_1$  da angiotensina II e vasodilatadores diretos, além do efeito tardio dos  $\beta$ -bloqueadores) (HOFFMAN, 2006; KAPLAN & OPIE, 2005). É interessante observar que todos os medicamentos anti-hipertensivos têm eficácia comprovada, entretanto, como a hipertensão arterial é uma doença de origem multifatorial, cada paciente pode ter uma responsividade diferenciada aos agentes farmacológicos. Além disso, em muitos indivíduos, é necessária a associação de dois ou mais fármacos para o controle adequado da pressão arterial. Assim, a prescrição do tratamento medicamentoso no hipertenso deve levar em conta os fármacos que



apresentam maior eficácia em cada paciente, devendo ser considerados os efeitos colaterais, o menor custo e a maior comodidade posológica (SBC, SBH & SBN, 2006).

No tratamento da hipertensão arterial, os  $\beta$ -bloqueadores e diuréticos foram, por muito tempo, os medicamentos iniciais de escolha, devido a seus efeitos comprovados reduzindo a mortalidade cardiovascular (KAPLAN, 1995). Entretanto, atualmente, outras classes estão sendo preferencialmente utilizadas, mas os  $\beta$ -bloqueadores e diuréticos continuam em uso em vários pacientes e, além disso, são comumente associados aos outros medicamentos anti-hipertensivos. AKASHI et al. (1998), estudando o tratamento anti-hipertensivo no Brasil, verificaram que, em esquema de monoterapia, os diuréticos da classe dos tiazídicos eram usados em 33% dos pacientes e os  $\beta$ -bloqueadores em aproximadamente 15% dos pacientes. Mais recentemente, PASSARELLI, JACOB-FILHO e FIGUERAS (2005) verificaram que em 19% dos pacientes, os  $\beta$ -bloqueadores ainda são prescritos. Nesse estudo, será investigado o efeito dos  $\beta$ -bloqueadores, cuja ação será discutida de forma mais profunda a seguir.

Além da hipertensão arterial, os  $\beta$ -bloqueadores têm papel importante na terapia básica de numerosas outras doenças, incluindo arritmias, cardiomiopatia, aterosclerose coronariana, insuficiência cardíaca, entre outras (OPIE & POOLE-WILSON, 2005), de modo que seu estudo na hipertensão arterial pode levantar hipóteses sobre sua influência em outras doenças.

Para se entender melhor a ação de um  $\beta$ -bloqueador, é necessário conhecer a bioquímica e a ação dos receptores  $\beta$ -adrenérgicos. De forma sucinta, pode-se dizer que com o aumento da atividade nervosa simpática ocorre a liberação de catecolaminas, aumentando as concentrações plasmáticas de noradrenalina e adrenalina, que por sua vez se ligam a determinados receptores pós-sinápticos celulares, denominados receptores adrenérgicos. Ao serem ativados, estes receptores sofrem uma mudança de conformação que ocasiona uma cascata de eventos bioquímicos nas células que os possuem, entre elas, as células do coração. Dessa forma, o receptor adrenérgico age como uma enzima, catalizando a reação entre as catecolaminas e a resposta intracelular, de maneira que ocorre diminuição da energia de ativação do receptor, possibilitando uma reação química mais

rápida, ou seja, a transdução do sinal na cascata de eventos bioquímicos na célula (KOBILKA & DEUPI, 2007).

Dentre os diversos receptores adrenérgicos, destacam-se para esse estudo os receptores  $\beta$ -adrenérgicos. Existem basicamente 3 isoformas de receptores  $\beta$ -adrenérgicos, também conhecidos como receptores acoplados à proteína G ou receptores com 7 domínios transmembrana (BRODDE & MICHEL, 1999; HOFFMAN, 2006; OPIE & POOLE-WILSON, 2005). Dentre eles, o receptor  $\beta_1$ -adrenérgico, que se situa, predominantemente nas células de marcapasso e nos tecidos de condução, além do miocárdio, tem sua ação vinculada ao sistema adenilato ciclase (AC) acoplado à proteína G estimulatória ( $G_{\alpha s}$ ) (Figura 1). A proteína G é formada por 3 subunidades, conhecidas como  $\alpha$ ,  $\beta$  e  $\gamma$ . Na forma inativa, a subunidade  $\alpha$  está acoplada ao difosfato de guanosina (GDP). Após a ação do agonista no receptor  $\beta_1$ , a  $G_{\alpha s}$  troca o GDP (através de reação química endergônica) por trifosfato de guanosina (GTP), desacoplando-se, assim, das subunidades  $\beta$  e  $\gamma$ , e interagindo com a AC, que, quando ativada, cliva o ATP em AMPc (monofosfato de adenosina cíclico), que se caracteriza como o segundo mensageiro celular. Este fosforila a parte regulatória da enzima proteína quinase A (PKA), liberando sua parte catalítica, que fosforila os canais lentos de cálcio diidropiridínicos (tipo L), estimulando assim sua abertura. Além disso, quando ocorre o potencial de ação na membrana plasmática celular, passando pelos túbulos T, o mesmo também favorece a abertura de canais de cálcio diidropiridínicos voltagem-dependentes, aumentando ainda mais a concentração de cálcio no interior da célula muscular cardíaca. Somado-se a isto, o cálcio que agora se encontra no interior da célula, estimula a abertura dos canais de cálcio encontrados no retículo sarcoplasmático celular, denominados canais de rianodina, promovendo o processo de liberação de cálcio cálcio-induzido. Outra função direta desempenhada pela  $G_{\alpha s}$  é a estimulação da abertura dos canais de cálcio do sarcolema. Desse modo, com o aumento expressivo da concentração de cálcio intracelular, ocorre aumento da força de contração miocárdica (efeito inotrópico positivo).

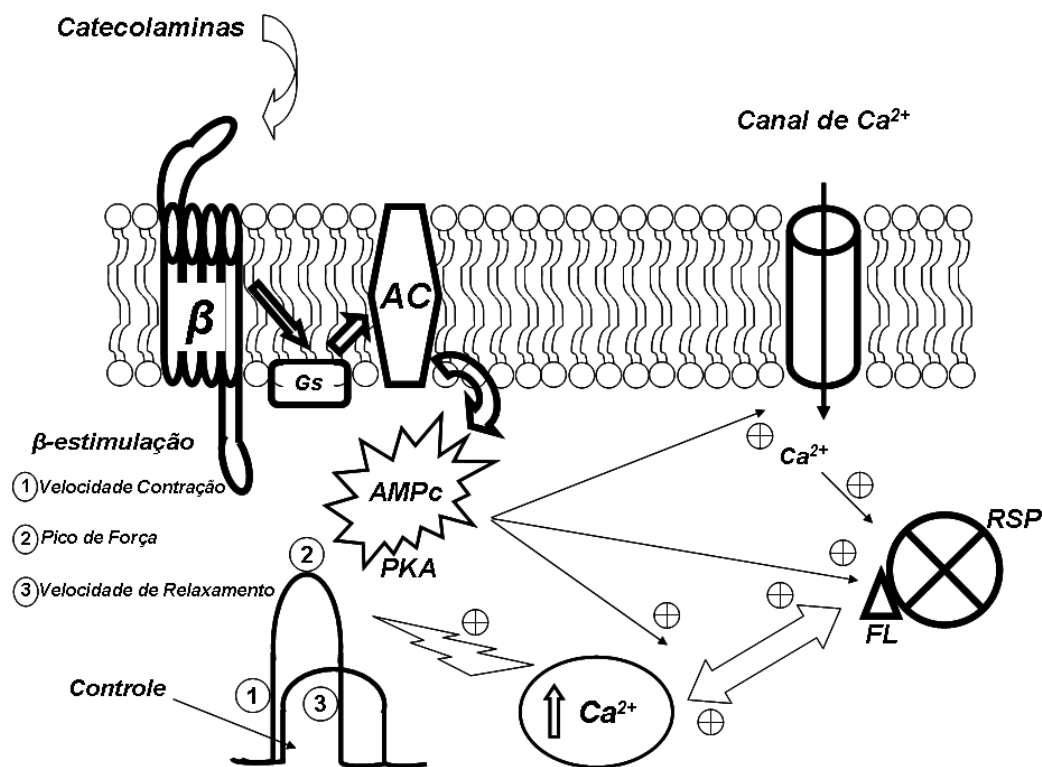
Outro efeito importante da estimulação dos receptores  $\beta_1$ -adrenérgicos é o aumento da frequência de disparo do nó sinusal (efeito cronotrópico positivo). A estimulação  $\beta$ -adrenérgica promove aumento na taxa

de despolarização diastólica, por deslocamento da curva de dependência de voltagem do canal  $I_f$  para valores mais despolarizados. Assim, na presença da ativação  $\beta_1$ -adrenérgica, a corrente do marca-passo é ativada mais rapidamente, atingindo o limiar para o potencial de ação de forma precoce, o que resulta no aumento na frequência cardíaca. O aumento de  $I_{Ca,L}$  reflete-se no potencial de ação lento do nó sinusal, com fase 0 mais rápida e maior amplitude do potencial de ação, o que resulta em melhora na condução sinoatrial. Como  $I_{Ca,L}$  também participa da fase 4 do potencial de ação, a fosforilação deste canal também contribui para acelerar a despolarização diastólica. Além disso, o aumento de  $I_{Ks}$  também se faz sentir no potencial de ação do nó sinusal, que se torna mais curto. A ativação  $\beta_1$ -adrenérgica também aumenta a velocidade de condução do impulso elétrico (efeito dromotrópico positivo), ou seja, com a potenciação da corrente de cálcio tipo L, que leva à aceleração da fase 0 do potencial de ação e maior amplitude do impulso, ocorrendo no nó atrioventricular uma facilitação da condução atrioventricular. Outro aspecto importante é que a diminuição da duração do potencial de ação lento, por ativação de  $I_{Ks}$ , reduz o período refratário, contribuindo para que haja condução atrioventricular normal ou facilitada, mesmo em frequências cardíacas maiores. A mesma diminuição do período refratário é observada ao longo do tecido de condução ventricular (feixe de His e fibras de Purkinje), que são as estruturas com potenciais de ação mais longos. Como o período refratário é igualmente mais longo nestas regiões, a redução deste parâmetro em condições taquicardizantes é fundamental para garantir uma condução atrioventricular normal (NASCIMENTO, SANTOS, CARVALHO & MASUDA, 2008).

Entretanto, o sistema se auto-regula, ou seja, com o aumento na concentração de cálcio no interior da célula, também é estimulada a recaptação de cálcio pelo próprio retículo sarcoplasmático, por uma ação direta do AMPc e/ou pela ação da parte catalítica da enzima PKA, fosforilando o fosfolambano no resíduo serina 16 (proteína que se encontra inibindo a bomba de cálcio do retículo sarcoplasmático – SERCA<sub>2</sub>). Dessa forma, tanto o AMPc quanto a PKA fosforilam o fosfolambano, que desinibe a SERCA<sub>2</sub>, iniciando a recaptação de 70% do cálcio para dentro do retículo sarcoplasmático. Os outros 30% do cálcio, são trocados por sódio do exterior da célula através dos trocadores

sódio/cálcio NCX ou pelas bombas PCMA no sarcolema. A redução de cálcio intracelular ocasiona o relaxamento muscular (efeito lusitrópico).

Somando-se aos efeitos anteriores, após a sua interação com a AC, a G $\alpha$ s (que possui uma enzima denominada guanosina trifosfatase – GTPase) através de reação química exergônica, troca GTP por GDP, tornando-se assim inativa, unindo-se novamente com as outras duas subunidades ( $\beta$  e  $\gamma$ ). Estas subunidades  $\beta$  e  $\gamma$  estimulam a GTPase, diminuindo a ligação da subunidade  $\alpha$ s ao GTP, promovendo inibição da atividade da AC. Estas mesmas subunidades também estimulam a fosfolipase A<sub>2</sub>, que provoca ativação dos canais de potássio, causando hiperpolarização da membrana plasmática e, conseqüentemente, redução da frequência cardíaca (BARROS, OKOSHI & CICOGNA, 1999; BRUM, ROLIM, BACURAU & MEDEIROS, 2006; HARDIN, RAEYMAEKERS & PAUL, 1992; NAZER & VAN BREEMEN, 1998a, b; OPIE & POOLE-WILSON, 2005).



Ca<sup>2+</sup>: Cálcio; β: Receptor β-adrenérgico; Gs: Proteína G estimulatória; AC: Adenilato Ciclase; AMPc: Adenosina Monofosfato cíclica (2º mensageiro celular); PKA: Proteína Quinase A; FL: Fosfolambano; RSP: Retículo Sarcoplasmático; +: Estimulação.

FIGURA 1 – Efeito da estimulação β-adrenérgica no coração (Modificado de Opie e Poole-Wilson, 2005).

Os receptores β<sub>2</sub>-adrenérgicos são encontrados na musculatura esquelética, onde tem a função de controlar a força de contração muscular (MURPHY, GARDINER, ROUSSEAU, BOUVIER & BELIVEAU, 1997; WILLIAMS & BARNES, 1989). Também são encontrados nos brônquios e na musculatura lisa vascular, onde promovem dilatação (JOHNSON, 1998). Podem também ser encontrados no miocárdio, onde realizam a mesma função do receptor β<sub>1</sub>-adrenérgico em indivíduos saudáveis, porém, além de se ligarem à proteína Gas, ligam-se também à proteína Gi, e parecem ter uma função de anti-apoptose no miócito (BRUM et al., 2006; COMMUNAL, SINGH, SAWYER & COLUCCI, 1999; ZHU, ZHENG, KOCH, LEFKOWITZ, KOBILKA & XIAO, 2001). Assim, hipoteticamente, este caminho inibitório pode ajudar a limitar os efeitos adversos do excesso de estimulação simpática β<sub>1</sub>-adrenérgica

no miocárdio, como ocorre, por exemplo, na insuficiência cardíaca crônica. Além disso, os receptores  $\beta_2$ -adrenérgicos possuem uma atividade intrínseca espontânea, aumentando a atividade da adenilato ciclase cardíaca basal, o acúmulo de AMPc e a contratilidade cardíaca na ausência da estimulação do agonista (CHAKIR, XIANG, YANG, ZHANG, CHENG, KOBILKA & XIAO, 2003).

Já os receptores  $\beta_3$ -adrenérgicos têm seu papel bem estabelecido no tecido adiposo, onde promovem a lipólise. Porém, algumas evidências de que este receptor exista no coração estão se tornando fortes, de modo que sua função no músculo cardíaco vem sendo relacionada ao relaxamento muscular, através da ativação das vias do óxido nítrico (ON) pela estimulação da enzima óxido nítrico sintase endotelial (eNOS) e pelo aumento na concentração de monofosfato de guanosina cíclica (GMPc), por meio da reação do ON com a guanilato ciclase (GC) e  $G_i$  (BAKER, 2005a, b; GAUTHIER, LANGIN & BALLIGAND, 2000; GAUTHIER, LEBLAIS, MONIOTTE, LANGIN & BALLIGAND, 2000; ROZEC & GAUTHIER, 2006; SKEBERDIS, 2004; SKEBERDIS, GENDVILIENE, ZABLOCKAITE, TREINYS, MACIANSKIENE, BOGDELIS, JUREVICIUS & FISCHMEISTER, 2008; XIANG & KOBILKA, 2003).

Como existem tipos diferentes de receptores  $\beta$ -adrenérgicos, fica claro que o efeito de cada  $\beta$ -bloqueador depende do receptor específico no qual ele age. Até hoje foram desenvolvidas 3 gerações de  $\beta$ -bloqueadores (HOFFMAN, 2006; OPIE & POOLE-WILSON, 2005), sendo a primeira conhecida como não-seletiva, pois o medicamento bloqueia a ação de todos os receptores  $\beta$ -adrenérgicos do organismo ( $\beta_1$ ,  $\beta_2$  e  $\beta_3$ ). São exemplos desta geração: propranolol, nadolol e sotalol. A segunda geração é conhecida como seletiva, pois bloqueia principalmente a ação dos receptores  $\beta_1$ -adrenérgicos, deixando livres os receptores  $\beta_2$ -adrenérgicos. São exemplos desta geração: atenolol, metoprolol, acebutolol, bisoprolol e betaxolol. Já a terceira geração, além do  $\beta$ -bloqueio não seletivo, possui propriedades vasodilatadoras, agindo principalmente por dois mecanismos: (1) vasodilatação direta, possivelmente por liberação de óxido nítrico e (2) vasodilatação indireta, pelo bloqueio  $\alpha$ -adrenérgico. São exemplos da terceira geração: nebivolol, carvedilol e labetalol.

Os efeitos anti-hipertensivos dos  $\beta$ -bloqueadores são bastante complexos. Nas 2 primeiras gerações, o  $\beta$ -bloqueio promove inicialmente uma diminuição da frequência e contratilidade cardíacas, reduzindo o débito cardíaco em aproximadamente 20% mas, como reflexo compensatório, há aumento da resistência vascular periférica. Dessa forma, nas primeiras 24h do tratamento, a pressão arterial não muda. Posteriormente, a partir de 1 ou 2 dias de tratamento, a resistência vascular periférica começa a diminuir e, assim, a pressão arterial se reduz em resposta à diminuição da frequência cardíaca e do débito cardíaco. Além disso, alguns fármacos desta classe podem incluir mecanismos anti-hipertensivos adicionais, como: (1) a inibição dos  $\beta$ -receptores pré-juncionais, diminuindo, portanto, a vasoconstrição por estimulação adrenérgica; (2) o efeito no sistema nervoso central, reduzindo o influxo adrenérgico; (3) a diminuição da atividade do sistema renina-angiotensina, uma vez que o receptor  $\beta$  medeia também a liberação de renina; (4) a inibição da resposta associada à atividade constitutiva (intrínseca) do receptor, o que é conhecido como agonismo inverso (BOSIER & HERMANS, 2007; MILLIGAN, BOND & LEE, 1995; OPIE & POOLE-WILSON, 2005).

O medicamento  $\beta$ -bloqueador escolhido para esse projeto foi o atenolol, que não possui efeito no sistema nervoso central e que se classifica como um  $\beta$ -bloqueador seletivo dos receptores  $\beta_1$ -adrenérgicos, tendo seu efeito principal sobre o coração. Sua estrutura química e propriedades farmacocinéticas estão apresentadas na figura 2 e na tabela 1, respectivamente.

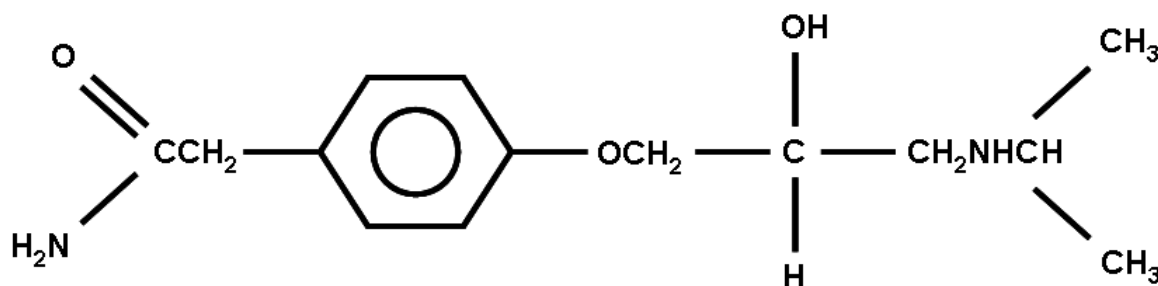


FIGURA 2 – Estrutura química do atenolol (Modificado de Westfall e Westfall, 2006).

TABELA 1 – Propriedades farmacocinéticas do atenolol (Modificado de Opie e Poole-Wilson, 2005).

<b>Nome</b>	<b>Meia-vida plasmática (horas)</b>	<b>Efeito de primeira passagem</b>	<b>Depuração</b>	<b>Ligação da proteína plasmática (%)</b>	<b>Doses usuais para hipertensão arterial (grau I e II)</b>
<i>Atenolol</i>	<i>6 – 7</i>	<i>Ausente</i>	<i>Rins</i>	<i>10</i>	<i>50 – 100 mg/dia</i>

A escolha desse medicamento para esse estudo se deve ao fato dele ser usado na hipertensão arterial e em outras doenças e, devido ao fato de seu efeito ser mais específico sobre o coração, principalmente sobre a frequência cardíaca e o débito cardíaco, permitindo uma avaliação mais precisa da influência destes mecanismos na elevação da pressão arterial durante o exercício resistido.

### **3.2.2 Tratamento não-medicamentoso**

A adoção de hábitos saudáveis de vida é fundamental para a prevenção de várias doenças, incluindo a hipertensão arterial sistêmica. Dessa forma, esta conduta é parte integrante do tratamento desta doença (CHOBANIAN et al., 2003). Assim, dentro de um programa de prevenção e tratamento da hipertensão arterial sistêmica, incluem-se como medidas não-medicamentosas: (1) redução do excesso de peso corporal; (2) redução do consumo de bebidas alcoólicas; (3) abandono do tabagismo; (4) mudança dos hábitos alimentares, incluindo redução do consumo de sal e aumento da ingestão de potássio, magnésio e cálcio e; (5) prática regular de exercícios físicos (SBC, SBH & SBN, 2006; CHOBANIAN et al., 2003).

Segundo as diretrizes brasileiras de hipertensão arterial (2006), a terapia não-medicamentosa é recomendada no tratamento da hipertensão arterial de forma isolada por tempo determinado (6 meses) em hipertensos com risco cardiovascular baixo, ou seja, hipertensos grau I, sem lesões de órgãos-



alvo e sem diabetes mellitus. Além disso, ela é recomendada em associação à terapia medicamentosa em hipertensos graus II ou III ou naqueles de grau I que apresentem lesões de órgãos-alvo ou diabetes mellitus.

Dentre as diversas terapias não-medicamentosas, esse estudo avaliou o exercício físico. Classicamente, para o tratamento da hipertensão arterial, recomenda-se a execução de exercícios aeróbicos (ARMSTRONG, BALADY, BERRY, DAVIS, DAVY, DAVY, FRANKLIN, GORDON, LEE, MCCONNELL, MYERS, PIZZA, ROWLAND, STEWART, THOMPSON & WALLACE, 2006b; PESCATELLO et al., 2004), que se caracterizam como exercícios com o envolvimento de grandes grupos musculares, movimentados de forma cíclica, geralmente com longa duração e intensidade leve a moderada, o que faz com que haja predomínio do metabolismo oxidativo para a produção de energia (HOWLEY, 2001). São exemplos clássicos deste tipo de exercício: a caminhada, a corrida, a natação e o ciclismo. De fato, este tipo de exercício foi amplamente estudado em relação à hipertensão arterial e seus efeitos benéficos estão bem comprovados. A meta-análise mais recente sobre o assunto (CORNELISSEN & FAGARD, 2005a) observou reduções das pressões arteriais sistólica/diastólica de -3,0/-2,4 mmHg em decorrência do treinamento aeróbico, sendo que a diminuição nos indivíduos hipertensos foi de -6,9/-4,9 mmHg. Assim, no último posicionamento do Colégio Americano de Medicina Desportiva (PESCATELLO et al., 2004), a redução da pressão arterial com o treinamento físico aeróbico foi classificada como um conhecimento com evidência científica A, ou seja, com comprovação científica em grande número de estudos controlados e aleatórios. Além dos efeitos hipotensores crônicos do treinamento físico, o exercício aeróbico também possui um efeito hipotensor agudo. Assim, após a realização de uma única sessão de exercício aeróbico, observa-se queda da pressão arterial, que permanece abaixo dos níveis encontrados em repouso por várias horas. Este fenômeno é denominado hipotensão pós-exercício (CORNELISSEN & FAGARD, 2005a; FORJAZ, 2007; PESCATELLO et al., 2004) e tem relevância clínica, ou seja, mantém a pressão arterial de indivíduos hipertensos atenuada por várias horas.

Além de ter benefícios comprovados na redução da pressão arterial de hipertensos em curto e longo prazo, o exercício aeróbico é considerado seguro para o indivíduo hipertenso, pois ele promove uma elevação controlável

da pressão arterial durante sua execução (FORJAZ & TINUCCI, 2000). Assim, durante o exercício aeróbico, a pressão arterial sistólica aumenta em proporção à intensidade do exercício e a pressão arterial diastólica não se altera ou mesmo diminui levemente (BEZUCHA et al., 1982; MONTAIN et al., 1988; NAGLE, NAUGHTON & BALKE, 1966; PALATINI, 1994). Como o aumento da pressão arterial sistólica é proporcional à intensidade do exercício e independente da duração do mesmo, ele pode ser controlado, executando-se exercícios em intensidade leve a moderada. Além disso, durante o exercício aeróbico, a medida indireta auscultatória da pressão arterial pode ser realizada no membro inativo e os valores de pressão arterial sistólica são semelhantes aos medidos com a técnica intra-arterial (GRIFFIN, ROBERGS & HEYWARD, 1997). Dessa forma, esta medida indireta é válida nesta situação, sendo possível controlar o aumento da pressão arterial durante o exercício, medindo-a com a técnica auscultatória.

Assim, os benefícios comprovados e os baixos riscos justificam a escolha dos exercícios aeróbicos para o tratamento não-medicamentoso da hipertensão arterial sistêmica, sendo esta a forma de treinamento preconizada. Entretanto, atualmente, os exercícios resistidos têm sido recomendados em complemento aos aeróbicos para os indivíduos hipertensos (PESCATELLO et al., 2004; WILLIAMS et al., 2007).

### **3.3 Exercício resistido para hipertensos**

#### **3.3.1 Caracterização do exercício resistido**

A definição precisa de exercício resistido é bastante discutida. De forma geral, entende-se por exercício resistido aquele no qual a contração muscular é realizada por um determinado segmento corporal contra uma força que se opõe ao movimento, ou seja, contra uma resistência, que pode ser oferecida por equipamentos de musculação, pesos livres, elásticos, outros acessórios ou mesmo pelo peso do próprio corpo (FLECK & KRAEMER, 2004b).

O termo exercício resistido vem sendo utilizado na área da saúde para denominar o que a área de Educação Física chama de exercício de força, exercício com pesos, exercício localizado, exercício de resistência muscular

localizada, exercício contra a resistência ou, ainda, musculação, o termo mais conhecido (FORJAZ, REZK, JÚNIOR & TINUCCI, 2006).

Em geral, estes exercícios podem ser realizados com movimentos que envolvem contração dinâmica (com movimento articular), estática (sem movimento articular) ou ambas (FLECK & KRAEMER, 2004b). O exercício dinâmico é o mais usado no treinamento diário e envolve duas fases de contração: a) concêntrica, onde ocorre encurtamento das fibras musculares, ou seja, a força gerada pelo músculo é maior que a resistência oferecida e b) excêntrica, onde ocorre alongamento das fibras musculares, ou seja, a força gerada pelo músculo é menor que a resistência oferecida (FLECK & KRAEMER, 2004b). O exercício estático se caracteriza pela contração dos músculos de determinado segmento corporal, sem que haja movimento articular (FORJAZ et al., 2006). Apesar de o exercício dinâmico caracterizar-se pela presença de movimento articular, durante sua execução encontram-se fases de isometria, cuja duração depende da intensidade de força gerada para a realização do movimento. Assim, os exercícios resistidos dinâmicos de alta intensidade possuem um componente estático ou isométrico importante. Da mesma forma, quando o exercício dinâmico leve a moderado é prolongado até a fadiga muscular concêntrica, o componente isométrico também se acentua.

A intensidade de esforço no exercício resistido dinâmico é determinada pelo percentual da repetição máxima (1RM), ou seja, por um percentual da resistência que o indivíduo consegue vencer uma única vez, em outras palavras, pela carga (peso), que o indivíduo consegue vencer apenas uma vez. Dessa maneira, os exercícios de alta intensidade são aqueles realizados com cargas de 70 a 90% de 1RM, o que possibilita a execução de cerca de 6 a 12 repetições do movimento. Estes exercícios, em longo prazo, promovem, principalmente, o aumento da força e da massa muscular. Já os exercícios de baixa intensidade são realizados com cargas de 40 a 60% de 1RM, o que possibilita a execução de cerca de 15 a 30 repetições do movimento (FLECK & KRAEMER, 2004a). Este tipo de exercício aumenta, principalmente, a resistência muscular.

### 3.3.2 Efeitos do treinamento resistido

Os exercícios resistidos têm sido recomendados em programas de atividade física para a melhora e a manutenção da saúde devido a seus benefícios osteomusculares, ou seja, aumento da massa, força, potência e resistência musculares, além de aumento na densidade mineral óssea (SBC, SBH & SBN, 2006; HAGBERG, PARK & BROWN, 2000; MCCARTNEY, 1999; PESCATELLO et al., 2004; WILLIAMS et al., 2007). Além disso, recentemente, alguns estudos têm demonstrado efeitos benéficos deste tipo de exercício em alguns fatores de risco cardiovasculares, principalmente o diabetes mellitus e a obesidade (BRAITH & STEWART, 2006; WINNICK, GAILLARD & SCHUSTER, 2008), de modo que a Associação Americana do Coração (WILLIAMS et al., 2007) passou a recomendá-los, em associação ao aeróbico, para o tratamento de pacientes com doenças cardiovasculares.

Dessa forma, o possível benefício sobre alguns fatores de risco, que normalmente se associam à hipertensão arterial (WILLIAMS et al., 2007), somado às melhoras osteomusculares, bastante importante em idosos e mulheres (KALAPOTHARAKOS, SMILIOS, PARLAVATZAS & TOKMAKIDIS, 2007; RYAN, IVEY, HURLBUT, MARTEL, LEMMER, SORKIN, METTER, FLEG & HURLEY, 2004) são justificativas para a recomendação do exercício resistido também para a população hipertensa (PESCATELLO et al., 2004).

Apesar desses possíveis benefícios, os efeitos do exercício resistido sobre o sistema cardiovascular e, principalmente, sobre a pressão arterial foram pouco estudados.

Não existem evidências científicas de efeitos hipotensores crônicos do exercício resistido na hipertensão arterial. Embora as duas meta-análises existentes sobre o assunto tenham evidenciado que o treinamento resistido reduz a pressão arterial sistólica/diastólica em 2/4% (KELLEY & KELLEY, 2000) ou em -6,0/-4,7 mmHg (CORNELISSEN & FAGARD, 2005b), respectivamente, ambas incluíram indivíduos hipertensos e normotensos. De fato, pelo nosso conhecimento, foram realizados apenas 4 estudos com treinamento resistido envolvendo indivíduos hipertensos. Entre eles, os três (BLUMENTHAL, MATTHEWS, FREDRIKSON, RIFAI, SCHNIEBOLK, GERMAN, STEEGE & RODIN, 1991; CONONIE, GRAVES, POLLOCK, PHILLIPS, SUMNERS & HAGBERG, 1991; VAN HOOF, MACOR, LIJNEN,

STAESSEN, THIJS, VANHEES & FAGARD, 1996) que fizeram treinamento com exercícios de alta intensidade não observaram efeito hipotensor e apenas um (HARRIS & HOLLY, 1987), que envolveu exercícios de baixa intensidade, verificou uma redução modesta da pressão arterial diastólica, o que também foi evidenciado no grupo controle, de modo que quando os dados são corrigidos pelo controle, não há efeito hipotensor significativo. No entanto, o número de estudos com indivíduos hipertensos ainda é pequeno e, portanto, os resultados ainda são inconclusivos.

### **3.3.3 Respostas cardiovasculares durante o exercício resistido**

Outro aspecto a ser investigado quanto à prática de exercícios resistidos em hipertensos são as respostas agudas da pressão arterial durante sua execução. Este é um aspecto relevante, uma vez que picos elevados de pressão arterial podem ocasionar o rompimento de aneurismas pré-existentes (HAYKOWSKY, FINDLAY & IGNASZEWSKI, 1996; MATSUDA et al., 2007; VERMEER, RINKEL & ALGRA, 1997), o que é mais preocupante nos hipertensos, pois eles possuem maiores chances de apresentarem aneurismas do que os sujeitos normotensos (ISAKSEN et al., 2002). Cabe, no entanto, ressaltar que não existe um valor máximo de pressão arterial considerado seguro durante o exercício.

Vários estudos relataram aumentos expressivos das pressões arteriais sistólica, diastólica e média durante a execução de exercícios resistidos estáticos e dinâmicos (BEZUCHA et al., 1982; FISHER, NUTTER, JACOBS & SCHLANT, 1973; HARRIS & HOLLY, 1987; HASLAM, MCCARTNEY, MCKELVIE & MACDOUGALL, 1988; HILL & BUTLER, 1991; HOEL, LORENTSEN & LUND-LARSEN, 1970; LEWIS, SNELL, TAYLOR, HAMRA, GRAHAM, PETTINGER & BLOMQUIST, 1985; LUDBROOK, FARIS, IANNOS, JAMIESON & RUSSELL, 1978; MACDOUGALL et al., 1992; MACDOUGALL et al., 1985; NERY, 2005; PALATINI et al., 1989; WIECEK, MCCARTNEY & MCKELVIE, 1990). De fato, em um estudo clássico, MACDOUGALL et al. (1985), investigando halterofilistas normotensos altamente treinados executando o movimento resistido dinâmico de “leg-press” duplo em 95% de 1RM até a exaustão, observaram picos de pressão arterial

sistólica/diastólica na ordem de 320/250 mmHg, sendo que, em um dos voluntários, as pressões arteriais atingiram 480/350 mmHg.

Apesar do aumento da pressão arterial durante este tipo de exercício já estar bem definido na literatura, os mecanismos que determinam este aumento ainda não estão totalmente esclarecidos, embora algumas hipóteses sejam levantadas. Nos exercícios resistidos, principalmente os estáticos puros e os com predominância do componente isométrico, o grande aumento da resistência vascular periférica, devido à compressão mecânica dos vasos sanguíneos pela contração muscular parece ser o mecanismo mais provável para o aumento da pressão arterial. Além disso, nestes exercícios, o acúmulo de metabólitos no músculo estimula os metaborreceptores musculares, promovendo um grande aumento da atividade nervosa simpática (MARTIN, SHAVER, LEON, THOMPSON, REDDY & LEONARD, 1974; ROWELL & O'LEARY, 1990; SEALS, WASHBURN, HANSON, PAINTER & NAGLE, 1983), o que leva à vasoconstrição também dos territórios inativos. Assim, a resistência vascular periférica total aumenta muito, o que contribui de forma expressiva para o aumento da pressão arterial.

Por outro lado, nos exercícios resistidos dinâmicos, com predominância do componente isotônico, o aumento da resistência vascular periférica também ocorre, mas parece haver também aumento do débito cardíaco devido ao aumento da frequência cardíaca, uma vez que o volume sistólico quase não se altera ou mesmo diminui durante a fase de contração muscular (BEZUCHA et al., 1982; HOEL, LORENTSEN & LUND-LARSEN, 1970; LEWIS et al., 1985) pelo fato do retorno venoso estar prejudicado pelo componente isométrico da contração (MACDOUGALL et al., 1985), mas aumenta na fase de relaxamento. Neste exercício, o aumento da frequência cardíaca se deve à retirada vagal e, principalmente, ao aumento da atividade nervosa simpática para o coração. Assim, o aumento da pressão arterial durante o exercício resistido dinâmico parece estar relacionado, principalmente, ao aumento da atividade nervosa simpática, que leva ao aumento da frequência cardíaca, do débito cardíaco e da resistência vascular periférica.

Apesar do aumento da pressão arterial, tanto sistólica quanto diastólica, durante o exercício resistido ser observado em todos os estudos que investigaram esta problemática (HARRIS & HOLLY, 1987; HASLAM et al.,

1988; HILL & BUTLER, 1991; MACDOUGALL et al., 1985; NERY, 2005; PALATINI et al., 1989; WIECEK, MCCARTNEY & MCKELVIE, 1990), a magnitude deste aumento varia muito. Como dito anteriormente, MACDOUGALL et al. (1985) observaram valores de pressão arterial durante o exercício de 320/250 mmHg. De forma semelhante, HASLAM et al. (1988) observaram em pacientes cardiopatas valores de 215/124 mmHg. Por outro lado, outros autores (WESTCOTT & HOWES, 1983) verificaram valores de 165/75 mmHg. Em hipertensos, pelo nosso conhecimento, apenas dois estudos foram publicados. Num deles, PALATINI et al. (1989) observaram pressões arteriais de 345/245 mmHg, enquanto que no outro, HARRIS & HOLLY (1987) obtiveram valores de 154/82 mmHg.

Vários fatores podem influenciar diretamente as respostas hemodinâmicas durante os exercícios resistidos, o que pode explicar a grande variação de resultados de aumento da pressão arterial. Entre eles, podemos destacar a intensidade do exercício; o número de repetições, atingindo ou não a fadiga concêntrica; o número de séries; a massa muscular envolvida no exercício; a duração da contração; o ângulo da articulação, a fase de contração e o modo de realização do exercício (FLECK & DEAN, 1987; GOMIDES, NERY, JÚNIOR, TINUCCI & FORJAZ, 2007; HARRIS & HOLLY, 1987; HILL & BUTLER, 1991; HOEL, LORENTSEN & LUND-LARSEN, 1970; HUMPHREYS & LIND, 1963; KAPITANIAK & GRUCZA, 1995; LEWIS et al., 1985; LIND, TAYLOR, HUMPHREYS, KENNELLY & DONALD, 1964; MACDOUGALL et al., 1992; MACDOUGALL et al., 1985; MITCHELL, PAYNE, SALTIN & SCHIBYE, 1980; POLITO, SIMAO, LIRA, NOBREGA & FARINATTI, 2008; SEALS, CHASE & TAYLOR, 1988; SEALS et al., 1983; WIECEK, MCCARTNEY & MCKELVIE, 1990).

Em relação à intensidade, os estudos (HASLAM et al., 1988) têm observado que, para o mesmo número de repetições, quanto maior for a intensidade, maior é o aumento da pressão arterial. De fato, fatores como o aumento do componente isométrico, levando à maior obstrução do fluxo vascular, e a execução simultânea da manobra de Valsalva são fatores que contribuem para o aumento da pressão arterial nos exercícios mais intensos (MACDOUGALL et al., 1992). É interessante ressaltar que uma ação muscular que utilize mais de 70% de 1RM causa oclusão vascular completa no membro

ativo (HUMPHREYS & LIND, 1963). Além disso, a manobra de Valsalva passa a ser inevitável em exercícios com intensidades superiores a aproximadamente 80% de 1RM (MACDOUGALL et al., 1992).

Outro fator que determina a resposta da pressão arterial é o número de repetições. Ao longo de uma série, a pressão arterial aumenta à medida que as repetições vão sendo realizadas, e os maiores picos de pressão arterial são atingidos próximo à fadiga concêntrica, momento em que o indivíduo não consegue mais realizar o movimento (FLECK & KRAEMER, 2004b; GOMIDES et al., 2007; WIECEK, MCCARTNEY & MCKELVIE, 1990). Assim, indivíduos que realizam várias repetições de um exercício em menor intensidade (70 a 90% de 1RM), mas até a exaustão apresentam valores de pressão arterial maiores que os observados com o exercício mais intenso (100% de 1RM) em uma única repetição (FLECK & DEAN, 1987). Para MACDOUGALL et al. (1992), o recrutamento de músculos acessórios para continuar gerando a mesma força e a utilização da manobra de Valsalva podem ser responsáveis pelos aumentos progressivos da pressão arterial durante as repetições contínuas do exercício. Corroborando com este fato, num estudo anterior do nosso grupo, NERY (2005) verificou que indivíduos hipertensos apresentavam maiores valores de pressão arterial sistólica durante os exercícios resistidos realizados em 40 e 80% de 1RM até a exaustão, que no exercício em 100% de 1RM.

O número de séries também pode influenciar a resposta da pressão arterial. Neste sentido, LAMOTTE, NISSET e VAN DE BORNE (2005) verificaram, em indivíduos cardiopatas realizando 4 séries de exercício em 40 e 70% de 1RM, que a pressão arterial sistólica em cada série era maior do que na série anterior.

Além da intensidade e do número de repetições e de séries, a massa muscular envolvida no exercício resistido também influencia o comportamento da pressão arterial (LEWIS et al., 1985; MACDOUGALL et al., 1985; MITCHELL et al., 1980; SEALS et al., 1983). LEWIS et al. (1985) registraram valores de pressão arterial sistólica e diastólica mais altos durante o exercício de membros inferiores que de mãos. De forma semelhante, MACDOUGALL et al. (1985) também observaram valores de pressão arterial (sistólica/diastólica) maiores durante o exercício de extensão de ambas as



pernas (330/240 mmHg) que de uma perna só (260/190 mmHg) ou que a flexão de um braço (230/170 mmHg).

O tempo de sustentação da contração isométrica é outro fator importante, pois parece existir uma relação direta entre o aumento da pressão arterial e este tempo. SEALS, CHASE e TAYLOR (1988) observaram valores mais elevados de pressão arterial média durante contração sustentada em 35% de 1RM por 2,5 minutos do que por 1,5 ou 0,5 minutos.

Em relação ao papel do ângulo de articulação e do tipo de contração (concêntrica e excêntrica), alguns autores (HASLAM et al., 1988; LENTINI et al., 1993; MACDOUGALL et al., 1992; MCCARTNEY, MCKELVIE, MARTIN, SALE & MACDOUGALL, 1993) verificaram que o aumento da pressão arterial em indivíduos realizando o exercício de leg-press está diretamente relacionado ao grau de esforço em cada fase do movimento. No início do levantamento do peso (posição mais fraca na curva de força), um grande esforço é requerido, produzindo um maior componente isométrico e, conseqüentemente, um maior aumento da pressão arterial, ou seja, a pressão arterial aumenta muito na fase concêntrica do movimento. Na fase de travamento (extensão completa), na qual um pequeno esforço é requerido, a pressão arterial diminui, quase retornando ao valor pré-esforço. Porém, na fase excêntrica, ou seja, na volta do movimento, a pressão arterial aumenta novamente, mas atinge valores menores que na fase concêntrica, porque os músculos são capazes de gerar maior força durante a contração excêntrica que na concêntrica, de modo que, levantar o mesmo peso requer menor esforço relativo na fase excêntrica do movimento (LENTINI et al., 1993).

O modo de execução do exercício resistido dinâmico também pode influenciar o aumento da pressão arterial. Assim, POLITO et al. (2008) estudando jovens ativos, verificaram um maior aumento da pressão arterial quando o protocolo de exercício resistido dinâmico de 8RM com extensão unilateral de perna era realizado de maneira descontínua, isto é, com uma pausa de 2 segundos entre a 4ª e a 5ª repetição em comparação com o protocolo contínuo, ou seja, sem a pausa.

Como visto, todos os fatores citados podem influenciar a resposta da pressão arterial durante o exercício resistido, de modo que a somatória de todos eles é que promove a resposta final da pressão arterial. Além disso, as

diferenças entre estes fatores podem explicar a grande diversidade de variação da resposta da pressão arterial durante o exercício resistido nos estudos da literatura.

Por outro lado, um fator extremamente importante que pode explicar a diversidade de respostas de pressão arterial observadas na literatura, durante o exercício resistido, como por exemplo, as diferenças de resultados obtidos em indivíduos hipertensos, no nosso estudo (NERY, 2005) e o de PALATINI et al. (1989), atingindo valores superiores a 300/240 mmHg, e o estudo de HARRIS & HOLLY (1987), que atingiu valores de 154/82 mmHg, pode ser a metodologia de medida da pressão arterial empregada durante o exercício.

### **3.3.4 Medida da pressão arterial**

Historicamente, a primeira publicação referente à medida da pressão arterial remonta ao ano de 1733, quando Stephen Hales introduziu na artéria de um equino uma cânula conectada a um tubo de vidro e notou variações rítmicas no nível do sangue, provocadas pelo batimento cardíaco do animal. Estava instituído, dessa forma, o método de medida direta da pressão arterial ou medida intra-arterial. Foram necessários mais de 100 anos para que Scipione Riva-Rocci, mais precisamente em 1896, inventasse o esfigmomanômetro, cujo modelo na época já era muito semelhante aos aparelhos utilizados nos dias atuais. Nem tanto tempo depois, em 1905, Nicolai Korotkoff descreveu o procedimento de medida da pressão arterial pelo método auscultatório (GRIFFIN, ROBERGS & HEYWARD, 1997). Seu método consistia em colocar o estetoscópio sobre a artéria braquial na fossa antecubital, abaixo do manguito do esfigmomanômetro e, com a deflação do manguito interpretar os sons específicos em várias fases (I a V), sendo a fase I (1° ruído), correspondente à pressão arterial sistólica e a fase V (desaparecimento do ruído), à pressão arterial diastólica (SALVETTI, 1996). Dessa forma, se instituiu o método indireto de medida auscultatória da pressão arterial. Desde esta época, diversos equipamentos têm sido desenvolvidos com a finalidade de mensurar a pressão arterial a partir da idéia básica de Stephen Hales. Entretanto, a viabilidade, confiabilidade e validade das medidas da pressão

arterial realizadas pelos diversos métodos, em diferentes situações, precisam ser testadas e comprovadas.

Atualmente, a pressão arterial tem sido medida basicamente de duas maneiras: direta (punção arterial) e indireta (auscultatória, pletismográfica, tonométrica e oscilométrica). A medida indireta é a mais utilizada devido a sua praticidade e aplicabilidade técnica, podendo ser realizada com o esfigmomanômetro de coluna de mercúrio, esfigmomanômetro aneróide ou aparelhos eletrônicos. A mensuração indireta da pressão arterial pode ser feita por um observador bem treinado (método auscultatório manual) ou por aparelhos eletrônicos (métodos auscultatório, pletismográfico, tonométrico e/ou oscilométrico) (GRIFFIN, ROBERGS & HEYWARD, 1997). Para a validação destes equipamentos na situação de repouso, a Associação para Avanços em Instrumentação Médica (AAMI) e a Sociedade Britânica de Hipertensão (BHS) estabeleceram critérios mínimos de compatibilidade entre as medidas obtidas com os aparelhos e com o método direto intra-arterial e indireto auscultatório manual (GRIFFIN, ROBERGS & HEYWARD, 1997; LIGHTFOOT, 1991). Porém, mesmo na situação de repouso, estes critérios podem ser questionáveis, ao passo que as medidas direta e indireta nem sempre coincidem, podendo alguns equipamentos ser válidos em relação à medida direta, mas não em relação à indireta e vice-versa (FORJAZ & TINUCCI, 2000; GRIFFIN, ROBERGS & HEYWARD, 1997).

Quanto à medida da pressão arterial durante a realização de exercício, a situação é ainda mais crítica uma vez que poucos aparelhos foram validados nesta situação e, mesmo os que foram, seguiram os critérios de repouso, que talvez não sejam adequados à situação de exercício. Além disso, esta validação foi feita exclusivamente para o exercício aeróbico. Com relação ao exercício resistido, não há uma validação oficial de nenhum método indireto.

É interessante observar que no estudo de WIECEK, MCCARTNEY e MCKELVIE (1990), os valores medidos pelo método auscultatório no membro não ativo durante o exercício resistido dinâmico subestimaram em mais de 15% os valores medidos com a técnica intra-arterial. Além disso, quando os valores foram medidos imediatamente após a finalização dos exercícios, eles subestimaram em mais de 30% os valores reais. Desse modo, a medida auscultatória não é considerada válida durante o exercício resistido dinâmico.

Comparando dois métodos indiretos, o auscultatório com o pletismográfico, POLITO, FARINATTI, LIRA e NOBREGA (2007) também observaram valores menores no método auscultatório, cabendo ressaltar, no entanto, que o método pletismográfico ainda não foi comparado ao intra-arterial durante o exercício resistido.

Dessa forma, fica claro que somente o método direto de medida da pressão arterial é validado para a medida da pressão arterial durante o exercício resistido.

Vale ressaltar que o sistema mais comum de monitoramento invasivo da pressão arterial, usado comumente na prática clínica, consiste em um cateter intravascular conectado a um transdutor eletrônico, que possui uma baixa compliância para a solução fisiológica. Basicamente, existem 2 tipos de transdutores de pressão arterial invasiva: a) um baseado em um circuito elétrico conhecido com o nome de Ponte de Wheatstone e b) um baseado em tecnologia de semicondutores com cristais de silício (CARRARETTO, 2006; FELTRIN, 2003). Dessa forma, a pressão sanguínea é transmitida via coluna de líquido do cateter para o diafragma do transdutor, constituído de uma membrana deformável. A pressão irá provocar uma deflexão do diafragma. No 1º tipo de transdutor, a deformação provocará a variação do valor de quatro resistências elétricas (chamadas de strain gauges), que são dispostas de maneira a formar uma ponte de Wheatstone, que tem a característica de produzir um sinal de tensão proporcional à variação das resistências e, conseqüentemente, à pressão sanguínea. Já a tecnologia de semicondutores de strain gauges de silício é muito mais sensível e pode ser desenvolvida na forma de um chip, que é integrado à superfície do diafragma. Quando o diafragma se deforma no interior do transdutor, a energia mecânica das ondas de pressão arterial é convertida em sinal elétrico. Os sinais são amplificados, amostrados e gravados. Para uma boa medida, as ondas de pressão arterial registradas do cateter intravascular devem ser transmitidas, sem sofrer distorção, para o transdutor.

Infelizmente, a transmissão mecânica do sistema oscila (ressonância) e estas oscilações podem produzir pequenos artefatos, que podem distorcer a medida da pressão arterial. A quantidade de distorção introduzida depende da frequência natural de ressonância do sistema e da

frequência das múltiplas ondas (harmônicas), que constituem a forma da onda de pressão arterial monitorada. Se qualquer uma das frequências da onda de pressão arterial estiver na mesma faixa da frequência natural do sistema de monitoramento, a amplitude desses componentes de onda estará aumentada. Clinicamente, este aumento pode provocar artefatos na pressão arterial sistólica (também chamado de ressonância) e diminuição dos artefatos na pressão arterial diastólica. Neste caso, a pressão arterial sistólica pode ser aumentada erroneamente na ordem de 30%. Já as ondas da pressão arterial diastólica possuem poucos componentes na frequência e tendem a se distorcer menos. A influência da ressonância é geralmente encontrada quando o sistema usa uma baixa frequência natural e a frequência cardíaca do paciente é/ou está alta. Assim, como a frequência natural depende do intervalo de pulso e da velocidade do registro, este é um parâmetro extremamente importante para uma boa aquisição do sinal de pressão arterial. Dessa forma, para apresentar uma boa qualidade na medida, a frequência natural do sistema de medida de pressão arterial necessita ser pelo menos 6 a 10 vezes maior que a frequência fundamental da onda de pressão arterial, que se iguala com a frequência cardíaca. Assim, se o paciente apresentar uma frequência cardíaca de 120 batimentos por minuto (2 ciclos por segundo ou 2 Hertz), o sistema de monitoramento invasivo da pressão arterial deve apresentar uma frequência natural maior do que 20 Hertz.

Embora possa parecer ótimo usar um sistema com uma alta frequência natural, isto é difícil de alcançar na prática. A maioria dos transdutores disponíveis possui frequências naturais de centenas de Hertz, porém com a adição da solução fisiológica, conectores e controladores de fluxo, que podem prender minúsculas bolhas de ar, o sistema de monitoramento pode sofrer uma importante redução de sua frequência natural. Para maximizar a frequência natural, um sistema de medida de pressão invasiva deve ser construído com tubos curtos e firmes, livre de bolhas e coágulos sanguíneos. Tubos de 150 centímetros diminuem a frequência natural do sistema em aproximadamente 50%. Dessa forma, os sistemas normalmente usados na prática clínica acabam por apresentar baixa frequência natural ( $f_n = 9,5$  a 48 Hertz) (GARDNER, 1981; KLEINMAN, FREY & STEVENS, 1998; KLEINMAN, GARDNER & POWELL, 1990; KLEINMAN & POWELL, 1989;

KLEINMAN, POWELL & GARDNER, 1996; KLEINMAN, POWELL, KUMAR & GARDNER, 1992).

Outra propriedade mecânica presente no sistema que pode alterar a qualidade de medida da pressão arterial invasiva é o coeficiente de amortecimento. Este último possui uma influência adicional no monitoramento das ondas de pressão arterial refletindo a absorção da energia oscilatória das forças de fricção. Um ótimo sistema de monitoração é aquele que dissipa a energia produzida pelos componentes do sistema de medida, conduzindo apenas a oscilação correspondente à onda de pressão arterial. No entanto, um ótimo coeficiente de amortecimento é difícil de adquirir. A maioria dos sistemas de monitoramento apresenta um coeficiente de amortecimento baixo, mas com uma frequência natural alta o suficiente, tornando o sistema de monitoramento no mínimo limitado. Assim, quando a pressão arterial sistólica observada está elevada, é comum na prática incorporar uma pequena bolha de ar dentro do sistema de modo a aumentar o coeficiente de amortecimento. No entanto, enquanto a bolha de ar aumenta o coeficiente de amortecimento, ela simultaneamente diminui a frequência natural do sistema e, paradoxalmente, pode causar aumento dos artefatos na pressão arterial sistólica e diminuição dos artefatos (mas muito menos) na pressão arterial diastólica. Por essa razão, são de suma importância conhecer a frequência natural e o coeficiente de amortecimento do sistema de monitoração invasiva da pressão arterial.

Nesse estudo, foi utilizado um transdutor de pressão arterial invasiva de Ponte de Wheatstone, com frequência natural maior que 200 Hertz, frequência natural do sistema de 22 Hertz e coeficiente de amortecimento de  $\zeta = 0,40$  (COCHARD, 2005). Estas características implicam num transdutor de velocidade rápida na aquisição dos dados (BREGAGNOLLO, CARVALHO, BREGAGNOLLO & HIRATA, 2007). Além disso, todo o sistema foi previamente preenchido com solução fisiológica, evitando-se ao máximo a formação de bolhas de ar.

O posicionamento do transdutor de pressão arterial invasivo representa a parte do ajuste do sistema mais suscetível a erros. O transdutor deve ser posicionado horizontalmente e alinhado à parte específica do corpo (coração ou vaso) do paciente que se quer medir a pressão. É importante lembrar que o nível horizontal do transdutor é o único que precisa ser mantido

em relação ao local que se pretende medir, não sendo necessário manter no mesmo nível o bisel do cateter (BARBEITO & MARK, 2006; HUNZIKER, 1987).

Devido a sua característica invasiva, o método intra-arterial é exclusivamente utilizado em protocolos de pesquisa e procedimentos hospitalares, sendo a técnica mais utilizada a de Oxford (BARON, CAMUS, CHEMLA, DURANTEAU, GRÈS, COUSSAYE, MALLÉDANT, MANTZ, MARTIN, MARTY, RAVUSSIN, RIOU & TEBOUL, 1995; BEVAN, HONOUR & STOTT, 1969). É importante citar que este método envolve riscos, principalmente relacionados à possibilidade de ocorrência de embolismo, trombose, necrose da pele, hematoma e infecção (ARTHURS, 1978; BEDFORD, 1977, 1978; DAVIS, 1978; FREZZA & MEZGHEBE, 1998; LAMBERT, MARTIN, PERRIN, SAUX, PAPAIZIAN & GOUIN, 1990; PALM, 1977; WEISS & GATTIKER, 1986), porém a ocorrência destes problemas é pequena. Dessa forma, quando realizado por uma equipe experiente, trata-se de um procedimento de baixo risco (SLOGOFF, KEATS & ARLUND, 1983). De fato em um estudo anterior (NERY, 2005), realizamos 11 punções da artéria radial e não tivemos nenhuma complicação. Assim, como o risco é pequeno, a equipe possui experiência com a técnica, as informações obtidas são de grande relevância e não existe um método não invasivo válido e aceitável, este estudo utilizou o método direto para medir a pressão arterial durante o exercício resistido.

### **3.3.5 Considerações finais sobre o exercício resistido e a pressão arterial**

Diante do exposto, fica evidente que a resposta da pressão arterial durante o exercício resistido caracteriza-se por uma elevação expressiva, cuja magnitude depende das características da população, do exercício e/ou da forma de medida da pressão arterial empregados. Sendo assim, em indivíduos hipertensos nos quais os picos de pressão arterial podem representar um risco, é importante conhecer a resposta da pressão arterial durante o exercício resistido. Porém, apenas três estudos foram realizados com este intuito, sendo que em um deles (HARRIS & HOLLY, 1987) a elevação da pressão arterial foi pequena, porém a mesma foi medida com o método auscultatório após a finalização do exercício e, portanto, os valores devem estar subestimados. Nos

outros dois (NERY, 2005; PALATINI et al., 1989), que mediram a pressão arterial com a técnica direta (intra-arterial), a pressão arterial sistólica e diastólica aumentaram muito, demonstrando o risco deste exercício, principalmente quando executado até a exaustão, em alta intensidade e com várias séries. Cabe ressaltar, no entanto, que estes estudos foram realizados com pacientes sem tratamento. Entretanto, na prática, diversos pacientes estão sob a terapêutica anti-hipertensiva sendo importante investigar se esses medicamentos conseguem abrandar a resposta da pressão arterial durante o exercício resistido.

### **3.4 Interação medicamentosa anti-hipertensiva e exercício resistido**

Alguns autores investigaram a interação medicamentosa anti-hipertensiva e a resposta da pressão arterial durante o exercício aeróbico (GORDON, VAN RENSBURG, VAN DEN HEEVER, KALLIATAKIS & MYBURGH, 1987; LUND-JOHANSEN, 1984, 1987a, b, 1989; OMVIK & LUND-JOHANSEN, 1988; OMVIK, LUND-JOHANSEN & HAUGLAND, 1988; VANHEES, FAGARD & AMERY, 1988), porém os pesquisadores que avaliaram esta problemática frente aos exercícios resistidos fizeram-no apenas com exercícios isométricos (CLEROUX et al., 1994; COREA et al., 1985; DRESLINSKI et al., 1979; FARIELLO et al., 1989; GROSSMAN, MESSERLI, OREN, SORIA & SCHMIEDER, 1993; JONES, HORNUNG, CASHMAN & RAFTERY, 1985; MCINNES et al., 1987; ORLANDI & FOGARI, 1983; POLSKA et al., 2003; PORSTI et al., 1990; WU et al., 1989).

Em relação aos exercícios aeróbicos, o efeito dos  $\beta$ -bloqueadores foi o mais estudado. GORDON et al. (1987), estudando indivíduos saudáveis ativos, observaram que tanto o propranolol quanto o atenolol reduziram a capacidade aeróbica dos indivíduos, mas este efeito foi maior com o propranolol (8,5%) do que com o atenolol (3,2%). Este comportamento se relacionou a um menor aumento da frequência cardíaca e da pressão arterial durante o exercício.

Quanto ao exercício resistido isométrico, MCINNES et al. (1987), usando propranolol em hipertensos essenciais, e CLEROUX et al. (1994), usando atenolol nesta população, não observaram modificações da resposta da pressão arterial durante o exercício, porém os valores absolutos estavam



reduzidos com o uso da medicação. De maneira semelhante, POLSKA et al. (2003) e PORSTI et al. (1990) verificaram os mesmos resultados com o propranolol e o atenolol, respectivamente, porém em indivíduos normotensos.

Dessa forma, os poucos estudos existentes com  $\beta$ -bloqueadores e exercício isométrico não mostraram efeito atenuador do aumento da pressão arterial durante o exercício com o uso deste medicamento. Cabe ressaltar que devido ao fato destes estudos empregarem o exercício isométrico, no qual sabidamente o aumento da pressão arterial se faz quase que exclusivamente pelo aumento da resistência vascular periférica, era esperado que o bloqueio da frequência cardíaca apresentasse pouco efeito.

Por outro lado, no presente estudo, foi investigado o efeito do  $\beta$ -bloqueador na resposta da pressão arterial ao exercício resistido dinâmico, durante o qual há um grande aumento da resistência vascular periférica, determinando a elevação da pressão arterial, mas também há um aumento expressivo da frequência cardíaca e do débito cardíaco, que também contribuem para o aumento da pressão arterial. Desse modo, é possível supor que os  $\beta$ -bloqueadores, principalmente os seletivos, diferentemente do observado nos exercícios puramente isométricos, levem a um menor aumento da pressão arterial nos exercícios resistidos dinâmicos.

Encontramos apenas um estudo na literatura investigando esta problemática. Nele, LEWIS, TAYLOR, BASTIAN, GRAHAM, PETTINGER e BLOMQVIST (1983) verificaram diminuição da resposta da pressão arterial média durante o exercício resistido dinâmico de handgrip em jovens saudáveis. Entretanto, neste estudo os autores realizaram um bloqueio farmacológico duplo (atropina e metoprolol), numa população diferente da utilizada em nosso estudo e com um exercício resistido que abrangia apenas uma pequena massa muscular. Assim, existe uma lacuna na literatura quanto ao efeito do  $\beta$ -bloqueio na resposta da pressão arterial durante o exercício resistido dinâmico, normalmente utilizado para o treinamento físico, em indivíduos hipertensos, o que justificou a realização da presente investigação.

## **4 METODOLOGIA**

### **4.1 Amostra**

A amostra total foi constituída por 10 indivíduos hipertensos essenciais, sem lesão de órgãos-alvo e cujas pressões arteriais sistólica e/ou diastólica sob placebo estavam iguais ou superiores a 140/90 e iguais ou inferiores a 160/105 mmHg. Estes valores foram respeitados para se garantir a segurança dos indivíduos durante as sessões experimentais de exercícios, pois o Colégio Americano de Medicina Desportiva recomenda, em suas diretrizes, que estes níveis de pressão arterial sejam respeitados para o início de qualquer prática de atividade física (ARMSTRONG et al., 2006a).

Foram incluídos indivíduos de ambos os sexos, na faixa etária compreendida entre 30 e 60 anos, que não praticassem atividade física regularmente. Não foram incluídos no estudo indivíduos normotensos, portadores de hipertensão arterial secundária, portadores de lesões de órgãos-alvo, obesos e portadores de outras doenças cardiovasculares.

O estudo foi aprovado (Protocolo de Pesquisa nº 096/06 – apêndice I) pela Comissão de Ética do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP). Todos os indivíduos participantes da pesquisa foram matriculados na Liga de Hipertensão arterial do HCFMUSP, onde foram acompanhados em seus tratamentos. Os indivíduos incluídos foram informados sobre os objetivos, os procedimentos, os benefícios e os riscos potenciais e fortuitos do protocolo, bem como de que suas participações eram voluntárias e a desistência não implicaria, em hipótese alguma, na interrupção do tratamento. Após estas informações, foram convidados a assinar um consentimento formal livre e esclarecido (apêndice II).

### **4.2 Exames preliminares**

#### **4.2.1 Diagnóstico de hipertensão arterial sistêmica**

Foram recrutados para o estudo, indivíduos com pressão arterial alta em medida casual ( $\geq 140/90$  mmHg para pressão arterial sistólica e/ou diastólica, respectivamente) e/ou indivíduos que faziam uso crônico de medicação anti-hipertensiva. Os indivíduos recrutados foram medicados com placebo por 4 semanas e só foram incluídos no estudo aqueles que mantiveram os níveis de pressão arterial entre 140 e 160 e entre 90 e 105

mmHg para as pressões arteriais sistólica e/ou diastólica, respectivamente. Para essa avaliação, após a 3ª semana de placebo, a pressão arterial foi medida em 2 visitas, com intervalo de 1 semana entre as mesmas. Em cada visita, foram realizadas 3 medidas consecutivas da pressão arterial em cada braço do indivíduo após ele permanecer em repouso sentado por 5 minutos. A pressão arterial foi aferida pelo método auscultatório através de um esfigmomanômetro de coluna de mercúrio, utilizando-se a fase V de Korotkoff para a identificação da pressão arterial diastólica.

#### **4.2.2 Diagnóstico de hipertensão arterial essencial e comprometimento de órgãos-alvo**

Todos os voluntários foram submetidos à rotina de investigação da Liga de Hipertensão arterial do HCFMUSP com o objetivo de avaliar o grau de comprometimento dos órgãos-alvo, excluir causas de hipertensão arterial secundária, diagnosticar fatores de risco cardiovascular e afastar possíveis doenças sistêmicas. Para tanto, foram realizados os exames para diagnóstico propostos pela V diretriz brasileira de hipertensão arterial (2006). Nos indivíduos que estavam em uso de medicação anti-hipertensiva, os exames foram realizados antes da retirada (wash-out) da medicação, pois a detecção de qualquer problema nos exames impediria a participação no estudo e contra indicaria a retirada do medicamento. Não foram incluídos no estudo, os indivíduos que apresentaram hipertensão arterial secundária, lesões de órgãos-alvo e/ou outras doenças sistêmicas.

#### **4.2.3 Diagnóstico de obesidade**

Os indivíduos foram pesados (Balança com régua antropométrica, Welmy) e suas estaturas foram medidas para o cálculo de índice de massa corpórea (IMC), que foi feito pela divisão do peso (kg) pela estatura elevada ao quadrado ( $m^2$ ). Não foram incluídos na pesquisa, os indivíduos obesos, isto é, com  $IMC \geq 30 \text{ kg}/m^2$  (World Health Organization, 2003).

#### 4.2.4 Diagnóstico de inatividade física

Os indivíduos foram questionados sobre a prática regular de atividades físicas. Só foram incluídos indivíduos que não realizavam atividade física regular (2 ou mais vezes por semana) pelo menos nos últimos 2 meses.

#### 4.2.5 Diagnóstico de problemas cardiovasculares

Para certificar que os indivíduos não apresentavam doenças cardiovasculares nem aptidão aeróbia elevada, os voluntários se submeteram a um teste ergoespirométrico máximo. Este teste foi realizado em esteira (Inbrasport, modelo ATL, Rio Grande do Sul, Brasil), utilizando-se um protocolo em rampa, programado para que o indivíduo atingisse a exaustão em  $10 \pm 2$  minutos. Durante o teste, a frequência cardíaca foi constantemente monitorada por um eletrocardiógrafo (Cardio Perfect, modelo ST 2001, Holanda) e foi registrada ao final de cada 2 minutos. A pressão arterial foi medida a cada 2 minutos pelo método auscultatório, utilizando-se um esfigmomanômetro de coluna de mercúrio. Os gases expirados foram coletados e avaliados por um analisador de gases computadorizado (Medical Graphics Corporation, modelo CPX/D, Minnesota, EUA). Não foram incluídos no estudo os indivíduos que apresentaram alterações eletrocardiográficas sugestivas de problemas cardíacos. Além disso, a potência aeróbica foi avaliada pelo maior valor de consumo de oxigênio ( $VO_2$ ) atingido durante o teste em média de 30 segundos e foi comparada com o  $VO_2$  predito, calculado através da fórmula proposta por Wasserman, onde:  $VO_{2pico\ predito} (ml.kg^{-1}.min^{-1}) = [(Peso \times 50,72 - 0,372)] / 1000$  para homens e  $VO_{2pico\ predito} (ml.kg^{-1}.min^{-1}) = [(42,8 + Peso) \times (22,78 - 0,17 \times Idade)] / 1000$  para mulheres. Foram excluídos do estudo os indivíduos com  $VO_2$  pico maior que 120% do  $VO_2$  predito (WASSERMAN, HANSEN, SUE & WHIPP, 1987).

Somado a isto, foram avaliadas as diferentes fases metabólicas durante este teste por meio da determinação dos limiares ventilatórios: o limiar anaeróbio (LAN) e o ponto de compensação respiratória (PCR). O LAN foi determinado na ocorrência das seguintes alterações: a) primeira perda de linearidade do incremento da ventilação; b) perda de linearidade da razão de troca respiratória ( $RER = VCO_2/VO_2$ ); c) menor valor da pressão expirada final de oxigênio ( $PETO_2$ ) antes de seu aumento contínuo e; d) menor valor do

equivalente ventilatório de oxigênio ( $VE/VO_2$ ) antes de seu aumento contínuo. O PCR foi determinado na ocorrência das seguintes alterações: a) segunda perda da linearidade do incremento da ventilação; b) maior valor de  $PETCO_2$  precedendo sua queda abrupta e; c) menor valor do equivalente ventilatório de gás carbônico ( $VE/VCO_2$ ) antes de seu aumento contínuo (SKINNER & MCLELLAN, 1980).

#### **4.2.6 Sessões de adaptação ao movimento**

Cada voluntário participou de 2 sessões de adaptação/familiarização ao exercício de extensão de pernas na cadeira extensora (Physicus, modelo PHA 23, Máquina Extensora, 90 kg, São Paulo, Brasil), com o objetivo de aprender a correta execução do movimento. Nestas sessões, após realizar o alongamento do quadríceps, os voluntários foram posicionados na cadeira extensora da mesma forma que na sessão experimental e realizaram 10 repetições do movimento de extensão de pernas com a menor carga permitida pelo equipamento (5 kg). Foi solicitado que os indivíduos mantivessem uma velocidade constante e moderada de execução do movimento e que respirassem controladamente, evitando a manobra de Valsalva.

#### **4.2.7 Teste de uma repetição máxima**

O teste de avaliação de uma repetição máxima (1RM), ou seja, do máximo peso que pode ser levantado por apenas uma repetição completa de movimento, foi realizado seguindo-se o protocolo de cargas crescentes até a máxima proposto por KRAEMER e FRY (1995). Este protocolo consiste em: a) leve aquecimento da musculatura, completando de 5 a 10 repetições com carga entre 40 e 60% da máxima estimada; b) após 1 minuto de repouso com leve alongamento, realizar 3 a 5 repetições do exercício com carga entre 60 a 80% da máxima estimada; c) aumentar moderadamente o peso e realizar de 3 a 5 tentativas para se atingir 1RM, mantendo-se um intervalo de 3 a 5 minutos entre as tentativas.

Para que o teste apresentasse resultado adequado para a sessão experimental, os voluntários foram posicionados na cadeira da mesma forma que nos experimentos, ou seja, presos à cadeira por um cinto de estabilização e com os braços apoiados em locais específicos.

### **4.3 Procedimentos experimentais**

#### **4.3.1 Medidas**

##### **4.3.1.1 Frequência cardíaca**

Durante o repouso e a execução do exercício resistido, a frequência cardíaca foi registrada por um eletrocardiograma, na derivação CM5, sendo o sinal amplificado (Gould 3800, Gould Instruments, Massachusetts, EUA) e processado em computador com software específico (Windaq/Pro+, modelo DI 720 Series Data Loggers, EUA), numa frequência de amostragem de 500 Hz.

##### **4.3.1.2 Frequência respiratória**

Os movimentos respiratórios foram monitorados por uma cinta respiratória (Pneumotrace, modelo UFI 1132, Califórnia, EUA), posicionada no tórax dos indivíduos, sendo o sinal gerado pela cinta amplificado (Gould 3800, Gould Instruments, Massachusetts, EUA) e processado em um computador com software específico (Windaq/Pro+, modelo DI 720 Series Data Loggers, EUA), numa frequência de amostragem de 500 Hz.

##### **4.3.1.3 Angulação do movimento de extensão de pernas**

Durante a execução do exercício, o movimento de extensão e flexão das pernas foi monitorado por um eletrogoniômetro (EMG System, São Paulo, Brasil) instalado na cadeira extensora. Este movimento foi processado em computador com software específico (Windaq/Pro+, modelo DI 720 Series Data Loggers, EUA), numa frequência de amostragem de 500 Hz. Com este procedimento foi possível monitorar continuamente o número de repetições realizadas em cada série, analisando os valores de pressão arterial e frequência cardíaca em cada movimento.

##### **4.3.1.4 Pressão arterial**

Antes e durante os exercícios, a pressão arterial batimento a batimento foi medida pela técnica intra-arterial por um cateter posicionado na artéria radial (BARON et al., 1995). Para a preparação deste procedimento, os indivíduos realizavam uma medida na cadeira extensora da altura do 4º espaço intercostal em relação ao chão no dia do teste de 1RM. No dia da sessão experimental, os voluntários deitaram-se numa maca e mantiveram o membro

superior não dominante apoiado sobre uma base fixa de modo a expor a região medial do punho. Nessa região foi realizada uma ampla assepsia com iodo e clorexidina e, posteriormente, a região foi protegida por campos cirúrgicos. O procedimento de punção da artéria radial foi realizado por um médico com ampla experiência. Esta punção foi realizada sob prévia anestesia subcutânea do local, utilizando-se lidocaína 2%, sem vasoconstritor (3 a 5 ml). Em seguida, o cateter específico de punção arterial de silicone (BD, modelo Insyte ou Angiocath, 20 ou 22GA) foi introduzido na artéria radial e, após a punção, foi conectado a um equipo e a um transdutor descartável de sinais (Edwards LifeSciences, modelo PX 260, Califórnia, EUA).

Antes da medida invasiva da pressão arterial, o transdutor foi zerado e posicionado corretamente em relação ao paciente (4º espaço intercostal). Para garantir que o transdutor estivesse na posição correta, a bolsa de solução fisiológica pressurizada foi fixada na mesma altura do transdutor. Posteriormente, a pressão intra-arterial foi zerada com a pressão atmosférica e calibrada com valores conhecidos de pressão.

Durante todas as medidas, a bolsa de solução fisiológica pressurizada e o transdutor permaneceram posicionados na altura do quarto espaço intercostal do indivíduo. O transdutor de pressão, por sua vez, foi conectado a um cabo de captação de sinal analógico. Este sinal foi amplificado (Gould 3800, Gould Instruments, Massachusetts, EUA) e processado em computador com software específico (Windaq/Pro+, modelo DI 720 Series Data Loggers, EUA) numa frequência de amostragem de 500 Hertz. Todo o equipamento de punção foi previamente preenchido e lavado com solução fisiológica e heparina sódica (25000UI/5ml) na concentração de 3ml/1000ml de soro, o que significa 15000UI de heparina sódica para cada 1000ml de soro. Esta solução é suficiente para manter a permeabilidade do cateter e prevenir a formação de trombos na artéria.

Após um período de latência (período necessário para que as respostas hemodinâmicas de repouso se estabilizassem em valores basais), deu-se início à sessão experimental.

#### **4.4 Protocolo experimental**

O esquema do protocolo experimental está apresentado na Figura 3.

Todos os indivíduos que se voluntariaram a participar do estudo e tiveram a pressão arterial casual alta ou estavam em uso de medicação anti-hipertensiva foram submetidos aos procedimentos preliminares de diagnóstico de hipertensão arterial sistêmica, diagnóstico de hipertensão arterial primária, comprometimento de órgãos-alvo e diagnóstico de obesidade. Os indivíduos que preencheram os critérios de inclusão (hipertensão arterial essencial, idade entre 30 e 60 anos, sem obesidade, sem lesão de órgãos-alvo e sem outros problemas cardiovasculares) e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido, foram colocados sob a terapêutica com placebo por 6 semanas. Na 2ª semana, a pressão arterial foi aferida e se seus níveis estivessem muito elevados ( $> 160/105$  mmHg), a terapêutica medicamentosa foi estabelecida e o indivíduo foi retirado do estudo. Além disso, se a pressão arterial estivesse baixa ( $< 140/90$  mmHg), os indivíduos também eram excluídos do estudo. A partir da 4ª semana deste período, os voluntários tinham sua pressão arterial de repouso medida em duas ocasiões e faziam as duas sessões de familiarização/adaptação aos exercícios. Todas as sessões somente eram iniciadas se a pressão arterial estivesse abaixo de 160/105 mmHg.

Os indivíduos que apresentaram a média das 6 medidas da pressão arterial nas duas visitas dentro dos valores aceitos para o estudo, ou seja, entre 140 e 160 mmHg para pressão arterial sistólica, e 90 e 105 mmHg para pressão arterial diastólica continuaram os procedimentos experimentais do estudo.

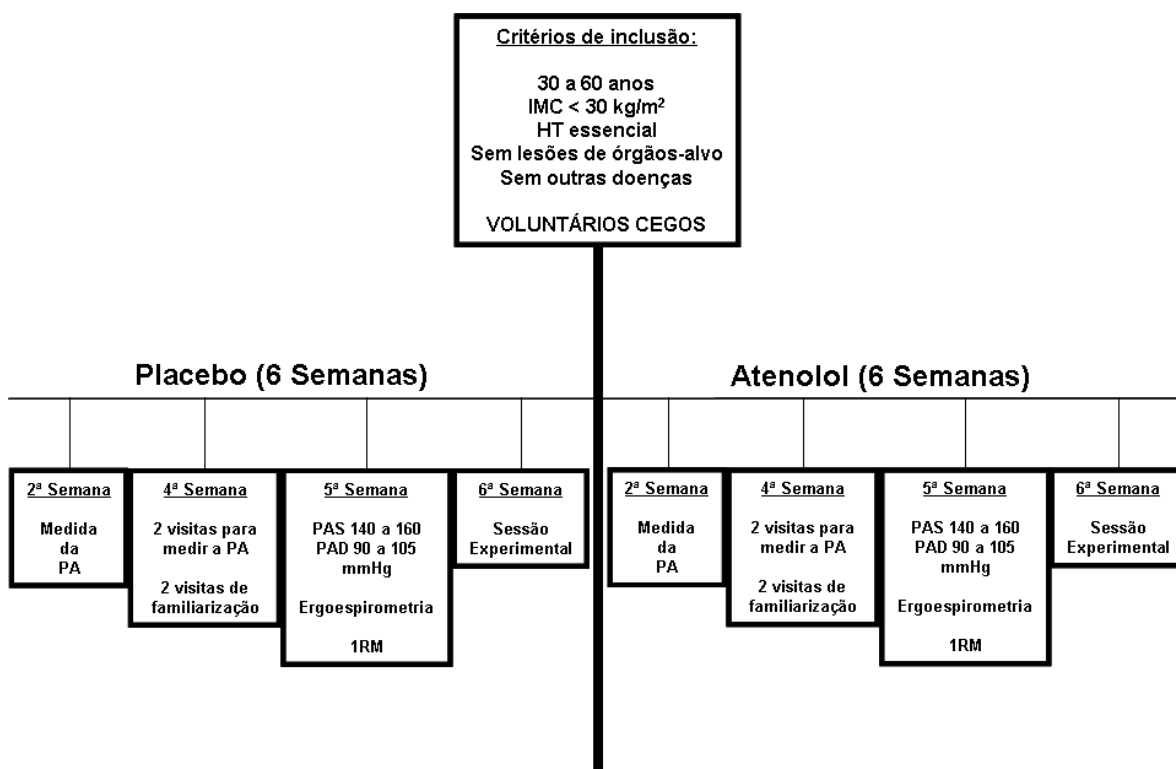
Estes indivíduos realizaram a avaliação ergoespirométrica e a avaliação de 1RM na 5ª semana sob o uso de placebo, com um intervalo de pelo menos 3 dias entre elas. Em seguida, submeteram-se, após um intervalo de mais 3 dias, à sessão experimental do período placebo (6ª semana).

Na semana seguinte à sessão experimental, os voluntários foram introduzidos a mais 6 semanas de acompanhamento sob terapêutica medicamentosa (atenolol, na dose de 25mg/2x ao dia). Na 2ª semana, a pressão arterial foi aferida e, se os valores estivessem acima de 140/90 mmHg, a dose foi aumentada para 50mg/2x ao dia. Na 4ª semana sob o uso de atenolol, as medidas da pressão arterial de repouso e as sessões de familiarização/adaptação foram repetidas. Novamente, na 5ª semana, as



avaliações ergoespirométricas e de 1RM foram repetidas e na 6ª semana, a sessão experimental sob atenolol foi realizada.

Todas as sessões de exercício só foram realizadas quando os valores de pressão arterial estavam inferiores a 160/105 mmHg. O uso da medicação foi checado durante todo o estudo (dosagem, administração e horários). É essencial relatar que os indivíduos estavam cegos em relação aos medicamentos utilizados em cada fase do estudo. O uso inicial de placebo foi feito em função da necessidade de se avaliar os valores de pressão arterial sob esta terapêutica antes de incluir os indivíduos numa avaliação invasiva, que não poderia ser repetida se os níveis de pressão arterial estivessem elevados.



IMC: Índice de Massa Corporal; HT: Hipertensão arterial Arterial; PA: Pressão Arterial; PAS: Pressão Arterial Sistólica; PAD: Pressão Arterial Diastólica; 1RM: Uma Repetição Máxima.

FIGURA 3 – Protocolo experimental.

#### 4.5 Sessão experimental

O protocolo utilizado na sessão experimental está apresentado na figura 4.

Para a realização da sessão experimental, os voluntários foram instruídos a chegar ao laboratório após uma refeição leve realizada pelo menos duas horas antes e sem ingerir café, chá ou outros estimulantes. Além disso, eles foram instruídos a não realizarem exercícios nas 48 horas antecedentes, não ingerirem álcool nas 24 horas que precederam o experimento e a não fumarem no dia dos experimentos. Nas duas fases do exercício (placebo e atenolol), os indivíduos foram solicitados a manter padrões semelhantes de sono e alimentação nos dias anteriores e nos dias das sessões experimentais.

Chegando ao laboratório, os indivíduos deitaram-se na maca para que se iniciasse a conexão dos equipamentos para as medidas do eletrocardiograma e movimentos respiratórios. Em seguida, iniciou-se o procedimento de punção da artéria radial. Logo após, os indivíduos foram transferidos e posicionados na cadeira extensora, estabilizados por um cinto, e os braços foram posicionados em apoios laterais. Novamente, aguardaram a estabilização dos sinais biológicos. Quando os sinais estavam estáveis, iniciou-se a coleta de dados de repouso por 10 minutos e, posteriormente, os protocolos de exercício foram iniciados.

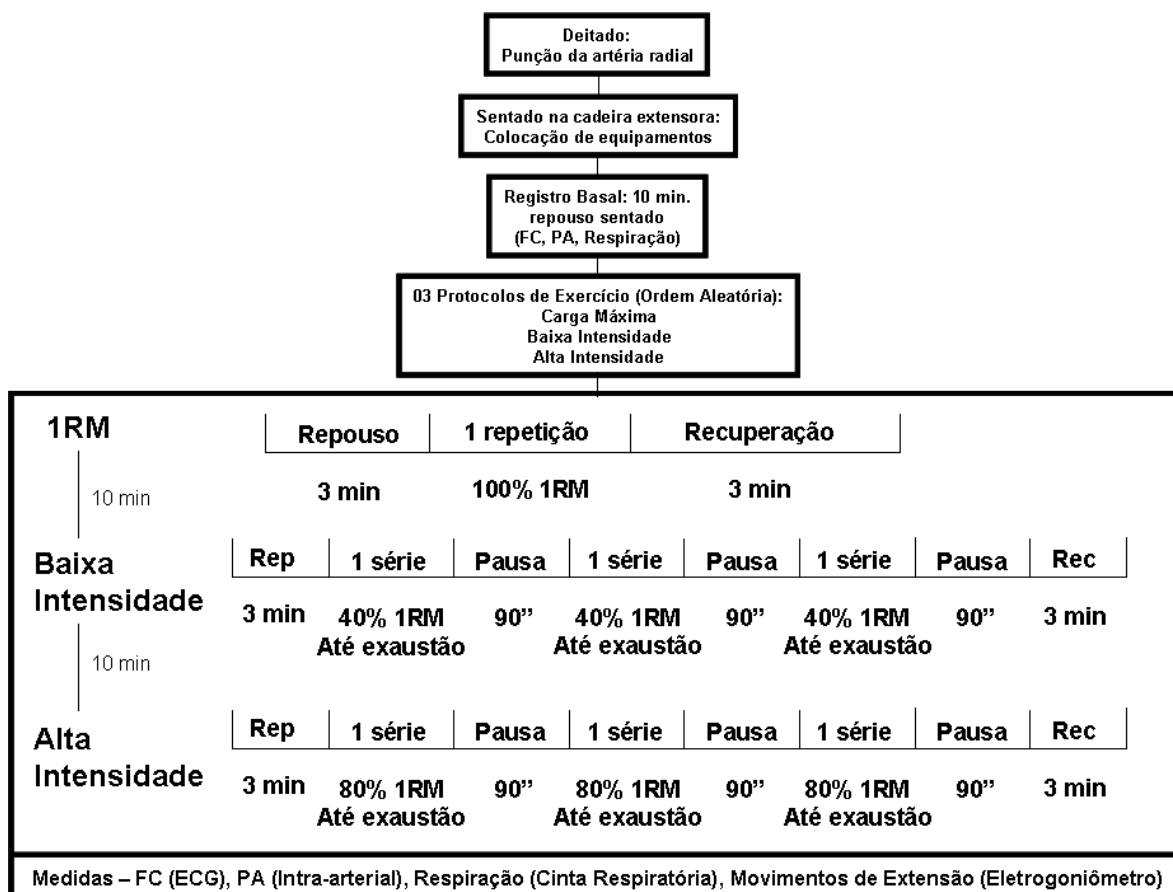
Nesta sessão, os indivíduos realizaram 3 protocolos de exercício em ordem aleatória:

- Protocolo 1: Os voluntários realizaram uma única repetição do exercício de extensão de pernas com a carga correspondente a 100% de 1RM, o que foi denominado protocolo de 1RM;
- Protocolo 2: Os voluntários realizaram três séries do exercício de extensão de pernas até a exaustão com a carga correspondente a 80% de 1RM e com um intervalo de 90 segundos entre as séries. Este protocolo foi denominado de baixa intensidade;
- Protocolo 3: Os indivíduos realizaram três séries do exercício de extensão de pernas até a exaustão com a carga correspondente a 40% de 1RM e com intervalo de 90 segundos entre as séries. Este protocolo foi denominado de alta intensidade.

A ordem do protocolo foi repetida nas fases placebo e atenolol e foi respeitado, entre os protocolos, um intervalo mínimo de 10 minutos ou mais para garantir que as variáveis frequência cardíaca e pressão arterial

retornassem aos valores médios medidos nos 10 minutos de repouso sentado na cadeira pré-experimento.

Nos 3 protocolos, as variáveis frequência cardíaca, pressão arterial, respiração e movimento da cadeira foram registradas nos 3 minutos anteriores ao início do exercício, durante todo o protocolo de exercício e por 3 minutos de recuperação.



FC: Frequência Cardíaca; PA: Pressão Arterial; 1RM: Uma Repetição Máxima; Rep: Repouso; Rec: Recuperação; ECG: Eletrocardiograma.

FIGURA 4 – Protocolo da sessão experimental.

## 4.6 Análise dos dados

### 4.6.1 Ergoespirometria

Para se verificar o efeito da medicação na resposta ao exercício aeróbico, o valor do consumo de oxigênio relativo ao peso corporal, da frequência cardíaca e da pressão arterial sistólica durante o teste

ergoespirométrico foram analisados no pré-exercício (PRÉ), no limiar anaeróbio (LAN), no ponto de compensação respiratório (PCR) e no pico do esforço (PICO). Como a pressão arterial sistólica foi avaliada a cada 2 minutos, o momento da sua medida nem sempre coincidiu perfeitamente com o momento dos limiares ventilatórios. Dessa forma, foi considerada a medida mais próxima destes momentos.

#### **4.6.2 Exercício Resistido**

Em todos os protocolos, para cada variável estudada, o valor pré-exercício foi calculado pela média dos valores medidos nos 3 minutos pré-exercício, eliminando-se os 30 segundos iniciais e finais ou o trecho mais estável.

No protocolo carga máxima, as respostas da frequência cardíaca e da pressão arterial foram analisadas pelo maior valor alcançado durante o exercício.

Nos protocolos de alta e baixa intensidade foram avaliados os maiores valores atingidos em cada série e os menores valores obtidos durante os intervalos.

#### **4.7 Análise estatística**

Todos os dados coletados foram testados quanto à normalidade de sua distribuição pelo teste de Shapiro-Wilks. Além disso, foi analisada a presença de valores extremos de cada variável.

Para cada protocolo experimental, os resultados obtidos no período placebo e com o atenolol foram comparados pelo teste t student para amostras repetidas ou pela análise de variância (ANOVA) de dois fatores para amostras repetidas, tendo como fatores principais: a fase (placebo ou atenolol) e os momentos (no teste ergoespirométrico: PRÉ, LAN, PCR, PICO e no exercício resistido: PRÉ, S1, I1, S2, I2, S3, I3). Foi aceito como significativo, o índice de  $P \leq 0,05$  e, quando necessário, foi empregado o teste post-hoc de Newman-Keuls. Os dados são apresentados em média  $\pm$  erro padrão.

## **5 RESULTADOS**

### **5.1 Características da amostra**

As características iniciais dos 10 indivíduos estão apresentadas na tabela 2. Todos os participantes relataram histórico familiar de hipertensão arterial e 3 referiram fumar.

TABELA 2 – Características iniciais da amostra.

N	10
Gênero (masculino/feminino)	6/4
Idade (anos)	46±2
<b>Antropométricas</b>	
Estatura (m)	1,67±0,03
Peso (kg)	78,9±3,7
Índice de massa corporal (kg/m <sup>2</sup> )	28,1±0,5
<b>Cardiovasculares</b>	
Pressão Arterial Sistólica (mmHg)	140±4
Pressão Arterial Diastólica (mmHg)	97±1
Frequência Cardíaca de repouso (bpm)	70±3
Índice de Sokolow-Lyon (mV)	2,4±0,2
Índice de Cornell (mV)	1,6±0,2
<b>Metabólicas</b>	
Glicemia (mg/dl)	93±2
Colesterol Total (mg/dl)	201±12
HDL colesterol (mg/dl)	55±6
LDL colesterol (mg/dl)	109±11
VLDL colesterol (mg/dl)	38±6
Triglicérides (mg/dl)	192±32
Acido úrico (mg/dl)	6,5±0,6
<b>Outras</b>	
Creatinina (mg/dl)	0,9±0,0
TSH (μU/ml) (n=9)	2,1±0,4
T3 (mg/dl) (n=8)	127±7
T4 (mg/dl) (n=8)	8,8±0,4
T4 livre (mg/dl) (n=9)	1,0±0,0

Como se observa na tabela, todos os critérios de inclusão foram seguidos. Todos os indivíduos apresentavam: idade entre 30 e 60 anos e índice de massa corporal inferior a 30 kg/m<sup>2</sup>. Todos apresentavam pressão

arterial sistólica entre 140 e 160 mmHg e/ou diastólica entre 90 e 105 mmHg, além de índices eletrocardiográficos normais, que indicam que nenhum dos indivíduos apresentou hipertrofia do ventrículo esquerdo, indicativo de lesão de órgão-alvo. Nenhum deles apresentou alterações metabólicas características de diabetes ou dislipidemia, e as taxas hormonais foram normais.

## 5.2 Avaliação de repouso

As respostas das variáveis antropométricas e cardiovasculares de repouso ao uso de atenolol estão apresentadas na tabela 3.

TABELA 3 – Efeito do atenolol nas variáveis antropométricas e cardiovasculares medidas em repouso.

	Placebo	Atenolol
Peso (kg)	78,9±3,7	79,1±3,6
Índice de massa corporal (kg/m <sup>2</sup> )	28,1±0,5	28,2±0,4
Frequência Cardíaca (bat.min <sup>-1</sup> )	70±3	62±1*
Pressão Arterial Sistólica (mmHg)	140±4	119±2*
Pressão Arterial Diastólica (mmHg)	97±1	81±1*

Comparação pelo teste t-student para amostras repetidas.

\* ≠ do placebo (P ≤ 0,05).

Como se observa na tabela 3, a medicação ativa (atenolol) não modificou o peso corporal, nem o índice de massa corporal. A frequência cardíaca, assim como as pressões arteriais, tanto sistólica quanto diastólica de repouso, reduziram significativamente com o uso de atenolol.

## 5.3 Teste ergoespirométrico máximo

Os resultados de consumo de oxigênio, incremento de consumo de oxigênio e tempo total de exercício obtidos nos testes ergoespirométricos máximos estão apresentados nas figuras 5, 6 e 7.

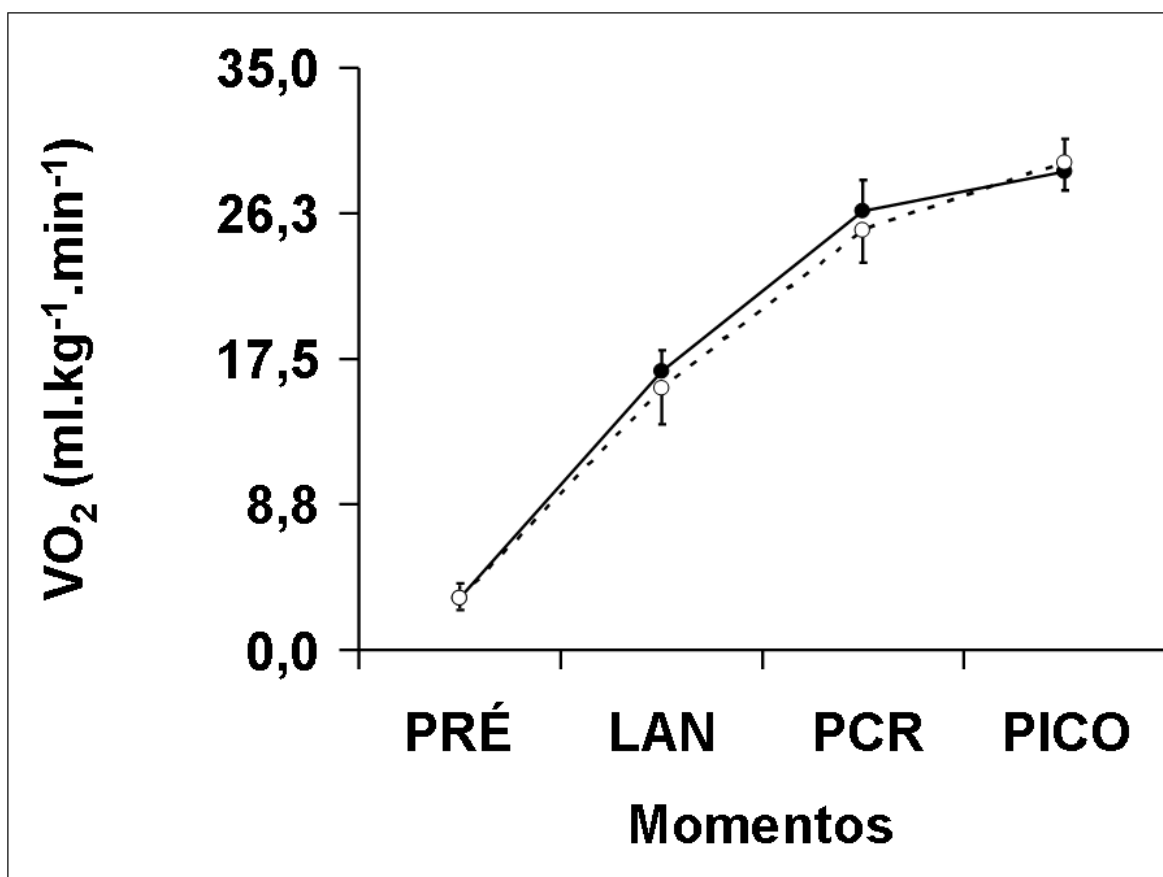


FIGURA 5 – Consumo de oxigênio (VO<sub>2</sub>) medido antes (PRÉ), no limiar anaeróbio (LAN), no ponto de compensação respiratória (PCR) e no pico (PICO) do teste ergoespirométrico máximo nos hipertensos sob o uso de placebo (linha cheia e círculos sólidos) ou atenolol (linha pontilhada e círculos vazios).



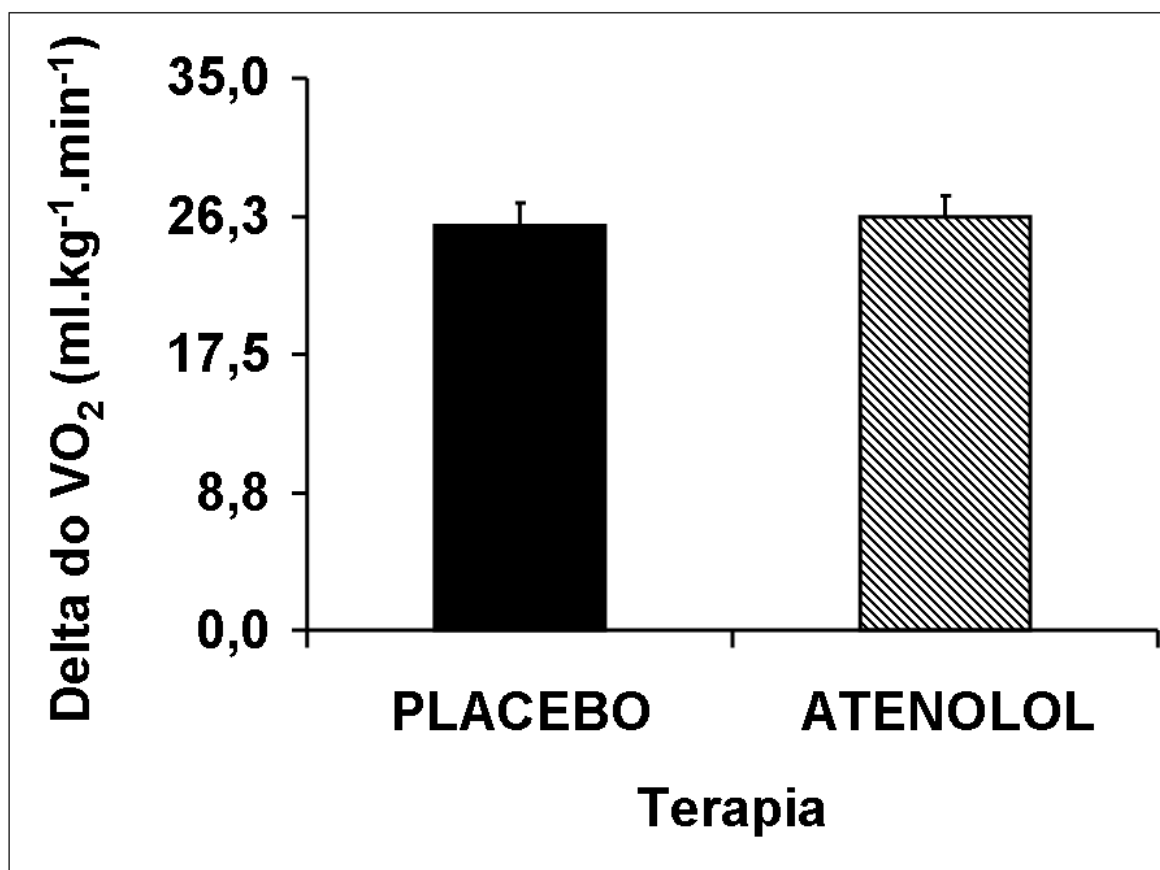


FIGURA 6 – Incremento do consumo de oxigênio (VO<sub>2</sub>) observado no teste ergoespirométrico máximo nos hipertensos sob o uso de placebo (barra escura) ou atenolol (barra hachurada).

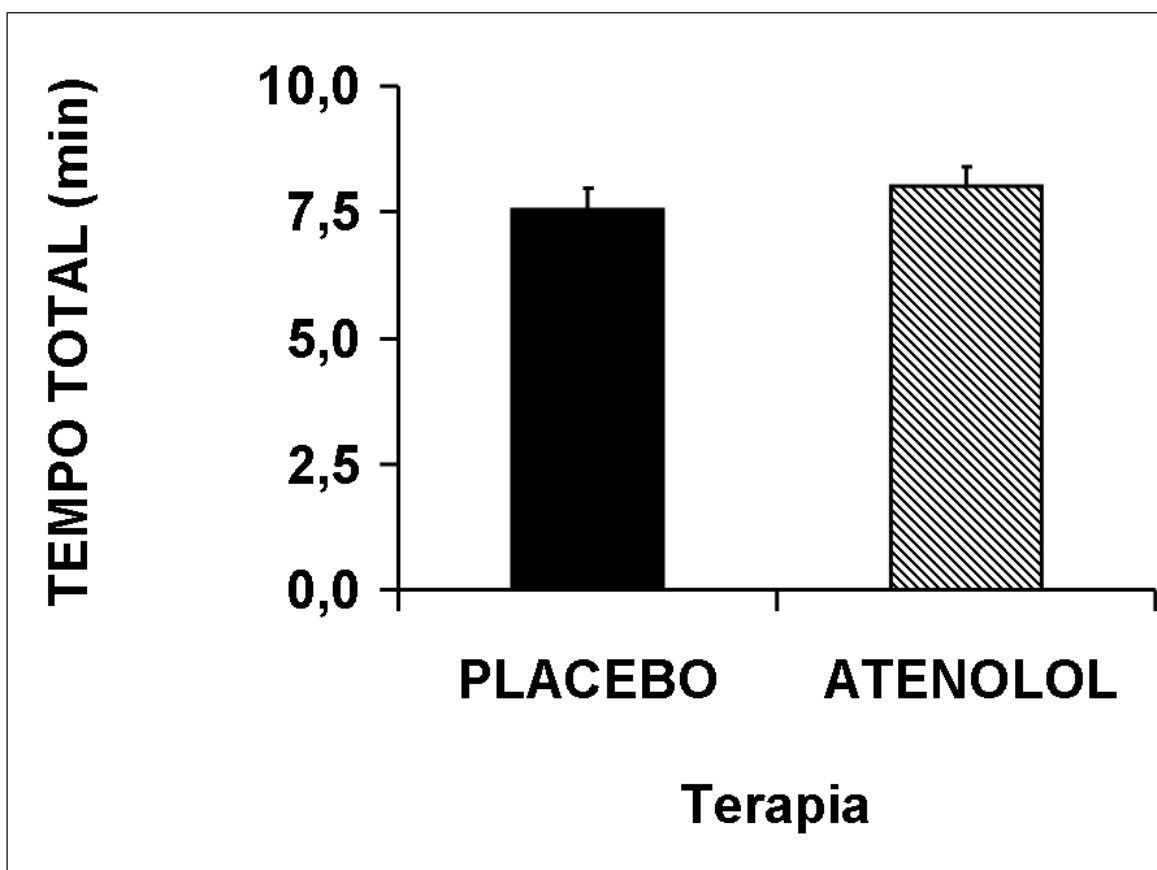
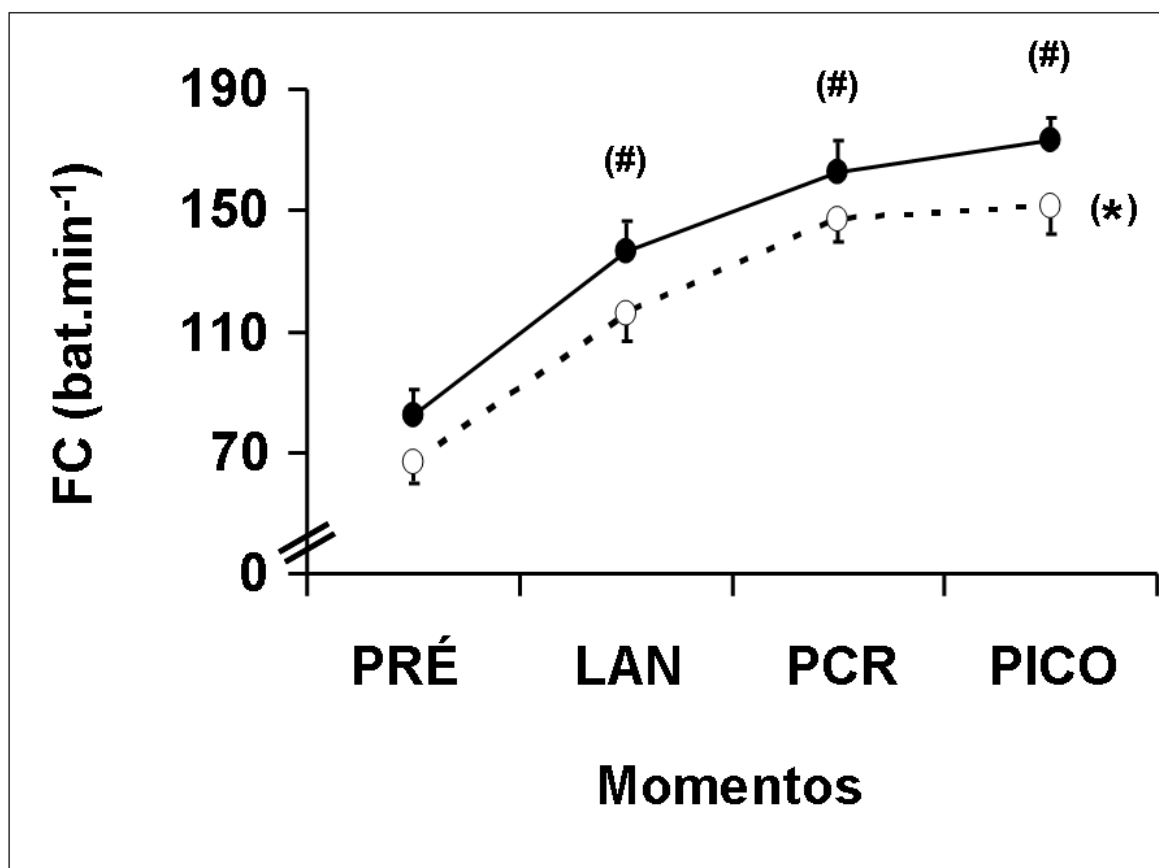


FIGURA 7 – Tempo total do teste ergoespirométrico máximo nos hipertensos sob o uso de placebo (barra escura) ou atenolol (barra hachurada).

Todos os testes foram interrompidos por cansaço físico intenso e não houve anormalidades eletrocardiográficas durante sua execução. Além disso, todos os indivíduos atingiram, nas 2 fases do estudo (placebo e atenolol), valores da razão de troca respiratória (RER) no pico de exercício maiores que 1,10. O consumo pico de oxigênio dos indivíduos estava dentro do esperado para a idade e estava adequado à condição física dos mesmos (indivíduos não ativos regularmente). O atenolol não causou mudanças significantes nem no consumo de oxigênio medido nos quatro momentos do teste, nem no incremento do consumo de oxigênio. Além disso, o tempo total de duração do teste também não sofreu alterações com o uso de atenolol.

Os resultados da frequência cardíaca e da pressão arterial sistólica obtidos nos testes ergoespirométricos máximos estão apresentados nas figuras 8, 9, 10 e 11.



\* ≠ do placebo ( $P \leq 0,05$ ); # ≠ do PRÉ ( $P \leq 0,05$ ); () Efeito principal da ANOVA.

FIGURA 8 – Frequência cardíaca (FC) medida antes (PRÉ), no limiar anaeróbio (LAN), no ponto de compensação respiratória (PCR) e no pico (PICO) do teste ergoespirométrico máximo nos hipertensos sob o uso de placebo (linha cheia e círculos sólidos) ou atenolol (linha pontilhada e círculos vazios).

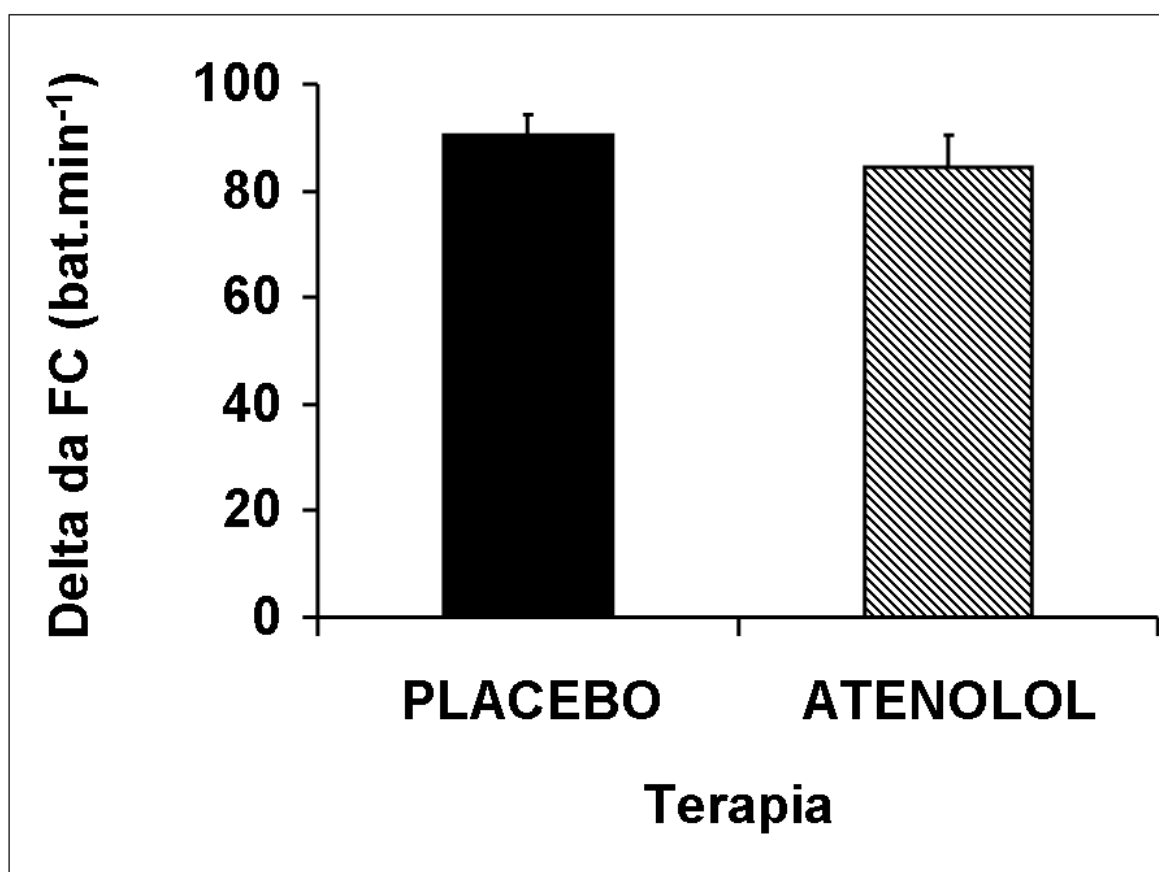
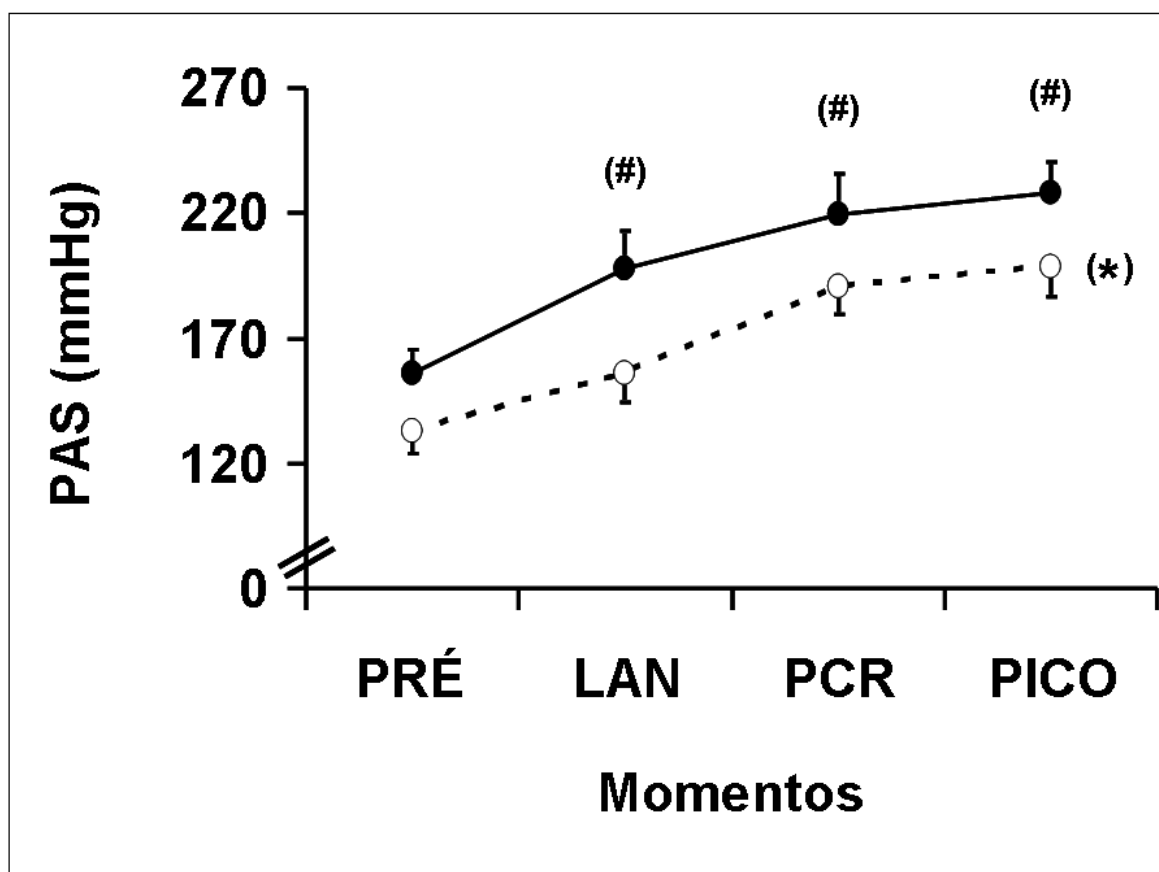


FIGURA 9 – Incremento da frequência cardíaca (FC) observado no teste ergoespirométrico máximo nos hipertensos sob o uso de placebo (barra escura) ou atenolol (barra hachurada).



\* ≠ do placebo ( $P \leq 0,05$ ); # ≠ do PRÉ ( $P \leq 0,05$ ); () Efeito principal da ANOVA.

FIGURA 10 – Pressão arterial sistólica (PAS) medida antes (PRÉ), no limiar anaeróbio (LAN), no ponto de compensação respiratória (PCR) e no pico (PICO) do teste ergoespirométrico máximo nos hipertensos sob o uso de placebo (linha cheia e círculos sólidos) ou atenolol (linha pontilhada e círculos vazios).

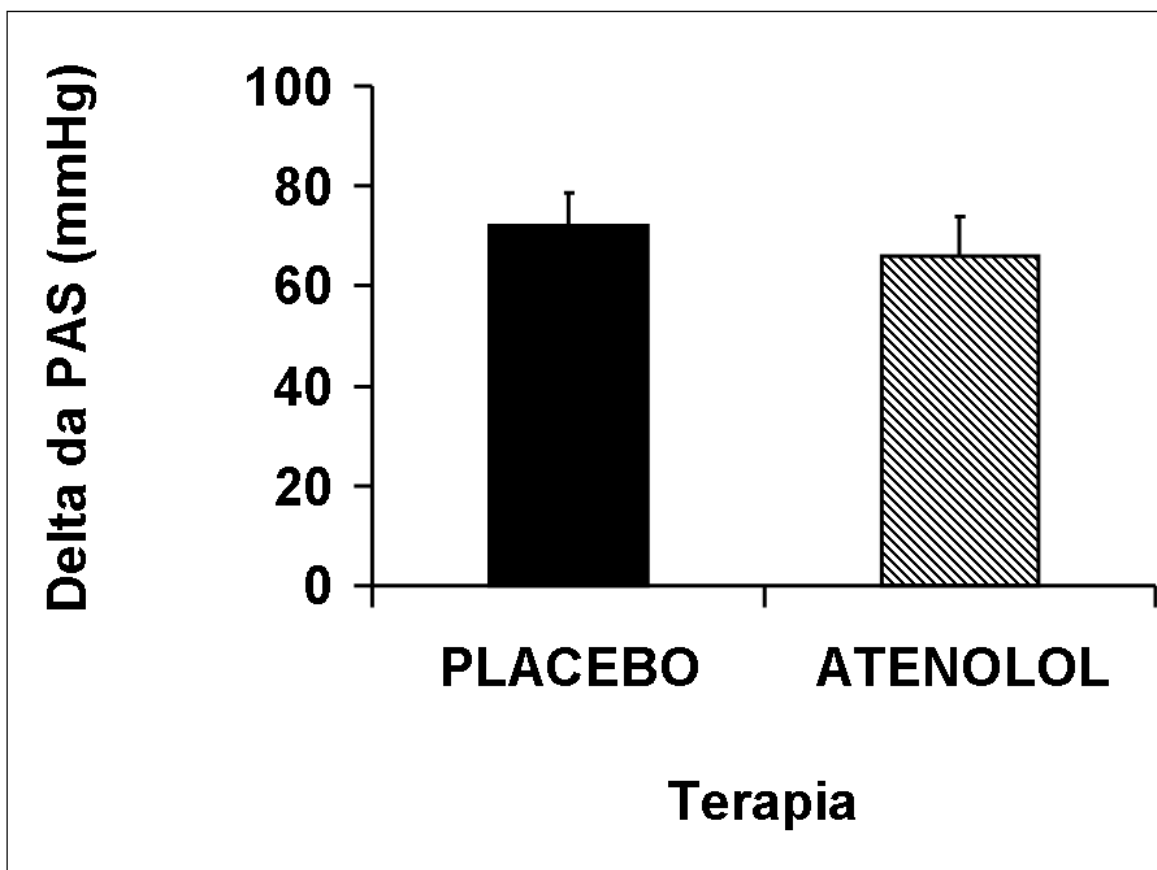


FIGURA 11 – Incremento da pressão arterial sistólica (PAS) observado no teste ergoespirométrico máximo nos hipertensos sob o uso de placebo (barra escura) ou atenolol (barra hachurada).

Em relação às variáveis cardiovasculares, não houve interação significativa na ANOVA entre os fatores fase e momento, embora os dois fatores principais tenham sido significantes. Assim, a frequência cardíaca aumentou significativamente em todos os momentos do teste em relação ao pré-exercício, independente do uso do medicamento. Além disso, independente do momento, com o uso do atenolol, os valores da frequência cardíaca estavam reduzidos em comparação ao placebo. Da mesma forma, a pressão arterial sistólica também aumentou significativamente em todos os momentos do teste em relação ao pré-exercício, independente do medicamento. Além disso, independente do momento, os valores de pressão arterial sistólica estavam reduzidos com o uso de atenolol em todos os momentos. Dessa forma, não houve diferença significativa no incremento tanto da frequência

cardíaca quanto da pressão arterial sistólica durante o teste com o uso de atenolol.

#### 5.4 Exercício resistido em 100% de 1RM

A carga máxima atingida no exercício de extensão de pernas em uso de placebo e atenolol está apresentada na tabela 4.

TABELA 4 – Carga máxima atingida no exercício de extensão de pernas nos indivíduos hipertensos sob o uso de placebo e atenolol.

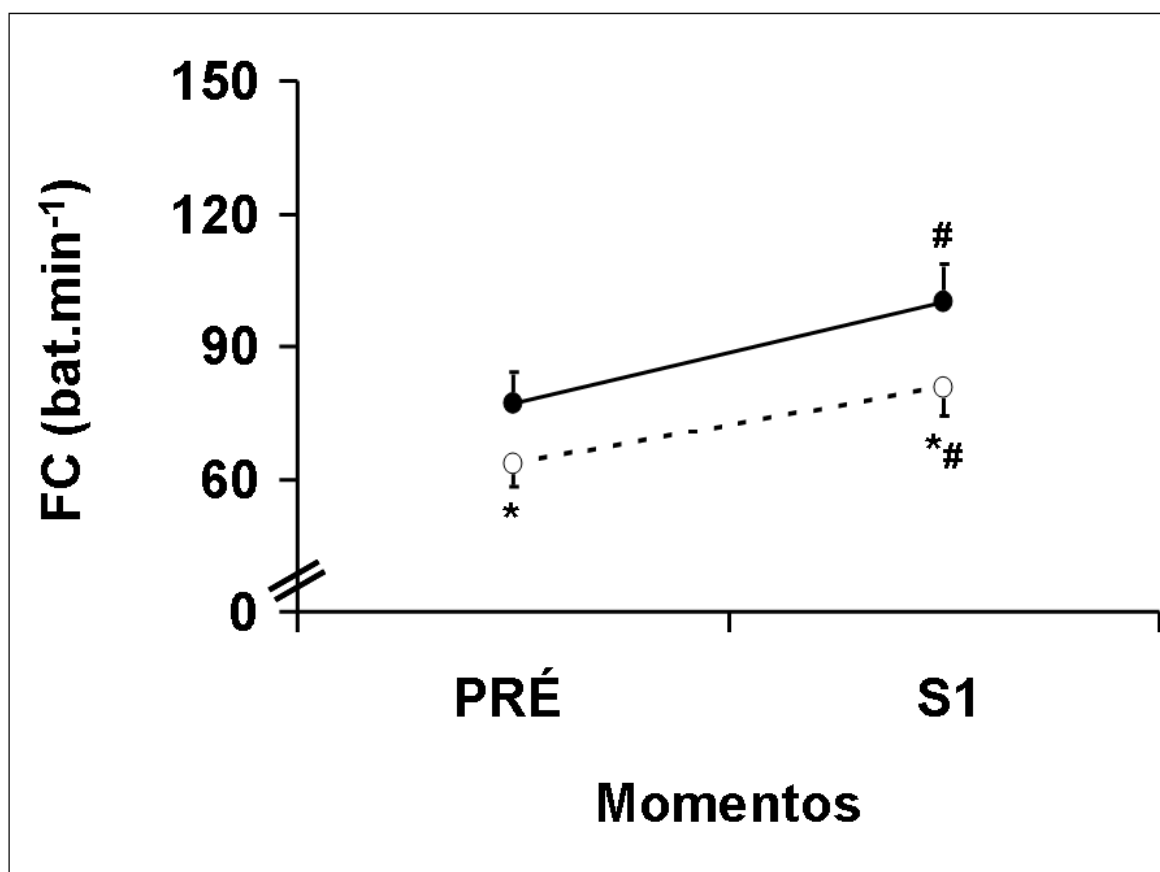
	Placebo	Atenolol
<b>100% de 1RM (kg)</b>	64±4	63±5

Comparação pelo teste t-student para amostras repetidas.

O uso do atenolol não alterou a força máxima de extensão dos joelhos.

Os comportamentos da frequência cardíaca e das pressões arteriais sistólica e diastólica durante o exercício em 100% de 1RM estão apresentados nas figuras 12, 13, 14, 15, 16 e 17.

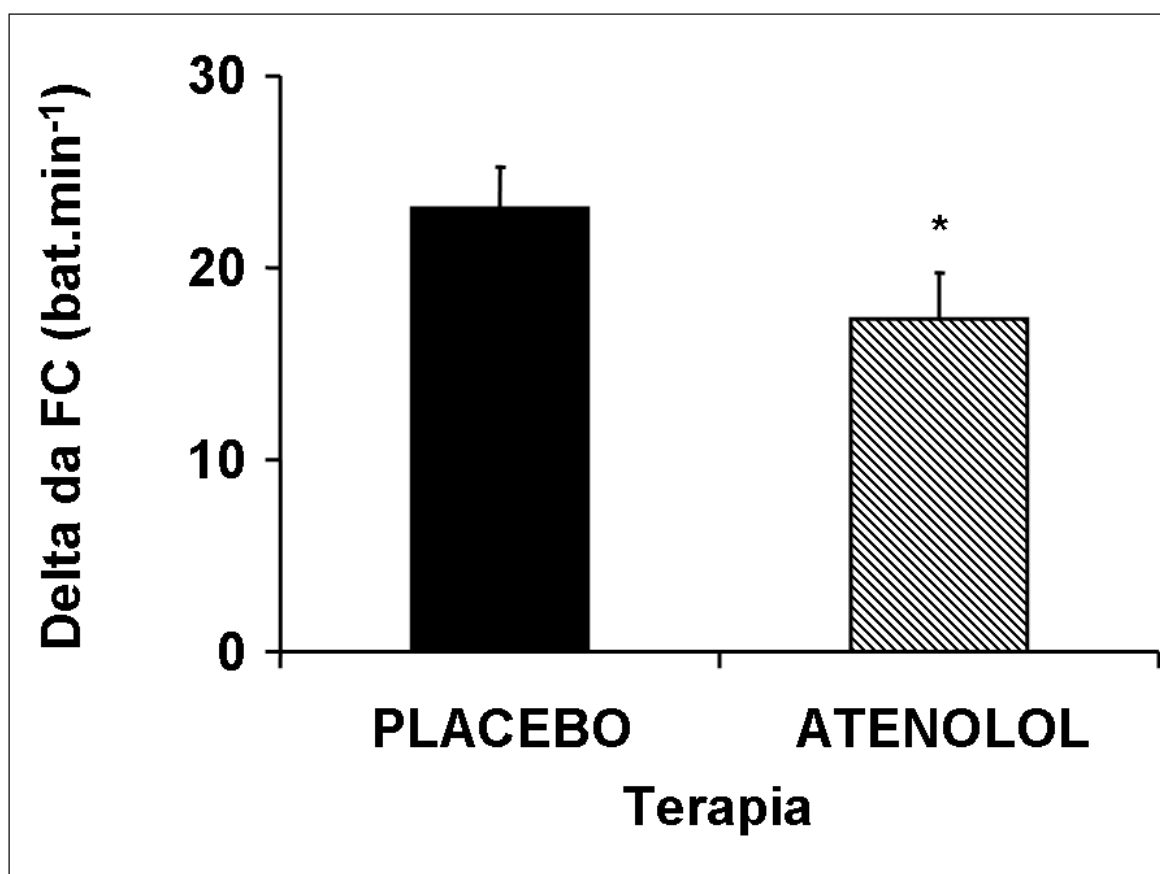
Em 1 dos indivíduos, não foi possível avaliar os valores da pressão arterial sistólica devido à problemas na coleta dos dados, de modo que os dados aqui apresentados no exercício em 100% de 1RM compreende 9 indivíduos.



\* ≠ do placebo ( $P \leq 0,05$ ); # ≠ do PRÉ ( $P \leq 0,05$ ).

FIGURA 12 – Frequência cardíaca (FC) medida pré-exercício (PRÉ) e valor máximo atingido durante o exercício em 100% de 1RM (S1) nos hipertensos sob o uso de placebo (linha cheia e círculos sólidos) ou atenolol (linha pontilhada e círculos vazios).

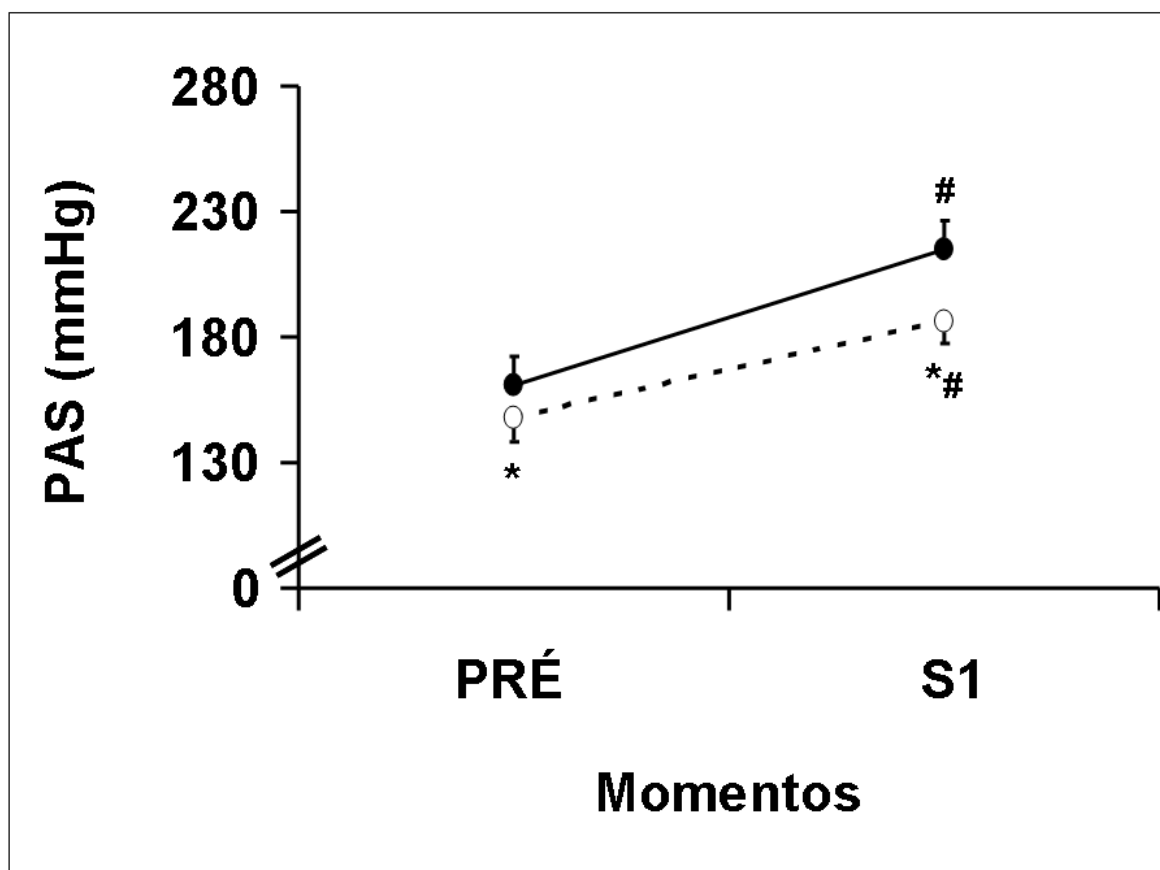




\* ≠ do placebo ( $P \leq 0,05$ ).

FIGURA 13 – Incremento da frequência cardíaca (FC) observado no exercício em 100% de 1RM (S1) nos indivíduos hipertensos em uso de placebo (barra escura) e atenolol (barra hachurada).

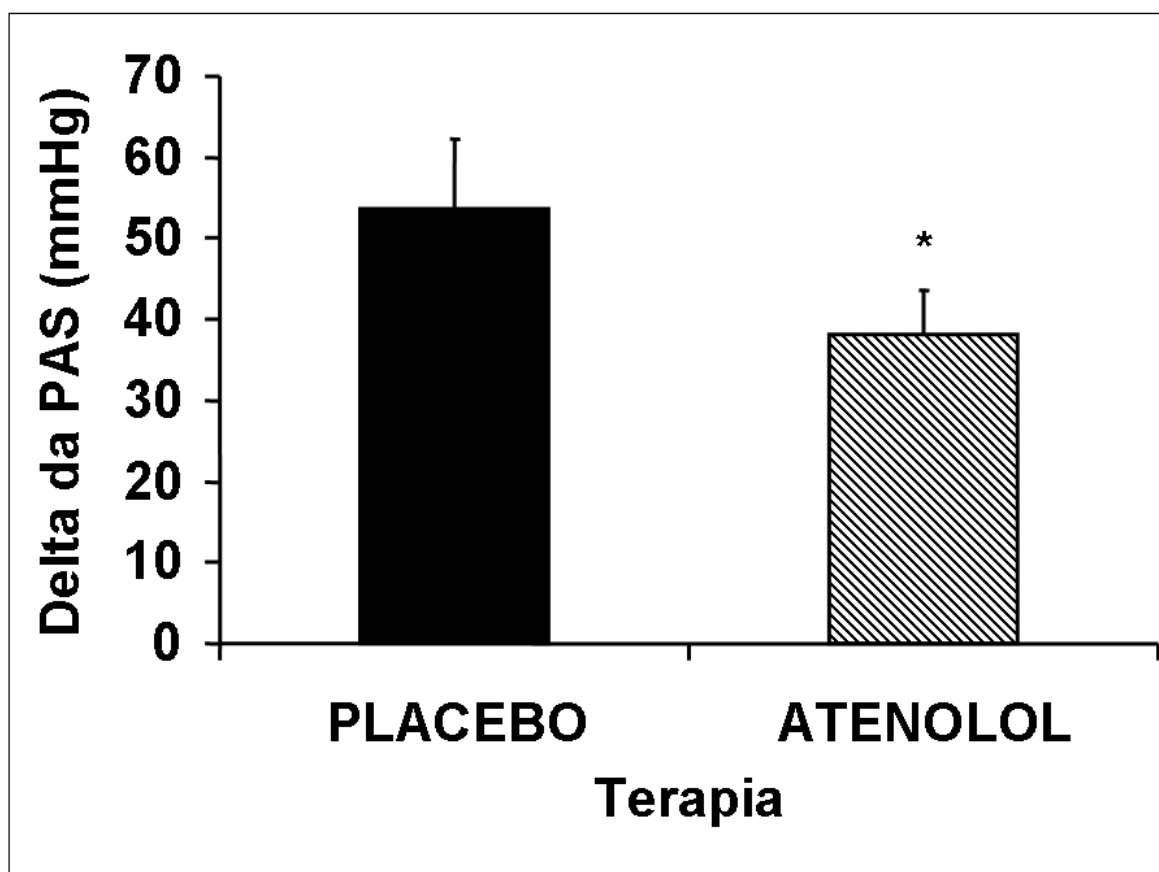
Houve interação significativa entre os fatores fase e momento na análise do comportamento da frequência cardíaca. Assim, durante o exercício resistido realizado em 100% de 1RM em ambas as fases (placebo e atenolol), a frequência cardíaca aumentou durante o exercício. No entanto, os valores da frequência cardíaca tanto no PRÉ quanto durante a série 1 foram menores com o atenolol (PRÉ =  $63 \pm 2$  vs.  $77 \pm 4$  e S1 =  $81 \pm 4$  vs.  $100 \pm 5$ , bat.min<sup>-1</sup>,  $P \leq 0,05$ ). Além disso, como se verifica na figura 13, o incremento da frequência cardíaca durante o exercício foi menor com o atenolol do que com o placebo ( $+17 \pm 3$  vs.  $+23 \pm 2$ , bat.min<sup>-1</sup>,  $P \leq 0,05$ ).



\* ≠ do placebo ( $P \leq 0,05$ ); # ≠ do PRÉ ( $P \leq 0,05$ ).

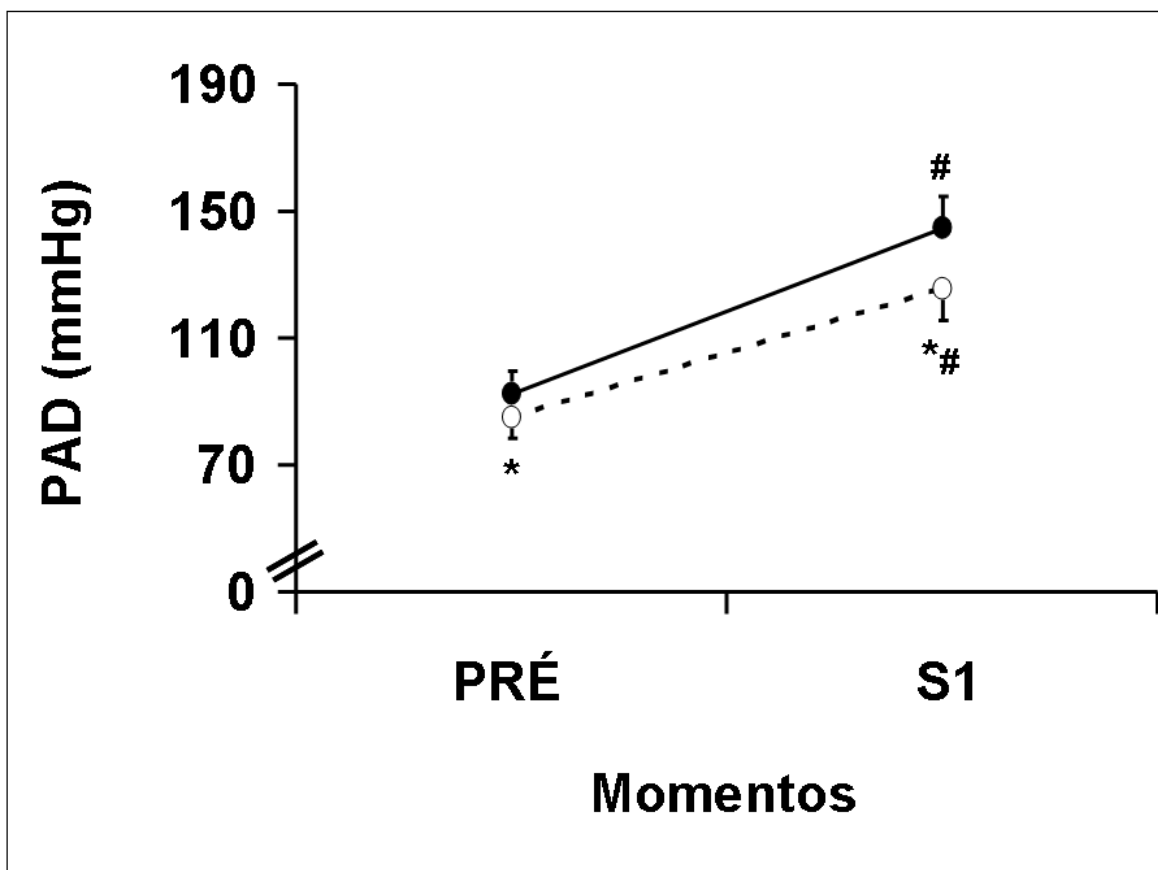
FIGURA 14 – Pressão arterial sistólica (PAS) medida pré-exercício (PRÉ) e valor máximo atingido durante o exercício em 100% de 1RM (S1) nos hipertensos sob o uso de placebo (linha cheia e círculos sólidos) ou atenolol (linha pontilhada e círculos vazios).

Da mesma forma que na frequência cardíaca, também houve interação significativa para a análise da pressão arterial sistólica. Assim, os valores desta pressão aumentaram significativamente durante o exercício resistido em 100% de 1RM em ambas as fases (placebo e atenolol) em relação ao pré-exercício. Os valores da pressão arterial sistólica foram significativamente menores com o atenolol do que com o placebo, tanto antes quanto durante o exercício (PRÉ:  $148 \pm 5$  vs.  $161 \pm 6$  e S1 =  $186 \pm 4$  vs.  $215 \pm 7$ , mmHg,  $P \leq 0,05$ ). Além disso, o incremento da pressão arterial sistólica durante o exercício (figura 15) também foi menor com o atenolol ( $+38 \pm 5$  vs.  $+54 \pm 9$ , mmHg,  $P \leq 0,05$ ).



\* ≠ do placebo ( $P \leq 0,05$ ).

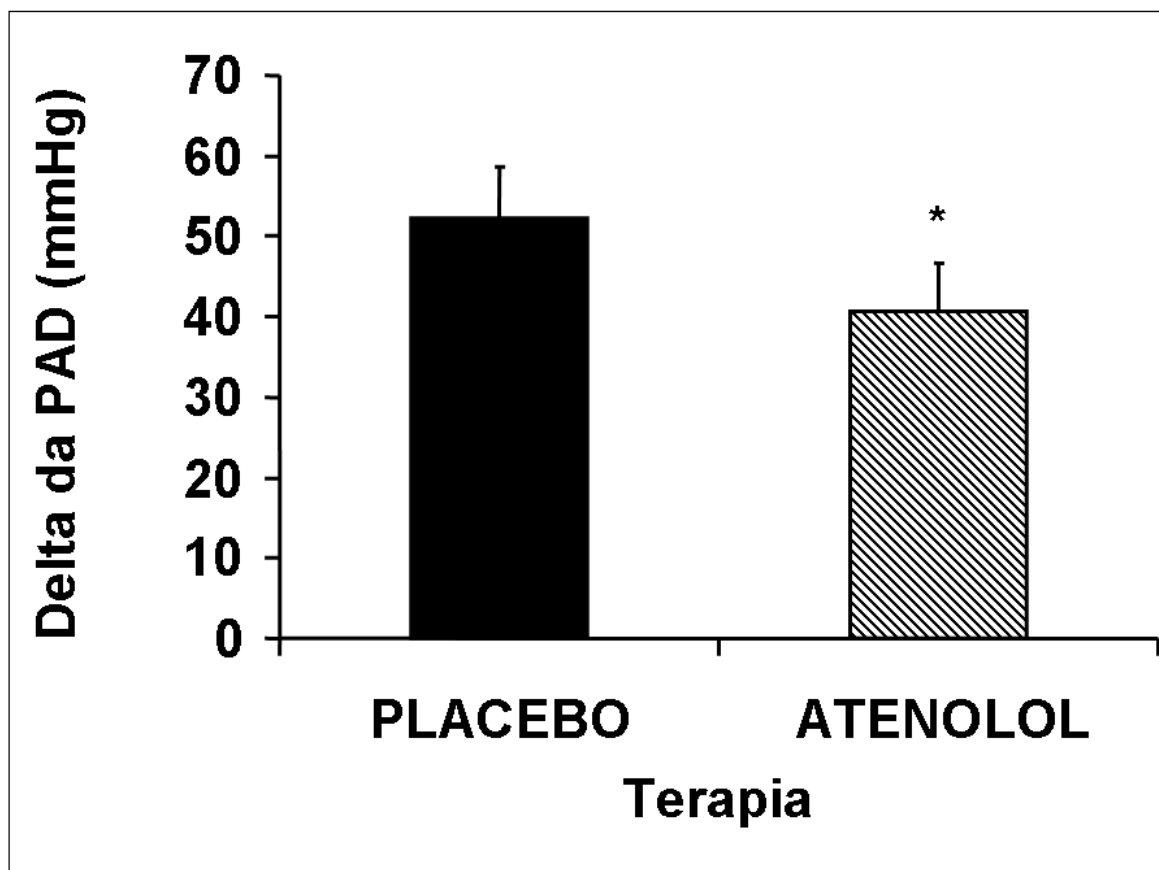
FIGURA 15 – Incremento da pressão arterial sistólica (PAS) observado no exercício em 100% de 1RM (S1) nos indivíduos hipertensos em uso de placebo (barra escura) e atenolol (barra hachurada).



\* ≠ do placebo ( $P \leq 0,05$ ); # ≠ do PRÉ ( $P \leq 0,05$ ).

FIGURA 16 – Pressão arterial diastólica (PAD) medida pré-exercício (PRÉ) e valor máximo atingido durante o exercício em 100% de 1RM (S1) nos hipertensos sob o uso de placebo (linha cheia e círculos sólidos) ou atenolol (linha pontilhada e círculos vazios).

A pressão arterial diastólica apresentou comportamento semelhante às outras variáveis cardiovasculares, ou seja, houve interação significativa entre os fatores fase e momento. Assim, a pressão arterial diastólica aumentou durante o exercício resistido realizado em 100% de 1RM em ambas as fases em relação ao pré-exercício. A pressão arterial diastólica foi significativamente menor no atenolol do que no placebo, tanto antes quanto durante o exercício (PRÉ:  $85 \pm 3$  vs.  $93 \pm 3$  e S1:  $126 \pm 6$  vs.  $145 \pm 6$ , mmHg,  $P \leq 0,05$ ). Além disso, o incremento da pressão arterial diastólica (figura 17) foi menor com o atenolol ( $+41 \pm 6$  vs.  $+52 \pm 6$ , mmHg,  $P \leq 0,05$ ).



\* ≠ do placebo ( $P \leq 0,05$ ).

FIGURA 17 – Incremento da pressão arterial diastólica (PAD) observado no exercício em 100% de 1RM (S1) nos indivíduos hipertensos em uso de placebo (barra escura) e atenolol (barra hachurada).

### 5.5 Exercício resistido em 80% de 1RM

As cargas equivalentes a 80% de 1RM, bem como o número de repetições realizadas em cada série do exercício de extensão de pernas em uso de placebo e atenolol estão apresentadas na tabela 5.

**TABELA 5 – Carga correspondente a 80% de 1RM e número de repetições realizadas nas 3 séries de exercício de extensão de pernas nos hipertensos em uso de placebo e atenolol.**

	<b>Placebo</b>	<b>Atenolol</b>
<b>Carga (kg)</b>	51±3	50±4
<b>Número de Repetições</b>		
Série 1	10±1	10±1
Série 2 (§)	08±1	08±1
Série 3 (§)	07±1	07±1

Carga – Comparação pelo teste t-student para amostras repetidas.

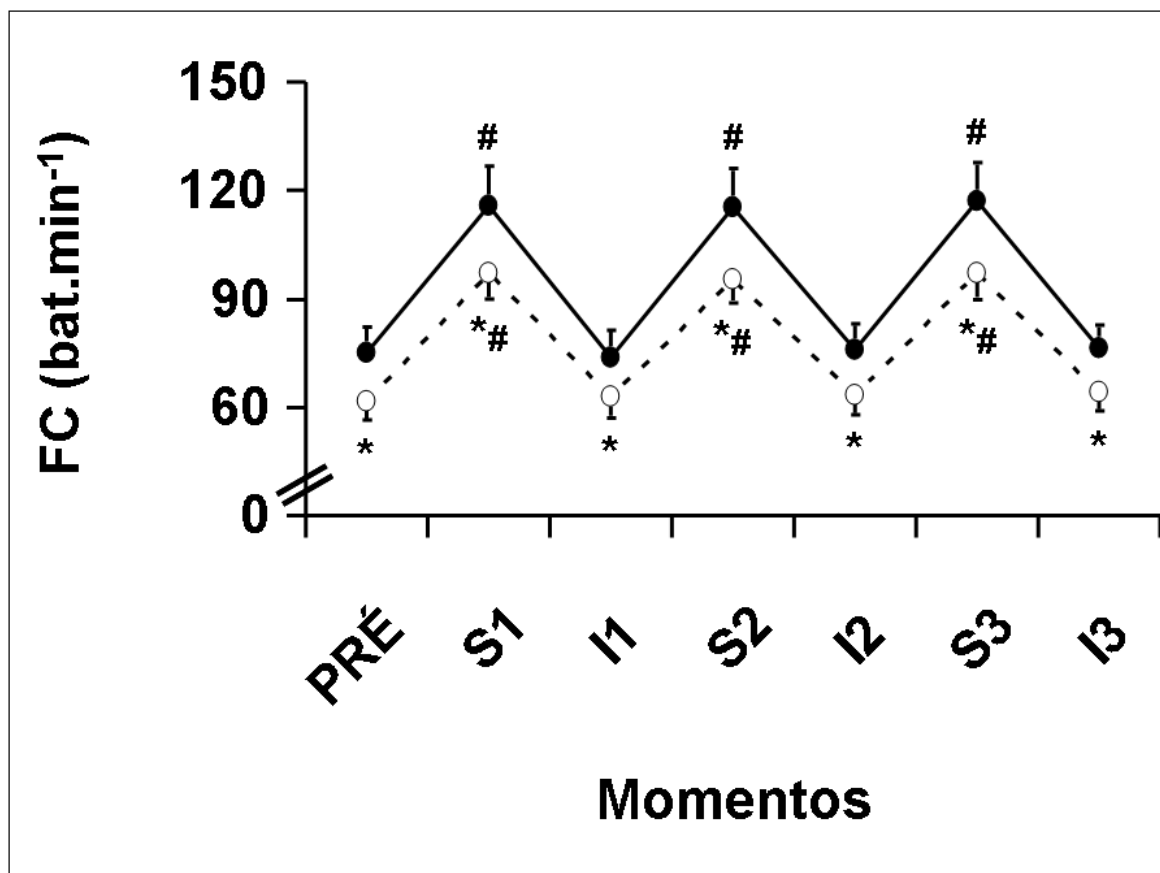
Repetições – Comparação pela ANOVA de 2 fatores para amostras repetidas.

§ ≠ da Série 1 (P ≤ 0,05); () efeito principal da ANOVA.

O atenolol não modificou a carga equivalente a 80% de 1RM nem o número de repetições máximas executadas nas 3 séries de exercício. O número de repetições diminuiu significativamente da primeira para a segunda e terceira séries de exercício.

Os comportamentos da frequência cardíaca e da pressão arterial durante o exercício em 80% de 1RM estão apresentados nas figuras 18, 19, 20, 21, 22 e 23.

Em 1 dos indivíduos, não foi possível avaliar os valores da pressão arterial sistólica devido à problemas na coleta dos dados, de modo que os dados aqui apresentados no exercício em 80% de 1RM compreende 9 indivíduos.

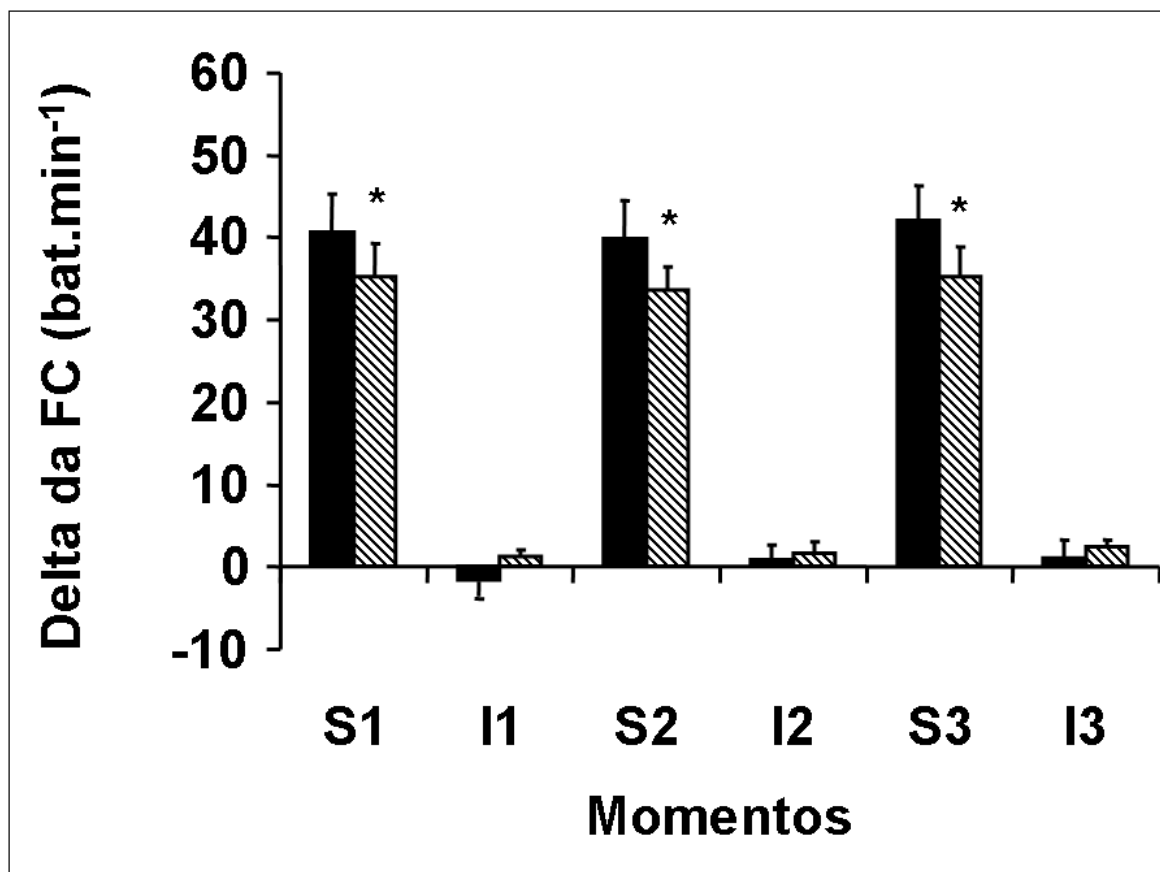


\* ≠ do placebo ( $P \leq 0,05$ ); # ≠ do PRÉ ( $P \leq 0,05$ ).

FIGURA 18 – Frequência cardíaca (FC) medida pré-exercício (PRÉ), valor máximo atingido durante as séries (S1, S2 e S3) e valor mínimo atingido nos intervalos (I1, I2 e I3) do exercício de extensão de pernas realizado em 80% de 1RM até a exaustão nos hipertensos sob o uso de placebo (linha cheia e círculos sólidos) ou atenolol (linha pontilhada e círculos vazios).

Houve interação significativa entre os fatores fase e momento para a análise da frequência cardíaca. Assim, a frequência cardíaca aumentou durante as séries do exercício resistido realizada em 80% de 1RM em ambas as fases (placebo e atenolol) em comparação ao pré-exercício, retornando aos valores basais nos intervalos. Os valores da frequência cardíaca no exercício em 80% de 1RM foram significativamente menores com o atenolol do que com o placebo em todos os momentos analisados (PRÉ:  $62 \pm 3$  vs.  $75 \pm 4$ , S1:  $97 \pm 4$  vs.  $116 \pm 7$ , I1:  $63 \pm 2$  vs.  $74 \pm 4$ , S2:  $95 \pm 4$  vs.  $115 \pm 7$ , I2:  $63 \pm 2$  vs.  $76 \pm 4$ , S3:  $97 \pm 4$

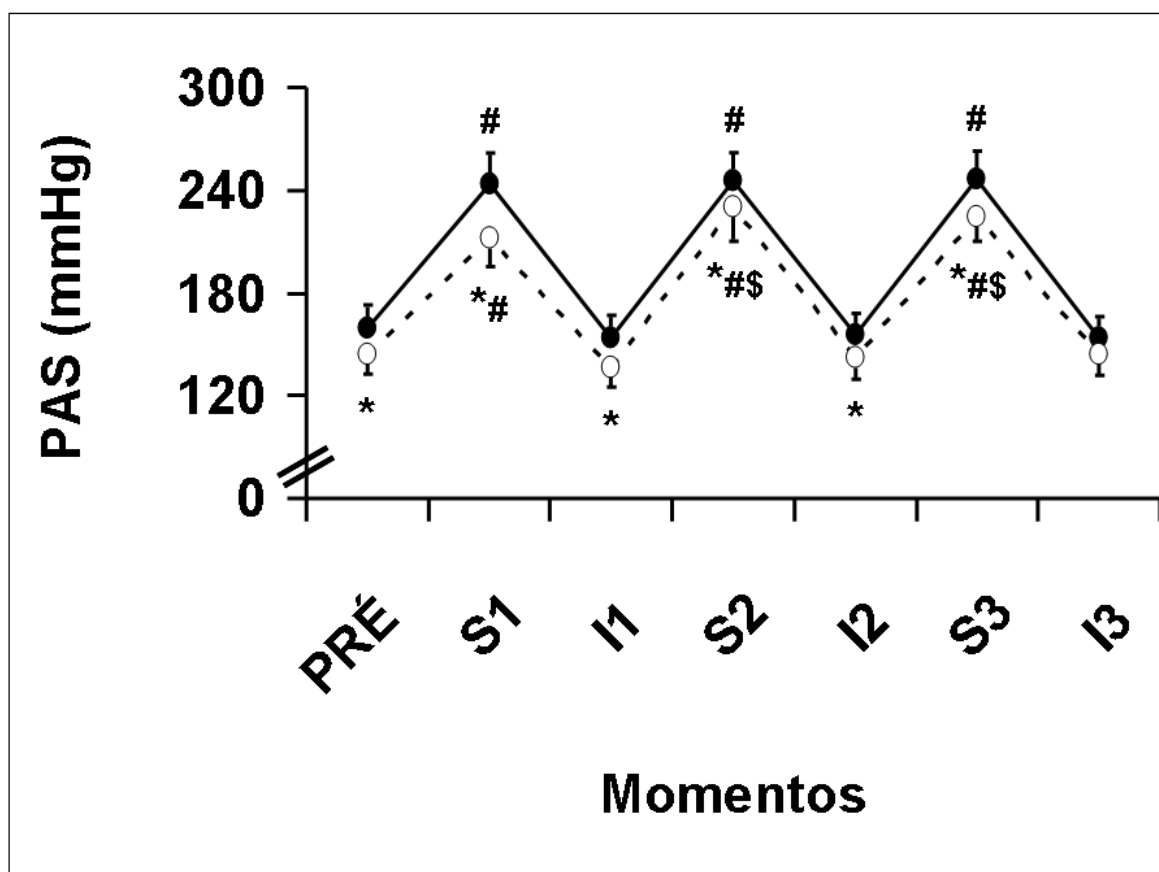
vs.  $117 \pm 7$  e I3:  $64 \pm 2$  vs.  $76 \pm 3$ , bat.min<sup>-1</sup>,  $P \leq 0,05$ ). Além disso, o incremento da frequência cardíaca durante as séries (figura 19) foi significativamente menor com o atenolol (S1:  $+35 \pm 4$  vs.  $+41 \pm 5$ , S2:  $+34 \pm 3$  vs.  $+40 \pm 5$  e S3:  $+35 \pm 4$  vs.  $+42 \pm 4$ , bat.min<sup>-1</sup>,  $P \leq 0,05$ ).



\* ≠ do placebo ( $P \leq 0,05$ ).

FIGURA 19 – Incremento da frequência cardíaca (FC) observado no exercício em 80% de 1RM (séries e intervalos) nos indivíduos hipertensos em uso de placebo (barra escura) e atenolol (barra hachurada).



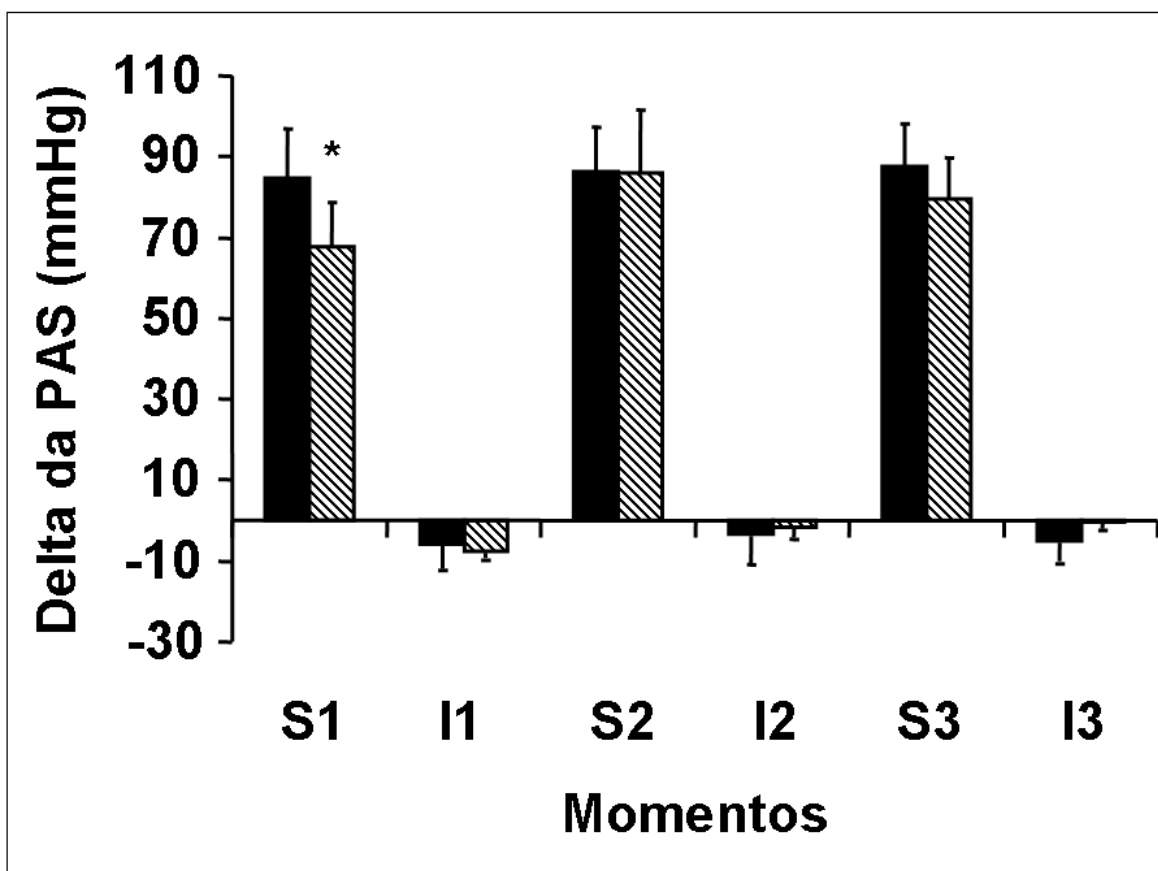


\* ≠ do placebo ( $P \leq 0,05$ ); \$ ≠ da Série 1 ( $P \leq 0,05$ ); # ≠ do PRÉ ( $P \leq 0,05$ ).

FIGURA 20 – Pressão arterial sistólica (PAS) medida pré-exercício (PRÉ), valor máximo atingido durante as séries (S1, S2 e S3) e valor mínimo atingido nos intervalos (I1, I2 e I3) do exercício de extensão de pernas realizado em 80% de 1RM até a exaustão nos hipertensos sob o uso de placebo (linha cheia e círculos sólidos) ou atenolol (linha pontilhada e círculos vazios).

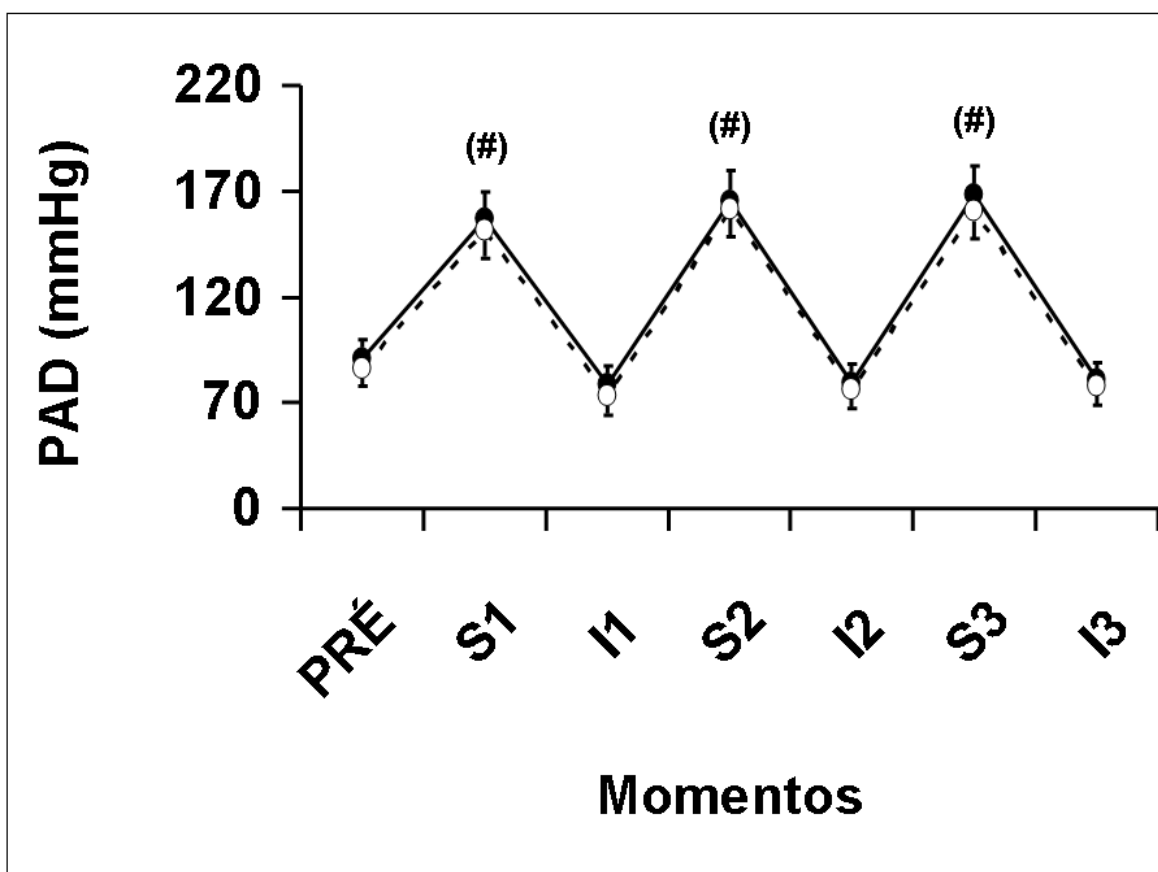
Houve interação significativa entre os fatores fase e momento na avaliação da pressão arterial sistólica. Assim, a pressão arterial sistólica aumentou significativamente durante as séries do exercício resistido realizado em 80% de 1RM em ambas as fases em relação ao pré-exercício, retornando aos valores basais nos intervalos. Os valores da pressão arterial sistólica no exercício em 80% de 1RM foram significativamente menores no atenolol do que no placebo em todos os momentos, exceto no intervalo 3 (PRÉ:  $144 \pm 5$  vs.  $159 \pm 6$ , S1:  $212 \pm 10$  vs.  $244 \pm 11$ , I1:  $137 \pm 5$  vs.  $153 \pm 6$ , S2:  $230 \pm 13$  vs.  $245 \pm 9$ , I2:  $143 \pm 6$  vs.  $156 \pm 5$ , S3:  $224 \pm 7$  vs.  $247 \pm 9$ , mmHg,  $P \leq 0,05$  e I3:  $144 \pm 5$  vs.  $154 \pm 5$ ,

mmHg,  $P > 0,05$ ). Além disso, com o uso do atenolol, o valor da pressão arterial sistólica na série 1 foi significativamente menor que nas séries 2 e 3, o que não aconteceu no placebo. Em relação à resposta da pressão arterial sistólica, o incremento observado durante a série 1 (figura 21) foi significativamente menor com o atenolol do que com o placebo ( $+68 \pm 11$  vs.  $+84 \pm 13$ , mmHg,  $P \leq 0,05$ ) e este incremento foi menor que o observado nas séries 2 e 3 (S2:  $+86 \pm 16$  e S3:  $+80 \pm 10$ , mmHg,  $P \leq 0,05$ ).



\*  $\neq$  do placebo ( $P \leq 0,05$ ).

FIGURA 21 – Incremento da pressão arterial sistólica (PAS) observado no exercício em 80% de 1RM (séries e intervalos) nos indivíduos hipertensos em uso de placebo (barra escura) e atenolol (barra hachurada).



# ≠ do PRÉ ( $P \leq 0,05$ ); ( ) efeito principal da ANOVA.

FIGURA 22 – Pressão arterial diastólica (PAD) medida pré-exercício (PRÉ), valor máximo atingido durante as séries (S1, S2 e S3) e valor mínimo atingido nos intervalos (I1, I2 e I3) do exercício de extensão de pernas realizado em 80% de 1RM até a exaustão nos hipertensos sob o uso de placebo (linha cheia e círculos sólidos) ou atenolol (linha pontilhada e círculos vazios).

Não houve interação significativa entre os fatores fase e momento na análise da pressão arterial diastólica, porém houve efeito principal do fator momento. Assim, independentemente da fase (placebo e atenolol), a pressão arterial diastólica aumentou significativamente durante as séries do exercício resistido realizado em 80% de 1RM em relação ao pré-exercício, retornando aos valores basais nos intervalos (PRÉ:  $89 \pm 2$ , S1:  $154 \pm 5$ , S2:  $163 \pm 5$  e S3:  $165 \pm 5$ , mmHg,  $P \leq 0,05$ ). Além disso, o incremento da pressão arterial diastólica foi semelhante em todos os momentos nas duas fases (figura 23).

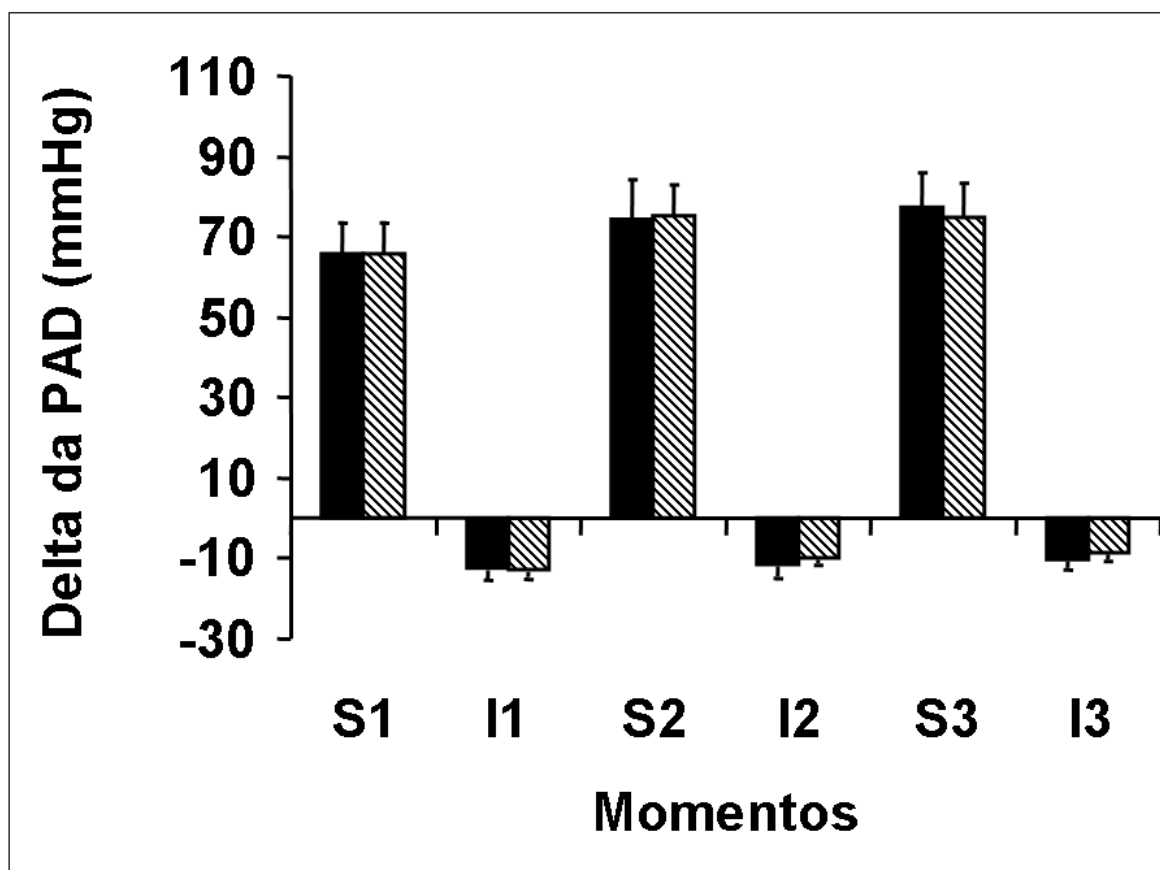


FIGURA 23 – Incremento da pressão arterial diastólica (PAD) observado no exercício em 80% de 1RM (séries e intervalos) nos indivíduos hipertensos em uso de placebo (barra escura) e atenolol (barra hachurada).

### 5.6 Exercício resistido em 40% de 1RM

A carga equivalente a 40% de 1RM, bem como o número de repetições realizadas em cada série no exercício de extensão de pernas em uso de placebo e atenolol estão apresentadas na tabela 6.

TABELA 6 – Carga correspondente a 40% de 1RM e número de repetições realizadas nas 3 séries de exercício de extensão de pernas nos hipertensos em uso de placebo e atenolol.

	Placebo	Atenolol
<b>Carga (kg)</b>	27±2	25±2
<b>Número de Repetições</b>		
Série 1	18±1	20±1 (*)
Série 2 (\$)	14±1	15±1 (*)
Série 3 (\$)	13±2	14±1 (*)

Carga – Comparação pelo teste t-student para amostras repetidas.

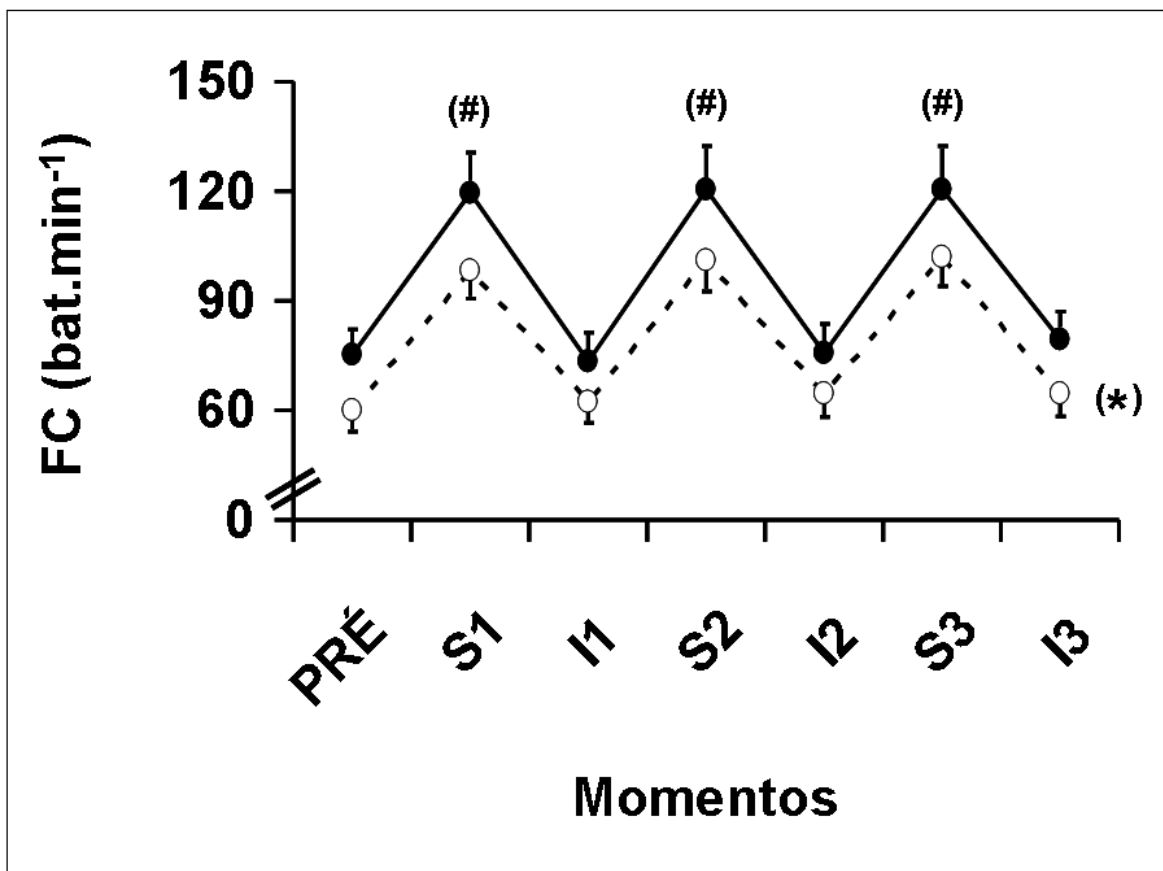
Repetições – Comparação pela ANOVA de 2 fatores para amostras repetidas.

\* ≠ do placebo ( $P \leq 0,05$ ); \$ ≠ da Série 1 ( $P \leq 0,05$ ); () efeito principal da ANOVA.

O atenolol não modificou a carga equivalente a 40% de 1RM. Não houve interação entre os fatores fase e séries na ANOVA, porém houve significância nos 2 fatores principais. Assim, independentemente da série considerada, o número de repetições máximas executadas no exercício de extensão de pernas foi maior com o uso de atenolol do que com o placebo. Além disso, independente do medicamento em uso, o número de repetições diminuiu significativamente da primeira para a segunda e terceira séries do exercício.

Os comportamentos da frequência cardíaca e da pressão arterial durante o exercício em 40% de 1RM estão apresentados nas figuras 24, 25, 26, 27, 28 e 29.

Em 1 dos indivíduos, não foi possível avaliar os valores da pressão arterial sistólica devido à problemas na coleta dos dados, de modo que os dados aqui apresentados no exercício em 40% de 1RM compreende 9 indivíduos.



\* ≠ do placebo ( $P \leq 0,05$ ); # ≠ do PRÉ ( $P \leq 0,05$ ); () efeito principal da ANOVA.

FIGURA 24 – Frequência cardíaca (FC) medida pré-exercício (PRÉ), valor máximo atingido durante as séries (S1, S2 e S3) e valor mínimo atingido nos intervalos (I1, I2 e I3) do exercício de extensão de pernas realizado em 40% de 1RM até a exaustão nos hipertensos sob o uso de placebo (linha cheia e círculos sólidos) ou atenolol (linha pontilhada e círculos vazios).

Não houve interação significativa entre os fatores fase (placebo e atenolol) e momento na análise da frequência cardíaca, mas houve efeito significativo nos dois fatores principais. Assim, independentemente do medicamento utilizado, a frequência cardíaca aumentou durante as séries do exercício resistido realizado em 40% de 1RM em relação ao pré-exercício, retornando aos valores basais nos intervalos (PRÉ:  $67 \pm 3$ , S1:  $109 \pm 5$ , S2:  $111 \pm 5$  e S3:  $112 \pm 5$ , bat.min<sup>-1</sup>,  $P \leq 0,05$ ). Além disso, o valor da frequência cardíaca, independente do momento, foi menor com o atenolol ( $79 \pm 3$  vs.  $95 \pm 3$ ,

bat.min<sup>-1</sup>,  $P \leq 0,05$ ). Dessa forma, o incremento da frequência cardíaca (figura 25) durante o exercício não diferiu entre as fases (placebo e atenolol).

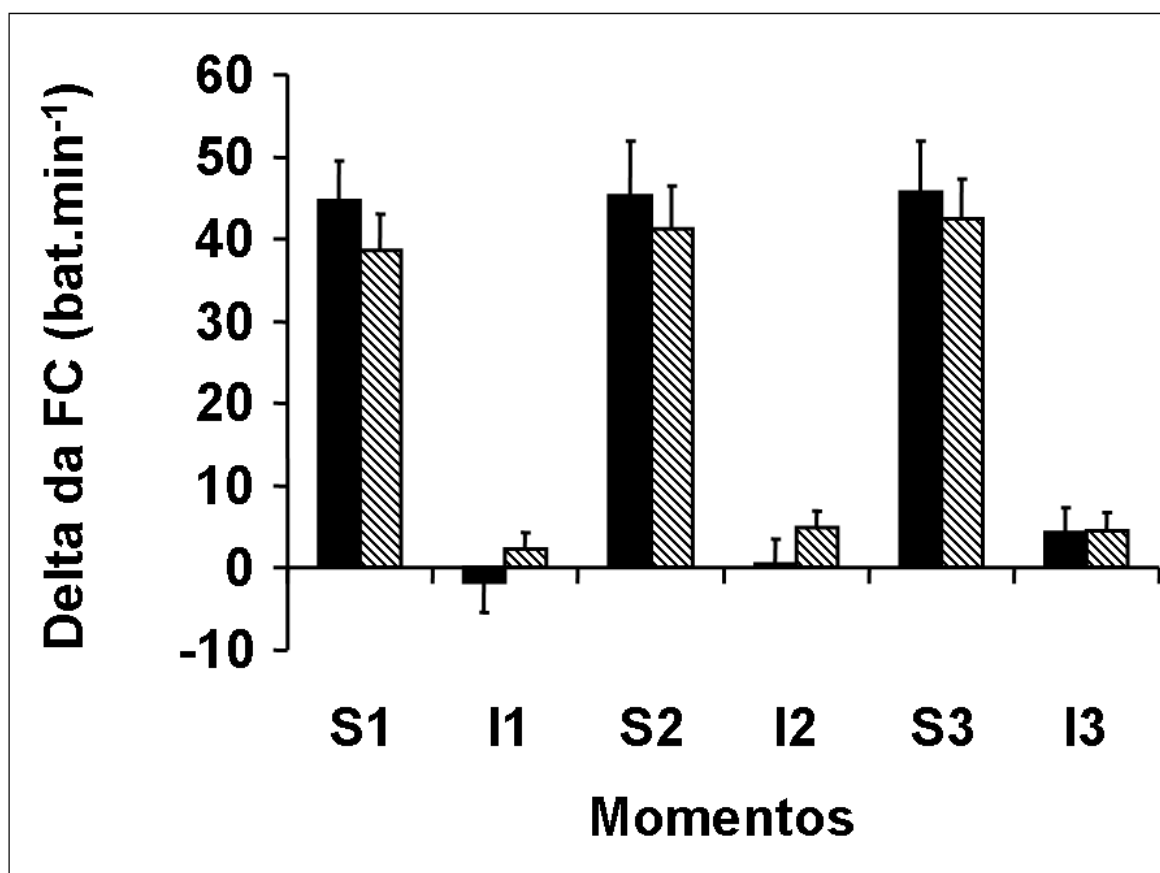
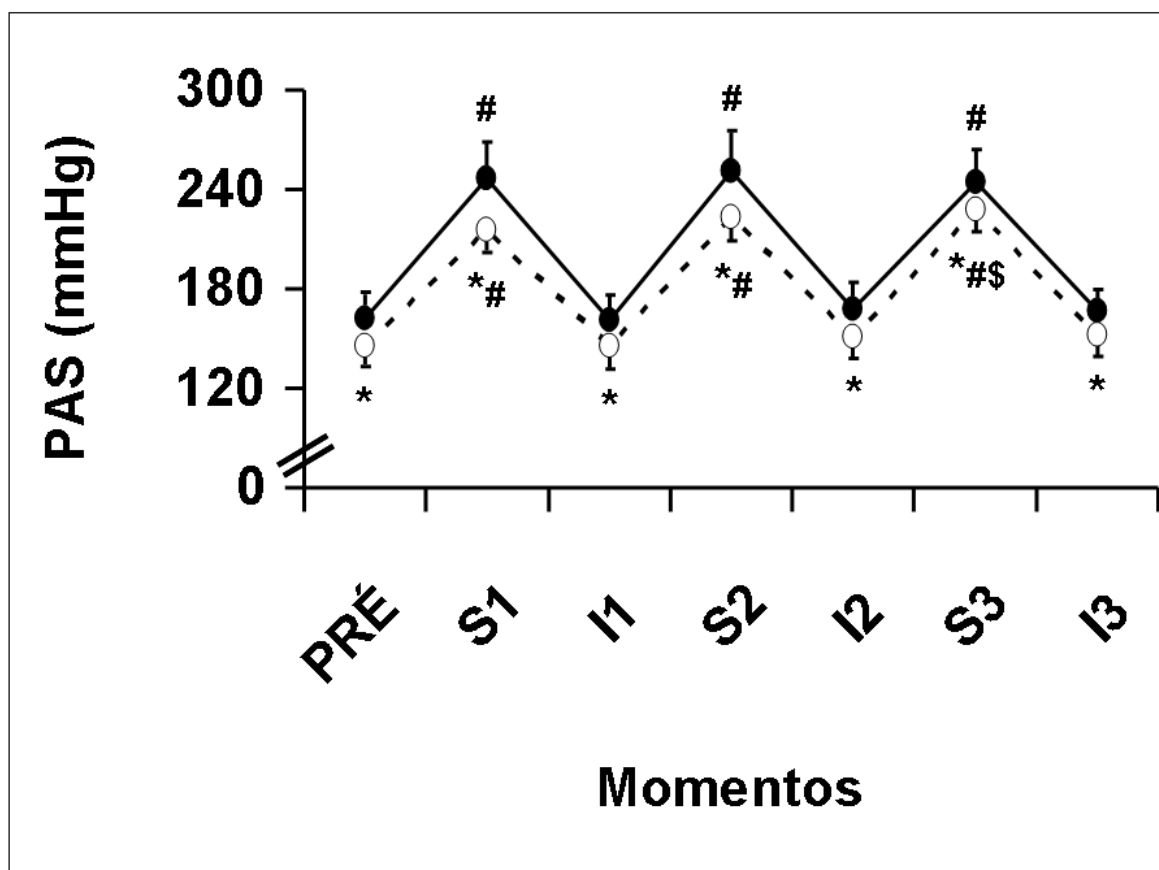


FIGURA 25 – Incremento da frequência cardíaca (FC) observado no exercício em 40% de 1RM (séries e intervalos) nos indivíduos hipertensos em uso de placebo (barra escura) e atenolol (barra hachurada).



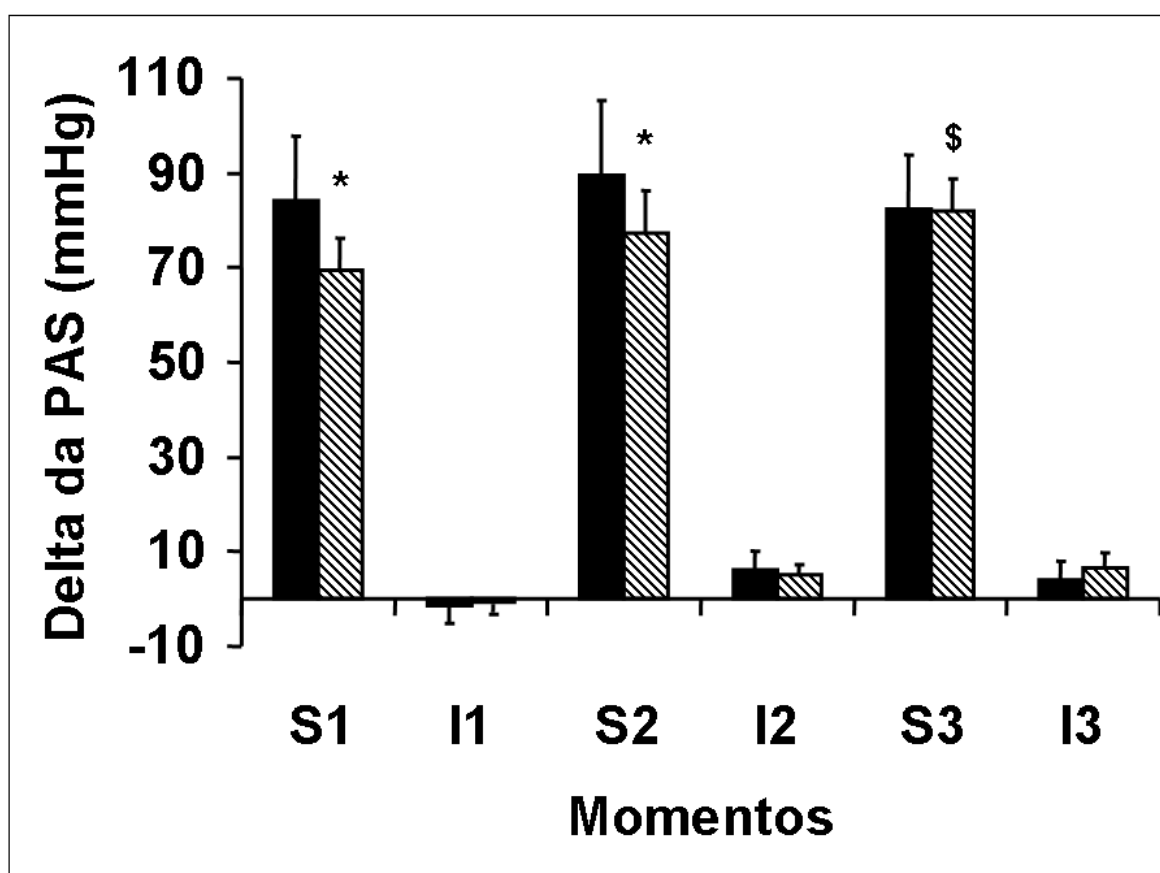
\* ≠ do placebo ( $P \leq 0,05$ ); \$ ≠ da Série 1 ( $P \leq 0,05$ ); # ≠ do PRÉ ( $P \leq 0,05$ ).

FIGURA 26 – Pressão arterial sistólica (PAS) medida pré-exercício (PRÉ), valor máximo atingido durante as séries (S1, S2 e S3) e valor mínimo atingido nos intervalos (I1, I2 e I3) do exercício de extensão de pernas realizado em 40% de 1RM até a exaustão nos hipertensos sob o uso de placebo (linha cheia e círculos sólidos) ou atenolol (linha pontilhada e círculos vazios).

Houve interação significativa entre os fatores fase (placebo e atenolol) e momento na análise da pressão arterial sistólica. Assim, a pressão arterial sistólica aumentou durante as séries do exercício resistido realizado em 40% de 1RM em ambas as fases (placebo e atenolol) em relação ao pré-exercício, retornando aos valores basais nos intervalos. Os valores da pressão arterial sistólica foram menores no atenolol do que no placebo em todos os momentos (PRÉ:  $146 \pm 5$  vs.  $162 \pm 7$ , S1:  $215 \pm 6$  vs.  $247 \pm 14$ , I1:  $145 \pm 6$  vs.  $161 \pm 7$ , S2:  $223 \pm 7$  vs.  $252 \pm 16$ , I2:  $151 \pm 6$  vs.  $168 \pm 8$ , S3:  $228 \pm 5$  vs.  $245 \pm 11$ , I3:  $152 \pm 6$  vs.  $166 \pm 5$ , mmHg,  $P \leq 0,05$ ). Além disso, com o atenolol o valor da pressão

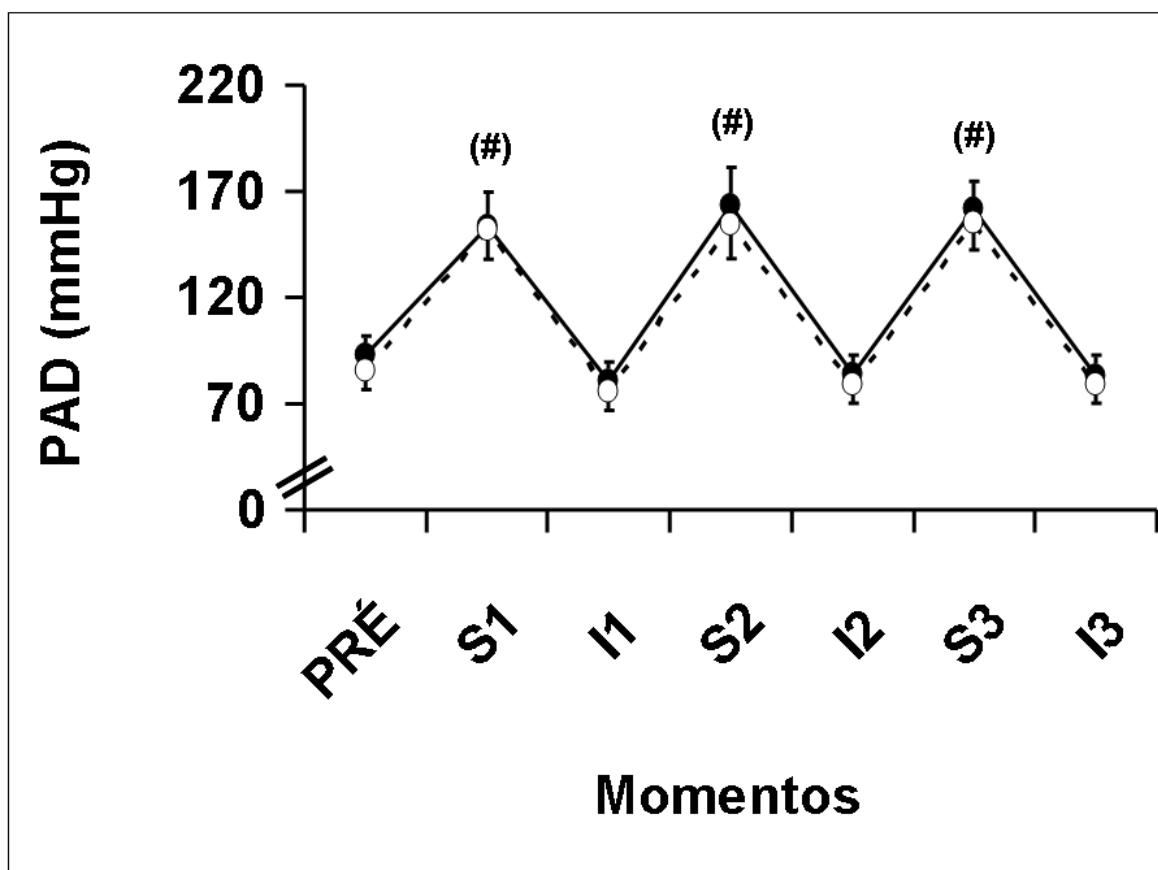


arterial sistólica na 1ª série foi significativamente menor do que o verificado na série 3. Em relação ao incremento da pressão arterial sistólica (figura 27), ele foi significativamente menor com o atenolol do que com o placebo nas 2 primeiras séries (S1:  $+69\pm 7$  vs.  $+84\pm 14$  e S2:  $+77\pm 9$  vs.  $+89\pm 16$ , mmHg,  $P\leq 0,05$ ). Além disso, esse incremento com o atenolol foi menor na 1ª série em comparação a 3ª série (S1:  $+69\pm 7$  vs. S3:  $+82\pm 7$ , mmHg,  $P\leq 0,05$ ) e tendeu a ser diferente na série 2 ( $P=0,07$ ).



\*  $\neq$  do placebo ( $P \leq 0,05$ ); \$  $\neq$  da Série 1 ( $P \leq 0,05$ ).

FIGURA 27 – Incremento da pressão arterial sistólica (PAS) observado no exercício em 40% de 1RM (séries e intervalos) nos indivíduos hipertensos em uso de placebo (barra escura) e atenolol (barra hachurada).



# ≠ do PRÉ ( $P \leq 0,05$ ); ( ) efeito principal da ANOVA.

FIGURA 28 – Pressão arterial diastólica (PAD) medida pré-exercício (PRÉ), valor máximo atingido durante as séries (S1, S2 e S3) e valor mínimo atingido nos intervalos (I1, I2 e I3) do exercício de extensão de pernas realizado em 40% de 1RM até a exaustão nos hipertensos sob o uso de placebo (linha cheia e círculos sólidos) ou atenolol (linha pontilhada e círculos vazios).

Não houve interação significativa entre os fatores fase (placebo e atenolol) e momento para a pressão arterial diastólica, mas houve efeito significativo do fator principal momento. Assim, independentemente do medicamento utilizado, a pressão arterial diastólica aumentou durante as séries do exercício resistido realizado em 40% de 1RM em relação ao pré-exercício, retornando aos valores basais nos intervalos (PRÉ:  $89 \pm 2$ , S1:  $153 \pm 6$ , S2:  $159 \pm 8$  e S3:  $159 \pm 5$ , mmHg,  $P \leq 0,05$ ). Dessa forma, o incremento da pressão arterial diastólica (figura 29) foi semelhante nos 2 medicamentos e nas 3 séries.

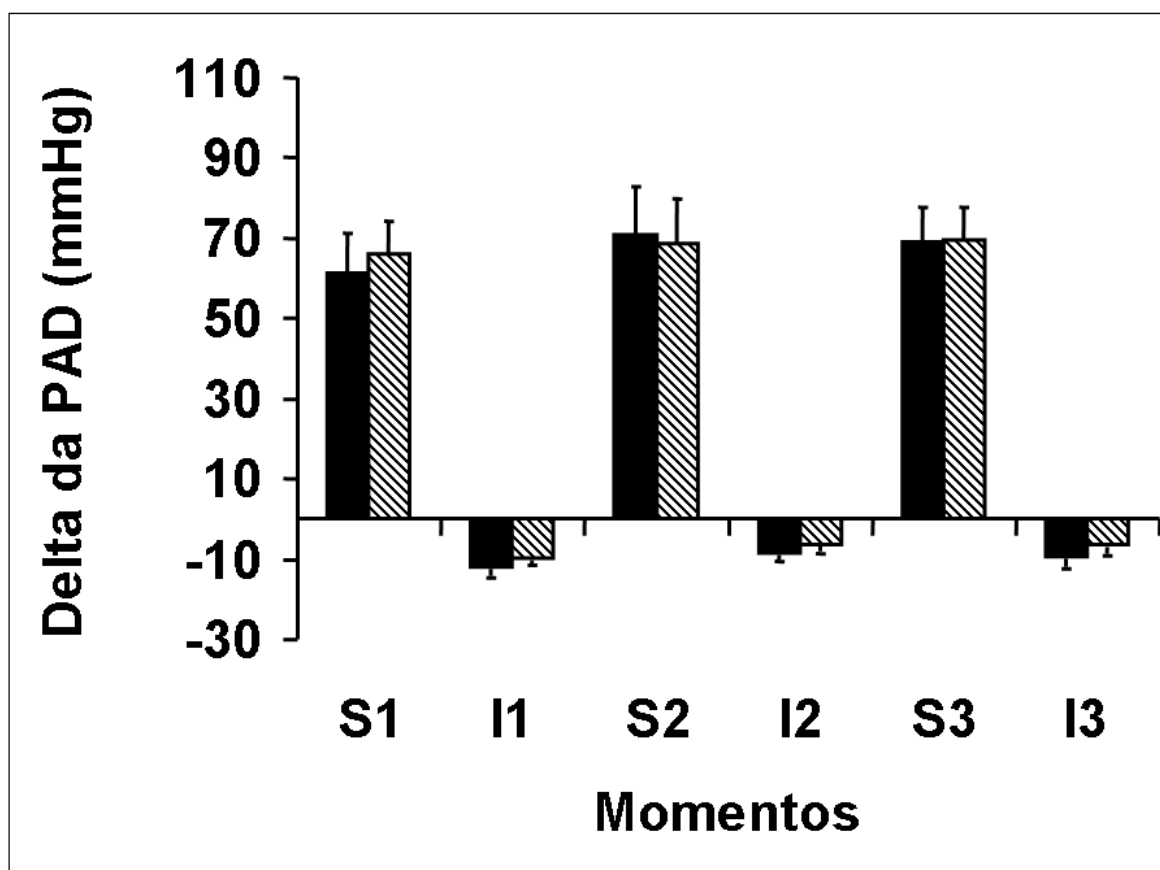


FIGURA 29 – Incremento da pressão arterial diastólica (PAD) observado no exercício em 40% de 1RM (séries e intervalos) nos indivíduos hipertensos em uso de placebo (barra escura) e atenolol (barra hachurada).

## 6 DISCUSSÃO

### *Principais achados*

A principal contribuição desta investigação se dá pelo fato de que este foi o primeiro estudo que investigou o efeito do  $\beta$ -bloqueador seletivo para o receptor  $\beta_1$ -adrenérgico (atenolol) na resposta da pressão arterial durante a execução do exercício resistido dinâmico, em diferentes intensidades e até a exaustão, em indivíduos hipertensos. Assim, os principais achados foram: a) o atenolol reduziu os valores absolutos atingidos pela pressão arterial sistólica durante a execução das 3 intensidades do exercício resistido de extensão de pernas até a exaustão; b) o atenolol diminuiu o aumento da pressão arterial sistólica durante a 1ª série do exercício resistido de extensão de pernas até a exaustão nas 3 intensidades testadas, mas não manteve esta redução nas

séries subseqüentes; c) o atenolol reduziu o valor máximo atingido e o aumento da pressão arterial diastólica apenas durante a execução do exercício resistido de extensão de pernas em 100% de 1RM, mas não alterou esta variável nas outras intensidades do exercício.

### ***Resposta da pressão arterial frente ao exercício resistido dinâmico***

A resposta da pressão arterial durante o exercício resistido dinâmico em indivíduos hipertensos foi pouco estudada.

Na presente investigação, conforme esperado e extensivamente descrito na literatura (FLECK & DEAN, 1987; HARRIS & HOLLY, 1987; HASLAM et al., 1988; LAMOTTE, NISSET & VAN DE BORNE, 2005; MACDOUGALL et al., 1992; MACDOUGALL et al., 1985; MITCHELL et al., 1980; NERY, 2005; OLIVER et al., 2001; PALATINI et al., 1989; POLITO et al., 2008; SEALS et al., 1983; WESTCOTT & HOWES, 1983; WIECEK, MCCARTNEY & MCKELVIE, 1990), as pressões arteriais sistólica e diastólica, bem como a frequência cardíaca, aumentaram significativamente durante a execução do exercício resistido em diferentes intensidades e retornaram aos valores basais durante o intervalo entre as séries. Os valores mais altos atingidos pela pressão arterial sistólica nos indivíduos em uso de placebo foram  $215 \pm 7$  mmHg em 100% de 1RM,  $247 \pm 9$  mmHg no exercício em 80% de 1RM e  $252 \pm 16$  mmHg no exercício em 40% de 1RM. Estes valores são semelhantes aos obtidos num estudo anterior com indivíduos hipertensos sem medicação e com a medida intra-arterial (NERY, 2005). Além disso, é possível observar que, conforme esperado, o valor máximo alcançado da pressão arterial sistólica foi menor no exercício em 100% que nos em 80 e 40% de 1RM levados até a exaustão, o que também já foi demonstrado na literatura (FLECK & DEAN, 1987; NERY, 2005).

É interessante observar que no estudo anterior do nosso grupo (NERY, 2005), na intensidade de 40% de 1RM, a pressão arterial sistólica não retornava aos valores basais durante os intervalos entre as séries, embora retornasse em 80% de 1RM. Na presente investigação, os valores retornaram ao basal nas 2 intensidades. Como o intervalo utilizado no presente estudo foi de 90 segundos nas duas intensidades contra 45 e 90 segundos em 40 e 80% de 1RM, respectivamente, utilizados no estudo de NERY (2005), estes dados

sugerem que em indivíduos hipertensos não medicados um tempo de pausa de 90 segundos é mais interessante para que a pressão arterial sistólica retorne aos valores basais entre as séries, independentemente da intensidade de exercício utilizada.

A semelhança dos resultados do presente estudo, obtidos com o uso de placebo, com os estudos anteriores da literatura demonstram a consistência dos achados dessa investigação.

### ***Efetividade do bloqueio $\beta$ -adrenérgico***

Como esperado, o uso do atenolol diminuiu os valores de repouso da frequência cardíaca e das pressões arteriais sistólica e diastólica. Foram observadas reduções na ordem de 11, 15 e 16%, respectivamente. Estas magnitudes de redução são semelhantes às observadas em outros estudos que utilizaram atenolol (ORLANDI & FOGARI, 1983; WU et al., 1989). De fato, Wu et al. (1989) empregando 100 mg/dia de atenolol em indivíduos hipertensos, verificaram que a pressão arterial sistólica, que era de aproximadamente 153 mmHg, reduziu para 128 mmHg, o que corresponde a uma queda de 16%, semelhante ao observado na presente investigação. Além disso, Orlandi e Fogari (1983) administrando 100 mg/dia de atenolol em indivíduos hipertensos durante 6 meses, observaram reduções na frequência cardíaca, pressão arterial sistólica e pressão arterial diastólica de 22, 17 e 19%, respectivamente, valores apenas um pouco superiores aos obtidos no presente estudo para as pressões arteriais, porém o tempo de medicações foi maior que o empregado na presente investigação. Assim, a redução observada nos valores de repouso, demonstra a efetividade do bloqueio  $\beta$ -adrenérgico.

Para comprovar esta efetividade, foi realizada a análise espectral da variabilidade da frequência cardíaca em 8 indivíduos de nossa amostra. A análise foi feita com os sujeitos em uso de atenolol e placebo. Nesta análise, observou-se aumento do intervalo RR da frequência cardíaca ( $1029 \pm 30$  vs.  $880 \pm 24$ , ms,  $P \leq 0,05$ ), diminuição da banda de baixa frequência normalizada ( $38 \pm 7$  vs.  $61 \pm 9$ , UN,  $P \leq 0,05$ ), aumento da banda de alta frequência normalizada ( $51 \pm 7$  vs.  $28 \pm 7$ , UN,  $P \leq 0,05$ ) e redução do logaritmo da razão da banda de baixa pela de alta frequência ( $-0,4 \pm 0,3$  vs.  $0,7 \pm 0,5$ ,  $P \leq 0,05$ ). Esse padrão de resposta demonstra claramente uma diminuição da modulação

simpática cardíaca com o uso de atenolol. Dessa forma, estes resultados confirmam a efetividade do bloqueio  $\beta$ -adrenérgico realizado neste trabalho.

### ***Efeito do $\beta$ -bloqueio adrenérgico na resposta da pressão arterial sistólica***

Pelo nosso conhecimento, esse foi o primeiro estudo que descreveu o efeito do  $\beta$ -bloqueio exclusivo sobre o comportamento da pressão arterial durante a execução do exercício resistido dinâmico em hipertensos. Alguns estudos anteriores que investigaram o efeito do  $\beta$ -bloqueador, o fizeram usando o  $\beta$ -bloqueio adrenérgico exclusivo, mas realizando o exercício resistido isométrico, ou utilizaram a interação de diferentes medicamentos e o exercício dinâmico. Os trabalhos com o exercício isométrico e  $\beta$ -bloqueio adrenérgico verificaram que o  $\beta$ -bloqueio diminuiu os valores absolutos, mas não alterou o aumento da pressão arterial sistólica durante o exercício (CLEROUX et al., 1994; COREA et al., 1985; DRESLINSKI et al., 1979; MCINNES et al., 1987; ORLANDI & FOGARI, 1983; PORSTI et al., 1990; WU et al., 1989). As reduções no valor máximo da pressão arterial sistólica alcançados durante o exercício foram na ordem de 22 mmHg, sendo este semelhante à redução média observada no presente estudo, de aproximadamente 25 mmHg. Já com o exercício resistido dinâmico, LEWIS et al. (1983) analisaram o efeito da interação medicamentosa de atropina e metoprolol (bloqueio vagal e simpático, respectivamente) sobre a resposta da pressão arterial a uma série de exercício resistido dinâmico de handgrip (30% de 1RM até a fadiga) em indivíduos saudáveis. Neste trabalho, os autores verificaram uma redução não só nos valores absolutos alcançados, mas também no aumento da pressão arterial sistólica durante o exercício. Esta redução foi na ordem de 12 mmHg. No presente estudo, as reduções obtidas no incremento da pressão arterial sistólica na 1ª série dos exercícios nas diferentes intensidades foi 16, 16 e 15 mmHg, respectivamente, em 100, 80 e 40% de 1RM. A menor massa muscular envolvida no estudo de LEWIS et al. (1983), levando a um menor aumento da pressão arterial sistólica (LEWIS et al., 1985; MACDOUGALL et al., 1985; MITCHELL et al., 1980; SEALS et al., 1983), pode explicar o menor efeito do  $\beta$ -bloqueio na redução do incremento da pressão arterial sistólica no seu estudo. É interessante observar, no entanto, que os 2 estudos convergem no sentido de mostrar que o  $\beta$ -bloqueio pode

diminuir não só os valores absolutos, mas também o incremento da pressão arterial durante o exercício resistido dinâmico. No presente estudo, o uso de atenolol reduziu em 30% o aumento da pressão arterial sistólica em 100% de 1RM, em 19% no exercício em 80% de 1RM e em 18% no exercício em 40% de 1RM.

O aumento da pressão arterial sistólica durante a execução do exercício resistido se deve, principalmente, ao aumento da frequência cardíaca provocado pelo aumento da atividade nervosa simpática para o coração (ROWELL & O'LEARY, 1990; SEALS, CHASE & TAYLOR, 1988). De fato, o menor aumento da pressão arterial sistólica provocado pelo uso do atenolol durante a execução da 1ª série do exercício em 100 e 80% de 1RM, se acompanhou de menor aumento da frequência cardíaca nestes exercícios. A redução do aumento da frequência cardíaca foi, respectivamente, de 26 e 15%. Estes resultados fortalecem o envolvimento do coração, através do aumento da frequência cardíaca, como responsável por parte do aumento da pressão arterial sistólica durante o exercício resistido de intensidade mais elevada.

A diferença de 4% entre a atenuação provocada pelo  $\beta$ -bloqueador no incremento da pressão arterial sistólica e da frequência cardíaca durante os exercícios em 100 e 80% de 1RM (30 vs. 26% e 19 vs. 15%, respectivamente), pode se dever a outros efeitos do  $\beta$ -bloqueio adrenérgico, como sua ação sobre a contratilidade cardíaca. Neste sentido, CLARK (1982) verificou em cães, que o uso de atenolol diminuiu em 38% o débito cardíaco e em 57% a contratilidade miocárdica. Em nosso estudo, não foram avaliados nem o débito cardíaco, nem a contratilidade miocárdica, porém um dos mecanismos para redução da pressão arterial sem interferência no incremento da frequência cardíaca pode se dever à diminuição do inotropismo cardíaco, ou seja, da contratilidade miocárdica, o que poderia diminuir o volume sistólico, conseqüentemente o débito cardíaco e, assim, acarretar na diminuição da pressão arterial sistólica.

Interessantemente, observando-se as porcentagens expostas anteriormente, a influência do  $\beta$ -bloqueador parece ser maior no exercício em 100% de 1RM do que em 80 e 40% de 1RM (afeta 30% do aumento em 100% de 1RM enquanto que atenua em 19 e 18% este aumento em 80 e 40% de 1RM). Da mesma forma, embora o atenolol tenha diminuído a resposta da

pressão arterial sistólica e da frequência cardíaca na série 1 do exercício em 80 e 40% de 1RM, o medicamento não afetou o aumento nas séries 2 e 3 do exercício em 80% e na série 3 do exercício em 40% de 1RM. Analisando-se em conjunto estes comportamentos, é possível sugerir que quando o exercício resistido se prolonga mais em uma série com mais repetições (100 vs. 80 e 40% de 1RM) ou em múltiplas séries (S1 vs. S2 e S3), o componente isométrico do exercício vai se acentuando e os componentes hemodinâmicos periféricos começam a ganhar importância. Em outras palavras, durante o exercício mais prolongado é possível que a manutenção da contração muscular ao redor dos vasos, promova maior acúmulo de metabólitos e, conseqüentemente, maior aumento da atividade nervosa simpática periférica e da resistência vascular total, o que pode contribuir de forma mais efetiva para o aumento da pressão arterial sistólica durante o exercício resistido. De fato, SEALS, CHASE e TAYLOR (1988) verificaram que a atividade nervosa simpática e a resistência vascular periférica aumentavam gradativamente ao longo do tempo durante a manutenção de uma contração isométrica. Dessa forma, esta maior importância do componente hipertensor periférico com o aumento do tempo em exercício pode explicar o menor efeito hipotensor do atenolol (que age, principalmente, no débito cardíaco) nos exercícios com menor intensidade e maior número de repetições. Este mesmo raciocínio também pode explicar a ausência de efeito do atenolol em diminuir o aumento da pressão arterial sistólica na 2ª ou 3ª séries dos exercícios em 80 e 40% de 1RM.

Com base na hipótese levantada no parágrafo anterior, é possível supor que outros medicamentos anti-hipertensivos, que possuam maior efeito hipotensor sobre mecanismos periféricos (bloqueadores de canais de cálcio diidropiridínicos, bloqueadores do receptor AT<sub>1</sub> da angiotensina II, inibidores da enzima conversora de angiotensina II e/ou vasodilatadores diretos) possam exercer um papel mais importante na diminuição do incremento da pressão arterial quando o exercício resistido for feito com múltiplas séries. Além disso, é possível que se estes medicamentos forem somados ao  $\beta$ -bloqueador, o efeito hipotensor resultante seja ainda maior. Estas 2 hipóteses ainda precisam ser investigadas.



### ***Efeito do $\beta$ -bloqueio adrenérgico na resposta da pressão arterial diastólica***

De maneira semelhante à pressão arterial sistólica, o uso do atenolol também reduziu os valores absolutos e o incremento da pressão arterial diastólica durante o exercício resistido em 100% de 1RM, mas diferentemente da pressão arterial sistólica, o  $\beta$ -bloqueador não alterou o comportamento da pressão arterial diastólica nos exercícios em 80 e 40% de 1RM.

Classicamente, atribui-se o aumento da pressão arterial diastólica durante o exercício resistido dinâmico ao aumento da resistência vascular periférica promovido pelo aumento da atividade nervosa simpática, que resulta da estimulação dos metabo e mecanorreceptores periféricos (ROWELL & O'LEARY, 1990). Assim, durante este tipo de exercício, a compressão muscular exercida intermitentemente sobre os vasos sanguíneos musculares leva ao acúmulo de metabólitos, que estimula os metaborreceptores musculares. Além disso, o movimento articular deste exercício estimula os mecanorreceptores muscular e articular (ROWELL & O'LEARY, 1990). Com base nesta explicação, o uso de  $\beta$ -bloqueadores seletivos para o receptor  $\beta_1$ -adrenérgico deveria apresentar pouca ou nenhuma influência na resposta da pressão arterial diastólica frente ao exercício resistido dinâmico (LEWIS et al., 1983; ORLANDI & FOGARI, 1983; PORSTI et al., 1990; WU et al., 1989). Dessa forma, esta explicação está de acordo com o observado nos exercícios em 80 e 40% de 1RM, nos quais o tempo mais prolongado de execução do exercício deve possibilitar que os mecanismos periféricos expostos se manifestem em sua plenitude, determinando totalmente o aumento da pressão arterial diastólica e, conseqüentemente, explicando a ausência de efeito do atenolol.

No entanto, no exercício em 100% de 1RM, houve redução tanto nos valores absolutos quanto na resposta da pressão arterial diastólica durante o exercício. Uma possível explicação para isto é o fato do  $\beta$ -bloqueio adrenérgico diminuir a liberação de noradrenalina na fenda pré-sináptica. Esta hipótese pode ser levantada pelo fato de que, apesar do atenolol ser um  $\beta$ -bloqueador seletivo para os receptores  $\beta_1$ -adrenérgicos, ele também apresenta uma pequena, porém considerável afinidade com os receptores  $\beta_2$ -adrenérgicos ( $1,6 \cdot 10^{-6} \pm 0,2M$ ) (CLARK, 1982). Assim, ao se ligar aos receptores  $\beta_2$ -

adrenérgicos pré-sinápticos, ele poderia provocar redução da liberação de noradrenalina no terminal nervoso e, conseqüentemente, redução da estimulação  $\alpha$ -adrenérgica dos vasos sanguíneos, reduzindo assim o aumento da resistência vascular periférica e, conseqüentemente, da pressão arterial diastólica. Outra possível explicação para isso é que como no exercício resistido dinâmico em 100% de 1RM somente um movimento é realizado, não há tempo suficiente para aumentar o tônus simpático periférico de maneira a sobrepujar a ação do medicamento (FLECK & DEAN, 1987; SEALS, CHASE & TAYLOR, 1988).

### ***Implicações clínicas***

Considerando-se que um importante risco cardiovascular para o indivíduo hipertenso é a ocorrência de um pico de pressão arterial, que pode levar ao rompimento de aneurismas pré-existentes (HAYKOWSKY, FINDLAY & IGNASZEWSKI, 1996; MATSUDA et al., 2007; VERMEER, RINKEL & ALGRA, 1997), fica claro que a redução dos valores absolutos máximos atingidos pela pressão arterial sistólica durante o exercício resistido com o uso do atenolol, o que ocorreu nas 3 intensidades do exercício e em todas as séries analisadas, já reflete uma proteção cardiovascular importante. No entanto, o fato do atenolol ter reduzido não somente os valores máximos, mas também o aumento da pressão arterial sistólica durante a 1ª série deste exercício nas 3 intensidades, demonstra que, nesta situação, o efeito protetor é ainda maior.

Dessa forma, o uso do  $\beta$ -bloqueador promove uma proteção cardiovascular importante para o paciente hipertenso não só durante o repouso, mas também durante a execução do exercício resistido. No nosso cotidiano, algumas das atividades que realizamos, como carregar sacolas, levantar e abaixar objetos, mover móveis, entre outras, apresentam características semelhantes às do exercício resistido. Dessa forma, os resultados obtidos neste estudo sugerem que o uso de atenolol promoveria uma proteção cardiovascular durante a execução deste tipo de atividade diária.

Outro aspecto importante é o fato da atenuação do aumento da pressão arterial sistólica com o uso do atenolol se perder na 2ª ou 3ª séries do exercício resistido, o que reforça a recomendação de que este tipo de exercício

seja prescrito em uma única série para indivíduos hipertensos (ARMSTRONG et al., 2006a; WILLIAMS et al., 2007).

### ***Outros efeitos do $\beta$ -bloqueio adrenérgico***

Tem sido sugerido que o uso dos  $\beta$ -bloqueadores pode prejudicar o desempenho muscular. Esta influência se daria pelo fato deste medicamento poder interferir na excitabilidade muscular e/ou potencializar o aparecimento precoce da fadiga muscular (MCKELVIE, JONES & HEIGENHAUSER, 1991; UNSWORTH, HICKS & MCKELVIE, 1998). Nesse sentido, sugere-se que o  $\beta$ -bloqueio poderia diminuir a estimulação adrenérgica, que aumenta o aporte muscular de glicose por aumentar a produção hepática de glicose e/ou a captação da glicose pelo tecido muscular (HOWLETT, GALBO, LORENTSEN, BERGERON, ZIMMERMAN-BELSING, BULOW, FELDT-RASMUSSEN & KJAER, 1999; HOWLETT, WATT, HARGREAVES & FEBBRAIO, 2003; SIGAL, PURDON, BILINSKI, VRANIC, HALTER & MARLISS, 1994). Além disso, o bloqueio  $\beta$ -adrenérgico diminui a produção de ácidos graxos livres e glicerol, o que poderia diminuir o desempenho durante o exercício prolongado (HOWLETT et al., 2003; SHEPHERD & BAH, 1988). O  $\beta$ -bloqueio adrenérgico também poderia levar à fadiga precoce por aumentar a concentração de  $K^+$  plasmático, via inibição da bomba  $Na^+-K^+$  ATPase, e por impedir as subunidades  $\beta$  e  $\gamma$  da proteína G de abrirem canais de  $K^+$  (BARROS, OKOSHI & CICOONA, 1999; MCKELVIE, JONES & HEIGENHAUSER, 1991; SHEPHERD & BAH, 1988). Outra via de prejuízo do desempenho com o  $\beta$ -bloqueio pode ser a redução do aporte sanguíneo para o músculo pela diminuição do débito cardíaco conseqüente à redução da frequência cardíaca (CLARK, 1982; TAYLOR, 1983; TAYLOR, SILKE, LEE & HILAL, 1982). Todas estas hipóteses, no entanto, não estão comprovadas e existem estudos (COOPER, STOKES, EDWARDS & STARK, 1988; CUPIDO, HICKS, MCKELVIE, SALE & MCCOMAS, 1994; DERMAN, DUNBAR, HAUS, LAMBERT & NOAKES, 1993; KAISER, 1984; MCKELVIE, JONES & HEIGENHAUSER, 1991; UNSWORTH, HICKS & MCKELVIE, 1998) que se contrapõem a elas, sendo este um campo aberto a novas investigações.

### ***Desempenho muscular***

No presente estudo, a força muscular não se alterou com o uso do atenolol. A ausência de prejuízo na função muscular pode ser explicada pelo fato do atenolol ser um bloqueador  $\beta_1$ -adrenérgico seletivo (HOFFMAN, 2006; KAPLAN & OPIE, 2005) e as alterações metabólicas expostas anteriormente serem, basicamente, resultantes da estimulação  $\beta_2$ -adrenérgica (MOUNIER, CAVALIE, LAC & CLOTTE, 2007). Além disso, como o exercício resistido realizado foi de curta duração, a energia para sua realização vem, basicamente, da via anaeróbia de produção de energia (HOWLEY, 2001), de modo que as possíveis alterações do aporte de oxigênio promovidas pelo  $\beta$ -bloqueio adrenérgico não devem influenciar o desempenho anaeróbio.

É interessante observar que, surpreendentemente, no exercício de baixa intensidade (40% de 1RM) houve um pequeno, mas significativo aumento no número de repetições máximas realizadas no exercício com o uso do atenolol comparado ao placebo. Este aumento pode ter ocorrido pelo fato do desenho experimental do estudo prever a avaliação inicial com o placebo e posterior com o atenolol. Assim, na avaliação com o atenolol, os indivíduos já estavam mais acostumados com a tarefa e com o ambiente do experimento, o que pode ter favorecido uma pequena melhora do desempenho físico (DIAS, CYRINO, SALVADOR, CALDEIRA, NAKAMURA, PAPST, BRUNA & GURJÃO, 2005; PLOUTZ-SNYDER & GIAMIS, 2001). No entanto, esta melhora não foi observada entre as séries do exercício em 80% de 1RM, embora o atenolol também tenha sido testado na segunda fase do estudo. Além disso, o fato da ordem dos protocolos de exercícios de diferentes intensidades ter sido estabelecida aleatoriamente e de haver sessões de familiarização com o exercício, deveria ter minimizado a possível influência da adaptação ao ambiente e à tarefa.

É fundamental ressaltar, no entanto, que apesar do aumento do número de repetições do exercício em 40% de 1RM com o uso do atenolol, os valores da pressão arterial sistólica estavam mais baixos e o incremento desta pressão na 1ª série foi menor com o uso do atenolol, de modo que este pequeno aumento no desempenho não mascarou os efeitos cardioprotetores do atenolol, não afetando a resposta ao objetivo do estudo.

### **Desempenho aeróbico**

Além do exercício resistido dinâmico, nosso estudo também permitiu analisar o efeito do atenolol nas respostas do consumo de oxigênio, da pressão arterial e frequência cardíaca ao exercício aeróbico progressivo, ou seja, durante o teste ergoespirométrico máximo. Pelo nosso conhecimento, essa é a primeira investigação a fazer esta análise, avaliando o comportamento nos limiares ventilatórios.

Alguns autores sugerem que o uso de  $\beta$ -bloqueadores poderia prejudicar o desempenho frente ao exercício aeróbico, reduzindo o consumo submáximo e máximo de oxigênio, porém os dados encontrados na literatura ainda são controversos. Assim, embora alguns estudos (ANDERSON, WILMORE, JOYNER, FREUND, HARTZELL, TODD & EWY, 1985; PEARSON, BANKS & PATRICK, 1979; PREDEL et al., 2001; TESCH & KAISER, 1983; VANHEES, FAGARD & AMERY, 1988) tenham demonstrado queda do consumo de oxigênio submáximo com o uso de  $\beta$ -bloqueadores, outros (FRANZ, LOHMANN & KOCH, 1985; WILMORE, FREUND, JOYNER, HETRICK, HARTZELL, STROTHER, EWY & FARIS, 1985) não observaram nenhuma alteração. Similarmente, alguns estudos (GORDON et al., 1987; MACFARLANE, HUGHSON, GREEN, WALTERS & RANNEY, 1983; PREDEL et al., 2001; TESCH & KAISER, 1983; VANHEES, FAGARD & AMERY, 1988) verificaram queda do consumo máximo de oxigênio, enquanto que outros (REYBROUCK, AMERY & BILLIET, 1977; WILMORE et al., 1985) não observaram alterações significantes.

No presente estudo, não houve efeito significativo do uso do atenolol no consumo de oxigênio avaliado no exercício submáximo de mesma intensidade relativa (limiares ventilatórios) nem no pico do exercício, sugerindo que, nas condições avaliadas neste estudo, o uso do atenolol não prejudica nem a capacidade nem a potência aeróbicas de indivíduos hipertensos. Uma hipótese para explicar esta resposta pode ser o possível efeito do atenolol sobre os receptores  $\beta_2$ -adrenérgicos pré-sinápticos, reduzindo a liberação de noradrenalina e, portanto, acarretando em menor vasoconstrição periférica, o que permitiria um maior aporte de oxigênio para musculatura ativa, aumentando a diferença artério-venosa, o que compensaria a redução do

débito cardíaco, permitindo a manutenção do consumo de oxigênio. Porém, estes mecanismos não foram investigados neste estudo.

Da mesma forma que o consumo de oxigênio, o incremento da frequência cardíaca e da pressão arterial sistólica também não se alteraram durante o exercício, porém os valores absolutos destas variáveis, em todos os momentos do teste, foram menores com o  $\beta$ -bloqueio adrenérgico. Dessa forma, estes resultados sugerem que o uso do  $\beta$ -bloqueador também promove uma proteção cardiovascular durante as atividades aeróbicas cotidianas.

Considerando-se o efeito do atenolol abrandando os valores da frequência cardíaca e da pressão arterial em repouso, exercício resistido e exercício aeróbico, é possível dizer que o uso do  $\beta$ -bloqueador seja capaz de promover uma proteção cardiovascular em diferentes situações cotidianas, reduzindo o risco global do paciente hipertenso.

### ***Limitações do estudo***

Diversos fatores podem influenciar os efeitos dos  $\beta$ -bloqueadores nas respostas cardiovasculares ao exercício resistido. Entre eles, destaca-se: a especificidade do medicamento, a dose empregada, o modo de administração, a duração do tratamento, o tempo entre a última dose e o exercício, o tipo de exercício e o protocolo de exercício utilizado.

No presente estudo, estes fatores foram fixados, de modo que todos os indivíduos utilizaram o mesmo  $\beta$ -bloqueador (atenolol), que possui alta afinidade com os receptores  $\beta_1$ -adrenérgicos ( $1,1 \cdot 10^{-7} \pm 0,8M$ ) (CLARK, 1982), sendo administrados de maneira oral, com duração média de  $64 \pm 5$  dias de tratamento. A dose do medicamento foi idêntica em 9 dos 10 indivíduos (25mg – 2x/dia) e apenas 1 sujeito precisou do aumento da dose (50mg – 2x/dia) na 4ª semana de tratamento. O atenolol diminui o fluxo sanguíneo muscular durante o exercício a partir da 2ª hora após sua administração e esta diminuição aumenta significativamente após 6 horas (SMITH & WARREN, 1982), o que poderia interferir na resposta hemodinâmica observada no nosso estudo. No entanto, apesar do tempo decorrido entre a última dose ingerida e o início do protocolo experimental não ter sido avaliado de maneira direta, todos os pacientes foram instruídos a tomar seus medicamentos no período da manhã, durante o jejum. Assim, como todos os experimentos foram

realizados à tarde, por volta das 15 horas, houve um intervalo de no mínimo 7 horas entre a última administração e o experimento. Como o atenolol possui uma meia-vida plasmática de  $6,1 \pm 2,0$  horas e um pico de ação de  $3,3 \pm 1,3$  horas (THUMMEL, SHEN, ISOHERRANEN & SMITH, 2006), é possível afirmar que os indivíduos participaram da sessão experimental fora do pico de ação do medicamento e com pelo menos 50% do mesmo depurado. Dessa forma, os resultados obtidos neste estudo se aplicam diretamente às condições de medicação expostas acima, porém como os medicamentos são desenvolvidos para manter uma eficácia relativa por 24 horas (MORGAN & ANDERSON, 2003), dificilmente os resultados seriam expressivamente diferentes se os parâmetros de dose e tempo entre a administração e experimento fossem mudados.

O presente estudo utilizou uma ordem fixa de administração dos medicamentos, primeiro o placebo e posteriormente o atenolol, o que poderia interferir nos resultados encontrados. Esta estratégia foi adotada por questões éticas, para que os indivíduos não fossem submetidos a um procedimento de punção arterial desnecessário. Como dito, os experimentos só poderiam ser conduzidos nos indivíduos que conseguissem manter as pressões arteriais sistólica/diastólica entre 140/90 e 160/105 mmHg sob a terapêutica de placebo. Assim, se a ordem fosse aleatória poderia haver indivíduos que fariam o primeiro experimento com o atenolol e não poderiam realizá-lo com placebo, por apresentar pressão arterial muito alta ou muito baixa para o estudo. De fato, é interessante observar que 14% ( $n = 4$ ) dos voluntários recrutados para a presente pesquisa e que estavam em uso de medicação anti-hipertensiva, normalizaram sua pressão arterial durante o período placebo e, portanto, foram excluídos do estudo. No outro lado, 1 indivíduo recrutado elevou sua pressão arterial sistólica/diastólica acima de 160/105 mmHg com o placebo e também foi excluído do estudo.

Apesar da não aleatorização da ordem dos medicamentos, é importante lembrar que esta ordem era cega para os voluntários, que havia várias sessões de familiarização e que as medidas foram realizadas de forma computadorizada. Todas estas medidas visaram minimizar qualquer possível influência desta ordem.

Vale ressaltar ainda que futuras investigações deverão ser realizadas com o intuito de verificar o efeito de outras classes de medicamentos anti-hipertensivos na resposta da pressão arterial frente aos exercícios resistidos, de modo a não só avaliar o efeito do próprio medicamento, mas também os possíveis mecanismos envolvidos no aumento da pressão arterial nas diferentes intensidades de esforço.

## **7 Conclusões**

Diante do exposto, concluímos que o atenolol foi eficaz em atenuar tanto o valor absoluto quanto a resposta da pressão arterial sistólica durante o exercício resistido de diferentes intensidades em hipertensos sedentários. Dessa forma, o aumento do débito cardíaco deve ser um fator importante no aumento da pressão arterial durante este tipo de exercício.



## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AKASHI, D.; ISSA, F.K.; PEREIRA, A.C.; TANNURI, A.C.; FUCCILOLO, D.Q.; LOBATO, M.L.; GALVAO, T.G.; BENSENOR, I.M.; LOTUFO, P.A. [Antihypertensive treatment. Prescription and cost of drugs. Survey in a tertiary care hospital]. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, v.71, n.1, p.55-7, 1998.

ANDERSON, R.L.; WILMORE, J.H.; JOYNER, M.J.; FREUND, B.J.; HARTZELL, A.A.; TODD, C.A.; EWY, G.A. Effects of cardioselective and nonselective beta-adrenergic blockade on the performance of highly trained runners. The American Journal of Cardiology, v.55, n.10, p.149D-54D, 1985.

ARITA, M.; HASHIZUME, T.; WANAKA, Y.; HANDA, S.; NAKAMURA, C.; FUJIWARA, S.; NISHIO, I. Effects of antihypertensive agents on blood pressure during exercise. Hypertension Research, v.24, n.6, p.671-8, 2001.

ARMSTRONG, L.; BALADY, G.J.; BERRY, M.J.; DAVIS, S.E.; DAVY, B.M.; DAVY, K.P.; FRANKLIN, B.A.; GORDON, N.F.; LEE, I.-M.; MCCONNELL, T.; MYERS, J.N.; PIZZA, F.X.; ROWLAND, T.W.; STEWART, K.; THOMPSON, P.D.; WALLACE, J.P. Exercise Prescription Modifications for Cardiac Patients. In: Whaley, M.H.; Brubaker, P.H.; Otto, R.M. (Ed.). ACSM's Guidelines for Exercise Testing & Prescription. Baltimore: Lippincott, Williams & Wilkins, Inc., 2006a. p.174-204.

\_\_\_\_\_. Other Clinical Conditions Influencing Exercise Prescription. In: Whaley, M.H.; Brubaker, P.H.; Otto, R.M. (Ed.). ACSM's Guidelines for Exercise Testing & Prescription. Baltimore: Lippincott, Williams & Wilkins, Inc., 2006b. p.205-36.

ARTHURS, G.J. Case report: digital ischaemia following radial artery cannulation. Anaesthesia and Intensive Care, v.6, n.1, p.54-5, 1978.

AYRES, J.E. [Prevalence of arterial hypertension in Piracicaba City]. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, v.57, n.1, p.33-6, 1991.

BAKER, J.G. The selectivity of beta-adrenoceptor antagonists at the human beta1, beta2 and beta3 adrenoceptors. British Journal of Pharmacology, v.144, n.3, p.317-22, 2005a.

\_\_\_\_\_. Evidence for a secondary state of the human beta3-adrenoceptor. Molecular Pharmacology, v.68, n.6, p.1645-55, 2005b.

BARBEITO, A.; MARK, J.B. Arterial and central venous pressure monitoring. Anesthesiology Clinics, v.24, n.4, p.717-35, 2006.

BARON, J.F.; CAMUS, C.; CHEMLA, D.; DURANTEAU, R.; GRÈS, B.D.; COUSSAYE, J.E.L.; MALLÉDANT, Y.; MANTZ, J.; MARTIN, C.; MARTY, J.; RAVUSSIN, P.; RIOU, B.; TEBOUL, J.L. [French Society of Anesthesia and Intensive Care. Arterial catheterization and invasive measurement of blood pressure in anesthesia and intensive care in adults]. Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation, v.14, n.5, p.444-53, 1995.

BARROS, R.A.; OKOSHI, M.P.; CICOGNA, A.C. Beta-adrenergic pathway in healthy and hypertrophied hearts. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, v.72, n.5, p.641-56, 1999.

BEDFORD, R.F. Radial arterial function following percutaneous cannulation with 18- and 20-gauge catheters. Anesthesiology, v.47, n.1, p.37-9, 1977.

\_\_\_\_\_. Long-term radial artery cannulation: effects on subsequent vessel function. Critical Care Medicine, v.6, n.1, p.64-7, 1978.

BEVAN, A.T.; HONOUR, A.J.; STOTT, F.H. Direct arterial pressure recording in unrestricted man. British Heart Journal, v.31, n.3, p.387-8, 1969.

BEZUCHA, G.R.; LENSER, M.C.; HANSON, P.G.; NAGLE, F.J. Comparison of hemodynamic responses to static and dynamic exercise. Journal of Applied Physiology, v.53, n.6, p.1589-93, 1982.

BLUMENTHAL, J.A.; MATTHEWS, K.; FREDRIKSON, M.; RIFAI, N.; SCHNIEBOLK, S.; GERMAN, D.; STEEGE, J.; RODIN, J. Effects of exercise training on cardiovascular function and plasma lipid, lipoprotein, and apolipoprotein concentrations in premenopausal and postmenopausal women. Arteriosclerosis and Thrombosis: a Journal of Vascular Biology, v.11, n.4, p.912-7, 1991.

BOSIER, B.; HERMANS, E. Versatility of GPCR recognition by drugs: from biological implications to therapeutic relevance. Trends in Pharmacological Sciences, v.28, n.8, p.438-46, 2007.

BRAITH, R.W.; STEWART, K.J. Resistance exercise training: its role in the prevention of cardiovascular disease. Circulation, v.113, n.22, p.2642-50, 2006.

BREGAGNOLLO, E.A.; CARVALHO, F.C.; BREGAGNOLLO, I.F.; HIRATA, J.S. Aspectos metodológicos relacionados aos sistemas manométricos utilizados em estudos hemodinâmicos. Revista Brasileira de Cardiologia Invasiva, v.15, n.4, p.421-31, 2007.

BRODDE, O.E.; MICHEL, M.C. Adrenergic and muscarinic receptors in the human heart. Pharmacological Reviews, v.51, n.4, p.651-90, 1999.

BRUM, P.C.; ROLIM, N.P.; BACURAU, A.V.; MEDEIROS, A. Neurohumoral activation in heart failure: the role of adrenergic receptors. Anais da Academia Brasileira de Ciências, v.78, n.3, p.485-503, 2006.

BRUSH, J.E., JR.; CANNON, R.O., 3RD; SCHENKE, W.H.; BONOW, R.O.; LEON, M.B.; MARON, B.J.; EPSTEIN, S.E. Angina due to coronary microvascular disease in hypertensive patients without left ventricular hypertrophy. New England Journal of Medicine, v.319, n.20, p.1302-7, 1988.

CARRARETTO, A.R. Propriedades e diferenças entre transdutores de pressão. In: Cavalcanti, I.L.; Cantinho, F.A.F.; Assad, A. (Ed.). Medicina perioperatória.

Rio de Janeiro: Sociedade de Anestesiologia do Estado do Rio de Janeiro, 2006. p.203-06.

CHAKIR, K.; XIANG, Y.; YANG, D.; ZHANG, S.J.; CHENG, H.; KOBILKA, B.K.; XIAO, R.P. The third intracellular loop and the carboxyl terminus of beta2-adrenergic receptor confer spontaneous activity of the receptor. Molecular Pharmacology, v.64, n.5, p.1048-58, 2003.

CHOBANIAN, A.V.; BAKRIS, G.L.; BLACK, H.R.; CUSHMAN, W.C.; GREEN, L.A.; IZZO, J.L., JR.; JONES, D.W.; MATERSON, B.J.; OPARIL, S.; WRIGHT, J.T., JR.; ROCCELLA, E.J. 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.2560-72, 2003.

CLARK, B.J. Beta-adrenoceptor-blocking agents: are pharmacologic differences relevant? American Heart Journal, v.104, n.2 Pt 2, p.334-46, 1982.

CLEROUX, J.; BEAULIEU, M.; KOUAME, N.; LACOURCIERE, Y. Comparative effects of quinapril, atenolol, and verapamil on blood pressure and forearm hemodynamics during handgrip exercise. American Journal of Hypertension, v.7, n.6, p.566-70, 1994.

COCHARD, J.-F. Performance evaluation of european pressure sensors. Intensive Care Unit Management, v.3, p.34-36, 2005.

JOINT NATIONAL COMMITTEE. The sixth report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. Archives of Internal Medicine, v.157, n.21, p.2413-46, 1997.

COMMUNAL, C.; SINGH, K.; SAWYER, D.B.; COLUCCI, W.S. Opposing effects of beta(1)- and beta(2)-adrenergic receptors on cardiac myocyte apoptosis : role of a pertussis toxin-sensitive G protein. Circulation, v.100, n.22, p.2210-2, 1999.

CONONIE, C.C.; GRAVES, J.E.; POLLOCK, M.L.; PHILLIPS, M.I.; SUMNERS, C.; HAGBERG, J.M. Effect of exercise training on blood pressure in 70- to 79-year-old men and women. Medicine & Science in Sports & Exercise, v.23, n.4, p.505-11, 1991.

COOPER, R.G.; STOKES, M.J.; EDWARDS, R.H.; STARK, R.D. Absence of excess peripheral muscle fatigue during beta-adrenoceptor blockade. British Journal of Clinical Pharmacology, v.25, n.4, p.405-15, 1988.

COREA, L.; VALORI, C.; BENTIVOGLIO, M.; VERDECCHIA, P.; BICHISAO, E. Age and responses to isometric exercise in hypertension: possible predictors of the antihypertensive effect of diuretics and beta-blockers. International Journal of Clinical Pharmacology, Therapy and Toxicology, v.23, n.10, p.554-9, 1985.

CORNELISSEN, V.A.; FAGARD, R.H. Effects of endurance training on blood pressure, blood pressure-regulating mechanisms, and cardiovascular risk factors. Hypertension, v.46, n.4, p.667-75, 2005a.

\_\_\_\_\_. Effect of resistance training on resting blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. Journal of Hypertension, v.23, n.2, p.251-9, 2005b.

CUPIDO, C.M.; HICKS, A.L.; MCKELVIE, R.S.; SALE, D.G.; MCCOMAS, A.J. Effect of selective and nonselective beta-blockade on skeletal muscle excitability and fatiguability. Journal of Applied Physiology, v.76, n.6, p.2461-6, 1994.

DAVIS, F.M. Radial artery cannulation: influence of catheter size and material on arterial occlusion. Anaesthesia and Intensive Care, v.6, n.1, p.49-53, 1978.

DE LOLIO, C.A. [Prevalence of arterial hypertension in Araraquara, Brazil]. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, v.55, n.3, p.167-73, 1990.

DERMAN, W.E.; DUNBAR, F.; HAUS, M.; LAMBERT, M.; NOAKES, T.D. Chronic beta-blockade does not influence muscle power output during high-intensity exercise of short-duration. European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology, v.67, n.5, p.415-9, 1993.

DIAS, R.M.R.; CYRINO, E.S.; SALVADOR, E.P.; CALDEIRA, L.F.S.; NAKAMURA, F.Y.; PAPST, R.R.; BRUNA, N.; GURJÃO, A.L.D. Influência do processo de familiarização para avaliação da força muscular em testes de 1-RM. Revista Brasileira de Medicina do Esporte, v.11, n.1, p.34-38, 2005. Original.

DRESLINSKI, G.R.; ARISTIMUNO, G.G.; MESSERLI, F.H.; SUAREZ, D.H.; FROHLICH, E.D. Effects of beta blockade with acebutolol on hypertension, hemodynamics, and fluid volume. Clinical Pharmacology and Therapeutics, v.26, n.5, p.562-5, 1979.

FARIELLO, R.; BONI, E.; ZANINELLI, A.; CORDA, L.; CANTALAMESSA, A.; ALICANDRI, C.; MUIESAN, G. Calcium entry blockade, autonomic activity and exercise performance in essential hypertensive patients. Clinical and Experimental Hypertension Part A: Theory and Practice, v.11 Suppl 1, p.427-34, 1989.

FELTRIN, R. Reprocessamento de equipamentos eletromédicos (EEM): uma abordagem sobre endoscópios e transdutores de pressão sangüínea. 145f. Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2003.

FISHER, M.L.; NUTTER, D.O.; JACOBS, W.; SCHLANT, R.C. Haemodynamic responses to isometric exercise (handgrip) in patients with heart disease. British Heart Journal, v.35, n.4, p.422-32, 1973.

FLECK, S.J.; DEAN, L.S. Resistance-training experience and the pressor response during resistance exercise. Journal of Applied Physiology, v.63, n.1, p.116-20, 1987.

FLECK, S.J.; KRAEMER, W.J. Developing the Individualized Resistance Training Workout. In: Fleck, S.J.; Kraemer, W.J. (Ed.). Designing Resistance Training Programs. Champaign: Human Kinetics, 2004a. p.151-86.

\_\_\_\_\_. Basic Principles of Resistance Training and Exercise Prescription. In: Fleck, S.J.; Kraemer, W.J. (Ed.). Designing Resistance Training Programs. Champaign: Human Kinetics, 2004b. p.3-12.

FORJAZ, C.L.M. Hipotensão pós-exercício: caracterização, fatores de influência e mecanismos. 127f. Tese (Livre-docência) – Escola de Educação Física e Esporte, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2007.

FORJAZ, C.L.M.; TINUCCI, T. A medida da pressão arterial no exercício. Revista Brasileira de Hipertensão arterial, v.7, n.1, p.79 - 87, 2000.

FORJAZ, C.L.M.; REZK, C.C.; JÚNIOR, C.G.C.; TINUCCI, T. Exercícios resistidos e sistema cardiovascular. In: Negrão, C.E.; Barretto, A.C.P. (Ed.). Cardiologia do exercício: do atleta ao cardiopata. Barueri: Manole, 2006. p.272-85.

FRANZ, I.W.; LOHMANN, F.W.; KOCH, G. Oxygen uptake and plasma catecholamines during submaximal and maximal exercise after long-term beta-receptor blockade. International Journal of Sports Medicine, v.6, n.4, p.202-6, 1985.

FREITAS, O.C.; RESENDE DE CARVALHO, F.; MARQUES NEVES, J.; VELUDO, P.K.; SILVA PARREIRA, R.; MARAFIOTTI GONCALVES, R.; ARENALES DE LIMA, S.; BULGARELLI BESTETTI, R. Prevalence of hypertension in the urban population of Catanduva, in the State of Sao Paulo, Brazil. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, v.77, n.1, p.9-21, 2001.

FREZZA, E.E.; MEZGHEBE, H. Indications and complications of arterial catheter use in surgical or medical intensive care units: analysis of 4932 patients. The American Surgeon, v.64, n.2, p.127-31, 1998.

FUCHS, F.D.; MOREIRA, L.B.; MORAES, R.S.; BREDEMEIER, M.; CARDOZO, S.C. [Prevalence of systemic arterial hypertension and associated risk factors in the Porto Alegre metropolitan area. Populational-based study]. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, v.63, n.6, p.473-9, 1994.

FUCHS, S.C.; PETTER, J.G.; ACCORDI, M.C.; ZEN, V.L.; PIZZOL, A.D., JR.; MOREIRA, L.B.; FUCHS, F.D. Establishing the prevalence of hypertension. Influence of sampling criteria. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, v.76, n.6, p.445-52, 2001.

GARDNER, R.M. Direct blood pressure measurement--dynamic response requirements. Anesthesiology, v.54, n.3, p.227-36, 1981.

GAUTHIER, C.; LANGIN, D.; BALLIGAND, J.L. Beta3-adrenoceptors in the cardiovascular system. Trends in Pharmacological Sciences, v.21, n.11, p.426-31, 2000.

GAUTHIER, C.; LEBLAIS, V.; MONIOTTE, S.; LANGIN, D.; BALLIGAND, J.L. The negative inotropic action of catecholamines: role of beta3-adrenoceptors. Canadian Journal of Physiology and Pharmacology, v.78, n.9, p.681-90, 2000.

GOMIDES, R.S.; NERY, S.S.; JÚNIOR, D.M.; TINUCCI, T.; FORJAZ, C.L.M. Pressão arterial durante o exercício resistido de diferentes intensidades em indivíduos hipertensos. Pesquisa em Educação Física, v.6, n.1, p.435-42, 2007.

GORDON, N.F.; VAN RENSBURG, J.P.; VAN DEN HEEVER, D.P.; KALLIATAKIS, N.B.; MYBURGH, D.P. Effect of dual beta-blockade and calcium antagonism on endurance performance. Medicine & Science in Sports & Exercise, v.19, n.1, p.1-6, 1987.



GORDON, T.; KANNEL, W.B. Predisposition to atherosclerosis in the head, heart, and legs. The Framingham study. JAMA, v.221, n.7, p.661-6, 1972.

GRADMAN, A.H.; ALFAYOUMI, F. From left ventricular hypertrophy to congestive heart failure: management of hypertensive heart disease. Progress in Cardiovascular Disease, v.48, n.5, p.326-41, 2006.

GRIFFIN, S.E.; ROBERGS, R.A.; HEYWARD, V.H. Blood pressure measurement during exercise: a review. Medicine & Science in Sports & Exercise, v.29, n.1, p.149-59, 1997.

GROSSMAN, E.; MESSERLI, F.H.; OREN, S.; SORIA, F.; SCHMIEDER, R.E. Disparate cardiovascular response to stress tests during isradipine and fosinopril therapy. The American Journal of Cardiology, v.72, n.7, p.574-9, 1993.

GUYTON, A.C.; HALL, J.E. Dominant Role of the Kidney in Long-Term Regulation of Arterial Pressure and in Hypertension: The Integrated System for Pressure Control. In: Guyton, A.C.; Hall, J.E. (Ed.). Textbook of Medical Physiology. Philadelphia: W. B. Saunders, 2000. p.195-209.

HAGBERG, J.M.; PARK, J.J.; BROWN, M.D. The role of exercise training in the treatment of hypertension: an update. Sports Medicine, v.30, n.3, p.193-206, 2000.

HARDIN, C.D.; RAEYMAEKERS, L.; PAUL, R.J. Comparison of endogenous and exogenous sources of ATP in fueling Ca<sup>2+</sup> uptake in smooth muscle plasma membrane vesicles. The Journal of General Physiology, v.99, n.1, p.21-40, 1992.

HARRIS, K.A.; HOLLY, R.G. Physiological response to circuit weight training in borderline hypertensive subjects. Medicine & Sciences in Sports & Exercise, v.19, n.3, p.246-52, 1987.

HASLAM, D.R.S.; MCCARTNEY, N.; MCKELVIE, R.S.; MACDOUGALL, J.D. Direct Measurements of Arterial Blood Pressure During Formal Weightlifting in Cardiac Patients. Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation, v.8, p.213 - 25, 1988.

HAYKOWSKY, M.J.; FINDLAY, J.M.; IGNASZEWSKI, A.P. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage associated with weight training: three case reports. Clinical Journal of Sport Medicine, v.6, n.1, p.52-5, 1996.

HILL, D.W.; BUTLER, S.D. Haemodynamic responses to weightlifting exercise. Sports Medicine, v.12, n.1, p.1-7, 1991.

HOEL, B.L.; LORENTSEN, E.; LUND-LARSEN, P.G. Haemodynamic responses to sustained hand-grip in patients with hypertension. Acta Medica Scandinavica, v.188, n.6, p.491-5, 1970.

HOFFMAN, B.B. Therapy of Hypertension. In: Brunton, L.L.;Lazo, J.S.;Parker, K.L. (Ed.). Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. United States of America: McGraw-Hill Companies, Inc., 2006. Therapy of Hypertension, p.845-68.

HOWLETT, K.; GALBO, H.; LORENTSEN, J.; BERGERON, R.; ZIMMERMAN-BELSING, T.; BULOW, J.; FELDT-RASMUSSEN, U.; KJAER, M. Effect of adrenaline on glucose kinetics during exercise in adrenalectomised humans. Journal of Physiology, v.519 Pt 3, p.911-21, 1999.

HOWLETT, K.F.; WATT, M.J.; HARGREAVES, M.; FEBBRAIO, M.A. Regulation of glucose kinetics during intense exercise in humans: effects of alpha- and beta-adrenergic blockade. Metabolism, v.52, n.12, p.1615-20, 2003.

HOWLEY, E.T. Type of activity: resistance, aerobic and leisure versus occupational physical activity. Medicine & Science in Sports & Exercise, v.33, n.6 Suppl, p.S364-9.

HUMPHREYS, P.W.; LIND, A.R. The blood flow through active and inactive muscles of the forearm during sustained hand-grip contractions. Journal of Physiology, v.166, p.120-35, 1963.

HUNZIKER, P. Accuracy and dynamic response of disposable pressure transducer-tubing systems. Canadian Journal of Anaesthesia, v.34, n.4, p.409-14, 1987.

ISAKSEN, J.; EGGE, A.; WATERLOO, K.; ROMNER, B.; INGEBRIGTSEN, T. Risk factors for aneurysmal subarachnoid haemorrhage: the Tromso study. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, v.73, n.2, p.185-7, 2002.

JOHNSON, M. The beta-adrenoceptor. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, v.158, n.5 Pt 3, p.S146-53, 1998.

JONES, R.I.; HORNUNG, R.S.; CASHMAN, P.M.; RAFTERY, E.B. Effect of enalapril at rest, during tilt, static and dynamic exercise in systemic hypertension. The American Journal of Cardiology, v.55, n.13 Pt 1, p.1534-8, 1985.

KAISER, P. Physical performance and muscle metabolism during beta-adrenergic blockade in man. Acta Physiologica Scandinavica Supplementum, v.536, p.1-53, 1984.

KALAPOTHARAKOS, V.; SMILIOS, I.; PARLAVATZAS, A.; TOKMAKIDIS, S.P. The effect of moderate resistance strength training and detraining on muscle strength and power in older men. Journal of Geriatric Physical Therapy, v.30, n.3, p.109-13, 2007.

KANNEL, W.B. Blood pressure as a cardiovascular risk factor: prevention and treatment. JAMA, v.275, n.20, p.1571-6, 1996.

KAPITANIAK, B.; GRUCZA, R. Cardiac responses to maximal anisotonic isometric contractions during handgrip and leg extension. European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology, v.71, n.4, p.369-72, 1995.

KAPLAN, N.M. Guidelines for the treatment of hypertension: an American view. Fifth Joint National Committee. Journal of Hypertension Supplement, v.13, n.2, p.S113-7, 1995.

KAPLAN, N.M.; OPIE, L.H. Antihypertensive Drugs. In: Opie, L.H.;Gersh, B.J. (Ed.). Drugs for the Heart. Philadelphia: Elsevier, Inc., 2005. Antihypertensive Drugs, p.184-217.

KELLEY, G.A.; KELLEY, K.S. Progressive resistance exercise and resting blood pressure : A meta-analysis of randomized controlled trials. Hypertension, v.35, n.3, p.838-43, 2000.

KLEINMAN, B.; POWELL, S. Dynamic response of the ROSE damping device. Journal of Clinical Monitoring, v.5, n.2, p.111-5, 1989.

KLEINMAN, B.; GARDNER, R.M.; POWELL, S. Dynamic testing of catheter manometer systems. Anesthesiology, v.73, n.5, p.1058-60, 1990.

KLEINMAN, B.; POWELL, S.; GARDNER, R.M. Equivalence of fast flush and square wave testing of blood pressure monitoring systems. Journal of Clinical Monitoring, v.12, n.2, p.149-54, 1996.

KLEINMAN, B.; FREY, K.; STEVENS, R. The fast flush test--is the clinical comparison equivalent to its in vitro simulation? Journal of Clinical Monitoring and Computing, v.14, n.7-8, p.485-9, 1998.

KLEINMAN, B.; POWELL, S.; KUMAR, P.; GARDNER, R.M. The fast flush test measures the dynamic response of the entire blood pressure monitoring system. Anesthesiology, v.77, n.6, p.1215-20, 1992.

KOBILKA, B.K.; DEUPI, X. Conformational complexity of G-protein-coupled receptors. Trends in Pharmacological Sciences, v.28, n.8, p.397-406, 2007.

KRAEMER, W.J.; FRY, A.C. Strength testing: development and evaluation of methodology. In: Maud, P.J.; Foster, C. (Ed.). Physiological assesement of human fitness. Champaign: Human Kinetics, 1995. p.115-38.

LAMBERT, D.; MARTIN, C.; PERRIN, G.; SAUX, P.; PAPAZIAN, L.; GOUIN, F. [Risk of thrombosis in prolonged catheterization of the radial artery: comparison of 2 types of catheters]. Annales Françaises d' Anesthésie et de Rèanimation, v.9, n.5, p.408-11, 1990.

LAMOTTE, M.; NISSET, G.; VAN DE BORNE, P. The effect of different intensity modalities of resistance training on beat-to-beat blood pressure in cardiac patients. European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation, v.12, n.1, p.12-7, 2005.

LENTINI, A.C.; MCKELVIE, R.S.; MCCARTNEY, N.; TOMLINSON, C.W.; MACDOUGALL, J.D. Left ventricular response in healthy young men during heavy-intensity weight-lifting exercise. Journal of Applied Physiology, v.75, n.6, p.2703-10, 1993.

LEWIS, S.F.; TAYLOR, W.F.; BASTIAN, B.C.; GRAHAM, R.M.; PETTINGER, W.A.; BLOMQUIST, C.G. Haemodynamic responses to static and dynamic handgrip before and after autonomic blockade. Clinical Science (London), v.64, n.6, p.593-9, 1983.

LEWIS, S.F.; SNELL, P.G.; TAYLOR, W.F.; HAMRA, M.; GRAHAM, R.M.; PETTINGER, W.A.; BLOMQUIST, C.G. Role of muscle mass and mode of contraction in circulatory responses to exercise. Journal of Applied Physiology, v.58, n.1, p.146-51, 1985.

LIGHTFOOT, J.T. Can blood pressure be measured during exercise? A review. Sports Medicine, v.12, n.5, p.290-301, 1991.

LIND, A.R.; TAYLOR, S.H.; HUMPHREYS, P.W.; KENNELLY, B.M.; DONALD, K.W. The Circulatory Effects of Sustained Voluntary Muscle Contraction. Clinical Science, v.27, p.229-44, 1964.

LUDBROOK, J.; FARIS, I.B.; IANNOS, J.; JAMIESON, G.G.; RUSSELL, W.J. Lack of effect of isometric handgrip exercise on the responses of the carotid sinus baroreceptor reflex in man. Clinical Science and Molecular Medicine, v.55, n.2, p.189-94, 1978.

LUND-JOHANSEN, P. Hemodynamic effects of verapamil in essential hypertension at rest and during exercise. Acta Medica Scandinavica Supplementum, v.681, p.109-15, 1984.

\_\_\_\_\_. Exercise and antihypertensive therapy. The American Journal of Cardiology, v.59, n.2, p.98A-107A, 1987a.

\_\_\_\_\_. Treatment of essential hypertension today. The role of beta blockers, calcium antagonists, and ACE inhibitors. The Medical Clinics of North America, v.71, n.5, p.947-57, 1987b.

\_\_\_\_\_. Age hemodynamics and exercise in essential hypertension: difference between beta-blockers and dihydropyridine calcium antagonists. Journal of Cardiovascular Pharmacology, v.14 Suppl 10, p.S7-13, 1989.

MACDOUGALL, J.D.; TUXEN, D.; SALE, D.G.; MOROZ, J.R.; SUTTON, J.R. Arterial blood pressure response to heavy resistance exercise. Journal of Applied Physiology, v.58, n.3, p.785-90, 1985.

MACDOUGALL, J.D.; MCKELVIE, R.S.; MOROZ, D.E.; SALE, D.G.; MCCARTNEY, N.; BUICK, F. Factors affecting blood pressure during heavy weight lifting and static contractions. Journal of Applied Physiology, v.73, n.4, p.1590-7, 1992.

MACFARLANE, B.J.; HUGHSON, R.L.; GREEN, H.J.; WALTERS, D.J.; RANNEY, D.A. Effects of oral propranolol and exercise protocol on indices of aerobic function in normal man. Canadian Journal of Physiology and Pharmacology, v.61, n.9, p.1010-6, 1983.

MAJAHALME, S.K.; SMITH, D.E.; COOPER, J.V.; KLINE-ROGERS, E.; MEHTA, R.H.; EAGLE, K.A.; BISOGNANO, J.D. Comparison of patients with acute coronary syndrome with and without systemic hypertension. The American Journal of Cardiology, v.92, n.3, p.258-63, 2003.

MARTIN, C.E.; SHAVER, J.A.; LEON, D.F.; THOMPSON, M.E.; REDDY, P.S.; LEONARD, J.J. Autonomic mechanisms in hemodynamic responses to isometric exercise. Journal of Clinical Investigation, v.54, n.1, p.104-15, 1974.

MATSUDA, M.; WATANABE, K.; SAITO, A.; MATSUMURA, K.; ICHIKAWA, M. Circumstances, activities, and events precipitating aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Journal of Stroke and Cerebrovascular Disease, v.16, n.1, p.25-9, 2007.

MCCARTNEY, N. Acute responses to resistance training and safety. Medicine & Science in Sports & Exercise, v.31, n.1, p.31-7, 1999.

MCCARTNEY, N.; MCKELVIE, R.S.; MARTIN, J.; SALE, D.G.; MACDOUGALL, J.D. Weight-training-induced attenuation of the circulatory response of older males to weight lifting. Journal of Applied Physiology, v.74, n.3, p.1056-60, 1993.

MCINNES, G.T.; FINDLAY, I.N.; MURRAY, G.D.; DARGIE, H.J. Effects of calcium antagonism and beta-blockade on haemodynamic responses to stress. Nephron, v.47 Suppl 1, p.128-31, 1987.

MCKELVIE, R.S.; JONES, N.L.; HEIGENHAUSER, G.J. Factors contributing to increased muscle fatigue with beta-blockers. Canadian Journal of Physiology and Pharmacology, v.69, n.2, p.254-61, 1991.

MILLIGAN, G.; BOND, R.A.; LEE, M. Inverse agonism: pharmacological curiosity or potential therapeutic strategy? Trends in Pharmacological Sciences, v.16, n.1, p.10-3, 1995.

MITCHELL, J.H.; PAYNE, F.C.; SALTIN, B.; SCHIBYE, B. The role of muscle mass in the cardiovascular response to static contractions. Journal of Physiology, v.309, p.45-54, 1980.

MONTAIN, S.J.; JILKA, S.M.; EHSANI, A.A.; HAGBERG, J.M. Altered hemodynamics during exercise in older essential hypertensive subjects. Hypertension, v.12, n.5, p.479-84, 1988.

MORGAN, T.O.; ANDERSON, A. Different drug classes have variable effects on blood pressure depending on the time of day. American Journal of Hypertension, v.16, n.1, p.46-50, 2003.

MOUNIER, R.; CAVALIE, H.; LAC, G.; CLOTTE, E. Molecular impact of clenbuterol and isometric strength training on rat EDL muscles. European Journal of Physiology, v.453, n.4, p.497-507, 2007.

MURPHY, R.J.; GARDINER, P.F.; ROUSSEAU, G.; BOUVIER, M.; BELIVEAU, L. Chronic beta-blockade increases skeletal muscle beta-adrenergic-receptor density and enhances contractile force. Journal of Applied Physiology, v.83, n.2, p.459-65, 1997.

NAGLE, F.J.; NAUGHTON, J.; BALKE, B. Comparisons of direct and indirect blood pressure with pressure-flow dynamics during exercise. Journal of Applied Physiology, v.21, n.1, p.317-20, 1966.

NASCIMENTO, J.H.M.; SANTOS, P.E.B.; CARVALHO, A.C.C.; MASUDA, M.O. Eletrofisiologia do coração. In: Aires, M.M. (Ed.). Fisiologia. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan S.A., v.1, 2008. Eletrofisiologia do coração, p.385-416.



NAZER, M.A.; VAN BREEMEN, C. A role for the sarcoplasmic reticulum in Ca<sup>2+</sup> extrusion from rabbit inferior vena cava smooth muscle. American Journal of Physiology, v.274, n.1 Pt 2, p.H123-31, 1998a.

\_\_\_\_\_. Functional linkage of Na(+)-Ca<sup>2+</sup> exchange and sarcoplasmic reticulum Ca<sup>2+</sup> release mediates Ca<sup>2+</sup> cycling in vascular smooth muscle. Cell Calcium, v.24, n.4, p.275-83, 1998b.

NERY, S.S. Pressão arterial de hipertensos estágio I durante diferentes intensidades de exercício resistido. 65f. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2005.

OLIVER, D.; PFLUGFELDER, P.W.; MCCARTNEY, N.; MCKELVIE, R.S.; SUSKIN, N.; KOSTUK, W.J. Acute cardiovascular responses to leg-press resistance exercise in heart transplant recipients. International Journal of Cardiology, v.81, n.1, p.61-74, 2001.

OMVIK, P.; LUND-JOHANSEN, P. Comparison of the hemodynamic effects of five calcium channel blockers at rest and during exercise in essential hypertension. Annals of Clinical Research, v.20 Suppl 48, p.23-30, 1988.

OMVIK, P.; LUND-JOHANSEN, P.; HAUGLAND, H. Nisoldipine. Central haemodynamics at rest and during exercise in essential hypertension: acute and chronic studies. Journal of Hypertension, v.6, n.2, p.95-103, 1988.

OPIE, L.H.; POOLE-WILSON, P.A.  $\beta$ -Blocking Agents. In: Opie, L.H.;Gersh, B.J. (Ed.). Drugs for the Heart. Philadelphia: Elsevier, Inc., 2005.  $\beta$ -Blocking Agents, p.1-32.

ORLANDI, C.; FOGARI, R. Effect of chronic atenolol therapy on the cardiovascular response to handgrip in hypertensive patients. Clinical Therapeutics, v.5, n.6, p.632-7, 1983.

PADWAL, R.; STRAUS, S.E.; MCALISTER, F.A. Evidence based management of hypertension. Cardiovascular risk factors and their effects on the decision to treat hypertension: evidence based review. British Medical Journal, v.322, n.7292, p.977-80, 2001.

PALATINI, P. Exercise haemodynamics in the normotensive and the hypertensive subject. Clinical Science (London), v.87, n.3, p.275-87, 1994.

PALATINI, P.; MOS, L.; MUNARI, L.; VALLE, F.; DEL TORRE, M.; ROSSI, A.; VAROTTO, L.; MACOR, F.; MARTINA, S.; PESSINA, A.C.; ET AL. Blood pressure changes during heavy-resistance exercise. Journal of Hypertension Supplement, v.7, n.6, p.S72-3, 1989.

PALM, T. Evaluation of peripheral arterial pressure on the thumb following radial artery cannulation. British Journal of Anaesthesia, v.49, n.8, p.819-24, 1977.

PASSARELLI, M.C.; JACOB-FILHO, W.; FIGUERAS, A. Adverse drug reactions in an elderly hospitalised population: inappropriate prescription is a leading cause. Drugs Aging, v.22, n.9, p.767-77, 2005.

PEARSON, S.B.; BANKS, D.C.; PATRICK, J.M. The effect of beta-adrenoceptor blockade on factors affecting exercise tolerance in normal man. British Journal of Clinical Pharmacology, v.8, n.2, p.143-8, 1979.

PESCATELLO, L.S.; FRANKLIN, B.A.; FAGARD, R.; FARQUHAR, W.B.; KELLEY, G.A.; RAY, C.A. American College of Sports Medicine position stand. Exercise and hypertension. Medicine & Science in Sports & Exercise, v.36, n.3, p.533-53, 2004.

PLOUTZ-SNYDER, L.L.; GIAMIS, E.L. Orientation and familiarization to 1RM strength testing in old and young women. Journal of Strength and Conditioning Research, v.15, n.4, p.519-23, 2001.

POLITO, M.D.; FARINATTI, P.T.; LIRA, V.A.; NOBREGA, A.C. Blood pressure assessment during resistance exercise: comparison between auscultation and Finapres. Blood Pressure Monitoring, v.12, n.2, p.81-6, 2007.

POLITO, M.D.; SIMAO, R.; LIRA, V.A.; DA NOBREGA, A.C.; FARINATTI PDE, T. Discontinuous sets of knee extensions induce higher cardiovascular responses in comparison to continuous ones. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, v.90, n.6, p.350-5, 2008.

POLSKA, E.; LUKSCH, A.; SCHERING, J.; FRANK, B.; IMHOF, A.; FUCHSJAGER-MAYRL, G.; WOLZT, M.; SCHMETTERER, L. Propranolol and atropine do not alter choroidal blood flow regulation during isometric exercise in healthy humans. Microvascular Research, v.65, n.1, p.39-44, 2003.

PORSTI, I.; ARVOLA, P.; SAYNAVALAMMI, P.; NURMI, A.K.; METSAKETELA, T.; KOSKENVUO, K.; LAITINEN, L.A.; MANNINEN, V.; VAPAATALO, H. Effects of single doses of quinapril and atenolol on autonomic nervous function and exercise capacity in healthy volunteers. European Journal of Clinical Pharmacology, v.38, n.6, p.541-6, 1990.

PREDEL, H.G.; MAINKA, W.; SCHILLINGS, W.; KNIGGE, H.; MONTIEL, J.; FALLOIS, J.; AGRAWAL, R.; SCHRAMM, T.; GRAF, C.; GIANNETTI, B.M.; BJARNASON-WEHRENS, B.; PRINZ, U.; ROST, R.E. Integrated effects of the vasodilating beta-blocker nebivolol on exercise performance, energy metabolism, cardiovascular and neurohormonal parameters in physically active patients with arterial hypertension. Journal of Human Hypertension, v.15, n.10, p.715-21, 2001.

REGO, R.A.; BERARDO, F.A.; RODRIGUES, S.S.; OLIVEIRA, Z.M.; OLIVERIRA, M.B.; VASCONCELLOS, C.; AVENTURATO, L.V.; MONCAU, J.E.; RAMOS, L.R. [Risk factors for chronic non-communicable diseases: a domiciliary survey in the municipality of Sao Paulo, SP (Brazil). Methodology and preliminary results]. Revista de Saúde Pública, v.24, n.4, p.277-85, 1990.

REYBROUCK, T.; AMERY, A.; BILLIET, L. Hemodynamic response to graded exercise after chronic beta-adrenergic blockade. Journal of Applied Physiology, v.42, n.2, p.133-8, 1977.

ROLIM, N.P.L.; BRUM, P.C. Efeito do treinamento físico aeróbio na hipertensão arterial arterial. Hipertensão arterial, v.8, n.1, p.35 - 37, 2005.

ROWELL, L.B.; O'LEARY, D.S. Reflex control of the circulation during exercise: chemoreflexes and mechanoreflexes. Journal of Applied Physiology, v.69, n.2, p.407-18, 1990.

ROZEC, B.; GAUTHIER, C. beta3-adrenoceptors in the cardiovascular system: putative roles in human pathologies. Pharmacological Therapeutics, v.111, n.3, p.652-73, 2006.

RYAN, A.S.; IVEY, F.M.; HURLBUT, D.E.; MARTEL, G.F.; LEMMER, J.T.; SORKIN, J.D.; METTER, E.J.; FLEG, J.L.; HURLEY, B.F. Regional bone mineral density after resistive training in young and older men and women. Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports, v.14, n.1, p.16-23, 2004.

SALVETTI, A. A centenary of clinical blood pressure measurement: a tribute to Scipione Riva-Rocci. Blood Pressure, v.5, n.6, p.325-6, 1996.

SEALS, D.R.; CHASE, P.B.; TAYLOR, J.A. Autonomic mediation of the pressor responses to isometric exercise in humans. Journal of Applied Physiology, v.64, n.5, p.2190-6, 1988.

SEALS, D.R.; WASHBURN, R.A.; HANSON, P.G.; PAINTER, P.L.; NAGLE, F.J. Increased cardiovascular response to static contraction of larger muscle groups. Journal of Applied Physiology, v.54, n.2, p.434-7, 1983.

SHEPHERD, R.E.; BAH, M.D. Cyclic AMP regulation of fuel metabolism during exercise: regulation of adipose tissue lipolysis during exercise. Medicine & Science in Sports & Exercise, v.20, n.6, p.531-8, 1988.

SIGAL, R.J.; PURDON, C.; BILINSKI, D.; VRANIC, M.; HALTER, J.B.; MARLISS, E.B. Glucoregulation during and after intense exercise: effects of beta-blockade. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, v.78, n.2, p.359-66, 1994.

SKEBERDIS, V.A. Structure and function of beta3-adrenergic receptors. Medicina (Kaunas), v.40, n.5, p.407-13, 2004.

SKEBERDIS, V.A.; GENDVILIENE, V.; ZABLOCKAITE, D.; TREINYS, R.; MACIANSKIENE, R.; BOGDELIS, A.; JUREVICIUS, J.; FISCHMEISTER, R. beta3-adrenergic receptor activation increases human atrial tissue contractility and stimulates the L-type Ca<sup>2+</sup> current. Journal of Clinical Investigation, v.118, n.9, p.3219-27, 2008.

SKINNER, J.S.; MCLELLAN, T.H. The transition from aerobic to anaerobic metabolism. Research Quarterly for Exercise and Sport, v.51, n.1, p.234-48, 1980.

SLOGOFF, S.; KEATS, A.S.; ARLUND, C. On the safety of radial artery cannulation. Anesthesiology, v.59, n.1, p.42-7, 1983.

SMITH, R.S.; WARREN, D.J. Effect of acute oral beta adrenergic blockade on muscle blood flow in man. Cardiovascular Research, v.16, n.4, p.205-8, 1982.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA; SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO ARTERIAL; SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA. ┘ Diretrizes Brasileiras de Hipertensão arterial Arterial. São Paulo: SBC / SBH / SBN, 2006.

STANTON, A.V.; WASAN, B.; CERUTTI, A.; FORD, S.; MARSH, R.; SEVER, P.P.; THOM, S.A.; HUGHES, A.D. Vascular network changes in the retina with age and hypertension. Journal of Hypertension, v.13, n.12 Pt 2, p.1724-8, 1995.

TAYLOR, S.H. Intrinsic sympathomimetic activity: clinical fact or fiction? The American Journal of Cardiology, v.52, n.9, p.16D-26D, 1983.

TAYLOR, S.H.; SILKE, B.; LEE, P.S.; HILAL, A. Haemodynamic dose-response effects of intravenous beta-blocking drugs with different ancillary properties in patients with coronary heart disease. European Heart Journal, v.3, n.6, p.564-9, 1982.

TESCH, P.A.; KAISER, P. Effects of beta-adrenergic blockade on O<sub>2</sub> uptake during submaximal and maximal exercise. Journal of Applied Physiology, v.54, n.4, p.901-5, 1983.

THUMMEL, K.E.; SHEN, D.D.; ISOHERRANEN, N.; SMITH, H.E. Design and Optimization of Dosage Regimens: Pharmacokinetic Data. In: Brunton, L.L.; Lazo, J.S.; Parker, K.L. (Ed.). Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. United States of America: McGraw-Hill Companies, Inc., 2006. p.1787-888.

TURNBULL, F. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. Lancet, v.362, n.9395, p.1527-35, 2003.

UNSWORTH, K.; HICKS, A.; MCKELVIE, R. The effect of beta-blockade on plasma potassium concentrations and muscle excitability following static exercise. European Journal of Physiology, v.436, n.3, p.449-56, 1998.

UNITED STATES DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES: CENTER FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion. Physical activity and health: A report of the surgeon general. Atlanta: USDHHS, 1996. (Report).

VAN HOOFF, R.; MACOR, F.; LIJNEN, P.; STAESSEN, J.; THIJS, L.; VANHEES, L.; FAGARD, R. Effect of strength training on blood pressure

measured in various conditions in sedentary men. International Journal of Sports Medicine, v.17, n.6, p.415-22, 1996.

VANHEES, L.; FAGARD, R.; AMERY, A. Effect of calcium channel blockade and beta-adrenoceptor blockade on short graded and single-level endurance exercises in normal men. European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology, v.58, n.1-2, p.87-91, 1988.

VERMEER, S.E.; RINKEL, G.J.; ALGRA, A. Circadian fluctuations in onset of subarachnoid hemorrhage. New data on aneurysmal and perimesencephalic hemorrhage and a systematic review. Stroke, v.28, n.4, p.805-8, 1997.

WASSERMAN, K.; HANSEN, J.E.; SUE, D.Y.; WHIPP, B.J. Principles of Exercise Testing and Interpretation. Philadelphia: Lea & Febiger. 1987.

WEISS, B.M.; GATTIKER, R.I. Complications during and following radial artery cannulation: a prospective study. Intensive Care Medicine, v.12, n.6, p.424-8, 1986.

WESTCOTT, W.; HOWES, B. Blood pressure response during weight training exercise. National Strength and Conditioning Association Journal, v.5, p.67-71, 1983.

WHELTON, P.K.; HE, J.; APPEL, L.J.; CUTLER, J.A.; HAVAS, S.; KOTCHEN, T.A.; ROCCELLA, E.J.; STOUT, R.; VALLBONA, C.; WINSTON, M.C.; KARIMBAKAS, J. Primary prevention of hypertension: clinical and public health advisory from The National High Blood Pressure Education Program. JAMA, v.288, n.15, p.1882-8, 2002.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Diet, Nutrition and the Prevention of Chronic Disease. Geneva: WHO, 2003. p.160 (Report n°. 916).

WIECEK, E.M.; MCCARTNEY, N.; MCKELVIE, R.S. Comparison of direct and indirect measures of systemic arterial pressure during weightlifting in coronary artery disease. The American Journal of Cardiology, v.66, n.15, p.1065-9, 1990.

WILLIAMS, J.H.; BARNES, W.S. The positive inotropic effect of epinephrine on skeletal muscle: a brief review. Muscle Nerve, v.12, n.12, p.968-75, 1989.

WILLIAMS, M.A.; HASKELL, W.L.; ADES, P.A.; AMSTERDAM, E.A.; BITTNER, V.; FRANKLIN, B.A.; GULANICK, M.; LAING, S.T.; STEWART, K.J. Resistance exercise in individuals with 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, n.5, p.572-84, 2007.

WILMORE, J.H.; FREUND, B.J.; JOYNER, M.J.; HETRICK, G.A.; HARTZELL, A.A.; STROTHER, R.T.; EWY, G.A.; FARIS, W.E. Acute response to submaximal and maximal exercise consequent to beta-adrenergic blockade: implications for the prescription of exercise. The American Journal of Cardiology, v.55, n.10, p.135D-41D, 1985.

WINNICK, J.J.; GAILLARD, T.; SCHUSTER, D.P. Resistance training differentially affects weight loss and glucose metabolism of White and African American patients with type 2 diabetes mellitus. Ethnicity & Disease, v.18, n.2, p.152-6, 2008.

WU, S.C.; OLTRONA, L.; SECCHI, M.B.; MANCARELLA, S.; BETTAZZI, L.; CIVELLI, M.; SANNINO, C.; LOCHE, G.; FOLLI, G. [Comparison of the efficacy of monotherapy with a beta-blocker, a diuretic, and ACE inhibitors in the control of blood pressure during stress]. Minerva Cardioangiologica, v.37, n.7-8, p.323-31, 1989.

XIANG, Y.; KOBILKA, B.K. Myocyte adrenoceptor signaling pathways. Science, v.300, n.5625, p.1530-2, 2003.



ZHU, W.Z.; ZHENG, M.; KOCH, W.J.; LEFKOWITZ, R.J.; KOBILKA, B.K.; XIAO, R.P. Dual modulation of cell survival and cell death by beta(2)-adrenergic signaling in adult mouse cardiac myocytes. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, v.98, n.4, p.1607-12, 2001.