

Tatiane Almeida de Luna

**Efeitos de uma sessão de exercício aeróbio na pressão arterial de repouso,
em resposta a estímulos estressores e em condições ambulatoriais em
pacientes hipertensos com artrite reumatoide**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo
para obtenção do título de Mestre em
Ciências

Programa de Ciências do Sistema
Musculoesquelético

Orientador: Prof. Dr. Tiago Peçanha de
Oliveira

São Paulo

2021

Tatiane Almeida de Luna

**Efeitos de uma sessão de exercício aeróbio na pressão arterial de repouso,
em resposta a estímulos estressores e em condições ambulatoriais em
pacientes hipertensos com artrite reumatoide**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo
para obtenção do título de Mestre em
Ciências

Programa de Ciências do Sistema
Musculoesquelético

Orientador: Prof. Dr. Tiago Peçanha de
Oliveira

São Paulo

2021

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Luna, Tatiane Almeida de
Efeitos de uma sessão de exercício aeróbio na
pressão arterial de repouso, em resposta a estímulos
estressores e em condições ambulatoriais em
pacientes hipertensos com artrite reumatoide /
Tatiane Almeida de Luna. -- São Paulo, 2021.
Dissertação (mestrado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.
Programa de Ciências do Sistema
Musculoesquelético.
Orientador: Tiago Peçanha de Oliveira.

Descritores: 1.Doenças reumáticas 2.Doenças
cardiovasculares 3.Fatores de risco de doenças
cardíacas 4.Exercício físico 5.Hipotensão pós-exercício

USP/FM/DBD-401/21

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

Nome: LUNA, Tatiane Almeida de

Título: Efeitos de uma sessão de exercício aeróbio na pressão arterial de repouso, em resposta a estímulos estressores e em condições ambulatoriais em pacientes hipertensos com artrite reumatoide.

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências

Aprovado em:

Banca examinadora

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Prof. Dr. Tiago Peçanha, por toda dedicação e competência, pela confiança, pelo incentivo, pelos inúmeros ensinamentos e oportunidades concedidas que me fizeram evoluir diariamente, pelas inestimáveis contribuições para a minha formação e pela parceria durante todo o curso.

À Janice e Ana Paula por todo o auxílio e paciência na prestação de serviços e ajuda no Laboratório de Avaliação e Condicionamento em Reumatologia (LACRE) e pela amizade. Aos pesquisadores do LACRE que sempre estiveram dispostos a me ajudar, em especial ao Tiago Peçanha, Kamila Meireles, Bruna Mazzolani, Fabiana Infante Smaira, Amanda Iraha, Dayane Pereira, Maria Eugênia Araujo, Milla Amarante, Rodrigo Kantovitz, Rafael Misse, Alexandre Santos, Carlos Merege, Sofia Sieczkowska, e ao Diego Rezende, meu parceiro de coleta durante todo o curso, muito obrigado.

Às funcionárias da secretaria do setor de Reumatologia, Claudia, Mayra, Tânia e Marta. Ao Ambulatório de Reumatologia, em especial a Dra. Ana Cristina de Medeiros Ribeiro por toda contribuição e suporte. Estendo também os agradecimentos aos coordenadores do LACRE, Bruno Gualano, Hamilton Roschel, e as médicas contribuintes do laboratório, Dra. Fernanda Rodrigues Lima e a Dra. Ana Lúcia de Sá Pinto, pela disponibilidade, paciência, por toda ajuda e contribuição oferecida.

Por fim, meus agradecimentos aos meus pais, Vanderlis e Eduardo Luna, por me ensinarem a importância da resiliência, da persistência, e de fazer com amor e dedicação tudo que se acredita e se escolhe fazer, pelo apoio em todas minhas decisões e companheirismo no caminho trilhado até aqui. Aos meus irmãos, Guilherme e Willian, pela parceria em dividir a vida, apoio e diversão. A minha avó Nair, que sempre me incentivou, me deu apoio e suporte ao longo de todo processo acadêmico, e me inspirou com toda sua força até seu último dia de vida. Muito obrigada.

RESUMO

LUNA, T. A. *Efeitos de uma sessão de exercício aeróbio na pressão arterial de repouso, em resposta a estímulos estressores e em condições ambulatoriais em pacientes hipertensos com artrite reumatoide*. 2021. [dissertação]. (Mestrado em Ciências do Sistema Musculoesquelético – Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, 2021).

A artrite reumatoide (AR) é uma doença inflamatória, caracterizada pela presença de dor articular e incapacidade funcional. Pacientes com AR apresentam alta prevalência de hipertensão arterial (HAS) e um alterado controle da pressão arterial (PA), o que pode contribuir para o alto risco cardiovascular nesta doença. Uma única sessão de exercício aeróbio pode promover redução da PA, que pode ocorrer em repouso, em resposta ao estresse e em condições ambulatoriais. No entanto, isto ainda não foi investigado em pacientes com AR. O objetivo do presente estudo foi avaliar os efeitos de uma sessão de exercício aeróbio na PA de repouso, em resposta a estímulos estressores, e em condições ambulatoriais em mulheres com AR e HAS. Para isto, 20 mulheres com AR e HAS (53 ± 10 anos) realizaram duas sessões experimentais compostas de um protocolo de 30 min de exercício físico em esteira ergométrica ($50\% \text{VO}_2\text{max}$) ou sessão controle (sem exercício). Antes e após as intervenções, foram realizadas medidas de PA em repouso e em resposta ao teste de estresse mental (TEM), teste pressórico ao frio (TPF) e ao exercício de preensão manual (EPM). Ao final das sessões, as voluntárias foram instrumentadas com um monitor ambulatorial de PA para o registro da PA de 24 horas. Verificou-se que o exercício promoveu redução da PA sistólica (PAS) de repouso (efeito do exercício= $\uparrow 2 \pm 7$ mmHg; efeito do controle= $\uparrow 7 \pm 9$ mmHg; efeito líquido= $\downarrow 5 \pm 9$ mmHg; $p < 0.05$) e da resposta da PAS ao TEM (efeito do exercício= $\downarrow 6 \pm 10$ mmHg; efeito do controle= $\uparrow 0 \pm 8$ mmHg; efeito líquido= $\downarrow 7 \pm 14$ mmHg; $p < 0.05$), e da resposta da PAS ao TPF (efeito do exercício= $\downarrow 1 \pm 8$ mmHg; efeito do controle= $\uparrow 4 \pm 10$ mmHg; efeito líquido= $\downarrow 5 \pm 11$ mmHg; $p < 0.05$). Não houve diferenças entre as sessões na PA diastólica (PAD) de repouso, tampouco na resposta da PAS e PAD aos demais testes, e na PA de 24 horas. Conclui-se que uma sessão de exercício aeróbio reduz a PAS de repouso e em resposta a estímulos estressores em mulheres com AR e HAS. Esses resultados dão suporte ao exercício como estratégia para o controle da pressão arterial e manejo cardiovascular em mulheres hipertensas com AR.

Descritores: Doenças reumáticas; Doenças cardiovasculares; Fatores de risco de doenças cardíacas; Exercício físico; Hipotensão pós-exercício.

LUNA, T. A. *Effects of a single session of aerobic exercise on blood pressure at rest, in response to stressful stimuli and in ambulatory conditions in hypertensive patients with rheumatoid arthritis*. 2021. [dissertation]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2021

Rheumatoid arthritis (RA) is an inflammatory disease characterized by joint pain and functional incapacity. Patients with RA present increased prevalence of hypertension (HT) and impaired blood pressure (BP) control, which may contribute to their high cardiovascular risk. A single session of aerobic exercise may reduce BP in resting conditions and reduce BP responses to stressful stimuli and in ambulatory conditions. However, little is known about the acute effects of exercise on BP in RA patients. The objective of this study was to assess the effects of a single session of aerobic exercise on resting BP, on BP responses to stressful stimuli, and on 24-h BP in women with RA and HT. Twenty women with RA and HT (53 ± 10 years) undertook two sessions of 30-min treadmill exercise ($50\% \text{VO}_{2\text{max}}$) or control (no exercise). Before and after the interventions, BP was measured at rest, and in response to the Stroop-Color Word Test (SCWT), the Cold Pressor Test (CPT), and handgrip exercise (HE). After the sessions, participants were instrumented with an ambulatory BP monitor for the assessment of 24-h BP. It was verified that a single session of exercise reduced resting systolic BP (SBP) (exercise effect= $\uparrow 2 \pm 7$ mmHg; control effect= $\uparrow 7 \pm 9$ mmHg; net effect = $\downarrow 5 \pm 9$ mmHg; $p < 0.05$), and reduced SBP response to the SCWT (exercise effect= $\downarrow 6 \pm 10$ mmHg; control effect= $\uparrow 0 \pm 8$ mmHg; net effect= $\downarrow 7 \pm 14$ mmHg; $p < 0.05$), and to the CPT (exercise effect= $\downarrow 1 \pm 8$ mmHg; control effect= $\uparrow 4 \pm 10$ mmHg; net effect= $\downarrow 5 \pm 11$ mmHg; $p < 0.05$). There were no differences between sessions on resting diastolic BP (DBP) or on SBP or DBP responses to the remaining tests and on 24-SBP and 24-DBP. It is concluded that a single session of aerobic exercise reduces resting SBP and SBP responses to stressful stimuli in women with RA and HT. These results support the exercise as a strategy for controlling BP and managing cardiovascular risk in hypertensive women with RA.

Descriptors: Rheumatic diseases; Cardiovascular diseases; Risk factors for heart disease; Physical exercise; Post-exercise hypotension.

LISTA DE ABREVIACOES

ACR: American College of Rheumatology
AINE: Anti-inflamatorios no esteroidais
AR: Artrite reumatoide
BRA: Bloqueadores dos receptores de angiotensina II
CFS: Chalder Fatigue Scale
CO2: Dioxido de carbono
CPK: Creatinafosfoquinase
DAS e DAS28: Disease Activity Score
DC: Dbito cardíaco
DHL: Desidrogenase lctica
DMARDs: Drogas antirreumaticas modificadoras da doença
EULAR: European League Against Rheumatism
EVA: Escala visual analógica de dor
FC: Frequência cardíaca
FSS: Fatigue Severity Scale
HAQ: Health Assessment Questionnaire
HAS: Hipertensão arterial sistmica
HDL: High-density lipoprotein
HPE: Hipotensão ps-exercício
IECA: Inibidores da enzima conversora de angiotensina
IMC: ndice de massa corporal
LACRE: Laboratório de Avaliao e Condicionamento em Reumatologia
LDL: Low-density lipoprotein
MAPA: Monitor ambulatorial de pressão arterial
O2: Oxignio
PA: Pressão arterial
PAD: Pressão arterial diastólica
PAS: Pressão arterial sistólica
PCR: Proteína C reativa
PETO2: Pressão parcial de O2
RVP: Resistência vascular periférica

SF-36: Short Form Healthy Survey

SPSS: Statistical Package for Social Sciences

TCLE: Termo de consentimento livre e esclarecido

VCO₂: Volume produzido de dióxido de carbono

VE: Ventilação pulmonar minuto

VHS: Velocidade de hemossedimentação

VLDL: Very-low-density lipoprotein

VO₂: Consumo de oxigênio

VS: Volume sistólico

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 – Características demográficas, físicas e clínicas da amostra.....	26
TABELA 2 – Comorbidades e fatores de risco cardiometabólicos.....	27
TABELA 3 – Terapia medicamentosa.....	27
TABELA 4 – Qualidade de vida e fadiga.....	28
TABELA 5 – Pressão arterial ambulatorial nas sessões exercício e controle.....	37

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 – Desenho experimental.....	17
FIGURA 2 – Protocolo experimental.....	24
FIGURA 3 – Respostas médias da pressão arterial sistólica (PAS), diastólica (PAD), e frequência cardíaca (FC) de repouso. Legenda: * = diferença entre as sessões, # = diferença pós-controle x pré-controle. Os painéis a-c apresentam as respostas médias de PAS, PAD e FC ao longo do período de repouso antes e após as sessões exercício e controle.....	30
Figura 4 – Efeito líquido da hipotensão pós-exercício (HPE) na pressão arterial sistólica (PAS) e na pressão arterial diastólica (PAD) – respostas individuais. A linha tracejada representa a média do efeito líquido da HPE. O gráfico foi ordenado de maneira crescente (i.e., do efeito mais negativo para o mais positivo) para facilitar a visualização da variação individual da HPE.....	30
FIGURA 5 – Respostas da pressão arterial sistólica (PAS), diastólica (PAD) e frequência cardíaca (FC) ao teste de estresse mental. Os painéis a-f apresentam as respostas médias ao longo do teste de estresse mental, antes e após o exercício ou controle; enquanto que os painéis g-i apresentam a reatividade individual e média da PAS, PAD e FC a este teste nas sessões exercício e controle. Legenda: † = diferença pós-exercício x pré-exercício.....	32
FIGURA 6 – Respostas da pressão arterial sistólica (PAS), diastólica (PAD) e frequência cardíaca (FC) ao teste pressórico ao frio. Os painéis a-f apresentam as respostas médias ao longo do teste pressórico ao frio, antes e após o exercício ou controle; enquanto que os painéis g-i apresentam a reatividade individual e média da PAS, PAD e FC a este teste nas sessões exercício e controle. Legenda: * = diferença entre as sessões, # = diferença pós-controle x pré-controle.....	34
FIGURA 7 – Respostas da pressão arterial sistólica (PAS), diastólica (PAD) e frequência cardíaca (FC) ao exercício de prensão manual. Os painéis a-f apresentam as respostas médias ao longo do exercício de prensão manual, antes e após o exercício ou controle; enquanto que os painéis g-i apresentam a reatividade individual e média da PAS, PAD e FC a este teste nas sessões exercício e controle.....	36

LISTA DE ANEXOS

ANEXO I – Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa.....	54
ANEXO II – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	57
ANEXO III – Teste de estresse mental.....	63

SUMÁRIO

RESUMO	6
ABSTRACT	6
1. INTRODUÇÃO E BREVE REVISÃO DE LITERATURA	14
2. OBJETIVOS	16
2.1. Geral:	16
2.2. Específicos:	16
3. MÉTODOS	16
3.1. Aspectos éticos	17
3.2. Sujeitos.....	17
3.3. Desenho experimental.....	17
3.4. Avaliações clínicas para caracterização da amostra	18
3.5. Sessões experimentais.....	21
3.6. Análise Estatística.....	25
4. RESULTADOS	25
4.1. Caracterização da amostra	25
4.2. Resultados principais	30
5. DISCUSSÃO	38
5.1. Características clínicas da amostra do presente estudo.....	39
5.2. Efeito do exercício aeróbio sobre a pressão arterial de repouso	39
5.3. Efeito do exercício aeróbio sobre a reatividade da pressão arterial aos testes estressores	41
5.4. Efeito do exercício aeróbio sobre a pressão arterial ambulatorial	44
5.5. Implicação clínica dos achados do presente estudo	44
5.6. Limitações.....	45
6. CONCLUSÕES	46
7. SUGESTÕES PARA TRABALHOS FUTUROS	46
8. REFERÊNCIAS	46
ANEXOS	55
ANEXO I. APROVAÇÃO NO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA	55
ANEXO II - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	58
ANEXO III - TESTE DE ESTRESSE MENTAL	64

1. INTRODUÇÃO E BREVE REVISÃO DE LITERATURA

A artrite reumatoide (AR) é uma doença crônica autoimune de caráter inflamatório, sendo caracterizada pelo comprometimento das articulações sinoviais, causando dor, inchaço, e progressiva incapacidade física (1). A AR resulta em redução na capacidade de realização de tarefas da vida diária, incluindo limitações nas atividades sociais, de lazer e profissionais (2). A AR acomete de 0.5 a 1% da população e tem predomínio no sexo feminino (2,5 a 3 vezes maior no sexo feminino em relação ao sexo masculino), acometendo sobretudo pacientes entre a quarta e sexta décadas de vida, embora haja registro em todas as faixas etárias (3).

Além dos desfechos articulares da doença, a AR é caracterizada pela presença de comorbidades, tais como doenças cardiovasculares, pulmonares, ósseas, oculares, dentre outras (4-6). Dentre estas, a presença de doença cardiovascular é particularmente importante, visto que representa a principal causa de morte na AR (7). Estima-se que entre 35-50% da mortalidade em indivíduos com AR se dê por conta da presença de doença cardiovascular (8). Esses dados foram confirmados por Zubietta et al. (8) em uma meta-análise englobando 111.758 indivíduos, que observou que indivíduos com AR apresentam risco de morte cardiovascular 50% maior do que a população geral. Adicionalmente, pacientes com AR apresentam risco duas vezes maior de desenvolver doença arterial coronariana em comparação a indivíduos saudáveis (9-11), apresentando risco cardiovascular semelhante a indivíduos com diabetes mellitus do tipo 2 (12). Este risco cardiovascular aumentado na AR já ocorre em pacientes recém-diagnosticados, sendo que ao diagnóstico, indivíduos com AR tem risco de apresentar um infarto do miocárdio três vezes maior, e um risco cardiovascular global duas vezes maior em comparação a indivíduos sem a doença (13).

A alta morbimortalidade cardiovascular na AR pode ser parcialmente explicada pela presença de fatores de risco cardiovasculares. De fato, estudos com pacientes com AR demonstram prevalência aumentada de hipertensão arterial sistêmica (HAS) (14), resistência à insulina (15), sobrepeso/obesidade (16), dislipidemia (17), tabagismo (18-20) e inatividade física (21-23) se comparados a indivíduos sem a doença.

Especificamente em relação à HAS, Protogerou et al. (23) observaram prevalência significativamente aumentada deste fator de risco em pacientes com AR em comparação a indivíduos saudáveis (i.e. 67% vs. 34%). Resultados semelhantes foram confirmados por Panoulas et al. (14) que demonstraram prevalência de 70,5% de HAS em uma coorte de pacientes com AR de ambos os sexos. Este aumento da pressão arterial (PA) na AR tem sido associado ao perfil inflamatório (24), a alterações metabólicas (25), ao alto índice de massa

corporal (IMC) e obesidade (16) e à inatividade física (26, 27). É também importante destacar que as taxas de controle da HAS estão reduzidas na AR, sendo que Stoep et al. (28) demonstraram que cerca de 50% dos pacientes com AR não atingem as metas de controle da PA sistólica (PAS) (i.e., PAS < 140 mmHg), e isto parece ocorrer mesmo naqueles que aderem à terapia medicamentosa anti-hipertensiva.

Também é interessante notar que pacientes com AR usualmente apresentam resposta aumentada da PA a estímulos estressores, tais como o exercício físico (29, 30), o que pode contribuir para o alto risco cardiovascular nesta doença. Por exemplo, em um estudo recente do nosso grupo (29), foi observado que mulheres pós-menopausa com AR apresentavam resposta pressórica aumentada a um exercício de membros inferiores, e esta resposta se mostrou associada ao perfil inflamatório destas voluntárias. Por fim, tem sido observado maiores valores ambulatoriais de PA em pacientes com AR, com destaque para valores elevados de PAS e PA diastólica (PAD) no período do sono e ausência de queda noturna da PA nesses indivíduos (31), sendo que este perfil parece estar mais agravado nos pacientes com maior atividade da doença (32).

Visto que a HAS é um desfecho prevalente na AR, aumentando os riscos cardiovasculares nesta população, e que o controle deste fator de risco na AR é subótimo, faz-se necessário o estudo de intervenções que atuem sobre a PA, auxiliando no manejo cardiovascular destes indivíduos. Neste sentido, estudos com outras populações têm demonstrado importante efeito hipotensor promovido por uma única sessão de exercício aeróbico em diversas populações (33-38). Caracteriza-se como hipotensão pós-exercício (HPE) a queda da PAS e/ou PAD abaixo dos níveis de repouso pré-exercício, ou em comparação a um dia controle sem exercício, ocasionada por uma única sessão de exercício físico (39). A HPE possui elevada significância clínica, principalmente em hipertensos, pois pode promover o controle não-farmacológico da PA. Uma recente meta-análise (41) reunindo 65 estudos reportou valores médios de HPE após exercício aeróbico de 5/3 mmHg para a PAS e PAD, e estes valores parecem ser ainda maiores em indivíduos com valores pressóricos aumentados (HPE de 8/3 para a PAS e PAD em indivíduos hipertensos).

Destaca-se, ainda, que o exercício físico é capaz de reduzir a PA não apenas em situações de repouso, como também atenuar a reatividade da PA à estímulos estressores e reduzir os níveis médios de PA durante atividades ambulatoriais. Este é um dado importante, visto que são nesses momentos de estresse que ocorre aumento importante da PA, favorecendo a deflagração de eventos cardiovasculares agudos (42). Nesse sentido, Hamer et al. (43) verificaram que uma única sessão de exercício aeróbico promoveu redução da reatividade da PA

a estímulos psicoestressores, tais como testes de estresse mental ou desafios aritméticos. Esse efeito atenuador na resposta da PA promovido pelo exercício aeróbio também tem sido demonstrado em resposta a estímulos físicos ou de dor, tais como o teste pressórico ao frio (*Cold Pressor Test*) (44), ou fisiológicos e metabólicos, tais como o exercício de preensão manual (45). Por fim, uma única sessão de exercício aeróbio também é capaz de promover redução da PA durante atividades ambulatoriais, sendo que este efeito pode durar até 22 horas, reduzindo a PA na vigília e durante o sono (38). Em conjunto, estes efeitos reforçam o potencial terapêutico do exercício físico no controle da PA em indivíduos com risco cardiovascular aumentado.

Visto que pacientes com AR apresentam valores pressóricos aumentados, gerando aumento do risco cardiovascular, faz-se necessário o estudo dos efeitos agudos de uma única sessão de exercício aeróbio na PA desses indivíduos. No entanto, até o presente momento, não há estudos que verificaram se uma única sessão de exercício aeróbio de intensidade moderada é capaz de promover HPE e de reduzir a reatividade da PA em resposta a estímulos estressores e em condições ambulatoriais em indivíduos hipertensos com AR.

2. OBJETIVOS

2.1. Geral:

Verificar os efeitos de uma única sessão de exercício aeróbio de intensidade moderada na PA de repouso, em resposta a estímulos estressores, e em condições ambulatoriais em mulheres hipertensas com AR.

2.2. Específicos:

Verificar em mulheres hipertensas com AR, os efeitos de uma sessão de exercício aeróbio na PA e frequência cardíaca (FC):

- a) Na condição de repouso
- b) Em resposta a um teste de estresse mental (*Strop Color Test*), teste pressórico ao frio (*Cold Pressor Test*) e ao exercício de preensão manual.
- c) Na condição ambulatorial de 24 horas (médias da PAS e PAD de 24 horas; vigília e sono, carga pressórica e descenso noturno).

3. MÉTODOS

3.1. Aspectos éticos

O presente estudo foi aprovado pelo comitê de ética local (CAAE: 90250718.0.0000.0068; número do parecer: 3.620.305) (ANEXO 1), e também registrado na Plataforma Brasil: 2.753.151, e no Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos (RBR-867k9g).

3.2. Sujeitos

Foram recrutadas 20 voluntárias, adultas (20 – 65 anos), do sexo feminino, hipertensas, diagnosticadas com AR, e que estavam sob atendimento no Ambulatório de Artrite Reumatoide do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP). Foram consideradas hipertensas aquelas que apresentavam diagnóstico de hipertensão e estavam sob terapia medicamentosa anti-hipertensiva; ou que apresentavam PAS e/ou PAD $\geq 140/90$ em duas visitas distintas ao laboratório (46). Foram excluídas as pacientes que apresentavam: doenças cardiovasculares ou metabólicas estabelecidas (ex: doença arterial coronariana, fibrilação atrial, insuficiência cardíaca, pacientes que tiveram um infarto ou que realizaram cirurgia de revascularização, doença arterial periférica, doença renal crônica, diabetes mellitus tipo 1 ou tipo 2), que apresentassem problemas osteomioarticulares que impedissem a prática de exercício físico, que apresentassem isquemia ou arritmias graves em repouso ou durante o teste de esforço cardiopulmonar, que tivessem obesidade grau 2 ou acima (i.e. IMC ≥ 35 kg/m²), e que estivessem sob uso de medicamentos que afetassem diretamente o funcionamento do sistema nervoso autônomo (beta-bloqueador e bloqueador de cálcio não-dihidropiridínico).

3.3. Desenho experimental

Este é um estudo randomizado do tipo cross-over (Figura 1). Todos os experimentos foram realizados no Laboratório de Avaliação e Condicionamento em Reumatologia (LACRE), da Disciplina de Reumatologia, no departamento de Clínica Médica do HC-FMUSP. Inicialmente, as voluntárias realizaram uma visita ao LACRE para receberem orientações sobre o estudo e para assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (ANEXO 2). As voluntárias que aceitaram participar do estudo e assinaram o TCLE, realizaram visitas adicionais ao LACRE para realização de avaliações clínicas basais, avaliação da pressão arterial, realização de um teste de esforço cardiopulmonar, coleta de sangue para avaliações bioquímicas e realização dos questionários de qualidade de vida e fadiga. Estas avaliações foram realizadas para a caracterização da amostra e exclusão de voluntários que não se adequassem aos critérios de inclusão do estudo. Posteriormente, as voluntárias incluídas

compareceram ao laboratório para mais duas visitas no período vespertino que compuseram as sessões experimentais.

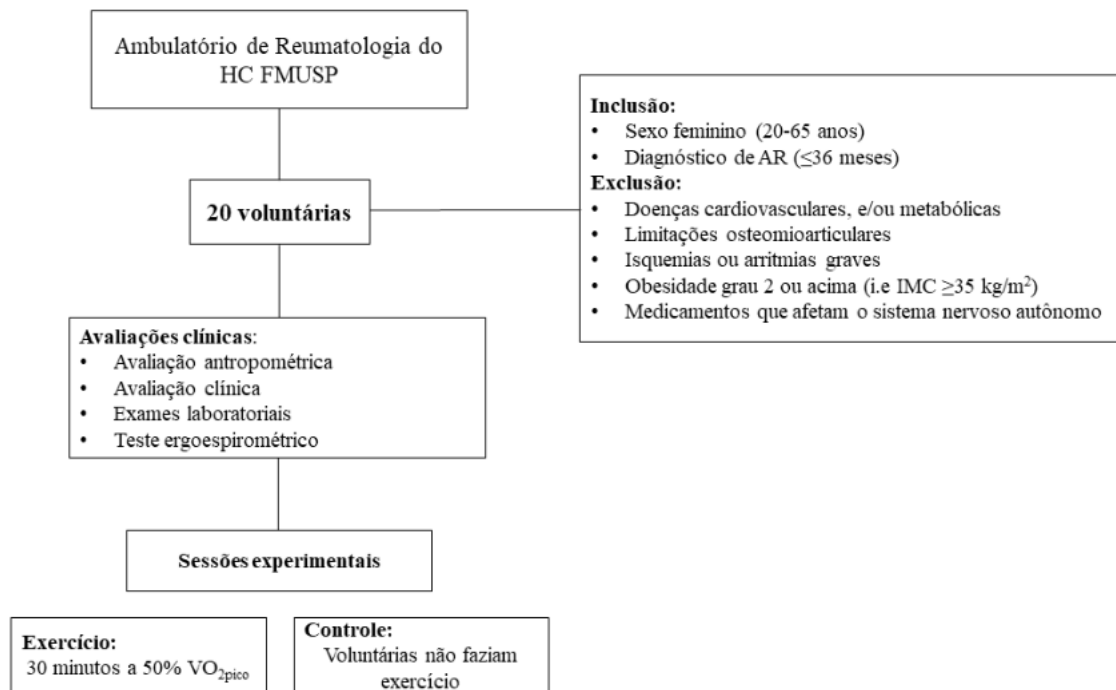


Figura 1 – Desenho experimental.

3.4. Avaliações clínicas para caracterização da amostra

3.4.1. Avaliação clínica global

As informações específicas da doença (ex.: idade de início, tempo de doença desde o diagnóstico, tipo de medicamentos) foram obtidas através de revisão de prontuários e por meio de entrevista. A atividade da doença foi avaliada por médicos reumatologistas do ambulatório de artrite reumatoide do HC-FMUSP por meio do cálculo do escore DAS28 (*Disease Activity Score 28*), o qual combina o número de articulações dolorosas e inchadas (28 articulações), proteína C-reativa (CRP) e o estado global de saúde da voluntária para produzir um escore de atividade da doença (47). A dor das voluntárias foi avaliada por meio da Escala Visual Analógica (EVA), a qual é uma escala unidimensional fácil de usar, que não requer habilidades verbais ou de leitura e versátil para se usar em situações diversas (48). Por meio da EVA a voluntária apontou a sua dor em uma linha horizontal numerada de 0-10, na qual o zero significa ‘nenhuma dor’ e o 10 significa ‘dor intensa ou insuportável’.

O nível de atividade física das participantes foi avaliado por meio das perguntas “Você pratica alguma atividade física no lazer?”, “Quantos minutos de atividade física no lazer você pratica por semana?”. As voluntárias que praticavam menos do que 150 minutos de atividade

física no lazer foram definidas como inativas, e as que praticavam mais do que 150 minutos de atividade física no lazer foram definidas como ativas (49).

3.4.2. Avaliação antropométrica

O peso corporal foi obtido por meio de uma balança eletrônica devidamente calibrada. As voluntárias deveriam subir no centro da balança com roupas leves, e manter-se em posição ereta de frente para o painel durante a mensuração do peso corporal. A altura das voluntárias foi obtida por meio de um estadiômetro. Para isto, as voluntárias eram orientadas a manter os pés juntos e a encostar os calcanhares, nádegas e costas encostados na escala, com a cabeça em posição anatômica. O IMC foi calculado através da fórmula: $IMC = \text{peso (kg)} / \text{altura (m)}^2$. A obesidade foi definida como $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$ (50).

3.4.3. Avaliação da funcionalidade, qualidade de vida e da fadiga

Para avaliação da função física das voluntárias, foi utilizado o HAQ (*Health Assessment Questionnaire*), que é um questionário auto-aplicável composto por 20 perguntas do cotidiano da voluntária, divididas em oito domínios, avaliando aspectos funcionais específicos para pacientes com AR, com escore de 0 a 3, no qual o número 0 representa nenhum prejuízo da função física e 3 representa completa incapacidade física. Este instrumento de avaliação já foi traduzido e validado para língua portuguesa (51).

Para a avaliação da qualidade de vida, foi utilizado o questionário SF-36, (do inglês Medical Outcomes Study 36-item Short-Form Health Survey). Trata-se de um questionário genérico para avaliação da qualidade de vida. O questionário é composto por 36 itens que avaliam os seguintes domínios: capacidade funcional, aspectos físicos, dor, estado geral da saúde, vitalidade, aspectos sociais, aspectos emocionais e saúde mental. Posteriormente, o escore de cada domínio foi combinado em três escores: (i) saúde física; (ii) saúde mental; e (iii) qualidade de vida total (média dos escores de saúde física e mental). Os resultados foram transformados em uma escala de 0 a 100, cujo zero corresponde ao pior estado geral de saúde e 100 ao melhor estado de saúde para cada domínio.

A avaliação da fadiga foi feita por 2 instrumentos:

1) Escala de Severidade da Fadiga (Fatigue Severity Scale – FSS) (52), um questionário que contém 9 itens com afirmações sobre o impacto da fadiga nas atividades diárias das voluntárias nas últimas duas semanas. Cada afirmação pode ser respondida com escores de 1 a 7, no qual o escore 1 indica uma forte discordância, e o escore 7 indica uma forte concordância;

A pontuação final se dá pelo cálculo dos 9 itens, onde um total ≥ 28 pode ser considerado como indicador de presença de fadiga.

2) Escala de Fadiga de Chalder (Chalder Fatigue Scale – CFS), um questionário que consiste em 11 itens e avalia a fadiga física (medida pelos itens 1–7) e fadiga psicológica (medida pelos itens 8 a 11). O escore representa cansaço, fraqueza ou falta de energia referente ao último mês, onde: 0- menos do que de costume; 1- como de costume; 2- mais que de costume; 3- muito mais que de costume. A pontuação final varia de 0 a 3, sendo que 0 significa menos sintomático e 3 significa mais sintomático.

3.4.4. Exames laboratoriais

Para realização dos exames laboratoriais, a temperatura do laboratório foi mantida entre 20° e 22° C, e as voluntárias compareceram ao laboratório, no período da manhã, em jejum noturno de 12 horas. A coleta de sangue foi realizada por uma enfermeira qualificada, através da punção venosa de 15 mL de sangue da veia basílica mediana ou cefálica das voluntárias. Logo após o término das coletas, a amostra de sangue foi entregue ao Laboratório Central do HC-FMUSP para a mensuração das concentrações séricas de glicose de jejum, colesterol total, HDL (high density lipoprotein), LDL (low density lipoprotein), VLDL (very low density lipoprotein), triglicérides, proteína C-reativa (CRP) e velocidade de hemossedimentação (VHS).

3.4.5. Avaliação da pressão arterial

Para determinar os valores basais de PA, as voluntárias compareceram em 2 dias distintos ao laboratório para realização de medidas de PA de repouso, por meio do método oscilométrico (Monitor Multiparametrico Mindray MEC-1000, Shenzhen Mindray Bio-Medical Electronics Co, China). Para isto, inicialmente as voluntárias ficaram 10 minutos em repouso na posição sentada, com as pernas descruzadas e em silêncio. Foram realizadas 3 medidas de PAS e PAD em cada braço, e foi adotado o valor médio do braço de maior PA.

3.4.6. Teste de esforço cardiopulmonar

Os testes de esforço foram realizados no LACRE, com temperatura controlada (20-22°C) e monitoramento da umidade relativa do ar. Todas as voluntárias foram orientadas a não ingerir bebidas cafeinadas e não fazer atividade física vigorosa nas 24 horas antecedentes ao exame. Todos os testes foram conduzidos com a supervisão de um médico.

O teste de esforço foi realizado em uma esteira ergométrica com controle de velocidade e inclinação (Centurion 200, Micromed), e seguiu um protocolo escalonado com estágios de 3 minutos e incrementos de velocidade e inclinação. A carga inicial e os incrementos de carga do teste variaram de acordo com a aptidão física esperada das voluntárias (estimada por meio de uma familiarização no dia do teste), sendo que os testes deveriam durar entre 8 e 12 minutos. Durante o teste de esforço, o comportamento cardiovascular e respostas ventilatórias e metabólicas foram continuamente avaliados através de eletrocardiograma com 12 derivações simultâneas e do analisador metabólico (Metalyzer modelo III B/ breath-by-breath, Leipzig, Alemanha). A potência aeróbia máxima foi determinada pelo valor de $VO_{2\text{pico}}$, que foi considerado o maior valor de VO_2 atingido durante o teste, notadamente na última carga de exercício. A FC pico (FC_{pico}) foi definida como o maior valor de FC atingida durante o teste, notadamente na última carga de exercício.

O teste era interrompido no surgimento de algum sintoma (por decisão médica), ou se a voluntária não conseguisse mais manter a velocidade imposta pelo ergômetro; e foi considerado como máximo se dois dos quatro critérios a seguir fossem atingidos: (1) incidência de um platô no VO_2 ; (2) razão de trocas respiratórias acima de 1,10; (3) FC maior que 90% do máximo predito para a idade; (4) percepção subjetiva de esforço ≥ 17 .

3.5. Sessões experimentais

As sessões experimentais foram realizadas em dois dias distintos, no período vespertino (com início entre 12:00 e 14:00, e final entre 15:00 e 17:00), e com intervalo de pelo menos 48 horas entre sessões. As voluntárias foram orientadas a evitar bebidas com cafeína e álcool, e a não realizar qualquer atividade física vigorosa nas 24 horas anteriores às sessões. Adicionalmente, para evitar o potencial efeito do ciclo menstrual sobre os desfechos avaliados, as voluntárias pré-menopausa foram avaliadas na fase folicular inicial do ciclo menstrual (i.e. 1 - 7 dias após o primeiro dia de menstruação do ciclo) ou durante a fase de baixa hormonal (intervalo da cartela) naquelas em uso de anticoncepcional (53). Por fim, para evitar o potencial efeito de modificações na dieta sobre os desfechos avaliados, foi realizado um recordatório alimentar do dia anterior e do dia da sessão com as voluntárias no início de cada sessão experimental. Na segunda visita, as voluntárias foram orientadas a manter o mesmo padrão da dieta da primeira visita de acordo com o que foi relatado no recordatório alimentar.

As sessões experimentais foram realizadas em um ambiente com temperatura controlada por ar condicionado (20–22°C), e com a umidade continuamente monitorada. A sala utilizada para avaliações estava em condições uniformes, sem ruídos externos.

As sessões experimentais foram compostas de medidas hemodinâmicas pré-intervenção, seguidas de uma intervenção aguda de exercício físico aeróbio ou sessão controle (sem exercício), e finalizadas com realização de medidas hemodinâmicas pós-intervenção e instrumentação para a avaliação ambulatorial da PA (Figura 2). Estes procedimentos estão explicados nas seções abaixo.

3.5.1. Intervenção: exercício físico ou sessão controle

Em um dos dias de experimento, as voluntárias realizaram uma sessão de exercício e, no outro dia, as voluntárias realizaram a sessão controle. A ordem das duas sessões foi aleatorizada por meio de uma aleatorização simples realizada no site <https://www.randomizer.org/> pelo supervisor do projeto. A ordem da realização das sessões só era revelada para a pesquisadora responsável e para as voluntárias no dia da primeira intervenção.

O exercício físico foi realizado em uma esteira ergométrica, durante 30 minutos, em uma intensidade monitorada pela FC correspondente a 50% do $VO_{2\text{pico}}$. No dia controle, as voluntárias permaneceram na posição de pé parado na esteira ergométrica durante os 30 minutos. Após o exercício ou controle, a hidratação foi feita de acordo com a sede da voluntária até um máximo de 90ml de água (metade de um copo descartável).

3.5.2. Avaliações hemodinâmicas pré- e pós-intervenção

As avaliações hemodinâmicas foram realizadas antes e após as intervenções (exercício e controle) com as voluntárias na posição sentada. A PA foi avaliada por meio de um aparelho oscilométrico (Monitor Multiparamétrico Mindray MEC-1000, Shenzhen Mindray Bio-Medical Electronics Co). A FC foi avaliada por meio de um ECG de 3 derivações conectado ao monitor multiparamétrico.

As avaliações pré-intervenção foram compostas de avaliação de repouso, teste de estresse mental, teste pressórico ao frio e exercício de preensão manual, realizados nesta ordem (ver abaixo). Entre cada teste, foi dado um período de 3-5 minutos para o retorno dos valores pressóricos a condição basal.

Posteriormente a intervenção (exercício ou controle), as voluntárias permaneceram por 20 minutos em período de repouso na posição sentada. Em seguida foram instrumentalizadas e então iniciaram a avaliação pós-intervenção, que constou dos mesmos testes na avaliação pré-intervenção, realizados na mesma ordem.

3.5.2.1. Avaliações de repouso

A PA e FC de repouso foram avaliadas após 10 minutos de repouso na posição sentada. Foram realizadas 3 medidas da PA no braço esquerdo e FC (ECG de 3 derivações), e a PA e FC de repouso foram consideradas as médias das 3 medidas. Para quantificar a hipotensão pós-exercício, foi calculada o efeito líquido do exercício sobre a PA, que considera o efeito da sessão exercício na PA corrigido pelo efeito da sessão controle, tal como demonstrado pela fórmula abaixo:

Hipotensão pós-exercício (efeito líquido) = (PA repouso pós-exercício – PA repouso pré-exercício) – (PA repouso pós-controle – PA repouso pré-controle) (54)

3.5.2.2. Teste de estresse mental

O teste de conflito de cores (*Strop Color-Word Test*) foi utilizado para promover o estímulo de estresse mental. Este teste consiste em uma série de palavras de cores pintadas em cores incongruentes (cores: vermelho, azul e verde) (ANEXO III). As voluntárias foram previamente familiarizadas com o teste, e instruídas antes do teste a pronunciar a cor da tinta com que a palavra estivesse pintada e não ler a palavra (55). As voluntárias também foram orientadas a realizar o teste o mais rápido possível. Ao final do teste elas foram questionadas sobre como foi a experiência do teste, categorizando a intensidade do estresse percebido pela seguinte escala: 0 = não estressante, 1 = pouco estressante, 2 = estressante, 3 = muito estressante, 4 = extremamente estressante.

O teste de conflito de cores constou de 3 minutos de repouso, 3 minutos de estímulo e 3 minutos de recuperação. Durante todo este período, a FC foi registrada continuamente e PA foi avaliada a cada minuto durante todo o teste. A partir dessas medidas, a reatividade ao teste de estresse mental foi calculada por meio da subtração dos maiores valores de FC, PAS e PAD atingidos durante o estímulo, pela média de seus respectivos valores durante o repouso pré-teste.

3.5.2.3. Teste pressórico ao frio.

O teste pressórico ao frio (*Cold Pressor Test*) é um teste de estresse físico de dor que promove ativação simpática e aumento da PA (56). Para a realização desta avaliação, as voluntárias foram instruídas a submergir a mão dominante espalmada até o nível do pulso em uma bacia contendo água gelada e gelo, mantida em uma temperatura de 4 °C. Ao final do teste, as voluntárias apontaram em uma escala de 0-10 (0 = nenhuma dor, 10 = dor insuportável) qual foi o nível de dor causado pelo teste.

O teste pressórico ao frio constou de 3 minutos de repouso, 3 minutos de estímulo e 3 minutos de recuperação. Durante todo este período, a FC foi registrada continuamente e PA foi avaliada a cada minuto durante todo o teste. A partir dessas medidas, a reatividade ao teste pressórico ao frio foi calculada por meio da subtração dos maiores valores de FC, PAS e PAD atingidos durante o estímulo, pela média de seus respectivos valores durante o repouso pré-teste.

3.5.2.4. Exercício de preensão manual.

O exercício de preensão manual foi realizado com um dinamômetro de preensão manual (Crown Manual-50KGF, INSTRUTEMP, São Paulo, Brasil), de maneira isométrica e em uma intensidade de 30% da força de contração voluntária máxima. A força de contração voluntária máxima foi definida anteriormente à sessão experimental, e constou da realização de 3 tentativas de contração voluntária máxima do antebraço, sendo que a força voluntária máxima foi considerada o maior valor atingido em uma das 3 tentativas.

O exercício de preensão manual constou de 3 minutos de repouso, 3 minutos de contração isométrica a 30% da contração voluntária máxima, e 3 minutos de recuperação. Durante todo este período, a FC foi registrada continuamente e PA foi avaliada a cada minuto durante todo o teste. A partir dessas medidas, a reatividade ao exercício de preensão manual foi calculada por meio da subtração do maior valor de FC, PAS e PAD atingidos durante a contração isométrica, pela média de seus respectivos valores durante o repouso pré-teste.

3.5.3. Avaliação da pressão arterial ambulatorial

Após o término das avaliações hemodinâmicas pós-intervenção, os voluntários realizaram higienização corporal (20 minutos) e, posteriormente, foram instrumentados com um Monitor Ambulatorial de Pressão Arterial (CardioMapa, CARDIOS, São Paulo, Brasil), que permaneceu com o voluntário durante 24 horas. O monitor foi configurado para realizar uma medida da PAS, PAD e FC a cada 15 minutos. As voluntárias foram instruídas a anotar em um diário todas as atividades desenvolvidas durante o período de avaliação, incluindo as horas de sono e despertar. Posteriormente, os dados foram descarregados no software DYNAMAPA (CARDIOS, São Paulo, Brasil), no qual foram calculadas as médias da PAS, PAD e FC de 24 horas, vigília e sono. Além disso, o descenso noturno da PAS/PAD foi calculado pela subtração da PAS/PAD de vigília pela PAS/PAD de sono, dividido pela PAS/PAD de vigília e multiplicado por 100. Para aceitar o exame da MAPA, foram considerados apenas aqueles exames que tivessem pelo menos 80% de medidas válidas (57).

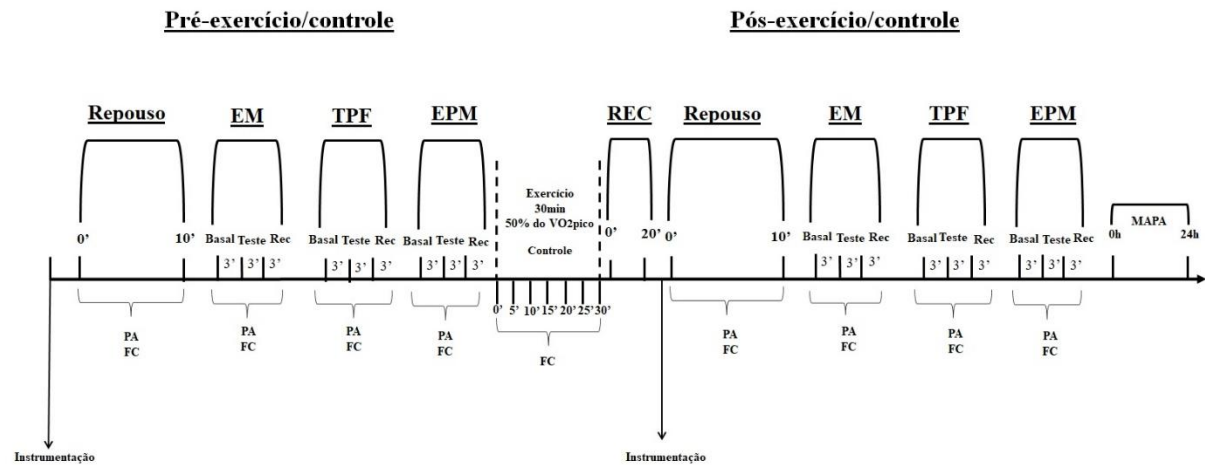


Figura 2 – Protocolo experimental. Repouso; EM, estresse mental; TPF, teste pressórico ao frio; EPM, exercício de prensão manual; REC, intervalo de recuperação entre o exercício/controle e o início da avaliação pós-exercício/controle; MAPA, monitorização ambulatorial da pressão arterial. Entre os testes, foi dado um período de 3-5 minutos para retorno das variáveis ao basal e acomodação do paciente.

3.6. Análise Estatística

Antes da análise inferencial, foi verificada a presença de *outliers* e foram testadas a esfericidade, homocedasticidade e normalidade dos dados. Para comparação das respostas de PA e FC ao exercício, foi realizada a análise de variância para medidas repetidas de dois fatores (sessão vs. tempo) e, quando pertinente, post hoc de Tukey para comparações múltiplas. O nível de significância adotado para rejeitar a hipótese nula fora de 5%. Todos os dados foram expressos em média \pm desvio padrão; além disso, os dados principais foram explorados individualmente nas figuras.

4. RESULTADOS

4.1. Caracterização da amostra

Foram triadas 400 voluntárias que se encontram sob atendimento no ambulatório de artrite reumatoide do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP). Destas, 90 apresentavam os critérios de inclusão iniciais e foram convidadas a participar do estudo. Dentre as voluntárias que foram convidadas, 40 compareceram ao nosso laboratório. Destas, 10 desistiram de participar após serem instruídas

quanto aos procedimentos do estudo, e 30 aceitaram participar e assinaram o TCLE e realizaram os testes preliminares. Destas, 10 não eram hipertensas e foram excluídas do estudo. Assim, 20 voluntárias preencheram todos os critérios necessários, e foram incluídas no estudo.

As Tabelas 1, 2 e 3 apresentam as características demográficas, físicas e clínicas, assim como a presença de comorbidades e o uso de medicamentos por parte da amostra. A média de idade das voluntárias era de 52 ± 10 anos, o IMC era $29,8 \pm 6,04$ kg/m², o tempo médio de doença era 14 ± 8 anos e a atividade da doença foi de $2,94 \pm 1,34$. Com relação à atividade da doença das participantes: 9 voluntárias estavam em remissão, 5 voluntárias apresentam baixa atividade da doença, 4 voluntárias apresentavam moderada atividade da doença e 2 voluntárias apresentam alta atividade da doença (Tabela 1).

Com relação às comorbidades e fatores de risco cardiometabólicos, a presença de fibromialgia, osteoporose e depressão atingiu 15%, 20% e 25% da amostra, respectivamente. Além disso, 70% das voluntárias eram fisicamente inativas, 45% eram obesas e 35% apresentavam dislipidemia (Tabela 2).

Por definição, todas as voluntárias eram hipertensas, porém chama a atenção o bom controle da PA das voluntárias, verificado pelos valores médios de PAS/PAD de 123/81 mmHg e pelo fato de 15 voluntárias (75%) apresentarem a PAS/PAD abaixo de 140/90 mmHg (Tabela 1). Quanto à classe das medicações anti-hipertensivas, 2 voluntárias estavam fazendo uso de bloqueadores de canais de cálcio diidropiridínico, 11 estavam tomando bloqueadores do receptor AT1, 5 estavam tomando inibidores da enzima conversora de angiotensina, e adicionalmente ao anti-hipertensivo 3 voluntárias faziam uso de diurético unido a terapia medicamentosa (Tabela 3).

Com relação aos medicamentos para o tratamento da AR, 90% das voluntárias estavam sob uso de drogas modificadoras do curso da doença (DMARDs), 70% estavam sob uso de prednisona (dose atual: 5mg/dia) e 40% estavam sob uso de agentes biológicos. Outros medicamentos frequentemente utilizados foram analgésicos (55%), anti-inflamatórios não-esteroidais (30%), estatinas (35%), cálcio (45%), vitamina D (55%), e inibidores da bomba de próton (55%) (Tabela 3).

A Tabela 4 apresenta os dados de qualidade de vida e fadiga avaliados pelo questionário HAQ, SF-36, Escala de Severidade-FSS de Fadiga e Escala de Fadiga de Chalder. Observa-se que os escores médios para cada componente do questionário SF-36 situou-se entre 39 e 56 e que os maiores valores médios foram obtidos nos componentes de aspectos sociais e saúde mental. No questionário de Chalder foi verificado um escore médio de 13,55 ($\pm 5,54$) para fadiga física e média de 5,35 ($\pm 2,76$) para fadiga psicológica na amostra. O escore total foi de

15,40 (\pm 6,56). Na Escala de Severidade e Fadiga (FSS), verificamos um escore total de 42,05 (\pm 13,81) pontos, indicando presença de fadiga na amostra, sendo que duas voluntárias apresentaram pontuação máxima.

Tabela 1- Características demográficas, físicas e clínicas da amostra.

Variáveis	
N	20
Idade (anos)	51,8 \pm 10
Variáveis clínicas	
Atividade da doença (DAS28-PCR)	2,94 \pm 1,34
Remissão, n (%)	9 (45%)
Atividade baixa, n (%)	5 (25%)
Atividade moderada, n (%)	4 (20%)
Atividade alta, n (%)	2 (10%)
Duração da doença (anos)	14 \pm 8
HAQ	1,0 \pm 0,55
Dor (EVA 0-10)	3,3 \pm 2,1
Variáveis antropométricas	
Estatura (m)	1,59 \pm 0,05
Peso (Kg)	75,3 \pm 15,3
IMC (Kg/m ²)	29,8 \pm 6,04
Variáveis fisiológicas	
FC _{pico} (bpm)	152 \pm 21,34
VO ₂ _{pico} (ml/Kg/min)	18,74 \pm 4,63
Variáveis hemodinâmicas	
PAS (mmHg)	123 \pm 16
PAD (mmHg)	81 \pm 12
PAS/PAD < 140/90, n (%)	15 (75%)
FC (bpm)	80 \pm 12

Legenda: IMC = índice de massa corporal, PAS = pressão arterial sistólica, PAD = pressão arterial diastólica, FC = frequência cardíaca, EVA = escala visual analógica de dor. Os dados estão apresentados como média \pm desvio padrão (DP) ou frequência absoluta (n) e relativa (%).

Tabela 2 - Comorbidades e fatores de risco cardiometabólicos

Comorbidades	
Fibromialgia, n (%)	3 (15%)
Lupus, n (%)	1 (5%)
Síndrome de Sjogren, n (%)	2 (10%)
Osteoporose, n (%)	4 (20%)
Osteoartrite, n (%)	2 (10%)
Depressão, n (%)	5 (25%)
Hipotireoidismo, n (%)	1 (5%)
Fatores de risco cardiometabólicos	
Inatividade física, n (%)	14 (70%)
Dislipidemia, n (%)	7 (35%)
Obesidade, n (%)	9 (45%)
Exames laboratoriais	
Glicemia (mg/dL)	96,55 ± 17,02
Colesterol total (mg/dL)	178,45 ± 29,09
HDL (mg/dL)	52 ± 15,01
LDL (mg/dL)	96,75 ± 21,65
VLDL (mg/dL)	23,21 ± 7,15
Proteína C-reativa (mg/L)	10,13 ± 19,07
Triglicérides (mg/dL)	135,2 ± 64,84
VHS (mm)	13,94 ± 9,66

Legenda: HDL = high-density lipoprotein, LDL = low-density lipoprotein, VLDL =very-low-density lipoprotein, VHS = velocidade de hemossedimentação. Os dados estão apresentados como média ± desvio padrão (DP) frequência absoluta (n) e relativa (%).

Tabela 3 – Terapia medicamentosa

Medicamentos para tratamento da AR	
Biológicos, n (%)	8 (40%)
DMARDs, n (%)	18 (90%)
AINE, n (%)	6 (30%)
Prednisona, n (%)	14 (70%)

Miorrelaxantes, n (%)	4 (20%)
Analgésicos, n (%)	11 (55%)
Imunossupressores, n (%)	2 (10%)
Outros medicamentos	
Anti-hipertensivos, n (%)	20 (100%)
Bloqueador de canal de cálcio diidropiridínico, n (%)	2 (10%)
Bloquador do receptor AT1 da antiotensina II, n (%)	11 (55%)
Inibidor da enzima conversora de angiotensina, n (%)	5 (25%)
Diurético, n (%)	3 (15%)
Anti- depressivo, n (%)	5 (25%)
Estatinas, n (%)	7 (35%)
Anticoagulantes, n (%)	0 (0%)
Inibidores da bomba de prótons, n (%)	11 (55%)
Leviroroxina, n (%)	2 (10%)
Bifosfonatos, n (%)	2 (10%)
Cálcio, n (%)	9 (45%)
Vitamina D, n (%)	11 (55%)
TRH, n (%)	0 (0%)

Legenda: DMARDs = drogas modificadoras do curso da doença, AINE = anti-inflamatórios não esteroidais, TRH = terapia de reposição hormonal.

Tabela 4 – Qualidade de vida e fadiga

Componentes	
Escala de Severidade e Fadiga - FSS	
Escore total	42,05 ± 13,81
SF-36	
Cap. Funcional	39,25 ± 19,28
Aspectos físicos (limitações)	37,50 ± 38,47
Dor	43,00 ± 17,01
Estado geral de saúde	42,85 ± 18,65
Vitalidade	48,25 ± 13,31
Aspectos sociais	55,00 ± 21,23

Aspectos emocionais	41,67 ± 44,43
Saúde mental	56,60 ± 16,12
Escala de Fadiga de Chalder	
Fadiga física	13,55 ± 5,54
Fadiga psicológica	5,35 ± 2,76
Escore total	15,40 ± 6,56

Os dados estão apresentados como média ± desvio padrão (DP).

4.2. Resultados principais

4.2.1. Repouso

A Figura 3 representa os valores médios de PAS, PAD e FC de repouso antes e após as sessões exercício e controle. A Figura 4 apresenta a HPE líquida da PAS e da PAD de todas as voluntárias do estudo (respostas individuais).

Houve interação sessão vs. tempo para a comparação da PAS entre as sessões exercício e controle ($P=0.01$). Não houve diferenças entre a PAS antes e após o exercício ($P=0.41$); no entanto, a PAS aumentou após a sessão controle em comparação ao período pré-controle ($P<0.01$). Como consequência, a PAS estava mais baixa no período pós-exercício em comparação ao período pós-controle ($P<0.01$) (Figura 3a). A HPE líquida da PAS, considerando as respostas das sessões exercício e controle, foi de -5 ± 8 mmHg ($P=0.01$) (Figura 4a).

Não houve interação sessão vs. tempo nas respostas da PAD às sessões exercício e controle ($P=0.18$). Desta forma, a PAD apresentou apenas efeito principal de tempo ($P=0.02$), indicando que, independentemente da sessão (exercício ou controle), a PAD estava mais alta no período pós-intervenção em comparação ao pré-intervenção (Figura 3b). A HPE líquida da PAD, considerando as respostas das sessões exercício e controle, foi de -2 ± 6 mmHg ($P=0.18$) (Figura 4b).

Não houve interação sessão vs. tempo nas respostas da FC às sessões exercício e controle ($P=0.06$). Desta forma, a FC apenas apresentou efeito principal de tempo ($P<0.01$) e de sessão ($P=0.04$), indicando que, independentemente da sessão (exercício ou controle), a FC estava mais baixa no período pós-intervenção em comparação ao pré-intervenção; e independentemente do tempo (pré- ou pós-intervenção), a FC estava mais baixa na sessão controle em comparação à sessão exercício (Figura 3c).

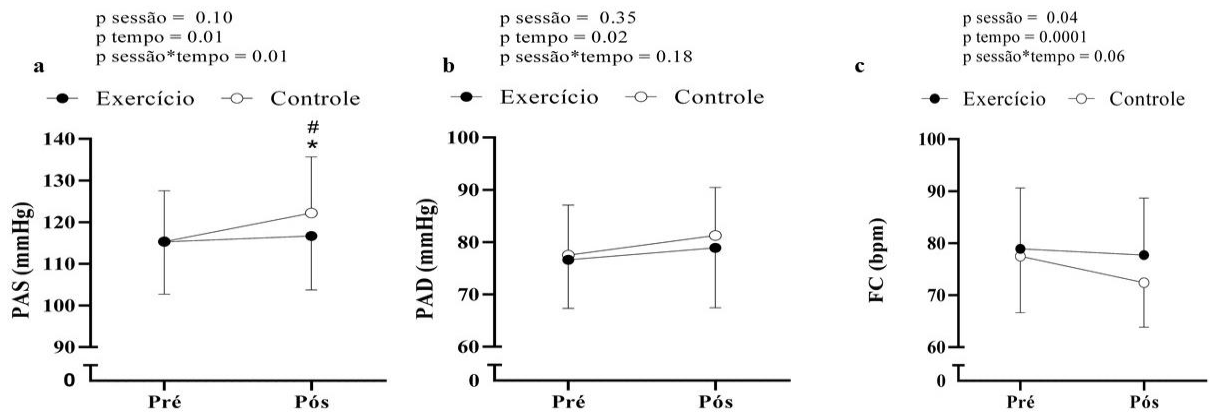


Figura 3 - Respostas médias da pressão arterial sistólica (PAS), diastólica (PAD), e frequência cardíaca (FC) de repouso. Legenda: * = diferença entre as sessões, # = diferença pós-controle x pré-controle.

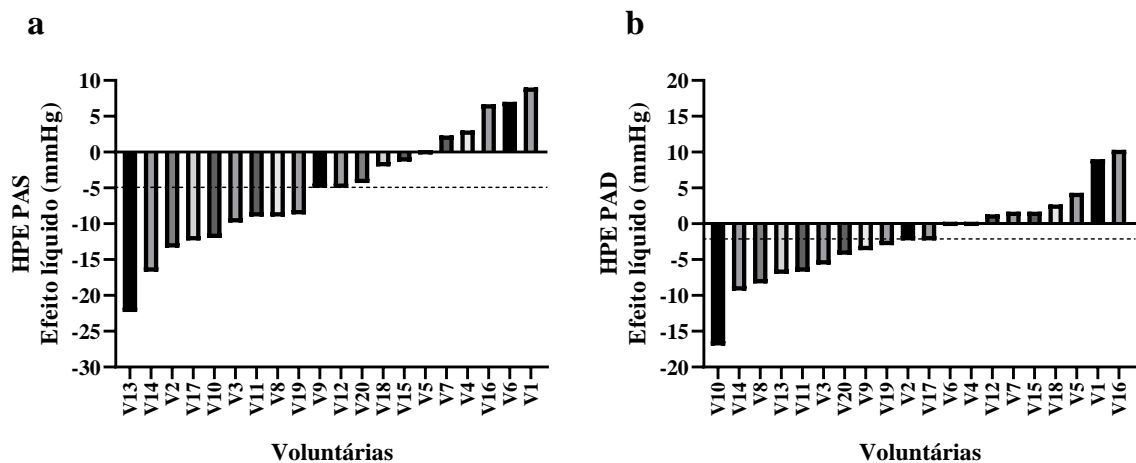


Figura 4 – Efeito líquido da hipotensão pós-exercício (HPE) na pressão arterial sistólica (PAS) e na pressão arterial diastólica (PAD) – respostas individuais. A linha tracejada representa a média do efeito líquido da HPE. O gráfico foi ordenado de maneira crescente (i.e., do efeito mais negativo para o mais positivo) para facilitar a visualização da variação individual da HPE.

4.2.2. Teste de estresse mental

A Figura 5 apresenta as respostas médias da PAS, PAD e FC ao teste de estresse mental (painéis a-f) e as respostas individuais e médias da reatividade a este teste (painéis g-i), antes e após as sessões exercício ou controle.

Houve interação sessão vs. tempo para a comparação da reatividade da PAS ao teste de estresse mental entre as sessões ($P=0.04$; Figura 5g). Especificamente, a reatividade da PAS ao teste de estresse mental foi mais baixa pós-exercício em comparação ao período pré-exercício ($P=0.04$); por outro lado, não houve diferenças na reatividade da PAS ao teste de estresse mental nos períodos pré- e pós-controle ($P=0.94$). Também não houve diferença na reatividade

da PAS ao teste de estresse mental no período pós-exercício em comparação ao período pós-controle ($P=0.81$) (Figura 5g).

Não houve diferença nas respostas da reatividade da PAD e da FC ao teste de estresse mental entre as sessões ou aos tempos (P sessão vs. tempo = 0.71 e 0.54, respectivamente; Figuras 5h e 5i).

O estresse médio causado pelo teste de estresse mental foi de 2 (estressante). Não houve diferença na resposta de estresse ao teste estresse mental entre as sessões e os tempos (P sessão vs. tempo = 0.67).

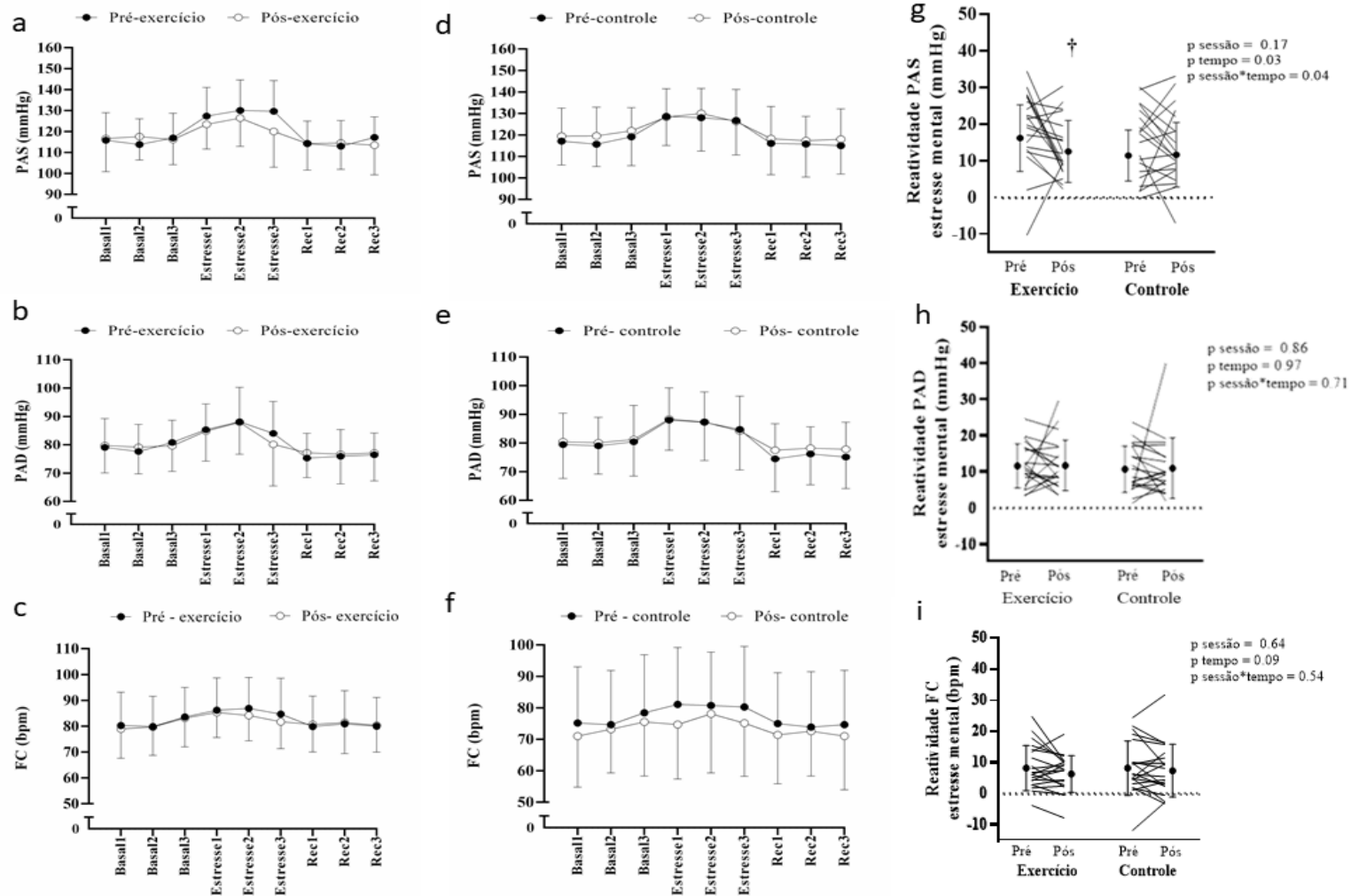


Figura 5 – Respostas da pressão arterial sistólica (PAS), diastólica (PAD) e frequência cardíaca (FC) ao teste de estresse mental. Os painéis a-f apresentam as respostas médias ao longo do teste de estresse mental, antes e após o exercício ou controle; enquanto que os painéis g-i apresentam a reatividade individual e média da PAS, PAD e FC a este teste nas sessões exercício e controle. As linhas nos painéis g-i se referem às respostas individuais ao teste. Legenda: † = diferença pós-exercício x pré-exercício.

4.2.3. Teste pressórico ao frio

A Figura 6 apresenta as respostas médias da PAS, PAD e FC ao teste pressórico ao frio (painéis a-f) e as respostas individuais e médias da reatividade a este teste (painéis g-i), antes e após as sessões exercício ou controle.

Houve interação sessão vs. tempo para a comparação da reatividade da PAS ao teste pressórico ao frio entre as sessões ($P=0.04$; Figura 6g). Especificamente, a reatividade da PAS ao teste de pressórico ao frio foi mais alta no período pós-controle em comparação ao período pré-controle ($P=0.04$); por outro lado, não houve diferenças na reatividade da PAS ao teste pressórico ao frio nos períodos pré- e pós-exercício ($P=0.87$). Como consequência, a reatividade da PAS ao teste pressórico ao frio estava mais baixa no período pós-exercício em comparação ao período pós-controle ($P=0.04$) (Figura 6g)

Não houve diferença nas respostas da reatividade da PAD e da FC ao teste pressórico ao frio entre as sessões ou aos tempos (P sessão vs. tempo = 0.99 e 0.35, respectivamente) (Figuras 6h e 6i).

A dor média causada pelo teste pressórico ao frio variou de 5 a 7 (dor moderada à intensa). Não houve diferença na resposta da dor ao teste pressórico ao frio entre as sessões e os tempos (P sessão vs. tempo = 0.17).

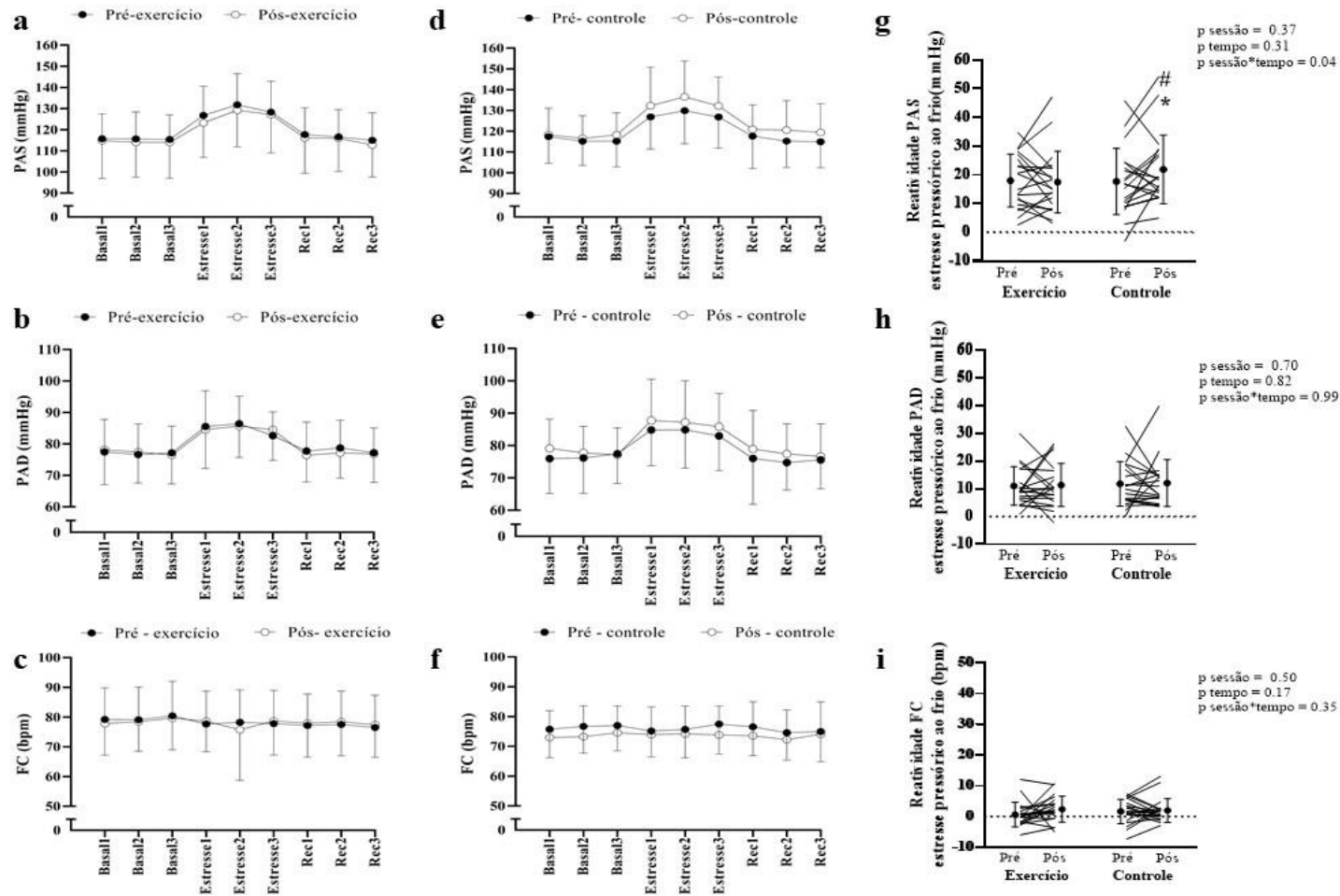


Figura 6 – Respostas da pressão arterial sistólica (PAS), diastólica (PAD) e frequência cardíaca (FC) ao teste pressórico ao frio. Os painéis a-f apresentam as respostas médias ao longo do teste pressórico ao frio, antes e após o exercício ou controle; enquanto que os painéis g-i apresentam a reatividade individual e média da PAS, PAD e FC a este teste nas sessões exercício e controle. As linhas nos painéis g-i se referem às respostas individuais ao teste. Legenda: * = diferença pós-controle x pós-exercício, # = diferença pós-controle x pré-controle.

4.2.4. Exercício de preensão manual

A Figura 7 apresenta as respostas médias da PAS, PAD e FC ao exercício de preensão manual (painéis a-f) e as respostas individuais e médias da reatividade a este teste (painéis g-i), antes e após as sessões exercício ou controle.

Não houve diferença nas respostas da reatividade da PAS, PAD e da FC ao exercício de preensão manual entre as sessões ou aos tempos (P sessão vs. tempo = 0.66, 0.16 e 0.77, respectivamente) (Figuras 7g, 7h e 7i).

A dor média causada pelo exercício de preensão manual variou de 4 a 5 (dor moderada). Não houve diferença na resposta da dor ao exercício de preensão manual entre as sessões e os tempos (P sessão vs. tempo = 0.37).

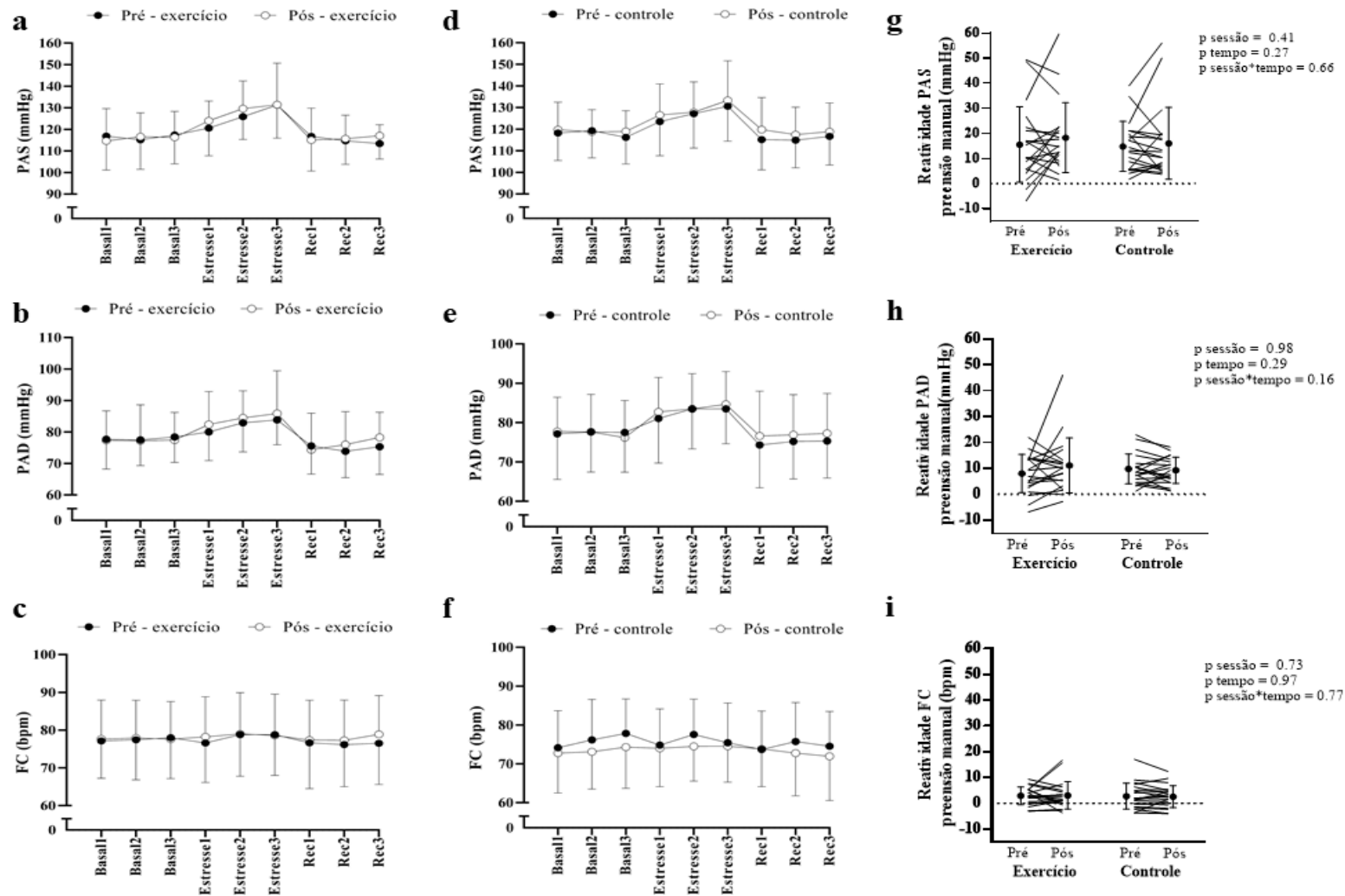


Figura 7 – Respostas da pressão arterial sistólica (PAS), diastólica (PAD) e frequência cardíaca (FC) ao exercício de prensão manual. Os painéis a-f apresentam as respostas médias ao longo do exercício de prensão manual, antes e após o exercício ou controle; enquanto que os painéis g-i apresentam a reatividade individual e média da PAS, PAD e FC a este teste nas sessões exercício e controle. As linhas nos painéis g-i se referem às respostas individuais ao teste.

4.2.5. Pressão arterial ambulatorial

Duas voluntárias tiveram menos do que 80% das medidas válidas da PA obtida pela MAPA após a sessão controle. Desta forma, os dados de PA ambulatorial dessas voluntárias foram excluídos da análise final deste estudo, finalizando com os dados de 18 participantes para esta medida. A Tabela 5 apresenta os valores médios da PAS, PAD, e FC de 24 horas, vigília e sono, além do descenso noturno da PAS e PAD, nas sessões exercício e controle. Não houve diferença em nenhum parâmetro da MAPA entre as sessões.

Tabela 5 – Pressão arterial ambulatorial nas sessões exercício e controle

	Sessão exercício	Sessão controle	<i>P</i>
PAS 24 horas (mmHg)	117 ± 10	117 ± 10	0,66
PAD 24 horas (mmHg)	75 ± 9	75 ± 10	0,87
FC 24 horas (bpm)	79 ± 11	77 ± 9	0,73
PAS vigília (mmHg)	122 ± 11	120 ± 12	0,07
PAD vigília (mmHg)	81 ± 11	120 ± 11	0,28
FC vigília (bpm)	84 ± 12	81 ± 11	0,31
PAS sono (mmHg)	108 ± 9	111 ± 10	0,33
PAD sono (mmHg)	66 ± 8	69 ± 8	0,13
FC sono (bpm)	71 ± 11	70 ± 9	0,68
Descenso noturno PAS (%)	11 ± 7	7 ± 6	0,10
Descenso noturno PAD (%)	14 ± 8	10 ± 6	0,07

Legenda. PAS = pressão arterial sistólica; PAD = pressão arterial diastólica; FC = frequência cardíaca. Os dados estão apresentados como média ± desvio padrão (DP).

5. DISCUSSÃO

Esse estudo teve como objetivo verificar os efeitos de uma sessão de exercício aeróbio na PA de repouso, e na resposta da PA a estímulos estressores e em condições ambulatoriais em voluntárias hipertensas com AR. Como resultados principais, observamos que uma única sessão de exercício aeróbio é capaz de promover redução da PAS de repouso e da reatividade da PAS a um teste de estresse mental e a um teste de estresse de frio em mulheres com AR. Por outro lado, não foram observados efeitos do exercício na resposta da PAS ao exercício de prensão manual, na PAD de repouso e em resposta aos testes estressores, e na PAS e PAD

ambulatorial. Esses resultados reforçam a importância do exercício físico no manejo cardiovascular e no auxílio do controle da PA desses pacientes.

5.1. Características clínicas da amostra do presente estudo

A amostra do presente estudo compôs-se de mulheres com AR com perfil heterogêneo, sendo que 45% da amostra encontrava-se em remissão e o restante em atividade (leve à alta). Como esperado, chama a atenção o perfil inflamatório exacerbado na amostra, dado os valores médios aumentados de PCR ($10,13 \pm 19,07$ mg/L) e VHS ($13,94 \pm 9,66$ mm). Adicionalmente, os resultados das avaliações de qualidade de vida e fadiga mostram que, em média, as voluntárias apresentavam baixos escores de qualidade de vida, e fadiga moderada à severa. Com relação ao escore HAQ, em média as participantes apresentavam baixa incapacidade física (HAQ ~ 1,0).

Com relação ao perfil cardiometabólico da amostra, por definição, toda as voluntárias eram hipertensas. No entanto, a maior parte das mesmas (75%) apresentava um bom controle da PA (PAS/PAD abaixo de 140/90 mmHg), o que pode ser atribuído ao tratamento clínico otimizado com o uso de anti-hipertensivos. De maneira interessante, o bom controle pressórico observado nas voluntárias do presente estudo vai no sentido contrário do que tem sido verificado na literatura, em que se observa que apenas cerca de 21,8% dos pacientes com AR apresentam um bom controle da PA (definido por valores de PAS/PAD < 140/90) (58).

Para além da HAS, as voluntárias também apresentavam outros fatores de risco cardiometabólicos, sendo que 70% da amostra era fisicamente inativa, 35% apresentava dislipidemia, e 45% era obesa. No entanto, os valores médios de colesterol total, HDL, LDL e VLDL, e de triglicérides estavam dentro da normalidade, o que mostra o bom controle da dislipidemia na amostra.

O perfil cardiometabólico e funcional da amostra reforça a importância de estratégias não-medicamentosas para o tratamento da AR, e o presente estudo explorou os efeitos agudos de uma única sessão de exercício sobre a PA em diferentes condições.

5.2. Efeito do exercício aeróbio sobre a pressão arterial de repouso

Esse é o primeiro estudo que avaliou as respostas hemodinâmicas a uma sessão de exercício aeróbio em mulheres com AR. No presente estudo, a PAS se manteve estável entre os períodos pré- e pós-exercício, enquanto apresentou um aumento entre os períodos pré- e pós-controle. Desta forma, conclui-se que o exercício impediu este aumento da PAS que aconteceu na sessão controle. Calcula-se que, de maneira líquida (i.e., resposta do exercício – resposta do

controle), o exercício tenha provocado uma HPE média de 5 mmHg na PAS, o que é semelhante ao que se encontra em meta-análises com este tipo de exercício, em outras populações (41). Esta queda de 5 mmHg é clinicamente relevante, uma vez que quedas de 5 mmHg estão associadas com um risco 14% menor de mortalidade por AVC, e 9% menor de mortalidade por doença arterial coronariana e 7% menor de mortalidade por todas as causas entre indivíduos hipertensos (59). Esta redução da PAS de repouso pode auxiliar no controle da PA desses indivíduos.

Chama a atenção a alta variabilidade no efeito líquido da HPE da PAS nas voluntárias do estudo. A saber, a voluntária que apresentou a maior HPE da PAS (V13) apresentou uma queda da PAS de 22 mmHg na sessão exercício corrigida pela resposta da sessão controle. Outras 14 participantes apresentaram queda das PAS de diferentes magnitudes (- 1 até -17 mmHg) e 5 participantes apresentaram efeito líquido da HPE positivo (+1 até +9 mmHg). Um estudo de Fecchio et al. (60) verificou que o erro típico da HPE da PAS avaliada pelo seu efeito líquido é de 4.6 mmHg. Aplicando este ponto de corte nas respostas individuais, é possível dizer que 11 voluntárias apresentaram HPE da PAS no presente estudo (i.e., tiveram respostas individuais para além do erro típico da medida).

Os métodos utilizados no presente estudo não permitem identificar os mecanismos pelos quais uma única sessão de exercício aeróbio reduziu a PAS em mulheres com AR. No entanto, a revisão da literatura permite especular sobre os possíveis mecanismos envolvidos nesta resposta. Diferentes mecanismos hemodinâmicos podem ajudar a explicar a HPE no exercício aeróbio. Rondon et al. (3) verificaram que, em indivíduos idosos e hipertensos, a HPE pós-exercício aeróbio foi ocasionada por redução no débito cardíaco (DC) (61-63) e no volume sistólico (VS), sendo que estas respostas foram favorecidas por uma redução no volume diastólico final (38). Contudo, na maior parte dos estudos, a HPE pós-exercício aeróbio é causada por uma redução da RVP, que se sustenta por horas pós-exercício (64). Esta redução da RVP é ocasionada por meio do aumento da condutância vascular na musculatura ativa (65) e também na musculatura inativa (66, 67). De acordo com Halliwill (65), a HPE pós-exercício aeróbio resulta da redução na RVP, mediada por modificações no sistema nervoso autônomo e produção de substâncias vasodilatadoras. Os próximos estudos devem verificar se esta vasodilatação sustentada pós-exercício também ocorre em pacientes com AR, ajudando a explicar a HPE nesta população.

Contrário à hipótese do presente estudo, o exercício aeróbio não foi capaz de promover redução da PAD de repouso. Este resultado difere do observado em meta-análises que verificaram redução de cerca de ~3mmHg para a PAD após o exercício aeróbio (41). Não é

possível identificar os motivos pelos quais os participantes do presente estudo não apresentaram queda da PAD após o exercício. No entanto, é possível que os valores controlados de PAD da maior parte das participantes do estudo (16 participantes tinham a PAD < 90 mmHg), reduziram a possibilidade de queda adicional desta variável após o exercício físico. Adicionalmente, é possível hipotetizar que a inflamação sustentada, típica desta doença, possa impedir a queda da PAD após uma sessão de exercício (68), hipótese esta que precisa ser melhor investigada em estudos futuros.

Também chama a atenção a alta variabilidade no efeito líquido da HPE da PAD nas voluntárias do estudo. A saber, a voluntária que apresentou a maior HPE da PAD (V10) apresentou uma queda da PAD de 17 mmHg na sessão exercício corrigida pela resposta da sessão controle. Outras 12 participantes apresentaram queda das PAD de diferentes magnitudes (- 0.3 até -9 mmHg) e 7 participantes apresentaram efeito líquido da HPE da PAD positivo (+1 até +10 mmHg). Um estudo de Fecchio et al. (60) verificaram que o erro típico da HPE da PAD avaliada pelo seu efeito líquido é de 5.6 mmHg. Aplicando este ponto de corte nas respostas individuais, é possível dizer que apenas 2 voluntárias apresentaram HPE da PAD no presente estudo (i.e., tiveram respostas individuais maiores do que o erro típico da medida).

5.3. Efeito do exercício aeróbio sobre a reatividade da pressão arterial aos testes estressores

No presente estudo, foi observado efeito benéfico do exercício aeróbico na resposta da PAS ao teste de estresse mental. O estresse mental foi induzido pelo *Stroop Color Word Test*, que é um teste que causa estresse por meio de interferência cognitiva no processamento de uma dada informação (69). No caso deste teste, as voluntárias deveriam dizer a cor da letra e não a palavra que estava escrita no papel e que remetia a uma outra cor. Este teste é representativo de estímulos cognitivos que podem ocorrer ao longo do dia, como ao realizar operações aritméticas ou falar publicamente. No presente estudo, as voluntárias classificaram este teste como estressante (2 em uma escala de 0-4). Este é um teste que também causa repercussões hemodinâmicas, o que permite ser utilizado para avaliar a resposta e adaptações hemodinâmicas ao estresse. De fato, no presente estudo o teste de estresse mental causou aumentos da PAS, PAD e FC na casa de ~16 mmHg, ~12 mmHg e ~8bpm, respectivamente. De maneira interessante, após o exercício aeróbio, a reatividade da PAS ao teste foi reduzida em cerca de 6 mmHg, enquanto isto não ocorreu na comparação pré- e pós-controle. Este resultado revela que uma única sessão de exercício aeróbio é capaz de reduzir o aumento da PAS em situações de alarme e estresse mental. Isto é relevante, pois estas situações de estresse

podem favorecer o surgimento de eventos vasculares (ex: AVC) (42), e a atenuação da resposta pressórica ao estresse tende a reduzir os riscos destes eventos.

Em adição ao achado anterior, também foi observado efeito benéfico do exercício aeróbico na resposta da PAS ao teste pressórico ao frio. Este é um teste que avalia respostas hemodinâmicas e perceptuais a um estímulo térmico e de dor. Como pacientes com AR geralmente apresentam sensibilidade aumentada a estímulos de dor, espera-se que estes também apresentem respostas hemodinâmicas aumentadas a este tipo de teste (70). No entanto, um estudo prévio não verificou diferenças nas respostas da PA e FC ao teste pressórico ao frio entre indivíduos com AR e indivíduos saudáveis (71). Porém, cumpre destacar que no estudo citado o teste pressórico ao frio foi realizado por 2 minutos, enquanto no presente estudo o mesmo foi realizado por 3 minutos; o que provavelmente culminou com maior estresse hemodinâmico gerado no presente estudo (não é possível comparar os estudos, pois foram utilizados métodos distintos para avaliação da PA e o estudo citado apenas apresentou a PA média). No presente estudo os aumentos médios da PAS e PAD foram de ~18 mmHg, ~11 mmHg respectivamente, enquanto o aumento da FC foi de apenas ~1 bpm. Nota-se que 6 participantes (30% do total) apresentaram resposta da PAS ao teste pressórico ao frio maior do que 25 mmHg, e isto tem sido associado com maior risco de incidência futura de hipertensão arterial e maior risco cardiovascular (72). De maneira interessante, após o exercício aeróbico, a reatividade da PAS ao teste pressórico ao frio foi reduzida em ~1 mmHg, enquanto a mesma aumentou em ~4 mmHg na comparação pré- e pós-controle. Este resultado revela que uma única sessão de exercício aeróbico é capaz de produzir uma queda líquida de ~5 mmHg na resposta da PAS em resposta ao teste pressórico ao frio, o que sugere menores riscos de eventos cardiovasculares futuros. Além disso, a atenuação da resposta hemodinâmica à dor é muito relevante na AR, pois nesta doença pode haver redução do limiar de dor (menor intensidade de estímulo em que a pessoa começa a perceber a dor) e da tolerância da dor (ponto em que a dor não pode mais ser tolerada) (73). Chama ainda a atenção ao fato de 15% voluntárias do presente estudo também apresentarem fibromialgia, que é uma condição associada à presença de dor generalizada. Desta forma, os resultados deste estudo dão suporte ao exercício aeróbico como uma ferramenta adicional no manejo dos impactos fisiológicos causados pelo estímulo de dor nesta população.

Os métodos utilizados no presente estudo também não permitem identificar mecanismos subjacentes à redução da reatividade da PAS aos testes de estresse mental e teste pressórico ao frio após o exercício aeróbico. É interessante notar que tanto o estresse causado pelo teste de estresse mental, quanto a dor provocada pelo teste pressórico ao frio não foram diferentes entre as sessões ou os momentos pré- e pós-exercício/controlado. Por este motivo, é possível sugerir

que a redução das respostas hemodinâmicas a estes testes no período pós-exercício em comparação ao período pós-controle não pode ser atribuída a um efeito de adaptação aos estímulos realizados. Desta forma, é possível que a redução da reatividade da PAS aos testes mencionados seja causada por ajustes hemodinâmicos aos estímulos cognitivos e de dor. Tal como sugerido para as respostas durante o repouso, uma vasodilatação sustentada causada pelo exercício aeróbio pode também reduzir a resposta pressórica a uma situação estressora, uma vez que o aumento da PA nestas situações é causado parcialmente por um aumento na resistência vascular periférica (44, 74, 75). Alternativamente, uma menor ativação simpática ao estresse cognitivo (76) e à dor (77) também é um potencial mecanismo pelo qual o exercício físico poderia reduzir à resposta hemodinâmica a estes testes. Estudos futuros devem avaliar os efeitos do exercício aeróbio nas respostas vasculares e simpáticas a estes testes estressores na AR, de modo a tentar identificar os mecanismos e vias responsáveis pelas respostas observadas no presente estudo.

Contrário à hipótese do presente estudo, o exercício aeróbio não foi capaz de reduzir a reatividade da PA ao exercício de prensão manual. A resposta pressórica ao exercício de prensão manual é causada pelo aumento da FC e da atividade simpática direcionada aos vasos sanguíneos, causando vasoconstrição periférica (78). Um estudo recente do nosso grupo verificou que mulheres com AR apresentam resposta aumentada da PA a um exercício isométrico, e isto vem acompanhado por uma resposta simpática exacerbada a este estímulo (29). Estudos prévios demonstraram que uma sessão de exercício aeróbio pode reduzir a resposta pressórica ao exercício de prensão manual, no entanto isto não foi observado no presente estudo. De fato, os aumentos de PAS, PAD e FC ao exercício de prensão manual foram de ~ 16 mmHg, ~11mmHg e ~3 bpm, o que caracteriza um estresse cardiovascular significativo. No entanto, esses valores não foram diferentes entre as sessões e os momentos pré- e pós-intervenção.

Não é possível identificar os mecanismos pelos quais o exercício aeróbio não reduziu as respostas hemodinâmicas ao exercício de prensão manual nos participantes do presente estudo, no entanto especula-se que a inflamação sustentada possa gerar uma ativação simpática sustentada nesses participantes, impedindo uma eventual redução da resposta pressórica ao handgrip após o exercício. Desta forma, os resultados deste estudo indicam que uma sessão de exercício aeróbico não é capaz de reduzir as respostas hemodinâmicas a um estresse fisiológico provocado por um exercício isométrico. Vale destacar que estímulos isométricos podem acontecer em diferentes situações, tais como ao carregar compras de supermercado ou carregar objetos pesados, e uma resposta pressórica aumentada a estes estímulos podem aumentar o risco

de eventos vasculares (79). Os próximos estudos devem investigar se outras formas de exercício físico, tal como o exercício resistido dinâmico ou o próprio exercício isométrico, podem reduzir as respostas pressóricas ao exercício de preensão manual em indivíduos com AR.

5.4. Efeito do exercício aeróbio sobre a pressão arterial ambulatorial

Para além das respostas laboratoriais (clínicas) da PA, o presente estudo também avaliou os efeitos do exercício aeróbio na PA ambulatorial. É interessante notar que a PA ambulatorial apresenta maior associação com o risco de lesão em órgãos-alvo (80) e é um preditor mais forte de doença e mortalidade cardiovascular do que a valores isolados de PA medidos em consultório (81). Além disso, estudos tem demonstrado que pacientes com AR apresentam alterações na PA ambulatorial, com destaque para altos valores de PA no período do sono (82). Esses achados reforçam a importância do estudo de terapêuticas para o controle da PA ambulatorial em pacientes com AR. No entanto, no presente estudo o exercício físico não foi capaz de reduzir a PAS, PAD e FC de 24 horas, vigília e sono.

Desta forma, é interessante notar que a redução da PAS em repouso e em resposta a estímulos observada no presente estudo parece ficar circunscrita ao período de laboratório, não se estendendo para as 24 horas seguintes à sessão experimental. Esse resultado diverge de estudos prévios na literatura com outras populações, que observaram reduções da PAS e PAD por cerca de 22 horas em idosos hipertensos após uma única sessão de exercício aeróbio (38). Adicionalmente, uma revisão reunindo 25 estudos com diferentes populações e que avaliaram as respostas ambulatoriais da PA após o exercício aeróbico, verificou quedas da PAS/PAD de magnitude de 2 a 12 mmHg (83), o que também diverge do presente estudo.

Os métodos do presente estudo não permitem identificar os motivos pelos quais o exercício aeróbio não produziu redução na PA ambulatorial das voluntárias com AR. No entanto, um bom controle da PA ambulatorial apresentado por estas voluntárias pode ajudar a explicar a ausência de redução adicional da PA causada pelo exercício. De fato, diferentemente do apontado pela literatura, no presente estudo os valores médios de PAS/PAD de 24 horas, vigília e sono estão dentro dos valores de normalidade para estas medidas (24 horas < 130/80, vigília < 135/85 e sono < 120/70 (57)). Adicionalmente, é importante destacar que as participantes do presente estudo estavam sob uso de múltiplos medicamentos anti-hipertensivos que são utilizados em diferentes horários, e os efeitos destas medicações sobre a HPE ambulatorial ainda precisam ser mais bem elucidados.

5.5. Implicação clínica dos achados do presente estudo

A AR é uma doença fortemente associada ao aumento de morbidade e mortalidade por doença cardiovascular. Esta alta morbimortalidade cardiovascular aumentada tem sido atribuída a um processo acelerado e precoce de aterosclerose que culmina com o aumento dos riscos de isquemia e infarto nesta população. Nesse contexto, a HAS é um fator de risco importante para a doença aterosclerótica na AR (84). Vale destacar um estudo populacional, no qual foi verificado que aumentos de 5 mmHg na PAS estão relacionados com 35700 casos adicionais de doenças cardiovasculares ou AVC em um seguimento de 1 ano em pacientes com AR (85). Esse aumento da PA na AR tem sido fortemente associado ao perfil inflamatório exacerbado, alterações metabólicas, e inatividade física, que são fatores de risco tipicamente encontrados nesta população, e que também foram encontrados na amostra do presente estudo.

É importante observar que embora as medicações para a AR tenham evoluído muito nos últimos anos, ajudando no controle desta doença; alguns medicamentos comumente utilizados na AR – como o glicocorticoides e anti-inflamatórios não esteroidais podem elevar a PA e aumentar o risco cardiovascular (86-89). Nesse cenário, a prática de exercícios físicos pode oferecer uma estratégia adicional para o manejo do risco cardiovascular desses pacientes.

No presente estudo, observou-se que uma única sessão de exercício físico é capaz de promover redução clinicamente relevante da PAS em repouso e em resposta a dois testes estressores: o teste de estresse mental e o teste pressórico ao frio. Esses resultados reforçam a importância da realização de exercícios físicos nesta população. De fato, a redução da PAS de repouso e a atenuação da reatividade da PAS a situações de alto estresse estão associadas à redução nos riscos de eventos cardiovasculares na população, eventos estes que tem ocorrência aumentada na AR. Desta forma, os efeitos do exercício físico sobre a PA aqui reportados devem ser interpretados como clinicamente relevantes e passíveis de reduzir o risco cardiovascular desta população.

5.6. Limitações

Os resultados do presente estudo são limitados à amostra investigada, que foi composta de mulheres pré- e pós-menopausa, com múltiplas comorbidades e sob atendimento em um hospital de nível terciário. Desta forma, não é possível extrapolar os resultados deste estudo para homens com AR, ou mulheres com AR com outras características clínicas. Pode-se também citar como limitações do presente estudo, a ausência de dados sobre a resposta dos determinantes hemodinâmicos (débito cardíaco e resistência vascular periférica) e locais (fluxo sanguíneo periférico e condutância vascular) da pressão arterial durante as sessões. No projeto original, havia a previsão de avaliação do fluxo sanguíneo periférico durante as sessões, no

entanto a pandemia limitou a possibilidade de utilização do ultrassom vascular neste projeto, o que impediu a inclusão desses dados. Outra limitação pode ser considerada a sequência de testes estressores sucessivos e repetidos, que são capazes de ter afetado as medidas subsequentes da pressão arterial. No entanto, foi dado um tempo de 3-5 minutos de intervalo entre cada teste para permitir o retorno dos valores basais de PAS/PAD antes de cada teste. A utilização do método oscilométrico de avaliação da PA também pode ser considerada uma limitação do estudo, pois este método avalia a PA média e calcula, por meio de algoritmos, a PAS e PAD. Embora o método oscilométrico seja validado para avaliações de repouso da PA, pouco se sabe sobre a validação deste método para o período pós-exercício. Por fim, a ausência de um grupo controle sem a AR impede que sejam comparadas às respostas pressóricas pós-exercício aeróbio entre mulheres com ou sem a doença.

6. CONCLUSÕES

Uma única sessão de exercício aeróbio promove redução da PAS de repouso e em resposta a um teste de estresse mental e a um teste de estresse de dor e frio em mulheres com AR. Os resultados do presente estudo reforçam a importância do exercício físico como estratégia não-farmacológica eficaz para o controle da pressão arterial e manejo do risco cardiovascular em mulheres com AR.

7. SUGESTÕES PARA TRABALHOS FUTUROS

Futuras investigações deverão considerar as limitações citadas no presente projeto e ainda investigar os efeitos agudos de outros tipos de exercício (ex: exercício resistido) ou o efeito crônico do treinamento físico aeróbico e resistido sobre o controle da PA de indivíduos com AR. Também é importante identificar qual é a influência de marcadores clínicos da AR (atividade da doença, inflamação sustentada, uso de medicamentos) nas respostas da PA ao exercício nesta população.

8. REFERÊNCIAS

1. Alamanos Y, Drosos AA. Epidemiology of adult rheumatoid arthritis. *Autoimmunity reviews*. 2005;4(3):130-6.

2. Emery P. The Roche Rheumatology Prize Lecture. The optimal management of early rheumatoid disease: the key to preventing disability. *British Journal of Rheumatology*. 1994;33(8):765-8.
3. Negrão CE, Rondon M. Exercício físico, hipertensão e controle barorreflexo da pressão arterial. *Rev Bras Hipertens*. 2001;8(1):89-95.
4. Dougados M, Soubrier M, Antunez A, Balint P, Balsa A, Buch MH, et al. Prevalence of comorbidities in rheumatoid arthritis and evaluation of their monitoring: results of an international, cross-sectional study (COMORA). *Annals of the rheumatic diseases*. 2014;73(1):62-8.
5. Michaud K, Wolfe F. Comorbidities in rheumatoid arthritis. *Best practice & research Clinical rheumatology*. 2007;21(5):885-906.
6. Maradit-Kremers H, Nicola PJ, Crowson CS, Ballman KV, Gabriel SE. Cardiovascular death in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Arthritis & Rheumatism*. 2005;52(3):722-32.
7. Reilly P, Cosh J, Maddison P, Rasker J, Silman A. Mortality and survival in rheumatoid arthritis: a 25 year prospective study of 100 patients. *Annals of the rheumatic diseases*. 1990;49(6):363-9.
8. Aviña-Zubieta JA, Choi HK, Sadatsafavi M, Etminan M, Esdaile JM, Lacaille D. Risk of cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Arthritis Care & Research*. 2008;59(12):1690-7.
9. Crowson CS, Rollefstad S, Ikdahl E, Kitas GD, Van Riel PL, Gabriel SE, et al. Impact of risk factors associated with cardiovascular outcomes in patients with rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2018;77(1):48-54.
10. Semb A, Kvien T, Aastveit A, Jungner I, Pedersen T, Walldius G, et al. Lipids, myocardial infarction and ischaemic stroke in patients with rheumatoid arthritis in the Apolipoprotein-related Mortality RISK (AMORIS) Study. *Annals of the rheumatic diseases*. 2010;69(11):1996-2001.
11. Solomon DH, Karlson EW, Rimm EB, Cannuscio CC, Mandl LA, Manson JE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in women diagnosed with rheumatoid arthritis. *Circulation*. 2003;107(9):1303-7.
12. Van Halm V, Peters M, Voskuyl A, Boers M, Lems W, Visser M, et al. Rheumatoid arthritis versus diabetes as a risk factor for cardiovascular disease: a cross-sectional study, the CARRE Investigation. *Annals of the rheumatic diseases*. 2009;68(9):1395-400.

13. Dao H-H, Do Q-T, Sakamoto J. Increased frequency of metabolic syndrome among Vietnamese women with early rheumatoid arthritis: a cross-sectional study. *Arthritis research & therapy*. 2010;12(6):1-10.
14. Panoulas VF, Douglas KM, Milionis HJ, Stavropoulos-Kalinglou A, Nightingale P, Kita MD, et al. Prevalence and associations of hypertension and its control in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2007;46(9):1477-82.
15. Montagna GL, Cacciapuoti F, Buono R, Manzella D, Mennillo GA, Arciello A, et al. Insulin resistance is an independent risk factor for atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Diabetes and Vascular Disease Research*. 2007;4(2):130-5.
16. Ajeganova S, Andersson ML, Hafström I, Group BS. Association of obesity with worse disease severity in rheumatoid arthritis as well as with comorbidities: a long-term followup from disease onset. *Arthritis care & research*. 2013;65(1):78-87.
17. E Toms T, P Symmons D, D Kitas G. Dyslipidaemia in rheumatoid arthritis: the role of inflammation, drugs, lifestyle and genetic factors. *Current vascular pharmacology*. 2010;8(3):301-26.
18. Chang K, Yang SM, Kim SH, Han KH, Park SJ, Shin JI. Smoking and rheumatoid arthritis. *International journal of molecular sciences*. 2014;15(12):22279-95.
19. de Hair MJ, Landewé RB, van de Sande MG, van Schaardenburg D, van Baarsen LG, Gerlag DM, et al. Smoking and overweight determine the likelihood of developing rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2013;72(10):1654-8.
20. Ruiz-Esquide V, Sanmartí R. Tobacco and other environmental risk factors in rheumatoid arthritis. *Reumatología Clínica (English Edition)*. 2012;8(6):342-50.
21. Metsios GS, Stavropoulos-Kalinoglou A, Panoulas VF, Wilson M, Nevill AM, Koutedakis Y, et al. Association of physical inactivity with increased cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2009;16(2):188-94.
22. Sokka T, Häkkinen A, Kautiainen H, Maillefert JF, Toloza S, Mørk hansen T, et al. Physical inactivity in patients with rheumatoid arthritis: data from twenty-one countries in a cross-sectional, international study. *Arthritis Care & Research: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 2008;59(1):42-50.
23. Protogerou AD, Panagiotakos DB, Zampeli E, Argyris AA, Arida K, Konstantonis GD, et al. Arterial hypertension assessed “out-of-office” in a contemporary cohort of rheumatoid arthritis patients free of cardiovascular disease is characterized by high prevalence, low

- awareness, poor control and increased vascular damage-associated “white coat” phenomenon. *Arthritis research & therapy*. 2013;15(5):1-11.
24. Panoulas VF, Metsios GS, Pace A, John H, Treharne G, Banks M, et al. Hypertension in rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2008;47(9):1286-98.
25. Ferraz-Amaro I, González-Juanatey C, López-Mejias R, Riancho-Zarrabeitia L, González-Gay MA. Metabolic syndrome in rheumatoid arthritis. *Mediators of Inflammation*. 2013;2013.
26. Fenton SA, Kitas GD. Sedentary behaviour in RA—a new research agenda. *Nature Reviews Rheumatology*. 2016;12(12):698-700.
27. Fenton SA, van Zanten JJV, Kitas GD, Duda JL, Rouse PC, Yu C-a, et al. Sedentary behaviour is associated with increased long-term cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis independently of moderate-to-vigorous physical activity. *BMC musculoskeletal disorders*. 2017;18(1):1-12.
28. van Breukelen-van der Stoep DF, van Zeben D, Klop B, van de Geijn G-JM, Janssen HJ, van der Meulen N, et al. Marked underdiagnosis and undertreatment of hypertension and hypercholesterolaemia in rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2016;55(7):1210-6.
29. Peçanha T, Meireles K, Pinto AJ, Rezende DAN, Iraha AY, Mazzolani BC, et al. Increased sympathetic and haemodynamic responses to exercise and muscle metaboreflex activation in post-menopausal women with rheumatoid arthritis. *The Journal of Physiology*. 2021;599(3):927-41.
30. Klemz BNdC, Reis-Neto ETd, Jennings F, Siqueira US, Klemz FK, Pinheiro HHC, et al. The relevance of performing exercise test before starting supervised physical exercise in asymptomatic cardiovascular patients with rheumatic diseases. *Rheumatology*. 2016;55(11):1978-86.
31. Gkaliagkousi E, Anyfanti P, Chatzimichailidou S, Triantafyllou A, Lazaridis A, Aslanidis S, et al. Association of nocturnal blood pressure patterns with inflammation and central and peripheral estimates of vascular health in rheumatoid arthritis. *Journal of human hypertension*. 2018;32(4):259-67.
32. Hamamoto K, Yamada S, Yasumoto M, Yoda M, Yoda K, Tsuda A, et al. Association of nocturnal hypertension with disease activity in rheumatoid arthritis. *American journal of hypertension*. 2016;29(3):340-7.
33. Halliwill JR, Buck TM, Laceywell AN, Romero SA. Postexercise hypotension and sustained postexercise vasodilatation: what happens after we exercise? *Experimental physiology*. 2013;98(1):7-18.

34. Kolb GdC, Abreu LCd, Valenti VE. Caracterização da resposta hipotensora pós-exercício. *Arquivos Brasileiros de Ciências da Saúde*. 2012;44-8.
35. Ferrari R, Umpierre D, Vogel G, Vieira PJ, Santos LP, de Mello RB, et al. Effects of concurrent and aerobic exercises on postexercise hypotension in elderly hypertensive men. *Experimental gerontology*. 2017;98:1-7.
36. Kanegusuku H, Cucato GG, Longano P, Okamoto E, Piemonte MEP, Correia MA, et al. Acute Cardiovascular Responses to Self-selected Intensity Exercise in Parkinson's Disease. *International Journal of Sports Medicine*. 2021.
37. Floras JS, Sinkey CA, Aylward PE, Seals DR, Thoren PN, Mark AL. Postexercise hypotension and sympathoinhibition in borderline hypertensive men. *Hypertension*. 1989;14(1):28-35.
38. Brandão Rondon MU, Alves MJ, Braga AM, Teixeira OT, Barretto AC, Krieger EM, et al. Postexercise blood pressure reduction in elderly hypertensive patients. *Journal of the American College of Cardiology*. 2002;39(4):676-82.
39. Kenney MJ, Seals DR. Postexercise hypotension. Key features, mechanisms, and clinical significance. *Hypertension*. 1993;22(5):653-64.
40. Kenney MJ, Seals DR. Postexercise hypotension. Key features, mechanisms, and clinical significance. *Hypertension*. 1993;22(5):653-64.
41. Carpio-Rivera E, Moncada-Jiménez J, Salazar-Rojas W, Solera-Herrera A. Acute effects of exercise on blood pressure: a meta-analytic investigation. *Arquivos brasileiros de cardiologia*. 2016;106:422-33.
42. Stalnikowicz R, Tsafirir A. Acute psychosocial stress and cardiovascular events. *The American journal of emergency medicine*. 2002;20(5):488-91.
43. Hamer M, Jones J, Boutcher SH. Acute exercise reduces vascular reactivity to mental challenge in offspring of hypertensive families. *J Hypertens*. 2006;24(2):315-20.
44. Ketelhut S, Milatz F, Heise W, Ketelhut RG. Influence of a high-intensity interval training session on peripheral and central blood pressure at rest and during stress testing in healthy individuals. *Vasa*. 2016;45(5):373-7.
45. Halliwill J, Taylor JA, Eckberg DL. Impaired sympathetic vascular regulation in humans after acute dynamic exercise. *The Journal of physiology*. 1996;495(1):279-88.
46. Barroso WKS, Rodrigues CIS, Bortolotto LA, Mota-Gomes MA, Brandão AA, Feitosa ADdM, et al. Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial–2020. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2021;116:516-658.

47. Prevoo M, Van'T Hof MA, Kuper H, Van Leeuwen M, Van De Putte L, Van Riel P. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 1995;38(1):44-8.
48. Price DD, Bush FM, Long S, Harkins SW. A comparison of pain measurement characteristics of mechanical visual analogue and simple numerical rating scales. *Pain*. 1994;56(2):217-26.
49. Bull FC, Al-Ansari SS, Biddle S, Borodulin K, Buman MP, Cardon G, et al. World Health Organization 2020 guidelines on physical activity and sedentary behaviour. *British journal of sports medicine*. 2020;54(24):1451-62.
50. Silveira EA, Pagotto V, Barbosa LS, Oliveira Cd, Pena GdG, Velasquez-Melendez G. Accuracy of BMI and waist circumference cut-off points to predict obesity in older adults. *Ciencia & saude coletiva*. 2020;25:1073-82.
51. Ferraz M, Oliveira LM, Araujo P, Atra E, Tugwell P. Crosscultural reliability of the physical ability dimension of the health assessment questionnaire. *The Journal of rheumatology*. 1990;17(6):813-7.
52. Pouchot J, Kherani RB, Brant R, Lacaille D, Lehman AJ, Ensworth S, et al. Determination of the minimal clinically important difference for seven fatigue measures in rheumatoid arthritis. *Journal of clinical epidemiology*. 2008;61(7):705-13.
53. Elliott-Sale KJ, Minahan CL, de Jonge XAJ, Ackerman KE, Sipilä S, Constantini NW, et al. Methodological considerations for studies in sport and exercise science with women as participants: a working guide for standards of practice for research on women. *Sports Medicine*. 2021;51(5):843-61.
54. de Brito LC, Fecchio RY, Peçanha T, Lima A, Halliwill J, de Moraes Forjaz CL. Recommendations in post-exercise hypotension: concerns, best practices and interpretation. *International journal of sports medicine*. 2019;40(08):487-97.
55. Stroop JR. Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of experimental psychology*. 1935;18(6):643.
56. Victor RG, Leimbach Jr WN, Seals DR, Wallin BG, Mark AL. Effects of the cold pressor test on muscle sympathetic nerve activity in humans. *Hypertension*. 1987;9(5):429-36.
57. Brandão AA, Alessi A, Feitosa AM, Machado CA, Figueiredo CEPd, Amodeo C, et al. 6ª Diretrizes de Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial e 4ª Diretrizes de Monitorização Residencial da Pressão Arterial. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2018;110:1-29.

58. van Breukelen-van der Stoep DF, van Zeben D, Klop B, van de Geijn GJ, Janssen HJ, van der Meulen N, et al. Marked underdiagnosis and undertreatment of hypertension and hypercholesterolaemia in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2016;55(7):1210-6.
59. Stamler R. Implications of the INTERSALT study. *Hypertension*. 1991;17(1_supplement):I16.
60. Fecchio RY, Chehuen M, Brito LC, Peçanha T, Queiroz ACC, de Moraes Forjaz CL. Reproducibility (reliability and agreement) of post-exercise hypotension. *International journal of sports medicine*. 2017;38(13):1029-34.
61. Hagberg JM, Montain SJ, Martin 3rd W. Blood pressure and hemodynamic responses after exercise in older hypertensives. *Journal of Applied Physiology*. 1987;63(1):270-6.
62. Vêras-Silva AS, Mattos KC, Gava NS, Brum PC, Negrão CE, Krieger EM. Low-intensity exercise training decreases cardiac output and hypertension in spontaneously hypertensive rats. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 1997;273(6):H2627-H31.
63. Rueckert PA, Slane PR, Lillis DL, Hanson P. Hemodynamic patterns and duration of post-dynamic exercise hypotension in hypertensive humans. *Medicine and science in sports and exercise*. 1996;28(1):24-32.
64. Brito L, Queiroz A, Forjaz C. Influence of population and exercise protocol characteristics on hemodynamic determinants of post-aerobic exercise hypotension. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 2014;47:626-36.
65. Halliwill JR. Mechanisms and clinical implications of post-exercise hypotension in humans. *Exercise and sport sciences reviews*. 2001;29(2):65-70.
66. Saltin B, Rådegran G, Koskolou M, Roach R. Skeletal muscle blood flow in humans and its regulation during exercise. *Acta physiologica Scandinavica*. 1998;162(3):421-36.
67. Joyner MJ, Halliwill J. Sympathetic vasodilatation in human limbs. *The Journal of physiology*. 2000;526:471-80.
68. Chae CU, Lee RT, Rifai N, Ridker PM. Blood pressure and inflammation in apparently healthy men. *Hypertension*. 2001;38(3):399-403.
69. Balfe J, MS R. Thesis A Study of an ADHD Experience Video Game's Effect on Users' Attention. *Journal of Vision*. 2019;13(9):1282-.
70. Huang M, Yoo J-K, Stickford AS, Moore JP, Hendrix JM, Crandall CG, et al. Early sympathetic neural responses during a cold pressor test linked to pain perception. *Clinical Autonomic Research*. 2021;31(2):215-24.

71. Adlan AM, van Zanten JJV, Lip GY, Paton JF, Kitas GD, Fisher JP. Cardiovascular autonomic regulation, inflammation and pain in rheumatoid arthritis. *Autonomic Neuroscience*. 2017;208:137-45.
72. Wood DL, Sheps SG, Elveback LR, Schirger A. Cold pressor test as a predictor of hypertension. *Hypertension*. 1984;6(3):301-6.
73. Vladimirova N, Jespersen A, Bartels EM, Christensen AW, Bliddal H, Danneskiold-Samsøe B. Pain sensitisation in women with active rheumatoid arthritis: a comparative cross-sectional study. *Arthritis*. 2015;2015.
74. Halliwill JR, Buck TM, Lacewell AN, Romero SA. Postexercise hypotension and sustained postexercise vasodilatation: what happens after we exercise? *Exp Physiol*. 2013;98(1):7-18.
75. Neves FJ, Carvalho AC, Rocha NG, Silva BM, Sales AR, de Castro RR, et al. Hemodynamic mechanisms of the attenuated blood pressure response to mental stress after a single bout of maximal dynamic exercise in healthy subjects. *Brazilian journal of medical and biological research = Revista brasileira de pesquisas medicas e biologicas*. 2012;45(7):610-6.
76. Tonacio A, Trombetta I, Rondon M, Batalha L, Kuniyoshi F, Laterza M, et al. Effects of diet and exercise training on neurovascular control during mental stress in obese women. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 2006;39:53-62.
77. Dishman RK, Nakamura Y, Jackson EM, Ray CA. Blood pressure and muscle sympathetic nerve activity during cold pressor stress: fitness and gender. *Psychophysiology*. 2003;40(3):370-80.
78. Cauwenberghs N, Cornelissen V, Christle JW, Hedman K, Myers J, Haddad F, et al. Impact of age, sex and heart rate variability on the acute cardiovascular response to isometric handgrip exercise. *Journal of human hypertension*. 2021;35(1):55-64.
79. Haykowsky M, Findlay JM, Ignaszewski AP. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage associated with weight training: three case reports. *Clinical journal of sport medicine: official journal of the Canadian Academy of Sport Medicine*. 1996;6(1):52-5.
80. Mancia G, Parati G. Ambulatory blood pressure monitoring and organ damage. *Hypertension*. 2000;36(5):894-900.
81. Dolan E, Stanton A, Thijs L, Hinedi K, Atkins N, McClory S, et al. Superiority of ambulatory over clinic blood pressure measurement in predicting mortality: the Dublin outcome study. *Hypertension*. 2005;46(1):156-61.
82. Troitskaya E, Velmakin S, Villevalde S, Kobalava Z. Abnormal phenotypes of 24-h blood pressure monitoring and their associations with inflammation and arterial stiffness in

- patients with rheumatoid arthritis. " Arterial'naya Gipertenziya"(" Arterial Hypertension"). 2019;25(4):324-36.
83. Cardoso Jr CG, Gomides RS, Queiroz ACC, Pinto LG, Lobo FdS, Tinucci T, et al. Acute and chronic effects of aerobic and resistance exercise on ambulatory blood pressure. *Clinics*. 2010;65(3):317-25.
84. Dessein PH, Joffe BI, Veller MG, Stevens BA, Tobias M, Reddi K, et al. Traditional and nontraditional cardiovascular risk factors are associated with atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *The Journal of rheumatology*. 2005;32(3):435-42.
85. Singh G, Miller JD, Huse DM, Pettitt D, D'Agostino RB, Russell MW. Consequences of increased systolic blood pressure in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *The Journal of rheumatology*. 2003;30(4):714-9.
86. Johnson AG, Nguyen TV, Day RO. Do nonsteroidal anti-inflammatory drugs affect blood pressure? A meta-analysis. *Ann Intern Med*. 1994;121(4):289-300.
87. Moore N. Coronary Risks Associated with Diclofenac and Other NSAIDs: An Update. *Drug safety*. 2020;43(4):301-18.
88. Chan CC, Reid CM, Aw TJ, Liew D, Haas SJ, Krum H. Do COX-2 inhibitors raise blood pressure more than nonselective NSAIDs and placebo? An updated meta-analysis. *J Hypertens*. 2009;27(12):2332-41.
89. White WB. Defining the problem of treating the patient with hypertension and arthritis pain. *The American journal of medicine*. 2009;122(5 Suppl):S3-9.

ANEXOS

ANEXO I. APROVAÇÃO NO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: EFEITOS DE UMA SESSÃO DE EXERCÍCIO AERÓBIO NA PRESSÃO ARTERIAL DE REPOUSO, EM RESPOSTA A ESTÍMULOS ESTRESSORES E EM CONDIÇÕES AMBULATORIAIS EM PACIENTES HIPERTENSOS COM ARTRITE REUMATOIDE

Pesquisador: Tiago Peçanha de Oliveira

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 90250718.0.0000.0068

Instituição Proponente: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.753.151

Apresentação do Projeto:

O projeto "EFEITOS DE UMA SESSÃO DE EXERCÍCIO AERÓBIO NA PRESSÃO ARTERIAL DE REPOUSO, EM RESPOSTA A ESTÍMULOS ESTRESSORES E EM CONDIÇÕES AMBULATORIAIS EM PACIENTES HIPERTENSOS COM ARTRITE REUMATOIDE" avaliará os efeitos de uma sessão de exercício aeróbio na pressão arterial (PA) de repouso; em resposta a manobras estressoras e em condições ambulatoriais em mulheres hipertensas com artrite reumatoide.

Objetivo da Pesquisa:

O objetivo do presente estudo será avaliar os efeitos de uma sessão de exercício aeróbio na pressão arterial (PA) de repouso; em resposta a manobras estressoras; e em condições ambulatoriais em mulheres hipertensas com AR. Para isto vinte pacientes com AR (20-40 anos) e hipertensão arterial (uso de terapia antihipertensiva, ou PAS/PAD 140/90 mmHg) realizarão um protocolo de exercício em esteira ergométrica (30 min à 50% do VO₂max) ou controle (30 min sentados sem exercício). Antes e após a intervenção, serão realizadas medidas de pressão arterial em repouso e em resposta a um teste de estresse mental (i.e. Stroop Test), estresse térmico (i.e. Cold Pressor Test) e ao exercício de preensão manual. Após a sessão, os indivíduos serão instrumentados com um monitor ambulatorial de pressão arterial (MAPA) para o registro da PA de 24 horas. Os desfechos principais do estudo serão comparados entre as sessões exercício e controle por meio da análise de modelos mistos para medidas repetidas.

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cap.pesq.adm@hc.fm.usp.br



Continuação do Parecer: 2.753.151

Objetivo Primário: Verificar os efeitos de uma única sessão de exercício aeróbio de intensidade moderada na PA de repouso, em resposta à estímulos estressores, e em condições ambulatoriais em mulheres hipertensas com AR. **Objetivo Secundário:** Verificar, em mulheres hipertensas recém-diagnosticadas com AR, os efeitos de uma sessão de exercício aeróbio na: 1. Pressão arterial de repouso 2. Reatividade da pressão arterial aos testes de estresse mental (Strop Color Test), teste pressórico ao frio (Cold Pressor Test) e ao exercício de prensão manual. 3. Pressão arterial ambulatorial de 24 horas.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: O protocolo experimental apresenta riscos baixos. As pacientes podem sentir dor muscular durante o teste de esforço máximo ou durante o exercício físico submáximo. Além disso, embora raras, alterações eletrocardiográficas como isquemia e arritmias podem ocorrer durante o teste de esforço, mas o mesmo será realizado por médicos experientes e em ambiente hospitalar, e quaisquer ocorrências decorrentes do teste serão devidamente atendidas de acordo com o protocolo de atendimento de emergências.

Benefícios: As voluntárias realizarão uma série de exames que irão informar a sua capacidade física, condicionamento aeróbio, composição corporal e taxas sanguíneas. Além disso, ao final do estudo pretendemos passar as informações coletadas e orientá-las a respeito de bons hábitos de saúde.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Os procedimentos serão realizados no LACRE.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O TCLE está adequado e completo.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sem pendências.

Considerações Finais a critério do CEP:

Em conformidade com a Resolução CNS nº 466/12 – cabe ao pesquisador: a) desenvolver o projeto conforme delineado; b) elaborar e apresentar relatórios parciais e final; c) apresentar dados solicitados pelo CEP, a qualquer momento; d) manter em arquivo sob sua guarda, por 5 anos da pesquisa, contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo CEP; e) encaminhar os resultados para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico participante do projeto; f) justificar perante ao CEP interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br



Continuação do Parecer: 2.753.151

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1082118.pdf	24/05/2018 10:01:46		Aceito
Cronograma	Cronograma.docx	24/05/2018 10:01:25	Tiago Peçanha de Oliveira	Aceito
Orçamento	Orcamento.docx	24/05/2018 10:00:51	Tiago Peçanha de Oliveira	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Declaracao_compromisso_pesquisador.pdf	24/05/2018 09:08:51	Tiago Peçanha de Oliveira	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.docx	24/05/2018 08:43:36	Tiago Peçanha de Oliveira	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_finalETICA.docx	24/05/2018 08:41:21	Tiago Peçanha de Oliveira	Aceito
Folha de Rosto	FRTiago.pdf	24/05/2018 08:30:35	Tiago Peçanha de Oliveira	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 04 de Julho de 2018

Assinado por:
ALFREDO JOSE MANSUR
(Coordenador)

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cap.pesq.adm@hc.fm.usp.br

**ANEXO II - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO
HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO – HCFMUSP.**

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

**DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL
LEGAL**

1.NOME:.....

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº: SEXO : .M F

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO.....Nº.....APTO:

BAIRRO.....CIDADE.....

CEP:.....TELEFONE: DDD (.....).....

2.RESPONSÁVEL LEGAL.....

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.).....

DOCUMENTO DE IDENTIDADE:.....SEXO: M F

DATA NASCIMENTO.:/...../.....

ENDEREÇO:.....Nº.....APTO:.....

BAIRRO:.....CIDADE:.....

CEP:.....TELEFONE: DDD (.....).....

DADOS SOBRE A PESQUISA

Título da pesquisa – “EFEITOS DE UMA SESSÃO DE EXERCÍCIO AERÓBIO NA PRESSÃO ARTERIAL DE REPOUSO, EM RESPOSTA A ESTÍMULOS ESTRESSORES E EM CONDIÇÕES AMBULATORIAIS EM PACIENTES HIPERTENSOS COM ARTRITE REUMATOIDE”

Pesquisador principal – Dr. Tiago Peçanha de Oliveira

Departamento/Instituto - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – Departamento de Clínica Médica, Disciplina de Reumatologia.

Convite à participação –

Convidamos a Sra. para participar desta pesquisa intitulada “EFEITOS DE UMA SESSÃO DE EXERCÍCIO AERÓBIO NA PRESSÃO ARTERIAL DE REPOUSO, EM RESPOSTA A ESTÍMULOS ESTRESSORES E EM CONDIÇÕES AMBULATORIAIS EM PACIENTES HIPERTENSOS COM ARTRITE REUMATOIDE”.

Justificativa e objetivos do estudo –

Sabe-se que pacientes com artrite reumatoide apresentam maiores pressão de sangue nas artérias, e a prática de exercícios físicos pode ser positiva na redução desses valores. Dessa forma, o presente projeto tem como objetivo avaliar o efeito de uma única sessão de exercício aeróbio (esteira) na pressão arterial em diferentes condições (repouso, durante estímulos estressores e em condições do dia-a-dia) em pacientes com artrite reumatoide.

Procedimentos que serão realizados e métodos que serão empregados –

Primeiramente, gostaríamos de convidá-la a participar deste estudo.

Caso você aceite o convite, você realizará alguns exames que estão descritos abaixo, no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Esse estudo terá a duração aproximada de 1 mês e será composto por 5 visitas ao nosso laboratório:

- Nas primeiras 3 visitas, você realizará os seguintes exames: anamnese (entrevista), avaliação da composição corporal (peso, altura), exame de sangue, teste de esforço na esteira, medida da pressão arterial e aplicação de questionários.

- Nas 2 visitas seguintes, você realizará um protocolo que irá avaliar a sua pressão arterial em repouso e em resposta a testes estressores, e posteriormente irá realizar um exercício físico de esforço moderado em uma esteira. Após o exercício, iremos repetir as medidas da pressão arterial, e iremos colocar um monitor que irá avaliar a sua pressão arterial por 24 horas. Em uma dessas 2 visitas, você irá realizar o exercício, e na outra irá ficar parado sem exercício.

Abaixo estão descritos os exames que serão feitos por você:

- Anamnese: Será realizada através de um questionário no qual iremos obter alguns dados pessoais, antropométricos e sobre a doença.

- Avaliação da composição corporal, ou seja, do quanto você tem de massa corporal. Este exame será realizado em uma balança eletrônica para mensuração do peso corporal, e a altura será obtida por meio de um estadiômetro. O índice de massa corporal será calculado através da fórmula IMC.

- Teste na esteira: Você terá que correr na esteira até o seu esforço máximo para sabermos o quanto você consegue correr. Esse teste é utilizado de forma rotineira no hospital, e serve para avaliar a capacidade do seu coração e pulmão durante o exercício físico. A duração do teste será de 30 minutos.

- Avaliação da pressão arterial: iremos medir a sua pressão por meio da utilização de uma braçadeira (manguito) que será posicionado em seu braço.

Exercício físico e protocolo controle:

- Você irá realizar um exercício físico em uma esteira e a intensidade do esforço será moderada (média). Ele terá a duração de 30 minutos, com um período de aquecimento antes.

- Em outro dia você irá ficar parada, sem realizar o exercício.

Testes estressores:

- Estresse mental: você será convidada a realizar um teste de cores. Nesse teste, iremos te apresentar uma folha com diferentes palavras (nomeação de cores, ex: verde, azul, vermelho),

com identificação da cor em que está escrita em cada palavra distinta a palavra por extenso. Por exemplo: Você deverá pronunciar a cor em que cada palavra está pintada e não ler o que está escrito, ou seja: dizer "vermelho" para uma palavra que está nomeando a cor "azul", ou "azul" para uma palavra que está nomeando a cor "verde".

- Estresse pressórico ao frio: você será convidada a colocar a sua mão numa bacia contendo água gelada e gelo durante 3 minutos.

- Testes prensão manual: Você deverá pressionar um aparelho, utilizando a mão preferida, e deverá sustentar o esforço por 3 minutos.

Pressão arterial de 24 horas:

- Você será convidada a realizar de um teste que irá verificar o comportamento da sua pressão arterial durante 24 horas. Para isso, colocaremos um monitor conectado uma braçadeira que será colocada no seu braço esquerdo. Esse monitor irá ficar com você por 24 horas, medindo a sua pressão arterial de forma automática a cada 15 minutos. Durante esse período, você deverá manter as atividades habituais, mas não poderá tomar banho. Além disso, pediremos que você anote em um diário as atividades desenvolvidas durante o dia, incluindo hora que dormiu e acordou.

Explicitação de possíveis desconfortos e riscos decorrentes da participação na pesquisa –

Se você tiver medo de agulhas, você poderá sentir certo desconforto durante a coleta de sangue, que poderá causar um leve desconforto no local da picada, mas deve desaparecer em um dia. O teste na esteira é um teste máximo, você poderá sentir cansaço físico e dor muscular ou articular, que podem durar até 7 dias e deverão desaparecer com o repouso adequado.

Benefícios esperados para o participante –

Você realizará alguns testes, que não são rotineiros, como teste na esteira, teste estressores para identificar o aumento da pressão arterial em cada situação de esforço e estresse, e avaliação da pressão arterial de 24 horas. Estes testes podem trazer informações importante em relação à sua saúde e seu condicionamento físico no presente momento.

Esclarecimento sobre a forma de acompanhamento e assistência a que terão direito os participantes da pesquisa –

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é o Prof. Dr. Tiago Peçanha de Oliveira, que pode ser encontrado no endereço Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 255 - Cerqueira César, São Paulo - SP, 05403-000; telefone: (11) 2661-0000; e-mail: tiagopecanha@usp.br. A pesquisadora responsável é a Tatiane Almeida de Luna. A pesquisadora Tatiane Almeida de Luna irá acompanhá-la em todas as etapas do estudo, desde o recrutamento, realização de exames e testes, e você poderá falar com ela a qualquer momento. Ao final do estudo a pesquisadora irá lhe entregar os resultados dos seus testes e exames, explicando o significado de cada um deles.

Garantias de plena liberdade ao participante de recusar-se a participar ou retirar o seu consentimento

em qualquer fase da pesquisa sem penalização alguma, de sigilo e privacidade –

Você tem a liberdade de recusar-se a participar, desistir ou interromper sua participação neste estudo no momento em que desejar sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição.

Além disso, você receberá uma cópia do presente termo de consentimento livre e esclarecido

Os resultados obtidos serão analisados em conjunto com outros pacientes e mantidos em sigilo. Serão divulgados apenas em publicações científicas, sem a menção dos seus dados pessoais. Caso deseje, poderá pessoalmente tomar conhecimento dos resultados, ao final da pesquisa.

Explicitação das garantias de ressarcimento por despesas decorrentes da pesquisa e explicitação da garantia de indenização por eventuais danos decorrentes da pesquisa –

Você não terá despesas pessoais em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa. Além disso, se os procedimentos ou tratamentos propostos neste estudo lhe causarem algum mal-estar ou desconforto, você terá direito a tratamento médico no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP.

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é o Prof. Dr. Tiago Peçanha de Oliveira, que pode ser encontrado no endereço Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 255 - Cerqueira César, São Paulo - SP, 05403-000; telefone: (11) 2661-0000; e-mail: tiagopecanha@usp.br. Se

you have any consideration or doubt about the ethics of the research, contact the Research Ethics Committee (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: (11) 2661-7585, (11) 2661-1548, (11) 2661-1549; e-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br.

I was sufficiently informed about the study “Effects of an aerobic exercise session on arterial blood pressure at rest, in response to stressors and in ambulatory conditions in hypertensive patients with rheumatoid arthritis”. I discussed with Dr. Tiago Peçanha and with Tatiane Almeida de Luna about my decision to participate in this study. It was clear to me what the purposes of the study, the procedures to be carried out, the discomforts and risks, the guarantees of confidentiality and permanent clarifications. It was also clear that my participation is free of charge and that I have access to hospital treatment when necessary. I agree voluntarily to participate in this study and I can withdraw my consent at any moment, before or during the study, without any penalty or loss of any benefit that I may have acquired, or my treatment in this service.

Assinatura do paciente/representante legal Data ___ / ___ / ___

(Somente para o responsável do projeto)

I declare that I have obtained the Free and Informed Consent of this patient or legal representative for participation in this study.

Assinatura do responsável pelo estudo Data ___ / ___ / ___

ANEXO III - TESTE DE ESTRESSE MENTAL TESTE DE CONFLITO DE CORES

O teste é realizado do seguinte modo: Apresentamos as voluntárias uma folha com diferentes palavras (nomeação de cores, ex: verde, azul, vermelho), com identificação pintadas incongruente a palavra por extenso, onde devem pronunciar o mais depressa que puder. Começando no início da 1.ª linha, segunda linha, e assim sucessivamente, até o final dos 3 minutos de teste. Por exemplo: a voluntária precisou pronunciar a cor em que cada palavra estava pintada e não ler o que estava escrito, ou seja: dizer "vermelho" para uma palavra que estava escrita "azul", ou "azul" para uma palavra que está escrita na cor "verde".

O fato de haver uma incongruência entre o nome da palavra e a cor da tinta provoca um efeito de interferência na nomeação de cor. Esta interferência provoca o estresse mental, como também denominado, efeito de Stroop-Cor.

VERDE VERMELHO VERDE VERMELHO AZUL
VERMELHO VERDE AZUL VERMELHO AZUL
VERDE AZUL VERMELHO VERDE VERDE
VERMELHO AZUL AZUL VERMELHO VERDE
AZUL VERDE VERMELHO VERDE VERMELHO
AZUL VERMELHO AZUL VERDE VERDE AZUL
VERMELHO VERDE VERMELHO AZUL VERDE
AZUL VERMELHO AZUL VERMELHO VERDE
VERDE AZUL VERMELHO VERMELHO VERDE
AZUL AZUL VERDE VERMELHO AZUL
VERMELHO VERDE VERMELHO VERDE AZUL
VERDE AZUL VERMELHO VERMELHO VERDE
AZUL VERDE AZUL VERMELHO AZUL
VERMELHO VERDE VERDE VERMELHO AZUL