

Maria Isabel Gonçalves

Resposta pressórica, hormonal e vascular ao treinamento físico
aeróbio supervisionado em hipertensos essenciais não
medicados

Tese apresentada à Faculdade de Medicina,
Universidade Estadual Paulista “Julio de
Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, para
obtenção do título de Doutor em Fisiopatologia
em Clínica Médica: Nefrologia.

Orientador: Prof.Dr. Roberto Jorge da Silva Franco

Botucatu
2006

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉCNICA DE AQUISIÇÃO E TRATAMENTO
DA INFORMAÇÃO
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CAMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: Selma Maria de Jesus

Gonçalves, Maria Isabel.

Resposta pressórica, hormonal e vascular ao treinamento físico aeróbio supervisionado em hipertensos essenciais não medicados / Maria Isabel Gonçalves. – 2006.

Tese (Doutorado) – Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Medicina de Botucatu, 2006.

Orientador: Roberto Jorge da Silva Franco

Assunto CAPES: 40101134

1. Hipertensão arterial - Exercícios físicos

CDD 616.132061

Palavras-chave: Endotélio; Exercício físico; Hipertensão arterial; Pletismografia; Resistência insulínica.

"Falais baixo se falais de amor."

Shakespeare

Dedicatória

**A meus filhos, Nivaldo Fracacio Junior e
Pedro Rafael Fracacio,**

*“ Por me ensinarem que viver não passa de uma brincadeira,
um corre-corre, um sobe e desce.
Fazem-me sorrir como uma cobra cega
com olhos abertos...”*

A meu esposo Nivaldo Fracacio,

*“Pela paciência em que sempre me espera ao final do meu eterno
recomeço.”*

“ O grande segredo para a plenitude é muito simples: compartilhar. ”

Sócrates

Agradecimentos

Ao Prof. Dr. Paulo Henrique Waib,

*“Nada é ao acaso. Conviver é compartilhar, é estar com o outro mesmo distraído. Obrigada pela tolerância e compreensão.
Saber é uma qualidade ... ensinar é uma oração.”*

Ao Prof. Dr. Roberto Jorge da Silva Franco

“Pela confiança e por abrir janelas em minha vida.”

A Deus

*“Num mundo de hipóteses e variáveis, a verdade é a melhor opção.”
“Não há pedra nos caminhos dos que creem construir castelos.”*

Aos meus pais, Maria Aparecida Machado e Mário Gonçalves,

*“Por me ter plantado e adubado à espera de primaveras.
Aqui estou... Existir é um presente.”*

Aos meus pacientes,

*“A criação é científica; a prática; uma arte.
Apreendi a analisar estatisticamente o humano
e humanizar o que seria só técnico.
Aos meus artistas, meus aplausos
e meus agradecimentos.”*

As bibliotecárias: Regina Helena Gregório Menita, Helena Maria da Costa Lima e Josefina Barbosa de Faria,

"Todos aqueles com os quais nós encontramos em profundidade, nós formam, modificam, constroem."

Jean Cordouet

Aos amigos de jornada

"O que seria o mundo sem coração? Exatamente o mesmo que uma lanterna sem luz: nada!"

Goethe

Aos leitores desta Tese

*"Saúdo todos os que me lerem,
Tirando-lhes o chapéu largo*

*Saúdo-os e desejo-lhes sol,
E chuva, quando a chuva é precisa,
E que as suas casas tenham
Ao pé duma janela aberta
Uma cadeira predileta..."*

Alberto Caeiro

"Para descobrir todos os fenômenos que deseja, bastam ao sábio três coisas: pensar, pensar e pensar." Isaac Newton

Sumário

*"Há uma janela fechada, e todo o mundo lá fora;
É um sonho do que se poderia ver se a janela se abrisse..."
Fernando Pessoa*

Introdução

"A minha loucura pode estar em baixo da cama ou em cima do telhado... e eu aqui, sentado calmamente nesta poltrona escrevendo este poema..." Mário Quintana

Revisão bibliográfica

"A mente que se abre a uma nova idéia jamais voltará ao seu tamanho original." Einstein

Objetivos

"Só se pode alcançar um grande êxito quando nós mantemos fiéis a nós mesmos." Nietzsche

Metodologia

"Transportai um punhado de terra todos os dias e fareis uma montanha." Confúcio

Resultados

"Tantas vezes pensamos ter chegado. Tantas vezes é preciso ir além." Fernando Pessoa

Discussão

"Já não vivi em vão. Já escrevi bem uma canção."

Fernando Pessoa

Conclusões

"Feliz aquele que transfere o que sabe e aprende o que ensina."

Cora Coralina

Referências

No fim de tudo, pode-se dizer sem exageros que sempre resta o desejo."

Freud

Apêndice

Sumário

Resumo

Abstract

Abreviaturas e acrônimos

1. Introdução geral	1
2. Revisão bibliográfica	7
2.1. Hipertensão arterial e exercício físico.....	8
2.2.1. Hipertensão arterial e alterações hormonais.....	18
2.2.2. Hipertensão arterial, alterações hormonais e exercício físico.....	24
2.3. Hipertensão arterial e alterações vasculares.....	26
2.3.1. Endotélio vascular	
2.3.1.1. Definição.....	26
2.3.1.2. Disfunção endotelial.....	28
2.3.1.3. Disfunção endotelial e hipertensão arterial.....	28
2.3.1.4. Avaliação do endotélio.....	29
2.3.1.5. Efeito do exercício físico: Endotélio.....	30
2.3.2. Complacência vascular	
2.3.2.1. Definição.....	32
2.3.2.2. Patologias cardiovasculares e hipertensão arterial.....	33
2.3.2.3. Avaliação da complacência vascular.....	34
2.3.2.4. Efeito do exercício: Complacência vascular.....	37
2.4. Resumo da Revisão Bibliográfica.....	38
3. Objetivos	40
4. Metodologia	42
5. Resultados	55
6. Discussão	72
7. Conclusão	84
8. Referências	86
9. Apêndice	135

Resumo

O objetivo deste estudo prospectivo, controlado e aleatório é investigar os efeitos de um programa de treinamento aeróbio supervisionado sobre a pressão arterial, função vascular, e perfil metabólico-hormonal de hipertensos não-medicados, durante três meses. Hipertensos sedentários, com idade de 50(9) anos, foram divididos aleatoriamente em dois grupos na proporção 2/1, intervenção e controle, respectivamente. O tamanho da amostra foi estimado para 10% erro β e 5% erro α , para detectar uma diferença de 3 mL/kg/min no consume pico de oxigênio, com desvio padrão de 3 mL/kg/min, ao teste ergoespirométrico. Após 3 meses de exercícios, o treinamento aeróbio (n = 55, esteira elétrica, 50-75% VO₂max, 3-5 sessões/sem, 45 min/sessão) promoveu um aumento de 12% no VO₂max (p = 0,0001), enquanto no grupo controle (n = 24, protocolo isométrico/postural, 3 sessões/sem, 45 min/sessão) não se observou mudança no condicionamento aeróbio. O consumo de sal dietético durante o estudo provavelmente não se alterou, como indicado pelo sódio urinário de 24 horas. A massa corporal diminuiu nos dois grupos ao final do estudo (p = 0,001 para aeróbio e p = 0,03 para controle), assim como o colesterol plasmático (p = 0,002 para aeróbio e p = 0,0498 para controle). Isso pode sugerir uma mudança voluntária na dieta, visto não ter havido orientação nutricional prévia. Ao final do estudo, nos dois grupos, a pressão arterial de 24 horas não variou significativamente, assim como a elasticidade arterial (tonometria de aplanamento, HDI/PulseWave CR-2000), renina e aldosterona plasmáticos, e metanefrinas urinárias. Somente no grupo aeróbio foi observado: diminuição da resistência insulínica (HOMA-IR, p = 0,036), diminuição do cortisol plasmático (p = 0,006), aumento na hiperemia reativa pós-isquêmica (como índice de função endotelial, pletismografia de oclusão venosa, p = 0,009), e aumento

no fluxo arterial basal de antebraço (pletismografia de oclusão venosa, $p = 0,001$). Existe correlação significativa entre a melhora na resistência insulínica e a melhora na função endotelial ($R = -0,51$, $p < 0,04$). Embora a pressão arterial clínica tenha diminuído significativamente no grupo aeróbio ($p = 0,0003$ para sistólica e $p = 0,003$ para diastólica), essa variação não foi diferente daquela observada no grupo controle (Mann-Whitney). Em conclusão, no presente estudo, o ganho aeróbio obtido no treinamento em esteira não modificou o perfil pressórico de hipertensos não-medicados, quando comparado a protocolo isométrico-postural. Os resultados sugerem, porém, que a melhora no condicionamento aeróbio pode promover diminuição do risco cardiovascular em hipertensos essenciais não-medicados, melhorando a função vascular (endotelial) e o perfil metabólico-hormonal, incluindo a melhora na resistência insulínica, característica da síndrome metabólica.

Abstract

The aim of this prospective controlled randomized study was to investigate the effects of 3 months of a supervised aerobic training program on blood pressure profile, vascular function, plasma and urine hormones, and metabolic parameters, including HOMA-RI estimation. Sedentary non-medicated hypertensive subjects, aged 50 (9) years, were randomized to intervention/control groups on a 2/1 proportion. The sample size was estimated to provide 90% power at $\alpha = 0,05$ (one-tailed) to detect a 3-mL/kg/min difference in peak oxygen consumption, with a standard deviation of 3 mL/kg/min, at the treadmill ergospirometric test. After 3 months, the aerobic training ($n = 55$, electronic treadmill, 50-75% VO_{2max} , 3-5 sessions/wk, 45 min/session) was effective to promote a 12% increase in VO_{2max} ($p = 0,0001$), while no significant variation was observed in the control ($n = 24$, postural/isometric protocol) group. As indicated by urinary sodium, dietary sodium probably did not vary during the study. BMI (aerobic $p = 0,001$ and control $p = 0,03$) and total cholesterol (aerobic $p = 0,002$ and control $p = 0,0498$) decrease both in intervention and control groups, suggesting a voluntary modification in dietary habits during the study, even nutritional orientation was not given. In intervention and control groups, 24-hours blood pressure profile did not significantly modify, as well as arterial compliance (HDI/PulseWave CR-2000 radial tonometry), plasma renin, aldosterone, C-peptide, and urine metanephrines. At the end of this study, in the intervention but not in the control group, was observed: a decrease in insulin resistance ($p = 0,036$), a decrease in plasma cortisol ($p = 0,006$), an increase in post-ischaemic hyperaemia (as an index of endothelial function, $p = 0,009$), and an increase in basal muscle forearm blood flow ($p = 0,001$). A significant correlation was found between changes in insulin resistance and endothelial function ($R = -0,51$,

$p < 0,04$). The clinic blood pressure significantly decrease in the aerobic group ($p = 0,0003$ for systolic and $p = 0,003$ for diastolic), but this variation was not different from that observed in the control group (Mann-Whitney). In conclusion, in the present trial, the aerobic gain obtained from treadmill training, did not significantly modify the blood pressure profile of non-medicated hypertensives, when compared to a postural/isometric protocol. Nevertheless, the results suggest that the fitness gain can promote a decrease in the cardiovascular risk of non-medicated hypertensives, improving endothelial function and metabolic profile, including insulin resistance, characteristic of the metabolic syndrome.

Abreviaturas e acrônimos

SM: Síndrome metabólica

NO: Óxido nítrico

HAS: Hipertensão arterial sistêmica

EDLS: Substância Endógena "Digitalis-Like"

PA: Pressão arterial

PAS: Pressão arterial sistólica

PAD: Pressão arterial diastólica

MAPA: Monitorização ambulatorial da pressão arterial

SD: Desvio padrão

NRCT: Estudos controlados não-randomizados

RCT: Estudos controlados randomizados

RXT: Estudos controlados tipo *crossover*

VO₂max: Consumo máximo de oxigênio

ACSM: Colégio Americano de Medicina Esportiva

IMC: Índice de massa corpórea

N: Número

Ex: Exercício

ECA: Enzima de conversão da angiotensina

Ca: Cálcio

Na: Sódio

ACTH: adrenocorticotrófico

ET: Endotelina

NOS: Enzima óxido nítrico sintetase

C1: Elasticidade de grandes artérias

C2: Elasticidade de pequenas artérias

PP: Pressão de pulso

ECG: Eletrocardiograma

AVC: Acidente vascular cerebral

Ctl: Controle

Aero: Aeróbio

HOMA-IR: Índice de resistência insulínica

RQ: Quociente Respiratório

IRPV: Índice de resistência periférica vascular

PAM: Pressão arterial média

FAMB: Fluxo arterial muscular basal

HR: Hiperemia reativa

RPG: Reeducação postural geral

DAM: Desvio absoluto da mediana

K: Potássio

TSH: Hormônio estimulante da tireóide

Min: Valor mínimo

Max: Valor máximo

Clear Cr: Clearance da creatinina

NaUr: Excreção urinária de sódio

RVP: Resistência vascular periférica

NE: Noradrenalina

MRPA: Monitorização residencial pressão arterial

1. Introdução Geral

A hipertensão arterial apresenta elevado custo médico-social, principalmente por ser um dos mais importantes fatores de risco para o desenvolvimento das doenças cardiovasculares. A relação é direta, contínua, gradual, consistente, preditiva e independente^{1,2}. Nos pacientes com pressão sanguínea $\geq 180/110$ mmHg, o risco de doenças coronarianas é cinco vezes mais alto que nos pacientes com pressão $\leq 120/80$ mmHg^{1,2}. A partir da década de 60, as doenças cardiovasculares superaram as infecto-contagiosas como primeira causa de morte no Brasil³.

Utilizando-se o critério atual de diagnóstico de hipertensão arterial ($\geq 140/90$ mmHg), as taxas de prevalência na população urbana adulta brasileira, em estudos selecionados, variam de 22,3% a 43,9%⁴⁻⁵.

A hipertensão essencial é uma doença multifatorial e polimórfica, em que as alterações fisiopatológicas podem interagir de diferentes maneiras e em graus variáveis. As interações entre o indivíduo (pelo metabolismo de cátions e do sistema hormonal) e o meio ambiente (dieta e atividade física) determinam o balanço de sódio/volemia e o tono arteriolar, fatores mais importantes na regulação da pressão arterial. Em cada hipertenso, o comportamento metabólico e a atividade hormonal estão interligados para formar um perfil metabólico-hormonal particular que pode influenciar o sucesso da terapêutica anti-hipertensiva. Neste perfil estão incluídos aspectos hormonais como a atividade da renina, nível de peptídeo natriurético atrial, funcionamento da suprarenal, sensibilidade insulínica, além da atividade nervosa simpática e características que resultam da interação genética-meio ambiente, como a sensibilidade ao sal.

A melhor compreensão da interação entre os sistemas hormonais, substâncias vaso-ativas e sistema autonômico permite aprofundar o conhecimento dos mecanismos fisiopatológicos que envolvem a hipertensão essencial. Os avanços tecnológicos no terreno da farmacologia e das técnicas laboratoriais, aplicados na área clínica, levam ao reconhecimento de que similar heterogeneidade pode influenciar a resposta terapêutica na hipertensão essencial⁶.

A herança genética participa de maneira importante na predisposição à hipertensão essencial. Entre os traços genéticos associados à hipertensão estão aqueles envolvendo o transporte de sódio/cálcio, o metabolismo das cininas e a síndrome metabólica, que reúne resistência à insulina, obesidade do tipo central e dislipidemia⁷. Vários estudos indicam que os distúrbios metabólicos e hormonais podem anteceder o quadro hipertensivo em indivíduos predispostos geneticamente, embora a expressão final da pressão arterial dependa também de fatores ambientais como dieta, exercício e estresse⁸⁻¹¹.

Segundo a I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e tratamento da Síndrome Metabólica (2004)¹², a hipertensão arterial é um dos critérios para o diagnóstico da chamada Síndrome Metabólica. A SM é um transtorno complexo representado por um conjunto de fatores de risco cardiovascular, usualmente relacionado à deposição central de gordura e à resistência à insulina. É importante destacar a associação da SM com a doença cardiovascular, aumentando a mortalidade geral em cerca de 1,5 vezes e a cardiovascular em cerca de 2,5 vezes.

Na verdade, a chamada “Síndrome Hipertensiva” incluiria a elevação pressórica crônica associada a distúrbios metabólicos e hormonais, cujo conjunto seria responsável pela aceleração do processo aterosclerótico e suas conseqüências, como a disfunção endotelial.

O endotélio é a camada interna vascular sensível à tensão de estiramento (*shear-stress*) e capaz de produzir substâncias vasoativas que modulam o tônus vascular. Entre as substâncias vasodilatadoras estão o óxido nítrico (NO) e as prostaciclina, mas o endotélio também é capaz de produzir substâncias vasoconstritoras como a endotelina^{13,14}.

É comprovado que pacientes hipertensos apresentam disfunção endotelial devido a uma liberação prejudicada de óxido nítrico¹⁵⁻¹⁷. No entanto, a disfunção endotelial pode preceder o desenvolvimento da hipertensão arterial e de doenças ateroscleróticas^{18,19}. Millgard et al.²⁰, avaliando jovens normotensos com história familiar de hipertensão, encontraram uma vasodilatação endotélio dependente prejudicada em relação a jovens sem história familiar para hipertensão.

Aproximadamente, de um quarto a um terço dos pacientes hipertensos com peso normal tem resistência à insulina pelo *clamp* euglicêmico ou pelo teste de supressão à insulina²¹. A resistência à insulina caracteriza-se pela menor capacidade de entrada de glicose nas células musculares mediada pela insulina, com ação insulínica preservada no fígado e adipócitos.

A síndrome hipertensiva com resistência insulínica está associada à diminuição de liberação de NO²², e ao funcionamento anormal das bombas de membrana que regulam as concentrações intracelulares de cálcio e sódio²³. Fisiologicamente, a insulina tem efeito vasodilatador direto que suplanta o efeito vasoconstrictor indireto mediado pela ação simpatoexcitatória da insulina. Um defeito primário na ação vasodilatadora da insulina pode ser o mecanismo chave que liga a disfunção endotelial com a resistência insulínica. Existe, portanto, uma interação entre sensibilidade à insulina e função vascular nos pacientes hipertensos^{24,25}.

Outro aspecto das alterações vasculares nos indivíduos hipertensos é a diminuição da complacência vascular ligada à elasticidade de grandes e pequenas artérias. A elasticidade de pequenas artérias é preditiva para eventos cardiovasculares²⁶ e a disfunção da elasticidade vascular pode preceder a hipertensão²⁷.

O conhecimento fisiopatológico da HAS é fundamental para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas, ou mesmo para medidas anti-hipertensivas preventivas. As possibilidades terapêuticas são inúmeras, incluindo mudanças de hábitos de vida (tratamento não medicamentoso) e várias classes de fármacos comprovadamente efetivos, o que permite abordagem individualizada conforme sexo, raça, doenças associadas, efeitos colaterais, qualidade de vida e custo.

O tratamento farmacológico é eficaz no controle da HAS, porém enfrenta problemas de adesão a longo prazo²⁸, possibilidade de efeitos colaterais, interação com doenças associadas, além de influenciar a qualidade de vida e pesar no orçamento do indivíduo hipertenso.

A intervenção não farmacológica abrange a restrição de sal, redução de peso, aumento do consumo de potássio e prática de exercício físico. É praticamente isenta de efeitos colaterais, pode produzir benefícios nos distúrbios metabólicos associados (Síndrome metabólica, diabete, obesidade) e tem baixo custo. Pesquisas recentes demonstram redução semelhante da pressão arterial com tratamento não farmacológico e medicamentoso na hipertensão essencial leve-moderada²⁹⁻³¹.

Estudos recentes têm demonstrado que exercício físico reduz a pressão arterial³²⁻³⁴ e a morbi/mortalidade cardiovascular³⁵, sendo recomendado como parte integrante do tratamento não farmacológico da hipertensão arterial e outros fatores

de risco cardiovascular. O exercício aeróbio regular em pacientes com hipertensão arterial é associado a mudanças benéficas na pressão sanguínea, perfil lipoprotéico, metabolismo de glicose e funcionamento neuro-hormonal^{33,36}.

Entretanto os mecanismos responsáveis pelos efeitos anti-hipertensivo e anti-aterogênico do exercício físico permanecem incertos³⁷. Estudos recentes sugerem que o exercício crônico regular provoca redução da atividade nervosa simpática³⁸, alteração da renina plasmática³⁹, diminuição da volemia⁴⁰, aumento da sensibilidade à ação da insulina⁴¹, aumento da atividade do sistema caliceinas-cininas e da dopamina⁴², redução dos níveis plasmáticos de EDLS⁴³, e aumento da produção de óxido nítrico pelo endotélio vascular^{44,45}.

No presente estudo, o interesse é investigar, em hipertensos essenciais, os efeitos de um protocolo de exercício aeróbio supervisionado sobre a pressão arterial e outros fatores de risco cardiovascular, tais como aqueles relacionados à síndrome metabólica (resistência insulínica, lipidemia) e ao perfil hormonal relacionado ao sistema simpático-adrenal. Serão também analisados efeitos do exercício sobre o sistema vascular, incluindo a função endotelial. Este estudo visa a cooperar para o esclarecimento dos mecanismos que cercam os efeitos do exercício aeróbio na hipertensão arterial em humanos e a repercussão sobre o sistema vascular.

2. Revisão bibliográfica

2.1. Hipertensão arterial e exercício físico

Estudos clínicos e epidemiológicos têm demonstrado uma associação inversa entre atividade física e prevalência de hipertensão arterial³⁵, assim como um efeito anti-hipertensivo do treinamento aeróbio⁴⁶⁻⁴⁸.

O exercício físico melhora a qualidade de vida, os aspectos cognitivos e psicossocial dos indivíduos⁴⁹, diminui os riscos^{50,51} e a mortalidade cardiovascular em 20 a 30%⁵⁰ e a sobrecarga de ventrículo esquerdo^{52,53}. Foi também comprovada sua eficácia na redução da reação pressórica ao estresse em normotensos⁵⁴. A resposta pressórica pode depender do tipo de exercício realizado, do protocolo utilizado e do tempo de treinamento.

Efeitos agudos do exercício físico sobre a pressão arterial (PA)

Os efeitos agudos sobre a PA durante a execução do exercício isotônico (aeróbio) são basicamente o aumento da pressão sistólica e a manutenção/redução da pressão diastólica^{55,56}. No exercício agudo isométrico ocorre aumento da pressão sistólica e diastólica^{56,57}.

Além da resposta pressórica observada durante o exercício físico, é importante conhecer o comportamento da pressão arterial após o término da sessão de exercício. A hipotensão após exercício aeróbio ocorre em normotensos⁵⁸⁻⁶⁰ e em hipertensos⁶¹⁻⁶⁹, independentemente da idade e sexo. A maior redução da PA é observada em hipertensos⁷⁰⁻⁷⁴. Uma única sessão de exercício aeróbio reduz, em média, 15 e 4 mmHg as pressões sistólica e diastólica, respectivamente³². A PA retorna a níveis pré-exercício em 12 a 16 horas após a sessão, mas o exercício pode ter efeito de até 22 horas sobre a PA^{70,75}. Pela monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA), observa-se uma redução média da pressão sistólica de 5

mmHg, ou seja, 40% menos que a observada quando utilizada a medida clínica^{33,34}. A pressão diastólica foi similar quando utilizada a MAPA ou a medida clínica³².

Três estudos intervencionais examinam o efeito do exercício resistido agudo na pressão arterial⁷⁶⁻⁷⁸. O primeiro, realizado por Hill et al⁷⁶, investigando o efeito de 11-18 minutos de exercício resistido na pressão arterial pós-exercício, observa diminuição da pressão diastólica após a sessão. O'Connor et al⁷⁷, que estudaram 40 homens divididos por grupo de intensidade de carga de 40, 60 e 80%, relatam um aumento da pressão sistólica no 1º e no 15º minuto após a sessão de exercício com carga de 80% e, no primeiro minuto, com carga de 60%. Estudo mais recente⁷⁸, examinando a resposta da pressão arterial ambulatorial durante 24 horas após exercício resistido, em 12 adultos jovens normotensos sedentários, não encontra diferenças estatísticas nas pressões sistólica e diastólica pré e pós-exercício. Não foram encontrados estudos bem controlados relacionando exercício agudo e PA⁷⁹. Em suma, o exercício resistido agudo parece não ter efeito significativo sobre a pressão arterial pós-sessão.

Efeitos crônicos do exercício físico sobre a PA

A resposta pressórica clínica média ao exercício regular aeróbio está em torno -6 / -4 mmHg (vide Quadro 1). Esta resposta parece variar conforme o tipo de estudo, como é observado no quadro a seguir. Nota-se também que as respostas são bastante variadas, inclusive cruzando a linha da neutralidade (respostas mínima e máxima). A maioria destes estudos utilizou protocolos de treinamento com intensidade entre 50 a 75% do VO₂max, com mínimo de 12 semanas de exercício, porém com diversos formatos de aferição e seguimento pressórico clínico ao longo do estudo.

Quadro 1. Resposta pressórica clínica em estudos envolvendo hipertensos essenciais em treinamento aeróbio leve-moderado

	Média	SD	Número estudos	Resposta mínima	Resposta máxima	Mediana
Varição da PAS, Total	-6	6	36	-20	9	-6
Varição da PAS, NRCT	-5	5	18	-16	4	-5
Varição da PAS, RCT	-8	8	12	-20	9	-9
Varição da PAS, RXT	-6	7	6	-16	3	-7
Varição da PAD, Total	-4	5	36	-16	9	-4
Varição da PAD, NRCT	-4	4	18	-16	3	-3
Varição da PAD, RCT	-5	6	12	-10	9	-7
Varição da PAS, RXT	-5	5	6	-11	3	-7
Número médio de indivíduos por Grupo	25	29	36	6	133	12
n de indivíduos, NRCT	37	36	18	10	133	22
n de indivíduos, RCT	15	13	12	6	44	11
n de indivíduos, RXT	10	2	6	8	13	9

Fonte: CMAJ, Maio 4, 1999,160 (9 suppl)⁸⁰. Estudos clínicos longitudinais de treinamento físico aeróbio em hipertensos essenciais. NRCT = estudos controlados não-randomizados; RCT = estudos controlados randomizados; RXT = estudos controlados tipo *crossover*.

Os efeitos crônicos do exercício físico sobre a pressão arterial parecem também variar conforme o tipo e características do protocolo de exercício, características dos sujeitos submetidos ao treinamento e a forma de avaliação da pressão arterial ao longo do estudo^{81,82}.

A. Efeitos do treinamento físico conforme tipo do protocolo:

A.1. Aeróbio versus resistido

De acordo com artigos de revisão de literatura, não há evidências de que o exercício resistido diminua a pressão arterial significativamente^{80,83-87}.

O Colégio Americano de Medicina Esportiva (ACSM) lançou um comunicado, em 2004, no qual indica que o treinamento resistido diminui significativamente a pressão arterial⁷⁹. Porém a leitura mais atenta desse documento mostra que, entre os 11 trabalhos analisados⁸⁸, oito mantiveram os pacientes medicados e apenas 20% dos pacientes eram hipertensos. Assim, de acordo com dados da literatura recente sobre hipertensos, o exercício resistido não poderia ser indicado como modelo primário para o tratamento da hipertensão arterial. A partir desta constatação, serão discutidas tão somente as características do treinamento aeróbio.

Estudos recentes têm demonstrado que exercício físico aeróbio reduz a pressão arterial³²⁻³⁴, sendo recomendado como parte integrante do tratamento não farmacológico da hipertensão arterial. Ainda que esse treinamento físico aeróbio pareça não ser igualmente eficaz em todos os hipertensos^{33,83}, 75% desses indivíduos têm uma resposta pressórica significativa ao exercício³³. O exercício aeróbio é mais efetivo em hipertensos que em normotensos. Em uma meta-análise realizada em 2002⁸⁹, observa-se uma diminuição média da pressão sistólica/distólica de 4,9/3,7 mmHg em hipertensos e de 4,0/2,3 mmHg em normotensos. Em revisão recente⁹⁰, utilizando 30 estudos randomizados controlados, os autores observam uma diminuição média da pressão sistólica/diastólica de 6,9/4,9 mm Hg em hipertensos.

A.2. Exercício aeróbio supervisionado versus orientado

O treinamento supervisionado parece ser mais eficaz que aquele orientado^{34,91,92}. Simons-Morton et al.⁹¹ analisam os efeitos do aconselhamento da atividade física em cuidados primários em um grupo de 395 mulheres e 479 homens hipertensos, acompanhados por 24 meses. Os autores constatam que, em mulheres,

o exercício físico assistido é mais efetivo que o aconselhado e, em homens, não há diferenças estatísticas significativas nos diferentes grupos. Bonet et al.⁹², em um estudo controlado com nove mulheres hipertensas em cada grupo, supervisionado X orientado, observam que o treinamento físico aeróbio supervisionado é mais eficaz para diminuir os níveis pressóricos e a frequência cardíaca, além de aumentar o VO₂max, o que não é observado no grupo orientado. Whelton et al.³⁴, em uma meta-análise de 53 estudos, encontram uma média da queda da pressão sistólica/diastólica de 3,8/2,6 mm Hg, mas, ao selecionarem apenas os estudos em que o treinamento físico tenha sido supervisionado, essa média da queda pressórica passa a 4,1/2,7 mm Hg.

A.3. Frequência de sessões

A frequência entre 3 e 5 vezes por semana é efetiva para reduzir a pressão arterial^{93,94}, sendo que a frequência de três vezes por semana é a mínima indicada⁸⁶. Entretanto algumas evidências sugerem que protocolos envolvendo sete sessões por semana podem ser mais eficazes que aqueles com três sessões por semana^{95,96}. Além do efeito pressórico do treinamento aeróbio, existiria o efeito da última sessão de exercício que contribuiria para a resposta pressórica do exercício regular^{70,97}.

A.4. Duração das sessões

A duração recomendada é de 30-60 minutos contínuos ou intermitentes ao dia^{79,82}. Não existem trabalhos publicados com controles sistemáticos em relação a frequência, duração e intensidade das sessões de exercício, exceto um estudo que avalia a interação de sua intensidade e duração na redução pressórica após uma única sessão de exercício físico⁸⁶.

A.5. Intensidade/carga do exercício

A taxa de intensidade de treinamento físico reportada na literatura tem sido de 40-85% VO₂max⁸⁶. A intensidade entre 50% a 70% VO₂max é mais efetiva em diminuir a pressão arterial que a alta intensidade (maior de 75%)^{98,99}. O treinamento de alta intensidade, além de não ser mais efetivo que o moderado, pode exacerbar a hipertensão arterial^{33,84}.

Por outro lado, a meta-análise de Whelton et al.⁸⁹, envolvendo 30 estudos randomizado, indica que programas de treinamento aeróbio com intensidade entre 50 e 85% VO₂max têm efeito depressor similar. Em tal meta-análise, é bom notar que não foram controladas influências de outras variáveis como duração e frequência. Assim, a recomendação para pacientes hipertensos seria a de programas de exercício com uma intensidade entre 50 a 70% VO₂max, devido aos benefícios e à possibilidade de menos efeitos adversos que programas mais rigorosos⁸³. As complicações de riscos cardiovasculares e as injúrias ortopédicas são maiores e a aderência ao protocolo é menor em programa de alta intensidade¹⁰⁰.

A.6. Duração do programa

O exercício aeróbio pode provocar queda dos níveis pressóricos já na 2ª semana de treinamento⁹⁴. Quando foi comparada a duração dos protocolos de mais de 10 semanas com a de outros que utilizaram duração de mais de 24 semanas, não houve diferença estatística⁸⁹. Os efeitos do treinamento aeróbio atingem um “platô” dentro das primeiras dez semanas⁸⁰.

B. Efeito do treinamento físico conforme as características do paciente:

B.1. Sexo

Parece não haver diferença da resposta pressórica ao treinamento físico aeróbio conforme o sexo^{65,79,87,101}. Por outro lado, trabalhos recentes^{33,48} indicam que o exercício físico poderia ser mais efetivo em mulheres.

B.2. Idade

De acordo com revisões^{81,94,71} e meta-análise recentes³³, a idade parece não influenciar a magnitude da resposta pressórica ao treinamento aeróbio.

B.3. Raça

A literatura recente é discordante no que concerne aos efeitos do treinamento aeróbio conforme a raça. Asiáticos parecem apresentar maior redução da pressão sistólica que caucasianos³³. Whelton et al.⁸⁹ observam que há maior queda das pressões sistólica em pretos e diastólica em asiáticos, após treinamento aeróbio, quando comparada com a de outras raças. Recentemente, a ACSM⁷⁹ mostra que a raça parece não influenciar a resposta pressórica ao treinamento físico.

B.4. Massa corporal

O índice de massa corpórea (IMC) inicial e a perda de peso após programa de treinamento aeróbio não interferem na resposta pressórica⁸⁹. Em hipertensos obesos, o treinamento físico pode diminuir a pressão arterial independentemente da redução de peso¹⁰².

C. Aferição pressórica durante estudos de treinamento físico em hipertensos: pressão arterial clínica e MAPA (monitorização ambulatorial da PA de 24 horas)

A maior parte dos trabalhos tem demonstrado a eficácia do treinamento físico em reduzir a pressão arterial em hipertensos^{32-34,89}. É possível, entretanto, que as alterações provocadas pelo treinamento físico na pressão arterial clínica não se reflitam nas flutuações pressórica de 24 horas. Atualmente, sabe-se que os níveis

ambulatoriais da pressão arterial estão fortemente relacionados aos efeitos adversos da hipertensão, o que parece não acontecer tão fortemente com os níveis clínicos de pressão¹⁰³. Desta forma, torna-se importante estudar também o efeito do treinamento físico regular sobre a pressão arterial ambulatorial de 24 horas de indivíduos hipertensos.

A partir de 1989, os pesquisadores começaram a introduzir a monitorização ambulatorial de pressão arterial de 24 horas em estudos de exercício em hipertensos essenciais (Quadro 2).

Quadro 2. Efeito do treinamento físico na pressão arterial (PA: PAS/PAD) avaliada pela MAPA, em hipertensos não medicados

Autores	Periódico	Ano	N Ex	N Ctl	Δ PA Ex	Δ PA Ctl
Gilders et al.	Med Sci Sports Exerc	1989	21	-	-4/-1	-/-
Seals & Reiling	Hypertension	1991	13	11	-3/+2	-1/+1
Seals & Reiling	Hypertension	1991	9	8	-6/0	0/2
Blumenthal et al.	JAMA	1991	39	23	1/0	1/0
Somers et al.	Lancet	1991	7	6	-4,8/-7,5	-/-
Bursztyn et al.	J Hypertension	1993	16	-	-1/0	-/-
Marceau et al.	Circulation	1993	9	-	-6/-5	-/-
Zanettini et al.	Cardiology	1997	14	-	-6,3/-5,4	-/-
Seals et al.	Am J Cardiol	1997	9	5	+2/+2	-/-
Moreira et al.	J Clin Epid	1999	14	14	-5,8/-2,7	-2/-2,8
Nami et al.	Am J Hypertens	2000	20	-	-3,4/-3,4	-/-
Nami et al.	Am J Hypertens	2000	12	-	-0,4/-0,3	-/-
Tsai et al.	Am J Hypertens	2002	22	20	-7,8/-4,7	+5,4/+3,2
MÉDIA (SD)			16 (8)		- 3,5 (3,1) / -2,0 (3,0)	

N= número de indivíduos por grupo; Ex = exercício aeróbio; **Ctl= controle**; Δ= variação entre os valores pressóricos finais e iniciais.

Foi realizada uma revisão da literatura para análise do efeito do treinamento físico aeróbio em hipertensos essenciais não medicados, com estudos que tenham utilizado a monitorização ambulatorial de pressão arterial de 24 horas (MAPA), durante o período de 1989 a 2005. Foram encontrados 11 trabalhos com 13 grupos^{36,104-113}, com pelo menos 10 semanas de treinamento. Destes, sete estudos não têm grupo controle ou a variação da pressão no grupo controle não foi citada no trabalho. Os dados foram representados no Quadro 2. Nesses trabalhos a diminuição média da pressão arterial sistólica/diastólica pela MAPA após treinamento físico aeróbio foi de 3,5/2,0. Estes dados são concordantes com meta-análises recentes^{79,90} que mostram uma diminuição de 3,0 mmHg, embora a diminuição da pressão clínica tenha sido de 6,9/4,9mmHg⁹⁰.

Os resultados da literatura são conflitantes. Alguns autores observam diminuição de pressão arterial de 24hs em normotensos¹¹⁴ e em hipertensos^{36,105-108}, outros não verificam nenhuma modificação significativa em normotensos¹¹⁵ e hipertensos^{80,109-111,116,117} e outro ainda só verifica modificação significativa nos níveis pressóricos quando o treinamento é prolongado de seis meses para 12 meses¹¹². Estudo recente observa que, após 18 meses de treinamento, há diminuição da pressão clínica sistólica e diastólica e, na pressão de 24-horas, só diminuição da diastólica¹¹⁸. Narkiewicz observa que o treinamento aeróbio diminui a pressão sanguínea diurna e a noturna permanece inalterada¹¹⁹.

A monitorização da pressão arterial de 24 horas possibilita a classificação dos hipertensos em *dipper* (quando apresentam queda fisiológica da PA noturna de 10% em relação à pressão diurna) e em *non-dipper* (quando não ocorre o descenso). Foram encontrados dois trabalhos que verificam os efeitos do exercício aeróbio conforme a classificação dos hipertensos pela queda (ou não) da

pressão arterial noturna. No estudo de Nami et al.¹¹³, hipertensos *non-dipper* parecem não responder bem ao exercício físico matinal. Entretanto Park et al.¹²⁰, comparam o efeito agudo do exercício físico aeróbio por 40 minutos a 50% VO₂max em pacientes hipertensos *dipper* e *non-dipper* divididos em dois grupos conforme o período de realização do exercício, matutino e vespertino, observando como os hipertensos *non-dipper* e *dipper* responderiam ao exercício físico. Os *non-dipper* exibem uma maior redução da pressão sistólica noturna quando o exercício é realizado no período vespertino em relação aos *dipper*. Sendo assim, a resposta pressórica ao exercício físico, nos pacientes *dipper* e *non-dipper*, provavelmente sofre influência do período em que as sessões são realizadas no decorrer do dia.

O efeito hipotensor do treinamento físico é perdido com o abandono da prática regular do exercício após duas semanas^{94,107}.

Além do efeito sobre a pressão arterial, o exercício físico aeróbio diminui outros fatores de risco cardiovascular: melhora o condicionamento cardio-respiratório (aumento médio de VO₂max 15% em hipertensos e 11% em normotensos)⁹⁰, diminui o risco de desenvolver hipertensão arterial em indivíduos geneticamente predispostos^{121,122}, é eficaz para aumentar o HDL-colesterol¹²³, melhora a disfunção endotelial e aumenta a sensibilidade à insulina¹²⁴.

2.2.1. Hipertensão arterial e alterações hormonais:

2.2.1.1. Atividade da renina plasmática e sensibilidade ao sal

Os resultados do estudo INTERSALT, que reúne mais de 10 mil indivíduos adultos de 32 países, são concordantes com dados anteriores da literatura e dão suporte à hipótese de que, do ponto de vista populacional, a ingestão habitual de elevadas quantidades de sal dietético pode causar elevação de pressão arterial¹²⁵. Em alguns indivíduos, a diminuição da pressão arterial com restrição salina é clinicamente relevante, enquanto em outros a pressão não se modifica ou até mesmo se eleva quando submetidos à dieta hipossódica¹²⁶.

A heterogeneidade de respostas pressóricas às variações de ingestão de sal tem determinantes adquiridos e genéticos¹²⁶⁻¹²⁸. Os fatores adquiridos incluem idade, ingestão de outros eletrólitos, influência de medicamentos, atividade hormonal e estresse emocional^{126,127}. A ligação entre as formas genéticas de sensibilidade ao sal e hipertensão foi primariamente estudada em ratos das cepas Dahl e SHR. Além da sensibilidade ao sal, esses ratos são insulino-resistentes e exibem uma forma de hipertensão com baixa atividade de renina¹²⁸. As características do rato Dahl S são muito similares aos traços fenotípicos do hipertenso negro, sugerindo fortemente a existência de um componente genético para a sensibilidade ao sal em hipertensos negros¹²⁹. A sensibilidade ao sal poderia ser advinda de uma alteração da função renal que resulta na necessidade de uma pressão arterial mais elevada para alcançar o balanço de sódio, sendo expressa como um deslocamento para direita da curva pressão-diurese^{127,128}.

Entre as anormalidades genéticas que podem implicar aumento da sensibilidade ao sódio estão hiperatividade simpática¹³⁰, deficiência de vasodilatadores renais, sistemas caliceínas-cininas e bradicininas¹³¹ além de

alterações no funcionamento de bombas que regulam o sódio intracelular¹³². Os indivíduos hipertensos sal-sensíveis, quando comparados aos indivíduos sal-resistentes (aqueles indivíduos cuja PA não muda significativamente com variações da ingestão de sal)¹³³, têm um comportamento hemodinâmico diferente frente a uma dieta rica em sal, com aumento exagerado da resistência vascular, anormalidades na regulação ácido-base renal com tendência à acidose e ausência da queda noturna da pressão arterial¹³⁴. Os pacientes hipertensos sal-sensíveis apresentam pior prognóstico decorrente de complicações cardiovasculares e hipertrofia de ventrículo esquerdo. A sensibilidade ao sal em hipertensos essenciais¹³⁵ e em normotensos¹³⁶ está associada à supressão da atividade da renina plasmática e baixos níveis circulantes de aldosterona¹³⁶. Dessa maneira, a dosagem da renina plasmática tem sido usada como um marcador da sensibilidade ao sal.

2.2.1.2. Síndrome metabólica e resistência à insulina

Estudos epidemiológicos têm indicado que a hipertensão essencial é um estado de resistência à insulina independente da obesidade¹³⁷. Foi demonstrado que a captação de glicose induzida pela insulina é anormal em populações hipertensas^{21,138-141}. Esta diminuição da ação insulínica em hipertensos essenciais parece estar principalmente restrita ao metabolismo não-oxidativo da glicose¹⁴². A habilidade da insulina em inibir a produção hepática de glicose, lipólise, oxidação lipídica e estimular a captação de potássio parece estar preservada na hipertensão¹⁴³. Assim, as evidências disponíveis indicam que a resistência à insulina na hipertensão é seletiva, envolvendo principalmente o metabolismo da glicose e afeta predominantemente os músculos esqueléticos. A resistência à insulina e/ou hiperinsulinemia são reconhecidas como fatores patogénéticos tanto na hipertensão essencial em humanos como em modelos experimentais de

hipertensão¹³⁹. A hipertensão arterial associada à resistência insulínica parece ser caracterizada por a) capacidade diminuída da insulina em produzir aumento do fluxo sanguíneo muscular¹⁴³, b) responsividade vascular aumentada à angiotensina II, independentemente da ingestão de sódio, c) hiperatividade simpática²³ e d) aumento da retenção de sódio pela hiperinsulinemia. A capacidade vasodilatadora diminuída encontrada nos quadros de resistência à insulina parece estar ligada a uma disfunção endotelial relacionada à liberação de NO e ao funcionamento anormal das bombas de membrana que regulam as concentrações intracelulares de cálcio e sódio^{144,145}. As anormalidades do funcionamento das bombas iônicas de membrana poderiam ser denominadores comuns dos quadros de hipertensão associados à resistência insulínica e sensibilidade ao sal.

Em indivíduos normais, as ações pressoras (renal e simpática) e depressoras (endotelial) da insulina estão balanceadas de maneira que a pressão arterial se mantenha dentro de valores normais. Nos hipertensos portadores de resistência insulínica, esse equilíbrio seria quebrado por exagero das ações pressoras ou por diminuição da ação direta vasodilatadora. A maior retenção de sódio pelos túbulos renais e a hiperatividade simpática provocadas pela hiperinsulinemia poderiam ser fatores que levariam a "balança insulínica" a pender para o lado pressor¹⁴⁶. Este tipo de enfoque sobre a inter-relação da resistência à insulina com outros fatores genéticos/adaptativos na patogênese da hipertensão essencial poderia conciliar as questões e dúvidas levantadas por outros autores¹⁴⁷ quanto à associação resistência à insulina/hipertensão essencial. A associação entre sensibilidade à insulina e hipertensão se reforça com os resultados de estudos experimentais e clínicos que demonstram que drogas que aumentam a sensibilidade

à insulina podem atenuar a hipertensão pré-existente ou prevenir seu aparecimento¹⁴⁸.

Resistência à ação insulínica/hiperinsulinemia está freqüentemente presente na hipertensão associada à obesidade^{149,150}. A resistência insulínica, provocando hiperatividade adrenérgica, anormalidades da excreção de sal e disfunção endotelial²², seria um dos principais componentes fisiopatogénéticos da hipertensão em obesos. Além disso, a resistência à insulina presente em obesos parece estar associada à maior sensibilidade aos efeitos pressores da norepinefrina¹⁵¹. Dados recentes indicam que o aumento da sensibilidade à insulina e a diminuição da atividade simpática podem predizer a diminuição da pressão arterial secundária à perda de massa corporal¹⁵².

2.2.1.3. Associação entre as sensibilidades ao sal e à insulina

As sensibilidades ao sal e à insulina podem ser fenômenos associados tanto entre normotensos^{153,154} quanto em hipertensos^{153,156}. Quando comparados a normotensos, hipertensos mostraram-se mais sal-sensíveis e menos sensíveis à insulina¹⁵⁷. Existem evidências experimentais de que a manutenção de níveis elevados de pressão arterial em ratos SHR, sabidamente insulino-resistentes, possa estar ligada à retenção de sódio, provocada pela incapacidade de modular a expressão de receptores insulínicos renais durante uma dieta rica em sal¹⁵³. Porém, em dois estudos recentes, a presença de resistência insulínica *per se* não influenciou a excreção renal de sódio em hipertensos essenciais^{158,159}. A base para a sensibilidade ao sal encontrada em indivíduos resistentes à insulina poderia ser originária de anormalidades nas bombas de Na, com conseqüente acúmulo de Na intracelular. A atividade da bomba Na-H e a troca Na-Li mostraram-se significativamente maiores em indivíduos negros insulino-resistentes quando

comparados àqueles com sensibilidade normal à insulina¹⁶⁰. A sugestão de que o aumento das cininas endógenas induzido por inibidores da ECA pode contribuir para a melhora da sensibilidade à insulina em indivíduos tratados com este tipo de droga¹⁶¹ aponta para um possível papel das cininas nos quadros de resistência insulínica. A inibição da bradicinina diminui a sensibilidade à insulina e permite um aumento da pressão arterial em animais normotensos¹⁶². É interessante remarcar que o metabolismo das calicreínas-cininas está também envolvido na excreção de sódio e sensibilidade ao sal¹³¹.

2.2.1.4. Metabolismo do cálcio, resistência à insulina e sensibilidade ao sal

Entre as possíveis anormalidades responsáveis ou que contribuem para o estado de resistência insulínica estão os níveis elevados de Ca intracelular em células-alvo da ação insulínica. A concentração elevada de Ca intracelular parece inibir a defosforilação induzida pela insulina do glicogênio sintase e GLUT-4^{163,164}. Defeitos no metabolismo celular do cálcio que apresentem níveis intracelulares elevados deste íon poderiam provocar, ao mesmo tempo, resistência insulínica e hipertensão¹⁶⁵. Por outro lado, a própria insulina influencia a concentração intracelular de Ca pelos efeitos sobre os canais que controlam o influxo e efluxo do íon¹⁶⁵. Anormalidades nos efeitos da insulina sobre o metabolismo intracelular do cálcio em indivíduos resistentes à insulina também poderiam levar à hipertensão^{165,166}. Interessante ressaltar que tanto a suplementação oral de cálcio¹⁶⁷ quanto antagonistas dos canais de cálcio^{163,164} podem reduzir, associadamente, a concentração intracelular de cálcio e a resistência à insulina em hipertensos essenciais.

O metabolismo do cálcio também parece estar ligado à sensibilidade ao sal e ao funcionamento do sistema renina-angiotensina-aldosterona¹⁶⁸. Indivíduos

com renina baixa (um traço comumente associado à sensibilidade ao sal) parecem ter menor concentração de cálcio iônico sérico e uma secreção inadequada de aldosterona quando comparados aos indivíduos com atividade alta de renina plasmática¹⁶⁹. Hipertensos essenciais sal-sensíveis mostraram elevação dos níveis de Ca e Na intracelulares durante dieta rica em sal em associação ao aumento de pressão arterial¹⁷⁰. Por outro lado, uma dieta rica em cálcio pode abortar o efeito hipertensor de uma dieta rica em sal em hipertensos sal-sensíveis¹⁷¹, efeito esse que poderia ocorrer pela maior excreção de sódio durante a suplementação de cálcio¹⁷². Assim, os mecanismos do cálcio e do sódio parecem estar fortemente interligados nos mecanismos hipertensivos que ocorrem em indivíduos com expressa sensibilidade ao sal.

2.2.1.5. Atividade nervosa simpática e hipertensão arterial

A elevação da atividade nervosa simpática com a idade pode ocorrer na hipertensão arterial sistêmica, provocando vasoconstricção e aumento da resistência vascular associada com aumento progressivo da espessura arterial, diminuição da complacência¹⁷³, e hiperinsulinemia/resistência à insulina^{174,175}. Porém, a hiperatividade simpática não parece ser uma constante do quadro hipertensivo¹⁷⁶⁻¹⁷⁹.

A medida padrão ouro da atividade simpática em humanos ainda é motivo de controvérsias. Os métodos para essa avaliação incluem a atividade elétrica de nervos periféricos, dosagem de catecolaminas plasmáticas e urinárias, dosagem de catabólitos das catecolaminas como o ácido vanilmandélico e as metanefrinas urinárias^{180,181}. Além desses, ainda pode ser utilizada a análise espectral do perfil pressórico medido por fotopletoislografia digital (Finapres). Todos estes métodos têm vários prós e contras na pesquisa clínica, e encontram razoável variabilidade intraindividual. As pesquisas que incluíram as metanefrinas urinárias como forma de

avaliação do sistema nervoso simpático concluem que a resposta simpática a estressores físicos e mentais é maior em hipertensos que em normotensos¹⁸²⁻¹⁸⁵.

2.2.1.6. Cortisol e hipertensão arterial

Singh et al em 2004¹⁸⁶, observou em humanos uma associação entre secreção de catecolaminas, cortisol e serotonina plasmática com o aparecimento da síndrome metabólica. Indivíduos jovens normotensos com resposta pressórica exagerada ao exercício físico apresentam níveis mais altos de atividade plasmática de renina e de cortisol quando comparados com jovens com resposta normal ao exercício físico¹⁸⁷. Hipertensos moderados com hipertrigliceremia apresentam resistência à insulina, acompanhada de hiperreatividade vascular, assim como elevado níveis de catecolamina e de ACTH¹⁸⁸. Assim, não existem dados relevantes na literatura que relacionem hipertensão arterial ao metabolismo do cortisol.

2.2.2. Exercício físico aeróbio, hormônios e hipertensão arterial

Os mecanismos propostos para o efeito anti-hipertensivo do treinamento físico aeróbio são vários³⁷. A diminuição da volemia poderia ser um mecanismo envolvido na diminuição da pressão arterial pós-treinamento aeróbio em hipertensos sal-sensíveis, uma vez que nesses indivíduos a hipertensão seria volume-dependente⁴⁰. Não foram encontrados na literatura estudos que tenham investigado o efeito do treinamento físico de acordo com a sensibilidade ao sal. A diminuição da volemia foi observada após treinamento aeróbio em dois^{40,189} e se mostrou inalterada em três^{43,105,190} estudos com protocolos de treinamento físico semelhantes. Nestes estudos não houve correlação entre a queda pressórica e os níveis iniciais de atividade da renina plasmática ou da volemia.

Existem dúvidas quanto à eficácia do treinamento aeróbio conforme os níveis iniciais de renina plasmática. Enquanto alguns autores relatam maior eficácia

do exercício em indivíduos hipertensos em atividade inicial de renina baixa¹⁹⁰, outros observam o contrário^{42,96}. Os dados recentes da literatura são conflitantes em relação ao efeito do treinamento físico aeróbio sobre os níveis plasmáticos de aldosterona¹⁹¹⁻¹⁹⁵.

Foi demonstrado que a sensibilidade insulínica está associada ao estado de condicionamento físico medido pelo desempenho em teste ergométrico¹⁹⁶ - quanto melhor o condicionamento físico maior a sensibilidade à insulina. O exercício físico pode melhorar a sensibilidade à insulina em pacientes hipertensos^{41,197-203} assim como reduzir os níveis pressóricos, independentemente da perda de peso²⁰⁴. Dados de literatura indicam que a intensidade do treinamento poderia ser um fator determinante no efeito do exercício crônico sobre a sensibilidade à insulina^{98,205-207}.

A redução da atividade nervosa simpática é um dos fenômenos que ocorre durante o treinamento físico aeróbio e parece ser responsável por, pelo menos, parte da redução pressórica^{38,94,208}.

A melhora da resistência insulínica poderia ser um mecanismo importante mediando as reduções na descarga simpática e na pressão arterial²⁰⁹. Um recente estudo com indivíduos hipertensos demonstra associação íntima entre a redução da pressão sanguínea, NE plasmática e sensibilidade de insulina melhorada após treinamento físico²¹⁰.

Há grande controvérsia na literatura em relação à alteração do cortisol após treinamento físico em indivíduos hipertensos. Alguns trabalhos indicam que o cortisol plasmático não se altera após exercício físico agudo²¹¹ ou mesmo após treinamento aeróbio²⁰⁸. Outros indicam uma diminuição do cortisol plasmático após treinamento físico moderado^{192,212} e mais intenso²¹³, decréscimo que poderia acontecer logo após a primeira semana de treinamento²¹⁴.

2.3. Alterações vasculares, hipertensão arterial e exercício físico

A hipertensão arterial é o mais importante fator de risco para o desenvolvimento de alterações cardiovasculares^{1,2,215}. A disfunção endotelial pode ser um fator importante na gênese da síndrome hipertensiva^{17-19,216}. Por outro lado, o próprio endotélio pode ter sua função deteriorada em decorrência do quadro hipertensivo¹⁵⁻¹⁷. A complacência (elasticidade) vascular também diminui no decorrer da doença hipertensiva²¹⁷. A diminuição da elasticidade vascular é preditiva para eventos cardiovasculares²⁶ e a perda dessa elasticidade poderia, inclusive, preceder a hipertensão²⁷.

Existem medicações anti-hipertensivas que, além de diminuir os níveis pressóricos, propiciam benefícios para função endotelial e elasticidade vascular^{218,219}. O exercício físico regular também pode melhorar a disfunção endotelial nos hipertensos^{44,45,220}.

2.3.1. Endotélio:

2.3.1.1. Definição

O endotélio é uma camada simples de células enfileiradas que cobre a superfície interna dos vasos, das válvulas e de inúmeras cavidades do corpo, cuja localização estratégica permite que “sinta” as mudanças nas forças hemodinâmicas e responda com liberação de substâncias vasoativas^{13,221}. Existe homeostase vascular proveniente de substâncias dilatadoras e vasoconstritoras derivadas do endotélio para manutenção do tônus vascular apropriado. O rompimento desse equilíbrio predispõe a vasoconstrição arterial, aderência leucocitária, ativação de plaquetas, mitogênese de células musculares, mecanismos oxidativos, inflamação vascular e aterosclerose^{14,222}.

O endotélio é responsável pela liberação de substâncias autócrinas e parócrinas^{223,224}. Libera substâncias vasodiladoras tais como óxido nítrico (NO), prostaciclina, fator hiperpolarizante derivado de endotélio, bradicinina, peptídeo natriurético. Produz também substâncias vasoconstrictoras como endotelina 1 (ET-1), angiotensina-II, tromboxane A2, radicais oxidantes, prostaglandina H2. Algumas substâncias derivadas do endotélio têm ação antiproliferativas como o NO, prostaciclina, fator β de transformação de crescimento, sulfato de heparina, mas ele também secreta substâncias proliferativas como ET-1, angiotensina-II, radicais oxidantes, fator de crescimento plaquetário, fator de crescimento fibroblasto basal, fator de crescimento insulina-like e interleucinas. Secreta fatores antitrombóticos tais como NO, prostaciclina, ativador de plasminogênio, proteína C, fator inibidor tissular, fator Von Willebrand, assim como fatores protrombóticos dos quais são a ET-1, radicais oxidantes, inibidor-1 de ativador de plasminogênio, tromboxane A2, fibrinogênio e fator tissular.

O óxido nítrico (NO) é um fator relaxante derivado do endotélio que tem um papel central na manutenção e reatividade do tônus vascular²²⁵. Além de ser o principal determinante do tônus basal da musculatura lisa vascular, o NO se opõe às ações dos fatores constrictantes potentes derivados do endotélio, como angiotensina II e endotelina-1 (ET-1). O NO inibe ativação das plaquetas e leucócitos e mantém a musculatura lisa vascular em um estado não proliferativo²²⁶, sintetizado a partir da L-arginina sob a influência da enzima óxido nítrico sintetase (NOS). A NOS requer um cofactor crítico, a tetrahydrobiopterina, para facilitar produção de NO. A deficiência de tetrahydrobiopterina pode conduzir a um desacoplamento de NOS, com a produção de oxidantes potentes como superóxido e peróxido de hidrogênio^{227, 228}.

2.3.1.2. Disfunção endotelial

A disfunção endotelial é um termo amplo que insinua uma produção diminuída do NO ou sua disponibilidade e/ou desequilíbrio entre o relaxamento derivado do endotélio e fatores constritores (como ET-1, angiotensina, e oxidantes)²²⁹. Essa disfunção implica a patogênese e o curso clínico de doenças cardiovasculares conhecidas. É associada com risco futuro de eventos cardiovasculares adversos¹⁸, precedendo o desenvolvimento de aterosclerose¹⁹.

A disfunção endotelial participa ativamente do processo de formação da lesão aterosclerótica promovendo estímulo positivo de moléculas de adesão, aumento de aderência leucocitária e permeabilidade celular, aumentando LDL oxidado, ativação de plaqueta, liberação de citocinas, proliferação da célula muscular lisa vascular e migração de células. A disfunção endotelial tem importante papel dentro do curso clínico de aterosclerose coronariana: prejudica a vasodilatação das artérias coronárias, resultando em vasoconstrição que leva à diminuição da perfusão e isquemia do miocárdio^{230,231}.

Várias condições estão associadas ao prejuízo da função endotelial tais como aterosclerose, hipercolesterolemia, aumento de LDL-C plasmático, diminuição de HDL-C plasmático, aumento de lipoproteína A, baixa densidade do LDL-C, oxidação LDL-C, aumento de homocisteína²³², idade, pré-eclâmpsia, síndrome metabólica²³³, diabetes^{234,235}, tabagismo²³⁶, angina²³⁷, isquemia de reperfusão, insuficiência cardíaca congestiva²³⁸, pós-menopausa, inatividade física, obesidade²³⁹, falência renal²⁴⁰ e hipertensão arterial^{17,216}.

2.3.1.3. Endotélio e hipertensão arterial

Nos últimos anos, tem havido grande esforço para entender a disfunção endotelial em pacientes hipertensos. O prejuízo da vasodilatação endotélio-

dependente tem sido demonstrado em indivíduos hipertensos, e parece estar ligado às anormalidades do sistema NO^{17, 216}.

A infusão intra-arterial de acetilcolina estimula a produção de NO, por meio de receptores específicos e provoca vasodilatação em indivíduos normotensos. Em hipertensos, a resposta, após infusão de acetilcolina, está diminuída quando comparada a normotensos. Isto sugere que hipertensos têm diminuição na síntese de NO^{241,242}.

Pesquisas têm sido realizadas para analisar as anormalidades do sistema NO nos indivíduos hipertensos e tentar comprovar o sítio do distúrbio inicial. Foram levantadas várias hipóteses, como o decréscimo na biodisponibilidade do precursor do NO (L-arginina)²⁴³, defeito no receptor muscarínico²⁴⁴, defeito no sinal de transdução intracelular²⁴⁵ e inativação acelerada do óxido nítrico por ânions superóxidos^{246,247}.

2.3.1.4. Avaliação da função endotelial

Atualmente estão sendo desenvolvidas pesquisas para identificação de marcadores endoteliais, substâncias detectadas na circulação, as quais poderiam ser indicadoras da função/disfunção endotelial²⁴⁸⁻²⁵¹. No entanto, a utilização desses tipos de marcadores na pesquisa clínica corrente ainda é matéria para um futuro próximo.

Outras formas de avaliação da função endotelial estão sendo usadas em pesquisa clínica em humanos. A vasodilatação endotélio-dependente pode ser avaliada dentro das circulações coronariana e periférica^{252,253}. Existem métodos sofisticados, e até agressivos, como a infusão intra-arterial de agonistas e antagonistas de óxido nítrico. Apesar de esses métodos serem usados para investigar a função endotelial em humanos, não são aplicados de rotina, devido

serem invasivos, requererem inserção de cateter intra-arterial e algumas horas para sua realização.

Métodos não invasivos, como a medida da hiperemia reativa, têm demonstrado sucesso para avaliar a função endotelial^{15,254}, além de serem práticos. A resposta do fluxo sanguíneo durante a hiperemia reativa parece estar prejudicada em indivíduos hipertensos^{16,17}. Várias técnicas podem ser utilizadas para avaliação do fluxo vascular endotélio-dependente, uma das quais é a pletismografia de oclusão venosa.

A pletismografia de oclusão venosa de antebraço é um método não invasivo que pode ser utilizado para medir a disfunção endotelial²⁵⁵, tem acurácia e reprodutibilidade²⁵⁴, é amplamente usada para o estudo de função arterial em humanos²⁵⁶. Lee et al.²⁵⁷ enfatizam a metodologia, já discutida amplamente por Benjamim et al.²⁵⁸. Método previamente usado por alguns autores^{259,260}, tem a vantagem distinta de levar em conta pequenas alterações na pressão arterial ou na atividade simpática. Tal técnica examina a anormalidade do fluxo arterial basal e a função endotelial por meio da mudança no fluxo de sangue do membro provocada pela oclusão arterial²⁶¹. Embora possam ocorrer limitações, essas podem ser minimizadas, tendo-se o cuidado de usar a metodologia, apresentação e análise corretas²⁶². Uma alternativa é o uso de medidas de um único braço com a relação de respostas obtidas pré e pós-teste²⁶²⁻²⁶⁴.

2.3.1.5. Exercício físico - disfunção endotelial

As intervenções que restauram ou melhoram a disfunção endotelial têm importante implicação clínica²⁵². Dentre essas intervenções, deve-se enfatizar o tratamento medicamentoso (tais como os inibidores de ECA, bloqueador de receptor

de angiotensina^{218,219} e o tratamento da dislipidemia²⁶⁵⁻²⁶⁷), a diminuição de peso, a melhora da sensibilidade à insulina²⁶⁸ e o exercício físico²⁶⁹.

O exercício físico tem efeito benéfico conhecido por reduzir a morbidade e mortalidade cardiovascular^{270,271}. Os resultados de muitos estudos demonstram que o treinamento físico diminui vários fatores de riscos para aterosclerose²⁷², podendo agir diretamente no endotélio vascular²⁷³⁻²⁷⁵, prevenindo a perda da vasodilatação endotélio dependente associada com a idade²⁷⁶. Pacientes com resposta exagerada da pressão sanguínea durante teste de esteira apresentam disfunção endotelial^{277,278} assim como pacientes hipertensos²⁷⁹.

Os hipertensos apresentam tônus vascular aumentado associado à função vasodilatadora diminuída devido à diminuição de NO e prostaglandinas, e aumento da função vasoconstritora por aumento da endotelina-1²⁸⁰⁻²⁸².

O exercício físico regular diminui a função vasoconstritora endotelina-1 dependente em hipertensos, reduzindo seu nível plasmático²⁸³ e a sensibilidade vascular à endotelina²⁸⁴, e atenua ainda a resposta vascular estimulada pela noradrenalina^{285,286}. Por outro lado, o exercício físico melhora a vasodilatação NO dependente em estudos experimentais²⁸⁷⁻²⁹⁰, com sujeitos saudáveis²⁹¹⁻²⁹⁴ e com hipertensos^{44,45,218,283,295}. O óxido nítrico liberado durante o exercício físico atuará no controle metabólico protegendo contra a isquemia por inúmeros mecanismos, dentre os quais: a) elevação do fluxo sanguíneo muscular e cardíaco, aumento da liberação de oxigênio, substratos e hormônios reguladores (insulina)²⁹⁶; b) preservação do estoque de substrato da musculatura esquelética intracelular²⁹⁷; c) diminuição da contração do miocárdio e do seu consumo de oxigênio²⁹⁸.

Existe evidência de que a lipídemia pós-prandial exerce efeito deletério no sistema cardiovascular por causar disfunção endotelial. É de longo conhecimento o

fato de que o exercício físico melhora a lipídemia pós prandial^{299,300}, sendo que o LDL-oxidado demonstra interferir na formação do NO³⁰¹ e na sua direta inativação³⁰². Kimura et al.³⁰³ correlacionam a resposta da pressão arterial à atividade física dependente do genótipo NOS3.

2.3.2. Complacência vascular

2.3.2.1. Definição de complacência vascular/elasticidade: fatores influentes

Historicamente, as artérias eram consideradas condutos passivos para o sangue. Atualmente a distensibilidade de grandes e pequenas artérias é uma função grande significado do sistema cardiovascular, pois a redução da distensibilidade causa aumento da bioimpedância arterial, do trabalho cardíaco e do consumo de oxigênio pelo miocárdio³⁰⁴. A complacência vascular é a capacidade que as artérias possuem de atenuar a pressão da onda de pulso gerada pelo ventrículo esquerdo. Durante a sístole, a aorta se expande para acomodar o fluxo (o volume de golpe) e recua durante diástole para promover fluxo dianteiro³⁰⁵. Uma vez que a aorta tem capacidade limitada, a pressão aumenta durante sístole e em particular é mantida durante a diástole pela repercussão das paredes arteriais^{306,307}.

Quando ocorre o aumento da rigidez arterial, a função elástica está prejudicada, levando a um aumento da pressão sistólica e diminuição da pressão diastólica^{306,307}. Este é o mecanismo de aparecimento da hipertensão sistólica isolada. A rigidez arterial é determinada por componentes estruturais e funcionais relacionados às propriedades elásticas intrínsecas da artéria³⁰⁴. Propriedades elásticas são as que permitem à artéria o nível de estiramento e a manutenção de sua habilidade para voltar à sua forma original quando o excesso de tensão é afastado. O endotélio, o tecido elástico da camada média, e o músculo liso³⁰⁸

contribuem para grande elasticidade arterial. Diferenças na relação de elastina/colágeno afetam a elasticidade arterial³⁰⁴. Quanto menor é a relação elastina/colágeno, mais “dura” é a artéria. A elevação do tônus de músculo liso³⁰⁸ ou hipertrofia das células musculares lisas também diminuem a elasticidade arterial. A complacência vascular está correlacionada com a pressão de pulso³⁰⁹, a idade, a pressão sistólica, a pressão diastólica e o índice de massa corpórea³¹⁰.

2.3.2.2. Complacência vascular e patologias cardiovasculares

Relação entre complacência arterial sistêmica e eventos cardiovasculares

Existe uma interessante relação entre elasticidade arterial e doenças cardiovasculares^{26,27}. Muitos estudos têm demonstrado a importância da redução da complacência arterial no desenvolvimento das complicações cardiovasculares²⁶, refletindo alterações estruturais do sistema periférico arterial e ventrículo esquerdo³⁰⁶. A elasticidade de pequenas artérias é preditiva para eventos cardiovasculares¹¹ e a perda da elasticidade poderia preceder a hipertensão¹³.

Relação entre PA e complacência arterial

Estudos clínicos, usando diferentes técnicas, têm concluído que a distensibilidade arterial é reduzida em hipertensos^{311,312}, primariamente em pequenos vasos²¹⁷. Na hipertensão sistólica isolada³¹³, existe significativa redução da complacência das grandes artérias³¹⁴. Assim como a persistência da elevação da pressão sanguínea pode acelerar a aterosclerose, a hiperplasia/hipertrofia da musculatura lisa arterial, o aumento da síntese de colágeno, as mudanças funcionais e estruturais de grandes artérias também podem ser causa da hipertensão arterial³¹².

Relação entre complacência X endotélio

Estudos anteriores indicam uma correlação significativa entre a elasticidade de pequenas artérias medida por tonometria radial de aplanamento (C2) e fluxo arterial mediado por dilatação (função endotelial)^{315,316}. Isto é, o endotélio teria influencia direta sobre a resistência arterial periférica, tal como avaliada através do componente reflectivo ou oscilatório.

2.3.2.3. Avaliação da complacência vascular

Para a avaliação da complacência vascular, várias técnicas podem ser utilizadas:

2.3.2.3.A. A análise da Pressão de Pulso (pressão sistólica - pressão diastólica)

A diferença entre as pressões sistólica e diastólica é comumente usada como medida de rigidez arterial³¹⁷. A pressão de pulso (PP) reflete o componente pulsátil da PA, que depende de dois principais componentes: a interação da ejeção de ventrículo esquerdo com as propriedades viscoelásticas das grandes artérias, e a amplitude e duração da reflexão da onda de pulso das pequenas artérias^{304,305}. No entanto, medidas da PP feitas na periferia (membro superior) nem sempre refletem a real PP central, uma vez que a onda de pulso sofre “amplificação” trafegando da aorta para as artérias periféricas. Indivíduos com mesma PP “periférica” e idades diferentes poderiam ter PP “central” diferentes. A pressão de pulso aumenta com o avanço da idade, sendo um fator preditivo independente de morbidade e mortalidade para doenças cardiovasculares, particularmente em sujeitos idosos³¹⁸⁻³²⁰.

2.3.2.3.B. Ultra-som da artéria braquial

Técnicas de ultra-som permitem a visualização da espessura da parede e diâmetro vascular. A PA medida concomitantemente é usada para ajustar as mudanças nos diâmetros sistólico/diastólico do vaso, e avaliar o grau de rigidez

vascular^{304,305}. O ultra-som da artéria braquial pode ser usado para avaliar a complacência vascular e a disfunção endotelial³²¹. A avaliação por esta técnica parece se correlacionar com medidas de disfunção endotelial coronária³²².

2.3.2.3.C. Velocidade de onda de pulso

A velocidade de onda de pulso mede, de maneira indireta, a rigidez arterial uma vez que é influenciada por vários fatores, tais como espessura e diâmetro do vaso e viscosidade sanguínea. A velocidade da onda de pulso ao longo do sistema arterial está relacionada à rigidez do segmento arterial entre os dois sítios de medidas capturadas por transdutores^{304,305}. A velocidade é estimada dividindo-se a distância entre os transdutores (em metros) e o tempo de tráfego da onda. Aumento do tono do músculo liso vascular ou hipertrofia, PA, velocidade do fluxo sanguíneo e viscosidade sanguínea podem acelerar a velocidade de onda de pulso. A complacência arterial é um importante determinante dos riscos cardiovascular, diretamente relacionado com a velocidade da onda de pulso³⁰⁴. Inúmeras linhas de pesquisas suportam o papel do endotélio na regulação do enrijecimento arterial pela liberação de mediadores vasoativos. Foi confirmado que o óxido nítrico regula a complacência arterial *em vivo*, influenciando a distensibilidade das grandes artérias³²³.

2.3.2.3.D. Análise da onda de pulso

A onda de pulso arterial é composta por dois componentes: o primeiro depende da contração ventricular e o segundo, da onda refletida nas pequenas artérias que ditam a resistência periférica. Assim, o formato da onda de pulso difere através da árvore arterial. No caso de artérias endurecidas, as ondas refletidas chegam mais cedo às artérias centrais, causando aumento da pressão sistólica e conseqüente diminuição da pressão diastólica. Pressão sistólica central elevada leva

à hipertrofia de ventrículo esquerdo, enquanto pressão diastólica baixa leva à baixa perfusão coronariana. A análise da onda de pulso utiliza a tonometria de aplanamento feita por um transdutor colocado perpendicularmente à artéria periférica^{304,305}. Um fator de transferência validado é aplicado para derivar a onda central correspondente. Daí, o índice de aumento (AI) - a diferença entre o primeiro e segundo picos sistólicos expressos como porcentagem da PP - pode ser calculado.

A análise do contorno da onda de pulso é outro método que pode ser utilizado para estimar a rigidez arterial. Esta técnica envolve a tonometria de aplanamento sobre a artéria radial, mas a complacência arterial é derivada diferentemente, usando-se um modelo "Windkessel" da circulação modificado e a avaliação do decaimento da pressão diastólica. Este método calcula a complacência de grandes (C1) e pequenos (C2) vasos. A análise do contorno da onda de pulso requer a estimativa do débito cardíaco por meio de um algoritmo que consiste na soma de decaimento exponencial e um termo sinusoidal de decaimento exponencial³⁰⁴. O primeiro é relativo à queda global de pressão durante a diástole e o segundo representa o decaimento oscilatório da onda diastólica "sobrepota" ao padrão de decaimento primário. Esta técnica não fornece informação sobre o AI. A análise do formato da onda de pulso arterial também reflete a elasticidade arterial sistêmica³²⁴ e pode ser um método seguro não invasivo³²⁵ e com boa repetibilidade em vivo³²⁶.

A análise do formato da onda de pulso radial é feita pelo aparelho HDI/Pulsewave CR-2000 Research CardioVascular Profiling System (Hypertension Diagnostics, Inc., Eagan, Minnesota, USA)³²⁷.

2.3.2.4. Exercício físico e complacência arterial

Evidências notadas recentemente sugerem mudanças na estrutura vascular ocorridas em resposta ao treinamento físico, incluindo remodelação vascular, aumento da área de artérias e veias, e angiogênese, com diminuição da resistência vascular pré-capilar em normotensos treinados^{328, 329}.

Os indivíduos treinados apresentam complacência vascular de grandes artérias maior do que indivíduos sedentários^{330,331} e o exercício aeróbio moderado aumenta a complacência vascular de grandes artérias após quatro semanas de treinamento em indivíduos normotensos jovens e previamente sedentários²¹⁸. Atletas idosos têm uma alta complacência vascular comparada com grupo controle de idosos sedentários³³⁰⁻³³². Treinamento físico aeróbio moderado elevou complacência vascular em aproximadamente 30%, independente da redução da pressão média, em indivíduos jovens saudáveis⁹⁵. Estudo transversal, feito com 138 indivíduos (média idade e idosos), confirma a associação da idade com diminuição da elasticidade arterial, e o exercício aeróbio regular, com aumento da complacência vascular de grandes artérias³³³. Recentes achados indicam que o exercício físico aeróbio pode diminuir o efeito da idade no decréscimo da complacência arterial central³³⁴. Há relação linear entre nível de exercício físico e complacência vascular, sugerindo que o treinamento físico exerce um efeito benéfico cardioprotetor^{335,336}.

Apesar desta relação inversa, os estudos sugerem que o endurecimento dos grandes vasos associado com hipertensão sistólica isolada é resistente a modificações após treinamento físico aeróbio de curto tempo^{337,338}. Não existem estudos de longo prazo relacionando complacência e exercício físico em hipertensos.

2.4. Resumo da Revisão Bibliográfica:

Hipertensão arterial e exercício físico

- Estudos clínicos e epidemiológicos têm demonstrado uma associação inversa entre atividade física e prevalência de hipertensão arterial.
- Não há evidências de que o exercício resistido diminua a pressão arterial significativamente.
- O exercício aeróbio é mais efetivo em hipertensos que em normotensos.
- É recomendado o treinamento aeróbio supervisionado, com frequência entre 3 e 5 vezes por semana, duração de 30-60 minutos e a intensidade entre 50% a 70% VO_{2max} .
- É possível que as alterações provocadas pelo treinamento físico na pressão arterial clínica não se reflitam nas flutuações pressóricas de 24 horas. Os estudos que investigaram essa questão apresentam resultados contraditórios.
- Meta-análises recentes mostram uma diminuição média da pressão arterial sistólica/diastólica pelo MAPA de 3,0 mmHg, embora a diminuição da pressão clínica tenha sido de 6,9/4,9mmHg.

Hipertensão arterial, alterações hormonais e exercício físico

- Em cada hipertenso, o comportamento metabólico e a atividade hormonal estariam interligados para formar um perfil metabólico-hormonal como a atividade da renina, nível de peptídeo natriurético atrial, funcionamento da suprarenal, sensibilidade insulínica além da atividade nervosa simpática e características que resultam da interação genética/meio ambiente, como a sensibilidade ao sal.
 - Os mecanismos responsáveis pelos efeitos anti-hipertensivos do exercício físico permanecem incertos. Trabalhos recentes sugerem que o exercício crônico regular provoca redução da atividade nervosa simpática, alteração da renina plasmática,
-

diminuição da volemia, aumento da sensibilidade à ação da insulina, aumento da atividade do sistema caliceínas-cininas e da dopamina, redução dos níveis plasmáticos de EDLS e aumento da produção de óxido nítrico pelo endotélio vascular.

Hipertensão arterial, alterações vasculares e exercício físico.

- A disfunção endotelial pode ser um fator importante na gênese da síndrome hipertensiva.
 - A complacência (elasticidade) vascular diminui no decorrer da doença hipertensiva.
 - O exercício físico regular pode melhorar a disfunção endotelial nos hipertensos.
 - Apesar de vários artigos comprovarem uma relação linear entre a complacência vascular e a prática de exercício físico, não foi possível comprovar uma melhora da complacência vascular com o exercício físico aeróbio.
-

3. Objetivos

De posse dessas informações, impõem-se as seguintes perguntas:

- O treinamento aeróbio moderado, controlado e supervisionado é eficaz na redução pressórica e na diminuição de outros fatores de risco cardiovascular relacionados à síndrome metabólica?
- Qual a resposta bioquímica e metabólico-hormonal ao treinamento físico aeróbio controlado e supervisionado?
- Qual a resposta vascular ao treinamento físico aeróbio controlado e supervisionado em pacientes hipertensos?
- Existem variáveis hormonais e metabólicas que poderiam ser preditivas das respostas ao treinamento físico?

Essas indagações levaram-nos a delinear o presente estudo controlado randomizado, em indivíduos hipertensos essenciais não medicados, submetidos a treinamento físico aeróbio realizado na Clínica de Pesquisa de Hipertensão da Faculdade de Medicina de Marília. Este grupo submetido ao treinamento aeróbio será comparado a outro grupo de hipertensos essenciais não medicados, submetidos a um protocolo de exercício isométrico-postural (*isostretching*), considerado como grupo controle, durante o mesmo período, com os objetivos que seguem:

1. Avaliação da resposta pressórica clínica e de 24 horas ao treinamento aeróbio;
 2. Avaliação da resposta bioquímica e metabólico-hormonal ao treinamento aeróbio;
 3. Avaliação da resposta vascular ao treinamento físico aeróbio;
 4. Caracterização de fatores preditivos das respostas pressóricas, metabólicas e vasculares ao treinamento aeróbio controlado e supervisionado.
-

4. Metodologia

4.1. Indivíduos

Como critério de seleção, foram recrutados para este estudo indivíduos adultos hipertensos essenciais leves e moderados, segundo os critérios do VI JNC³³⁹ sem uso prévio de medicação anti-hipertensiva ou indivíduos hipertensos medicados, submetidos a uma fase de “washout” de quatro semanas. Os indivíduos, do sexo feminino e masculino, estavam em tratamento ambulatorial, eram sedentários, na faixa etária de 18 a 70 anos. As mulheres ou estavam na menopausa por um ano, ou não mudaram o anticoncepcional oral ou o uso de hormônio durante o período do protocolo de treinamento físico.

Foram incluídos no estudo os indivíduos dos quais se obteve o consentimento por escrito, após o conhecimento do protocolo completo de investigação. A partir daí, cada indivíduo passou por um período de seleção inicial, com duração de quatro semanas, durante o qual foi avaliada a pressão arterial clínica semanalmente e realizados os exames laboratoriais de glicemia de jejum, colesterol total e frações, triglicérides, creatinina, potássio, sódio, ácido úrico e urina I, assim como ECG, para exclusão de formas secundárias de hipertensão arterial, diabetes melito, doenças cardiovasculares e insuficiência coronariana. Permaneceram no estudo os indivíduos que, após as quatro semanas iniciais e sem medicação anti-hipertensiva, mantiveram seus níveis pressóricos clínicos estáveis $\geq 140/90$ mmHg.

Foram excluídos do estudo os seguintes casos:

- Pacientes que não apresentaram possibilidade de descontinuar a medicação anti-hipertensiva prévia durante o período de “washout”.
 - Gravidez.
-

- Hipertensão arterial maligna.
- História de AVC (Acidente Cerebral Vascular) ou encefalopatia nos últimos 12 meses.
- Cardiopatia isquêmica ou insuficiência cardíaca congestiva.
- Evidência de hipertensão secundária.
- Evidência de insuficiência renal ou creatinina > 1.6, diálise ou síndrome nefrótica.
- Diabetes mellitus tipo 1 ou 2.
- Os indivíduos com história de alcoolismo (ingestão maior de 30g de álcool ao dia) ou drogadição.
- Portadores de seqüelas de acidentes vasculares cerebrais e aqueles incapazes para a prática de exercício.

4.2. Número de pacientes a serem investigados - cálculo do tamanho da amostra.

Realizaram-se os cálculos para a estimativa do tamanho da amostra por meio da equação modificada de ROSNER³⁴⁰ :

$$N = 4 s^2 \times [t_{(5\%; g.l.)} + t_{(10\%; g.l.)}] / d^2$$
, onde s^2 = estimativa provisória da variância obtida em função dos tipos de ensaios clínicos encontrados na literatura; d = média da diferença “pura” obtida na literatura; $t_{(5\%; g.l.)}$ = valor da tabela t de Student para teste bilateral com $\alpha = 5\%$ e, $t_{(5\%; g.l.)}$ = valor da tabela t de Student para teste unilateral com $\beta = 5\%$.

O objetivo do treinamento aeróbio no presente estudo é melhorar o condicionamento aeróbio avaliado pelo consumo máximo de oxigênio ($VO_2\text{max}$) medido através do teste ergo-espirométrico. A melhora do condicionamento aeróbio estaria associada à diminuição do risco cardiovascular³⁴¹.

De acordo com a literatura³⁴²⁻³⁴⁵ o aumento percentual médio do VO₂max com treinamento aeróbio leve-moderado associado a melhora metabólica e diminuição de risco cardiovascular em adultos sedentários, está em torno de 10 a 15%. Este percentual, na população adulta acima dos 50 anos, corresponderia a algo em torno de 3 a 4 mL/kg/min³⁴⁶⁻³⁵⁰. O ganho de condicionamento aeróbio (VO₂max) com o treinamento seria genótipo-dependente³⁵¹, podendo variar também de acordo com sexo e idade, de 0 a 35% do VO₂max basal³⁵². Assim, calculando o tamanho da amostra na proporção 2 para 1 (intervenção / controle), para se detectar um aumento pós-treinamento aeróbio no VO₂max de 3 mL/kg/min, com desvio padrão de 3 mL/kg/min, com erro alfa de 5% e beta de 5%, deveríamos ter, no mínimo, 34 indivíduos para o grupo aeróbio e 17 para o grupo controle, estimando-se uma perda de 20% durante o estudo.

4.3. Divisão dos grupos

Foi realizado um ensaio clínico controlado, os indivíduos foram divididos aleatoriamente, seguindo uma tabela de randomização na proporção 2/1, em dois grupos: Grupo1: treinamento aeróbio (Aero) e Grupo2: programa isométrico-postural (Ctl; *Isostretching*; grupo controle em relação ao aeróbio).

De acordo com a literatura, não há evidências de que o exercício de relaxamento-alongamento diminua a pressão arterial significativamente³⁵³, melhore o perfil lipídico ou aumente o VO₂max. Sendo assim, o grupo submetido ao programa de *isostretching* representa o nosso grupo controle.

4.4. Métodos

4.4.1. Delineamento experimental (esquema): Vide fluxograma (página 54)

4.4.2. Avaliação da pressão arterial

4.4.2.1. Medida clínica da pressão arterial

A aferição clínica da pressão arterial foi realizada na seleção dos pacientes e antes das sessões dos protocolos de atividade física. O aparelho utilizado foi do tipo digital, automático, oscilométrico (*Omron*, modelo 712C, USA), o qual já se mostrou comparável ao esfigmomanômetro de mercúrio padrão³⁵⁴. O paciente permanecia em ambiente tranqüilo, sentado quieto, por dez minutos, antes da aferição da pressão no braço dominante. Foram realizadas três aferições com intervalo de dois minutos. A primeira foi desprezada e foi considerada a média das últimas. Para efeito de análise estatística foram utilizadas as médias de três dias diferentes da época de seleção/triagem (Momento 1: M1), da primeira (Momento 2: M2) e última semanas de atividade física (Momento 3: M3).

4.4.2.2. Monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA)

MAPA foi feita por um aparelho automático, não-invasivo e oscilométrico (*Spacelabs 90207, Spacelabs Inc., USA*)³⁵⁵. O protocolo do exame é o que segue:

- Explicação do procedimento ao paciente.
 - Posicionamento do manguito apropriado no braço não dominante.
 - Programação do aparelho para leituras a intervalos de 20 minutos para o período da vigília e de 30 minutos para o período de sono por 24 horas.
 - Individualização do período sono-acordar de acordo com hábitos de vida de cada paciente.
 - Solicitação ao paciente de que elaborasse durante o período de exame um relatório de suas principais atividades, contendo sintomas eventualmente ocorridos e os respectivos horários, momentos em que adormeceu e despertou, tipos de medicamentos utilizados, dosagens e horários.
-

- Medição da pressão arterial por meio da esfigmomanometria convencional previamente à instalação do equipamento para comparação de valores obtidos e aferição do monitor.
- Realização de duas medidas manuais para assegurar o adequado funcionamento do aparelho.
- Condição - A MAPA foi iniciada apenas quando essas três medidas não apresentassem diferença superior a 5 mmHg.

Foram excluídas automaticamente as medidas que apresentavam as seguintes características:

- Pressão de pulso > 100 mmHg ou < 20 mmHg.
- Pressão sistólica > 240 mmHg ou < 50 mmHg.
- Pressão diastólica > 139 mmHg ou < 40 mmHg.
- Pressão diastólica > pressão sistólica.
- Frequência cardíaca > 125 bpm ou < 40 bpm.
- Pressão diastólica > pressão sistólica precedente ou seguinte.
- Pressão sistólica < pressão diastólica precedente ou seguinte.

Consideraram-se válidos os exames que preencheram os seguintes critérios:

- Duração mínima do exame: 21 horas a cada período de 24 h.
- Número mínimo de medidas válidas: três medidas por hora na vigília e duas medidas por hora durante o período de sono.

Foram considerados, na interpretação dos exames, os seguintes parâmetros:

- Pressão sistólica diurna.
 - Pressão diastólica diurna.
 - Pressão sistólica noturna.
 - Pressão diastólica noturna.
-

- Médias pressóricas de 24 horas, vigília e sono.
- Pressão de pulso de 24 horas, vigília e sono.
- Presença ou ausência de descenso noturno fisiológico, definido como redução de PAD e PAS $\geq 10\%$ durante o sono em relação ao período de vigília.

Foi utilizada a MAPA para seleção inicial dos pacientes hipertensos, tendo-se como critério de pressão sanguínea normal os seguintes valores - para adulto de <135/85 mmHg para o período diurno, <120/75 mmHg para o período noturno, e <130/80 mmHg para pressão arterial de 24 horas^{356,357}. Outra finalidade para utilização da MAPA foi a avaliação da resposta pressórica após treinamento físico³⁵⁸.

4.4.3. Dosagens hormonais

A coleta de sangue para dosagens hormonais foi realizada pela manhã, após 8 horas de jejum. Os hormônios foram medidos pelos métodos por eletroquimioluminescência (ECL, insulina), radioimunoensaio (RIA, C-peptídeo e aldosterona), imunofluorimetria por resolução de tempo (IFMA, cortisol), imunoradiometria (IRMA, renina), ou enzimaímunoensaio (EIA ELISA, metanefrinas urinárias) (CRIESP, São Paulo). A coleta de sangue para análise de renina foi feita após 2 horas de deambulação. A dosagem de metanefrinas urinárias foi usada como índice indicativo do tono simpático.

4.4.4. Índice de resistência à insulina

Utilizou-se o índice de HOMA-IR³⁵⁹: insulina de jejum $\mu\text{U/mL}$ x glicose de jejum $\text{mmol/l} \div 22,5$. O HOMA-IR foi validado contra o clamp euglicêmico (*gold standard*), para estudos clínicos, com um índice de correlação variando de 0,65 a 0,85 em estudos precedentes³⁶⁰⁻³⁶³.

4.4.5. Consumo de oxigênio (VO₂) e Calorimetria indireta

O consumo de oxigênio foi medido em repouso e durante um teste ergométrico em esteira (protocolo de *Bruce* modificado: sem rampa, 2 minutos de repouso, 2 minutos de aquecimento a 1,6km/h e aumento da velocidade em 1,6km/h a cada 2 minutos), antes e ao término de cada protocolo de exercício físico, pelo aparelho analisador multi-gas Vmax 229 (*SensorMedics Corp.*, USA)³⁶⁴. Este teste foi utilizado para a exclusão de pacientes com insuficiência coronariana, para a prescrição de intensidade do exercício físico, e avaliação do condicionamento físico.

A estabilização do VO₂, no final do exercício como padronização do VO₂max, seria aceita se o paciente atingisse um dos critérios: 1- RQ [Quociente Respiratório, relação entre a produção de dióxido de carbono (VCO₂) e o volume de oxigênio consumido (VO₂)] igual ou maior que 1,15 no final do teste³⁶⁵; 2- frequência cardíaca máxima predita para a idade no final do exame.

4.4.6. Fluxo arterial muscular

O fluxo foi medido no antebraço não-dominante por pletismografia de oclusão venosa²⁵³⁻²⁵⁶ (*EC6 Strain Gauge and Photo Pletysmograph*, *Hokanson Inc.*, USA). As medidas de fluxo arterial muscular basal de antebraço são realizadas enquanto o fluxo arterial para a mão é ocluído por um manguito colocado em torno do punho, inflado com uma pressão 30 mmHg acima da pressão sistólica. Um manguito colocado no braço (2 cm acima da dobra do cotovelo) é inflado rapidamente (*E20 Rapid Cuff Inflator*, *AG101 Air Source*) pouco acima da pressão venosa (~50 mmHg), provocando o aumento de volume do antebraço, que é proporcional ao fluxo arterial do antebraço detectado por sensores especiais ("*mercury-in-silastic strain gauges*") e registrado em computador através do software NIVP3 (*Hokanson Inc.*, USA). Os ciclos de inflação / desinsuflação eram de 5 / 10

segundos. A variação do volume do antebraço por unidade de tempo é expressa como fluxo arterial muscular em mL/min/100 mL tecido.

Como índice de função endotelial foi utilizada a técnica de hiperemia reativa à isquemia^{15,254}. À técnica descrita anteriormente, foi adicionado um terceiro manguito na região superior do braço, acima daquele que provoca a oclusão venosa. Este manguito é inflado a 280 mmHg, provocando a oclusão da circulação arterial do braço por 5 minutos. Durante o último minuto de oclusão arterial o paciente fazia exercícios com a mão, para potencializar o efeito da isquemia sobre o endotélio. Imediatamente após a desinsuflação deste manguito, é medido o fluxo arterial para o antebraço. O valor do fluxo relativo à primeira onda após a desinsuflação do manguito arterial foi considerada como índice de função endotelial. O aumento súbito de fluxo arterial após a oclusão por 5 minutos parece ser detectado por "mecanossensores" endoteliais levando à produção de óxido nítrico (NO)^{295,366-368}.

Com esta técnica, foram verificados o Fluxo arterial muscular basal (FAMB) de antebraço, o Índice de Resistência Vascular Periférica (IRPV) = PAM÷FAMB e avaliação da função endotelial (HR).

4.4.7. Complacência arterial

A complacência arterial foi avaliada por meio da análise do formato da onda de pulso medida pelo aparelho HDI/PulseWave™ CR-2000 Research CardioVascular Profile Report³²⁷.

Com esta técnica, o cálculo da complacência vascular é computadorizado, utiliza-se um modelo modificado "Windkessel" da circulação e a avaliação do decaimento da pressão diastólica³²⁴⁻³²⁶. Usando-se um transdutor tipo tonômetro de aplanamento, colocado na artéria radial e seguro por uma correia ao redor do punho,

o sistema pode ser ajustado para descobrir o formato da onda de pulso mais apropriado para análise. Concomitantemente, o sistema afere a pressão arterial no braço contralateral.

Este método calcula a complacência de grandes (C1) e pequenos (C2) vasos através de um software específico. A análise do contorno da onda de pulso requer a estimativa do débito cardíaco por meio de um algoritmo que consiste na soma de decaimento exponencial e um termo sinusoidal de decaimento exponencial³⁰⁴. O primeiro é relativo à queda global de pressão durante a diástole (“capacitância”, C1, grandes artérias) e o segundo representa o decaimento oscilatório da onda diastólica “sobrepоста” ao padrão de decaimento primário (“oscilatória” ou “refletiva”, C2, pequenas artérias).

4.5. Protocolo de treinamento físico aeróbio

O treinamento físico aeróbio foi realizado em esteiras rolantes elétricas. As sessões tiveram a duração de 60 minutos, divididos em 10 minutos de aquecimento, 45 minutos de trote ou marcha acelerada de modo a manter a frequência cardíaca entre 50 a 70% VO_{2max} , finalizando com 5 minutos de exercícios para volta à calma.

O controle da frequência cardíaca de treinamento foi feito em cada um dos pacientes, em todas as sessões, através de monitor cardíaco Polar® modelo A3. O treinamento aeróbio foi oferecido de segunda a sexta-feira. A frequência mínima requerida era de 3 sessões por semana, e a máxima de 5 vezes por semana, durante 3 meses, sempre supervisionadas por professor de educação física. Durante o período do protocolo, os pacientes foram orientados para não mudarem a dieta e para realizarem somente exercícios no Centro de Hipertensão.

4.6. Protocolo de exercício isométrico-postural (controle)

Utilizou-se a técnica de *Isostretching*³⁶⁹ que consiste na realização de exercícios isométricos e isotônicos com a finalidade de correção da postura e a melhora da capacidade respiratória, pois os exercícios são realizados em expiração. As posturas lembram as da técnica de RPG e não envolvem movimentos repetitivos. Cada postura é mantida em isometria durante 5 a 10 segundos. Cada sessão durava em torno de 45 minutos.

As sessões foram oferecidas 5 dias por semana (2^a a 6^a feiras) e freqüentadas pelo menos 3 vezes na semana durante 3 meses. Cada sessão era orientada por fisioterapeuta habilitada. Durante todo este protocolo, os indivíduos foram orientados a manterem a dieta e realizarem somente o protocolo prescrito.

4.7. Análise estatística

Na análise estatística, utilizou-se o programa StatView 5 (SAS Institute Inc., Cary, NC). Foram utilizados testes paramétricos ou não paramétricos, conforme a distribuição amostral. Os valores foram apresentados em média, desvio padrão (SD), valor máximo, valor mínimo, mediana e desvio absoluto da mediana (DAM).

Para se compararem as características iniciais dos dois grupos (grupo1. Aero e grupo2. Ctl), foi utilizado o teste de Mann-Whitney (dados contínuos, não paramétricos, não emparelhados) e o t-teste não pareado (dados paramétricos, não emparelhados).

A eficácia do protocolo aeróbio e *Isostretching* foi verificada por meio do teste t-pareado (distribuição paramétrica), considerando o intervalo de confiança (IC) de 95% e o teste de Wilcoxon (distribuição não paramétrica). Para comparar as variações nos grupos após os diferentes protocolos, foi utilizada a Análise de

Covariância com ajuste para os dados iniciais (paramétrico) e o teste de Mann-Whitney (não-paramétrico).

Foi usado o teste de correlação de Pearson para distribuição paramétrica e o teste de correlação de Spearman para distribuição não paramétrica. Foi considerada diferença estatisticamente significativa quando $p < 0.05$.

Os testes não-paramétricos foram utilizados quando as variáveis não exibiam distribuição gaussiana, mesmo após transformação log (Ln) ou quadrática.

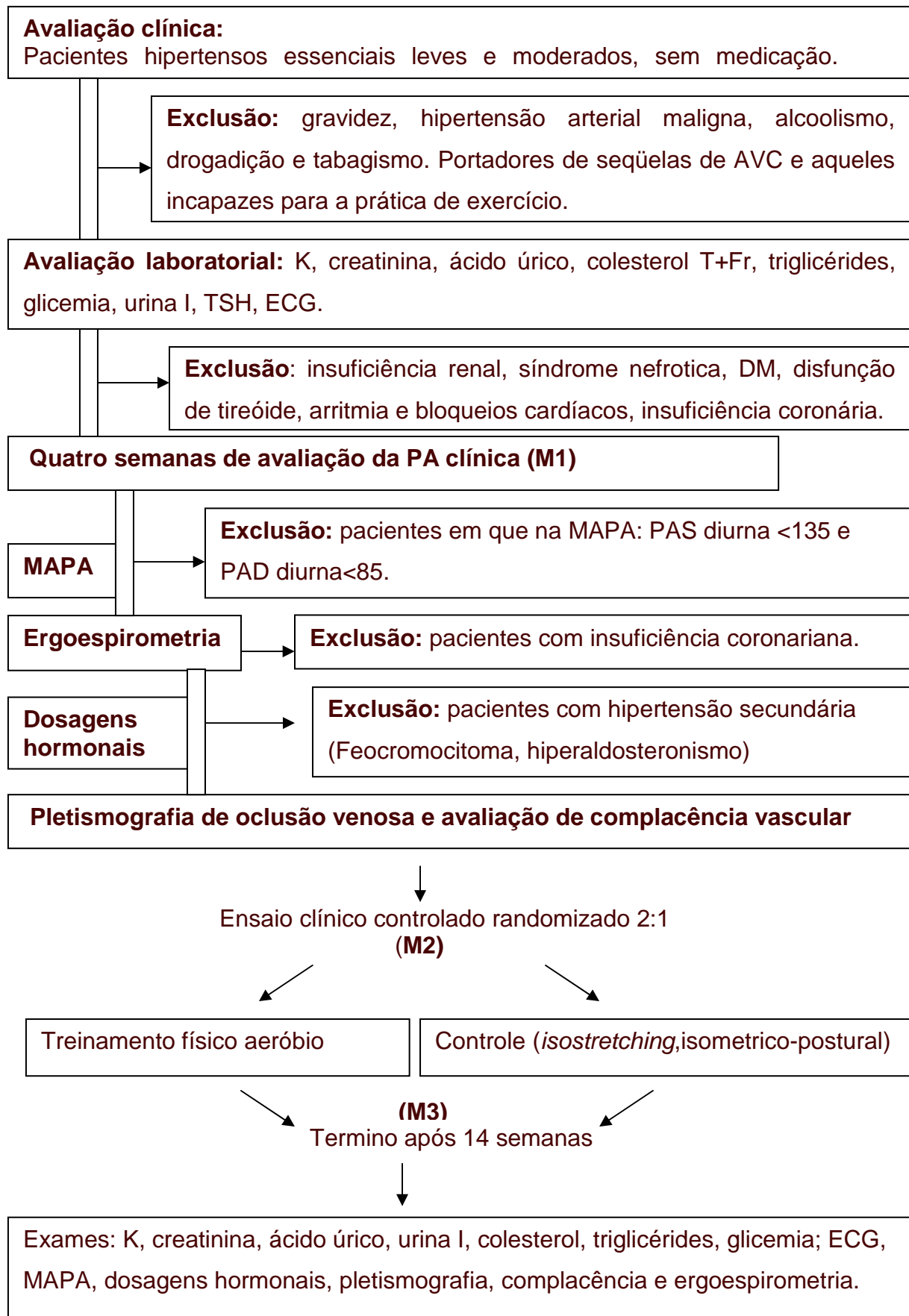
4.8. Aspectos éticos

Os aspectos éticos do projeto foram contemplados e aprovados pelo Comitê de Ética da Faculdade de Medicina de Marília, juntamente com a Carta de Consentimento.

4.9. Viabilidade do projeto proposto

Esta pesquisa foi conduzida na Faculdade de Medicina de Marília (Secretaria de Ciências e Tecnologia do Estado de São Paulo) e na Faculdade de Medicina de Botucatu (UNESP). A Faculdade de Medicina de Marília conta atualmente com o Laboratório de Pesquisa em Metabolismo e Hipertensão, o qual foi implantado com a ajuda financeira da FAPESP, oriunda do projeto de Pesquisa "Inter-relações entre os perfis metabólico-hormonais da hipertensão essencial e as respostas às terapias farmacológica e não-farmacológica" do Prof. Dr. Paulo Henrique Waib.

4.4.1. Fluxograma



5. Resultados

Foram selecionados, de acordo com os critérios adotados de inclusão e exclusão, 94 indivíduos hipertensos não-medicados, sedentários. Esses indivíduos foram divididos aleatoriamente, seguindo a tabela de randomização na proporção 2/1, em dois grupos: grupo 1: treinamento aeróbio (Aero) e grupo 2: programa isométrico-postural (Ctl, grupo controle). Treze pacientes desistiram do protocolo (sete do grupo Aero e seis do grupo Ctl), a maioria após a sétima semana de treinamento, por motivos particulares. Dois indivíduos interromperam o protocolo por elevação pressórica e 79 indivíduos completaram o protocolo de 14 semanas de treinamento.

Os resultados estão apresentados em tabelas e gráficos, enfatizando-se cada parâmetro estudado. Na tabela 1, os resultados são representados em número e em porcentagem e no gráfico 1, em média e desvio padrão. As tabelas de 2 a 18 representam a análise descritiva das variáveis iniciais e finais nos grupos Aero e Ctl (controle), indicadas por mediana e desvio absoluto da mediana (DAM); “delta” (Δ) significa a diferença entre valor final menos inicial. Os símbolos (*, β , #, 1, 2, 3, 4) representam a diferença considerada estatisticamente significativa entre as variáveis.

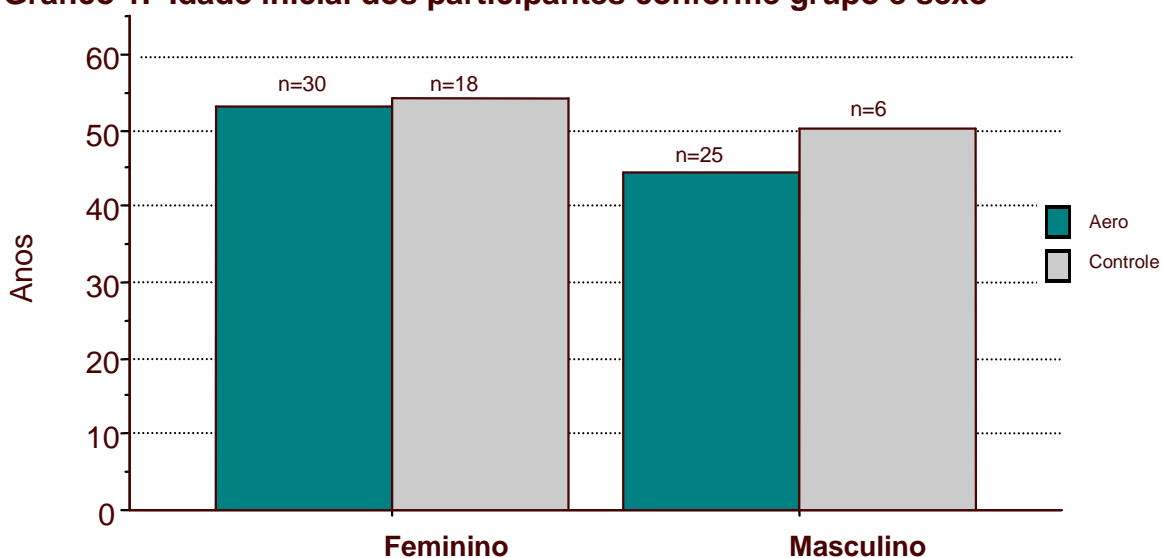
No Apêndice (página 135) estão as tabelas de A-Q que representam a análise descritiva das variáveis iniciais e finais estudadas nos grupos Aero e Ctl (controle), com média, desvio padrão (SD), valor mínimo (Min) e máximo (Max), mediana e desvio absoluto da mediana (DAM).

Tabela 1. Distribuição dos pacientes hipertensos em relação ao sexo e aos protocolos

	Total	%	Aero	%Aero	Ctl	%Ctl
Feminino	48	61	30	55	18	75
Masculino	31	39	25	45	6	25
Total	79	100	55	100	24	100

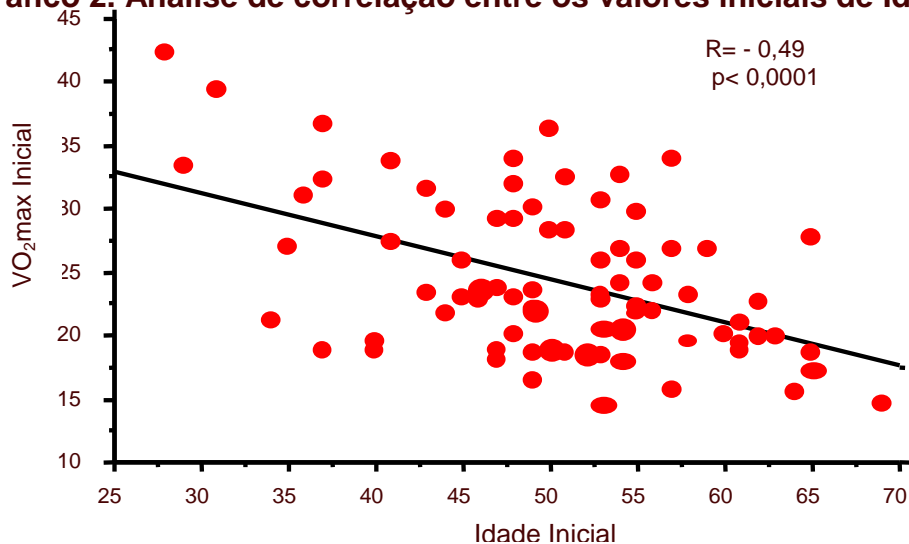
Na tabela 1, dos 79 pacientes que terminaram os protocolos, 55 indivíduos realizaram o protocolo Aeróbio (Aero) e 24 realizaram o protocolo de exercício isométrico-postural, doravante referido como controle (Ctl). Não houve diferença estatística em relação à proporção homens/mulheres nos dois grupos

Gráfico 1. Idade inicial dos participantes conforme grupo e sexo



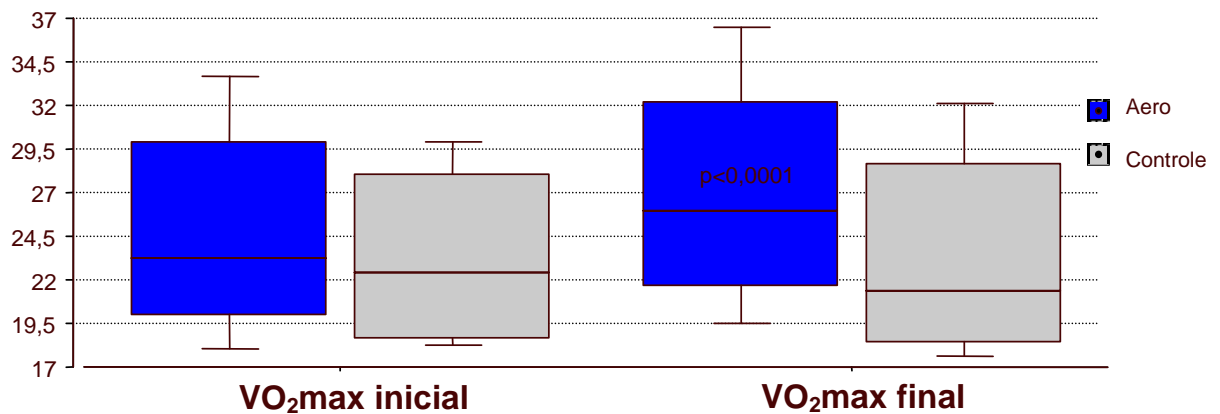
Não se observam diferenças estatísticas em relação à idade (gráfico 1) nos dois grupos. No grupo aeróbio, a média (SD) da idade no sexo feminino (F) foi de 53 (7,3) anos e no sexo masculino (M) de 44,4 (8,8) anos. No grupo controle foi de 54,2 (6,5) e 50,2 (9,7) anos, distribuídos por sexo feminino e masculino, respectivamente.

Gráfico 2. Análise de correlação entre os valores iniciais de Idade e VO₂ max



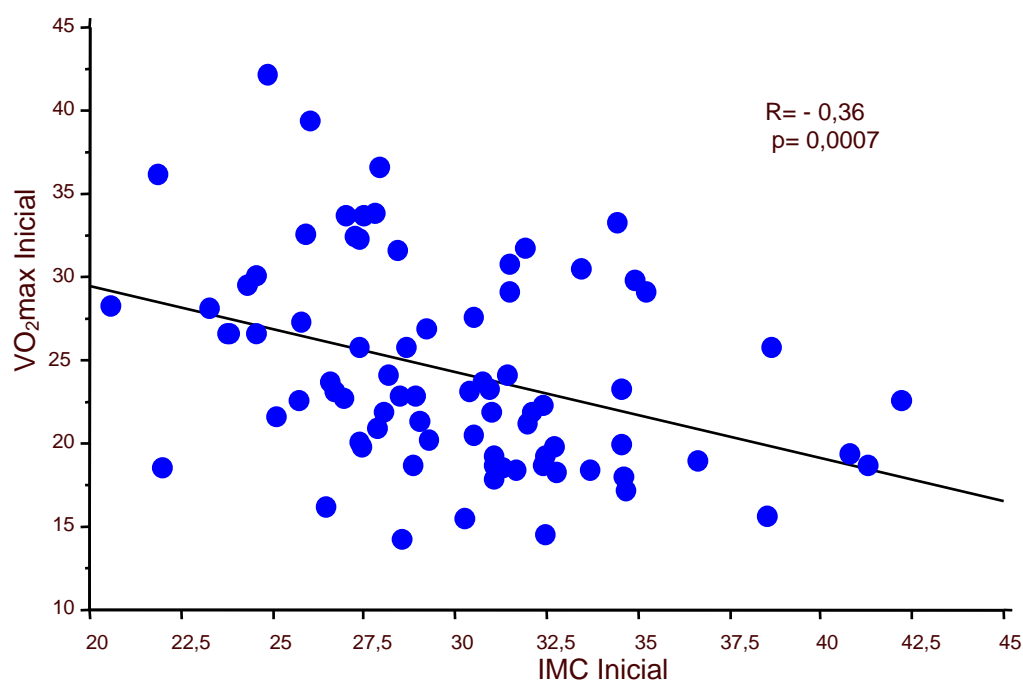
No presente estudo, quanto maior a idade, menor o consumo máximo de oxigênio ($R = -0,49$, $Z = -4,651$, $p < 0,0001$) (gráfico 2).

Gráfico 3. Valores iniciais e finais da capacidade aeróbia ($VO_2\max$)



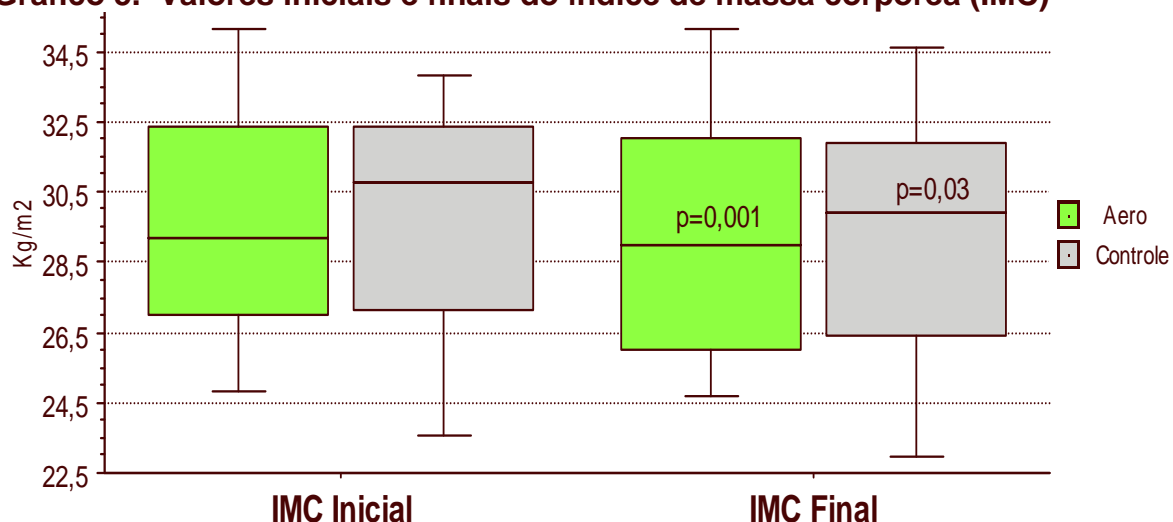
Os grupos estudados partiram de patamares semelhantes no que concerne à aptidão física basal (Mann-Whitney, $p = 0,399$). Ao final do estudo, o grupo Aero teve uma melhora significativa no condicionamento físico, com o $VO_2\max$ aumentando em 12% em relação ao valor mediano inicial (Wilcoxon, $p < 0,0001$), demonstrando a eficácia do treinamento aeróbio. No grupo controle, o $VO_2\max$ não alterou significativamente.

Gráfico 4. Análise de correlação entre os valores iniciais de IMC e $VO_2\max$



Observa-se uma correlação negativa do índice de massa corpórea (IMC) e os valores de $VO_2\text{max}$ dos pacientes hipertensos no início dos protocolos (gráfico 4).

Gráfico 5. Valores iniciais e finais do índice de massa corpórea (IMC)



Não se observam diferenças estatísticas em relação à massa corporal inicial, entre os dois grupos. Ao final do estudo, observa-se uma diminuição discreta porém significativa da massa corporal nos dois grupos (Aero: $p = 0,001$ e Ctl: $p = 0,03$). Não houve diferença estatística entre as variações da massa corporal ao final dos protocolos [medianas (DAM), Δ Aero $-0,3$ ($0,7$) versus Δ Ctl $-0,2$ ($0,4$), $p = 0,44$].

Tabela 2. Clearance da creatinina e excreção de sódio urinário: valores iniciais, finais e variações (delta)

	Grupo Aeróbio			Grupo Controle		
	inicial	final	delta	inicial	final	delta
Clear Cr	114,0(19)	116,0(19) ¹	12(15)	114,0(09)	112,0(13)	9(11)
NaUr	180,0(74)	205,5(55)	14(80)	189,0(49)	159,5(39)	-33(55)

NaUr: excreção de sódio urinário de 24 h. em mEq/volume enviado. Clear Cr: clearance da creatinina. ¹ $p=0,089$: Clear Cr Aero final vs inicial.

A função renal e o sódio urinário de 24 horas iniciais são equiparáveis nos 2 grupos, sugerindo ingestão média semelhante de sal. Embora ao final do estudo tenha havido aumento discreto do clearance da creatinina no grupo Aero (Wilcoxon,

p = 0,008), as variações pós-protocolos do clearance de creatinina observadas nos grupos são semelhantes (Mann-Whitney, p = 0,308). A ingestão de sal não parece ter mudado durante os protocolos, como verificada pela excreção urinária de sódio nas 24 horas.

Tabela 3. Valores plasmáticos iniciais, finais e variações (delta) de ácido úrico, potássio e glicose

	Grupo Aeróbio			Grupo Controle		
	inicial	final	delta	inicial	final	delta
Ácido úrico	6,1 (1,1)	5,2 (1,4)	0,0 (0,3)	3,9* (1,1)	3,9 (1,0)	-0,1 (0,3)
Potássio	4,4 (0,3)	4,5 (0,3)	0,1 (0,2)	4,6 (0,3)	4,4 (0,3)	0,0 (0,3)
Glicose	96,3 (6,3)	94,0 ¹ (6,0)	-3,0 (5,0)	94,3 (7,4)	95,2 (6,1)	-0,8 (6,8)

Valores em mg/dl; *p=0,006: ácido úrico inicial grupo Ctl vs Aero; ¹p=0,023: Glicose grupo Aero inicial vs final.

Na tabela 3, observa-se que o valor mediano do ácido úrico inicial é diferente nos grupos Ctl e Aero (p = 0,006), não ocorrendo diferenças nos níveis séricos de potássio e glicose iniciais. Embora ao final do estudo tenha havido redução discreta da glicose plasmática no grupo Aero (Wilcoxon, p = 0,023), as variações pós-protocolos das glicemias observadas nos grupos não são diferentes (Mann-Whitney, p = 0,32). Não ocorreram alterações significativas nos outros parâmetros analisados.

Tabela 4. Valores plasmáticos iniciais, finais e variações (delta) de colesterol total e frações, e triglicerídeos

	Grupo Aeróbio			Grupo Controle		
	inicial	final	delta	inicial	final	delta
Colesterol T	231,0(37)	211,0 ¹ (27)	-13(23)	222,0 (24)	218,5 ² (27)	- 10(17)
HDL	49,0(06)	48,5(7,5)	1,0 (4)	55,5*(10)	52,0 (07)	- 02(06)
LDL	144,2(25)	123,8 ³ (26)	-11(17)	138,3 (29)	137,5 (26)	-0,8(15)
Triglicérides	149,0(38)	157,5 (47)	-10(40)	125,0 (32)	149,5 (47)	- 12(19)

Valores em mg/dl; *p=0,0508: HDL inicial, Ctl vs Aero; ¹p=0,002: Colesterol Aero final vs inicial; ²p =0,049: Colesterol Ctl final vs inicial; ³p=0,004: LDL Aero final vs inicial.

A lipídemia inicial é semelhante nos dois grupos. O colesterol total diminuiu significativamente no grupo Aero ($p = 0,002$), à custa da queda do LDL ($p = 0,004$). No grupo controle, a variação do colesterol total foi marginal ($p = 0,049$). Não houve diferença entre as variações do colesterol total e LDL ao final dos protocolos nos dois grupos (Mann-Whitney). Os LDL finais nos dois grupos são comparáveis (Mann-Whitney). Ao final do protocolo, não houve alteração significativa nos níveis de triglicérides e do HDL nos dois grupos.

Tabela 5. Pressão arterial clínica sistólica (PAS) e diastólica (PAD) nos momentos(M): M1 (pré-randomização), M2 (1ª semana de treinamento) e M3 (semana final do protocolo) e as variações (delta) entre os momentos

	Grupo Aeróbio		Grupo Controle	
	PAS	PAD	PAS	PAD
M1	153,0 (10,0)	94,0 (6,0)	150,0 (5,3)	93,0 (7,2)
M2	135,4* (9,4)	83,6* (6,0)	132,5*(6,6)	79,3* ² (4,3)
M3	133,4 ¹ ^B (9,0)	81,0 ¹ [#] (6,8)	129,0 ¹ (6,6)	79,0 ¹ (6,4)
delta M2-M1	-18,6(8,8)	-10,4(4,8)	-20,2(6,6)	-9,2(6,8)
delta M3-M2	-3,6(5,4)	-1,7(8,2)	-3,4(3,6)	-1,7(3,3)
delta M3-M1	-21,7(8,9)	-11,8(6,4)	-21,3(6,7)	-10,2(6,2)

Valores em mmHg. * $p < 0,0001$: M1 vs M2 da PAS e PAD; ¹ $p < 0,0001$: M1 vs M3 da PAS e PAD; ² $p = 0,0412$: PAD em M2 Aero vs Ctl; ^B $p = 0,0003$: PAS de M2 vs M3 do grupo Aero; [#] $p = 0,0033$: valores da PAD de M2 vs M3 do grupo Aero.

Na tabela 5, os grupos foram homogêneos em relação a PA clínica (PAS e PAD) no início do estudo (M1). Em M2, a PAD é menor no grupo controle ($p = 0,0412$) e a PAS foi semelhante nos grupos estudados. Observa-se uma grande variação pressórica de M1 para o M2, nos dois grupos ($p < 0,0001$). As variações pressóricas M1 – M2 dos dois grupos são semelhantes. De M2 para M3, o treinamento aeróbio promoveu diminuição da PAS clínica (Wilcoxon, $p = 0,0003$) e PAD clínica (Wilcoxon, $p = 0,0033$). No grupo controle não houve alteração

significativa da pressão clínica de M2 para M3. Porém, os deltas de M2 para M3 são semelhantes (Mann-Whitney, $p = 0,30$ para sistólica e $p = 0,22$ para diastólica).

Quando a pressão arterial clínica final (M3) é comparada entre os grupos aeróbio e controle, corrigida pela pressão arterial do início dos protocolos (M2), por meio de ANCOVA (transformação para Ln), não se observa diferença significativa entre os dois grupos.

Tabela 6. Valores iniciais, finais e variações (delta) de PA diurna pela MAPA

	Grupo Aeróbio			Grupo Controle		
	inicial	final	delta	inicial	final	delta
PAS diu.	144,0(8,0)	143,0(7,0)	0,0 (5)	142,5(5,5)	141,0(4,5)	0,5 (4,5)
PAD diu.	92,0 (6,0)	93,0 (6,0)	-2 (3)	91,0(5,0)	89,5(6,5)	0,0 (3,5)

Valores em mmHg; PAS: pressão sistólica; PAD: pressão diastólica

Na tabela 6, os grupos estudados mostram-se comparáveis quanto à PA diurna inicial pela MAPA. Ao final dos protocolos, não foram encontradas diferenças significativas nos dois grupos.

Tabela 7. Valores iniciais, finais e variações (delta) da PA noturna pela MAPA

	Grupo Aeróbio			Grupo Controle		
	inicial	final	delta	inicial	final	delta
PAS not.	129,0(8,0)	127,0(8,0)	-1,0 (5)	131,0(7,5)	132,0(3,5)	-0,5 (5)
PAD not.	79,0(6,0)	79,0(7,0)	0,0(5)	81,0(4,5)	77,5(6,0)	-2 (3,5)

Valores em mmHg; PAS: pressão sistólica; PAD: pressão diastólica.

Na tabela 7, os grupos estudados mostram-se homogêneos no início do estudo em relação às PAS e PAD noturna pela MAPA. Ao final dos protocolos, não foi encontrada diferença significativa nos dois grupos.

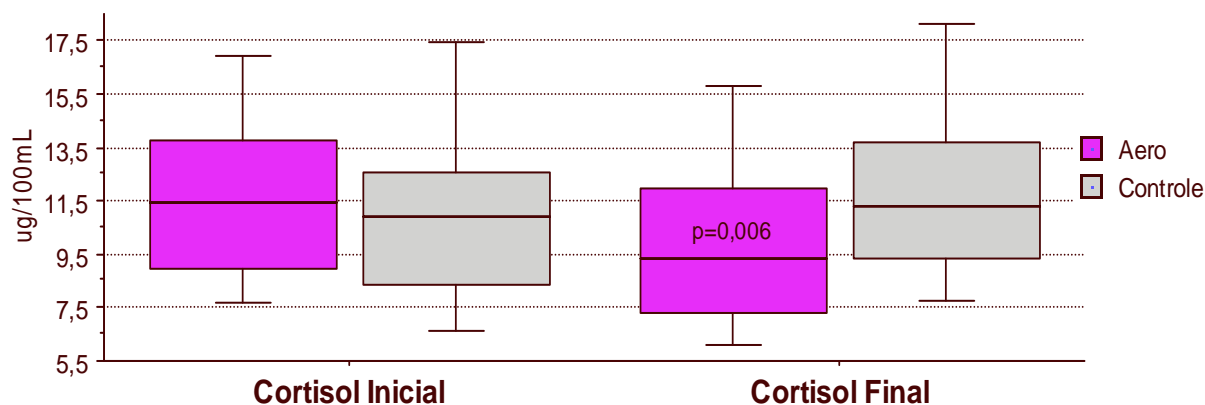
Tabela 8. Valores plasmáticos iniciais, finais e variações (delta) de renina (pg/mL) e aldosterona (ng/100 mL)

	Grupo Aeróbio			Grupo Controle		
	inicial	final	delta	inicial	final	delta
Renina	6,3(3,6)	9,0(4,8)	1,1 (5,4)	7,4(2,4)	8,6(3,1)	1,3(2)
Aldosterona	8,0(2,0)	7,0 ¹ (2,0)	-1,0 (01)	11,0*(2,0)	9,5(2,5)	0,0(3)

*p=0,028: entre valores iniciais; Aero final vs inicial ; ¹p=0,049: Aldosterona Aero final vs inicial.

Na tabela 8, comparando os valores iniciais dos grupos Aero e Controle, encontra-se diferença significativa na dosagem plasmática de aldosterona ($p = 0,028$). Ao final do estudo, houve diminuição significativa da aldosterona plasmática ($p=0,049$), somente no grupo Aero. Porém, a variação da aldosterona foi semelhante nos grupos (Mann-Whitney, $p = 0,073$).

Gráfico 6. Valores iniciais e finais do cortisol plasmático



Os grupos estudados mostraram-se homogêneos no início do estudo em relação à dosagem plasmática de cortisol. Ao final do protocolo, houve queda significativa deste hormônio apenas no grupo Aero ($p = 0,006$). As variações (deltas) dos níveis plasmáticos de cortisol nos dois grupos foram diferentes ao final dos protocolos (Mann-Whitney, $p = 0,018$).

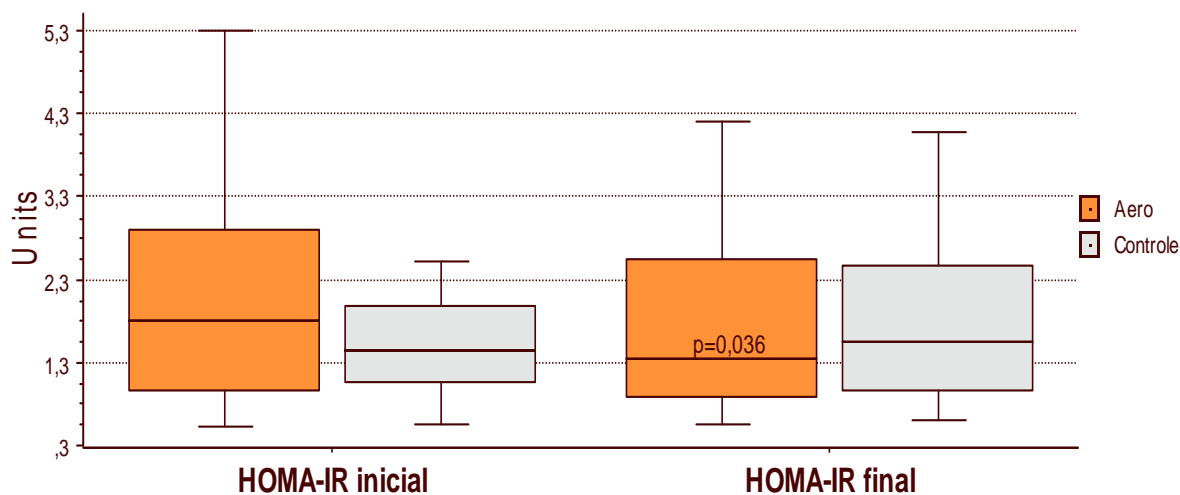
Tabela 9. Valores plasmáticos iniciais, finais e variações (delta) de Peptídeo C (ng/mL) e Insulina (uU/mL)

	Grupo Aeróbio			Grupo Controle		
	inicial	final	delta	inicial	final	delta
Peptídeo C	2,5(0,8)	2,4(0,8)	-0,1(0,6)	1,7*(0,4)	1,8(0,4)	-0,1(0,5)
Insulina	7,5(3,8)	6,3(3,0)	-0,6(2,0)	6,2 (1,7)	6,7(2,6)	1,1(3,0)

*p=0,023: peptídeo C inicial, Aero vs Ctl.

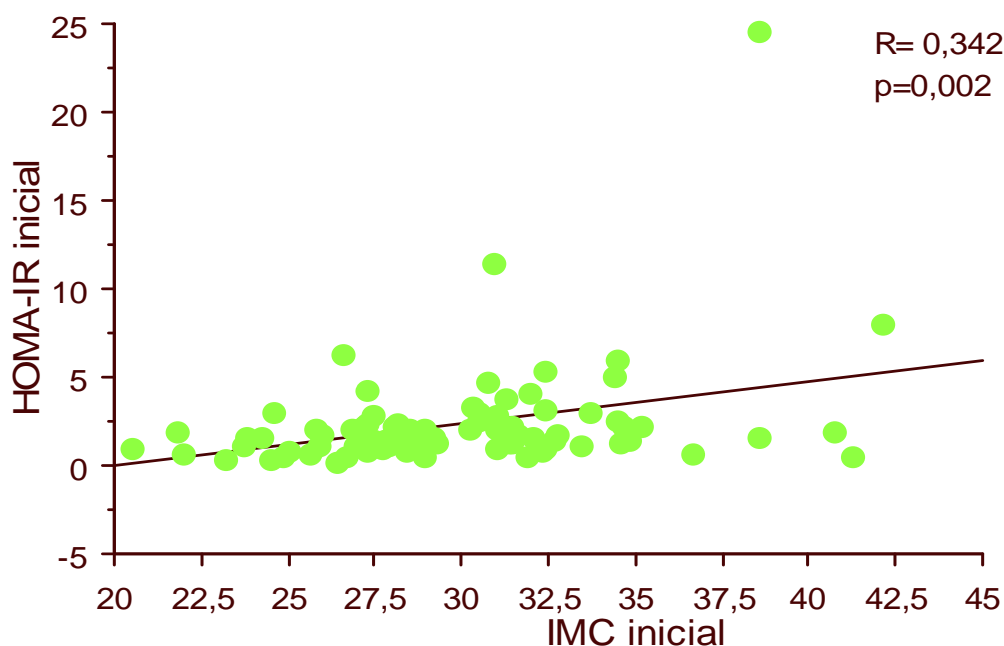
A dosagem plasmática inicial do peptídeo C no grupo Aero é significativamente maior em relação ao grupo controle (p = 0,023). A variável insulina é semelhante no início dos protocolos. Ao final do estudo, não houve alteração significativa do peptídeo C e da insulina nos dois grupos. As variações (deltas) também são semelhantes estatisticamente.

Gráfico 7. Valores iniciais e finais do índice de resistência insulínica (HOMA-IR)



Os grupos estudados mostraram-se homogêneos no início do estudo em relação ao valor do índice de resistência insulínica. Ao final do estudo, houve diminuição significativa da resistência insulínica no grupo Aero (p = 0,036), mas não no controle (p = 0,253). As variações do grau de resistência insulínica pós-pré nos dois grupos são diferentes (Mann-Whitney para Δ HOMA-IR, p = 0,039).

Gráfico 8. Análise de correlação entre os valores iniciais do índice de massa corpórea (IMC) e índice de resistência insulínica (HOMA-IR)



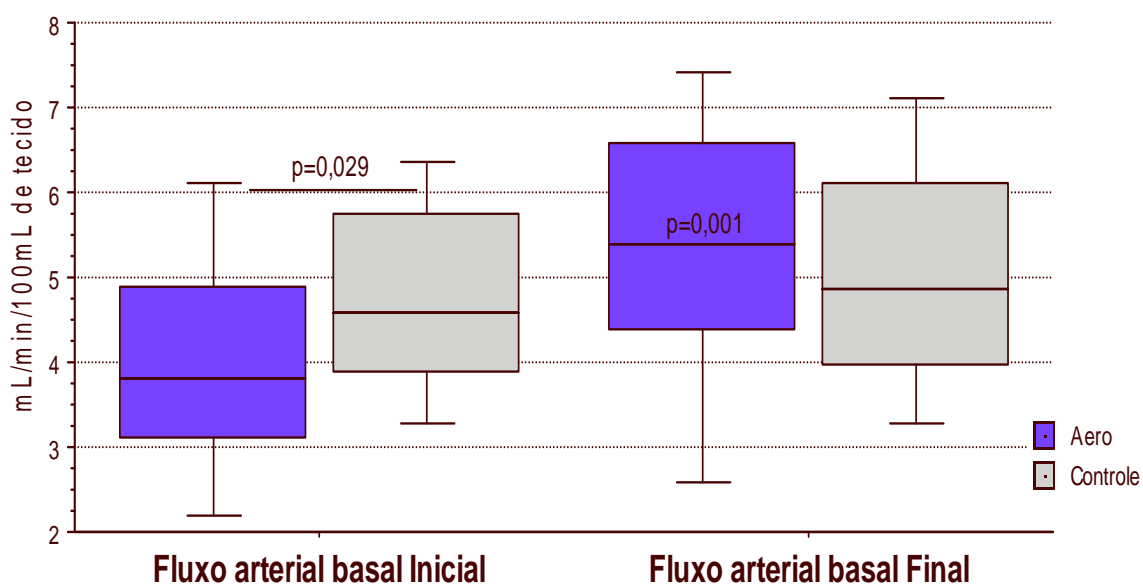
No presente estudo, a massa corporal inicial se correlacionou positivamente com o grau de resistência insulínica inicial ($R = 0,342$, $Z = 2,711$ e $p = 0,002$).

Tabela 13. Valores iniciais, finais e variações (delta) de metanefrina urinária (mcg/24h) em 24 horas

	Grupo Aeróbio			Grupo Controle		
	inicial	final	delta	inicial	final	delta
Metanefrina	260(146)	304,5(52,5)	95(132)	270(45,7)	284,5(91,5)	7,5(105)

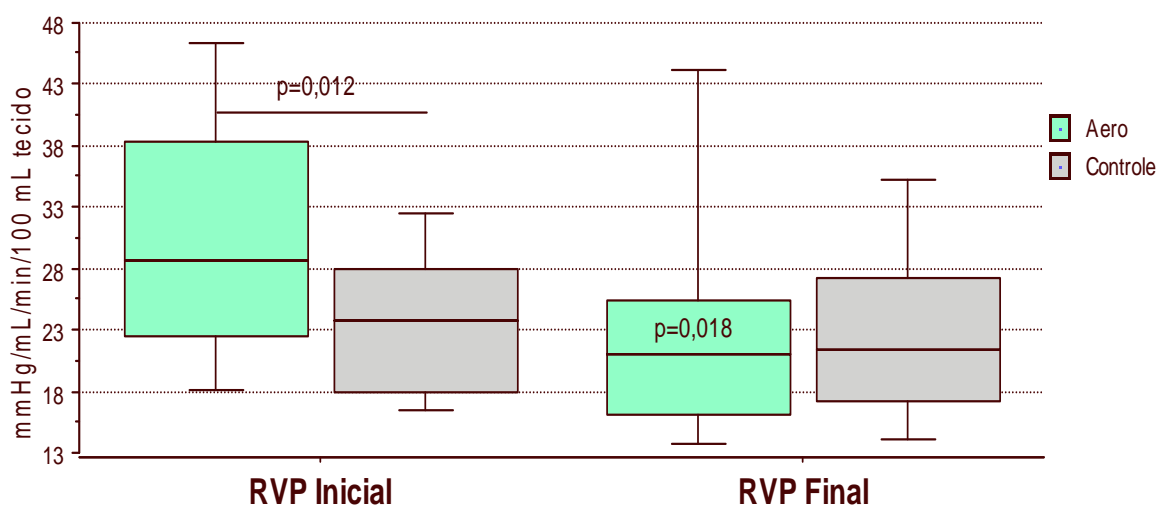
Os grupos estudados mostraram-se homogêneos no início do estudo em relação à dosagem de metanefrina urinária. Ao final do protocolo, não houve redução significativa desta variável em nenhum dos grupos.

Gráfico 9. Valores iniciais e finais do fluxo arterial muscular basal de antebraço



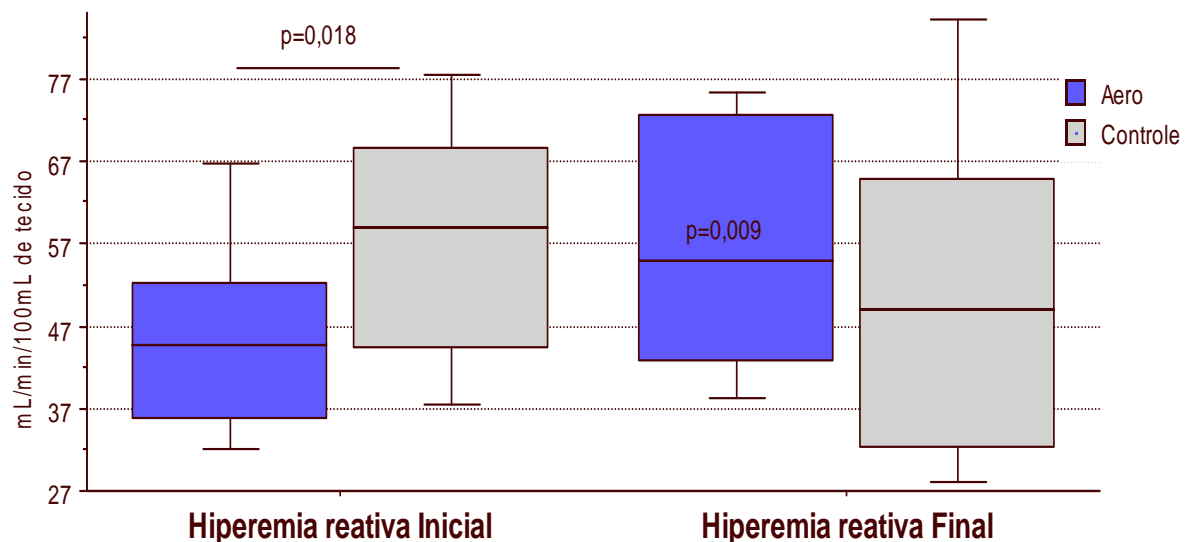
Os valores do fluxo arterial muscular basal de antebraço, no início do estudo, eram maiores no grupo controle ($p = 0,029$). Ao final do estudo, observou-se aumento significativo do fluxo arterial muscular do antebraço somente no grupo Aero (Wilcoxon, $p = 0,001$). A variação do FAMB encontrada ao final do treinamento aeróbico é significativamente maior do que aquela encontrada no grupo controle (Mann-Whitney, $p = 0,039$).

Gráfico 10. Valores iniciais e finais da resistência vascular periférica (RVP)



No gráfico 10, os grupos estudados mostraram-se heterogêneos, no início do estudo em relação aos valores da RVP (Mann-Whitney, $p = 0,0121$). Ao final do estudo, observou-se diminuição significativa desta variável no grupo Aero ($p = 0,018$), o mesmo não acontecendo no grupo controle ($p = 0,81$). A variação da RVP encontrada ao final do treinamento aeróbio é significativamente maior do que aquela encontrada no grupo controle (Mann-Whitney, $p = 0,048$).

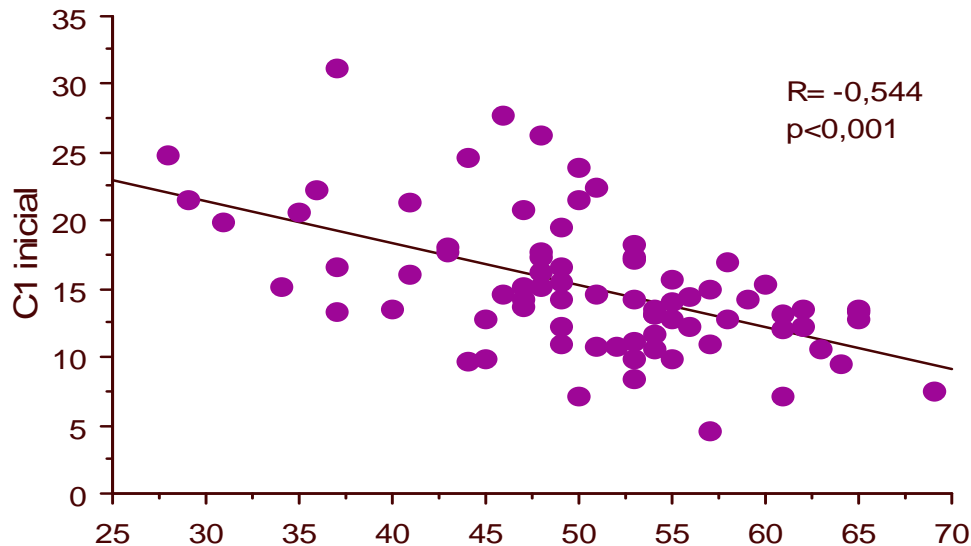
Gráfico 11. Valores iniciais e finais da hiperemia reativa (HR)



No gráfico 11, evidencia-se a avaliação da função endotelial realizada pela técnica de hiperemia reativa em um subgrupo do grupo Aero (18 indivíduos) e em outro subgrupo do grupo Controle (17 indivíduos). A capacidade vasodilatadora máxima do subgrupo Controle era inicialmente maior que no Aero (Mann-Whitney, $p = 0,018$). Ao final do estudo, observou-se aumento significativo na vasodilatação endotélio-dependente somente no subgrupo Aero ($p = 0,009$). As variações da hiperemia reativa ao final dos protocolos foram diferentes (Mann-Whitney para Δs , $p = 0,01$), sendo a variação do subgrupo Aero maior que o do grupo subcontrole. Ao final do treinamento aeróbio, a melhora da função endotelial indicada se

correlacionou com a diminuição da resistência à insulina ($R = -0,510$, $Z = -2,049$, $p = 0,0405$).

Gráfico 12. Análise de correlação entre idade e o valor de elasticidade de grandes artérias (C1) inicial



Existe uma correlação negativa entre idade e C1 (elasticidade de grandes arteriais; $R = -0,544$, $Z = -4,753$, $p < 0,001$) e C2 (elasticidade de pequenas artérias; $R = -0,444$, $Z = -2,795$, $p < 0,001$).

Gráfico 13. Análise de correlação entre idade e o valor de elasticidade de pequenas artérias (C2) inicial

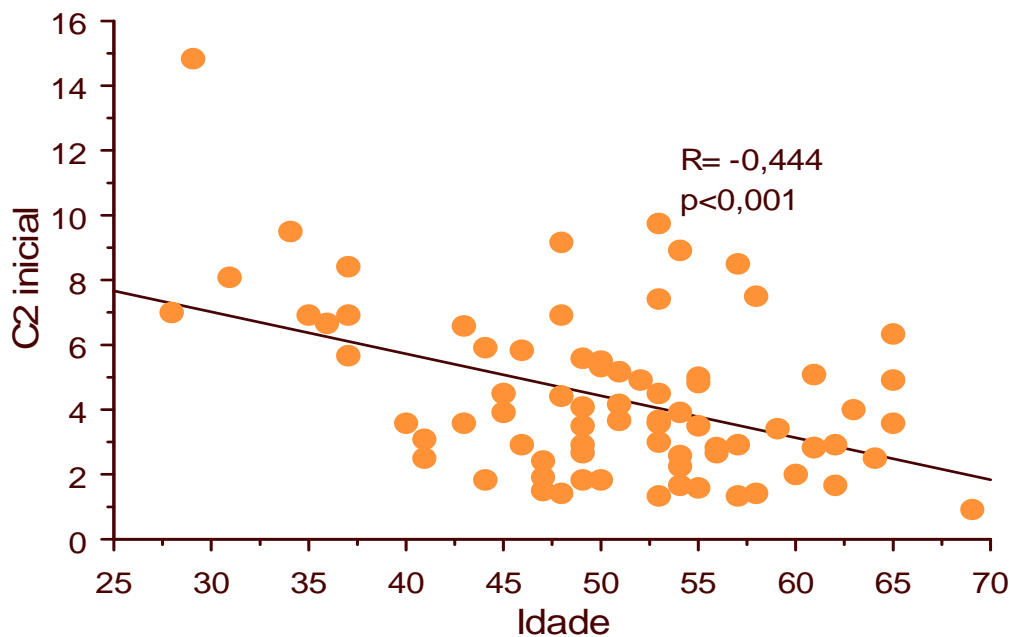
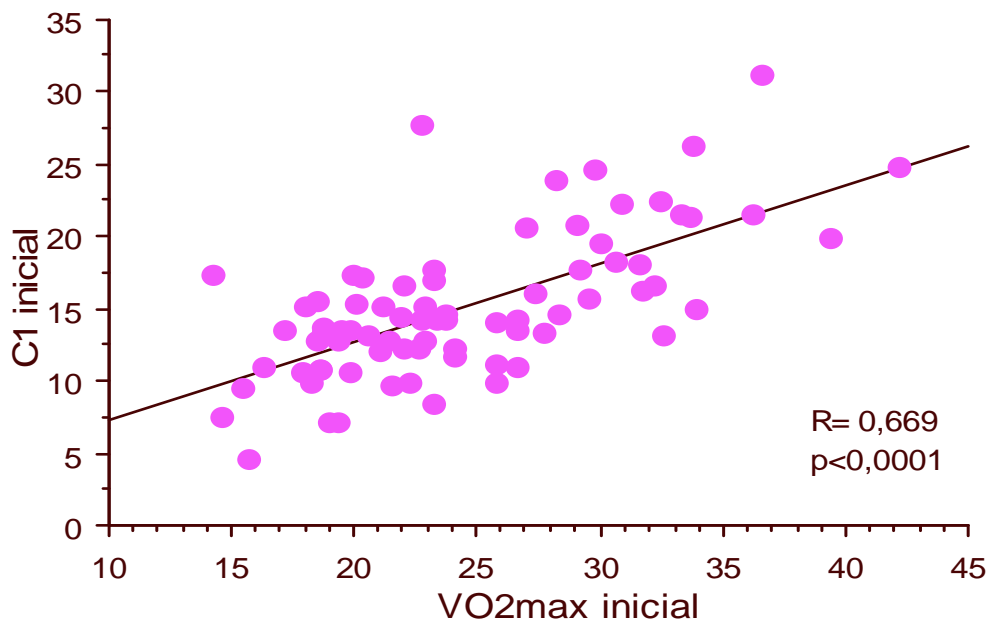


Gráfico 14. Análise de correlação entre capacidade aeróbia ($VO_2\max$) e o valor de elasticidade de grandes artérias (C1) inicial



No presente estudo, quanto melhor o condicionamento físico inicial, melhor a complacência arterial de grandes artérias (C1; $R = 0,669$, $Z = 7,005$, $p < 0,0001$) e de pequenas artérias (C2; $R = 0,431$, $Z = 3,994$, $p < 0,0001$).

Gráfico 15. Análise de correlação entre capacidade aeróbia ($VO_2\max$) e o valor de elasticidade de pequenas artérias (C2) inicial

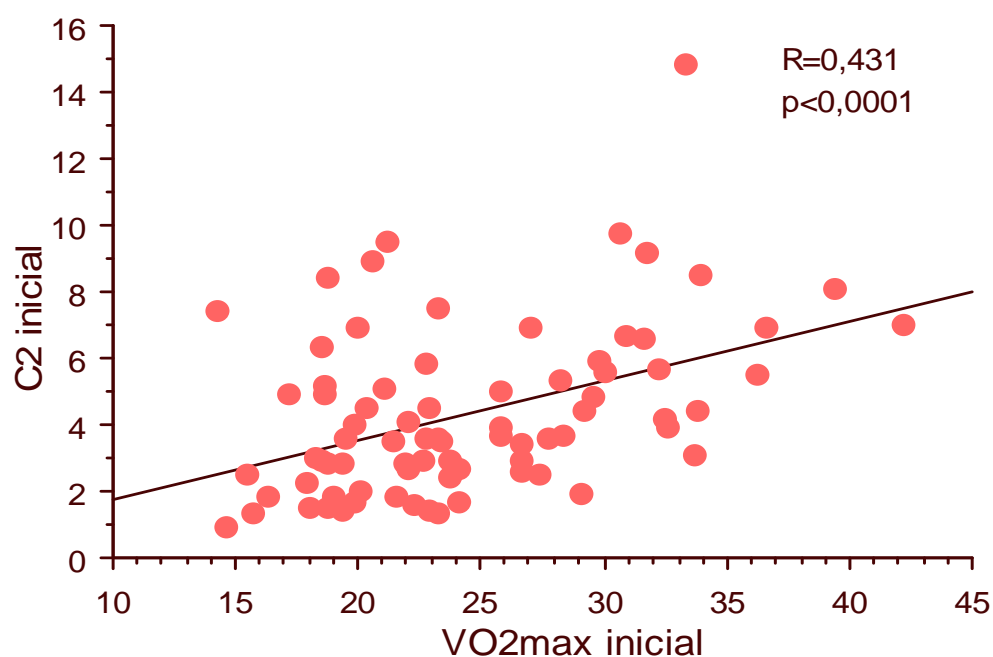


Tabela 14. Valores iniciais, finais e variações (delta) de elasticidade de grandes: C1 (mL/mmHg x 10) e pequenas: C2 (mL/mmHg x 100) artérias

	Grupo Aeróbio			Grupo Controle		
	inicial	final	delta	inicial	final	delta
C1	15,1(2,5)	15,2(3,2)	-0,3 (2,5)	13,0(2,2)	13,5(3,7)	1,4 (2,4)
C2	3,9(1,9)	4,0(1,5)	0,4 (1,2)	3,6(0,9)	3,6(0,8)	-0,4 (1,0)

Os grupos estudados mostraram-se homogêneos no início do estudo em relação aos valores de C1 e C2. Ao final do estudo, não se observou variação significativa da elasticidade arterial nos grupos estudados.

Respostas às questões levantadas nos “Objetivos” do estudo

1. O treinamento aeróbio moderado, controlado e supervisionado, é eficaz na redução pressórica e na diminuição de outros fatores de risco cardiovascular relacionados à síndrome metabólica? O treinamento aeróbio moderado, controlado e supervisionado não foi eficaz para promover redução pressórica (clínica e de 24 h), quando comparada à do grupo controle.

2. Qual a resposta bioquímica e metabólico-hormonal ao treinamento físico aeróbio controlado e supervisionado? O treinamento aeróbio, quando comparado ao treinamento isométrico-postural (controle), diminuiu a resistência insulínica e o tono suprarenal (cortisol), independentes da variação da massa corporal.

3. Qual a resposta vascular ao treinamento físico aeróbio controlado e supervisionado nos pacientes hipertensos? O treinamento aeróbio, quando comparado ao controle, foi eficaz na melhora da função vascular, incluindo o fluxo muscular arterial basal, resistência periférica arterial basal e função endotelial (Hiperemia reativa).

4. Existem variáveis hormonais e metabólicas que poderiam ser preditivas das respostas ao treinamento físico? Utilizando a análise de regressão tipo “stepwise”, não houve caracterização de variáveis preditivas às respostas metabólicas e vasculares encontradas ao final do protocolo aeróbio.

6. Discussão

6.1. Amostra estudada: características iniciais

A amostra estudada apresentava hipertensão arterial em grau leve - moderado, sobrepeso e capacidade aeróbia ($VO_2\text{max}$) regular (média) inicial³⁷⁰. Existe uma relação inversa entre grau de atividade física ou condicionamento físico e incidência de hipertensão arterial³⁷¹. A influência do excesso de peso nesta relação é incerta.

Inicialmente, os pacientes apresentaram, em média, diminuição da elasticidade arterial de acordo com idade. Estudos recentes, usando diferentes técnicas de avaliação da complacência arterial, concluíram que a distensibilidade arterial é reduzida em hipertensos^{311,312}, primariamente em pequenos vasos²¹⁷. Esta diminuição da elasticidade vascular é preditiva para eventos cardiovasculares²⁶, podendo preceder a hipertensão²⁷. A idade parece estar “per se” associada com a diminuição da elasticidade arterial³³³. Recentes achados indicam que o exercício físico aeróbio pode diminuir o efeito da idade no decréscimo da complacência arterial central^{333,334}.

No presente estudo, observou-se que a idade se correlacionou inversamente com os valores de $VO_2\text{max}$ basal, corroborando a idéia de que a potência aeróbia diminui com a idade³⁶⁷.

Existe também uma associação positiva entre os níveis iniciais do IMC com os valores do índice de HOMA-IR. Isto está de acordo com a idéia da influência do peso sobre o grau de resistência à insulina^{149,150}.

6.2. Efeitos do treinamento aeróbio

6.2.1. Consumo de O₂

Ao final do treinamento aeróbio houve aumento mediano de VO₂max em 12%, enquanto no grupo controle esta variável não se alterou.

Estudos recentes envolvendo treinamento aeróbio em hipertensos essenciais indicam aumento médio do VO₂max entre 10 a 15%^{33,90,203}. Em metanálise recente, Cornelissen e Fagard⁹⁰ sugerem que quanto maior o ganho aeróbio com treinamento maior a queda pressórica. No presente estudo, esta sugestão não foi confirmada (análise de regressão simples, usando delta PA como variável dependente e delta VO₂max como variável independente).

No presente estudo, o programa de exercício aeróbio foi eficaz no incremento da capacidade aeróbia, o qual está compatível com resultados anteriores da literatura recente. Outrossim, o protocolo *Isostretching* confirma o propósito da utilização desta atividade como controle para o grupo aeróbio.

6.2.2. Índice de massa corpórea (IMC)

No presente estudo, observamos que antes das intervenções, os grupos apresentavam diagnóstico de sobrepeso – obesidade. No grupo Aero houve diminuição mediana discreta da massa corporal em 0,3 kg/m², semelhante ao grupo controle, cuja diminuição foi de 0,2 kg/m². Como no grupo controle não há gasto energético considerável, possivelmente a diminuição da massa corporal em ambos os grupos tenha influência da mudança espontânea do comportamento dietético dos pacientes, uma vez que não houve orientação nutricional durante os protocolos para mudança de hábitos dietéticos. Vários estudos sugerem que o exercício físico isolado, sem dieta hipocalórica associada, não é suficiente para provocar uma mudança significativa no peso corporal^{33,36,89}. A associação dieta hipocalórica +

exercício regular é a mais eficaz no sentido da perda e manutenção de peso corporal.

6.2.3. Lipidemia

No presente estudo, o treinamento aeróbio não foi diferente do controle na influência sobre a lipidemia. A variação lipêmica encontrada nos dois grupos poderia ser fruto de mudança espontânea de comportamento dietético durante os protocolos, como já comentado no tópico sobre IMC.

Meta-análises recentes^{90,203} indicam que o exercício aeróbio isolado é ineficaz na diminuição do colesterol total e LDL em hipertensos. Parece existir um aumento do HDL e diminuição de triglicérides com o treinamento aeróbio apenas quando os pacientes apresentarem níveis iniciais elevados de triglicérides e baixos de HDL, como verificado na Síndrome Metabólica. A resposta lipêmica do treinamento físico em indivíduos hipertensos, parece ser genótipo-dependente, ligada ao polimorfismo da lipase lipoprotéica³⁵¹.

6.2.4. Pressão arterial

6.2.4.1. Pressão arterial clínica

No presente estudo foi observada diminuição média da pressão arterial clínica sistólica/diastólica de 4,7/2,3 mmHg, comparando a primeira e última semanas de treinamento aeróbio, porém esta variação não é diferente daquela encontrada no grupo controle.

Estudos recentes têm demonstrado que exercício físico aeróbio reduz a pressão arterial³²⁻³⁴, sendo recomendado como parte integrante do tratamento não farmacológico da hipertensão arterial. Whelton et al.³⁴, em 2002, analisaram em meta-análise 45 estudos randomizados controlados em que o treinamento físico foi

supervisionado, encontrando uma queda média da pressão sistólica/diastólica de 4,1/2,7 mm Hg. Comparando a duração do tempo dos treinamentos, observaram que nos trabalhos nos quais a duração foi menor que 10 semanas, a queda da pressão sistólica/diastólica foi de 5,1/4,3, e nos estudos em que a duração foi maior que 24 semanas, a queda pressórica foi 2,0/1,4. Nos protocolos longos, a diminuição da adesão ao treinamento parece contribuir para a menor queda pressórica.

No presente estudo, o número de hipertensos submetidos ao treinamento físico aeróbio foi de 54 indivíduos. Na meta-análise de Whelton et al.³⁴, o número médio de indivíduos estudados por grupo de intervenção foi de 25 indivíduos. Os autores observaram que, nos estudos com menos de 22 indivíduos, a queda pressórica foi estatisticamente maior que nos estudos com mais de 39 indivíduos. Cooper et al.³⁷² calcularam em 42 indivíduos o número necessário para a investigação dos efeitos do treinamento aeróbio na pressão arterial de 24 horas, com intuito de detectar uma diferença de $4 \pm 6,5$ mmHg na média de pressão arterial. Portanto, os resultados dos protocolos de treinamento aeróbio em hipertensos parecem sofrer influências conforme as características do protocolo, além das características dos próprios pacientes. A massa corporal inicial e a variação de peso com o treinamento não parecem influenciar a resposta pressórica ao exercício.

No presente estudo, a grande diminuição da pressão arterial clínica entre a triagem inicial (antes da randomização) e o início do treinamento físico (sistólica/diastólica -19/-10 mmHg no grupo aeróbio e -20/-9 mmHg no grupo controle) mostra a significativa influência do acolhimento e rotina na pressão clínica. O “real” efeito do exercício é analisado comparando a primeira com a última semana de exercício.

No presente estudo, o grupo controle teve a mesma frequência e o mesmo acolhimento no Centro de Hipertensão daquele dado ao grupo de treinamento aeróbio. A influência do meio ambiente e do pessoal do Centro deve ter sido semelhante para todos os pacientes. Na maioria dos estudos anteriores revisados na literatura, o grupo controle é o grupo que permanece sedentário, mas não recebe o mesmo acolhimento do grupo de intervenção. Acreditamos que os grupos de intervenção e controle devam ter de forma semelhante contato com a rotina e pessoal do serviço e a aferição da pressão arterial, de maneira a minimizar os vieses de resultados relativos aos efeitos do exercício em estudos futuros.

6.2.4.2. Monitorização Ambulatorial de Pressão Arterial de 24 horas (MAPA)

No presente estudo, o treinamento aeróbio não alterou a pressão arterial aferida pela MAPA.

Os estudos da literatura que investigaram os efeitos do exercício aeróbio na pressão de 24 horas apresentam resultados contraditórios. Dos 13 grupos de intervenção analisados (11 estudos^{36,104-113}), somente em 6 grupos foi observada diminuição significativa de pressão arterial pela MAPA de 24hs, quando comparados aos respectivos grupos controle. Em média, a pressão arterial de 24 horas diminuiu em 3,5 mmHg para sistólica e 2 mmHg para diastólica (medianas de -4 / -1 mmHg). Estes estudos foram realizados em esteira ou bicicleta ergométrica, em média por 18 semanas (10 a 52 semanas e a mediana de 14). Não existe relação entre tempo de estudo e resposta da pressão de 24 horas. A carga ou intensidade do treinamento não diferiu de modo significativo entre os vários estudos citados (~ 70% VO₂max) e, portanto, não explicariam as diferenças de respostas pressóricas encontradas. De

uma maneira geral, o número de indivíduos investigados por grupo de intervenção é pequeno (em média 16, mediana 14 indivíduos), variando de 7 a 39 indivíduos.

Enquanto a pressão clínica parece sofrer influência de fatores ligados à rotina do paciente, a MAPA em si parece ser um estressor (como referido pelos pacientes) pela permanência do aparelho no braço dificultando as tarefas do dia e inclusive a qualidade do sono. Uma saída plausível para futuros estudos seria a MRPA (monitorização residencial da pressão arterial), embora neste caso a pressão noturna não seria acessível.

6.2.5. Perfil hormonal

No presente estudo, o exercício físico aeróbio diminuiu os níveis de cortisol plasmático, quando comparado ao controle. Há controvérsia entre os poucos estudos que investigaram a variação cortisol plasmático após treinamento físico em hipertensos. Alguns estudos anteriores indicam que o treinamento físico moderado – intenso^{192,212,213} pode provocar uma diminuição do cortisol plasmático em hipertensos essenciais. No entanto, Dubbert et al., estudando 28 hipertensos não-medicados submetidos a 10 semanas de treinamento aeróbio moderado, não encontraram alteração significativa do cortisol plasmático²⁰⁸.

No presente estudo, não foi observada variação significativa da renina, aldosterona, metanefrinas urinárias, peptídeo C e insulina após treinamento aeróbio, quando comparado ao grupo controle.

A maioria dos estudos que analisaram a resposta da renina plasmática ao exercício aeróbio leve – moderado em hipertensos essenciais não encontrou variação significativa deste hormônio ao final dos protocolos^{42,43,96,208,295,373}.

A resposta pressórica ao exercício aeróbio em indivíduos hipertensos poderia estar relacionada com a atividade inicial da renina plasmática^{190,373}. Os indivíduos com renina inicial baixa responderiam melhor ao exercício. No presente estudo, os indivíduos submetidos ao treinamento aeróbio foram *a posteriori* divididos por tercis de renina plasmática. A resposta pressórica não foi diferente conforme o tercil da renina plasmática.

O treinamento aeróbio leve – moderado em hipertensos essenciais parece não interferir também nos níveis de aldosterona plasmática^{42,43,135}.

Em hipertensos essenciais, os genótipos II e DI ligados ao polimorfismo do gene ACE (que controla boa parte da concentração plasmática da enzima de conversão de angiotensina) são associados com resposta depressora ao treinamento físico aeróbio moderado melhor do que aqueles portadores de genótipo DD (maiores níveis circulantes da enzima ECA). Isto explicaria, em parte, a heterogenicidade da resposta depressora ao exercício aeróbio³⁷⁴.

O sistema renina-angiotensina-aldosterona é um dos maiores responsáveis pela homeostase hidro-eletrolítica em humanos, incluindo a volemia. O treinamento aeróbio poderia influenciar a pressão arterial pelos efeitos sobre a volemia^{375,376}. Urata et al.⁴⁰ e Kinoshita et al.¹⁸⁹ encontraram diminuição da volemia em hipertensos submetidos a treinamento aeróbio leve – moderado por 10 semanas. Quando divididos em respondedores e não-respondedores, somente os primeiros tiveram diminuição da volemia¹⁸⁹. Por outro lado, Marceau et al.¹⁰⁵, treinando hipertensos por 10 semanas, não encontraram variação da volemia tanto na intensidade de treinamento de 50% quanto na intensidade de 70% do VO₂max.

Estudos em humanos observaram que o exercício físico aeróbio pode provocar uma diminuição da atividade simpática, avaliada pela noradrenalina

plasmática^{94,96,98,373} e da análise espectral do perfil pressórico medido por fotopletiografia digital (Finapress)³⁷⁷, embora este tipo de resposta não seja unânime^{43,42,208,295}.

Masuo et al.³⁷⁸ observaram que os pacientes que não apresentaram resposta pressórica significativa associada à perda de peso, durante treinamento aeróbio mais orientação nutricional para ingestão de 1200 cal/dia, tinham maior atividade simpática basal e menor queda da atividade durante o protocolo. Por outro lado, estudo de Duncan et al. sugere que hipertensos com níveis plasmáticos altos basais de noradrenalina plasmática poderiam responder melhor ao treinamento físico aeróbio³⁷⁹. Brown et al.³⁸ observaram que a variedade do efeito simpático-depressor do treinamento aeróbio poderia contribuir para heterogeneidade da resposta pressórica ao exercício físico.

A resposta pressórica ao treinamento físico pode depender de fatores genéticos relacionados com o controle nervoso central. Frank et al. relatam que o polimorfismo no GRP10 (receptor acoplado à proteína G que relaciona o gasto energético promovido pela atividade física com a pressão arterial) poderia definir quais indivíduos são mais beneficiados com a atividade física aeróbia³⁸⁰.

Os métodos da avaliação simpática têm vários prós e contras na pesquisa clínica, e encontram razoável variabilidade intraindividual. Grassi et al.³⁸¹, comparando a reprodutibilidade e sensibilidade de marcadores da atividade simpática (microneurografia versus noradrenalina plasmática), sugerem que a atividade simpática avaliada pela microneurografia tem maior reprodutibilidade e sensibilidade que a NE plasmática, diante de estímulos que possam modificar a atividade simpática.

As pesquisas que incluíram as metanefrinas urinárias como forma de avaliação do sistema nervoso simpático concluem que a resposta simpática a estressores físicos e mentais é maior em hipertensos que em normotensos¹⁸²⁻¹⁸⁵. Não foi encontrado na literatura estudo analisando os efeitos do exercício aeróbio que utilizasse metanefrinas urinárias como indicador de atividade simpática.

6.2.6. Índice de resistência insulínica (HOMA-IR)

No presente estudo, foi encontrado uma associação positiva entre a massa corporal e grau de resistência insulínica inicial. Este dado está de acordo com a literatura sobre a influência do peso no grau de resistência à insulina^{149,150}.

No presente estudo, o exercício físico aeróbio diminuiu os níveis de HOMA-IR, quando comparado ao grupo controle. Estes dados corroboram os resultados recentes na literatura que indicam a eficácia do exercício aeróbio na diminuição da resistência à insulina em humanos^{41,197-203}. A diminuição da resistência insulínica deve ter tido influência de fatores periféricos (vasculares e musculares) uma vez que não houve mudança significativa da secreção pancreática de insulina (Peptídeo-C). Utilizando a técnica do clamp euglicêmico para medir o grau de sensibilidade insulínica em hipertensos, Ferrannini et al.³⁸² constataram que a hipertensão essencial é um estado de resistência insulínica, que envolve o metabolismo da glicose, mas não os dos lipídeos ou do potássio, está localizado nos tecidos periféricos mas não no fígado e está limitado às vias não-oxidativas do metabolismo intracelular da glicose.

No presente estudo, não foi encontrada relação entre a variação do HOMA-IR e as variações da massa corporal, do consumo de oxigênio e cortisol

plasmático, ao final dos protocolos. Isto indica que o efeito sobre a resistência insulínica pode ter sido consequência do próprio treinamento aeróbio.

6.2.7. Função vascular

6.2.7.1. Fluxo arterial muscular de antebraço basal e função endotelial

A síndrome hipertensiva com resistência insulínica está associada à diminuição de liberação endotelial de NO^{15-17,20,22,23,26}.

No presente estudo, o exercício aeróbio foi efetivo em aumentar o fluxo arterial muscular de antebraço basal (FAM), a vasodilatação endotélio dependente (hiperemia reativa induzida pela isquemia), e em diminuir a resistência periférica, quando comparado com controle.

O exercício físico aeróbio pode levar a um aumento do fluxo muscular basal tanto em normotensos^{293,383} como em hipertensos³⁸⁴⁻³⁸⁶. Outros observaram que o treinamento físico aeróbio, mesmo não alterando o fluxo arterial de repouso, aumenta a vasodilatação endotélio-dependente, melhorando a disfunção endotelial NO-dependente em normotensos^{274,283} e hipertensos^{45,275,295}. A perda da vasodilatação endotélio-dependente associada com a idade pode ser prevenida com exercícios regulares²⁷⁶.

No presente estudo foi observada uma correlação significativa entre a melhora da função endotelial e a melhora na resistência insulínica ($R = -0,51$, $Z = -2,05$, $p = 0,04$), após treinamento aeróbio. Este achado está de acordo com resultados de estudos anteriores^{24,387,388}, sugerindo um envolvimento do endotélio (NO) nos mecanismos de resistência insulínica.

6.2.7.2. Complacência vascular

O exercício aeróbio não alterou a complacência vascular de pequenos e/ou grandes vasos, comparados ao grupo controle. Evidências recentes sugerem mudanças na estrutura vascular em resposta ao treinamento físico em normotensos treinados^{328, 329}.

Indivíduos normotensos treinados apresentam complacência vascular de grandes artérias maior do que indivíduos sedentários^{218,330-332}. Parece existir uma relação positiva entre nível de aptidão física e complacência vascular, sugerindo que o exercício físico possa exercer um efeito benéfico cardiovascular^{335,336}, embora esta relação seja discutível³⁸⁹.

A complacência vascular está correlacionada com a pressão de pulso³⁰⁹, idade, pressão arterial, massa corpórea³¹⁰, gordura abdominal, tabagismo e predisposição genética. O treinamento físico aeróbio pode reduzir a predisposição genética à diminuição da elasticidade arterial com a idade³⁹⁰. Estudos indicam que o treinamento físico aeróbio de curto prazo^{337,338} seria ineficaz para provocar alterações da complacência arterial na hipertensão sistólica isolada.

As repercussões benéficas na fisiologia vascular talvez necessitem de um período de treinamento maior e/ou seriam já alterações vasculares estruturais definitivas provocadas pelo processo hipertensivo.

7. Conclusão

No presente estudo, um protocolo de treinamento aeróbio de 14 semanas diminuiu o grau de resistência insulínica, o cortisol plasmático e melhorou a função endotelial de hipertensos essenciais não-medicados. No entanto, este treinamento não foi eficaz na melhora do perfil pressórico, lipidemia, grau de rigidez (complacência) arterial, e outros hormônios, incluindo as metanefrinas urinárias utilizadas como índice de funcionamento simpático.

Portanto, o treinamento aeróbio moderado poderia ser útil no sentido da melhora de alguns fatores de risco ligados à gênese da aterosclerose, embora seu efeito sobre a pressão arterial continue sendo discutível.

Futuros estudos, utilizando o perfil pressórico de 24 horas com MAPA ou MRPA na investigação dos efeitos do exercício aeróbio na hipertensão arterial, precisam ser conduzidos com amostras suficientemente amplas, adequadamente controladas e supervisionadas, para finalmente elucidar os possíveis benefícios do exercício aeróbio na hipertensão arterial.

8. Referências

1. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al. Seventh report of The Joint National Committee On Prevention, Detection, Evaluation and Treatment Of High Blood Pressure. *Hypertension*. 2003;42(6):1206-52.
 2. Hajjar I, Kotchen TA. Trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the United States, 1998-2000. *JAMA*. 2003;290(22):199-206.
 3. Carmo EH, Barreto ML, Lima M, Silva Júnior JB. Mudanças nos padrões de morbimortalidade da população brasileira: os desafios para um novo século. *Epidemiol Serv Saúde*. 2003;12(2):63-75.
 4. Freitas OC, Carvalo FR, Neves JM, Veludo PK, Parreira RS, Gonçalves RM, et al. Prevalência de hipertensão arterial sistêmica na população urbana de Catanduva, SP. *Arq Bras Cardiol*. 2001;77(1):9-15.
 5. Lessa P. Epidemiologia da hipertensão arterial sistêmica e da insuficiência cardíaca no Brasil. *Rev Bras Hipertens*. 2001;8(4):383-92.
 6. Weinberger MH. Can essential hypertension be subclassified with respect to mechanism? *Hypertension*. 1991;18(3 suppl):182-6.
 7. Williams RR, Hunt SC, Hasstedt SJ, Hopkins PN, Wu LL, Berry TD, et al. Are there interactions and relations between genetic and environmental factors predisposing to high blood pressure? *Hypertension*. 1991;18(3 suppl):129-37.
 8. Lauer RM, Burns TL, Clarke WR, Mahoney LT. Childhood predictors of future blood pressure. *Hypertension*. 1991;18(3 suppl):174-87.
 9. Arslanian S, Suprasongsin C. Insulin sensitivity, lipids, and body composition in childhood: is "syndrome X" present? *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81(3):1058-62.
-

10. Ferrari P, Weidmann P, Shaw S, Giachino D, Riesen W, Allemann Y, et al. Altered insulin sensitivity, hyperinsulinemia, and dyslipidemia in individuals with a hypertensive parent. *Am J Med.* 1991;91(6):589-96.
 11. Allemann Y, Horber FF, Colombo M, Ferrari P, Shaw S, Jaeger P, et al. Insulin sensitivity and body fat distribution in normotensive offspring of hypertensive parents. *Lancet.* 1993;341(8841):327-31.
 12. Sociedade Brasileira de Hipertensão, Sociedade Brasileira de Cardiologia, Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia, Sociedade Brasileira de Diabetes, Associação Brasileira para Estudos da Obesidade. I Diretriz Brasileira de Diagnostico e Tratamento da Síndrome Metabólica. *Arq Bras Cardiol.* 2005;84 supl 1:8-28.
 13. Galley HF, Webster NR. Physiology of the endothelium. *Br J Anaesth.* 2004;93(1):105-13.
 14. Verma S, Anderson TJ. Fundamentals of endothelial function for the clinical cardiologist. *Circulation.* 2002;105(5):546-9.
 15. Quyyumi AA. Endothelial function in health and disease: new insights into the genesis of cardiovascular disease. *Am J Med.* 1998;105(1A):32S-39S.
 16. Taddei S, Virdis A, Mattei P, Ghiadoni L, Gennari A, Fasolo CB, et al. Aging and endothelial function in normotensive subjects and patients with essential hypertension. *Circulation.* 1995;91(7):1981-7.
 17. Perticone F, Ceravolo R, Pujia A, Ventura G, Iacopino S, Scozzafava A, et al. Prognostic significance of endothelial dysfunction in hypertensive patients. *Circulation.* 2001;104(2):191-6.
-

18. Schachinger V, Britten MB, Zeiher AM. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. *Circulation*. 2000;101(16):1899-906.
 19. Shimokawa H. Primary endothelial dysfunction: atherosclerosis. *J Mol Cell Cardiol*. 1999;31(1):23-37.
 20. Millgard J, Hagg A, Sarabi M, Lind L. Endothelium-dependent vasodilation in normotensive subjects with a familial history of essential hypertension and in young subjects with borderline hypertension. *Blood Press*. 2002;11(5):279-84.
 21. Ferranini E. Insulin resistance and blood pressure. In: Reaven G, Laws A, editors. *Contemporary endocrinology: insulin resistance: the metabolic syndrome X*. Totowa: Humana Press; 1999. p. 281-308.
 22. Steinberg HO, Chaker H, Leaming R, Johnson A, Brechtel G, Baron AD. Obesity/insulin resistance is associated with endothelial dysfunction. *J Clin Invest*. 1996;97(11):2601-10.
 23. Scherrer U, Sartori C. Insulin as a vascular and sympathoexcitatory hormone: implications for blood pressure regulation, insulin sensitivity, and cardiovascular morbidity. *Circulation*. 1997;96(11):4104-13.
 24. Olsen MH, Andersen UB, Wachtell K, Ibsen H, Dige-Petersen H. A possible link between endothelial dysfunction and insulin resistance in hypertension. A LIFE substudy. *Losartan Intervention For Endpoint-Reduction in Hypertension*. *Blood Press*. 2000;9(2-3):132-9.
 25. Cleland SJ, Petrie JR, Small M, Elliott HL, Connell JM. Insulin action is associated with endothelial function in hypertension and type 2 diabetes. *Hypertension*. 2000;35(1 Pt 2):507-11.
-

26. Grey E, Bratteli C, Glasser SP, Alinder C, Finkelstein SM, Lindgren BR, et al. Reduced small artery but not large artery elasticity is an independent risk marker for cardiovascular events. *Am J Hypertens*. 2003;16(4):265-9.
 27. Arnett DK, Glasser SP, McVeigh G, Prineas R, Finklestein S, Donahue R, et al. Blood pressure and arterial compliance in young adults: the Mennesota Children´s Blood Pressure Study. *Am J Hypertens*. 2001;14(3):200-5.
 28. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med*. 2005;353(5):487-97.
 29. Neaton JD, Grimm RH Jr, Prineas RJ, Stember J. Treatment of Mild Hypertension Study (TOMHS): final results. *JAMA*. 1993;270(6):713-24.
 30. Stamler R, Stamler J, Grimm R, Gosch FC, Elmer P, Dyer A, et al. Nutritional therapy for high blood pressure: final report of a four year randomized controlled trial: The Hypertension Control Program. *JAMA*. 1987;257(11):1484-91.
 31. Krasilcic S. Comparação entre tratamento farmacológico e não farmacológico em pacientes com hipertensão arterial leve e moderada. [tese]. São Paulo: Universidade de São Paulo; 1999.
 32. Pescatello LS, Kulikowich JM. The aftereffects of dynamic exercise on ambulatory blood pressure. *Med Sci Sports Exerc*. 2001;33(11):1855-61.
 33. Hagberg JM, Park JJ, Brown MD. The role of exercise training in the treatment of hypertension: an update. *Sports Med*. 2000;30(3):193-206.
 34. Whelton PK, He J, Appel LJ, Cutler JA, Havas S, Kotchen TA, et al. Primary prevention of hypertension: clinical and public health advisory from The National High Blood Pressure Education Program. *JAMA*. 2002;288(15):1882-8.
 35. Lesniak KT, Dubbert PM. Exercise and hypertension. *Curr Opin Cardiol*. 2001;16(6):356-9.
-

36. Tsai JC, Liu JC, Kao CC, Tomlinson B, Kao PF, Chen JW, et al. Beneficial effects on blood pressure and lipid profile of programmed exercise training in subjects with white coat hypertension. *Am J Hypertens*. 2002;15(6):571-6.
 37. Arakawa K. Antihypertensive mechanism of exercise. *J Hypertens*. 1993;11(3):223-9.
 38. Brown MD, Dengel DR, Hogikyan RV, Supiano MA. Sympathetic activity and the heterogenous blood pressure response to exercise training in hypertensives *J Appl Physiol*. 2002;92(4):1434-42.
 39. Geysant A, Geelen G, Denis C, Allevard AM, Vincent M, Jarsaillen E, et al. Plasma vasopressin, renin activity, and aldosterone: effect of exercise and training. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*. 1981;46(1):21-30.
 40. Urata H, Tanabe Y, Kiyonaga A, Ikeda M, Tanaka H, Shindo M, et al. Antihypertensive and volume-depleting effects of mild exercise on essential hypertension. *Hypertension*. 1987;9(3):245-52.
 41. Rheaume C, Waib PH, Lacourciere Y, Nadeau A, Cleroux J. Effects of mild exercise on insulin sensitivity in hypertensive subjects. *Hypertension*. 2002;39(5):989-95.
 42. Miura S, Tashiro E, Sakai T, Koga M, Kinoshita A, Sasaguri M, et al. Urinary kallikrein activity is increased during the first few weeks of exercise training in essential hypertension. *J Hypertens*. 1994;12(7):815-23.
 43. Koga M, Ideishi M, Matsusaki M, Tashiro E, Kinoshita A, Ikeda M, et al. Mild exercise decreases plasma endogenous digitalislike substance in hypertensive individuals. *Hypertension*. 1992;19(2 Suppl):II231-6.
-

44. Higashi Y, Yoshizumi M. Exercise and endothelial function: role of endothelium-derived nitric oxide and oxidative stress in healthy subjects and hypertensive patients. *Pharmacol Ther.* 2004;102(1):87-96.
 45. Felmeden DC, Spencer CG, Blann AD, Beevers DG, Lip GY. Physical activity in relation to indices of endothelial function and angiogenesis factors in hypertension: a substudy of the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT). *J Intern Med.* 2003;253(1):81-91.
 46. Papademetriou V, Kokkinos PF. Exercise training and blood pressure control in patients with hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 1999;1(2):95-105.
 47. Serratoso Fernandes L, Fernandez Vaquero A. Hypertension arterial y ejercicio. *Rev Esp Cardiol.* 1997;50 supl 4:24-32.
 48. Halbert JA, Silagy CA, Finucane P, Withers RT, Hamdorf PA, Andrews GR. The effectiveness of exercise training in lowering blood pressure: a meta-analysis of randomised controlled trials of 4 weeks or longer. *J Hum Hypertens.* 1997;11(10):641-9.
 49. Pierce TW, Madden DJ, Siegel WC, Blumenthal JA. Effects of aerobic exercise on cognitive and psychosocial functioning in patients with mild hypertension. *Health Psychol.* 1993;12(4):286-91.
 50. Huonker M, Halle M, Frey I, Schmidt-Trucksass A, Sorichter S, Keul J, et al. Stellenwert von körperlicher Mehraktivität in der ambulanten kardiovaskulären Prävention. *Z Kardiol.* 1998;87(11):881-90.
 51. McMurray RG, Ainsworth BE, Harrell JS, Griggs TR, Williams OD. Is physical activity or aerobic power more influential on reducing cardiovascular disease risk factors? *Med Sci Sports Exerc.* 1998;30(10):1521-9.
-

52. Turner MJ, Spina RJ, Kohrt WM, Ehsani AA. Effect of endurance exercise training on left ventricular size and remodeling in older adults with hypertension. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2000;55(4):M245-51.
 53. Kokkinos PF, Papademetriou V. Exercise and hypertension. *Coron Artery Dis.* 2000;11(2):99-102.
 54. Bond V, Mills RM, Caprarola M, Vaccaro P, Adams RG, Blakely R, et al. Aerobic exercise attenuates blood pressure reactivity to cold pressor test in normotensive, young adult African-American women. *Ethn Dis.* 1999;9(1):104-10.
 55. Palatini P. Exercise hemodynamics in the normotensive and the hypertensive subject. *Clin Sci (Lond).* 1994;87(3):275-87.
 56. Bezucha GR, Lenser MC, Hanson PG, Nagle FJ. Comparison of hemodynamic responses to static and dynamic exercise. *J Appl Physiol.* 1982;53(6):1589-93.
 57. Asmussen E. Similarities and dissimilarities between static and dynamic exercise. *Circ Res.* 1981;48(6 Pt 2):I3-10.
 58. Fleg JL, Lakatta EG. Prevalence and significance of postexercise hypotension in apparently healthy subjects. *Am J Cardiol.* 1986;57(15):1380-4.
 59. Forjaz CL, Santaella DF, Rezende LO, Barretto ACP, Negrão CE. A duração do exercício determina a magnitude e a duração da hipertensão pós-exercício. *Arq Bras Cardiol.* 1998;70(2):99-103.
 60. Forjaz CI, Matsudaira Y, Rodrigues FB, Nunes N, Negrão CE. Post-exercise changes in blood pressure, heart rate and rate pressure product at different exercise intensities in normotensive humans. *Braz J Med Biol Res.* 1998;31(10):1247-55.
-

61. Brownley KA, West SG, Hinderliter AL, Light KC. Acute aerobic exercise reduces ambulatory blood pressure in borderline hypertensive men and women. *Am J Hypertens.* 1996;9(3):200-6.
 62. Floras JS, Wesche J. Haemodynamic contributions to post-exercise hypotension in young adults with hypertension and rapid resting heart rates. *J Hum Hypertens.* 1992;6(4):265-9.
 63. Hagberg JM, Montain SJ, Martin WH 3rd. Blood pressure and hemodynamic responses after exercise in older hypertensives. *J Appl Physiol.* 1987;63(1):270-6.
 64. MacDonald JR, Hogben CD, Tarnopolsky MA, MacDougall JD. Post exercise hypotension is sustained during subsequent bouts of mild exercise and simulated activities of daily living. *J Hum Hypertens.* 2001;15(8):567-71.
 65. Quinn TJ. Twenty-four hour, ambulatory blood pressure responses following acute exercise: impact of exercise intensity. *J Hum Hypertens.* 2000;14(9):547-53.
 66. Brandão Rondon MU, Alves MJ, Braga AM, Teixeira OT, Barreto AC, Krieger Em, et al. Postexercise blood pressure reduction in elderly hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39(4):676-82.
 67. Rueckert PA, Slane PR, Lillis DL, Hanson P. Hemodynamic patterns and duration of post-dynamic exercise hypotension in hypertensive humans. *Med Sci Sports Exerc.* 1996;28(1):24-32.
 68. Taylor-Tolbert NS, Dengel DR, Brown MD, McCole SD, Pratley RE, Ferrell RE, et al. Ambulatory blood pressure after acute exercise in older men with essential hypertension. *Am J Hypertens.* 2000;13(1 Pt 1):44-51.
-

69. Wallace JP, Bogle PG, King BA, Krasnoff JB, Jastremski CA. The magnitude and duration of ambulatory blood pressure reduction following acute exercise. *J Hum Hypertens*. 1999;13(6):361-6.
 70. Thompson PD, Crouse SF, Goodpaster B, Kelley D, Moyna N, Pescatello L. The acute versus the chronic response to exercise. *Med. Sci. Sports Exerc*. 2001;33(6 Suppl):S438-45.
 71. Bennett T, Wilcox RG, Macdonald IA. Post-exercise reduction of blood pressure in hypertensive men is not due to acute impairment of baroreflex function. *Clin Sci (Lond)*. 1984;67(1):97-103.
 72. Cleroux J, Kouame N, Nadeau A, Coulombe D, Lacourciere Y. Aftereffects of exercise on regional and systemic hemodynamics in hypertension. *Hypertension*. 1992;19(2):183-91.
 73. Kaufman FL, Hughson RL, Schaman JP. Effect of exercise on recovery blood pressure in normotensive and hypertensive subjects. *Med Sci Sports Exerc*. 1987;19(1):17-20.
 74. Pescatello LS, Fargo AE, Leach CN Jr, Scherzer HH. Short-term effect of dynamic exercise on arterial blood pressure. *Circulation*. 1991;83(5):1557-61.
 75. Somers VK, Conway J, Coats A, Isea J, Sleight P. Postexercise hypotension is not sustained in normal and hypertensive humans. *Hypertension*. 1991;18(2):211-5.
 76. Hill DW, Collins MA, Cureton KJ, DeMello JJ. Blood pressure response after weight training exercise. *J Appl Sport Sci Res*. 1989;3:44-7.
 77. O'Connor PJ, Bryant CX, Veltri JP, Gebhardt SM. State anxiety and ambulatory blood pressure following resistance exercise in females. *Med Sci Sports Exerc*. 1993;25(4):516-21.
-

78. Roltsch MH, Mendez T, Wilund KR, Hagberg JM. Acute resistive exercise does not affect ambulatory blood pressure in young men and women. *Med Sci Sports Exerc.* 2001;33(6):881-6.
 79. Pescatello LS, Franklin BA, Fagard R, Farguham WB, Kelly GA, Ray CA, et al. American College of Sports Medicine; position stand: exercise and hypertension. *Med Sci Sports Exerc.* 2004;36(3):533-53.
 80. Cleroux J, Feldman RD, Petrella RJ. Lifestyle modifications to prevent and control hypertension. 4. Recommendations on physical exercise training. Canadian Hypertension Society, Canadian Coalition for High Blood Pressure Prevention and Control, Laboratory Centre for Disease Control at Health Canada, Heart and Stroke Foundation of Canada. *CMAJ.* 1999;160(9 Suppl):S21-8.
 81. Fagard RH. The role of exercise in blood pressure control: supportive evidence. *J Hypertens.* 1995;13(11):1223 -7.
 82. Ishikawa-Takata K, Ohta T, Tanaka H. How much exercise is required to reduce blood pressure in essential hypertensives: a dose-response study. *Am J Hypertens.* 2003;16(8):629-33.
 83. Tipton CM. Exercise training and hypertension: an update. In: Holloszy JO, editor. *Exerc Sport Sci Rev.* 1991;19:447-506
 84. Fagard RH, Tipton CM. Physical activity, fitness, and hypertension. In: Bouchard C, Shephard RJ, Stephens T, editors. *Physical activity, fitness and health: consensus statement.* Champaign: Human Kinetics Books; 1994. p. 633-68.
-

85. Hagberg JM, Ehsani AA, Goldring D, Hernandez A, Sinacore DR, Holloszy JO. Effect of weight training on blood pressure and hemodynamics in hypertensive adolescents. *J Pediatr.* 1984;104(1):147-51.
 86. Wallace JP. Exercise in hypertension; a clinical review. *Sports Med.* 2003;33(8):585-98.
 87. Kokkinos PF, Narayan P, Papademetriou V. Exercise as hypertension therapy. *Cardiol Clin.* 2001;19(3):507-16.
 88. Kelley GA, Kelly KS. Progressive resistance exercise and resting blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension.* 2000;35(3):838-43.
 89. Whelton SP, Chin A, Xin X, He J. Effect of aerobic exercise on blood pressure: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med.* 2002;136(7):493-503.
 90. Cornelissen VA, Fagard RH. Effects of endurance training on blood pressure, blood pressure-regulating mechanisms, and cardiovascular risk factors. *Hypertension.* 2005;46(4):667-75.
 91. Writing Group for the Activity Counseling Trial Research Group. Effects of physical activity counseling in primary care: the Activity Counseling Trial: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2001;286(6):677-87.
 92. Bonet J, Coll R, Rocha E, Romero R. Supervised versus recommended physical exercise in hypertensive women: is its recommendation enough? *Blood Press.* 2003;12(3):139-44.
 93. Fagard RH. Exercise characteristics and the blood pressure response to dynamic physical training. *Med Sci Sports Exerc.* 2001;33(6 Suppl):S484-92.
-

94. Meredith IT, Jennings GL, Esler MD, Dewar EM, Bruce AM, Fazio VA, et al. Time-course of the antihypertensive and autonomic effects of regular endurance exercise in human subjects. *J Hypertens*. 1990;8(9):859-66.
 95. Jennings GL, Deakin G, Korner P, Meredith I, Kingwell B, Nelson L. What is the dose-response relationship between exercise training and blood pressure? *Ann Med*. 1991;23(3):313-8.
 96. Nelson L, Jennings GL, Esler MD, Korner PI. Effect of changing levels of physical activity on blood-pressure and haemodynamics in essential hypertension. *Lancet*. 1986;2(8505):473-6.
 97. Haskell WL, JB. Wolfe Memorial Lecture. Health consequences of physical activity: understanding and challenges regarding dose-response. *Med Sci Sports Exerc*. 1994;26(6):649-60.
 98. Hagberg JM, Montain SJ, Martin WH 3rd, Ehsani AA. Effect of exercise training in 60 - to 69-year-old persons with essential hypertension. *Am J Cardiol*. 1989;64(5):348-53
 99. Tipton CM, Matthes RD, Marcus KD, Rowlett KA, Leininger JR. Influences of exercise intensity, age, and medication on resting systolic blood pressure of SHR populations. *J Appl Physiol*. 1983;55(4):1305-10.
 100. American College of Sports Medicine. ACSM's guidelines for exercise testing and prescription, 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000.
 101. Kelley, GA, Kelley KA, Tran ZV. Aerobic exercise and resting blood pressure: a meta-analytic review of randomized, controlled trials. *Prev Cardiol*. 2001;4(2):73-80.
-

102. Gordon NF, Scott CB, Levine BD. Comparison of single versus multiple lifestyle interventions: are the antihypertensive effects of exercise training and diet-induced weight loss additive? *Am J Cardiol.* 1997;79(6):763-7.
 103. Pickering TG, Devereux RD. Ambulatory monitoring of blood pressure as a predictor of cardiovascular risk. *Am Heart J.* 1987;114(4 Pt 2):925-8.
 104. Blumenthal JA, Siegel WC, Appelbaum M. Failure of exercise to reduce blood pressure in patients with mild hypertension: results of a randomized controlled trial. *JAMA.* 1991;266(15):2098-104.
 105. Marceau M, Kouame N, Lacourcier Y, Cleroux J. Effects of different training intensities on 24-hour blood pressure in hypertensive subjects. *Circulation.* 1993; 88(6):2803-11.
 106. Somers VK, Conway J, Johnston J, Sleight P. Effects of endurance training on baroreflex sensitivity and blood pressure in borderline hypertension. *Lancet.* 1991; 337(8754):1363-8
 107. Zanettini R, Bettega D, Agostoni O, Ballestra B, Del Rosso G, Di Michele R, et al. Exercise training in mild hypertension: effects on blood pressure, left ventricular mass and coagulation factor VII and fibrinogen. *Cardiology.* 1997; 88(5):468-73.
 108. Moreira WD, Fuchs FD, Ribeiro JP, Appel LJ The effects of two aerobic training intensities on ambulatory blood pressure in hypertensive patients: results of a randomized trial. *J Clin Epidemiol.* 1999;52(7):637-42.
 109. Bursztyn M, Ben-Ishay D, Shochina M, Mekler, J, Raz I. Disparate effects of exercise training on glucose tolerance and insulin levels and on ambulatory blood pressure in hypertensive patients. *J Hypertens.* 1993;11(10):1121-5.
-

110. Gilders RM, Voner C, Dudley GA. Endurance training and blood pressure in normotensive and hypertensive adults. *Med Sci Sports Exerc.* 1989;21(6):629-36.
 111. Seals DR, Silverman HG, Reiling MJ, Davy KP. Effect of regular aerobic exercise on elevated blood pressure in postmenopausal women. *Am J Cardiol.* 1997;80(1):49-55.
 112. Seals DR, Reiling MJ. Effect of regular exercise on 24-hour arterial pressure in older hypertensive humans. *Hypertension.* 1991;18(5):583-92.
 113. Nami R, Mondillo S, Agricola E, Lenti S, Ferro G, Nami N, et al. Aerobic exercise training fails to reduce blood pressure in nondipper-type hypertension. *Am J Hypertens.* 2000;13(6 Pt 1):593-600.
 114. Steffen PR, Sherwood A, Gullette EC, Georgiades A, Hinderliter A, Blumenthal JA. Effects of exercise and weight loss on blood pressure during daily life. *Med Sci Sports Exerc.* 2001;33(10):1635-40.
 115. Lima EG, Herkenhoff F, Vasquez EC. Monitorização ambulatorial da pressão arterial em indivíduos com resposta exagerada dos níveis pressóricos em esforço: influência do condicionamento físico. *Arq Bras Cardiol.* 1998;70(4):243-9.
 116. Radaelli A, Piepoli M, Adamopoulos S, Pipilis A, Clark SJ, Casadei B, et al. Effects of mild physical activity, atenolol and the combination on ambulatory blood pressure in hypertensive subjects. *J Hypertens.* 1992;10(10):1279-82.
 117. Wijnen JA, Kool MJ, Baak MA, Kuipers H, Haan CH, Verstappen FT, et al. Effect of exercise training on ambulatory blood pressure. *Int J Sports Med.* 1994; 15(1):10-5.
-

118. Ketelhut RG, Franz IW, Scholze J. Efficacy and position of endurance training as a non-drug therapy in the treatment of arterial hypertension. *J Hum Hypertens.* 1997;11(10):651-5.
 119. Narkiewicz K, Somers VK. Endurance training in mild hypertension: effects on ambulatory blood pressure and neural circulatory control. *Blood Press Monit.* 1997;2(5):229-35.
 120. Park S, Jastremski CA, Wallace JP. Time of day for exercise on blood pressure reduction in dipping and nondipping hypertension. *J Hum Hypertens.* 2005;19(8):597-605.
 121. Bond V, Stephens Q, Adams RG, Vaccaro P, Demeersman R, Williams D, et al. Aerobic exercise attenuates an exaggerated exercise blood pressure response in normotensive young adult African-American men. *Blood Press.* 2002;11(4):229-34.
 122. Miyai N, Arita M, Miyashita K, Morioka I, Shiraishi T, Nishio I, et al. Antihypertensive effects of aerobic exercise in middle-aged normotensive men with exaggerated blood pressure response to exercise. *Hypertens Res.* 2002;25(4):507-14.
 123. Banz WJ, Maher MA, Thompson WG, Bassett DR, Moore W, Ashraf M, et al. Effects of resistance versus aerobic training on coronary artery disease risk factors. *Exp Biol Med (Maywood).* 2003;228(4):434-40.
 124. Fleischmann EH, Friedrich A, Danzer E, Gallert K, Walter H, Schmieder RE. Intensive training of patients with hypertension is effective in modifying lifestyle risk factors. *J Hum Hypertens.* 2004;18(2):127-31.
 125. Stamler J. The INTERSALT Study: background, methods, findings, and implications. *Am J Clin Nutr.* 1997;65(2 Suppl):626S-642S.
-

126. Luft FC, Weinberger MH. Heterogeneous responses to changes in dietary salt intake: the salt-sensitivity paradigm. *Am J Clin Nutr.* 1997;65(2 Suppl):612S-617S.
 127. Ely DL. Overview of dietary sodium effects on and interactions with cardiovascular and neuroendocrine functions. *Am J Clin Nutr.* 1997;65(2 Suppl):594S-605S.
 128. Cowley AW Jr. A. Genetic and nongenetic determinants of salt sensitivity and blood pressure. *Am J Clin Nutr.* 1997; 65(2 Suppl):587S-593S.
 129. Svetkey LP, Mckeown SP, Wilson AF. Heritability of salt sensitivity in black Americans. *Hypertension.* 1996;29(5):854-8.
 130. Ono A, Kuwaki T, Kumada M, Fujita T. Differential central modulation of the baroreflex by salt loading in normotensive and spontaneously hypertensive rats. *Hypertension.* 1997;25(3):808-14.
 131. Ferri C, Bellini C, Carlomagno A, Perrone A, Santucci A. Urinary kallikrein and salt sensitivity in essential hypertensive males. *Kidney Int.* 1994;46(3):780-8.
 132. Reeves JP, Aviv A. Na (+) - H+ exchange and essential hypertension: a new approach. *Hypertension.* 1995;25(5):978-80.
 133. Sullivan JM. Salt sensitivity: definition, conception, methodology, and long-term issues. *Hypertension* 1991;17(1 Suppl):l61-8.
 134. Uzu T, Kazembe FS, Ishikawa K, Nakamura S, Inenaga T, Kimura G. High sodium sensitivity implicates nocturnal hypertension in essential hypertension. *Hypertension.* 1996;28(1):139-42.
 135. Hiraga H, Oshima T, Watanabe M, Ishida M, Ishida T, Shingu, T et al. Angiotensin I-converting enzyme gene polymorphism and salt sensitivity in essential hypertension. *Hypertension.* 1996;27(3 Pt 2):569-72.
-

136. Overlack A, Ruppert M, Kolloch R, Gobel B, Kraft K, Diehl J, et al. Divergent hemodynamic and hormonal responses to varying salt intake in normotensive subjects. *Hypertension*. 1993;22(3):331-8.
 137. Pollare T, Lithell H, Berne C. Insulin resistance is a characteristic feature of primary hypertension independent of obesity. *Metabolism*. 1990;39(2):167-74.
 138. Raji A, Williams GH, Jeunemaitre X, Hopkins PN, Hunt SC, Hollenberg NK, et al. Insulin resistance in hypertensives: effect of salt sensitivity, renin status and sodium intake. *J Hypertens*. 2001;19(1):99-105.
 139. Cubeddu LX, Hoffmann IS. Insulin resistance and upper-normal glucose levels in hypertension: a review. *J Hum Hypertens*. 2002;16 Supp 1:S52-5.
 140. Lind L, Berne C, Lithell H. Prevalence of insulin resistance in hypertension. *J Hypertens*. 1995;35:13(12 Pt 1):1457-62.
 141. Rhéaume C, Joannis DR, Simoneau JA, Nadeau A, Waib PH, Lacourcière Y, et al. Insulin sensitivity, calf blood flow and glycogen metabolism after exhausting exercise in hypertension. *J Hypertens*. 2000;18(2):S62.
 142. Natali A, Santoro D, Palombo C, Cerri M, Ghione S, Ferrannini E. Impaired insulin action on skeletal muscle metabolism in essential hypertension. *Hypertension*. 1991;17(2):170-8.
 143. Laine H, Knuuti MJ, Ruotsalainen U, Raitakari M, Iida H, Kapanen J, et al. Insulin resistance in essential hypertension is characterized by impaired insulin stimulation of blood flow in skeletal muscle. *J Hypertens*. 1998;16(2):211-9.
 144. Taddei S, Virdis A, Mattei P, Natali A, Ferrannini E, Salvetti A. Effect of insulin on acetylcholine-induced vasodilation in normotensive subjects and patients with essential hypertension. *Circulation*. 1995;92(10):2911-8.
-

145. Shoemaker JK, Bonen A. Vascular actions of insulin in health and disease. *Can J Appl Physiol.* 1995;20(2):127-54.
 146. Mark AL, Anderson EA. Genetic factors determine the blood pressure response to insulin resistance and hyperinsulinemia: a call to refocus the insulin hypothesis of hypertension. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1995;208(4):330-6.
 147. Hall JE, Brands MW, Zappe DH, Alonso Galicia M. Insulin resistance, hyperinsulinemia, and hypertension: causes, consequences, or merely correlations? *Proc Soc Exp Biol Med.* 1995;208(4):317-29.
 148. Kotchen TA. Attenuation of hypertension by insulin-sensitizing agents. *Hypertension.* 1996;28(2):219-23.
 149. Landsberg L. Hyperinsulinemia: possible role in obesity-induced hypertension. *Hypertension.* 1992;19(1 Suppl):I61-6.
 150. Hall JE, Brands MW, Hildebrandt DA, Mizelle HL. Obesity-associated hypertension: hyperinsulinemia and renal mechanisms. *Hypertension.* 1992;19(1 Supp):I45-55.
 151. Baron AD, Brechtel G, Johnson A, Fineberg N, Henry DP, Steinberg HO. Interactions between insulin and norepinephrine on blood pressure and insulin sensitivity: study in lean and obese men. *J Clin Invest.* 1994;93(6):2453-62.
 152. Ikeda T, Gomi T, Hirawa N, Sakurai J, Yoshikawa N. Improvement of insulin sensitivity contributes to blood pressure reduction after weight loss in hypertensive subjects with obesity. *Hypertension.* 1996;27(5):1180-6.
 153. Ceddia R, William WN Jr, Lima FB, Carpinelli AR, Curi R. Pivotal role of leptin in insulin effects. *Braz J Med Biol Res.* 1998;31(6):715-22.
-

154. Wand GS, Schumann H. Relationship between plasma adrenocorticotropin, hypothalamic opioid tone, and plasma leptin. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998; 83(6):2138-42.
 155. Snitker S, Pratley RE, Nicolson M, Tataranni PA, Ravussin E. Relationship between muscle sympathetic nerve activity and plasma leptin concentration. *Obes Res.* 1997;5(4):338-40.
 156. Lind L, Lithell H, Gustafsson IB, Pollare T, Ljunghall S. Metabolic cardiovascular risk factors and sodium sensitivity in hypertensive subjects. *Am J Hypertens.* 1992;5(8):502-5.
 157. Rocchini AP, Moorehead C, London M, Antishin K. Salt sensitivity and insulin resistance. *Circulation.* 1990;82 Suppl 3:III-87.
 158. Abouchacra S, Baines AD, Zinman B, Skorecki K, Logan AG. Insulin blunts the natriuretic action of atrial natriuretic peptide in hypertension. *Hypertension.* 1994; 23(6 Pt 2):1054-8.
 159. Shimamoto K, Hirata A, Fukuoka M, Higashiura K, Miyazaki Y, Shiiki M. et al. Insulin sensitivity and the effects of insulin on renal sodium handling and pressor systems in essential hypertensive patients. *Hypertension.* 1994;23(1 Supp):I29-33.
 160. Canessa M, Falkner B, Hulman S. Red blood cell sodium-proton exchange in hypertensive blacks with insulin-resistant glucose disposal. *Hypertension.* 1993; 22(2):204-13.
 161. Tomiyama H, Kushiro T, Abeta H, Ishii T, Takahashi A, Furukawa L, et al. Kinins contribute to the improvement of insulin sensitivity during treatment with angiotensin converting enzyme inhibitor. *Hypertension.* 1994;23(4):450-5.
-

162. Kohlman O Jr, Neves FA, Ginoza M, Tavares A, Cezaretti ML, Zanella MT, et al. Role of bradykinin in insulin sensitivity and blood pressure regulation during hyperinsulinemia. *Hypertension*. 1995;25(5):1003-7.
163. Zemel MB. Insulin resistance vs. hyperinsulinemia in hypertension: insulin regulation of Ca^{2+} transport and Ca^{2+} - regulation of insulin sensitivity. *J Nutr*. 1995;125(6 Suppl):1738S-1743S.
164. Draznin B. Cytosolic calcium and insulin resistance. *Am J Kidney Dis*. 1993;21(6 Suppl 3):32-8.
165. Baldi S, Natali A, Buzzigoli G, Galvan AQ, Sironi AM, Ferrannini E. In vivo effect of insulin on intracellular calcium concentrations: relation to insulin resistance. *Metabolism*. 1996;45(11):1402-7.
166. Grunfeld B, Gimenez M, Romo M, Rabinovich L, Simsolo RB. Calcium-ATPase and insulin in adolescent offspring of essential hypertensive parents. *Hypertension*. 1995;26(6 Pt 2):1070-3.
167. Sanchez M, Sierra A, Coca A, Poch E, Giner V, Urbano-Márquez A. Oral calcium supplementation reduces intraplatelet free calcium concentration and insulin resistance in essential hypertensive patients. *Hypertension*. 1997;29(1 Pt 2):531-6.
168. Resnick LM. Alterations of dietary calcium intake as a therapeutic modality in essential hypertension. *Can J Physiol Pharmacol*. 1986;64(6):803-7.
169. Garcia Zozaya JL, Padilla Vilorio M, Castro A. Normotension with decreased plasma renin activity and low serum ionic calcium levels: a prehypertensive state? *South Med J*. 1989;82(6):686-91.
-

170. Resnick LM, Gupta RK, DiFabio B, Barbagallo M, Mann S, Marion R, et al. Intracellular ionic consequences of dietary salt loading in essential hypertension. *J Clin Invest.* 1994;94(3):1269-76.
 171. McCarron DA. Role of adequate dietary calcium intake in the prevention and management of salt-sensitive hypertension. *Am J Clin Nutr.* 1997;65(2 Suppl):712S-716S.
 172. Saito K, Sano H, Furuta, Y, Fukuzaki H. Effect of oral calcium on blood pressure response in salt-loaded borderline hypertensive patients. *Hypertension.* 1989;13(3):219-26.
 173. Dinunno FA, Jones PP, Seals DR, Tanaka H. Age-associated arterial wall thickening is related to elevations in sympathetic activity in healthy humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2000;278(4):H1205-10.
 174. Baron AD, Brechtel-Hook G, Johnson A, Hardin D. Skeletal muscle blood flow. a possible link between insulin resistance and blood pressure. *Hypertension.* 1993; 21(2):129-35.
 175. Julius S, Gudbrandsson T, Jamerson K, Tariq Shahab S, Andersson O. The hemodynamic link between insulin resistance and hypertension. *J Hypertens.* 1991;9(11):983-6.
 176. Floras JS, Hara K. Sympathoneural and haemodynamic characteristics of young subjects with mild essential hypertension. *J Hypertens.* 1993;11(6):647-55.
 177. Greenwood JP, Stoker JB, Mary DA. Single-unit sympathetic discharge: quantitative assessment in human hypertensive disease. *Circulation.* 1999;100(2):1305-10.
 178. Matsukawa T, Mano T, Gotoh E, Ishii M. Elevated sympathetic nerve activity in patients with accelerated essential hypertension. *J Clin Invest.* 1993;92(1):25-8.
-

179. Morlin C, Wallin BG, Eriksson BM. Muscle sympathetic activity and plasma noradrenaline in normotensive and hypertensive man. *Acta Physiol Scand.* 1983; 119(2):117-21.
 180. DiBona GF. The sympathetic nervous system and hypertension. *Hypertension.* 2004;43(2):147-50.
 181. Irigoyen MC, Consolim-Colombo FM, Krieger EM. Controle cardiovascular: regulação reflexa e papel do sistema nervoso simpático. *Rev Bras Hipertens.* 2001;8(1):55-62.
 182. Raber W, Raffesberg W, Waldhausl W, Gasic S, Roden M. Exercise induces excessive normetanephrine responses in hypertensive diabetic patients. *Eur J Clin Invest.* 2003;33(6):480-7.
 183. Robertson D, Shand DG, Hollifield JW, Nies AS, Frolich JC, Oates JA. Alterations in the responses of the sympathetic nervous system and renin in borderline hypertension. *Hypertension.* 1979;1(2):118-24.
 184. Filaire E, Legrand B, Bret K, Sagnol M, Cottet-Emard JM, Pequignot JM. Psychobiologic responses to 4 days of increased training and recovery in cyclists. *Int J Sports Med.* 2002;23(8):588-94.
 185. Fauvel JP, Hadj-Aissa A, Laville M, Pozet N, Bernard N, Sassard J, et al. Cardiovascular reactivity to and renal impact of stress and exercise: effects of bisoprolol. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1990;16 Suppl 5:S19-24.
 186. Singh RB, Pella D, Mechirova V, Otsuka K. Can brain dysfunction be a predisposing factor for metabolic syndrome? *Biomed Pharmacother.* 2004;58 Supp 1:S56-68.
-

187. Nazar K, Kaciuba-Uscilko H, Ziemba W, Kryzstofiak H, Wojcik-Ziolkowska E, Niewiadomski W, et al. Physiological characteristics and hormonal profile of young normotensive men with exaggerated blood pressure response to exercise. *Clin Physiol*. 1997;17(1):1-18.
188. Scheuch K, Hanefeld M, Grassler J, Seibt R, Naumann HJ. Hypertriglyceridaemia in mild hypertension: impact on cardiovascular and hormonal reactivity under different stress tests. *J Hum Hypertens*. 1999; 13(8):533-9.
189. Kinoshita A, Urata H, Tanabe Y, Ikeda M, Tanaka H, Shindo M, et al. What types of hypertensives respond better to mild exercise therapy? *J Hypertens Suppl*. 1988;6(4):S631-3.
190. Matsusaki M, Ikeda M, Tashiro E, Koga M, Miura S, Ideishi M, et al. Influence of workload on the antihypertensive effect of exercise. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 1992;19(7):471-9.
191. Carroll JF, Kyser CK. Exercise training in obesity lowers blood pressure independent of weight change. *Med Sci Sports Exerc*. 2002;34(4):596-601.
192. Kim NC. A study on the effect of Dan Jeon breathing method to reduce blood pressure of the client with essential hypertension. *Kanhohak Tamgu*. 1994; 3(1):45-64.
193. Sullivan PA, Grosch C, Lawless D, O'Connor DT. Short-term strenuous exercise training: effects on blood pressure and hormonal levels in mild hypertension. *Ir J Med Sci*. 1992;61(12):666-9.
194. Kohno K, Matsuoka H, Takenaka K, Miyake Y, Nomura G, Imaizumi T. Renal depressor mechanisms of physical training in patients with essential hypertension. *Am J Hypertens*. 1997;10(8):859-68.
-

195. McGrady A. Effects of group relaxation training and thermal biofeedback on blood pressure and related physiological and psychological variables in essential hypertension. *Biofeedback Self Regul.* 1994;19(1):51-66.
 196. Endre T, Mattiasson I, Berglund G, Hulthén UL. Insulin and renal sodium retention in hypertension-prone men. *Hypertension.* 1994;23(3):313-9.
 197. Reynolds TH 4th, Brown MD, Supiano MA, Dengel DR. Aerobic exercise training improves insulin sensitivity independent of plasma tumor necrosis factor-alpha levels in older female hypertensives. *Metabolism.* 2002;51(11):1402-6.
 198. Pratley RE, Hagberg JM, Dengel DR, Rogus EM, Muller DC, Goldberg AP. Aerobic exercise training-induced reductions in abdominal fat and glucose-stimulated insulin responses in middle-aged and older men. *J Am Geriatr Soc.* 2000;48(9):1055-61.
 199. Kinnick TR, Youngblood EB, O'keefe MP, Saengsirisuwan V, Teachey MK, Henriksen EJ. Modulation of insulin resistance and hypertension by voluntary exercise training in the TG (mREN2)27 rat. *J Appl Physiol.* 2002;93(2):805-12.
 200. Blumenthal JA, Sherwood A, Gullette EC, Babyak M, Waugh R, Georgiades A, et al. Exercise and weight loss reduce blood pressure in men and women with mild hypertension: effects on cardiovascular, metabolic, and hemodynamic functioning. *Arch Intern Med.* 2000;160(13):1947-58.
 201. Dela F. Fysisk traening i behandlingen af det metaboliske syndrom. *Ugeskr Laeger.* 2002;164(16):2147-52.
-

202. Riccardi G, Aggett P, Brighenti F, Delzenne N, Frayn K, Niewwenhuizen A. PASSCLAIM (Process for the assessment of scientific support for claims on foods) – body weight regulation, insulin sensitivity and diabetes risk. *Eur J Nutr.* 2004;43 Supp 2:II7-II46.
203. Carroll S, Dudfield M. What is the relationship between exercise and metabolic abnormalities?: a review of the metabolic syndrome. *Sports Med.* 2004;34(6):371-418.
204. Brown MD, Moore GE, Korytkowski MT, McCole SD, Hagberg JM. Improvement of insulin sensitivity by short-term exercise training in hypertensive African American women. *Hypertension.* 1997;30(6):1549-53.
205. Kang J, Robertson RJ, Hagberg JM, Kelley DE, Goss FL, DaSilva FG, et al. Effects of exercise intensity on glucose and insulin metabolism in obese individuals and obese NIDDM patients. *Diabetes Care.* 1996;19(4):341-9.
206. Houmard JA, Tanner CJ, Slentz CA, Duscha BD, McCartney JS, Kraus WE. Effect of the volume and intensity of exercise training on insulin sensitivity. *J Appl Physiol.* 2004;96(1):101-6.
207. Keller C, Trevino RP. Effects of two frequencies of walking on cardiovascular risk factor reduction in Mexican American women. *Res Nurs Health.* 2001;24(5):390-401.
208. Dubbert PM, Martin JE, Cushman WC, Meydrech EF, Carrol RG. Endurance exercise in mild hypertension: effects on blood pressure and associated metabolic and quality of life variables. *J Hum Hypertens.* 1994;8(4):265-72.
209. Henriksen EJ. Invited review: effects of acute exercise and exercise training on insulin resistance. *J Appl Physiol.* 2002;93(2):788-96.
-

210. Kohno K, Matsuoka H, Takenaka K, Miyake Y, Okuda S, Nomura G, et al. Depressor effect by exercise training is associated with amelioration of hyperinsulinemia and sympathetic overactivity. *Intern Med.* 2000;39(12):1013-9.
211. Hoffman JR, Kang J, Ratamess NA, Faigenbaum AD. Biochemical and hormonal responses during an intercollegiate football season. *Med Sci Sports Exerc.* 2005;37(7):1237-41.
212. Rietjens GJ, Kuipers H, Adam JJ, Saris WH, Breda E, Hamont D, et al. Physiological, biochemical and psychological markers of strenuous training-induced fatigue. *Int J Sports Med.* 2005;26(1):16-26.
213. Gomez-Merino D, Drogou C, Chennaoui M, Tiollier E, Mathieu J, Guezennec CY. Effects of combined stress during intense training on cellular immunity, hormones and respiratory infections. *Neuroimmunomodulation.* 2005;12(3):164-72.
214. Chwalbinska-Moneta J, Kruk B, Nazar K, Krzeminski K, Kaciuba-Uscilko H, Ziemia A. Early effects of short-term endurance training on hormonal responses to graded exercise. *J Physiol Pharmacol.* 2005;56(1):87-99.
215. American Heart Association. 2003 Heart and Stroke Statistical Update. Dallas; 2002.
216. Schiffrin EL. A critical review of the role of endothelial factors in the pathogenesis of hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2001;38 Suppl 2:S3-6.
217. Weinberger MH, Fineberg NS, Fineberg SE. The influence of blood pressure and carbohydrate tolerance on vascular compliance in humans. *Am J Hypertens.* 2002;15(8):678-82.
-

218. Anderson TJ, Elstein E, Haber H, Charbonneau F. Comparative study of ACE inhibition, angiotensin II antagonism, and calcium channel blockade on flow-mediated vasodilation in patients with coronary disease (BANFF study). *J Am Coll Cardiol.* 2000;35(1):60-6.
219. Schiffrin EL, Touyz RM. Multiple actions of angiotensin II in hypertension: benefits of AT1 receptor blockade. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42(5):911-3.
220. Higashi Y, Chayama K. Renal endothelial dysfunction and hypertension. *J Diabetes Complications.* 2002;16(1):103-7.
221. Muller WA. Leukocyte-endothelial-cell interactions in leukocyte transmigration and the inflammatory response. *Trends Immunol.* 2003;24(6):327-34.
222. Endemann DH, Schiffrin EL. Endothelial dysfunction. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15(8):1983-92.
223. Royo T, Martinez-Gonzalez J, Vilahur G, Badimon L. Differential intracellular trafficking of von Willebrand factor (vWF) and vWF propeptide in porcine endothelial cells lacking Weibel-Palade bodies and in human endothelial cells. *Atherosclerosis.* 2003;167(1):55-63.
224. Campbell WB, Gauthier KM. What is new in endothelium-derived hyperpolarizing factors? *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2002;11(2):177-83.
225. Moncada S, Higgs A. The L-arginine-nitric oxide pathway. *N Engl J Med.* 1993;329(27):2002-12.
226. Lavallee M, Takamura M, Parent R, Thorin E. Crosstalk between endothelin and nitric oxide in the control of vascular tone. *Heart Fail Rev.* 2001;6(4):265-76.
227. Tiefenbacher CP. Tetrahydrobiopterin: a critical cofactor for eNOS and a strategy in the treatment of endothelial dysfunction? *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2001;280(6):H2484-8.
-

228. Landmesser U, Dikalov S, Price SR, McCann L, Fukai T, Holland SM, et al. Oxidation of tetrahydrobiopterin leads to uncoupling of endothelial cell nitric oxide synthase in hypertension. *J Clin Invest*. 2003;111(8):1201-9.
229. Mather K, Anderson TJ, Verma S. Insulin action in the vasculature: physiology and pathophysiology. *J Vasc Res*. 2001;38(5):415-22.
230. Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation*. 2001;104(3):365-72.
231. Griendling KK, FitzGerald GA. Oxidative stress and cardiovascular injury. Part I. basic mechanisms and in vivo monitoring of ROS. *Circulation*. 2003;108(16):1912-6.
232. Viridis A, Ghiadoni L, Cardinal H, Favilla S, Duranti P, Birindelli R, et al. Mechanisms responsible for endothelial dysfunction induced by fasting hyperhomocystinemia in normotensive subjects and patients with essential hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38(4):1106-15.
233. Tooke JE, Hannemann MM. Adverse endothelial function and the insulin resistance syndrome. *J Intern Med*. 2000;247(4):425-31.
234. Chettab K, Zibara K, Belaiba SR, McGregor JL. Acute hyperglycaemia induces changes in the transcription levels of 4 major genes in human endothelial cells: macroarrays-based expression analysis. *Thromb Haemost*. 2002;87(1):141-8.
235. Mann GE, Yudilevich DL, Sobrevia L. Regulation of amino acid and glucose transporters in endothelial and smooth muscle cells. *Physiol Rev*. 2003;83(1):183-252.
236. Zeiher AM, Schächinger V, Minners J. Long-term cigarette smoking impairs endothelium-dependent coronary arterial vasodilator function. *Circulation*. 1995;92(5):1094-100.
-

237. Monnink SH, Haelst PL, Boven AJ, Stroes ES, Tio RA, Plokker TW, et al. Endothelial dysfunction in patients with coronary artery disease: a comparison of three frequently reported tests. *J Investig Med*. 2002;50(1):19-24.
238. Landmesser U, Spiekermann S, Dikalov S, Tatge H, Wilke R, Kohler C, et al. Vascular oxidative stress and endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure: role of xanthine-oxidase and extracellular superoxide dismutase. *Circulation*. 2002;106(24):3073-8.
239. Perticone F, Ceravolo R, Candigliota M, Venture G, Iacopino S, Sinopoli F, et al. Obesity and body fat distribution induce endothelial dysfunction by oxidative stress: protective effect of vitamin C. *Diabetes*. 2001;50(1):159-65.
240. Yildiz A, Oflaz H, Pusuroglu H, Mercanoglu F, Genchallac H, Akkaya V, et al. Left ventricular hypertrophy and endothelial dysfunction in chronic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2003;41(3):616-23.
241. Panza JA, Casino PR, Kilcoyne CM, Quyyumi AA. Role of endothelium-derived nitric oxide in the abnormal endothelium-dependent vascular relaxation of patients with essential hypertension. *Circulation*. 1993;87(5):1468-74.
242. Calver A, Collier J, Moncada S, Vallance P. Effect of local intra-arterial NG-monomethyl-L-arginine in patients with hypertension: the nitric oxide dilator mechanism appears abnormal. *J Hypertens*. 1992;10(9):1025-31.
243. Panza JA, Casino PR, Badar DM, Quyyumi AA. Effect of increased availability of endothelium-derived nitric oxide precursor on endothelium-dependent vascular relaxation in normal subjects and in patients with essential hypertension. *Circulation*. 1993;87(5):1475-81.
-

244. Panza JA, Casino PR, Kilcoyne CM, Quyyumi AA. Impaired endothelium-dependent vasodilation in patients with essential hypertension: evidence that the abnormality is not at the muscarinic receptor level. *J Am Coll Cardiol.* 1994;23(7): 1610-6.
245. Panza JA, García CE, Kilcoyne CM, Quyyumi AA, Cannon RO 3rd. Impaired endothelium-dependent vasodilation in patients with essential hypertension: evidence that nitric oxide abnormality is not localized to a single signal transduction pathway. *Circulation.* 1995;91(6):1732-8.
246. Garcia CE, Kilcoyne CM, Cardillo C, Cannon RO 3rd, Quyyumi AA, Panza JA. Effect of copper-zinc superoxide dismutase on endothelium-dependent vasodilation in patients with essential hypertension. *Hypertension.* 1995;26(6 Pt 1):863-8.
247. Cardillo C, Kilcoyne CM, Cannon RO 3rd, Quyyumi AA, Panza JA. Xanthine oxidase inhibition with oxypurinol, improves endothelium vasodilator function in hypercholesterolemic but not in hypertensive patients. *Hypertension.* 1997;30(1 Pt 1):57-63.
248. Szmítko PE, Wang CH, Weisel RD, Almeida JR, Anderson TJ, Verma S. New markers of inflammation and endothelial cell activation. Part I. *Circulation.* 2003;108(16):1917-23.
249. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature.* 2002;420(6917):868-74.
250. Frank PG, Woodman SE, Park DS, Lisanti MP. Caveolin, caveolae, and endothelial cell function. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003;23(7):1161-8.
251. Szmítko PE, Fedak PW, Weisel RD, Stewart DJ, Kutryk MJ, Verma S. Endothelial progenitor cells: new hope for a broken heart. *Circulation.* 2003;107(24):3093-100.
-

252. Anderson TJ. Assessment and treatment of endothelial dysfunction in humans. *J Am Coll Cardiol.* 1999;34(3):631-8.
253. Farouque HM, Meredith IT. The assessment of endothelial function in humans. *Coron Artery Dis.* 2001;12(6):445-54.
254. Sorensen KE, Celermajer DS, Spiegelhalter DJ, Georgakopoulos D, Robinson J, Thomas O, et al. Non-invasive measurement of human endothelium dependent arterial responses: accuracy and reproducibility. *Br Heart J.* 1995;74(3):247-53.
255. Mather KJ, Verma S, Anderson TJ. Improved endothelial function with metformin in type 2 diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37(5):1344-50.
256. Chin-Dusting JP, Cameron JD, Dart AM, Jennings GL. Human forearm venous occlusion plethysmography: methodology, presentation and analysis. *Clin Sci (Lond).* 1999;96(5):439-40.
257. Lee AF, Dick JB, Bonnar CE, Struthers AD. Lisinopril improves arterial function in hyperlipidaemia. *Clin Sci (Lond).* 96(5):441-8.
258. Benjamin N, Calver A, Collier J, Robinson B, Vallance P, Webb D. Measuring forearm blood flow and interpreting the responses to drugs and mediators. *Hypertension.* 1995;25(5):918-23.
259. Stroes E, Kastelein J, Cosentino F, Erkelens W, Wever R, Koomans H, et al. Tetrahydrobiopterin restores endothelial function in hypercholesterolemia. *J Clin Invest.* 1997;99(1):41-6.
260. Pickkers P, Dormans TP, Russel FG, Hughes AD, Thien T, Schaper N, et al. Direct vascular effects of furosemide in humans. *Circulation.* 1997;96(6):1847-52.
-

261. Gokce N, Keaney JF Jr, Hunter LM, Watkins MT, Nedeljkovic ZS, Menzoian JO, et al. Predictive value of noninvasively determined endothelial dysfunction for long-term cardiovascular events in patients with peripheral vascular disease. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41(10):1769-75.
262. Hirooka Y, Imaizumi T, Tagawa T, Shiramoto M, Endo T, Ando S, et al. Effects of L-arginine on impaired acetylcholine-induced and ischemic vasodilation of the forearm in patients with heart failure. *Circulation.* 1994;90(2):658-68.
263. Casino PR, Kilcoyne CM, Quyyumi AA, Hoeg JM, Panza, JA. The role of nitric oxide in endothelium-dependent vasodilation of hypercholesterolemic patients. *Circulation.* 1993;88(6):2541-7.
264. Heitzer T, Yla-Herttuala S, Luoma J, Kurz S, Munzel T, Just H, et al. Cigarette smoking potentiates endothelial dysfunction of forearm resistance vessels in patients with hypercholesterolemia: role of oxidized LDL. *Circulation.* 1996;93(7):1346-53.
265. Perticone F, Ceravolo R, Maio R, Cloro C, Candigliota M, Scozzafava A, et al. Effects of atorvastatin and vitamin C on endothelial function of hypercholesterolemic patients. *Atherosclerosis.* 2000;152(2):511-8.
266. Kawano H, Motoyama T, Hirai N, Kugiyama K, Yasue H, Ogawa H. Endothelial dysfunction in hypercholesterolemia is improved by L-arginine administration: possible role of oxidative stress. *Atherosclerosis.* 2002;161(2):375-80.
267. Engler MM, Engler MB, Malloy MJ, Chiu EY, Schloetter MC, Paul SM, et al. Antioxidant vitamins C and E improve endothelial function in children with hyperlipidemia: Endothelial Assessment of Risk from Lipids in Youth (EARLY) Trial. *Circulation.* 2003;108(9):1059-63.
-

268. Raitakari M, Ilvonen T, Ahotupa M, Lehtimaki T, Harmoinen A, Suominen P, et al. Weight reduction with very-low-caloric diet and endothelial function in overweight adults: role of plasma glucose. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004;24(1):124-8.
269. Green DJ, Walsh JH, Maiorana A, Best MJ, Taylor RR, O'Driscoll JG. Exercise-induced improvement in endothelial dysfunction is not mediated by changes in CV risk factors: pooled analysis of diverse patient populations. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2003;285(6):H2679-87.
270. Hakim AA, Petrovitch H, Burchfiel CM, Ross GW, Rodriguez BL, White LR, et al. Effects of walking on mortality among nonsmoking retired men. *N Engl J Med.* 1998;338(2):94-9.
271. Bijnen FCH, Caspersen CJ, Feskens EJM, Saris WHM, Mosterd WL, Kromhout D. Physical activity and 10-year mortality from cardiovascular diseases and all causes: The Zutphen Elderly Study. *Arch Intern Med.* 1998;158(14):1499-505.
272. Schuit AJ, Schouten EG, Klufft C, Maat M, Menheere PP, Kok FJ. Effect of strenuous exercise on fibrinogen and fibrinolysis in healthy elderly men and women. *Thromb Haemost.* 1997;78(2):845-51.
273. Charo S, Gokce N, Vita JA. Endothelial dysfunction and coronary risk reduction. *J Cardiopulm Rehabil.* 1998;18(1):60-7.
274. Hambrecht R, Wolf A, Gielen S, Linke A, Hofer J, Erbs S, et al. Effect of exercise on coronary endothelial function in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2000;342(7):454-60.
275. Ferguson DW. Regular aerobic exercise augments endothelium-dependent vascular relaxation in normotensive and hypertensive subjects: role of endothelium-derived nitric oxide. *Circulation.* 2000;102(18):E119-20.
-

276. DeSouza CA, Shapiro LF, Clevenger CM, Dinunno FA, Monahan KD, Tanaka H, et al. Regular aerobic exercise prevents and restores, age-related declines in endothelium-dependent vasodilation in healthy men. *Circulation*. 2000;102(12):1351-7.
277. Chang HJ, Chung J, Choi SY, Yoon MH, Hwang GS, Shin JH, et al. Endothelial dysfunction in patients with exaggerated blood pressure response during treadmill test. *Clin Cardiol*. 2004;27(7):421-5.
278. Stewart KJ, Sung J, Silber HA, Fleg JL, Kelemen MD, Turner KL, et al. Exaggerated exercise blood pressure is related to impaired endothelial vasodilator function. *Am J Hypertens*. 2004;17(4):314-20.
279. Bolad I, Delafontaine P. Endothelial dysfunction: its role in hypertensive coronary disease. *Curr Opin Cardiol*. 2005;20(4):270-4.
280. Cardillo C, Kilcoyne CM, Waclawiw M, Cannon RO 3rd, Panza JA. Role of endothelin in the increased vascular tone of patients with essential hypertension. *Hypertension*. 1999;33(2):753-8.
281. Schiffrin EL. Endothelin and endothelin antagonists in hypertension. *J Hypertens*. 1998;16(12 Pt 2):1891-5.
282. Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L, Sudano I, Notari M, Salvetti A. Vasoconstriction to endogenous endothelin-1 is increased in the peripheral circulation of patients with essential hypertension. *Circulation*. 1999;100(16):1680-3.
283. Maeda S, Miyauchi T, Kakiyama T, Sugawara J, Iemitsu M, Irukayama-Tomobe Y, et al. Effects of exercise training of 8 weeks and detraining on plasma levels of endothelium-derived factors, endothelin-1 and nitric oxide, in healthy young humans. *Life Sci*. 2001;69(9):1005-16.
-

284. Jones AW, Rubin LJ, Magliola L. Endothelin-1 sensitivity of porcine coronary arteries is reduced by exercise training and is gender dependent. *J Appl Physiol.* 1999;87(3):1172-7.
285. Chen HI, Li HT, Chen CC. Physical conditioning decreases norepinephrine-induced vasoconstriction in rabbits: possible roles of norepinephrine-evoked endothelium-derived relaxing factor. *Circulation.* 1994;90(2):970-5.
286. Spier SA, Laughlin MH, Delp MD. Effects of acute and chronic exercise on vasoconstrictor responsiveness of rat abdominal aorta. *J Appl Physiol.* 1999;87(5):1752-7.
287. Delp MD, Laughlin MH. Time course of enhanced endothelium-mediated dilation in aorta of trained rats. *Med Sci Sports Exerc.* 1997;29(11):1454-61.
288. Yen MH, Yang JH, Sheu JR, Lee YM, Ding YA. Chronic exercise enhances endothelium-mediated dilation in spontaneously hypertensive rats. *Life Sci.* 1995;57(24):2205-13.
289. Hagg U, Andersson I, Naylor AS, Gronros J, Jonsdottir IH, Bergstrom G, et al. Voluntary physical exercise-induced vascular effects in spontaneously hypertensive rats. *Clin Sci (Lond).* 2004;107(6):571-81.
290. Husain K. Physical conditioning modulates rat cardiac vascular endothelial growth factor gene expression in nitric oxide-deficient hypertension. *Biochem Biophys Res Commun.* 2004;320(4):1169-74.
291. Kingwell BA, Tran B, Cameron JD, Jennings GL, Dart AM. Enhanced vasodilation to acetylcholine in athletes is associated with lower plasma cholesterol. *Am J Physiol.* 1996;270(6 Pt 2):H2008-13.
-

292. Higashi Y, Sasaki S, Kurisu S, Yoshimizu A, Sasaki N, Matsuura H, et al. Regular aerobic exercise augments endothelium dependent vascular relaxation in normotensive as well as hypertensive subjects: role of endothelium derived nitric oxide. *Circulation*. 1999;100(11):1194-202.
293. Kingwell BA, Sherrard B, Jennings GL, Dart AM. Four weeks of cycle training increases basal production of nitric oxide from the forearm. *Am J Physiol*. 1997;272(3 Pt 2):H1070-7.
294. Hambrecht R, Fiehn E, Weigl C, Gielen S, Hamann C, Kaiser R, et al. Regular physical exercise corrects endothelial dysfunction and improves exercise capacity in patients with chronic heart failure. *Circulation*. 1998;98(24):2709-15.
295. Higashi Y, Sasaki S, Sasaki N, Nakagawa K, Ueda T, Yoshimizu A, et al. Daily aerobic exercise improves reactive hyperemia in patients with essential hypertension. *Hypertension*. 1999;33(1 Pt 1):591-7.
296. Roberts CK, Barnard RJ, Jasman A, Balon TW. Acute exercise increases nitric oxide synthase activity in skeletal muscle. *Am J Physiol*. 1999;277(2 Pt 1):E390-4.
297. Radegran G, Saltin B. Nitric oxide in the regulation of vasomotor tone in human skeletal muscle. *Am J Physiol*. 1999;276(6 Pt 2):H1951-60.
298. Okubo T, Suto N, Kudo S, Hanada H, Mikuniya A, Okumura K. A study on the effects of endogenous nitric oxide on coronary blood flow, myocardial oxygen extraction and cardiac contractility. *Fundam Clin Pharmacol*. 1999;13(1):34-42.
299. Gaenzer H, Sturm W, Neumayr G, Kirchmair R, Ebenbichler C, Ritsch A, et al. Pronounced postprandial lipemia impairs endothelium-dependent dilation of the brachial artery in men. *Cardiovasc Res*. 2001;52(3):509-16.
-

300. Chandruangphen P, Collins P. Exercise-induced suppression of postprandial lipemia: a possible mechanism of endothelial protection? *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002;22(7):1239.
 301. Kugiyama K, Kerns SA, Morrisett JD, Roberts R, Henry PD. Impairment of endothelium-dependent arterial relaxation by lysolecithin in modified low density lipoproteins. *Nature.* 1990;334(6262):160-2.
 302. Chin JH, Azhar S, Hoffman BB. Inactivation of endothelial-derived relaxing factor by oxidized lipoproteins. *J Clin Invest.* 1992;89(1):10-8.
 303. Kimura T, Yokoyama T, Matsumura Y, Yoshiike N, Date C, Maramatsu M, et al. NOS3 genotype-dependent correlation between blood pressure and physical activity. *Hypertension.* 2003;41(2):355-60.
 304. Arnett DK. Arterial stiffness and hypertension. In: 2nd Virtual Congress of Cardiology [online]. Argentine Federation of Cardiology; 1999-2001. [cited 2006 Oct 26]. Available from: <http://www.fac.org.ar/scvc/llave/hbp/arnetti.htm>.
 305. Mackenzie IS, Wilkinson IB, Cockcroft JR. Assessment of arterial stiffness in clinical practice. *QJM.* 2002;95(2):67-74.
 306. Level C, Lasseur C, Delmas Y, Cazin MC, Vendrely B, Chauveau P, et al. Determinants of arterial compliance in patients treated by hemodialysis. *Clin Nephrol.* 2001;56(6):435-44.
 307. Kingwell BA. Large artery stiffness: implications for exercise capacity and cardiovascular risk. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2002;29(3):214-7.
 308. Ramsey MW, Goodfellow J, Jones CJ, Luddington LA, Lewis MJ, Henderson AH. Endothelial control of arterial distensibility is impaired in chronic heart failure. *Circulation.* 1995;92(11):3212-9.
-

309. Benetos A, Safar M, Rudnichi A, Smulyan H, Richard JL, Ducimetieere P, et al. Pulse pressure: a predictor of long-term cardiovascular mortality in a French male population. *Hypertension*. 1997;30(6):1410-5.
310. Nagao M, Murase K, Saeki H, Mochizuki T, Sugata S, Ikezoe J. Pulsating renal blood flow distribution measured using power Doppler ultrasound: correlation with hypertension. *Hypertens Res*. 2002;25(5):697-702.
311. Duprez DA, De Buyzere ML, De Baker TL, Van de Veire N, Clement DL, Cohn JN, et al. Relationships between arterial elasticity indices and carotid artery intima-media thickness. *Am J Hypertens*. 2000;13(11):1226-32.
312. Safar ME, Frohlich ED. The arterial system in hypertension: a prospective view. *Hypertension*. 1995;26(1):10-4.
313. Stella ML, Failla M, Mangoni AA, Carugo S, Giannattasio C, Mircoli AA, Ferrari AU, Mancia G. Effects of isolated systolic hypertension and essential hypertension on large and middle-sized artery compliance. *Blood Press*. 1998;7(2):96-102.
314. Beltran A, McVeigh G, Morgan D, Glasser SP, Neutel JM, Weber M, et al. Arterial compliance abnormalities in isolated systolic hypertension. *Am J Hypertens*. 2001;14(10):1007-11.
315. Wilson AM, O'Neal D, Nelson CL, Prior DL, Best JD, Jenkins AJ. Comparison of arterial assessments in low and high vascular disease risk groups. *Am J Hypertens*. 2004;17(4):285-91.
316. Parvathaneni L, Harp J, Zelinger A, Silver MA. Relation between brachial artery reactivity and noninvasive large and small arterial compliance in healthy volunteers. *Am J Cardiol*. 2002;89(7):894-5.
-

317. Dart AM, Kingwell BA. Pulse pressure: a review of mechanisms and clinical relevance. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37(4):975-84.
318. Benetos A, Rudnichi A, Safar M, Guize L. Pulse pressure and cardiovascular mortality in normotensive and hypertensive subjects. *Hypertension.* 1998;32(3):560-4.
319. Franklin SS, Khan SA, Wong ND, Larson MG, Levy D. Is pulse pressure useful in predicting risk for coronary heart disease?: The Framingham heart study. *Circulation.* 1999;100(4):354-60.
320. Gasowski J, Fagard RH, Staessen JA, Grodzickit T, Pocock S, Boutitie F, et al. Pulsatile blood pressure component as predictor of mortality in hypertension: a meta-analysis of clinical trial control groups. *J Hypertens.* 2002;20(1):145-51.
321. Pujia A, Ceravolo R, Gorgone G, Venture G, Emanuele V, Montalcini T, et al. Proposal of a cut-off value to identify by non- invasive ultrasound measurement patients with endothelial dysfunction [Monograph on the Internet]. [cited 2006 Oct 26]. Available from: www.vittorioemanuele.net/lavori/sito_pub/lavori_download/artl.pdf.
322. Anderson TJ, Uehata A, Gerhard MD, Meredith IT, Knal S, Dolagrange D, et al. Close relation of endothelial function in the human coronary and peripheral circulations. *J Am Coll Cardiol.* 1995;26(5):1235-41
323. Wilkinson IB, Qasem A, McEniery CM, Webb DJ, Avolio AP, Cockcroft JR. Nitric oxide regulates local arterial distensibility in vivo. *Circulation.* 2002;105(2):213-7.
324. Safar ME, London GM. Therapeutic studies and arterial stiffness in hypertension. *J Hypertens.* 2000;18(11):1527-35.
-

325. O'Rourke MF, Gallagher DE. Pulse wave analysis. *J Hypertens Suppl.* 1996;14(5):S147-57.
326. Wilkinson IB, Hall IR, MacCallum H, Mackenzie IS, McEniery CM, Arend BJ, et al. Pulse-wave analysis clinical evaluation of a noninvasive, widely applicable method for assessing endothelial function. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002;22(1):147-52.
327. Prisant LM, Pasi M, Jupin D, Prisant ME. Assessment of repeatability and correlates of arterial compliance. *Blood Press Monit.* 2002;7(4):231-5.
328. Huonker M, Halle M, Keul J. Structural and functional adaptations of the cardiovascular system by training. *Int J Sports Med.* 1996;17 Suppl 3:S164-72.
329. Dinunno FA, Tanaka H, Monahan KD, Clevenger CM, Eskurza I, DeSouza CA, et al. Regular endurance exercise induces expansive arterial remodeling in the trained limbs of healthy men. *J Physiol.* 2001;534(1):287-95.
330. Vaitkevicius PV, Fleg JL, Engel JH, O'Connor FC, Wright JG, Lakatta LE, et al. Effects of age and aerobic capacity on arterial stiffness in healthy adults. *Circulation.* 1993;88(4 Pt 1):1456-62.
331. Tanaka H, DeSouza CA, Seals DR. Absence of age-related increase in central arterial stiffness in physically active women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1998;18(1):127-32.
332. Tanaka H, Dinunno FA, Monahan KD, Clevenger CM, DeSouza CA, Seals DR. Aging, habitual exercise, and dynamic arterial compliance. *Circulation.* 2000;102(11):1270-5.
333. Gates PE, Tanaka H, Graves J, Seals DR. Left ventricular structure and diastolic function with human ageing: relation to habitual exercise and arterial stiffness. *Eur Heart J.* 2003;24(24):2213-20.
-

334. Seals DR. Habitual exercise and the age-associated decline in large artery compliance. *Exerc Sport Sci Rev.* 2003;31(2):68-72.
335. Terenzi TJ. An alteration in arterial compliance associated with elevated aerobic fitness. *J Manipulative Physiol Ther.* 2000;23(1):27-31.
336. Moreau KL, Donato AJ, Seals DR, DeSouza CA, Tanaka H. Regular exercise, hormone replacement therapy and the age-related decline in carotid arterial compliance in healthy women. *Cardiovasc Res.* 2003;57(3):861-8.
337. Ferrier KE, Waddell TK, Gatzka CD, Cameron JD, Dart AM, Kingwell BA. Aerobic exercise training does not modify large-artery compliance in isolated systolic hypertension. *Hypertension.* 2001;38(2):222-6.
338. Tonkin A, Wing L. Management of isolated systolic hypertension. *Drugs.* 1996;51(5):738-49.
339. The Joint National Committee on Prevention D, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure and the National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The sixth report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med.* 1997;157(21):2413-46.
340. Rosner BA. *Fundamentals of biostatistics.* 4th ed. Belmont: Duxbury; 1995.
341. Katzmarzyk PT, Leon AS, Wilmore JH, Skinner JS, Rao DC, Rankinen T, et al. Targeting the metabolic syndrome with exercise: evidence from the HERITAGE Family Study. *Med Sci Sports Exerc.* 2003;35(10):1703-9.
342. Pedersen BK, Saltin B. Evidence for prescribing exercise as therapy in chronic disease. *Scand J Med Sci Sports.* 2006;16 Suppl 1:3-63.
-

343. Thompson PD, Buchner D, Pina IL, Balady GJ, Williams MA, Marcus BH, et al. Exercise and physical activity in the prevention and treatment of atherosclerotic cardiovascular disease: a statement from the Council on Clinical Cardiology. *Circulation*. 2003;107(24):3109-16.
344. Ponjee GA, Janssen EM, Hermans J, Wersch JW. Regular physical activity and changes in risk factors for coronary heart disease: a nine months prospective study. *Eur J Clin Chem Clin Biochem*. 1996;34(6):477-83.
345. Takeshima N, Tanaka K, Kobayashi F, Watanabe T, Kato T. Effects of aerobic exercise conditioning at intensities corresponding to lactate threshold in the elderly. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*. 1993;67(2):138-43.
346. Huang G, Gibson CA, Tran ZV, Osness WH. Controlled endurance exercise training and VO₂max changes in older adults: a meta-analysis. *Prev Cardiol*. 2005;8(4):217-25.
347. Boule NG, Kenny GP, Haddad E, Wells GA, Sigal RJ. Meta-analysis of the effect of structured exercise training on cardiorespiratory fitness in Type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia*. 2003;46(8):1071-81.
348. Evans EM, Racette SB, Peterson LR, Villareal DT, Greiwe JS, Holloszy JO. Aerobic power and insulin action improve in response to endurance exercise training in healthy 77-87 yr olds. *J Appl Physiol*. 2005;98(1):40-5.
349. Dumortier M, Brandou F, Perez-Martin A, Fedou C, Mercier J, Brun JF. Low intensity endurance exercise targeted for lipid oxidation improves body composition and insulin sensitivity in patients with the metabolic syndrome. *Diabetes Metab*. 2003;29(5):509-18.
-

350. O'Donovan G, Owen A, Bird SR, Kearney EM, Nevill AM, Jones DW, et al. Changes in cardiorespiratory fitness and coronary heart disease risk factors following 24 wk of moderate- or high-intensity exercise of equal energy cost. *J Appl Physiol*. 2005;98(5):1619-25.
351. Hagberg JM, Ferrell RE, Dengel DR, Wilund KR. Exercise training-induced blood pressure and plasma lipid improvements in hypertensives may be genotype dependent. *Hypertension*. 1999;34(1):18-23.
352. Bouchard C, An P, Rice T, Skinner JS, Wilmore JH, Gagnon J, et al. Familial aggregation of VO₂max response to exercise training: results from the HERITAGE Family Study. *J Appl Physiol*. 1999;87(3):1003-8.
353. Spence JD, Barnett PA, Linden W, Ramsden V, Taenzer P. Lifestyle modifications to prevent and control hypertension. 7. Recommendations on stress management. Canadian Hypertension Society, Canadian Coalition for High Blood Pressure Prevention and Control, Laboratory Centre for Disease Control at Health Canada, Heart and Stroke Foundation of Canada. *CMAJ*. 1999;160(9 Suppl):S46-50.
354. O'Brien E, Mee F, Atkins N. An accurate automated device for home blood pressure measurement at last! The Omron HEM-705CP. *J Hypertens*. 1994;12:1317-8.
355. Pickering TG, Schwartz JE, James GD. Ambulatory blood pressure monitoring for evaluating the relationships between lifestyle, hypertension and cardiovascular risk. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 1995;22(3):226-31.
356. McGrath BP, National Blood Pressure Advisory Committee of the National Heart Foundation of Australion. Ambulatory blood pressure monitoring. *Med J Aust*. 2002;176(12):588-92.
-

357. Marchiando RJ, Elston MP. Automated ambulatory blood, pressure monitoring: clinical utility in the family practice setting. *Am Fam Physician*. 2003;67(11):2343-50.
358. Canadian Hypertension Education Program. 2005 Canadian Hypertension Education Program recommendations: what are the new messages? *Perspectives Cardiol* [serial on the internet]. 2005 Jun [cited 2006 Oct 19]; 21(6): [about 7 p.] Available from: www.stacommunications.com/journals/cardiology/2005/Jane/PDFs/032.pdf.
359. Lansang MC, Williams GH, Carroll JS. Correlation between the glucose clamp technique and the homeostasis model assessment in hypertension. *Am J Hypertens*. 2001;14(1):51-3.
360. Ikeda Y, Suehiro T, Nakamura T, Kumon Y, Hashimoto K. Clinical significance of the insulin resistance index as assessed by homeostasis model assessment. *Endocr J*. 2001;48(1):81-6.
361. Katsuki A, Sumida Y, Gabazza EC, Murashima S, Furuta M, Araki-Sasaki R, et al. Homeostasis model assessment is a reliable indicator of insulin resistance during follow-up of patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2001;24(2):362-5.
362. Bonora E, Targher G, Alberiche M, Bonadonna RC, Saggiani F, Zenere MB, et al. Homeostasis model assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity: studies in subjects with various degrees of glucose tolerance and insulin sensitivity. *Diabetes Care*. 2000;23(1):57-63.
-

363. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28(7):412-9.
364. Schutz Y. The basis of direct and indirect calorimetry and their potentials. *Diabetes Metab Rev*. 1995;11(4):383-408.
365. Silva PRS, Romano A, Yazbek Junior P, Cordeiro JR, Battistella LR. Ergoespirometria computadorizada ou calorimetria indireta: um método não invasivo de crescente valorização na avaliação cardiorrespiratória ao exercício. *Rev Bras Med Esporte*. 1998;4(5):147-58.
366. Engelke KA, Halliwill JR, Proctor DN, Dietz NM, Joyner MJ. Contribution of nitric oxide and prostaglandins to reactive hyperemia in human forearm. *J Appl Physiol*. 1996;81(4):1807-13
367. Higashi Y, Sasaki S, Nakagawa K, Matsuura H, Kajiyama G, Oshima T. A noninvasive measurement of reactive hyperemia that can be used to assess resistance artery endothelial function in humans. *Am J Cardiol*. 2001;87(1):121-5.
368. Dakak N, Husain S, Mulcahy D, Andrews NP, Panza JA, Waclawiw M, et al. Contribution of nitric oxide to reactive hyperemia. impact of endothelial dysfunction. *Hypertension*. 1998;32(1):9-15.
369. Redondo B. Iso stretching: a ginástica da coluna. Piracicaba: Chiron; 2001.
370. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Consenso Nacional de ergometria. *Arq Bras Cardiol*. 1995;65(2):189-211.
371. Fagard RH. Physical activity in the prevention and treatment of hypertension in the obese. *Med Sci Sports Exerc*. 1999;31(11Suppl):S624-30.
-

372. Cooper AR, Moore LA, McKenna J, Riddoch CJ. What is the magnitude of blood pressure response to a programme of moderate intensity exercise? Randomised controlled trial among sedentary adults with unmedicated hypertension. *Br J Gen Pract.* 2000;50(461):958-62.
373. Kiyonaga A, Arakawa K, Tanaka H, Shindo M. Blood pressure and hormonal responses to aerobic exercise. *Hypertension.* 1985;7(1):125-31.
374. Zhang B, Sakai T, Miura S, Kiyonaga A, Tanaka H, Shindo M, et al. Association of angiotensin-converting-enzyme gene polymorphism with the depressor response to mild exercise therapy in patients with mild to moderate essential hypertension. *Clin Genet.* 2002;62(4):328-33.
375. Fellmann N. Hormonal and plasma volume alterations following endurance exercise: a brief review. *Sports Med.* 1992;13(1):37-49.
376. Convertino VA. Blood volume: its adaptation to endurance training. *Med Sci Sports Exerc.* 1991;23(12):1338-48.
377. Iwane M, Arita M, Tomimoto S, Satani O, Matsumoto M, Miyashita K, et al. Hypertens Walking 10,000 steps/day or more reduces blood pressure and sympathetic nerve activity in mild essential hypertension. *Hypertens Res.* 2000;23(6):573-80.
378. Masuo K, Mikami H, Ogihara T, Tuck M. Differences in mechanisms between weight loss-sensitive and -resistant blood pressure reduction in obese subjects. *Hypertens Res.* 2001;24(4):371-6.
379. Duncan JJ, Farr JE, Upton SJ, Hagan RD, Oglesby ME, Blair SN. The effects of aerobic exercise on plasma catecholamines and blood pressure in patients with mild essential hypertension. *JAMA.* 1985;254(18):2609-13.
-

380. Franks PW, Bhattacharyya S, Luan J, Montague C, Brennand J, Challis B, et al. Association between physical activity and blood pressure is modified by variants in the G-protein coupled receptor 10. *Hypertension*. 2004;43(2):224-8.
381. Grassi G, Bolla G, Seravalle G, Turri C, Lanfranchi A, Mancia G. Comparison between reproducibility and sensitivity of muscle sympathetic nerve traffic and plasma noradrenaline in man. *Clin Sci (Lond)*. 1997;92(3):285-9.
382. Ferrannini E, Buzzigoli G, Bonadonna R, Giorico MA, Oleggini M, Graziadei L, et al. Insulin resistance in essential hypertension. *N Engl J Med*. 1987;317(6):350-7.
383. Meredith IT, Currie KE, Anderson TJ, Roddy MA, Ganz P, Creager MA. Postischemic vasodilation in human forearm is dependent on endothelium-derived nitric oxide. *Am J Physiol*. 1996;270(4 Pt 2):H1435-40.
384. Lewis TV, Dart AM, Chin-Dusting JP, Kingwell BA. Exercise training increases basal nitric oxide production from the forearm in hypercholesterolemic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999;19(11):2782-7.
385. Kenney WL, Kamon E, Buskirk ER. Effect of mild essential hypertension on control of forearm blood flow during exercise in the heat. *J Appl Physiol*. 1984;56(4):930-5.
386. Moriguchi J, Itoh H, Harada S, Takeda K, Hatta T, Nakata T, et al. Low frequency regular exercise improves flow-mediated dilatation of subjects with mild hypertension. *Hypertens Res*. 2005;28(4):315-21.
387. Ritchie SA, Ewart MA, Perry CG, Connell JM, Salt IP. The role of insulin and the adipocytokines in regulation of vascular endothelial function. *Clin Sci (Lond)*. 2004;107(6):519-32.
-

388. Balon TW. Role of nitric oxide in contraction induced glucose transport. *Adv Exp Med Biol.* 1998;441:87-95.
389. Schmitz KH, Arnett DK, Bank A, Liao D, Evans GW, Evenson KR, et al. Arterial distensibility and physical activity in the ARIC study. *Med Sci Sports Exerc.* 2001;33(12):2065-71.
390. Greenfield JR, Samaras K, Campbell LV, Jenkins AB, Kelly PJ, Spector TD, et al. Physical activity reduces genetic susceptibility to increased central systolic pressure augmentation: a study of female twins. *J Am Coll Cardiol.* 2003; 16;42(2):264-70.
-

9. Apêndice

Tabela A. Valores iniciais e finais de VO₂max (consumo máximo de oxigênio)

	Média	SD	Min	Max	Mediana	DAM
VO ₂ max inicial, Aero	24,8	6,4	14,3	42,2	23,2	4,2
VO ₂ max inicial, Ctl	23,4	5,3	16,3	36,6	22,4	3,8
VO ₂ max final, Aero	26,7	6,9	15,1	46,9	26,0 ¹	5,0
VO ₂ max final, Ctl	23,2	5,9	17,2	33,4	21,4	3,6

VO₂max (ml. Kg⁻¹. min⁻¹); ¹p<0,0001: VO₂max Aero final vs inicial; SD: Desvio padrão; DAM: Desvio absoluto da mediana.

Tabela B. Valores iniciais e finais do índice de massa corpórea (IMC)

	Média	SD	Min	Max	Mediana	DAM
IMC inicial, Aero	30,0	4,4	21,8	42,2	29,2	2,7
IMC inicial, Ctl	29,6	4,5	20,5	40,7	30,7	2,8
IMC final, Aero	29,5	4,4	22,1	43,5	29,0 ¹	3,1
IMC final, Ctl	29,3	4,7	20,2	41,9	29,9 ²	2,7

Valores de IMC em Kg/m²; ¹p=0,001 grupo Aero final vs inicial; ²p=0,03: grupo Ctl final vs inicial; IMC: índice de massa corpórea em Kg/m²; SD: Desvio padrão; DAM: Desvio absoluto da mediana.

Tabela C. Valores iniciais e finais do clearance da creatinina e excreção de sódio urinário de 24 horas

	Média	SD	Min	Max	Mediana	DAM
Clearance creatinina inicial, Aero	116	33	45	241	114	19
Clearance creatinina inicial, Ctl	117	30	80	238	114	9
Clearance creatinina final, Aero	129	40	48	238	116 ¹	19
Clearance creatinina final, Ctl	117	25	81	184	112	13
NaUr inicial, Aero	213,9	105,3	14,1	459,0	180,0	74,0
NaUr inicial, Ctl	234,4	121,5	108,0	552,0	189,0	49,0
NaUr final, Aero	224,9	91,3	100,0	437,0	205,5	55,0
NaUr final, Ctl	182,2	71,0	103,0	354,0	159,5	39,0

NaUr: excreção de sódio urinário em mEq/volume enviado; ¹p=0,008: clearance da creatinina grupo Aero final vs inicial; em ml/min; SD: desvio padrão; DAM: desvio absoluto da mediana.

Tabela D. Valores plasmáticos iniciais e finais de ácido úrico, potássio e glicose

	Média	SD	Min	Max	Mediana	DAM
Ácido úrico inicial, Aero	5,9	1,7	2,4	10,0	6,1	1,1
Ácido úrico inicial, Ctl	4,3	2,0	0,6	8,4	3,9*	1,1
Ácido úrico final, Aero	5,5	1,8	2,1	9,1	5,2	1,4
Ácido úrico final, Ctl	4,3	1,6	2,3	8,6	3,9	1,0
Potássio inicial, Aero	4,4	0,4	3,1	5,1	4,4	0,3
Potássio inicial, Ctl	4,5	0,5	3,4	5,2	4,6	0,3
Potássio final, Aero	4,5	0,5	3,1	5,1	4,5	0,3
Potássio final, Ctl	4,5	0,4	4,1	5,2	4,4	0,3
Glicose inicial, Aero	97,2	11,6	72,0	136,0	96,3	6,3
Glicose inicial, Ctl	98,2	13,6	83,0	143,1	94,3	7,4
Glicose final, Aero	93,4	9,1	66,0	115,1	94,0 ¹	6,0
Glicose final, Ctl	97,6	15,3	75,9	143,2	95,2	6,1

Valores em mg/dl; *p=0,006: ácido úrico inicial grupo Ctl vs Aero; ¹ p=0,023: Glicose grupo Aero inicial vs final; SD: desvio padrão; DAM: desvio absoluto da mediana.

Tabela E. Valores dos lipídeos nos períodos inicial e ao final dos protocolos

	Média	SD	Min	Max	Mediana	DAM
Colesterol inicial, Aero	226,8	43,7	116,0	318,0	231,0	37,0
Colesterol inicial, Ctl	233,5	44,2	164,0	321,0	222,0	24,0
Colesterol final, Aero	208,4	43,6	110,0	309,0	211,0 ¹	27,0
Colesterol final, Ctl	222,3	38,9	158,0	328,0	218,5 ²	27,5
HDL inicial, Aero	47,9	10,2	30,0	73,0	49,0	6,0
HDL inicial, Ctl	54,0	13,7	27,0	82,0	55,5*	10,5
HDL final, Aero	49,2	11,7	30,0	89,0	48,5	7,5
HDL final, Ctl	50,6	13,5	24,0	85,0	52,0	7,0
LDL inicial, Aero	146,6	38,4	53,8	228,0	144,2	25,2
LDL inicial, Ctl	146,4	41,2	86,4	234,8	138,3	29,1
LDL final, Aero	130,1	39,2	59,6	237,0	123,8 ³	26,0
LDL final, Ctl	142,7	33,8	94,0	247,8	137,5	25,6
Triglicérides inicial, Aero	161,1	72,6	40,0	309,0	149,0	38,0
Triglicérides inicial, Ctl	165,6	73,7	58,0	351,0	157,5	47,5
Triglicérides final, Aero	145,6	87,1	42,0	540,0	125,0	32,5
Triglicérides final, Ctl	145,1	60,8	42,0	302,0	149,5	47,5

Valores em mg/dl; *p=0,0508: HDL inicial, Ctl vs Aero; ¹ p=0,0025: Colesterol Aero final vs inicial; ² p=0,0498: Colesterol Ctl final vs inicial; ³ p=0,0041: LDL Aero final vs inicial; SD: desvio padrão; DAM: desvio absoluto da mediana.

Tabela F. Valores da pressão arterial clínica sistólica (PAS) e diastólica (PAD) dos pacientes hipertensos em diferentes momentos(M): M1(média basal pré-randomização), M2 (média da 1ª semana de treinamento) e M3 (média da semana final do protocolo)

	Média	SD	Min	Max	Mediana	DAM
PAS M1, Aero	156,0	14,4	130,5	194,0	153,0	10,0
PAS M1, Ctl	156,4	15,8	139,5	194,0	150,0	5,3
PAS M2, Aero	138,5	14,7	111,6	170,8	135,4*	9,4
PAS M2 Ctl	133,7	12,0	103,2	161,0	132,5*	6,6
PAS M3, Aero	133,8	13,1	108,0	176,0	133,4 ^{1B}	9,0
PAS M3, Ctl	131,0	13,1	98,8	156,4	129,0 ¹	6,6
PAD M1, Aero	94,5	9,0	76,0	114,0	94,0	6,0
PAD M1, Ctl	91,7	9,7	70,8	107,0	93,0	7,2
PAD M2, Aero	84,6	9,1	64,4	108,0	83,6*	6,0
PAD M2, Ctl	80,4	7,0	68,6	97,6	79,3 ^{*2}	4,3
PAD M3, Aero	82,3	9,5	65,6	113,0	81,0 ^{1#}	6,8
PAD M3, Ctl	78,9	8,2	64,4	94,2	79,0 ¹	6,4

Valores em mmHg; SD: desvio padrão; DAM: desvio absoluto da mediana. *p<0,0001: M1 vs M2 da PAS e PAD; ¹p<0,0001: M1 vs M3 da PAS e PAD ; ² p= 0,0412: PAD em M2 Aero vs Ctl; ^B p= 0,0003: PAS de M2 vs M3 do grupo Aero; [#]p=0,0033: valores da PAD de M2 vs M3 do grupo Aero.

Tabela G. Valores iniciais e finais de PA diurna pela MAPA

	Media	SD	Min	Max	Mediana	DAM
PAS Diu inicial, Aero	145,3	11,9	120,0	173,0	144,0	8,0
PAS Diu inicial, Ctl	144,0	10,0	133,0	170,0	142,5	5,5
PAS Diu final, Aero	145,0	11,2	127,0	178,0	143,0	7,0
PAS Diu final, Ctl	144,0	11,6	131,0	179,0	141,0	4,5
PAD Diu inicial, Aero	93,7	9,2	74,0	117,0	92,0	6,0
PAD Diu inicial, Ctl	91,6	8,8	73,0	113,0	91,0	5,0
PAD Diu final, Aero	93,0	11,0	69,0	123,0	93,0	6,0
PAD Diu final, Ctl	91,2	10,6	74,0	119,0	89,5	6,5

Valores em mgHg; PAS: pressão sanguínea sistólica; PAD: pressão sanguínea diastólica; SD: desvio padrão; DAM: desvio absoluto da mediana.

Tabela H. Valores iniciais e finais da PA noturna pela MAPA

	Média	SD	Min	Max	Mediana	DAM
PAS Not inicial, Aero	130,8	12,4	104,0	159,0	129,0	8,0
PAS Not inicial, Ctl	132,8	10,0	117,0	159,0	131,0	7,5
PAS Not final, Aero	130,4	12,2	110,0	159,0	127,0	8,0
PAS Not final, Ctl	131,5	11,4	105,0	168,0	132,0	3,5
PAD Not inicial, Aero	80,3	9,3	64,0	106,0	79,0	6,0
PAD Not inicial, Ctl	81,0	8,4	63,0	103,0	81,0	4,5
PAD Not final, Aero	79,9	9,9	63,0	107,0	79,0	7,0
PAD Not final, Ctl	80,1	10,1	63,0	112,0	77,5	6,0

Valores em mmHg; PAS: pressão sistólica; PAD: pressão diastólica; SD: desvio padrão; DAM: desvio absoluto da mediana.

Tabela I. Valores plasmáticos iniciais e finais de renina, aldosterona, e razão aldosterona/renina

	Média	SD	Min	Max	Mediana	DAM
Renina inicial, Aero	10,1	9,5	0,6	44,5	6,3	3,6
Renina inicial, Ctl	8,7	4,2	3,4	18,5	7,4	2,4
Renina final, Aero	12,2	11,1	0,7	50,3	9,0	4,8
Renina final, Ctl	13,3	14,7	4,2	68,5	8,6	3,1
Aldosterona inicial, Aero	10,1	6,6	3,0	40,0	8,0	2,0
Aldosterona inicial, Ctl	10,6	3,4	5,0	21,0	11,0*	2,0
Aldosterona final, Aero	9,4	6,1	4,0	31,0	7,0 ¹	2,0
Aldosterona final, Ctl	10,5	4,3	4,0	23,0	9,5	2,5
Aldo/Ren inicial, Aero	2,0	2,5	0,1	16,7	1,4	0,8
Aldo/Ren inicial, Ctl	1,5	0,9	0,4	3,6	1,3	0,6
Aldo/Ren final, Aero	1,4	1,4	0,1	5,7	1,0	0,5
Aldo/Ren final, Ctl	1,3	0,8	0,1	3,0	1,2	0,5

Renina em pg/mL, Aldosterona em ng/100 mL; * p=0,028: Aldosterona inicial, Ctl vs Aero; ¹ p=0,049: Aldosterona Aero final vs inicial; SD: desvio padrão; DAM: desvio absoluto da mediana.

Tabela J. Valores iniciais e finais de cortisol plasmático, nos grupos Aero e Ctl.

	Média	SD	Min	Max	Mediana	DAM
Cortisol inicial, Aero	12,1	4,8	3,6	33,0	11,4	2,4
Cortisol inicial, Ctl	11,7	5,5	5,3	31,9	10,9	2,0
Cortisol final, Aero	10,3	4,1	4,6	24,0	9,3 ¹	2,0
Cortisol final, Ctl	12,1	4,5	5,0	24,8	11,3	1,9

Valores em ug/100 mL; ¹p= 0,006: Cortisol Aero final vs inicial; SD: desvio padrão; DAM: desvio absoluto da mediana.

Tabela L. Valores plasmáticos iniciais e finais de Peptídeo C, Insulina e HOMA-IR

	Média	SD	Min	Max	Mediana	DAM
Peptídeo C inicial, Aero	2,9	1,6	0,6	8,9	2,5	0,8
Peptídeo C inicial, Ctl	2,1	0,8	0,8	3,5	1,7*	0,4
Peptídeo C final, Aero	2,6	1,2	0,9	6,9	2,4	0,8
Peptídeo C final, Ctl	1,9	0,8	0,9	3,8	1,8	0,4
Insulina inicial, Aero	10,6	11,5	1,4	76,4	7,5	3,8
Insulina inicial, Ctl	6,4	2,9	0,9	13,8	6,2	1,7
Insulina final, Aero	8,7	7,0	1,6	33,6	6,3	3,0
Insulina final, Ctl	7,9	4,7	1,9	20,3	6,7	2,6
HOMA-IR inicial, Aero	2,7	3,6	0,3	24,5	1,8	1,0
HOMA-IR inicial, Ctl	1,6	0,8	0,2	3,8	1,5	0,5
HOMA-IR final, Aero	2,0	1,8	0,4	8,3	1,4 ¹	0,6
HOMA-IR final, Ctl	2,0	1,5	0,4	6,8	1,5	0,7

Peptídeo-C em ng/mL, Insulina em uU/mL; *p=0,023: peptídeo C inicial, Ctl vs Aero. ¹p=0,039: HOMA-IR Aero, final vs inicial. HOMA-IR: Índice de resistência à insulina: insulina de jejum uU/mL x glicose mmol/L÷22,5; SD: desvio padrão; DAM: desvio absoluto da mediana.

Tabela M. Valores iniciais e finais de metanefrina urinária em 24 horas

	Média	SD	Min	Max	Mediana	DAM
Metanefrenina ur inicial, Aero	341,5	241,5	20,0	974,1	260,0	146,0
Metanefrenina ur inicial, Ctl	333,9	203,5	25,0	782,2	270,0	45,7
Metanefrina ur final, Aero	336,0	149,4	110,0	871,0	304,5	52,5
Metanefrina ur final, Ctl	324,2	195,8	49,0	875,4	284,5	91,5

Valores em mcg/24h; ur: urinária; SD: desvio padrão; DAM: desvio absoluto da mediana.

Tabela N. Valores iniciais e finais do fluxo arterial muscular basal de antebraço (FAMB)

	Média	SD	Min	Max	Mediana	DAM
FAMB inicial, Aero	4,0	1,4	1,8	8,3	3,8	0,9
FAMB inicial, Ctl	4,7	1,2	2,5	7,0	4,6*	0,9
FAMB final, Aero	5,4	1,8	2,1	9,3	5,4 ¹	1,1
FAMB final, Ctl	5,0	1,5	2,2	8,3	4,8	1,1

*p=0,029: FAMB inicial, Ctl vs Aero. ¹p=0,001: FAMB Aero, final vs inicial. FAMB em mL/min/100 mL tecido. SD: desvio padrão; DAM: desvio absoluto da mediana.

Tabela O. Valores iniciais e finais da resistência vascular periférica

	Média	SD	Min	Max	Mediana	DAM
RVP inicial, Aero	30,4	11,2	11,9	59,2	28,6*	6,2
RVP inicial, Ctl	23,8	6,6	14,0	38,4	23,8	5,3
RVP final, Aero	23,8	10,4	11,8	51,4	21,1 ¹	4,8
RVP final, Ctl	23,3	9,3	11,9	54,8	21,8	4,5

*p= 0,0121: RVP inicial Aero vs controle. ¹p=0,0018: RVP Aero, final vs inicial. RVP: Resistência vascular periférica= Pressão média arterial /Fluxo arterial muscular de antebraço basal. SD: desvio padrão; DAM: desvio absoluto da mediana.

Tabela P. Valores iniciais e finais da hiperemia reativa (HR)

	Média	SD	N	Min	Max	Mediana	DAM
HR inicial, Aero	46,1	12,8	17	27,6	72,2	44,8	8,6
HR inicial, Ctl	58,6	16,1	18	34,9	92,3	58,9*	12,7
HR final, Aero	57,6	15,4	18	35,3	79,9	54,9 ¹	16,1
HR final, Ctl	52,7	22,6	17	24,4	103,5	48,9	16,4

Valores em mL/min/100 mL de tecido; *p=0,018: HR inicial Ctl vs Aero; ¹p= 0,009: HR Aero final vs inicial; SD: desvio padrão; DAM: desvio absoluto da mediana.

Tabela Q. Valores iniciais e finais de elasticidade de grandes (C1) e pequenas (C2) artérias

	Média	SD	Min	Max	Mediana	DAM
C1 inicial Aero	15,5	4,9	4,6	27,8	15,1	2,5
C1 Inicial, Ctl	14,2	5,2	7,0	31,2	13,0	2,2
C1 final, Aero	15,3	5,0	6,6	29,6	15,2	3,2
C1 final, Ctl	16,0	8,2	8,9	45,4	13,5	3,7
C2 inicial, Aero	4,5	2,8	0,9	14,8	3,9	1,9
C2 inicial, Ctl	4,1	1,8	1,8	9,8	3,6	0,9
C2 final, Aero	4,8	2,9	1,1	13,8	4,0	1,5
C2 final, Ctl	3,7	1,3	1,6	6,8	3,6	0,8

C1 em mL/mmHg x 10; C2 em mL/mmHg x 100.