

Dissertação de Mestrado

EXERCÍCIO AERÓBICO DE DIFERENTES INTENSIDADES E
RESPOSTAS CARDIOVASCULARES AGUDAS E SUBAGUDAS EM
PACIENTES COM HIPERTENSÃO ARTERIAL RESISTENTE

Lucas Porto Santos

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE MEDICINA

**Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia e Ciências
Cardiovasculares**

**EXERCÍCIO AERÓBICO DE DIFERENTES INTENSIDADES E
RESPOSTAS CARDIOVASCULARES AGUDAS E SUBAGUDAS EM
PACIENTES COM HIPERTENSÃO ARTERIAL RESISTENTE**

Autor: Lucas Porto Santos

Orientador: Prof. Dr. Daniel Umpierre de Moraes

*Dissertação submetida como requisito para obtenção
do grau de Mestre ao Programa de Pós-Graduação
em Ciências da Saúde, Área de Concentração:
Cardiologia e Ciências Cardiovasculares, da
Universidade Federal do Rio Grande do Sul.*

Porto Alegre, 2015

CIP - Catalogação na Publicação

Porto Santos, Lucas

Exercício Aeróbico de Diferentes Intensidades e Respostas Cardiovasculares Agudas e Subagudas em Pacientes com Hipertensão Arterial Resistente / Lucas Porto Santos. -- 2015.
53 f.

Orientador: Daniel Umpierre de Moraes.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia e Ciências Cardiovasculares, Porto Alegre, BR-RS, 2015.

1. exercício aeróbico. 2. hipertensão arterial resistente. 3. hipotensão pós-exercício. 4. pressão arterial ambulatorial. I. Umpierre de Moraes, Daniel, orient. II. Título.

Dedicado à minha família – meus mais intensos incentivadores, aos mestres que cruzei pela vida e a todos que me são próximos – que, sem os quais, eu nada seria. E, especialmente, ao meu irmão, que nos deixou prematuramente.

AGRADECIMENTOS

À minha família, que, desde sempre, me incentivou ao estudo e ao crescimento pessoal. Vocês são meus heróis e eu nunca chegaria a lugar nenhum se não fosse pelo apoio de vocês.

À Camila, por estar do meu lado, me incentivando, consolando, escutando e etc. Tua presença na minha vida foi extremamente importante neste período, meus sinceros agradecimentos.

Ao Prof. Dr. Daniel Umpierre, pela irretocável orientação. És um exemplo, pra mim, de professor, pesquisador, profissional e pessoa. Muito obrigado pela oportunidade de trabalhar contigo, está sendo uma experiência indescritível.

Aos meus amigos queridos. Do meu lado, na tristeza e na alegria, sempre. Essenciais.

À Universidade Federal do Rio Grande do Sul, em especial ao Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia e Ciências Cardiovasculares e todos seus professores e colaboradores, pela oportunidade de desfrutar do ensino de excelência e vivenciar a ciência de forma tão rica e produtiva, e por incentivar o desenvolvimento contínuo dos seus discentes. Ao Hospital de Clínicas de Porto Alegre e todos os seus colaboradores, pelo total apoio à pesquisa multidisciplinar em saúde em todos os âmbitos. Pela primazia das boas práticas em pesquisa, da ética e do respeito com o paciente voluntário. Pelo incentivo muito mais do que financeiro, formador.

Aos colaboradores diretos e indiretos do projeto de pesquisa que resultou neste trabalho. Principalmente ao prof. Dr. Ruy Moraes, Paulo Vieira, Gustavo Waclawowsky, Adriano Cunha e Bárbara Crasnhak, pelas intensas colaborações, muito obrigado mesmo. Este trabalho é fruto do empenho de todos. Também, à prof.^a Dra. Sandra Fuchs e toda sua equipe do projeto PREVER, pela disponibilidade de empréstimo dos aparelhos essenciais para a realização deste estudo e por toda solicitude apresentada durante o decorrer do mesmo. À prof.^a Dra. Linda Pescatello e toda sua equipe do *Kinesiology & Human Performance Laboratory* da *University of Connecticut* pela atenção dada à minha visita e a promissora parceria com nosso laboratório, que passa diretamente por este trabalho.

Aos colegas do Laboratório de Fisiopatologia do Exercício, sempre dispostos a ajudar e resolver os problemas, que não são somente aqueles da ordem dos nossos projetos. Vida de bolsista IC, voluntários e pós-graduandos não é fácil. Com vocês, reescrevi o significado de “equipe” no meu dicionário.

“The truth may be puzzling. It may take some work to grapple with. It may be counterintuitive. It may contradict deeply held prejudices. It may not be consonant with what we desperately want to be true. But our preferences do not determine what's true. We have a method, and that method helps us to reach not absolute truth, only asymptotic approaches to the truth — never there, just closer and closer, always finding vast new oceans of undiscovered possibilities.”

Carl Sagan

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	1
RESUMO	2
1. INTRODUÇÃO	3
2. REVISÃO DE LITERATURA	7
3. ARTIGO.....	23
4. CONSIDERAÇÕES FINAIS	47
ANEXOS.....	48

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

DCVs – doenças cardiovasculares;

HAR – hipertensão arterial resistente;

HAS – hipertensão arterial sistêmica;

HPE – hipotensão pós-exercício;

PA – pressão arterial;

PAD – pressão arterial diastólica;

PAS – pressão arterial sistólica;

RVP – resistência vascular periférica;

RESUMO

Respostas de pacientes com hipertensão arterial resistente ao exercício agudo ainda não são completamente conhecidas. OBJETIVO: descrever as respostas hemodinâmicas e de pressão arterial (PA) destes pacientes a duas intensidades de exercício. MÉTODOS: Dezoito indivíduos ($54,0 \pm 5,7$ anos, $30,2 \pm 4,9$ kg/m², $125 \pm 17,1/73,5 \pm 9,6$ mm Hg) foram randomizados em três sessões: controle (C) (45' repouso), intensidade leve (IL) e intensidade moderada (IM) (45' a 50% e 75% da FC_{máx}, respectivamente). Respostas de PA ambulatorial (90207, Spacelabs) e hemodinâmicas (TL-400, Hokanson) foram obtidas. RESULTADOS: PAS de 5h se mostrou diferente de C em ambas as intensidades ($7,7 \pm 2,5$ mm Hg menor em IL e $9,1 \pm 2,9$ mm Hg menor em IM). Para PAD, houve diferenças em relação a C nos períodos noturnos e totais de IL ($5,7 \pm 1,0$ e $4,9 \pm 0,9$ mm Hg menor que C, respectivamente). CONCLUSÕES: Ambas as intensidades parecem alterar o comportamento de PA na HAR. No entanto, intensidades menores apresentam vantagens em relação a duração destes efeitos.

1. INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares (DCVs) e cerebrovasculares são as principais causas de morte no mundo, sendo responsáveis por cerca de 20% dos óbitos em países desenvolvidos e demonstrando uma tendência de aumento para os próximos anos (1). Neste contexto, estima-se que 51% dos óbitos decorrentes de acidente vascular encefálico (AVE) e 45% dos decorrentes de cardiopatia isquêmica podem ser atribuídos a níveis não-otimizadas de pressão arterial (PA) (2). A submissão crônica do sistema cardiovascular a altos níveis pressóricos, condição conhecida como hipertensão arterial sistêmica (HAS), facilita o desenvolvimento das DCVs e a ocorrência de eventos como o AVE, além de ser fator de risco para outras condições patológicas, como a insuficiência renal e a doença vascular periférica (3, 4). Há sólidas evidências demonstrando que o aumento da PA sistólica (PAS) e diastólica (PAD) para níveis acima de 115 e/ou 75 mmHg, respectivamente, eleva linear e progressivamente o risco para DCVs (5). Assim sendo, o controle da HAS é de suma importância para a redução dos gastos com saúde pública, redução das comorbidades e melhora das condições de saúde e qualidade de vida da população.

Não obstante a grande variedade de drogas e intervenções comportamentais disponíveis para o manejo da HAS, há uma parcela destes pacientes que não obtém sucesso com o tratamento. Esta falha no controle dos níveis pressóricos pode denotar uma condição de saúde conhecida como hipertensão arterial resistente (HAR). O estabelecimento do diagnóstico de HAR é dado pela ausência da obtenção de valores adequados de PA a despeito do uso de três agentes anti-hipertensivos ou a necessidade do uso de mais de três destes agentes para tal – sendo um destes, em ambos os casos, impreterivelmente, um diurético (6). A prevalência de HAR na comunidade geral ainda não está completamente estabelecida, mas estima-se um valor entre 10% e 30% da população hipertensa (7).

Apesar do tratamento da HAS ser fundamentado principalmente no âmbito farmacológico, através do uso de diferentes agentes que modulam o controle da PA, o paciente hipertenso também pode ser beneficiado por mudanças no estilo de vida. Neste contexto, o controle nutricional e a prática de exercícios físicos – descritos como medidas não-farmacológicas – reduzem os valores de PA e o risco de eventos relacionados a estes, além de terem impacto positivo na eficiência da terapia anti-hipertensiva (8).

No que diz respeito ao exercício, interessantemente, Kodama e cols. (9) ao realizarem uma meta-análise com 33 estudos, demonstraram evidências que cada MET a mais na

capacidade cardiorrespiratória apresenta uma menor mortalidade por qualquer causa 13% menor, bem como uma menor chance de morte por evento cardiovascular de 15%. Adicionalmente, Lee e cols. (10) ao calcularem o peso da inatividade física para a saúde da população mundial, através de uma análise de suas frações atribuíveis para cada doença, demonstram que esta é responsável por cerca de 6% da incidência de DCVs.

O exercício físico (principalmente na forma de exercício aeróbico), tem se demonstrado como uma eficiente ferramenta no auxílio da redução dos valores de PA. Uma recente meta-análise com 93 estudos, demonstrou reduções de 8,3 mm Hg e 5,2mm Hg em PAS e PAD, respectivamente, em relação à exposição de indivíduos hipertensos a pelo menos 4 semanas de treinamento aeróbico (11). Já, no contexto da HAR, Dimeo e cols. (12) apresentaram evidências que o treinamento aeróbico de 8 a 12 semanas tem a capacidade de reduzir os valores ambulatoriais de PA de maneira semelhante ao esperado para a população hipertensa.

No âmbito das respostas da PA ao exercício, é notório que apenas uma sessão de exercício físico já é capaz de produzir reduções subagudas nos valores de PA, o que caracteriza um fenômeno conhecido como hipotensão pós-exercício (HPE). Esta ocorrência fisiológica é amplamente descrita na literatura, já tendo sido demonstrada em meta-análise contendo 23 estudos, onde foi apontada uma redução da PA ambulatorial de 24h em relação à exposição ao exercício dinâmico na magnitude de 3,2 mm Hg para PAS e 1,8 mm Hg para PAD na população geral (grupos normotensos e hipertensos incluídos). Adicionalmente, há evidências demonstrando um comportamento de dose-resposta em relação à magnitude de redução da PA através da HPE e a intensidade da sessão de exercício aeróbico (13, 14).

Apesar do exposto acima, ainda não há na literatura estudos que analisem a HPE e as suas relações com as variáveis do exercício especificamente na HAR. A exploração destas respostas nesta população parece ser de grande importância, haja vista que estes são indivíduos que já apresentam dificuldade no controle farmacológico dos níveis de PA e desta forma podendo apresentar uma importância ainda maior do exercício físico como medida não-farmacológica em seu tratamento em relação ao hipertenso não-resistente.

1.1 QUADRO TEÓRICO

HAS	Fator de risco para DCVs	Controle pobre leva a complicações	Estas implicam em mau-prognóstico	Aumenta o risco de comorbidade e mortalidade
HAS x exercício	Adaptações agudas (hipotensão pós-exercício)	Levam a adaptações crônicas	Reduz a PA e melhora variáveis CV	Auxílio no tratamento
HAR	HAS de difícil controle	Característica de exposição prolongada	Busca de novas estratégias terapêuticas	Fatores de risco modificáveis
HAR x exercício	Estudos escassos	População especialmente propensa a se beneficiar	Incerteza sobre similaridade de respostas a HAS não-resistente	Incerteza sobre a manipulação de variáveis do exercício (dose-resposta)

1.2 OBJETIVOS

Comparar as respostas cardiovasculares agudas e sub-agudas a sessões de exercício aeróbico de 45 minutos em duas diferentes intensidades, bem como à sessão controle, em pacientes com HAR.

Para cumprir com tal objetivo, o estudo é dividido em dois períodos, cada um com seus objetivos específicos:

Período agudo:

- Mensurar fluxo sanguíneo no antebraço, pressão arterial média, resistência vascular periférica e reatividade vascular anteriormente e durante 1h após a exposição às sessões experimentais;

Período ambulatorial:

- Realizar a monitorização ambulatorial da pressão arterial por um período de 19h após a exposição às sessões experimentais.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA

A sustentação de elevados níveis de PA, com valores acima de 139 mm Hg para PAS ou 89 mm Hg para PAD, caracteriza o quadro de saúde definido como hipertensão arterial sistêmica (HAS) (4). Essa condição de saúde é o mais importante fator de risco modificável na incidência de doenças e morte, além de ser considerada como a desordem crônica mais comum em países desenvolvidos (4, 15). A prevalência mundial desta patologia em 2000 era de aproximadamente 25% da população, com projeções de chegar próxima dos 30% em 2025 (16). No Brasil, segundo dados da VI Diretriz Brasileira de Hipertensão, em média 32,5% da população pode ser considerada hipertensa, com valores que chegam a mais de 50% na faixa etária acima dos 60 anos (4). Tendo em vista que, como citado, mundialmente a fração atribuível à HAS nos acidentes vasculares encefálicos e nas cardiopatias isquêmicas chega a 51% e 45%, respectivamente (2), fica clara a importância deste assunto e o interesse da comunidade científica em explorar todas as formas possíveis de auxílio no seu controle.

Como visto, os valores de PA apresentam uma relação linear direta com o risco para o desenvolvimento de DCVs. Estes dados são demonstrados em uma robusta meta-análise composta por uma amostra de mais de 950 mil participantes, obtida através da inclusão de 61 estudos observacionais. No referido estudo, são expostas evidências que cada incremento de 20 mm Hg na PAS e 10 mm Hg na PAD usuais é relacionado com uma taxa de mortalidade por AVE mais do que duas vezes maior, além de uma taxa de mortalidade por cardiopatia isquêmica duas vezes mais alta na população dentro da faixa de idade de 40 a 69 anos (5).

Alterações crônicas nos valores de PA se dão por meio de múltiplas modulações que resultam em mudanças no débito cardíaco ou na resistência vascular periférica (RVP). Os indivíduos hipertensos podem apresentar tanto disfunções que implicam em um débito cardíaco aumentado, quanto aumentos da RVP (17). No entanto, acredita-se que, para os indivíduos mais novos ou num estágio mais inicial da doença, haja uma maior influência de incrementos do débito cardíaco, e, nos indivíduos mais idosos ou com um tempo de exposição maior à doença, que aumentos no tônus constritor e conseqüentemente na RVP desempenhem maior papel no aumento dos níveis de PA (3, 17). Neste contexto, a estratégia farmacológica é elaborada com o objetivo de atuar nos mecanismos de regulação destas duas variáveis nas mais diversas formas, agindo tanto local quanto centralmente. Existem sete classes farmacológicas

amplamente utilizadas de medicamentos anti-hipertensivos: diuréticos (diminuem a retenção hídrica e de sódio), inibidores adrenérgicos (impedem a ativação dos receptores adrenérgicos, diminuindo o tônus vascular e a frequência cardíaca), vasodilatadores diretos (diminuem a RVP por ação vasodilatadora local), bloqueadores dos canais de cálcio (promovem o relaxamento dos vasos através da atenuação do mecanismo de contração muscular vascular), inibidores da enzima conversora da angiotensina, bloqueadores do receptor AT₁ e os inibidores diretos da renina (estes três últimos atuando no eixo renina-angiotensina-aldosterona, um dos mecanismos responsáveis pelo aumento do tônus vascular).

2.2 EXERÍCIO COMO MEDIDA NÃO-FARMACOLÓGICA NO TRATAMENTO DA HAS

Juntamente com a intervenção medicamentosa, o tratamento da HAS conta com medidas de mudança do estilo de vida, conhecidas como medidas não-farmacológicas. Estas medidas visam, além da redução dos valores de PA, a atenuação da presença de fatores de risco cardiovasculares (17). As medidas não-farmacológicas englobam medidas comportamentais como a redução do consumo de sódio, álcool e tabaco, a prática de exercício físico e a adoção de uma dieta equilibrada (4, 17). A adoção destas modificações comportamentais demonstra impactos positivos no tratamento dos indivíduos com HAS, muitas vezes atenuando e/ou impedindo o avanço da gravidade da condição, além de possibilitar, em alguns casos, a diminuição/retirada de doses de certos medicamentos ou a postergação da inclusão de novas drogas ao plano de tratamento.

No âmbito dos cuidados nutricionais, por exemplo, em dados obtidos de um estudo de coorte, onde 38.987 homens com idade entre 45-79 anos foram acompanhados durante 7 anos, aqueles que se encontravam no quartil mais alto de seguimento da dieta DASH (*Dietary Approaches to Stop Hypertension*) apresentaram uma chance 22% menor de incidência de eventos cardiovasculares (18). Adicionalmente, He e cols. (19) demonstraram em recente meta-análise, ao analisarem dados de 34 ensaios, atingindo uma amostra de 3230 participantes, que modestas reduções de sódio (com a duração mínima de 4 semanas) apresentam um efeito de redução de 4,18 mm Hg e 2,06 mm Hg para PAS e PAD respectivamente. Quando este efeito foi analisado somente em indivíduos hipertensos, estes valores foram ainda maiores, contando com reduções de 5,39 mm Hg para PAS e 2,82 para PAD.

Os efeitos do exercício físico crônico nos valores de PA também têm sido amplamente explorados nas últimas décadas, com uma quantidade muito grande de estudos sendo realizada, manipulando variáveis como volume, intensidade, tipo e frequência semanal e criando a possibilidade da realização de diversas meta-análises sobre o assunto. Entretanto, o nicho meta-analítico neste contexto, como demonstrado por Johnson e cols. (20), em grande parte ainda carece de aprimoramento metodológico para se enquadrar nos padrões atuais de revisão sistemática.

Contudo, neste âmbito existem estudos meta-analíticos bem estruturados metodologicamente e através deles foram obtidas evidências satisfatórias sobre o efeito de redução da PA na exposição crônica tanto ao exercício resistido (musculação) quanto ao exercício aeróbico (caminhada, corrida, bicicleta, natação, etc.), levando a um maior entendimento sobre a prescrição otimizada para a produção dos efeitos desejados. Entretanto, apesar destes efeitos existirem na exposição ao exercício resistido e, de maneira interessante, já terem sido demonstrados também no exercício isométrico, o exercício aeróbico é o tipo de intervenção que tem sido mais extensamente explorada. Esta informação é demonstrada na metanálise de Cornelissen & Smart (11), que reúne dados de 93 ensaios clínicos, envolvendo 105 grupos com exercício aeróbico, 29 grupos com exercício resistido, 14 com exercício combinado e 5 com exercício isométrico, totalizando 5223 participantes. Neste estudo as magnitudes de redução dos valores de PA no exercício aeróbico foram 3,5 mm Hg para PAS e 2,5 mm Hg para PAD, enquanto nos outros grupos estas reduções foram de 1,8 mm Hg para PAS e 3,2 mm Hg para PAD no exercício resistido, 2,2 mm Hg somente em PAD para o exercício combinado e 10,9 e 6,2 para PAS e PAD respectivamente no exercício isométrico. Ainda, quando foram analisados somente grupos de pacientes hipertensos, o treinamento em exercício aeróbico provocou uma redução ainda mais pronunciada nos valores de PA: -8,3 mm Hg para PAS e -5,2 mm Hg para PAD (17). Apesar da tendência de maiores respostas para o exercício isométrico demonstrada neste estudo, os autores chamam a atenção para a prematuridade da validade externa da afirmação de que este tipo de exercício possa vir a ter respostas mais pronunciadas, haja vista que apenas 4 ensaios explorando este tipo de exercício foram incluídos na análise. Por estes motivos, a recomendação do Colégio Americano de Medicina do Esporte para a prescrição de exercícios com o objetivo de redução dos valores de PA em indivíduos hipertensos é baseada em exercícios aeróbicos, suplementados por exercícios resistidos, em intensidade moderada, na maioria dos dias da semana (de preferência diariamente), por 30 minutos ou mais (contínuos ou acumulados) (21).

Apesar das recomendações estarem bem estabelecidas, os mecanismos específicos que implicam nas reduções de PA após a exposição ao exercício crônico, por terem uma característica multifatorial, ainda não estão completamente descritos. Entretanto, é aceito que as principais adaptações ao exercício que levam ao decréscimo dos valores basais de PA advêm de uma gama de respostas que culminam na diminuição da resistência vascular, haja vista que o débito cardíaco não se altera em resposta ao treinamento físico (21, 22). Entre as alterações que levam a estas respostas estão a menor ativação do sistema nervoso autônomo (por vias diversas), a alteração da responsividade vascular à endotelina e à noradrenalina, a melhora da vasodilatação endotélio-dependente e alterações estruturais na vasculatura (com aumentos no diâmetro luminal, na complacência arterial e no número de vasos pré-capilares musculares) e etc. (21, 22). Contudo, é consenso que estas adaptações se extinguem muito rapidamente com a cessação do treinamento (23), o que chama atenção para as características das respostas agudas à exposição aguda ao exercício.

2.3 RESPOSTAS PRESSÓRICAS AO EXERCÍCIO

As diversas respostas adaptativas ao treinamento físico advêm da exposição a sessões repetidas de exercício, em um efeito que pode ser de simples somação temporal de adaptações agudas a estas exposições, bem como do acompanhamento de mudanças morfológicas e funcionais, que terão um impacto mais duradouro nas variáveis em questão (24). Neste contexto, um dos mecanismos para a redução crônica da PA sugerido por Thompson (23) se relaciona com as respostas agudas ao exercício. Este autor, em sua conceituada revisão sobre o tema, infere que dada à característica de baixo limiar para o aparecimento de reduções de PA em relação ao treinamento aeróbico (aparentemente, apenas três sessões já são o suficiente) e a rápida volta aos valores de PA iniciais com a cessação do treinamento (de uma a duas semanas apenas), muito do efeito do exercício nesta variável pode estar relacionado com as respostas agudas que este promove.

Efeitos subagudos produzidos pela exposição ao exercício aeróbico resultam na diminuição temporária dos níveis de PA, fenômeno este conhecido como hipotensão pós-exercício (HPE). A primeira descrição desta ocorrência fisiológica data de 1897, porém este assunto somente veio a despertar o interesse sistemático da comunidade científica a partir de um registro anedótico dos efeitos hipotensores da corrida, em 1981 (25). A HPE é definida por MacDonald

como “fenômeno de prolongado decréscimo nos valores de repouso de PA, nos minutos e horas que se seguem após o exercício agudo”, em tradução livre (25).

Diversos mecanismos estão envolvidos na indução da HPE e é sugerido que estes tenham relação com alterações de ordem vascular, que diminuem principalmente a RVP (22, 25, 26), mas pode ocorrer também com relação a alterações do débito cardíaco, através da diminuição do volume sistólico – esta última, principalmente em hipertensos (25). Estas alterações se formam a partir de uma complexa matriz de interações que ocasiona a diminuição dos valores de PA no período subsequente ao exercício. Segundo Halliwill (26), dentre os mecanismos que desempenham papéis mais significativos neste fenômeno podem ser citados: a reconfiguração do barorreflexo a um ponto de sensibilidade mais baixo do que no período pré-exercício (levando a uma diminuição da atividade nervosa simpática) e também ao possível enfraquecimento da capacidade de resposta vascular ao estímulo dos receptores α -adrenérgicos (tendo como consequência uma menor resistência vascular para um determinado nível de atividade nervosa simpática). Este último fenômeno ainda não tem seus mecanismos totalmente esclarecidos, podendo ser resultado de competição com fatores vasodilatadores locais ou por modulação da cascata α -adrenérgica, tanto por inibições pré-sinápticas quanto pós-sinápticas (26, 27). Hamer (22) afirma que os resultados apontados na literatura em relação aos efeitos supracitados são conflitantes e ainda não parece prudente afirmar de maneira categórica que este é um mecanismo válido. Sabe-se que vários fatores contribuem para o aumento da secreção de óxido nítrico pelo endotélio ocasionado pelo exercício (aumento de fluxo sanguíneo, catecolaminas, estresse cíclico da parede vascular, etc.), no entanto, diversos outros elementos vasomotores podem influenciar a modulação da motricidade vascular pós-exercício, como a diminuição na concentração de oxigênio, aumento nas concentrações de dióxido de carbono, mudanças na osmolaridade, alterações das concentrações de íons de potássio e hidrogênio, ATP e prostaglandinas. Todos estes citados podem interferir no status de dilatação do vaso e estão presentes com a realização do esforço físico (26). Hamer (22), aponta, entretanto, que há maior importância do óxido nítrico e da vasodilatação dependente do endotélio na HPE. Em contrapartida, um estudo analisando respostas de vasodilatação com bloqueios da síntese do óxido nítrico encontrou resultados que apontam para um papel não-exclusivo desta molécula neste contexto (28). Dentro deste âmbito, Halliwill e cols. (29) em sua última revisão sobre o tema, apontam influências de outros mecanismos, como a produção de histamina e a ativação de receptores histaminérgicos musculares (que atuam como potentes vasodilatadores) na produção destes efeitos, sendo este atualmente o foco maior dos estudos mecanísticos

realizados por seu grupo de pesquisa. De fato, em dois estudos (30, 31) bloqueando um dos receptores histaminérgicos (H1 e H2, respectivamente), autores afiliados a este grupo demonstraram reduções nos efeitos vasodilatadores do exercício. Esse fato, aliado à não-exclusividade do óxido nítrico na implicação desta cascata vasodilatadora, demonstra a intrincada rede molecular na qual residem estes efeitos.

Como percebe-se no parágrafo acima, a exploração de fenômenos fisiológicos complexos e multifatoriais, como mostra-se a HPE, é um processo longo e sujeito a muitas alterações à medida que novas evidências surgem. Apesar da apontada dificuldade de uma determinação definitiva dos mecanismos que levam à HPE, este é um fenômeno consistentemente sustentado pela literatura. Muitos autores (13, 14, 32-34), em estudos metodologicamente bem conduzidos, reportam o aparecimento deste evento e exploram as variáveis que influenciam em sua magnitude e duração.

Em clássico estudo sobre HPE, Pescatello e cols. (32), ainda que com um número amostral baixo (n=12), analisaram respostas de PA ambulatorial de homens ao exercício aeróbico por 13h, demonstrando que a magnitude desta redução pode ser de até 5 mm Hg para PAS e 8 mm Hg para PAD em indivíduos hipertensos. A mesma autora, em meta-análise de 23 estudos, contendo 34 grupos, destes 12 de indivíduos normotensos e 22 de hipertensos (35), apontou reduções de 3,2 mm Hg para PAS e 1,8 mm Hg para PAD ambulatoriais de 24h. Adicionalmente, neste mesmo trabalho, foi demonstrado que os valores iniciais de PA explicaram entre 30% e 37% das variações dos valores de PA ambulatoriais separados por turno (vigília e noturno), elucidando o fato de que a magnitude da HPE está relacionada com os valores basais de PA. Corroborando com esta informação, Brandão Rondon e cols. (34), ao analisarem respostas de PA de 24 idosos hipertensos ao exercício comparados com um grupo de 18 normotensos pareados por idade, demonstraram que uma sessão de 45 minutos em baixa intensidade (50% VO₂) foi capaz de provocar reduções nos valores de PA ambulatoriais com uma duração de 22h no grupo hipertenso, não apresentando redução no grupo controle.

Apesar de não estar bem estabelecido, o papel da intensidade do exercício aeróbico na magnitude da HPE tem ganhado atenção nos últimos anos. Eicher e cols. (14) observaram a resposta pressórica ambulatorial (9h) de 45 homens pré-hipertensos a protocolos de treino aeróbico de 40%, 60% e 100% do VO₂ de pico, demonstrando que as respostas hipotensivas foram observadas mais fortemente no exercício mais vigoroso, que apresentou uma média das 9h ambulatoriais cerca de 11 mm Hg mais baixa que a sessão controle para PAS e 5 mm Hg para PAD. Ainda neste estudo, a sessão de exercício moderado induziu uma média de 5 mm

Hg mais baixa nestes valores ambulatoriais somente de PAS quando comparada a sessão controle, enquanto que a sessão de exercício leve não foi capaz de induzir diferenças. Em outro estudo, Jones e cols. (36), apesar de não terem observado ocorrência da HPE, demonstraram que o exercício aeróbico a 70% do VO_2 de pico induziu maiores respostas hipotensivas durante o sono do que o exercício aeróbico a 40% do VO_2 de pico, mesmo quando as duas sessões tiveram seu trabalho total igualado. Pescatello e cols. (13), em um trabalho mais antigo, porém muito elegante, analisando respostas ambulatoriais de PA de 49 homens (pré-hipertensos ou hipertensos no estágio I) demonstraram que o exercício de intensidade moderada (60% $VO_{2MÁX}$) induz a HPE na PAS durante as cinco primeiras horas após a sessão, de uma forma mais intensa do que quando realizado em intensidade mais leve (40% $VO_{2MÁX}$), com valores 2,2 mm Hg mais baixos. Porém, quando analisadas 9h pós-sessão, não houve diferença entre as intervenções e ambas induziram valores de PAS mais baixos do que a sessão controle. Neste estudo, somente a sessão de exercício em intensidade moderada foi capaz de induzir a HPE nos valores de PAD e este fato aconteceu somente nas primeiras 5h de análise. Em contrapartida, Casonatto e cols. (26), ao analisarem as respostas de PA de 10 jovens normotensos a quatro diferentes protocolos de exercício aeróbico, duas com intensidades de 60% e 80% do $VO_{2MÁX}$ durante 30 minutos e outras duas a 40% e 60% $VO_{2MÁX}$ igualadas em trabalho total com a sessão a 80% $VO_{2MÁX}$, não demonstraram reduções significativas, porém o baixo número amostral deste trabalho (n=10) e a característica da população estudada (jovens, normotensos) pode ter dificultado o aparecimento de respostas hipotensivas (37). No entanto, neste mesmo estudo, os autores identificaram, de maneira interessante, que as medidas de atividade autonômica realizadas revelaram uma recuperação da atividade parassimpática mais lenta no grupo de alta intensidade, e que uma retirada simpática mais extensa pode aparentemente compensar este atraso, demonstrando uma tendência de respostas mais expressivas em maiores intensidades.

2.4 HIPERTENSÃO RESISTENTE, PAPEL DO EXERCÍCIO FÍSICO E PERSPECTIVAS FUTURAS

Dentro do contexto da HAS, existe uma parcela da população que, apesar das diversas opções terapêuticas farmacológicas disponíveis, exibe uma maior dificuldade no manejo dos valores de PA, necessitando do uso de diversos agentes anti-hipertensivos para tal. A esta parcela de indivíduos hipertensos designou-se o termo Hipertensão Arterial Resistente (HAR). O conceito de HAR presente na diretriz da Associação Americana do Coração sobre o tópico,

e traduzida livremente por este autor, a define como: “níveis de PA que se mantêm acima dos valores-alvo apesar do uso de 3 diferentes agentes anti-hipertensivos em doses ótimas, sendo um deles, idealmente, um diurético”. Ainda, nesta mesma definição, são incluídos aqueles pacientes que obtiveram o controle pressórico, porém necessitando para tal 4 ou mais drogas, nas mesmas condições citadas anteriormente (6). Atualmente, apesar de ainda recente, o interesse científico na HAR vem crescendo. Isto se observa, por exemplo, pelo fato de que em 10 anos o número de artigos indexados na plataforma PubMed com o termo em inglês “*resistant hypertension*” teve uma elevação de 24 publicações em 2004 para 409 até a última consulta feita por este autor no início de dezembro de 2014.

Por apresentar diversos fatores que podem se confundir com a real condição pressórica dos pacientes, a HAR é uma condição de difícil determinação tanto clínica como epidemiológica. No escopo da identificação dos pacientes que apresentam a designada “HAR real” (*truly resistant hypertension*) é necessário excluir os elementos confundidores para tal diagnóstico, tais quais: hipertensão do jaleco branco, má aderência à medicação, subestimação do tratamento, hipertensão secundária, entre outros (6, 38-40). Devido a esta complexidade na determinação da doença em si, a prevalência da HAR ainda não é consenso na literatura. Dados do mais robusto estudo que visou determinar este número (41), sugerem que dos 470.386 sujeitos incluídos na amostra, 12,8% se enquadravam na definição de HAR utilizada. Apesar de, neste trabalho, ter sido feito o controle da taxa de aderência à medicação (que chegou a um valor de 93% no grupo resistente), as análises dos valores de PA se deram por medidas obtidas em consultório, sem técnica padronizada e possivelmente incluindo aqueles sujeitos com hipertensão do jaleco branco. Este fato é importante, pois Grigoryan e cols. (42), em estudo que incluiu análises ambulatoriais de PA de 140 pacientes hipertensos, identificaram que, dos 69 pacientes fazendo o uso de 3 ou mais medicações que apresentavam valores alterados de PA no consultório, 22% obtinham valores ambulatoriais normais, o que demonstra alta prevalência de pseudo-resistentes dentre os pacientes que aparentam apresentar HAR. Estes dados são corroborados por outro estudo (43) com uma amostra representativa (n= 68.045) de pacientes hipertensos tratados, onde 12,2% (n= 8.295) foram identificados como resistentes seguindo o critério de medida no consultório. Neste mesmo estudo, quando foi utilizada a monitorização ambulatorial de pressão arterial, a prevalência de hipertensão do jaleco branco nestes pacientes identificados como resistentes foi de 37,5%. De fato, em estudo realizado no ambulatório de hipertensão do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, a parcela de hipertensos podendo ser considerados resistentes foi de 3% a 4%, tendo em vista que sua aderência e sua PA

ambulatorial foram levadas em consideração. No entanto, neste estudo foram incluídos apenas pacientes sob uso de 3 fármacos anti-hipertensivos e sem o controle pressórico, ficando de fora aqueles sob uso de 4 ou mais fármacos, mesmo com PA controlada – que se enquadrariam também no critério de hipertensão resistente anteriormente discutido (44). Por estes motivos, Sarafidis e cols., em atual revisão sobre o tema, assumem atualmente uma prevalência entre 9% e 12% dos hipertensos estadunidenses, sendo imprescindível a medida ambulatorial de PA e a observação dos níveis de aderência à medicação para a conclusão do diagnóstico (40).

Depois de excluídos, os possíveis cofatores para a obtenção do diagnóstico adequado de HAR, estes pacientes podem ser divididos em 3 estratos: aqueles que não apresentam PA controlada com 3 agentes anti-hipertensivos (hipertensão resistente), aqueles que obtêm o controle com 4 ou mais drogas (hipertensão resistente controlada), e aqueles sujeitos que não obtiveram o controle apesar do uso de quatro ou mais medicamentos (hipertensão refratária) (40). Todos estes se enquadram na atual definição de hipertensão resistente e, de alguma forma, compartilham mecanismos que dificultam a ação efetiva da terapia medicamentosa para o controle dos valores de PA.

No contexto fisiopatológico, uma soma de fatores de etiologia variada contribui para a resistência ao tratamento farmacológico da hipertensão, facilitando, em última instância, o estabelecimento da HAR. Segundo Townsend (45), dentro destes fatores quatro são as vias mais importantes que convergirão para a resistência à medicação: má gestão do sódio, ativação do sistema nervoso simpático, disfunção endotelial e rigidez arterial. Para este autor, os mecanismos que possibilitam a deflagração dos fatores supracitados são diversos e englobam processos fisiológicos, como o envelhecimento e seus fatores relacionados (aumento da rigidez arterial e de fatores pró-inflamatórios, por exemplo), comorbidades (como obesidade, diabetes, doença renal crônica, apneia do sono, etc.), fatores hormonais (hiperaldosteronismo) e a ingestão de sal e/ou o uso de outras substâncias, como alguns antiinflamatórios não-esteroidais (que influenciarão na retenção e/ou no metabolismo de sódio) (45).

Ainda não há um corpo de evidências que possibilite a definição de um prognóstico preciso dos indivíduos com HAR. Entretanto, como citado anteriormente, pelo fato desta população possivelmente ser exposta a níveis elevados de PA por longos períodos tempo e também por apresentarem maior prevalência de comorbidades associadas, assume-se que há maior risco na incidência de eventos cardiovasculares relacionados à hipertensão do que em hipertensos não-resistentes. De fato, um estudo de coorte retrospectiva, realizado por Daugherty e cols. (46) fornece interessantes evidências para esta afirmação. Neste estudo, ao analisarem uma coorte

de 205.750 pacientes com hipertensão incidente e identificando a incidência de 1,9% (n=3.960) de HAR em 1,5 anos dentro desta amostra, os autores demonstraram uma razão de risco de 1,47 para eventos cardiovasculares (infarto não-fatal, AVE, insuficiência cardíaca congestiva ou doença renal crônica) em um tempo de segmento com mediana de 3,8 anos. Além disso, é importante destacar que na amostra do estudo citado, foram excluídos do grupo HAR aqueles pacientes onde foi constatada baixa aderência à medicação por contagem de pílulas, fato que qualifica ainda mais os resultados apresentados.

Na exploração de novas terapias, a denervação renal surgiu há alguns anos como medida promissora no manejo da HAR. Esta intervenção consiste na ablação da enervação renal através de cauterização por cateter, visando diminuir a atividade nervosa simpática no rim, produzindo reduções na PA. Apesar dos inúmeros ensaios desenhados para a verificação da eficiência desta técnica na diminuição dos valores basais de PA, os resultados apresentados ainda são conflitantes e inconsistentes e, atualmente, esta prática ainda não é suportada como rotina no tratamento da HAR pelas sociedades internacionais (47).

Já, no que diz respeito às intervenções de estilo de vida, mais especificamente no contexto do exercício, a literatura é escassa a respeito de respostas específicas de pacientes com HAR a intervenções com protocolos de exercício físico. Muitos trabalhos em hipertensão, entretanto, incluem estes pacientes na sua amostra, sem fazer a distinção entre estes e hipertensos comuns (não-resistentes). Desta forma, não são feitas análises específicas no que diz respeito a existência ou não de possíveis diferenças nas respostas desta população ao exercício.

Algumas evidências iniciais indicam benefícios do exercício físico crônico na HAR. Em um ensaio clínico randomizado, Dimeo e cols. (12) demonstraram que um programa de treinamento aeróbico com a duração de 8-12 semanas para 22 pacientes com HAR reduziu significativamente a PAS e a PAD médias de 24h, com esta queda sendo mais pronunciada no período diurno, quando comparado com um grupo controle (n=25). Além disso, neste mesmo estudo, foi demonstrado um menor aumento pressórico em resposta a um teste de esforço máximo do grupo intervenção em relação ao controle. No entanto, como bem clarificado por Ash e cols. (48), este estudo de Dimeo e cols. (12) apresentou algumas lacunas metodológicas, como por exemplo, descrição incompleta dos métodos utilizados na monitorização ambulatorial da PA, ausência do horário de colocação do equipamento e o gerenciamento de dados perdidos. Além disso, este referido estudo (12) não proporciona informações metodológicas para um entendimento mais aprofundado das questões do exercício físico, devido ao não detalhamento da prescrição de frequência, intensidade, tempo e tipo de exercício aeróbico feitos no programa

de treinamento. Ainda, visto que a medida dos valores de PA ambulatorial dos indivíduos foi realizada cinco dias depois da última sessão de treinamento, a PA ambulatorial pode ter sido influenciada por um período de destreinamento, pois as reduções de PA mediadas pelo exercício crônico estão relacionadas com as reduções subagudas, cedendo em uma a duas semanas após a cessação do programa de treinamento (23, 48). Ademais, no referido ensaio, não é descrita claramente a maneira que os pacientes foram incluídos na amostra e/ou considerados resistentes, deixando parecer que esta inclusão foi baseada em valores de PA de consultório, entrando em conflito com o explicitado alguns parágrafos acima sobre a identificação da presença de pacientes com hipertensão do jaleco branco na população aparentemente resistente.

Guimarães e cols. (49), em outro estudo avaliando os efeitos do exercício crônico nos valores ambulatoriais de PA de pacientes classificados como hipertensos resistentes demonstraram resultados promissores. No referido trabalho foram analisados 32 pacientes, randomizados em dois grupos iguais (N=16), onde um dos grupos recebeu uma intervenção de 12 semanas de exercícios aquáticos em ambiente aquecido (32°C), enquanto o outro foi instruído a manter suas atividades usuais. O grupo que recebeu a intervenção de exercícios demonstrou uma redução de 17, 20 e 15 mm Hg para os valores de PAS de 24h, vigília e noturna, respectivamente, e de 9, 11 e 11 mm Hg para os valores de PAD de 24h, vigília e noturna, respectivamente; enquanto o grupo controle não demonstrou diferenças. No entanto, o critério de elegibilidade dos pacientes seguido neste estudo (PA de consultório) pode ter influenciado na inclusão de sujeitos com hipertensão do jaleco branco e na exclusão de sujeitos com níveis controlados de PA através do uso de mais de três agentes anti-hipertensivos, o que também configuraria diagnóstico de HAR (6). Desta forma, foram incluídos somente pacientes com um nível basal de PA relativamente alto e, como explicitado anteriormente nesta revisão, existe forte influência dos valores basais na magnitude das respostas de PA ao exercício (23, 35). Este último fato, somado a uma possível co-intervenção da exposição ao ambiente aquecido, pode ajudar a esclarecer parcialmente reduções tão pronunciadas nos valores de PA, já que não há outro estudo que suporte magnitudes de decréscimo tão grandes. Outro aspecto a ser levado em consideração neste ensaio, é o fato da aderência dos pacientes à medicação não ter sido aferida em nenhum ponto do tempo, o que auxiliaria na eliminação do efeito Hawthorne, onde o fato do grupo de intervenção ter recebido mais atenção pode ter melhorado a sua aderência ao plano de tratamento farmacológico. Adicionalmente, o cuidado em observar os níveis de adesão ao tratamento dos pacientes impediria a inclusão de pacientes não-aderentes e, por consequência, não-resistentes.

Apesar de todas as dificuldades metodológicas no que diz respeito à condução de estudos robustos avaliando as respostas ao exercício físico da população portadora de HAR explicitadas nos parágrafos acima, as evidências disponíveis até o momento apontam para um caminho promissor na exploração deste tipo de intervenção no auxílio do tratamento desta condição de saúde. Para que isto seja feito de maneira cada vez mais adequada, serão necessários estudos que apresentem sólidos critérios de elegibilidade de pacientes (não incluindo pacientes pseudo-resistentes, com hipertensão do jaleco branco ou não-aderentes ao tratamento medicamentoso); de avaliação, prescrição e acompanhamento do exercício (observando e descrevendo objetivamente as variáveis envolvidas neste aspecto, principalmente no que diz respeito à intensidade, frequência, duração e tipo) e de controle de co-intervenções. Complementarmente, carecem também na literatura, estudos que avaliem na HAR as reações fisiológicas mais imediatas ao exercício. Este tipo de exploração possibilita elucidar similaridades ou diferenças mecânicas em relação aos hipertensos não considerados resistentes, como por exemplo, a diferença das respostas cardiovasculares imediatas desta população na exposição a diferentes durações ou intensidades de um mesmo tipo de exercício, ou tipos de exercícios diferentes em durações e/ou intensidades similares, etc.

Conforme abordado anteriormente, ainda há escassez de evidências com exploração dos efeitos agudos e subagudos de sessões únicas de exercício físico em pacientes hipertensos resistentes. Somado a isto, identificam-se diversos fatores metodológicos que devem ser controlados tanto em relação à condição patológica bem como à intervenção de exercício físico. Neste sentido, nosso trabalho, o qual será apresentado no capítulo seguinte, visa esclarecer as respostas da PA ambulatorial e de variáveis relacionadas às variações de PA frente a duas intensidades de exercício aeróbico em pacientes com HAR.

REFERÊNCIAS

1. Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, Jamison DT, Murray CJ. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. *Lancet*. 2006;367(9524):1747-57.
2. Organization WH. Global health risks: mortality and burden of disease attributable to selected major risks: World Health Organization; 2009.
3. Beevers G, Lip GY, O'Brien E. ABC of hypertension: The pathophysiology of hypertension. *BMJ*. 2001;322(7291):912-6.
4. Sociedade Brasileira de C, Sociedade Brasileira de H, Sociedade Brasileira de N. [VI Brazilian Guidelines on Hypertension]. *Arq Bras Cardiol*. 2010;95(1 Suppl):1-51.
5. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R, Prospective Studies C. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. 2002;360(9349):1903-13.
6. Calhoun DA, Jones D, Textor S, Goff DC, Murphy TP, Toto RD, et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment. A scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Hypertension*. 2008;51(6):1403-19.
7. Fagard RH. Resistant hypertension. *Heart*. 2012;98(3):254-61.
8. 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.
9. Kodama S, Saito K, Tanaka S, Maki M, Yachi Y, Asumi M, et al. Cardiorespiratory fitness as a quantitative predictor of all-cause mortality and cardiovascular events in healthy men and women: a meta-analysis. *JAMA*. 2009;301(19):2024-35.
10. Lee IM, Shiroma EJ, Lobelo F, Puska P, Blair SN, Katzmarzyk PT, et al. Effect of physical inactivity on major non-communicable diseases worldwide: an analysis of burden of disease and life expectancy. *Lancet*. 2012;380(9838):219-29.
11. Cornelissen VA, Smart NA. Exercise training for blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc*. 2013;2(1):e004473.
12. Dimeo F, Pagonas N, Seibert F, Arndt R, Zidek W, Westhoff TH. Aerobic exercise reduces blood pressure in resistant hypertension. *Hypertension*. 2012;60(3):653-8.

13. Pescatello LS, Guidry MA, Blanchard BE, Kerr A, Taylor AL, Johnson AN, et al. Exercise intensity alters postexercise hypotension. *J Hypertens*. 2004;22(10):1881-8.
14. Eicher JD, Maresh CM, Tsongalis GJ, Thompson PD, Pescatello LS. The additive blood pressure lowering effects of exercise intensity on post-exercise hypotension. *Am Heart J*. 2010;160(3):513-20.
15. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA*. 2014;311(5):507-20.
16. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet*. 2005;365(9455):217-23.
17. Foëx P, Sear J. Hypertension: pathophysiology and treatment. *Contin Educ Anaesth Crit Care Pain*. 2004;4(3):71-5.
18. Levitan EB, Wolk A, Mittleman MA. Relation of consistency with the dietary approaches to stop hypertension diet and incidence of heart failure in men aged 45 to 79 years. *Am J Cardiol*. 2009;104(10):1416-20.
19. He FJ, Li J, Macgregor GA. Effect of longer-term modest salt reduction on blood pressure. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;4:Cd004937.
20. Johnson BT, MacDonald HV, Bruneau MLJ, Goldsby TU, Brown JC, Huedo-Medina TB, et al. Methodological quality of meta-analyses on the blood pressure response to exercise: a review. *J Hypertens*. 2014;32(4):706-23
21. Pescatello LS, Franklin BA, Fagard R, Farquhar WB, Kelley GA, Ray CA, et al. Exercise and Hypertension. *Med Sci Sports Exerc*. 2004;36(3):533-53.
22. Hamer M. The anti-hypertensive effects of exercise: integrating acute and chronic mechanisms. *Sports medicine (Auckland, NZ)*. 2006;36(2):109-16.
23. 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; discussion S52-3.
24. da Nobrega AC. The subacute effects of exercise: concept, characteristics, and clinical implications. *Exerc Sport Sci Rev*. 2005;33(2):84-7.
25. MacDonald JR. Potential causes, mechanisms, and implications of post exercise hypotension. *J Hum Hypertens*. 2002;16(4):225-36.
26. Halliwill JR. Mechanisms and clinical implications of post-exercise hypotension in humans. *Exerc Sport Sci Rev*. 2001;29(2):65-70.

27. Halliwill JR, Taylor JA, Eckberg DL. Impaired sympathetic vascular regulation in humans after acute dynamic exercise. *J Physiol.* 1996;495(Pt 1):279-88.
28. Wray DW, Witman MA, Ives SJ, McDaniel J, Trinity JD, Conklin JD, et al. Does brachial artery flow-mediated vasodilation provide a bioassay for NO? *Hypertension.* 2013;62(2):345-51.
29. Halliwill JR, Buck TM, Lacewell AN, Romero SA. Postexercise hypotension and sustained postexercise vasodilatation: what happens after we exercise? *Exp Physiol.* 2013;98(1):7-18.
30. Lockwood JM, Wilkins BW, Halliwill JR. H1 receptor-mediated vasodilatation contributes to postexercise hypotension. *J Physiol.* 2005;563(Pt 2):633-42.
31. McCord JL, Beasley JM, Halliwill JR. H2-receptor-mediated vasodilation contributes to postexercise hypotension. *J App Physiol.* 2006;100(1):67-75.
32. 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.
33. Keese F, Farinatti P, Pescatello L, Cunha FA, Monteiro WD. Aerobic exercise intensity influences hypotension following concurrent exercise sessions. *Int J Sports Med.* 2012;33(2):148-53.
34. Brandao Rondon MU, Alves MJ, Braga AM, Teixeira OT, Barretto AC, Krieger EM, et al. Postexercise blood pressure reduction in elderly hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39(4):676-82.
35. Pescatello LS, Kulikowich JM. The aftereffects of dynamic exercise on ambulatory blood pressure. *Med Sci Sports Exerc.* 2001;33(11):1855-61.
36. Jones H, George K, Edwards B, Atkinson G. Exercise intensity and blood pressure during sleep. *Int J Sports Med.* 2009;30(2):94-9.
37. Casonatto J, Tinucci T, Dourado AC, Polito M. Cardiovascular and autonomic responses after exercise sessions with different intensities and durations. *Clinics.* 2011;66(3):453-8.
38. Calhoun DA. Apparent and true resistant hypertension: why not the same? *J Am Soc Hypertens.* 2013;7(6):509-11.
39. Judd E, Calhoun DA. Apparent and true resistant hypertension: definition, prevalence and outcomes. *J Hum Hypertens.* 2014;28(8):463-8.
40. Sarafidis PA, Georgianos P, Bakris GL. Resistant hypertension--its identification and epidemiology. *Nat Rev Nephrol.* 2013;9(1):51-8.

41. Sim JJ, Bhandari SK, Shi J, Liu IL, Calhoun DA, McGlynn EA, et al. Characteristics of resistant hypertension in a large, ethnically diverse hypertension population of an integrated health system. *Mayo Clin Proc.* 2013;88(10):1099-107.
42. Grigoryan L, Pavlik VN, Hyman DJ. Characteristics, drug combinations and dosages of primary care patients with uncontrolled ambulatory blood pressure and high medication adherence. *J J Am Soc Hypertens.* 2013;7(6):471-6.
43. de la Sierra A, Segura J, Banegas JR, Gorostidi M, de la Cruz JJ, Armario P, et al. Clinical features of 8295 patients with resistant hypertension classified on the basis of ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertension.* 2011;57(5):898-902.
44. Massierer D, Oliveira AC, Steinhorst AM, Gus M, Ascoli AM, Goncalves SC, et al. Prevalence of resistant hypertension in non-elderly adults: prospective study in a clinical setting. *Arq Bras Cardiol.* 2012;99(1):630-5.
45. Townsend RR. Pathogenesis of Drug-Resistant Hypertension. *Semin Nephrol.* 2014;34(5):506-13.
46. Daugherty SL, Powers JD, Magid DJ, Tavel HM, Masoudi FA, Margolis KL, et al. Incidence and prognosis of resistant hypertension in hypertensive patients. *Circulation.* 2012;125(13):1635-42.
47. Lobo MD, de Belder MA, Cleveland T, Collier D, Dasgupta I, Deanfield J, et al. Joint UK societies' 2014 consensus statement on renal denervation for resistant hypertension. *Heart.* 2014.
48. Ash GI, Macdonald HV, Pescatello LS. Antihypertensive effects of exercise among those with resistant hypertension. *Hypertension.* 2013;61(1):e1.
49. Guimaraes GV, de Barros Cruz LG, Fernandes-Silva MM, Dorea EL, Bocchi EA. Heated water-based exercise training reduces 24-hour ambulatory blood pressure levels in resistant hypertensive patients: A randomized controlled trial (HEX trial). *Int J Cardiol.* 172(2):434-41.

3. ARTIGO

Periódico sugerido: Hypertension

EFFECTS OF AEROBIC EXERCISE INTENSITY ON POST EXERCISE CARDIOVASCULAR RESPONSES IN RESISTANT HYPERTENSION: A CROSS-OVER TRIAL

Lucas Porto Santos – Exercise Pathophysiology Research Laboratory, Hospital de Clínicas de Porto Alegre and Health Sciences: Cardiology and Cardiovascular Sciences Post-graduate Program, Federal University of Rio Grande do Sul.

Ruy Silveira Moraes, MD, PhD – Non-invasive Methods Unity, Hospital de Clínicas de Porto Alegre and Federal University of Rio Grande do Sul's Medical School.

Paulo José Cardoso Vieira, MSc - Exercise Pathophysiology Research Laboratory, Hospital de Clínicas de Porto Alegre and Health Sciences: Cardiology and Cardiovascular Sciences Post-graduate Program, Federal University of Rio Grande do Sul.

Garrett Ash, MSc – Human Performance Laboratory, Department of Kinesiology, University of Connecticut.

Gustavo Waclavowsky, MSc - Exercise Pathophysiology Research Laboratory, Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Linda S. Pescatello, FACSM, PhD – Human Performance Laboratory, Department of Kinesiology, University of Connecticut.

Daniel Umpierre, PhD - Exercise Pathophysiology Research Laboratory, Hospital de Clínicas de Porto Alegre and Health Sciences: Cardiology and Cardiovascular Sciences Post-graduate Program, Federal University of Rio Grande do Sul.

Short title: Post Exercise Responses in Resistant Hypertension

Trial Registration: clinicaltrials.gov identifier: NCT02249507

Word count: *text*, 3480 words; *abstract*, 246 words

Corresponding author

Daniel Umpierre, Ph.D.

Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rua Ramiro Barcelos 2350, 90035-903

Porto Alegre, RS, Brazil

E-mail: daniel.umpierre@gmail.com

Abstract

Regular aerobic exercise is a useful intervention in hypertension management, promoting acute and chronic benefits in patients with hypertension. However, little is known about its short-term effects on patients with resistant hypertension. Accordingly, we aimed to compare post exercise hemodynamics and ambulatory blood pressure in different intensities of aerobic sessions and a non-exercise control session in patients with resistant hypertension. After a cardiopulmonary exercise test, 18 subjects (54.0 ± 5.7 years, 30.2 ± 4.9 kg/m², $125 \pm 17.1/73.5 \pm 9.6$ mm Hg) participated in three intervention sessions in random order, crossover design, and on separate days: control session (45' of rest), light intensity session and moderate intensity session (45' of aerobic exercise at 50% and 75% of maximum heart rate or perceived-exertion equivalent, respectively). Ambulatory blood pressure (19h), forearm blood flow, vascular resistance and reactive hyperemia were measured before and after all sessions. Forearm blood flow decreased only 50 minutes after light intensity ($p < 0.05$). In control and light intensity sessions, forearm vascular resistance increased at the final minutes of 1h recovery period and in moderate intensity session, decreased immediately after the intervention ($p < 0.05$). Exercise sessions reduced ambulatory systolic blood pressure in a 5h period ($p < 0.05$), when compared with control session. In addition, light intensity session induced lower values in ambulatory diastolic blood pressure during nighttime and total time ($p < 0.05$). A single aerobic exercise session in light or moderate intensities is capable of inducing beneficial changes in ambulatory blood pressure in resistant hypertension, with advantages in effect length choosing lighter intensities.

Keywords: exercise, ambulatory blood pressure monitoring, resistant hypertension, blood pressure, lifestyle modification.

Introduction

Hypertension (HTN) is the most common known preventable risk factor for cardiovascular disease, accounting for approximately 7.6 million deaths each year (1, 2). Despite the fact that numbers related to treatment goal's achievements in general hypertensive population are rising (3), there is a considerable parcel of this population that presents difficulties in reaching target blood pressure (BP) values, perhaps needing a vast pharmacological intervention for that. In this regard, patients that do not reach BP goals using three anti-hypertensive agents (being one a diuretic) or that need more than three medications to do so are considered presenting a condition named resistant hypertension (RH) (4, 5). In this context, novel treatment approaches are being extensively explored, lately with a special concern to renal denervation interventions, which are not applicable in a broad extent and lack consistency in latest findings (6).

Aerobic exercise training has been consistently demonstrated as an effective intervention to decrease BP values and by that, became an essential part of non-pharmacological approaches to HTN. Current guidelines address special attention to this issue (1, 7, 8) and there is strong evidence to support it. A meta-analysis of 93 studies showed that the magnitude of reduction in BP values induced by chronic aerobic exercise could reach 8.3 mm Hg in systolic blood pressure (SBP) and 5.2 mm Hg in diastolic blood pressure (DBP) for hypertensive subjects (9). In addition, specifically in patients with RH, a study involving a group of 22 subjects participating in an 8-10 weeks aerobic exercise program demonstrated daytime reductions of 6 mm Hg in SBP and 3 mm Hg in DBP when compared to a control (no exercise intervention) group (10).

In fact, only one aerobic exercise session is capable of producing immediate decrements in BP values (11-13). This acute phenomena is termed post-exercise hypotension (PEH) and is very well described in the hypertensive population. Importantly, PEH seems to occur to a greater

extent in hypertensive patients and evidence suggests that it is influenced in a dose-response fashion in relation to exercise intensity (14, 15). However, no study has determined the post-exercise effects in patients with RH. Because of this population's difficulties in lowering BP pharmacologically, it seems of great importance to describe its specific acute cardiovascular responses to exercise exposure, as this could potentially address even more importance to this tool that it already has in HTN treatment. Therefore, the aim of this study is to characterize acute and sub-acute cardiovascular responses to aerobic exercise in patients with RH. ~~In order to assess the exercise effects more comprehensively~~As we hypothesized that exercise intensity could exert influence in these responses, we aimed to compare two different exercise intensity for typical aerobic sessions.

Methods

This study is designed in a crossover trial fashion, as all subjects were submitted to all intervention sessions in random order. Participants had to present HTN and be in use of at least three anti-hypertensive agents (being one obligatorily a diuretic), with no changes in their pharmacological scheme for at least two weeks, with no restrictions to exercise and ageing from 25 to 60 years. All sessions and tests were conducted at the Exercise Pathophysiology Research Laboratory/Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brazil. Recruitment was made by phone from patient databases and media disclosures. Patients seeming to match criteria for RH diagnosis were then screened through an in-lab interview where RH diagnosis either was confirmed or discarded, as well as others eligibility criteria were checked. In order to include only individuals presenting what is considered "true resistant hypertension", adherence was assessed using Morinsky's 8-item adherence scale (16). Therefore, subjects with low adherence to pharmacological therapy were not included in the study. In addition, subjects that were included under use of only three medications were excluded from the analysis if their ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) results on control day could be considered as controlled BP as

stated by the European Society of Hypertension (24h systolic BP < 130 mm Hg and 24h diastolic BP < 80 mm Hg; daytime average systolic BP < 135 mm Hg and daytime diastolic BP < 85 mm Hg; nighttime systolic BP > 120 mm Hg and nighttime diastolic BP > 70 mm Hg) (17). This measure was taken in order to exclude pseudo-resistance to treatment, since there were no baseline ABPM measurements.

All participants gave written consent and agreed to the terms. All procedures in the study were approved by the local institutional review board (project #13-0309) and are in accordance with respective guidelines. This trial is registered in ClinicalTrials.gov under the number NCT02249507.

Procedures

After inclusion, all subjects performed a cardiopulmonary exercise test on a cycloergometer (Oxycon, Jaeger, Germany) in order to check safety for performing intervention sessions and to provide parameters for exercise prescription. Heart rate was continuously recorded and increments used were adapted to each individual's capacity, ranging from 15 to 25 watts. Thereafter, randomization was subjects were randomized into three different intervention sessions: control (C), light intensity (LI) and moderate intensity (MI). The order of the sessions was kept unknown by either investigator or subject until intervention time, in order to avoid anticipation influence.

Experimental sessions

All experimental sessions consisted of the exact same procedures, differing only at the intervention type. In LI and MI sessions, subjects performed 45 minutes of cycling at 50% and 75%HR_{max} (or Borg rating of perceived exertion (18) equivalent if patient was under use of β -blockers), respectively, and in C session, the same amount of time was spent at sitting rest.

At the arrival to the laboratory, subjects rested sat for 5 minutes in a reserved room and had their baseline BP measured by an oscillometric device (Dinamap, Critkon, USA). Baseline BP was considered as the average of three repeated measures, at least one minute apart, on the highest BP arm. After that, subjects laid down for 15 minutes and had their baseline forearm blood flow (FBF) reactive hyperemia (RHY) and mean arterial BP (MAP) measured through a venous occlusion plethysmography exam (TL-400, Hokanson, USA). Then, either one of the interventions was performed as described previously. As soon as the intervention period ended, subjects were quickly taken to FBF, RHY and MAP measurements again. FBF and BP values were obtained immediately after the interventions and each 10 minutes throughout a 60-minute recovery period where BP values were also monitored (IP, 10, 20, 30, 40, 50 and 60). RHY measurement was repeated only 30 minutes after interventions. An investigator blinded to patient and session (LPS) analyzed FBF and RHY results. Reactive hyperemia was calculated using the peak blood flow after the 5-min occlusion, and forearm vascular resistance (FVR) was calculated as the MAP divided by FBF and is expressed as units. When recovery period ended, an ABPM system (90207, Spacelabs, USA) was attached to the subjects by the same investigator at the same time of the day for each subject, and then subjects were sent home. A >72h washout period was used between all sessions to avoid carry-over effect among the sessions. The median period was between sessions was 7 days with a range of 3 to 31 days.

At the ambulatory period, ABPM system was set to measure BP values each 15 minutes at awake-time and each 20 minutes at nighttime. Nighttime was considered as the 10th hour after interventions. The total duration of the ABPM analysis was 19h. Mean hourly values were considered acceptable if at least one measurement was successful at each hour. Missing values were inputted using the mean of two close hours. Two patients had shorter awake-time periods (6h and 7h) due to logistic adjustments.

Randomization and allocation

Computer-based randomization was generated in blocks (6 patients per block) by an independent collaborator. In total, there were six possible sequences for the order of intervention. The investigator responsible for allocation did not have access to the random list. Therefore, each subject's order was accessed only on the first day of experimental sessions through a telephone central.

Statistical analysis

Descriptive statistics are expressed as mean \pm SEM, unless otherwise stated. Prior to procedures for statistical comparisons, heterogeneity and equality of variances were assessed by Kolmogorov-Smirnov and Levene, respectively. Thereafter, the difference from baseline were calculated for each hourly ABPM value and then analyzed as a 5h and a 10h awake-time period, a 9h nighttime period and a 19h total time period. Two-way Repeated-measures ANOVA with 80% of power and a $p < 0.05$ was carried out for each chosen time period to analyze differences between interventions and post-hoc analysis (Tukey) was made to point out differences between time points.

Sample size calculation was performed using partial data from our sample. Assuming power and significance stated above, with an expected difference of 3 mm Hg and a standard deviation of 3.5 mm Hg, the sample size necessary was 22.

Results

Subjects' characteristics are shown in Table 1. Overall, subjects were middle aged, sedentary, with a borderline BMI and low cardiovascular fitness. Blood pressure values were characterized and analyzed as the following periods: 5h post-session period average change from baseline, 10h total awake-time period average change from BL, 9h nighttime average change from baseline and 19h total time average change from baseline. Baseline BP values were similar among the groups and are expressed in table 2.

Acute cardiovascular responses to experimental sessions

Cardiovascular responses were monitored each 5 minutes during the 45 minutes of intervention. Average SBP and DBP responses were 129.8 (± 5.2) / 75.6 (± 2.7) mm Hg for C, 145.9 (± 5.2) / 82.1 (± 2.8) mm Hg for LI and 161.0 (± 5.0) / 87.7 (± 3.1) for MI., Average intervention sessions' heart rates were 56.7 (± 1.8) bpm in C, 84.1 (± 2.8) bpm in LI and 103.4 (± 4.3) bpm in MI. Average exercise sessions' workloads were 27.7 (± 1.9) watts for LI and 48.8 (± 3.4) watts for MI. Rate of perceived exertion's averages for exercise interventions were 11.7 (± 0.4) for LI and 14.0 (± 0.2) for MI.

Postexercise hemodynamics

Hemodynamic variables over the postexercise period of 60 minutes are shown in Figure 2. In FBF measurements (Panel I), the LI session showed a post-exercise decrease of 0.4 ml/100ml tissue.min⁻¹ 50 minutes after the intervention, in comparison with baseline ($p=0.019$). No other differences in FBF between the time points for each intervention ($p>0.05$) and between the intervention sessions in the recovery period were found, with baseline and final values for each intervention ranging from 3.1 to 3.5 (± 0.1) ml/100ml tissue.min⁻¹ ($p>0.30$). Regarding the vasoconstrictor tone, FVR (Panel II) increased in session C at 20, 40, 50 and 60 minute when compared with baseline, with increases ranging from 4.6 to 6.9 units ($p<0.001$). The LI session showed higher FVR values in relation to baseline only at 50 and 60 with increases of 5.9 ($p<0.01$) and 4.6 units ($p=0.046$) respectively. On the other hand, MI session induced reductions of 5.3 units in FVR at the immediately post-session moment ($p<0.01$), with no other differences found. There were no differences in FVR between the experimental sessions. During the recovery period, MAP values (Panel III) were higher than BL in all timepoints, except 20, in session C ($p<0.03$). No changes in MAP at the recovery period were observed in LI session. MAP values in MI session in the same period were lower than BL for the first 30 minutes ($p<0.04$), with changes ranging from 4.9 to 7.1 mm Hg. Additionally, when compared with C

session, postexercise MAP was significantly lower in MI session at all timepoints with differences ranging from 8.9 to 12.1 mm Hg ($p=0.002$). Likewise, MAP was also lower in MI in comparison with LI in IP, 10 and 30 minutes, with differences ranging from 7.3 to 7.7 mm Hg. RHY values did not change in exposure to the intervention sessions and no differences were found between the sessions (Figure 3).

Ambulatory Systolic Blood Pressure

Average changes from BL in 5h SBP period were significantly different from C in both exercise sessions, with reductions of 7.7 ± 2.5 mm Hg ($p=0.031$) and 9.1 ± 2.9 mm Hg ($p=0.01$) lower in LI and MI sessions, respectively. In the awake-time period the average changes from baseline were of 7.8 ± 1.4 mm Hg for C, 3.8 ± 1.2 mm Hg for LI and 2.4 ± 1.1 mm Hg for MI and comparisons between sessions showed no significant differences between C and LI ($p=0.21$) and C and MI ($p=0.42$). Nighttime and total-time average changes in SBP were also not different between exercise sessions and control, with values of -2.6 ± 1.5 mm Hg in C, -8.1 ± 1.6 mm Hg, in LI and -7.5 ± 1.2 in MI for nighttime period. Total-time period had changes of 3.0 ± 1.1 mm Hg in C, -2.0 ± 1.0 mm Hg in LI) and -2.3 ± 0.9 mm Hg in MI and no difference was observed between sessions ($p= 0.23$ and 0.27 for CxLI and CxMI, respectively).

Ambulatory Diastolic Blood Pressure

Average changes from BL in 5h period DBP were of 8.9 ± 1.3 mm Hg for C, 3.3 ± 1.2 mm Hg for LI and 5.6 ± 1.2 mm Hg for MI with borderline statistical significance between C and LI ($p=0.051$). In the awake-time period, there were no differences in average DBP changes from baseline between the sessions with values of 6.8 ± 0.9 mm Hg for C, 3.0 ± 0.8 mm Hg for LI and 3.6 ± 0.8 mm Hg for MI. Nighttime average changes in DBP presented values of -0.6 ± 1.0 mm Hg for C, -6.4 ± 1.0 mm Hg for LI and -5.0 ± 0.8 for MI, with a significant difference between C and LI ($p=0.045$). Total-time changes in DBP were 3.9 ± 0.7 mm Hg for C, $-1.0 \pm$

0.7 mm Hg for LI and 0.22 ± 0.6 mm Hg for MI. A significant difference ($p=0.045$) was found between total-time changes of C and LI.

Discussion

The major finding in our study is that both low- and moderate-intensity exercise sessions elicited differences in ABPM behavior throughout the day when compared to non-exercise control session. This is the first trial exploring acute exposure to exercise influence on BP in RH. Our data suggest that exercise intensity may have a degree of interference effect on these responses. As can be noticed in the presented results, MI and LI exercise session led to significant short-term (5h) changes in SBP behavior when compared to non-exercise control session, alongside with a strong trend ($p=0.051$) for this to happen in DBP in LI session as well.

The observed behavior of PEH in 5h is, to a certain extent, in agreement with a previous work by Pescatello et al. (15) which demonstrated reduced SBP and DBP in response to similar intensities of aerobic exercise in middle aged men with pre to stage I hypertension. In the cited study, the authors also showed that higher intensities provoked a higher PEH induction in this period, which was not the case in our study, since responses of different intensities were statistically similar. When analyzed a 9h period, the same authors found similar changes induced by both intensities. In this study, no changes were found in a 10h awake-time period for both sessions and this is likely to be a consequence of our sample's mean baseline BP value that is in a "controlled" range and, therefore, presenting little or no baseline effect. Samples with higher resting BP are known to respond more pronouncedly (acutely and sub-acutely) to exercise interventions (13-15, 19), with this being attributed to the fact that their absolute changes can be more substantial, leading to a statistical significance more easily. As the focus of this work was to include patients presenting RH as defined by the current guidelines (4, 5),

it is important to mention that we included in our sample subjects with controlled BP levels that needed four or more anti-hypertensive medications, leading to a lower mean baseline BP values.

Acute hemodynamic changes were not observed in the present study since shown FBF, RHY and FVR responses indicate impaired vasomotor responsiveness and a time-related tendency to increase vascular resistance, which could contribute to blunt PEH magnitude and duration in this population. Our research group when comparing healthy subjects with heart failure patients, has demonstrated that aerobic exercise can induce increased FBF and reduced FVR up to 30 minutes in the healthy group and up to 10 minutes in the heart failure group (20). RHY, that represents endothelium-dependent vasodilation, also increased as a response to exercise in the cited study. Thus, those lacks of change (MI) and decrements in FBF (LI) and quickly reverted reductions (MI) and increments in FVR (LI) together with no changes in MAP in response to LI session in the present study might indicate blunted physiological responsiveness to induce sustained changes in vascular modulation.

Increments in non-exercised limb's blood flow are proportional to exercise intensity in healthy subjects (21), and even though no differences were observed in FBF as a response to intervention sessions, the only session capable of inducing vascular-related hemodynamic changes was MI, decreasing FVR immediately after the exercise, and preventing its rise among the recovery period. These acute changes were possibly translated into a stronger short-term stimulus that led to a higher magnitude of change in 5h SBP in MI. However, though LI presented no changes in these variables, this intensity of exercise stimulus was also sufficient to induce lower 5h SBP and tended to lower 5h DBP as well, when compared to control. This fact underscores other possible mechanisms for these subacute responses (i.e.: neurovascular modulations).

Additionally, the most surprising result observed in this study is the significant difference in nighttime and total-time DBP responses in relation to non-exercise control session that were

induced only by LI session. This fact is not supported by studies analyzing effects of exercise intensities in these variables in hypertensive individuals during daytime (14, 15) and normotensives during nighttime (22). Anyhow, possible differences between populations' studies must be accounted. As previously stated, our hemodynamic data show a high tendency for these subjects do augment vascular resistance through time and, although postexercise reduction in this variable was promoted by higher intensities only, these observed rapid-onset changes are probably related to the release of vasoactive substances as a response to exercise. Lower intensities might be acting inducing a more sustained sympathetic suppression in this population, possibly by stimulating less catecholamines secretion (23) and leading to a more durable hypotensive effect (especially in DBP). When local vasoactive molecules' concentration goes back to normal, a higher concentration in circulating catecholamines could be blunting PEH responses in this population, since there are evidences showing that parasympathetic tone recovery is attenuated as responses to higher intensities in healthy subjects (24) and that RH population shows a pronounced sympathetic overdrive (25). These mechanisms need to be further explored in future studies.

A limitation of this study is our low sample size due to the low prevalence of the studied health condition and a time-consuming logistic for the patients. We noticed that even though awake-time, nighttime and total-time SBP changes are not significantly different from control session, observed behavior demonstrates interesting values as responses to both exercise sessions. Apparently lower increases in AT and TT and especially higher decrements in NT (and possible improvements in dipping pattern) as responses to exercise sessions observed would be better explored in studies with a more robust sample size.

Other trials have explored chronic responses to aerobic exercise (10) and heated-water-based exercise (26) in patients with RH demonstrating promising results in ABPM measurements and in stress test BP responses. The novelty about the presented work is that it is the first trial

exploring acute exposure to exercise influence on BP in RH. Additionally, as the aim of this paper was to elucidate how patients with RH respond acutely to exercise, our eligibility criteria focused on keeping only patients with “true RH” in our sample, so we observed medication adherence and excluded the white coat effect. Although average baseline BP values presented in this study were controlled, exercise exposure in both intensities were related to changes in BP behavior throughout the day when compared to non-exercise control day.

In summary, different intensities of aerobic exercise can benefit ambulatory BP control in patients with RH and recommendations for this practice should be emphasized. Pragmatic recommendations based on the evidences presented in the present study should address that both intensities are safe to be performed by these patients and there is reasonable data favoring of lower intensities due to the duration of the effect. Complementarily, it seems that the lack of pharmacological responsiveness in this population does not imply in irresponsiveness to hypotensive effects of aerobic exercise. In addition, other health-related improvements that lower cardiovascular risk and improve quality of life (ex.: weight loss and improved cardiopulmonary fitness) are other possible benefits of exercise prescription in RH treatment. However, more studies are necessary to explore other exercise factors that could contribute to promote sustained BP reduction following exercise sessions.

REFERENCES

1. Whitworth JA, World Health Organization ISoHWG. 2003 World Health Organization (WHO)/International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension. *J Hypertension*. 2003;21(11):1983-92.
2. Arima H, Barzi F, Chalmers J. Mortality patterns in hypertension. *J Hypertension*. 2011;29 Suppl 1:S3-7.
3. Yoon SS, Gu Q, Nwankwo T, Wright JD, Hong Y, Burt V. Trends in blood pressure among adults with hypertension: United States, 2003 to 2012. *Hypertension*. 2015;65(1):54-61.
4. Calhoun DA, Jones D, Textor S, Goff DC, Murphy TP, Toto RD, et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment. A scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Hypertension*. 2008;51(6):1403-19.
5. Alessi A, Brandao AA, Coca A, Cordeiro AC, Nogueira AR, Diogenes de Magalhaes F, et al. First Brazilian position on resistant hypertension. *Arq Brasil Cardiol*. 2012;99(1):576-85.
6. Joyner MJ. Renal denervation: what next? *Hypertension*. 2014;64(1):19-20.
7. Pescatello LS, Franklin BA, Fagard R, Farquhar WB, Kelley GA, Ray CA, et al. Exercise and Hypertension. *Med Sci Sport Exer*. 2004;36(3):533-53.
8. 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.
9. Cornelissen VA, Smart NA. Exercise training for blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc*. 2013;2(1):e004473.
10. Dimeo F, Pagonas N, Seibert F, Arndt R, Zidek W, Westhoff TH. Aerobic exercise reduces blood pressure in resistant hypertension. *Hypertension*. 2012;60(3):653-8.

11. 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.
12. Keese F, Farinatti P, Pescatello L, Cunha FA, Monteiro WD. Aerobic exercise intensity influences hypotension following concurrent exercise sessions. *Int J Sports Med*. 2012;33(2):148-53.
13. Brandao Rondon MU, Alves MJ, Braga AM, Teixeira OT, Barretto AC, Krieger EM, et al. Postexercise blood pressure reduction in elderly hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39(4):676-82.
14. Eicher JD, Maresh CM, Tsongalis GJ, Thompson PD, Pescatello LS. The additive blood pressure lowering effects of exercise intensity on post-exercise hypotension. *Am Heart J*. 2010;160(3):513-20.
15. Pescatello LS, Guidry MA, Blanchard BE, Kerr A, Taylor AL, Johnson AN, et al. Exercise intensity alters postexercise hypotension. *J Hypertension*. 2004;22(10):1881-8.
16. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care*. 1986;24(1):67-74.
17. O'Brien E, Parati G, Stergiou G, Asmar R, Beilin L, Bilo G, et al. European Society of Hypertension position paper on ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertension*. 2013;31(9):1731-68.
18. Borg GA. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc*. 1982;14(5):377-81.
19. Pescatello LS, Kulikowich JM. The aftereffects of dynamic exercise on ambulatory blood pressure. *Med Sci Sports Exerc*. 2001;33(11):1855-61.
20. Umpierre D, Stein R, Vieira PJ, Ribeiro JP. Blunted vascular responses but preserved endothelial vasodilation after submaximal exercise in chronic heart failure. *Eur J Cardiovasc Prev R*. 2009;16(1):53-9.

21. Tanaka H, Shimizu S, Ohmori F, Muraoka Y, Kumagai M, Yoshizawa M, et al. Increases in blood flow and shear stress to nonworking limbs during incremental exercise. *Med Sci Sports Exerc.* 2006;38(1):81-5.
22. Jones H, George K, Edwards B, Atkinson G. Exercise intensity and blood pressure during sleep. *Int J Sports Med.* 2009;30(2):94-9.
23. McMurray RG, Forsythe WA, Mar MH, Hardy CJ. Exercise intensity-related responses of beta-endorphin and catecholamines. *Med Sci Sports Exerc.* 1987;19(6):570-4.
24. Casonatto J, Tinucci T, Dourado AC, Polito M. Cardiovascular and autonomic responses after exercise sessions with different intensities and durations. *Clinics.* 2011;66(3):453-8.
25. Grassi G, Seravalle G, Brambilla G, Pini C, Alimento M, Facchetti R, et al. Marked sympathetic activation and baroreflex dysfunction in true resistant hypertension. *Int J Cardiol.* 2014;177(3):1020-5.
26. Guimaraes GV, de Barros Cruz LG, Fernandes-Silva MM, Dorea EL, Bocchi EA. Heated water-based exercise training reduces 24-hour ambulatory blood pressure levels in resistant hypertensive patients: A randomized controlled trial (HEX trial). *Int J Cardiol.* 172(2):434-41.

FIGURE CAPTIONS

Table 1 – Sample characteristics

Table 2 – Baseline cardiovascular parameters

Figure 1 – Study's participant flow

Figure 2 – Hemodynamic responses to intervention sessions: * = Different from baseline; # = Different from MI; † = Different from LI; $p < 0,05$;

Figure 3 – Reactive hyperemia responses to intervention sessions: C = control session; LI = light intensity session; MI = moderate intensity session;

Figure 4 – Ambulatory systolic blood pressure changes from baseline: * = Main intervention effect on period: $MI \neq C$ $p < 0.05$; † = Main intervention effect in period: $LI \neq C$ $p < 0.05$;

Figure 5 – Ambulatory diastolic blood pressure changes from baseline: † = Main intervention effect in period: $LI \neq C$ $p < 0.05$;

Table 2

Sample Characteristics (n=18)	
Age, years (\pmSD)	54.0 (5.7)
Gender, n (%)	
Male	7 (38.9)
Female	11 (61.1)
Ethnicity, n (%)	
Black	6 (33.3)
White	12 (66.6)
Obesity, n (%)	9 (50)
Smoking, n (%)	2 (11.1)
Anti-hypertensive medications, median (range)	4 (3-6)
ACE inhibitors, n (%)	16 (88.8)
Calcium Channel Blockers, n (%)	15 (88.3)
β -blockers, n (%)	10 (55.5)
Additional Diuretics, n (%)	8 (44.4)
Direct Vasodilators, n (%)	2 (11.1)
α -2 Agonists, n (%)	1 (5.5)
Weight, kg (\pmSD)	79.2 (13.7)
BMI, kg/m² (\pmSD)	30.2 (4.9)
VO₂ max (\pmSD)	21.1 (3.8)
Systolic blood pressure, mm Hg (\pmSD)	125.1(17.1)
Diastolic blood pressure, mm Hg (\pmSD)	73.5(9.6)
Comorbidities, n (%)	
Type II Diabetes	4 (22.2)
Dyslipidemia	6 (33.3)

Table 2

Baseline Cardiovascular Parameters			
	Systolic Blood Pressure (mm Hg)	Diastolic Blood Pressure (mm Hg)	Heart Rate (bpm)
Control	125.1 ± 4.6	72.0 ± 2.4	60.5 ± 1.7
Light Intensity	125.7 ± 4.1	74.4 ± 2.2	61.7 ± 2.4
Moderate Intensity	125.0 ± 3.3	74.1 ± 2.3	63.3 ± 2.4

Figure 1

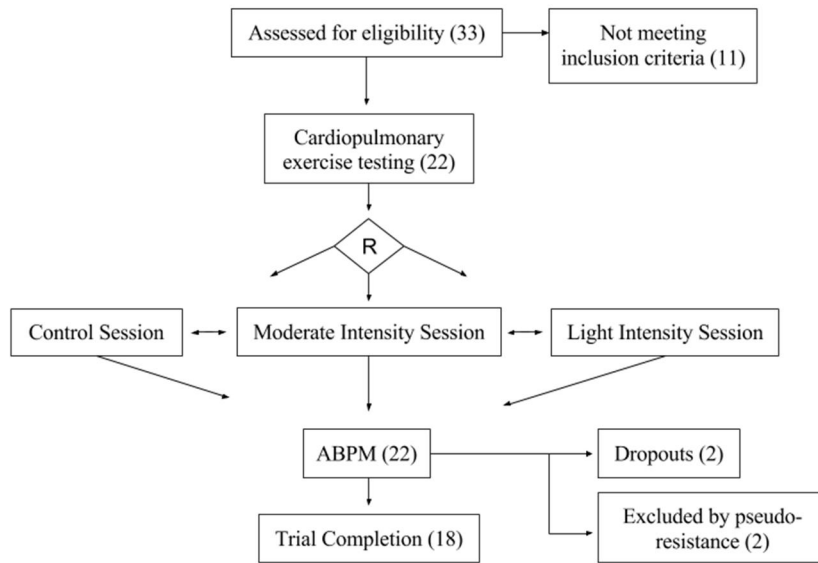


Figure 2

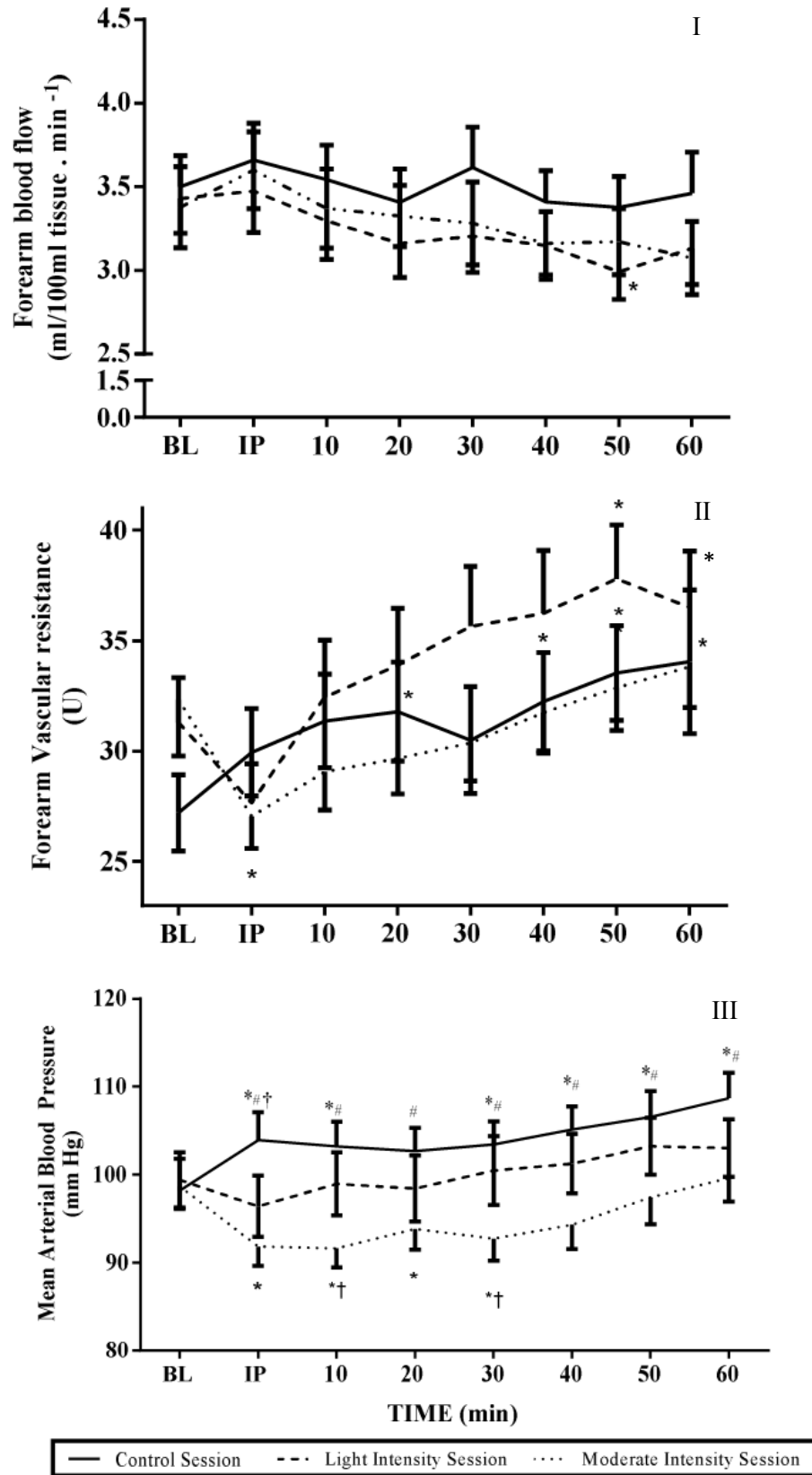


Figure 3

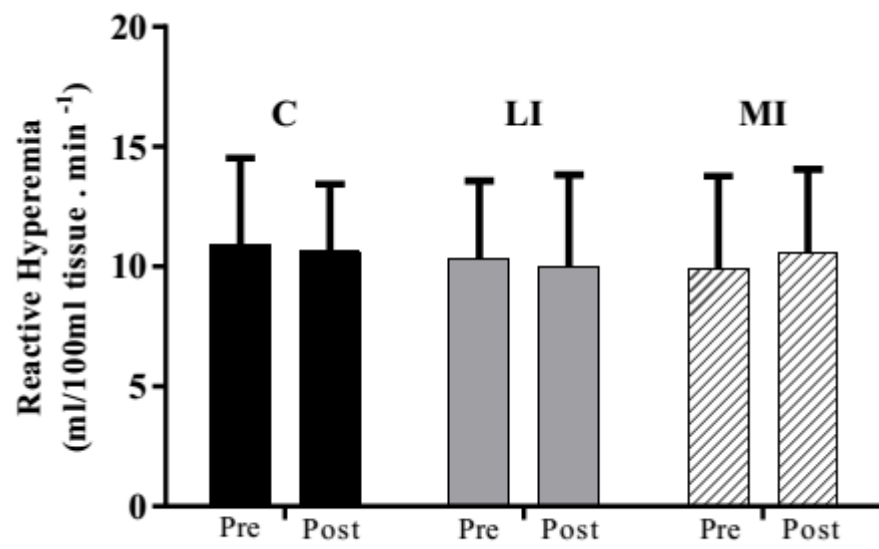


Figure 4

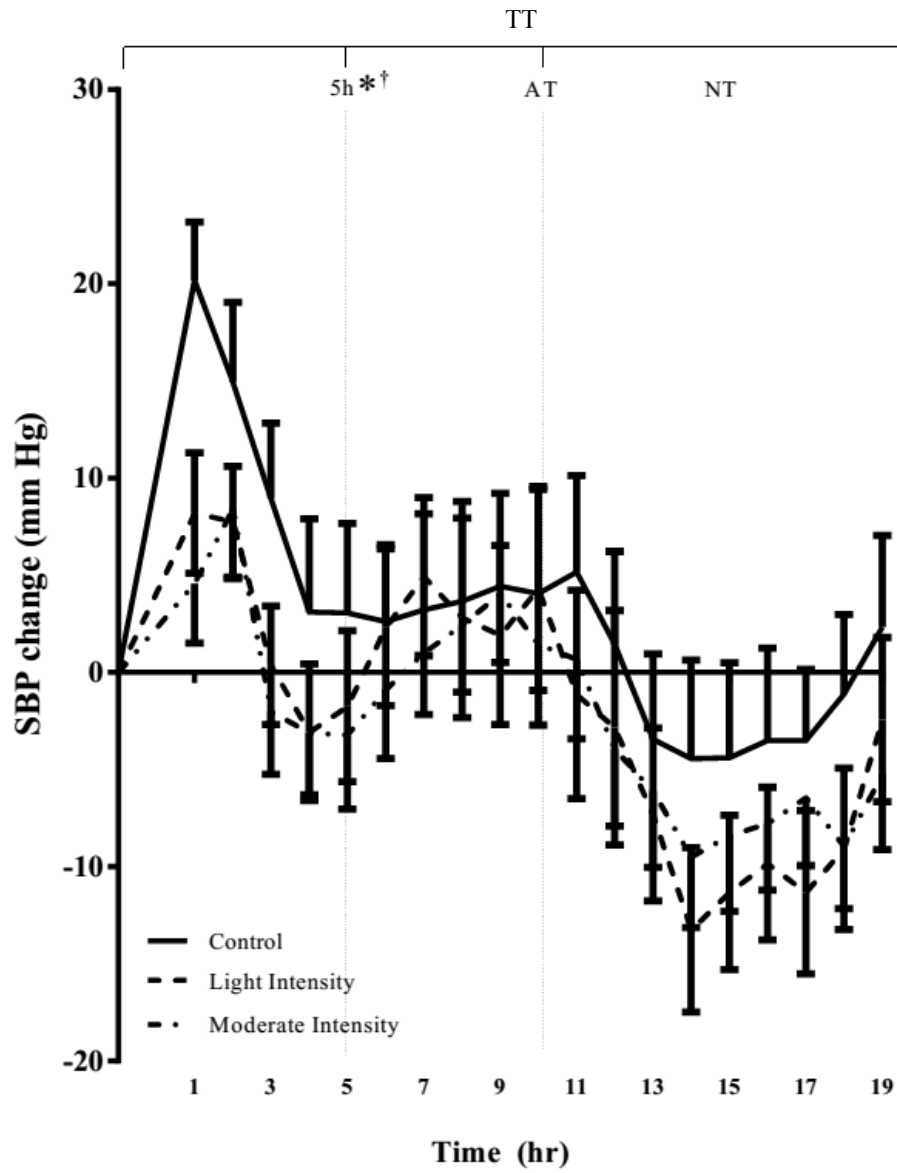
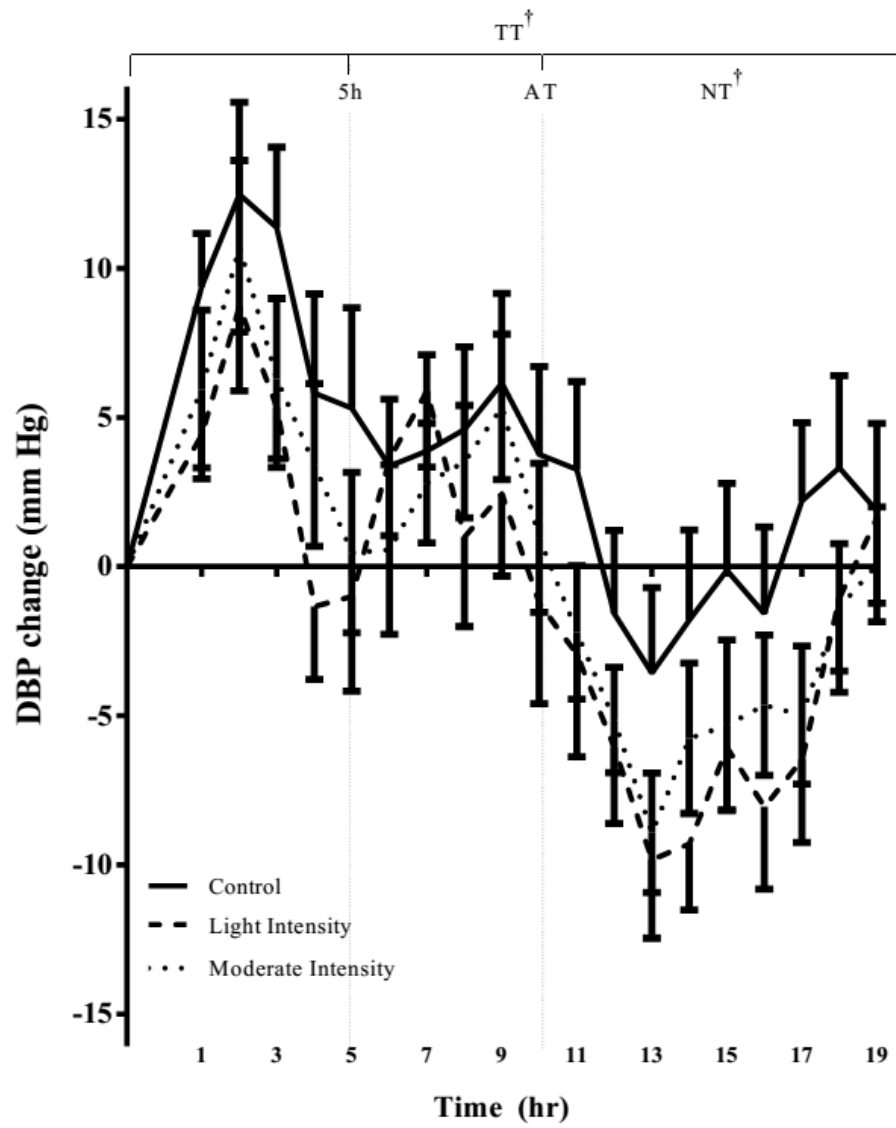


Figure 5



4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A HAR é uma condição de baixa prevalência quando comparada ao universo de pacientes com HAS, o que implica em dificuldade de recrutamento de amostra. Além disso, a característica do delineamento de estudo utilizado também oferece dificuldades logísticas para que os sujeitos de pesquisa possam cumprir o elevado número de visitas ao laboratório. No entanto, a HAR é uma condição complexa, de difícil controle farmacológico, e bastante onerosa ao sistema público de saúde e à qualidade de vida dos pacientes. Nesse sentido, justifica-se a necessidade de investigação da influência do estilo de vida nessa condição, e, ao melhor do nosso conhecimento, esse é o primeiro estudo a analisar o efeito de curto prazo do exercício no contexto da HAR, demonstrando resultados positivos e promissores para esta linha de pesquisa. Em adição a isso, foram tomados cuidados metodológicos ausentes em diversos estudos em HAR a fim de que houvesse elegibilidade apropriada de pacientes incluídos e consequente representatividade da população de interesse, bem como descrição metodológica da intervenção a fim de possibilitar reprodutividade por estudos futuros

Os resultados desta dissertação indicam mudanças no comportamento da PA ambulatorial em resposta a sessões de exercício aeróbico de intensidade leve e moderada em pacientes com HAR. Ainda, parece existir uma influência da intensidade nestas respostas, levando a durações maiores (especialmente em PAD) relacionadas com menores intensidades, e reduções em curto prazo provavelmente mais intensas em intensidades maiores (principalmente para PAS). Os mecanismos que induzem estes efeitos distintos ainda precisam ser explorados em futuros estudos, analisando-se a influência tanto de secreção de substâncias vasodilatadoras locais, quanto a ativação/retirada do sistema nervoso simpático em resposta ao exercício, bem como as possíveis influências nestas do tempo, tipo, horário e outras possíveis manipulações das sessões de exercício.

ANEXOS

ANEXO A – Termo de consentimento livre e esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Estamos convidando você para participar de um estudo “Exercício aeróbico de diferentes intensidades em pacientes com hipertensão resistente”, pois você tem o diagnóstico desta condição.

O exercício físico é considerado uma forma de beneficiar o estado de saúde de pessoas saudáveis ou doentes. As entidades de saúde recomendam a prática de atividade física para prevenção e como parte do tratamento de hipertensão arterial.

Dessa forma, nossa pesquisa busca comparar 2 tipos de sessões de exercício, objetivando reduzir temporariamente os níveis de pressão arterial. Para isto, estamos lhe convidando a participar de um total de 7 encontros, em sessões que durarão desde 15 minutos até 2,5 horas de envolvimento. O estudo será dividido em 2 fases. Explicamos o trabalho detalhadamente abaixo:

1) Primeira fase – Testes Iniciais: Neste dia, você realizará um teste máximo em bicicleta ergométrica, onde a sua frequência cardíaca será avaliada. Este teste consiste em pedalar em bicicleta ergométrica, com carga aumentado ao longo do procedimento. A parte que envolve exercício dura de 8 a 12 minutos, mas o acompanharemos antes, durante e alguns minutos após o teste, usando eletrocardiograma (ECG) para analisar os sinais do coração, e também medindo sua pressão arterial repetidamente. O teste será interrompido quando você indicar que está no seu limite, ou através de sintomas ou sinais que impeçam a continuação do exercício ou indiquem anormalidades (como resultados de ECG alterados). Nesta fase os possíveis riscos/desconfortos previstos são: tonturas, pressão baixa e/ou cansaço nos minutos seguintes ao teste, moderadas dores e/ou fadiga musculares nas pernas durante as 24-72h posteriores ao teste.

2) Segunda fase - Sessões: nesta etapa do estudo, você realizará três sessões, em dias diferentes. As intervenções de cada sessão serão diferentes, e consistem de:

a) sessão controle, repouso por 45 minutos;

b) sessão de exercício com o exercício aeróbico mais leve – 45 minutos a 50% de sua capacidade máxima;

c) sessão de exercício com exercício aeróbico mais intenso – 45 minutos a 75% de sua capacidade máxima;

Nesta fase os riscos/desconfortos previstos são: cansaço nos minutos seguintes ao teste, moderadas dores e/ou fadiga musculares nas pernas durante as 24-72h subsequentes ao teste.

Nas três sessões, realizaremos avaliação da sua pressão arterial antes, durante e após as intervenções. Também avaliaremos seu fluxo sanguíneo, por meio de procedimento não-invasivo e

muito parecido à medida de pressão. Um possível desconforto nestas avaliações é uma dormência temporária no seu braço avaliado (normalmente menor do que 2 minutos). A ordem de realização destas sessões será definida por sorteio, e você será informado com antecedência sobre cada tipo de sessão a ser realizado. Nestes dias, o tempo total da visita será de aproximadamente 2.5 horas (duas horas e trinta minutos), e você voltará para a casa com um equipamento (MAPA) que monitora a sua pressão de forma periódica e automática ao longo do dia. No dia seguinte, precisaremos que você retorne ao laboratório para devolver o equipamento no período da manhã, em visita que levará cerca de 15 minutos. Para a realização das sessões desta fase, solicitamos que você não consuma cafeína (café, Coca-Cola, chimarrão, etc.) por 6 horas antes das visitas ao hospital, e não consuma alimentos (água é permitido) 4 horas prévias às sessões, visto que estas substâncias influenciam as variáveis que iremos avaliar.

Não é esperado, com a sua participação, nenhum benefício direto para a sua condição de saúde. Entretanto, o estudo das suas respostas ao exercício pode trazer uma contribuição ao melhor entendimento desta condição na população, já que serão avaliados também, aproximadamente, outras 27 pessoas. No caso de aparecimento de anormalidades em quaisquer dos exames realizados, você será avisado e aconselhado a buscar acompanhamento médico.

Teremos medidas de segurança e procedimentos para precaução de riscos durante as fases da pesquisa. Em caso de emergência, serviço médico será imediatamente contatado, os pesquisadores darão assistência de primeiros socorros, e seu contato para emergência será informado. Caso queira, você poderá interromper a qualquer momento a participação no estudo, sem necessidade de justificativa e sem que esta decisão lhe traga qualquer prejuízo.

Caso surjam quaisquer informações novas que inviabilizem, prejudiquem ou modifiquem sua participação no estudo, você será avisado com antecedência. Mudanças de qualquer natureza no procedimento do estudo lhe serão informadas antes de ocorrerem e lhe será dada toda a autonomia para decidir sua permanência no estudo.

Não haverá nenhum custo para a sua participação nesta pesquisa.

As informações obtidas a partir de sua participação serão tratadas anonimamente. Os dados estarão disponíveis ao participante e para quem este autorizar, e poderão ser utilizados anonimamente para fins acadêmicos científicos.

Se você tiver dúvidas, faça as perguntas que desejar antes de decidir sua participação.

O telefone do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre está lhe sendo disponibilizado para qualquer esclarecimento em relação à parte ética deste estudo. O contato é feito pelo número: 3359 7640.

Este termo foi elaborado em duas vias (uma para você e outra para o pesquisador).

Eu, _____, declaro que fui informado e esclarecido sobre o estudo, e concordo em participar voluntariamente deste projeto de pesquisa sob a responsabilidade do Prof. Daniel Umpierre de Moraes, PhD.

Porto Alegre, ____ de _____ de _____.

Participante: _____

Pesquisador: Nome: _____

Assinatura: _____

Responsável pelo projeto: Prof.^a Sandra da Costa Fuchs, PhD.

Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Centro de Pesquisa Clínica, 5º andar, sala 21516

Telefones: (51) 3359 7621

Pesquisadores Executores: Prof. Esp. Lucas Porto Santos

Telefones: (51) 9963 6177

ANEXO B – Resumos apresentados durante período letivo:

34ª Semana Científica do HCPA (01-05/09/2014), Porto Alegre, RS, apresentação oral:

Lucas Porto Santos, Gustavo Waclavowsky, Paulo José Cardoso Vieira, Adriano Silveira da Cunha, Bárbara Crasnhak da Cruz, Ruy Silveira Moraes e Daniel Umpierre.

Pacientes com hipertensão arterial resistente (HAR) apresentam baixa responsividade a medicamentos anti-hipertensivos. No entanto, o treinamento aeróbico parece ser eficaz na redução da pressão arterial (PA) nesta população. A exposição aos aumentos da PA durante o exercício parece ser um dos mecanismos para a redução da PA pelo exercício crônico. Apesar disso, critérios de segurança devem ser observados, pois valores superiores a 220/105 mmHg em treinamento aeróbico são indicativos para interrupção do esforço. Contudo, não há evidências específicas sobre os aumentos de PA durante o exercício na HAR. O presente estudo buscou descrever as respostas de PA de hipertensos resistentes durante 45 minutos de exercício em bicicleta, em duas diferentes intensidades de esforço, comparado ao repouso. Inicialmente, 8 pacientes (2 homens, 6 mulheres) realizaram um teste cardiopulmonar de esforço. Posteriormente, estes participaram de 3 sessões experimentais, realizadas aleatoriamente, em desenho cruzado: controle - CONT (repouso), baixa intensidade - BI (50%FCmáx ou equivalente) e alta intensidade - AI (75%FCmáx ou equivalente). A PA foi mensurada por método oscilométrico automático (DINAMAP, Critkon) previamente às sessões, em repouso sentado. As medidas foram repetidas a cada 5 minutos durante as intervenções. Os valores de PAS, PAD e FC pré-sessão foram de aproximadamente 125mmHg, 75mmHg e 60bpm nas três sessões. Ao final das sessões, PAS, PAD e FC foram, respectivamente: CONT= 130(±27)mmHg, 75(±12)mmHg e 70(±8)bpm; BI= 143(±27)mmHg, 78(±16)mmHg e 82(±7)bpm; AI= 161(±27)mmHg, 86(±15)mmHg e 104(±17)bpm. Ambas as intervenções tiveram, em relação ao controle, maiores valores de PAS e FC em todos os pontos do tempo (ANOVA, P<0,05). A FC foi maior na sessão AI em relação a BI, exceto no minuto 15. A sessão AI teve valores mais altos de PAS e PAD, em relação à sessão BI, somente nos minutos 25 e 30, respectivamente. Os valores de PAD de BI foram maiores do que CONT apenas no minuto 5, já AI teve maior PAD em todos os pontos exceto 10 e 40 minutos comparado com CONT. Estes achados demonstram, preliminarmente, que as respostas de PA de indivíduos HAR submetidos a duas intensidades de exercício aeróbico encontram em patamares seguros dentro do esperado para hipertensos.

New England Chapter of the American College of Sports Medicine (NEACSM) Annual Fall Conference, Exploring New Frontiers in Sports Medicine, Providence, RI, EUA (13-14/11/14), apresentação oral:

BLOOD PRESSURE RESPONSES TO AEROBIC EXERCISE AT TWO DIFFERENT INTENSITIES IN PATIENTS WITH RESISTANT HYPERTENSION

Lucas P. Santos¹, Paulo J. C. Vieira¹, Gustavo Waclavowsky¹, Ruy S. Moraes², Garret I. Ash³, Amanda Zaleski³, Linda S. Pescatello, FACSM³, Daniel Umpierre¹

¹Graduate Program in Cardiovascular Sciences, ²Medical School, Federal University of Rio Grande do Sul, Brazil, ³Department of Kinesiology, University of Connecticut.

Patients with resistant hypertension (RH) present low responsiveness to pharmacological therapy that underscores the potential importance of regular exercise in blood pressure (BP) control in this population. However, the BP response to aerobic exercise in patients with RH is poorly understood. PURPOSE: The purpose was to characterize the BP response to two different intensities of aerobic exercise in patients with RH. METHODS: Thirteen men (n=3) and women (n=10) (mean±sd; 56.1±6.0 yr; 29.8±4.7 kg.m⁻²; resting BP 131.2±12.1/76.0±11.1 mmHg) taking three (n=3) or more antihypertensive medications (n=10) underwent a peak graded cardiopulmonary exercise test in order to screen for major cardiac dysfunction and heart rate (HR) parameters for exercise prescription. In randomized order and on different days subjects cycled 45 min at 50%HRmax [low-intensity (LI)] and 75%HRmax [moderate-intensity (MI)]. While exercising, BP was assessed by the oscillometric method (Dinamap, Critikon) every 5 min with the last measurement used to compare to baseline BP values. RESULTS: During LI, systolic BP rose from a baseline of 127.5±19.2 mmHg to 144.3±27.5 mmHg (p<0.01); whereas diastolic BP tended to rise from a baseline of 74.8±11.1 mmHg to 79.8±13.2 mmHg (p=0.09). During MI, systolic BP rose for a baseline of 126.6±14.8 mmHg to 159.8±21.2 mmHg; whereas diastolic BP rose from 75.0±9.5 to 88.1±15.5 mmHg (p<0.01). CONCLUSION: In patients with RH, we found the BP response to LI and MI well within the recommended range for the BP response to aerobic exercise. Therefore, recommending low-to-moderate intensity aerobic exercise appears prudent for patients with RH.

Supported by: Federal University of Rio Grande do Sul, Research Incentive Funding/Hospital de Clínicas de Porto Alegre.