

1 INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial é uma doença caracterizada pela manutenção de níveis elevados de pressão arterial (PA). Ela é considerada um dos mais importantes fatores de risco para o desenvolvimento das doenças cardiovasculares, explicando 40% das mortes por acidente vascular encefálico e 25% daquelas por doença arterial coronariana (The sixth report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure, 1997). Estima-se que cerca de 50 milhões de indivíduos nos Estados Unidos e 1 bilhão no mundo sejam hipertensos (CHOBANIAN, BAKRIS, BLACK, CUSHMAN, GREEN, IZZO, JONES, MATERSON, OPARIL, WRIGHT & ROCCELLA, 2003). No Brasil, na última década, foram realizados diversos inquéritos populacionais, que indicam variações na prevalência de hipertensão arterial entre 22 e 42% (FREITAS, RESENDE DE CARVALHO, MARQUES NEVES, VELUDO, SILVA PARREIRA, MARAFIOTTI GONCALVES, ARENALES DE LIMA & BULGARELLI BESTETTI, 2001; FUCHS, MOREIRA, MORAES, BREDEMEIER & CARDozo, 1994; FUCHS, PETTER, ACCORDI, ZEN, PIZZOL, MOREIRA & FUCHS, 2001; REGO, BERARDO, RODRIGUES, OLIVEIRA, OLIVERIRA, VASCONCELLOS, AVENTURATO, MONCAU & RAMOS, 1990).

Atualmente, a terapia não medicamentosa é recomendada no tratamento da hipertensão arterial sistêmica de forma isolada ou associada à medicamentosa (CHOBANIAN, BAKRIS, BLACK, CUSHMAN, GREEN, IZZO, JONES, MATERSON, OPARIL, WRIGHT & ROCCELLA, 2003; SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO & SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA, 2010). Esta terapia implica em mudanças no estilo de vida, através de alterações na dieta, abandono do tabagismo e inclusão da prática regular de exercícios físicos. Em relação à última conduta, é bastante conhecida a existência de uma relação inversa entre a aptidão física ou a prática regular de atividade física e o risco de desenvolvimento da hipertensão arterial. Assim, o treinamento físico, principalmente aeróbico, é recomendado como parte do tratamento não medicamentoso da hipertensão arterial tanto pelas VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial quanto por diretrizes internacionais (CHOBANIAN et al., 2003; SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, SOCIEDADE

BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO & SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA, 2004; 2010). Esta recomendação se deve aos comprovados benefícios e reduzidos riscos deste tipo de treinamento físico em indivíduos hipertensos. Uma meta-análise recente (FAGARD & CORNELISSEN, 2007) concluiu que o treinamento aeróbico diminui a pressão arterial sistólica (PAS) e pressão arterial diastólica (PAD) em, respectivamente, -6 e -4,7 mmHg. Além disso, embora durante a execução do exercício aeróbico a PAS aumente em função da intensidade do exercício (BEZUCHA, LENSER, HANSON & NAGLE, 1982; MONTAIN, JILKA, EHSANI & HAGBERG, 1988), este aumento é considerado seguro, pois pode ser controlado a partir da escolha da intensidade do exercício e da medida da PA durante sua execução (ARMSTRONG, BALADY, BERRY, DAVIS, DAVY, DAVY, FRANKLIN, GORDON, LEE, MCCONNELL, MYERS, PIZZA, ROWLAND, STEWART, THOMPSON & WALLACE, 2006; FORJAZ & TINUCCI, 2000).

Mais recentemente, outro tipo de exercício, o resistido, tem ganhado importância na área da saúde devido a seus comprovados benefícios sobre a função osteomuscular (KRAEMER & FRY, 1995) e sobre alguns fatores de risco cardiovasculares (WILLIAMS, HASKELL, ADES, AMSTERDAM, BITTNER, FRANKLIN, GULANICK, LAING & STEWART, 2007). Assim, o treinamento resistido passou a ser recomendado, em complemento ao aeróbico, para indivíduos hipertensos (PESCATELLO, FRANKLIN, FAGARD, FARQUHAR, KELLEY & RAY, 2004). Entretanto, poucos estudos foram desenvolvidos para avaliar a segurança deste tipo de exercício em indivíduos hipertensos. Nesse sentido, estudos iniciais da década de 80 (MACDOUGALL, TUXEN, SALE, MOROZ & SUTTON, 1985), demonstraram que as pressões arteriais sistólica/diastólica alcançavam valores em torno de 320/250 mmHg em halterofilistas, quando eles realizavam o exercício resistido de alta intensidade. Em hipertensos não medicados, elevações expressivas também têm sido relatadas. Num estudo anterior (NERY, GOMIDES, SILVA, FORJAZ, MION-JR & TINUCCI, 2010), observamos que a pressão intra-arterial durante o exercício resistido realizado em 40% de 1RM (repetição máxima) em hipertensos resultou em elevações de +99 e +58 mmHg para as pressões arteriais sistólica e diastólica, respectivamente.

O aumento exacerbado da PA durante o exercício resistido representa uma sobrecarga vascular, que pode ocasionar consequências severas, como a ruptura de aneurismas cerebrais pré-existentes, causando hemorragia subaracnóide e acidente

vascular encefálico (HAYKOWSKY, FINDLAY & IGNASZEWSKI, 1996; VERMEER, RINKEL & ALGRA, 1997; VLAK, RINKEL, GREEBE, VAN DER BOM & ALGRA, 2011; VLAK, RINKEL, GREEBE, VAN DER BOM & ALGRA, 2012). Este é um risco especialmente importante em pacientes hipertensos, pois eles possuem maiores chances de apresentar aneurismas que os normotensos (ISAKSEN, EGGE, WATERLOO, ROMNER & INGEBRIGTSEN, 2002).

É importante ressaltar, no entanto, que os poucos trabalhos existentes com a medida da PA durante o exercício resistido em indivíduos hipertensos foram realizados sem que os pacientes estivessem usando medicamentos anti-hipertensivos (HARRIS & HOLLY, 1987; PALATINI, MOS, MUNARI, VALLE, DEL TORRE, ROSSI, VAROTTO, MACOR, MARTINA, PESSINA & DAL PALÙ, 1989). Entretanto, no Brasil, grande parte dos indivíduos hipertensos (aproximadamente 76%) faz uso desta medicação (AKASHI, ISSA, PEREIRA, TANNURI, FUCCIOLO, LOBATO, GALVAO, BENSENOR & LOTUFO, 1998).

Várias classes de medicamentos existem para combater a hipertensão arterial, e cada uma delas age sobre mecanismos fisiopatológicos diferentes para controlar a PA (HOFFMAN, 2006; KAPLAN & OPIE, 2009). Assim, os β -bloqueadores e os antagonistas dos canais de cálcio não-diidropiridínicos agem, principalmente, no coração, diminuindo a frequência cardíaca (FC) e, consequentemente, o débito cardíaco (DC) e a PA. Por outro lado, os antagonistas dos canais de cálcio diidropiridínicos, os inibidores da enzima conversora de angiotensina, os antagonistas dos receptores AT1, entre outros, agem nos vasos periféricos, diminuindo a resistência vascular periférica (RVP) e, consequentemente, a PA (BRODY, 2006; HOFFMAN, 2006; KAPLAN & OPIE, 2009).

Embora a eficácia anti-hipertensiva destes medicamentos esteja bastante comprovada sobre a PA de repouso (HOFFMAN, 2006; KAPLAN & OPIE, 2009), seus efeitos sobre a resposta da PA ao exercício resistido ainda são pouco conhecidos e os estudos existentes abrangem, principalmente, os exercícios resistidos isométricos e não os dinâmicos, que são os recomendados para o treinamento desta população (CARDIOLOGIA, HIPERTENSÃO & NEFROLOGIA, 2006).

Durante o exercício resistido dinâmico, a elevação da PA se deve, em parte, ao aumento do DC e, em parte, à elevação da RVP (NERY, et al., 2010). Num trabalho anterior realizado em nosso laboratório, analisamos o efeito de um

bloqueador dos receptores β_1 adrenérgicos, o atenolol, na resposta de PA medida na artéria radial durante o exercício resistido e verificamos que este medicamento foi capaz de atenuar o incremento da FC durante o exercício, o que resultou em reduções na ordem de -22 mmHg nos valores máximos da PAS atingidos durante o exercício. Porém, este efeito foi principalmente evidenciado na primeira série dos exercícios e não se manteve nas séries subsequentes.

Entretanto, como a resistência vascular periférica também é responsável pela resposta da PA no exercício resistido dinâmico, é possível supor que drogas anti-hipertensivas que reduzam esta resistência também possam abrandar a resposta da PA durante o exercício resistido. Dentre as diversas drogas que apresentam este efeito, o presente estudo utilizará um antagonista dos canais de cálcio diidropiridínico, a anlodipina, que reduz a RVP por impedir o influxo de Ca^{2+} na musculatura lisa vascular, promovendo vasodilatação (BURGES, 1990; HOFFMAN, 2006; KAPLAN & OPIE, 2009).

Assim, considerando-se que a) o exercício resistido é recomendado em complemento ao aeróbico para indivíduos hipertensos; b) este exercício provoca aumento exacerbado da PA durante sua execução em indivíduos hipertensos sem medicação; c) a maior parte dos hipertensos faz uso de medicação anti-hipertensiva; d) entre as drogas anti-hipertensivas, os antagonistas dos canais de cálcio são bastante indicados, tanto como monoterapia quanto em associação a outros medicamentos (EPSTEIN, VOGEL & PALMER, 2007; KINDERMANN, 1987), e) os antagonistas dos canais de cálcio diminuem a PA por diminuir a RVP; e, f) parte do aumento da PA durante o exercício resistido se deve ao aumento resistência vascular; é possível supor que o aumento da PA durante o exercício resistido dinâmico seja menor em indivíduos hipertensos que estejam em uso de antagonistas de canal de cálcio diidropiridínicos. Entretanto, pelo nosso conhecimento, esta resposta ainda não foi estudada, sendo este o objetivo da presente investigação.

2. OBJETIVOS

2.1 Geral

Investigar se a resposta da PA de indivíduos hipertensos durante a realização de exercícios resistidos dinâmicos de diferentes intensidades é reduzida pelo uso do antagonista dos canais de cálcio diidropiridínico, anlodipina.

2.2 Específico

Estudar a resposta da PA e da FC durante a execução do exercício de extensão de pernas realizado até a exaustão em 100, 80 e 40% de 1RM, em indivíduos hipertensos em uso ou não do antagonista do canal de cálcio diidropiridínico: anlodipina.

3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1 Hipertensão arterial sistêmica

No Brasil, a hipertensão arterial sistêmica é um problema de saúde pública, cuja prevalência na população, varia de 22% a 42% em cidades específicas do país (FUCHS et al., 2001; REGO et al., 1990).

Define-se hipertensão arterial sistêmica como uma doença na qual os níveis de PA são mantidos elevados, ou seja, cujos valores de PAS e/ou PAD permanecem maiores ou iguais a 140 e 90 mmHg, respectivamente. Além disso, são considerados hipertensos os indivíduos que estão sob terapêutica anti-hipertensiva, independentemente do nível da PA (CHOBANIAN et al., 2003).

A hipertensão arterial se classifica em diferentes estágios, que estão apresentados na tabela 1. Quando os indivíduos apresentam níveis sistólicos e diastólicos em diferentes níveis, o grau mais alto é considerado para classificar o estágio da hipertensão.

Tabela 1. Estágios da Hipertensão Arterial.

	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)
Estágio 1	≥ 140 e ≤ 159	≥ 90 e ≤ 99
Estágio 2	≥ 160 e ≤ 179	≥ 100 e ≤ 109
Estágio 3	≥ 180	≥ 110

Estatísticas demonstram que 90% dos hipertensos apresentam hipertensão arterial essencial, isto é, de origem desconhecida; e, portanto, 10% dos casos são de hipertensão arterial secundária, ou seja, resultante de outras doenças, como renais e endócrinas, entre outras (GUYTON & HALL, 2000; SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO & SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA, 2004).

Independentemente do tipo de hipertensão (essencial ou secundária), o nível constantemente elevado de PA sobrecarrega o coração e danifica as artérias, levando a consequências graves, como a hipertrofia ventricular esquerda (CHOBANIAN et al., 2003; GUYTON & HALL, 2000), as hemorragias cerebrais (CHOBANIAN et al., 2003; HAYKOWSKY, FINDLAY & IGNASZEWSKI, 1996; VERMEER, RINKEL & ALGRA, 1997), a insuficiência renal (CHOBANIAN et al., 2003; GUYTON & HALL, 2000), a retinopatia (STANTON, WASAN, CERUTTI, FORD, MARSH, SEVER, THOM & HUGHES, 1995) e a doença arterial coronária (GRADMAN & ALFAYOUMI, 2006), entre outras. Estas consequências são chamadas de lesões de órgãos-alvo. É sabido que quanto maior for o valor da PA, maior é a chance das lesões de órgãos-alvo se desenvolverem (CHOBANIAN et al., 2003; GUYTON & HALL, 2000).

Em decorrência destes danos, a presença da hipertensão arterial eleva, consideravelmente, o risco cardiovascular de um sujeito. Por exemplo, o risco de ocorrer um acidente trombótico é, aproximadamente, quatro vezes superior quando a PAS está acima dos valores normais (GORDON & KANNEL, 1972). Um estudo epidemiológico (US DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES, 1996) demonstrou que quanto mais elevado for o nível da PA, maior é o risco de acidente vascular cerebral. Neste mesmo sentido, o índice de óbitos por doença arterial coronariana é cinco vezes maior nos pacientes hipertensos do que nos normotensos (US DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES, 1996). Devido a estas

estatísticas, a hipertensão arterial é considerada um dos principais fatores de risco para doença arterial coronariana, infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral (ROLIM & BRUM, 2005).

Diante do exposto, fica claro que a hipertensão arterial é uma doença bastante prevalente no Brasil e que tem consequências sérias sobre a saúde, sendo de suma importância, a adoção de condutas de tratamento para controlar os níveis de PA dos indivíduos hipertensos.

3.2 Tratamento anti-hipertensivo

O objetivo primordial do tratamento da hipertensão arterial é a redução dos níveis da PA, visando diminuir a morbidade e a mortalidade cardiovasculares do paciente (KANNEL, 1996; PADWAL, STRAUS & MCALISTER, 2001). Para tanto, o tratamento se faz com condutas medicamentosas e não medicamentosas (CHOBANIAN et al., 2003; GUYTON & HALL, 2000; SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO & SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA, 2010).

As condutas não medicamentosas se caracterizam pela adoção de um estilo de vida saudável. Elas podem ser recomendadas de forma isolada por até 6 meses, para pacientes hipertensos no estágio 1, que não tenham lesão de órgãos-alvo nem fatores de risco cardiovasculares. Em todos os outros casos, o tratamento medicamentoso é indicado e deve ser completado pelo não medicamentoso (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO & SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA, 2010).

3.2.1 Tratamento medicamentoso

O tratamento medicamentoso da hipertensão arterial é realizado pela administração de drogas anti-hipertensivas isoladas ou associadas (AKASHI et al., 1998; CHOBANIAN et al., 2003; GUYTON & HALL, 2000; SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO & SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA, 2010). Os agentes anti-hipertensivos devem promover não só a redução dos níveis de PA mas também dos eventos cardiovasculares fatais e não-fatais associados à hipertensão arterial (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO & SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA, 2010; TURNBULL, 2003).

Para o tratamento da hipertensão arterial, as principais classes de medicamentos utilizados são: antagonistas de canais de cálcio, inibidores adrenérgicos (β -bloqueadores e α -bloqueadores), inibidores da enzima de conversão da angiotensina II, antagonistas de receptores AT1 da angiotensina II, diuréticos e vasodilatadores diretos (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO & SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA, 2004). Cada uma destas classes apresenta efeitos anti-hipertensivos através da ação em mecanismos fisiopatológicos distintos da hipertensão arterial. É interessante observar que todos os medicamentos anti-hipertensivos têm eficácia comprovada, entretanto, sendo a hipertensão arterial uma doença de origem multifatorial, cada paciente pode ter um mecanismo fisiopatológico diferente, respondendo mais a um ou a outro medicamento (AKASHI et al., 1998).

Entre os diversos agentes anti-hipertensivos, neste estudo, foram investigados os bloqueadores dos canais de cálcio diidropiridínico, cuja ação primária se faz no músculo liso dos vasos sanguíneos, inibindo o influxo de cálcio através dos canais lentos de cálcio “tipo L”, dependentes de voltagem e localizados na membrana celular (VAGHY, 1992).

Os canais de cálcio são glicoproteínas em forma de túnel, que atravessam a membrana da célula muscular lisa dos vasos e que funcionam como valvas seletivas para o íon Ca^{2+} . Estas valvas formam um poro repleto de água, que permite que o Ca^{2+} se desloque na direção de seu gradiente eletroquímico. Os sítios de Ca^{2+} presentes no poro asseguram a seletividade do canal para este íon (BRODY, 2006). Com base em suas propriedades eletrofisiológicas, os canais de cálcio voltagem dependentes podem ser divididos em vários tipos. Os mais bem caracterizados são os do tipo “L” (canais grandes, de longa duração), que são sensíveis aos antagonistas de canais de cálcio diidropiridínicos, e são regulados pelo próprio cálcio intracelular (BRODY, 2006; HOFFMAN, 2006).

De forma breve, para que ocorra a contração da musculatura lisa do vaso, o sinal inicial é a despolarização da membrana plasmática. Esta despolarização altera o gradiente eletroquímico e promove a abertura dos canais de cálcio dependentes de voltagem. Este evento permite a difusão de cálcio extracelular, obedecendo ao gradiente de concentração. A concentração intracelular de Ca^{2+} livre ($< 10^{-7}$ M) é mais de quatro ordens de grandeza menor que a concentração extracelular de Ca^{2+} livre. Assim, quando os canais se abrem, o Ca^{2+} penetra a célula. Quando a

concentração de Ca^{2+} intracelular aumenta ($> 10^{-7}$ M), este se liga à calmodulina, que se associa a quatro íons de cálcio, alterando sua conformação e criando o complexo Ca^{2+} calmodulina que, por sua vez, se une à caldesmona e libera o sítio ativo da quinase da cadeia leve da miosina. Estas reações promovem a interação entre a miosina e a actina e, consequentemente, levam à contração do músculo liso vascular, promovendo à vasoconstrição. Como os antagonistas dos canais de cálcio diidropiridínicos inibem a abertura dos canais de cálcio do tipo "L", eles promovem redução do influxo transmembrana de Ca^{2+} , o que reduz a concentração intracelular deste íon, provocando uma potente vasodilatação (HOFFMAN, 2006; VAGHY, 1992).

O antagonista do canal de cálcio diidropiridínico utilizado neste estudo foi a anlodipina. Trata-se de um antagonista do canal de cálcio com absorção lenta e efeito prolongado, sendo sua meia-vida plasmática de 35 a 50 horas (BRODY, 2006; DAVIES, HABIBI, KLINKE, DESSAIN, NADEAU, PHANEUF, LEPAGE, RAMAN, HERBERT, FORIS & ET AL., 1995). Este medicamento produz vasodilatação arterial periférica e coronariana e é eficaz para o tratamento da hipertensão arterial (BURGES, 1990), promovendo com a dose padrão (5mg), reduções na ordem de - 8,8 e 5,9 mmHg para PAS e PAD, respectivamente (LAW, WALD, MORRIS & JORDAN, 2003). As propriedades farmacocinéticas da anlodipina estão descritas na Tabela 2 (PITT, 1997) e sua estrutura química está apresentada na Figura 1 (BURGES, 1990).

Tabela 2. Propriedades farmacocinéticas da Anlodipina.

Nome	Meia-vida (h)	Biodisponibilidade (%)	Metabolismo	Excreção	Dose na hipertensão
Anlodipina	35-50	60-65	Hepático	Renal	5mg – 10mg/dia 1 x ao dia

Adaptado de Pitt, B – Clinical Therapeutics/vol.19,suppl. A,1997(PITT, 1997).

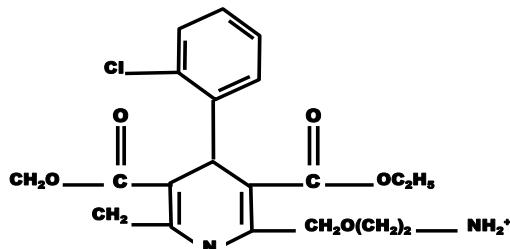


Figura 1. Estrutura Química da Anlodipina - Modificado de Burges. (BURGES, 1990).

3.2.2 Tratamento não-medicamentoso

A adoção de hábitos de vida saudáveis é fundamental para a prevenção e tratamento de várias doenças, incluindo a hipertensão arterial. Assim, num programa de prevenção primária e secundária desta doença, incluem-se como medidas não medicamentosas: a redução do excesso de peso corporal (AKASHI et al., 1998; APPEL, CHAMPAGNE, HARSHA, COOPER, OBARZANEK, ELMER, STEVENS, VOLLMER, LIN, SVETKEY, STEDMAN & YOUNG, 2003; CHOBANIAN et al., 2003; DIRETRIZES, 2004; SCHILLACI, PASQUALINI, VAUDO, LUPATTELLI, PIRRO, GEMELLI, DE SIO, PORCELLATI & MANNARINO, 2003; SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO & SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA, 2010), a redução do consumo de bebidas alcoólicas, o abandono do tabagismo (AKASHI et al., 1998) e a mudança dos hábitos alimentares, incluindo redução do consumo de sal (APPEL et al., 2003) e aumento da ingestão de potássio, magnésio, cálcio. Recomenda-se ainda, a prática regular de atividade física (CHOBANIAN et al., 2003; SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO & SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA, 2004; 2010; TANASESCU, LEITZMANN, RIMM & HU, 2003).

Em relação às atividades físicas, recomenda-se a execução de exercícios aeróbicos, que se caracterizam por exercícios que envolvem grandes grupos musculares, contraídos de forma cíclica, em intensidade leve a moderada, por um longo período de tempo (NEGRÃO & BARRETO, 2006). Este tipo de exercício foi amplamente estudado em relação à hipertensão arterial e está bem comprovado que ele promove reduções significantes da PA. Numa meta-análise, Cornelissen e Fagard (CORNELISSEN & FAGARD, 2005) relataram diminuições da PAS/PAD de - 6,0/-4,7mmHg em decorrência do treinamento aeróbico em indivíduos hipertensos. Assim, no último posicionamento do Colégio Americano de Medicina Esportiva (PESCATELLO et al., 2004), a redução da PA em decorrência do treinamento aeróbico foi considerada um conhecimento com evidência A, ou seja, com alta evidência científica conseguida com estudos de boa qualidade.

Durante a execução do exercício aeróbico, a PAS aumenta e a PAD não se altera ou mesmo diminui (MONTAIN et al., 1988; NAGLE, NAUGHTON & BALKE, 1966; PALATINI, 1994). O aumento da PAS é proporcional à intensidade do

exercício e independente da duração do mesmo. Assim, o aumento desta pressão pode ser minimizado, executando-se exercícios em intensidade leve a moderada em vez de intensos. Além disso, durante o exercício aeróbico, a medida indireta auscultatória da PA pode ser realizada e os valores de PAS obtido são semelhantes aos medidos com a técnica intra-arterial (GRIFFIN, ROBERGS & HEYWARD, 1997) sendo, portanto, possível conhecer e controlar os níveis da PA durante a execução deste tipo de exercício. Dessa forma, os exercícios aeróbicos são considerados eficazes e seguros para reduzir a PA em indivíduos hipertensos e, por este motivo, são recomendados no tratamento desta doença.

Atualmente, outro tipo de exercício, os exercícios resistidos têm sido recomendados em programas de atividade física para a melhora e a manutenção da saúde, principalmente devido a seus benefícios osteomioarticulares (HAGBERG, PARK & BROWN, 2000; MCCARTNEY, 1999; NEGRÃO & BARRETO, 2006; PESCATELLO et al., 2004; POLLOCK, FRANKLIN, BALADY, CHAITMAN, FLEG, FLETCHER, LIMACHER, PINA, STEIN, WILLIAMS & BAZZARRE, 2000; SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO & SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA, 2004). Dessa forma, o posicionamento do Colégio Americano de Medicina Esportiva (PESCATELLO et al., 2004) também recomendou que estes exercícios fossem realizados por indivíduos hipertensos, em complemento aos aeróbicos, pois estes pacientes são normalmente mulheres e idosos e, portanto, apresentam enfraquecimento musculoesquelético. Além disso, têm sido demonstrados efeitos benéficos do exercício resistido também em comorbidades da hipertensão arterial, como a obesidade e o diabetes mellitus (NEGRÃO & BARRETO, 2006). Entretanto, como os exercícios resistidos foram, por muito tempo, contraindicados para indivíduos com problemas cardiovasculares, os conhecimentos sobre seus efeitos na função cardiovascular precisam ser aprofundados.

Em relação aos benefícios hipotensores crônicos deste tipo de exercício na hipertensão arterial, não existem evidências de que eles ocorram. Embora as duas meta-análises existentes sobre o assunto tenham evidenciado, que o treinamento resistido reduz a PAS/PAD em -2/-4% (KELLEY & KELLEY, 2000) e -6,0/-4,7 mmHg (CORNELISSEN & FAGARD, 2005), respectivamente; ambas incluíram indivíduos hipertensos e normotensos. Nestas meta-análises, apenas 4 estudos envolveram exclusivamente indivíduos hipertensos e, em nenhum deles, houve efeito significante

do treinamento reduzindo a PA quando os dados foram corrigidos pelos obtidos no grupo controle. Mais recentemente, uma nova meta-análise separou os grupos hipertensos e normotensos e, no grupo de hipertensos, não houve efeito significante do treinamento resistido na redução da PA (CORNELISSEN, FAGARD, COECKELBERGHS & VANHEES, 2011).

Outro aspecto a ser investigado em relação à prática de exercícios resistidos sobre a PA são os possíveis riscos envolvidos, ou seja, a resposta da PA durante a execução do exercício. Este é um aspecto importante pelo fato de que picos de PA elevados podem levar ao rompimento de aneurismas pré-existentes (HAYKOWSKY, FINDLAY & IGNASZEWSKI, 1996; VERMEER, RINKEL & ALGRA, 1997; VLAK et al., 2011; VLAK et al., 2012), o que é especialmente relevante nos hipertensos, pois estes pacientes têm maiores chances de apresentarem aneurismas do que os sujeitos normotensos (ISAKSEN et al., 2002).

Como o enfoque do presente estudo foi a resposta da PA durante o exercício resistido, os conhecimentos científicos sobre este assunto estão descritos de forma mais profunda a seguir.

3.3 Exercícios Resistidos

3.3.1 Caracterização do exercício resistido

O termo exercício resistido vem sendo utilizado na área da saúde para denominar o que a área de Educação Física chama de exercício de força, com pesos, localizado, de resistência muscular localizada, ou ainda musculação (NEGRÃO & BARRETO, 2006). Entende-se por exercício resistido aquele no qual a contração muscular é realizada por um determinado segmento corporal contra uma força que se opõe ao movimento, ou seja, contra uma resistência, que pode ser oferecida por equipamentos de musculação, pesos livres, elásticos, outros acessórios ou mesmo pelo peso do próprio corpo (FLECK & KRAEMER, 1999). Em geral, estes exercícios podem ser realizados com movimentos que envolvem contração dinâmica, estática ou ambas (BARRY, 1997; NEGRÃO & BARRETO, 2006).

O exercício dinâmico, também conhecido como isotônico, é o mais usado no treinamento diário e envolve duas fases de contração: a) concêntrica, na qual ocorre encurtamento das fibras musculares, ou seja, a força gerada pelo músculo é maior

que a resistência oferecida e b) excêntrica, na qual ocorre alongamento das fibras musculares, ou seja, a força gerada pelo músculo é menor que a resistência oferecida. O exercício estático é mais utilizado com finalidade fisioterápica e se caracteriza por exercitar grupos musculares específicos, contraídos por curtos períodos de tempo, sem que haja movimento articular (FLECK & KRAEMER, 1999; NEGRÃO & BARRETO, 2006). É importante ressaltar, no entanto, que quando os exercícios resistidos dinâmicos são realizados com alta intensidade ou realizados até a fadiga, eles passam a apresentar um componente estático ou isométrico importante.

No exercício resistido dinâmico, a intensidade de esforço é determinada pelo percentual de uma repetição máxima (1RM), ou seja, por um percentual da resistência que o indivíduo consegue vencer uma única vez. Em outras palavras, por um percentual da carga (peso) que o indivíduo consegue levantar (empurrar) apenas uma vez. Dessa maneira, os exercícios de alta intensidade são aqueles realizados com cargas de 70 a 90% de 1RM, o que possibilita a execução de 6 a 12 repetições do movimento e apresenta alto predomínio do componente isométrico. Estes exercícios aumentam, principalmente, a força muscular e causam hipertrofia. Por outro lado, os exercícios de baixa intensidade são realizados com cargas de 40 a 60% de 1RM, o que possibilita a execução de 15 a 30 repetições do movimento, com predominância do componente dinâmico de contração (ALFIERI & MARCONDES, 1993). Este tipo de exercício aumenta, principalmente, a resistência muscular. Devido às diferentes solicitações mecânicas resultantes de diferentes tipos e intensidades de exercícios resistidos, as respostas fisiológicas durante a execução destes exercícios também são diferentes.

3.3.2 Respostas fisiológicas durante o exercício resistido

Vários estudos relatam aumentos expressivos das PAS, PAD e pressão arterial média (PAM) durante a execução de exercícios resistidos isométricos (BEZUCHA et al., 1982; MACDOUGALL, MCKELVIE, MOROZ, SALE, MCCARTNEY & BUICK, 1992) e dinâmicos (FLECK & KRAEMER, 1999; MACDOUGALL et al., 1992). De fato, num estudo clássico, MacDougall et al.(MACDOUGALL et al., 1985), investigando halterofilistas normotensos altamente treinados executando o movimento resistido dinâmico de “leg-press” duplo em 90% de 1RM até a exaustão,

observaram picos de PAS/PAD na ordem de 320/250 mmHg, sendo que em um dos voluntários a PA atingiu o valor de 480/350 mmHg.

Apesar do fato da PA aumentar expressivamente durante este tipo de exercício já estar bem definido na literatura, os mecanismos que determinam este aumento ainda não estão totalmente esclarecidos. Nos exercícios resistidos, principalmente os isométricos puros e os com predominância do componente isométrico, o grande aumento da RVP, devido à compressão mecânica de vasos sanguíneos pela contração muscular, parece ser o principal mecanismo para a elevação da PA. Além disso, nestes exercícios, o acúmulo de metabólitos no músculo estimula os quimiorreceptores musculares e articulares, promovendo um grande aumento da atividade nervosa simpática (MARTIN, SHAVER, LEON, THOMPSON, REDDY & LEONARD, 1974; ROWELL & O'LEARY, 1990; SEALS, CHASE & TAYLOR, 1988), o que promove a vasoconstrição dos territórios inativos. Assim, a RVP total aumenta ainda mais, o que contribui de forma expressiva para o aumento da PA. Por outro lado, nos exercícios resistidos dinâmicos com predominância do componente isotônico, o aumento da RVP também ocorre, mas é menor, mas observa-se também aumento do DC, devido ao aumento da FC, uma vez que o volume sistólico quase não se altera (BEZUCHA et al., 1982), pois durante a contração, o retorno venoso fica prejudicado pelo componente isométrico da contração, mas no período de relaxamento este retorno venoso aumenta. O aumento da FC se deve à retirada vagal e ao aumento da atividade nervosa simpática para o coração. Assim, o aumento da PA durante o exercício resistido dinâmico parece estar relacionado tanto ao aumento da FC, aumentando o DC, quanto da RVP.

Apesar do aumento da PAS e PAD durante o exercício resistido ser observado em todos os estudos que investigaram essa problemática (MACDOUGALL et al., 1992), a magnitude deste aumento varia muito. Como dito anteriormente, MacDougall et al. (MACDOUGALL et al., 1985) observaram aumentos na ordem de 320/250 mmHg. De forma semelhante, Haslam et al. (HASLAM, MCCARTNEY, MCKELVIE & MACDOUGALL, 1988) observaram, em pacientes cardiopatas, valores de 215/124 mmHg. Em hipertensos, Palatini et al. (PALATINI et al., 1989) observaram picos de PA de 345/245 mmHg, enquanto que Harris & Holly obtiveram valores de PA de 154/80 mmHg. Num estudo mais atual, verificamos picos de PA de 231/128 mmHg em hipertensos (NERY et al., 2010).

Vários fatores podem influenciar diretamente as respostas hemodinâmicas durante os exercícios resistidos, o que pode explicar a grande variação de resultados de aumento de PA. Entre eles, podemos destacar: a população estudada, a intensidade do exercício, o número de repetições, se o exercício é conduzido até fadiga concêntrica, o número de séries, a massa muscular envolvida, a duração da contração, o ângulo da articulação e a fase de contração, entre outros (FLECK & KRAEMER, 2004a; HILL & BUTLER, 1991; HUMPHREYS & LIND, 1963; MACDOUGALL et al., 1992; SEALS, 1993; WIECEK, MCCARTNEY & MCKELVIE, 1990).

Em relação à população envolvida, num estudo anterior (NERY et al., 2010) verificamos que hipertensos apresentam maior elevação da PA durante a execução de exercícios resistidos que os normotensos. A maior resposta vasoconstritora, descrita nesta população em resposta à estimulação quimiorreflexa periférica (LATERZA, AMARO, CE; & BRANDÃO, 2008) pode explicar esta maior resposta nos hipertensos.

Em relação à intensidade, os estudos (HASLAM et al., 1988) têm observado que, para o mesmo número de repetições, quanto maior for a intensidade, maior é o aumento PA. De fato, fatores como o aumento do componente isométrico, levando à maior obstrução do fluxo vascular e a execução simultânea da manobra de Valsalva podem contribuir para o aumento da PA nos exercícios mais intensos (MACDOUGALL et al., 1992). É interessante ressaltar que uma ação muscular que utilize mais de 70% de 1RM causa oclusão vascular completa no membro ativo (HUMPHREYS & LIND, 1963) e a manobra de Valsalva passa a ser inevitável em exercícios com intensidades superiores a 85% de 1RM (MACDOUGALL et al., 1992).

Outro fator que determina a resposta da PA ao exercício resistido é o número de repetições. Ao longo de uma série, a PA aumenta à medida que as repetições vão sendo realizadas e os maiores picos de PA são atingidos próximo à fadiga concêntrica (FLECK & KRAEMER, 2004b; WIECEK, MCCARTNEY & MCKELVIE, 1990). Assim, indivíduos que realizam repetições de um exercício em 40 ou 80% de 1RM até a fadiga atingem no final da série o mesmo nível de PA (NERY et al., 2010) e este valor é maior que o observado no final do exercício em 100% de 1RM (NERY et al., 2010), no qual apenas um movimento é realizado. O recrutamento de músculos acessórios para continuar gerando a mesma força e a utilização da

manobra de Valsalva podem ser os responsáveis pelo aumento progressivo da PA durante as repetições sucessivas do exercício.

O número de séries também pode influenciar a resposta da PA. Neste sentido, em cardiopatas (LAMOTTE, NISET & VAN DE BORNE, 2005), foi verificado que o pico da PA observado na 3º série do exercício foi maior que na 1ª série. O intervalo curto entre as séries, não permitindo a recuperação completa da PA, pode ter sido responsável por esta resposta em indivíduos com problemas cardiovasculares.

Além da intensidade e do número de repetições e séries, a massa muscular envolvida no exercício resistido também influencia o comportamento da PA. Lewis et al. (LEWIS, TAYLOR, BASTIAN, GRAHAM, PETTINGER & BLOMQVIST, 1983; OMVIK & LUND-JOHANSEN, 1988) registraram valores de PAS e PAD mais altos durante o exercício realizado com membros inferiores do que com as mãos. De forma semelhante, foram também observados valores de PA maiores durante o exercício de extensão de ambas as pernas (260/200 mmHg) que de uma perna (250/190 mmHg) ou que de flexão de um braço (230/170 mmHg) (OMVIK & LUND-JOHANSEN, 1990). A maior massa muscular leva a uma maior área contraída e à maior produção de metabólitos estimulando mais o aumento da RVP e da PA.

Assim, todos os fatores citados anteriormente podem influenciar a resposta da PA durante o exercício resistido, de modo que a interação de todos deve promover a resposta final da PA. Além disso, as diferenças destes fatores podem explicar a grande diversidade de variação da resposta da PA durante o exercício resistido nos estudos da literatura.

Entretanto, outro fator extremamente importante para explicar a diversidade de respostas de PA observada nos estudos da literatura, como a diferença dos valores obtidos em indivíduos hipertensos no nosso estudo - 231/128 mmHg (NERY et al., 2010) e no estudo de Harris & Holly - 154/82 mmHg (HARRIS & HOLLY, 1987) é a metodologia empregada para a medida da PA durante o exercício, o que será discutido em detalhes a seguir.

3.3.3 Medida da PA no exercício resistido

A primeira publicação referente à medida da PA data de 1733, quando Stephen Hales introduziu na artéria de um equino uma cânula conectada a um tubo de vidro e notou variações rítmicas no nível de sangue provocadas pelo batimento

cardíaco do animal (BEVAN, HONOUR & STOTT, 1969). Estava instituído, desta forma, o método direto de medida da PA ou medida intra-arterial. A partir daí, foram necessários mais de 100 anos para que Scipione Riva-Rocci, mais precisamente em 1896, inventasse o esfigmomanômetro, um aparelho muito semelhante aos utilizados nos dias atuais. Alguns anos depois, em 1905, Nicolai Korotkoff descreveu o procedimento de medida da PA pelo método auscultatório (GRIFFIN, ROBERGS & HEYWARD, 1997). Seu método consistia em colocar o estetoscópio na fossa antecubital, abaixo do manguito do esfigmomanômetro e, com a deflação do manguito, interpretar os sons específicos em várias fases, I a V, sendo a fase I (1º ruído) correspondente à PAS e a fase V (desaparecimento do ruído), à PAD (SALVETTI, 1996). Desde aquela época, diversos equipamentos têm sido desenvolvidos com a finalidade de medir a PA a partir da ideia básica de Stephen Hales. Entretanto, a viabilidade, confiabilidade e validade das medidas da PA realizadas pelos diversos métodos, nas diferentes situações em que o indivíduo se encontra, precisam ser testadas e comprovadas.

A PA pode ser medida pelo método direto (punção arterial) ou por métodos indiretos (auscultatório, pletismográfico e oscilométrico). A medida indireta é a mais utilizada devido à sua praticidade e aplicabilidade técnica. A medida indireta da PA deve ser feita por um observador bem treinado (método auscultatório manual), utilizando esfigmomanômetros de coluna de mercúrio ou aneroides ou por aparelhos eletrônicos (métodos auscultatório, pletismográfico e/ou oscilométrico) (GRIFFIN, ROBERGS & HEYWARD, 1997). Para a validação dos equipamentos eletrônicos, entretanto, a Associação para Avanços em Instrumentação Médica (AAMI) e a Sociedade Britânica de Hipertensão (BHS) estabeleceram critérios mínimos de compatibilidade entre as medidas obtidas com estes aparelhos e as observadas com os métodos direto intra-arterial ou indireto auscultatório manual (GRIFFIN, ROBERGS & HEYWARD, 1997; LIGHTFOOT, 1991). Esta validação costuma ser feita na situação de repouso, mas mesmo nesta situação, os critérios podem ser questionáveis, pois as medidas direta e indireta, utilizadas como padrão de comparação, nem sempre coincidem; podendo alguns equipamentos ser válidos em relação à medida direta, mas não em relação à indireta e vice-versa (FORJAZ & TINUCCI, 2000).

Quanto à medida da PA durante a realização de exercício, a situação é ainda mais crítica, uma vez que poucos aparelhos foram validados nesta situação e,

mesmo os que foram, seguiram os critérios de repouso para validação, que talvez não sejam adequados à situação de esforço. Além disso, esta validação foi feita exclusivamente para o exercício aeróbico.

Com relação ao exercício resistido, num estudo anterior (GOMIDES, DIAS, SOUZA, COSTA, ORTEGA, MION, TINUCCI & DE MORAES FORJAZ, 2010) avaliamos um grupo de hipertensos realizando exercício de extensão de pernas em 80% de 1RM e comparamos os valores e a resposta da PA medidos com o método fotopletismográfico no dedo e a medida direta na artéria radial. Neste estudo, o método fotopletismográfico superestimou os valores máximos da PAS e subestimou os da PAD em relação aos valores intra-arteriais (240 ± 26 vs. 234 ± 16 mmHg e 153 ± 28 vs. 167 ± 24 mmHg, $P \leq 0,05$), mas a resposta de incremento da PAS durante o exercício foi semelhante entre as duas técnicas ($+73 \pm 29$ vs. $+71 \pm 18$ mmHg), enquanto que a resposta da PAD foi subestimada ($+71 \pm 27$ vs. $+79 \pm 25$ mmHg, $P \leq 0,05$). Dessa forma, embora o método fotopletismográfico medido no dedo possa ser usado para avaliar as variações de PAS durante o exercício resistido, ele não pode ser usado para avaliar os valores absolutos de PA atingidos durante este exercício. Nesse mesmo sentido, Polito et al. (POLITO, FARINATTI, LIRA & NOBREGA, 2007) compararam o método fotopletismográfico no dedo com o método auscultatório e observaram que o método fotopletismográfico durante exercício resistido também superestimou o valor medido com o método indireto. É interessante observar, ainda, que durante o exercício resistido, o método indireto auscultatório não é considerado válido, visto que no estudo de Wiecek et al. (WIECEK, MCCARTNEY & MCKELVIE, 1990), os valores medidos por esse método no membro não ativo durante o exercício resistido subestimaram, em mais de 15%, os valores medidos com a técnica intra-arterial. Além disso, o valor medido imediatamente após o exercício foi mais de 30% menor que o obtido pelo método intra-arterial durante o esforço.

Dessa forma, fica claro que, com o conhecimento atual, somente o método direto de medida da PA é validado para a medida dos valores da PA durante o exercício resistido. Devido à característica invasiva deste método, ele é exclusivamente utilizado em protocolos de pesquisa e procedimentos hospitalares, sendo a técnica mais utilizada a de Oxford (BEVAN, HONOUR & STOTT, 1969). É importante citar que este método envolve riscos, principalmente relacionados à possibilidade de ocorrerem embolismo, trombose, necrose da pele, hematoma e

infecção em decorrência de sua execução (CUMMINS, 1997). Porém, a ocorrência destes efeitos adversos é pequena, de modo que este procedimento é considerado de baixo risco. De fato, em estudos anteriores (GOMIDES et al., 2010; NERY et al., 2010), realizamos mais de 50 punções da artéria radial e não obtivemos nenhuma complicações. Assim, como o risco é pequeno, a equipe possui experiência com a técnica, as informações que são obtidas têm grande relevância e não existe um método não invasivo válido e aceitável, este estudo utilizou o método direto para medir a PA durante o exercício resistido.

3.3.4 Considerações gerais sobre a resposta cardiovascular ao exercício resistido

Diante do exposto, fica evidente que a resposta da PA durante o exercício resistido caracteriza-se por uma elevação expressiva, porém a magnitude desta elevação varia muito, o que pode se dever às características da população, do exercício empregado e/ou da forma de medida da PA. Sendo assim, em indivíduos hipertensos, nos quais os picos de PA podem representar um risco, é importante conhecer a resposta da PA durante o exercício resistido. Pelo nosso conhecimento, quatro estudos foram realizados com indivíduos hipertensos e a medida da PA durante o exercício resistido dinâmico. Num deles, a elevação da PA foi pequena, mas esta pressão foi medida imediatamente após a finalização do exercício com o método auscultatório indireto e, portanto, os valores devem estar subestimados. Nos outros três, sem medicamento ou em uso de placebo (GOMIDES et al., 2010; NERY et al., 2010; PALATINI, 1994), que mediram a PA com a técnica direta (intra-arterial), as PAS e PAD aumentaram muito, com picos acima de 230/120 mmHg, demonstrando o risco deste exercício, principalmente, quando executado até a exaustão, em alta intensidade e com várias séries. Cabe ressaltar, no entanto, que todos estes estudos foram realizados com pacientes que não estavam em uso de drogas anti-hipertensivas, e no estudo de Gomides et.al, (GOMIDES et al., 2010) os valores relatados se referem ao período de placebo. Entretanto, na prática, diversos pacientes estão sob a terapêutica anti-hipertensiva, sendo importante investigar se estes medicamentos conseguem abrandar os valores e a resposta da PA durante o exercício resistido.

3.4 Interação medicamentos anti-hipertensivos e exercício resistido

O efeito dos diferentes tipos de medicamentos anti-hipertensivos sobre a resposta da PA ao exercício resistido dinâmico foi pouco estudado. Num estudo anterior (GOMIDES et al., 2010) verificamos que o uso do atenolol foi capaz de reduzir os valores máximos de FC e da PAS atingidos durante o exercício resistido realizado em 40, 80 e 100% de 1RM até exaustão. Além disso, este medicamento diminuiu os incrementos da PAS e da FC induzidos pela primeira série de exercício nas 3 intensidades. Estes resultados sugeriram, portanto que, principalmente na primeira série de esforço, parte do aumento da PAS no exercício resistido se deve ao aumento da FC, aumentando o DC. Entretanto, o atenolol não aboliu totalmente o aumento da PAS e também não diminuiu a resposta desta pressão quando o exercício se prolongou por muitas séries. Além disso, este medicamento não reduziu o aumento de PAD no exercício em 40 e 80% de 1RM. Estes resultados sugerem, portanto, que nestas situações, o aumento da RVP também contribui para o aumento da PA. Desta forma, o uso de um medicamento anti-hipertensivo que reduza a RVP, como os antagonistas dos canais de cálcio diidropiridínicos, pode ter um efeito importante nestas condições.

A maioria das pesquisas que avaliaram o efeito dos antagonistas dos canais de cálcio na resposta da PA ao exercício versou sobre o exercício aeróbico. Em hipertensos, alguns autores (EKELUND, EKELUND & ROSSNER, 1982; LUND-JOHANSEN, 1984; LUND-JOHANSEN & OMVIK, 1983; LUND-JOHANSEN, OMVIK, WHITE, DIGRANES, HELLAND, JORDAL & STRAY, 1992) identificaram queda da PAS, PAD e PAM durante o esforço. Da mesma forma, estudos com coronariopatas (VISSER, 1995, DAVIES 1995) verificaram redução da PAS e PAM durante o exercício e pesquisas com indivíduos saudáveis observaram diminuição (JOANNIDES, MOORE, IACOB, COMPAGNON, BACRI & THUILLEZ, 1998) ou manutenção da PAS (STANKOVIC, PANZ, KLUG, DI NICOLA & JOFFE, 1999). É importante ressaltar que estes estudos se referem aos antagonistas dos canais de cálcio, sem que haja especificação à seletividade.

Em relação ao exercício resistido, os poucos estudo realizados envolveram o exercício isométrico e não o dinâmico. Durante o exercício resistido isométrico, dos quatro estudos encontrados, três (GROSSMAN, MESSERLI, OREN, SORIA & SCHMIEDER, 1993; LEFRANDT, HEITMANN, SEVRE, CASTELLANO, HAUSBERG, FALLON, URBIGKEIT, ROSTRUP, AGABITI-ROSEI, RAHN,

MURPHY, ZANNAD, DE KAM & SMIT, 2001; MILLAR, BRAY, MCGOWAN, MACDONALD & MCCARTNEY, 2007) observaram diminuição da PA durante o exercício resistido com o uso do antagonista do canal de Ca²⁺ e, um estudo (MALHOTRA, KUMARI & PANDHI, 2001) não observou nenhuma alteração, mas neste estudo, foram avaliados os períodos pré e pós-exercício e não durante o exercício. Além disso, nenhum estudo investigou o exercício resistido dinâmico, que é o recomendado para indivíduos hipertensos.

Dessa forma, este estudo foi elaborado para investigar a hipótese de que o uso do antagonista dos canais de cálcio, anlodipina, é capaz de diminuir os valores máximos de PAS e PAD atingidos durante o exercício resistido dinâmico, e também o aumento destas pressões durante este exercício. Espera-se que este efeito seja mais evidente nos exercícios que envolverem o maior número de repetições, e na segunda e terceira séries dos exercícios em hipertensos. Esta hipótese se baseia no fato da anlodipina reduzir a RVP e de parte do incremento da PA durante o exercício resistido dinâmico se dever ao aumento desta resistência, principalmente quando o exercício se prolonga no tempo pela execução de mais séries ou por ter baixa intensidade e, portanto, mais tempo para se atingir a fadiga.

4 METODOLOGIA

4.1. Amostra

O estudo representa a continuação de uma linha de investigação que visa verificar o efeito de algumas drogas anti-hipertensivas na resposta da PA durante o exercício resistido dinâmico. Ele foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP (HC-FMUSP) sob o número 0076/10. Todos os indivíduos participantes da pesquisa foram matriculados na Liga de Hipertensão do HC-FMUSP, onde foram acompanhados em seus tratamentos. Os indivíduos incluídos foram informados sobre os objetivos, os procedimentos, os benefícios e os riscos potenciais do protocolo, bem como de que suas participações eram voluntárias e a desistência não implicaria, em hipótese alguma, na interrupção do tratamento. Após estas informações, foram convidados a assinarem o termo de consentimento livre e esclarecido (anexo 1).

A amostra final foi constituída por 11 hipertensos essenciais, sem lesão de órgãos-alvo e cuja PA sob placebo era inferior a 160/105 mmHg. Estes valores

foram respeitados para garantir a segurança dos indivíduos durante as sessões experimentais de exercícios, pois o Colégio Americano de Medicina Esportiva recomenda em suas diretrizes de 2006, que esses níveis de PA sejam respeitados para o início de qualquer prática de atividade física (ARMSTRONG et al., 2006).

Foram incluídos indivíduos de ambos os sexos, na faixa etária compreendida entre 30 e 60 anos, que não praticassem atividade física regularmente. Foram excluídos do estudo indivíduos portadores de hipertensão secundária, lesões de órgãos-alvo, obesidade grau 2 e outras doenças cardiovasculares.

4.2 Exames preliminares

4.2.1 Diagnóstico de hipertensão arterial sistêmica

Foram recrutados para o estudo indivíduos com PA elevada em medida casual ($\geq 140/90$ mmHg para PAS/PAD) e/ou indivíduos em uso regular de medicação anti-hipertensiva. Após o procedimento de exclusão de hipertensão secundária e lesão de órgãos alvos, todos os indivíduos que permaneceram no estudo foram medicados com placebo por 2 semanas e só continuaram o protocolo do estudo aqueles que mantiveram os níveis de PAS entre 140 e 160 mmHg e PAD entre 90 e 105 mmHg. Nas visitas de medida de PA para esta avaliação, foram realizadas 3 medidas consecutivas em cada braço após o indivíduo permanecer em repouso sentado por 5 min (CHOBANIAN et al., 2003). A PA foi aferida pelo método auscultatório através de um esfigmomanômetro de coluna de mercúrio, utilizando-se a fase V de Korotkoff para a identificação da PAD.

4.2.2 Diagnóstico de hipertensão primária e comprometimento de órgãos-alvo

Todos os voluntários foram submetidos à rotina de investigação da Liga de Hipertensão do HC-FMUSP com o objetivo de avaliar o grau de comprometimento de órgãos-alvo, excluir causas de hipertensão secundária, diagnosticar fatores de risco cardiovascular e afastar a existência de outras doenças sistêmicas. Para tanto, foram realizados os seguintes exames: a) hematológico e bioquímico sanguíneo, incluindo hemograma, ureia, creatinina, potássio, ácido úrico, glicose, cálcio, fósforo, colesterol total e frações e triglicérides; b) exames de urina, incluindo o Tipo I e o sedimento quantitativo e; c) eletrocardiografia de repouso. Nos indivíduos que

estavam em uso de medicamentos anti-hipertensivos, estes exames foram realizados antes da retirada (washout) dos medicamentos, pois a detecção de qualquer problema impediria participação no estudo, pois contraindicaria a retirada (washout) do medicamento. Foram excluídos todos os indivíduos que apresentaram hipertensão arterial secundária, lesões de órgãos-alvo ou outras doenças sistêmicas.

4.2.3. Diagnóstico de obesidade

Os indivíduos foram pesados e suas estaturas medidas para o cálculo do índice de massa corpórea (IMC), que foi feito pela divisão do peso pela estatura elevada ao quadrado. Foram excluídos os indivíduos obesos nível II, isto é, com IMC $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ (WHO, 2003).

4.2.4 Determinação da condição física

Para certificar que os indivíduos não eram treinados, só foram incluídos no estudo aqueles que não praticavam atividade física regular (2 ou mais vezes por semana) nos últimos três meses. Além disso, a potência aeróbica máxima foi avaliada por um teste ergoespirométrico máximo. Este teste foi realizado em esteira (Inbrasport, modelo ATL, Rio Grande do Sul, Brasil), utilizando-se um protocolo em rampa programado para que o indivíduo atingisse a exaustão em 10 ± 2 min. Durante o teste, a FC foi constantemente monitorizada por um eletrocardiógrafo (Cardio Perfect, modelo ST, 2001. Holanda) e foi registrada ao final de cada 2 min. A PA foi medida a cada 2 min pelo método auscultatório, utilizando-se um esfigmomanômetro de coluna de mercúrio. Os gases inspirados e expirados foram coletados e avaliados por um analisador de gases computadorizado (Medical Graphics Corporation, modelo CPX/D, Minnesota, EUA). A potência aeróbica foi avaliada pelo maior valor de VO_2 atingido durante o teste em média de 30 s e foi comparado com o VO_2 predito pela fórmula de Wasserman (WASSERMAN, 1994). Foram excluídos do estudo os indivíduos que apresentaram VO_2 pico maior do que 120% do esperado.

4.2.5 Sessões de adaptação ao movimento

Cada voluntário participou de 2 sessões de adaptação/familiarização ao exercício de extensão de pernas na cadeira extensora (Physicus, modelo PHA – 23, Máquina Extensora, 90 Kg, São Paulo-Brasil) com o objetivo de aprender a correta

execução do movimento. Nestas sessões, após realizar o alongamento do quadríceps, o voluntário foi posicionado na cadeira extensora da mesma forma que na sessão experimental e realizou 10 repetições do movimento de extensão de pernas com a menor carga permitida pelo equipamento. Foi solicitado que o indivíduo mantivesse uma velocidade constante e moderada do movimento e que respirasse controladamente, evitando a manobra de Valsalva.

4.2.6 Teste de uma repetição máxima

O teste de avaliação de uma repetição máxima (1RM), ou seja, do máximo peso que o indivíduo consegue levantar por apenas uma repetição completa de movimento, foi realizado seguindo-se um protocolo de cargas crescentes (FLECK & KRAEMER, 1999). Este protocolo consiste em: a) leve aquecimento da musculatura, completando de 5 a 10 repetições do exercício com carga correspondente entre 40 e 60% da carga máxima estimada; b) após 1 min de repouso com leve alongamento, realiza-se 3 a 5 repetições do exercício com cargas entre 60 a 80% da carga máxima estimada e; c) após 3 a 5 min de pausa, inicia-se as tentativas para se obter a carga máxima individual, o que deve ser atingido em 3 a 5 tentativas com intervalos de 3 a 5 min entre elas. A carga máxima (1RM) foi aquela vencida com sucesso apenas 1 vez.

Para que o teste apresentasse resultado adequado para a sessão experimental, o voluntário foi posicionado na cadeira extensora da mesma forma que nos experimentos, ou seja, fixo por um cinturão à cadeira e com as mãos e braços apoiados em suportes laterais ao corpo.

4.3. Procedimentos experimentais

4.3.1 Medidas

4.3.1.1 Frequência cardíaca

Nas sessões experimentais, durante o repouso e a execução do exercício resistido, a FC foi monitorada por um eletrocardiograma, registrado na derivação MC5, sendo o sinal amplificado (Gould 3800, Gould Instruments, Massachusetts) e processado em microcomputador através de um analisador de sinais biológicos (Windaq/Pro+, DI720, Data Loggers, EUA) numa frequência de amostragem de 500 Hz.

4.3.1.2 Frequência respiratória

Os movimentos respiratórios foram monitorados por uma cinta respiratória piezoelétrica (Pneumotrace 2, modelo UFI, 1132 Califórnia, EUA) posicionada no tórax do indivíduo, sendo o sinal gerado pela cinta amplificado (Gould Instruments, 3800, Massachusetts, EUA) e processado em um microcomputador através de um analisador de sinais biológicos (Windaq/Pro+, DI720, Data Loggers, EUA), numa frequência de amostragem de 500 Hz.

4.3.1.3 Angulação do movimento de extensão de pernas

Durante a execução do exercício, o movimento de extensão e flexão das pernas foi monitorado por um eletrogoniômetro (EMG System, São Paulo, Brasil) instalado na cadeira extensora. Este movimento foi processado em microcomputador através de um analisador de sinais biológicos (Windaq/Pro+, DI720, Data Loggers, EUA), numa frequência de amostragem de 500 Hz.

4.3.1.4 Pressão Arterial

Antes e durante os exercícios, a PA batimento a batimento foi medida pela técnica intra-arterial por um cateter posicionado na artéria radial. Para a preparação deste procedimento, o indivíduo deitou numa maca e seu membro superior não dominante foi apoiado sobre uma base fixa de modo a expor a região medial do punho. Nesta região foi realizada uma ampla assepsia com polividine e foi colocada uma proteção por campo cirúrgico fenestrado. O procedimento de punção da artéria radial foi realizado por um médico com ampla experiência neste procedimento. Além disso, foi realizado antes da punção, o teste de Allen para verificar o suprimento vascular da mão através das duas principais artérias e avaliar a perfusão sanguínea, garantindo maior segurança à punção da artéria radial (CABLE, MULLANY & SCHAFF, 1999).

Esta punção foi realizada sob anestesia subcutânea do local, utilizando-se lidocaína 2% sem vasoconstritor (3 a 5 ml). Em seguida, o cateter específico de punção arterial (BD – INSYTE – ou Angiocath 20 ou 22GA) foi introduzido na artéria radial e, após a punção, foi conectado o equipo e um transdutor descartável de sinais (Edwards Life Sciences, modelo PX 260, Califórnia, EUA). Durante todas as medidas, o transdutor esteve posicionado na altura do quarto espaço intercostal do indivíduo. O transdutor de pressão, por sua vez, foi conectado a um cabo de

captação de sinal analógico, sendo o sinal amplificado (Gould Instruments, 3800, Massachusetts, EUA) e calibrado. Ainda, a fim de se determinar se a hemodinâmica de monitoramento reproduzia adequadamente a PA do voluntário, as características da resposta dinâmica foram testadas. O teste de resposta dinâmica (Fast flush-test) foi realizado para determinar a frequência natural e o coeficiente de amortecimento do sistema (BARBEITO & MARK, 2006; GARDNER, 1981; KLEINMAN, POWELL, KUMAR & GARDNER, 1992), garantindo a qualidade morfológica da onda da PA. Então, a onda obtida foi então processada em microcomputador através de um analisador de sinais biológicos (Windaq/Pro+, DI720, Data Loggers, EUA) numa frequência de amostragem de 500 Hz.

Todo o equipamento de punção foi previamente preenchido e lavado com solução fisiológica e heparina na concentração de 3ml/1000ml de soro, o que significa 15000 UI de heparina sódica para cada 1000ml de soro. Esta solução é suficiente para manter a permeabilidade do cateter e prevenir a formação de trombos na artéria. Após um período de latência (período necessário para que as respostas hemodinâmicas de repouso se estabilizem em valores basais), deu-se início à sessão experimental.

4.3.1.5 Fluxo Sanguíneo

Numa sessão á parte da sessão experimental, foi realizada a medida do fluxo sanguíneo do antebraço, que foi utilizada para avaliar a eficácia da medicação. Esta medida foi feita com a técnica de pleismografia de oclusão venosa (WILKINSON & WEBB, 2001). Para tanto, o fluxo sanguíneo para a mão foi ocluído por um manguito colocado em torno do punho e inflado com uma pressão de 200 mmHg. Além deste, outro manguito foi colocado no braço (2 cm acima da dobra do cotovelo) e inflado rapidamente (E20 Rapid Cuff Inflator, AG101 Air Source) durante 10 s em níveis subdiastólicos, mas um pouco acima da pressão venosa (40 a 60mmHg) para ocluir o retorno venoso, seguido de 10 s de deflação, completando ciclos de 20 s cada. Ao ser inflado, este manguito impediou a saída do fluxo venoso do membro, sem impedir o influxo arterial, o que provocou aumento do volume do antebraço, proporcional ao fluxo arterial desta região. Este aumento foi percebido por um sensor de mercúrio (“mercury-in-silastic strain gauges”) posicionado na maior circunferência do antebraço. A medida foi realizada por 3 min e a média dos ciclos foi usada para determinar o fluxo sanguíneo basal, avaliado pela mudança de volume do antebraço

durante a oclusão venosa e expresso em mL.100 mL tecido⁻¹.min⁻¹. Os sinais obtidos foram registrados em microcomputador através do software NIVP3 (Hokanson Inc. USA).

4.4 Medicação do Estudo

As medicações utilizadas no estudo foram administradas por 4 semanas de forma aleatória e duplo-cega. Elas foram compostas por: a) placebo (lactose em pó – 40mg, amido de milho – 102mg, celulose microcristalina – 5mg e magnésio – 3mg) e b) anlodipino na forma de besilato (5mg) para que houvesse adequada solubilidade, estabilidade e absorção (RAMAN, REDDY, PRASAD & RAMAKRISHNA, 2008). A dose da droga utilizada no estudo está de acordo com os documentos aprovados pelo Ministério da Saúde para comercialização no mercado brasileiro e é semelhante à utilizada nos trabalhos que avaliaram a relação dose resposta e tolerabilidade deste medicamento (BISTON, MELOT, DEGAUTE, CLEMENT & QUOIDBACH, 1999; PFAMMATTER, CLERICETTI-AFFOLTER, TRUTTMANN, BUSCH, LAUX-END & BIANCHETTI, 1998; WATTS & WING, 1998). Da mesma forma, as características farmacológicas do placebo estavam em conformidade com as exigências das autoridades sanitárias.

Os medicamentos foram preparados e mascarados na Unidade de Farmácia do HC-FMUSP, que fez a distribuição dos comprimidos em frascos denominado A, B e C. Os frascos com a letra A correspondiam a comprimidos de placebo para serem utilizados nos períodos de “washout”. Os frascos B e C continham os comprimidos de placebo ou anlodipino e foram entregues aos sujeitos e aos pesquisadores do estudo apenas com a identificação de que voluntário e em que fase deveria ser tomado. Apenas um técnico do laboratório, que não participou nem da coleta nem da análise dos dados, sabia o conteúdo de cada frasco dado a cada voluntário durante a pesquisa. O mascaramento foi revelado apenas após a finalização do estudo.

Durante o estudo, os voluntários receberam os frascos de medicamentos ou de placebo, dependendo da fase, e foram orientados a ingerir um comprimido por dia, pela manhã.

4.5 Protocolo experimental

O protocolo experimental está apresentado na figura 2. Indivíduos com PA casual alta ou em uso de medicação anti-hipertensiva foram convidados a participar

do estudo. Os voluntários assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido e passaram pelos procedimentos preliminares da pesquisa (diagnóstico de hipertensão primária, comprometimento de órgãos-alvo e diagnóstico de obesidade). Aqueles que estavam em uso de medicamentos regulares submeteram-se aos procedimentos preliminares sob o uso desta medicação.

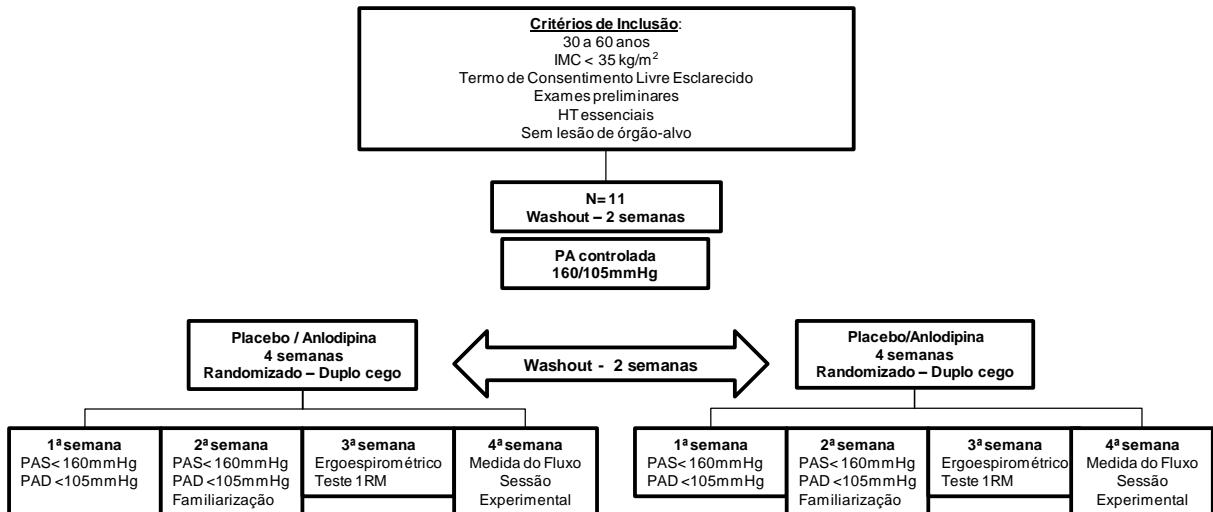
Os que preencheram os critérios de inclusão (hipertensão essencial, idade, sem obesidade, sem lesão de órgãos-alvo e sem outros problemas cardiovasculares) passaram por duas semanas de “washout”, nas quais tomaram comprimidos de placebo. Neste período, receberam um aparelho automático de medida da PA e orientações de como utilizá-lo em casa. Durante o período de “washout”, foram instruídos a medir a PA em sua residência uma vez por semana e comunicar o resultado à equipe do estudo. Nos casos em que as pressões arteriais sistólica ou diastólica elevaram-se acima de 160 ou 105 mmHg, respectivamente, o voluntário foi convidado para uma consulta extra, na qual a PA foi medida pela equipe de pesquisadores. Aqueles em que os valores estavam superiores aos descritos, foram excluídos da pesquisa e retomaram o tratamento medicamentoso sob o suporte da Liga de Hipertensão do HC-FMUSP.

No final da 2º semana de “washout”, os voluntários compareceram para uma nova consulta e a PA foi medida novamente. Os que estavam com os valores de PA dentro da faixa preconizada (PAS entre 140 e 160 mmHg e PAD entre 90 e 105 mmHg) permaneceram no estudo e os demais foram excluídos.

Os voluntários que permaneceram no estudo iniciaram a primeira etapa de medicação, recebendo de forma aleatória e duplo-cega, placebo ou anlodipina, por 4 semanas. Em seguida, passaram por um segundo período de “washout” de duas semanas sob a terapêutica de placebo e, posteriormente, submeteram-se à segunda etapa do estudo, na qual receberam por mais 4 semanas, o medicamento que não havia sido utilizado na primeira etapa.

Na 2ª semana de cada etapa, os voluntários participaram das duas sessões de adaptação ao exercício de extensão de pernas. Na 3ª semana, fizeram a avaliação ergoespirométrica e a avaliação de 1RM. Na 4ª semana, o fluxo sanguíneo foi medido e, em um dia separado, a sessão experimental foi realizada. Um período mínimo de 48 h foi mantido entre as diversas avaliações.

Todas as sessões de exercício só foram realizadas se os valores de PA no início delas estivessem inferiores a 160/105 mmHg e, em caso contrário, elas foram remarcadas.



IMC= índice de massa corporal; PA = pressão arterial; PAS = pressão arterial sistólica; PAD= pressão arterial diastólica; HT = hipertensos; RM = repetição máxima.

Figura 2. Protocolo Experimental

4.6 Sessão experimental

Para a realização da sessão experimental, os voluntários foram instruídos a chegar ao laboratório após uma refeição leve realizada pelo menos duas horas antes e sem ingerir café, chá ou outros estimulantes. Além disso, eles foram também instruídos a não realizarem exercícios nas 48 h anteriores e a não ingerirem álcool nas 24 h que antecediam o experimento. Nas duas etapas do estudo (placebo e anlodipina), os indivíduos foram solicitados a manter padrões semelhantes de sono e alimentação nos dias anteriores e nos dias das sessões experimentais.

O desenho da sessão experimental está apresentado na figura 3.

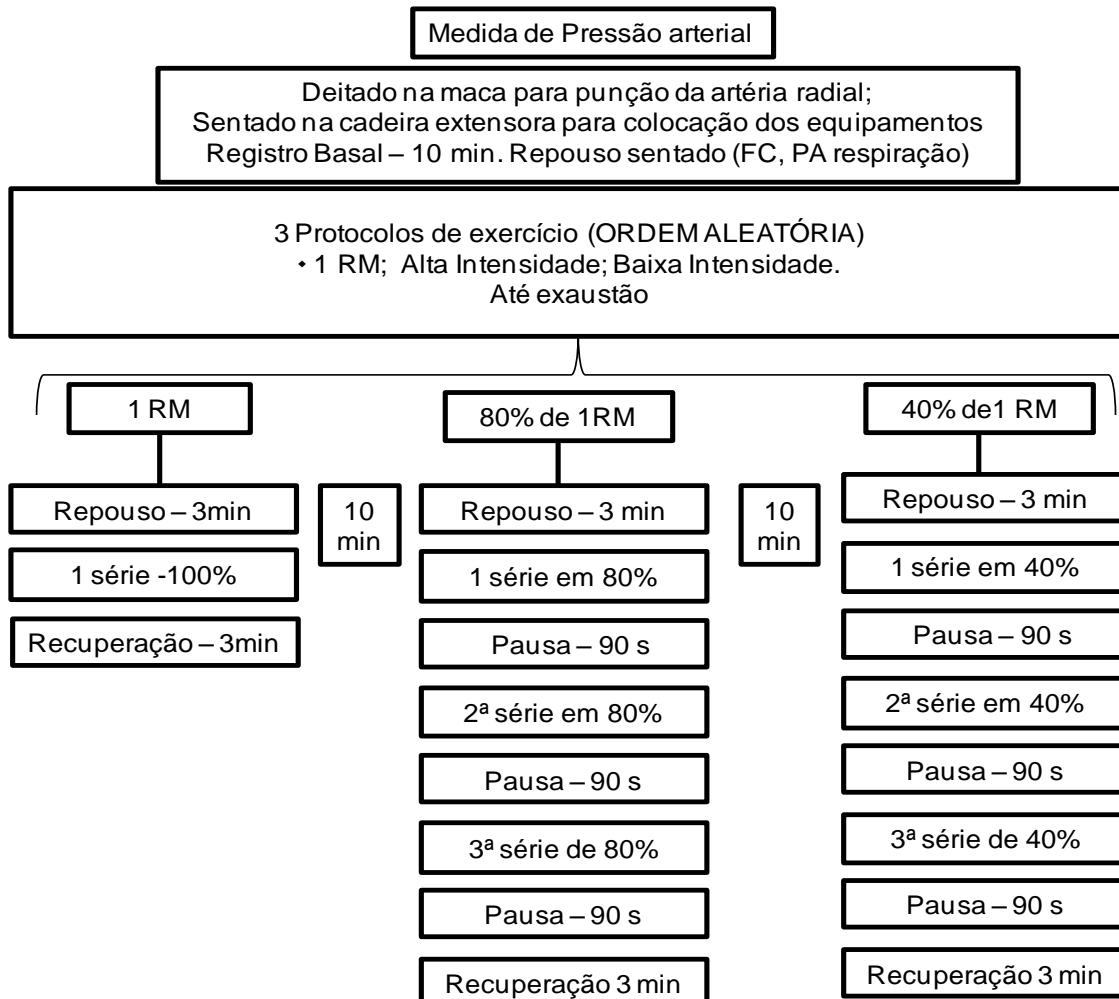
Chegando ao laboratório, foi medida a PA dos indivíduos. Em seguida, os sujeitos deitaram numa maca e os equipamentos para a medida do eletrocardiograma e dos movimentos respiratórios foram conectados. Iniciou-se,

então, o procedimento de punção da artéria radial. Após esta punção, os indivíduos permaneceram deitados aguardando a estabilização dos sinais.

Os indivíduos foram, então, transferidos e posicionados na cadeira extensora. Os equipamentos foram reajustados, incluindo a altura do transdutor de PA que foi ajustado para a nova altura do ventrículo esquerdo. Na cadeira, os indivíduos foram estabilizados por um cinto e os braços ficaram posicionados em mesas laterais. Novamente, aguardou-se a estabilização dos sinais biológicos. Quando os sinais ficaram estáveis, iniciou-se a coleta de dados de repouso por 10 min. Posteriormente, os protocolos de exercício tiveram início.

Os indivíduos realizaram 3 protocolos de exercício em ordem aleatória e esta ordem foi repetida na 2^a etapa do estudo. Em um protocolo, os voluntários realizaram uma única repetição do exercício de extensão de pernas com a carga correspondente a 100% de 1RM. Em outro protocolo, realizaram três séries do exercício de extensão de pernas até a exaustão com a carga correspondente a 40% de 1RM e com um intervalo de 90 s entre as séries. No último protocolo, os indivíduos realizaram três séries do exercício de extensão de pernas até a exaustão com a carga correspondente a 80% de 1RM e com intervalo de 90 s entre as séries.

Nos 3 protocolos, as variáveis FC, PA, respiração e movimento da cadeira foram registradas nos 3 min anteriores ao início do exercício, durante todo o protocolo de exercício e por 3 min de recuperação. Entre os protocolos, foi respeitado um intervalo mínimo de 10 min até que as variáveis, FC e PA retornassem aos valores médios medidos nos 10 min de repouso sentado na cadeira pré-experimento.



FC = frequência cardíaca; PA = pressão arterial; RM = repetição máxima; min = minutos; s = segundos.

Figura 3. Sessão experimental

4.7 Análise dos dados

Em todos os protocolos, para cada variável estudada, o valor pré-exercício foi calculado pela média dos valores medidos no último minuto antes de se iniciar o exercício.

No protocolo de 100% de 1RM, as respostas da FC e da PA foram analisadas pelo maior valor obtido durante o exercício.

Nos protocolos de 40 e 80% de 1RM foram avaliados os maiores valores atingidos em cada série e os menores valores atingidos durante os intervalos.

4.8 Análise estatística

Considerando-se uma redução da PAS de 4 mmHg, um desvio padrão desta redução de 3mmHg, um erro alfa de 0,05 e um poder de 90%, o número de indivíduos necessário para compor o estudo foi calculado em 7 sujeitos. O mínimo de 10 indivíduos foi estabelecido, considerando-se possíveis perdas.

Os dados obtidos foram avaliados em relação à presença de valores extremos e à presença de distribuição normal, que foi observada em todas as variáveis (teste de normalidade de Shapiro Wilk).

As comparações das variáveis medidas uma única vez em cada etapa do estudo (fluxo sanguíneo, PA de repouso, entre outras) foram realizadas pelo teste t-student para amostras repetidas.

As alterações das variáveis fisiológicas durante o exercício realizado em cada intensidade nas duas etapas do estudo foram comparadas pela análise de variância (ANOVA) de dois fatores repetidos, tendo como fatores principais: o tratamento (placebo ou anlodipina) e o estágio do exercício (pré e exercício).

Em todas as análises, foi aceito como significante o índice de $P \leq 0,05$ e, quando necessário, foi usado o teste “post-hoc” de Newman-Keuls.

Os dados serão apresentados como média \pm erro padrão.

5 RESULTADOS

5.1. Características da Amostra

As características iniciais dos 11 voluntários incluídos na amostra estão demonstradas na tabela 3. Todos relataram ter histórico de hipertensão na família e apenas um indivíduo era tabagista.

TABELA 3. Características da amostra.

N	11
Gênero (masculino/feminino)	4/7
Idade (anos)	46,7±2,3
Antropométricas	
Estatura (m)	1,60±0,03
Peso (kg)	72,7±4,3
Índice de massa corporal (kg/m ²)	26,8±1,2
Cardiovasculares	
PAS (mmHg) – sob placebo	146±3
PAD (mmHg) - sob placebo	92±2
FC de repouso (bat/min)	79±2
Índice de Sokolow-Lyon (mV)	1,7±0,1
Índice de Cornell (mV)	1,4±0,2
Metabólicas	
Glicemia (mg/dl)	92±2
Colesterol Total (mg/dl)	230±14
HDL colesterol (mg/dl)	53±7
LDL colesterol (mg/dl)	138±14
VLDL colesterol (mg/dl)	30±6
Triglicérides (mg/dl)	201±56
Acido úrico (mg/dl)	5,7±0,6
Outras	
Creatinina (mg/dl)	0,85±0,05
TSH (μU/ml)	2,3±0,4
T3 (mg/dl)	151±11
T4 (mg/dl)	9,6±0,4
T4 livre (mg/dl)	1,0±0,0
VO ₂ pico (ml.kg ⁻¹ .min ⁻¹)- sob placebo	26,8±1,4
% VO ₂ pico (previsto) – sob placebo	89±5

Valores: Média ± erro padrão. FC = frequência cardíaca, PAS = pressão arterial sistólica, PAD = pressão arterial diastólica, HDL= lipoproteína de alta densidade, LDL= lipoproteína de baixa densidade, VLDL= lipoproteína de muito baixa densidade, TSH= Hormônio Estimulante da tireoide; T3 = triiodotironina; T4= Tiroxina; VO₂ = Consumo de oxigênio.

A idade dos indivíduos respeitou o intervalo de 30 a 60 anos e o índice de massa corporal era inferior a 35 kg/m². Todos os voluntários apresentavam PAS e PAD entre 140 e 160 e 90 e 105 mmHg, respectivamente, além de índices eletrocardiográficos normais, indicando que nenhum dos voluntários tinha hipertrofia do ventrículo esquerdo. Além disso, também não apresentavam problemas renais, como proteinúria, que são indicativos de lesão renal. Embora a maioria dos sujeitos tenha apresentado a hipercolesterolemia, nenhum apresentou diabetes, apesar de um indivíduo ter glicemia de 102mg/dl, mas sua hemoglobina glicosilada foi de 5,3%. As taxas hormonais também foram normais.

Todos os voluntários eram sedentários e atingiram VO₂ pico abaixo do previsto para suas características individuais.

5.2 Efetividade do medicamento

De acordo com o processo de aleatorização, 5 voluntários receberam placebo na primeira etapa do estudo e depois tomaram anlodipina (4 semanas em ambas), e 6 voluntários participaram do estudo recebendo os medicamentos na ordem inversa (anolodipina e depois placebo).

5.2.1 Efeito nas características físicas e cardiovasculares de repouso

As características antropométricas e cardiovasculares de repouso medidas nos 11 voluntários com o placebo e a anlodipina estão apresentadas na tabela 4.

Tabela 4 – Variáveis antropométricas e cardiovasculares em repouso medidas sob as terapias de placebo e anlodipina.

	Placebo	Anlodipina
Peso (kg)	72,7±4,3	72,6±4,3
Índice de massa corporal (kg/m ²)	26,8±1,6	26,8±1,2
FC (bat/min)	79 ±2	80±2
PAS (mmHg)	146±3	132±3 #
PAD (mmHg)	92±2	81±2 #

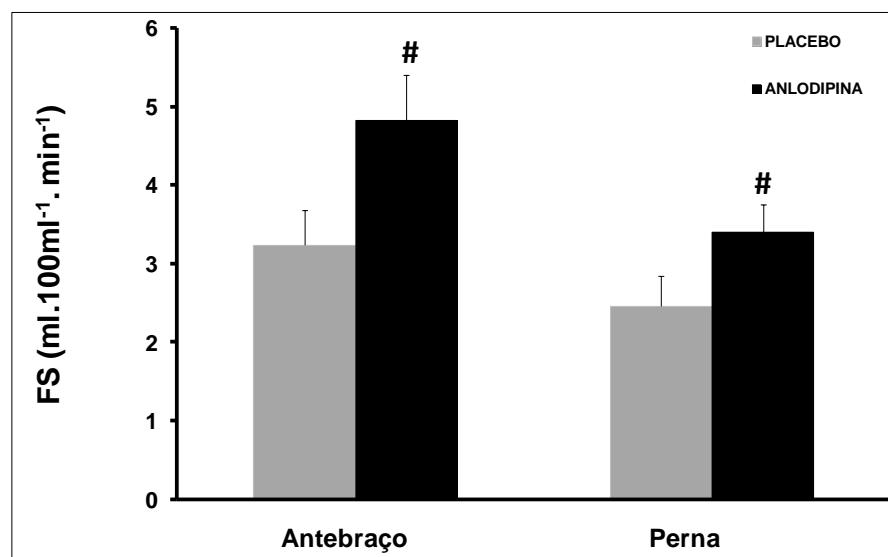
Valores: Média ± erro padrão. FC = frequência cardíaca, PAS = pressão arterial sistólica, PAD = pressão arterial diastólica. Comparação pelo teste t-student para amostras repetidas.# diferente do placebo ($P \leq 0,05$).

Como se observa na tabela 4, não houve diferença nos valores de peso, IMC e FC medidos sob com o placebo e a anlodipina. Diferentemente, os valores de PAS e PAD foram significantemente menores com a anlodipina do que com o placebo.

5.2.2 Efeito no fluxo sanguíneo muscular

O fluxo sanguíneo muscular medido na 4^a semana sob o uso de placebo e de anlodipina está apresentado na figura 4.

A anlodipina aumentou显著mente o fluxo sanguíneo muscular, tanto no antebraço ($P=0,03$) quanto na perna ($P=0,05$).



Comparação pelo teste t-student para amostras repetidas. # diferente do Placebo ($P \leq 0,05$).

Figura 4 – Fluxo sanguíneo (FS) medido com o uso de placebo (barra clara) e de anlodipina (barra preta).

5.3 Respostas ao Exercício Resistido – Efeito da Anlodipina

5.3.1 Exercício em 100% de 1RM

As cargas máximas atingidas no exercício de extensão de pernas em uso de placebo e anlodipina estão apresentadas na tabela 5. É possível observar que o uso do anlodipina não alterou a força máxima de extensão dos joelhos.

Tabela 5 – Carga máxima (kg) obtida no teste de 1 repetição máxima (1RM) no exercício de extensão de pernas realizado sob o uso de placebo e anlodipina.

	Placebo	Anlodipina
100% de 1RM	55±6	53±6

Valores: Média ± erro padrão. Comparação pelo teste Wilcoxon.

O comportamento da FC durante a execução do exercício de extensão de pernas em 100% de 1RM está apresentado na figura 5.

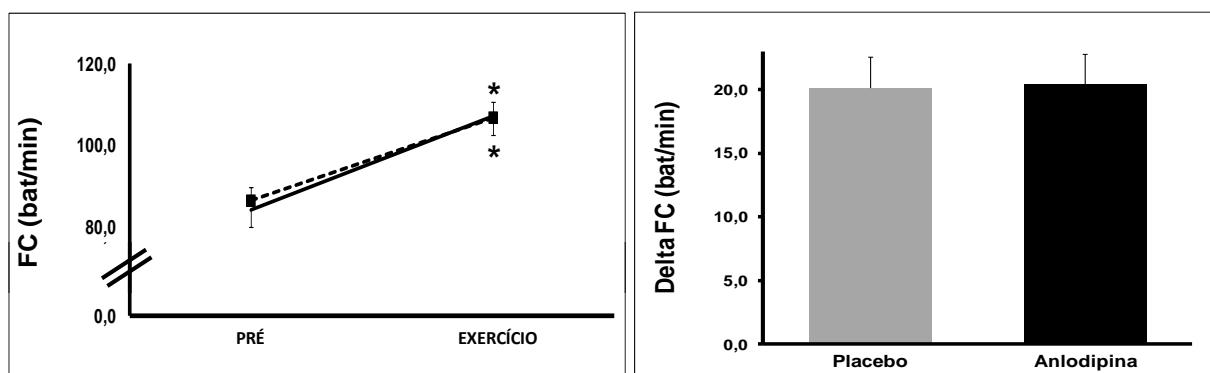


Figura 5 – Respostas da frequência cardíaca (FC) observadas no exercício de extensão de pernas realizado em 100% de 1RM nos hipertensos em uso de placebo (linhas cheias – barra clara) e anlodipina (linhas hachuradas – barra preta). Painel A – valores absolutos medidos pré e durante o exercício. Painel B – diferenças calculadas durante o exercício em relação ao valor pré-exercício. *diferente do pré-exercício ($P \leq 0,05$).

Não houve interação significante entre os fatores tratamento e estágio na ANOVA, mas houve efeito significante no fator estágio ($P=0,00$). Assim, a FC

aumentou significante e similarmente durante o exercício em relação ao valor pré-exercício com o uso de placebo e de anlodipina.

O comportamento da PAS durante a execução do exercício de extensão de pernas em 100% de 1RM está apresentado na figura 6.

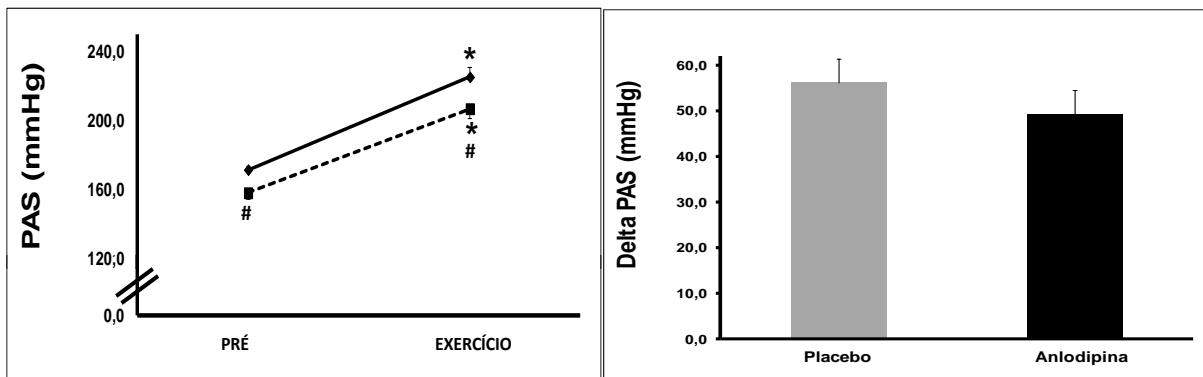


Figura 6– Respostas da pressão arterial sistólica (PAS) observadas no exercício de extensão de pernas realizado em 100% de 1RM nos hipertensos em uso de placebo (linhas cheias – barra clara) e anlodipina (linhas hachuradas – barra preta). Painel A – valores absolutos medidos pré e durante o exercício. Painel B – diferenças calculadas durante o exercício em relação ao valor pré-exercício. *diferente do pré-exercício; # diferente do placebo ($P \leq 0,05$).

De modo semelhante ao observado para a FC, na análise da resposta da PAS ao exercício em 100% de 1 RM também não houve interação entre os fatores principais da ANOVA, mas houve efeito significante dos fatores isolados: estágio ($P=0,00$) e tratamento ($P=0,01$). Assim, a PAS aumentou significante e similarmente durante o exercício nos dois tratamentos ($225 \pm 5,6$ vs $207 \pm 5,5$ mmHg placebo VS anlodipina, entretanto os valores absolutos da PAS foram significantemente menores, no repouso e durante o exercício, quando os indivíduos estavam recebendo a anlodipina em comparação ao placebo.

O comportamento da PAD durante a execução do exercício de extensão de pernas em 100% de 1RM está apresentado na figura 7.

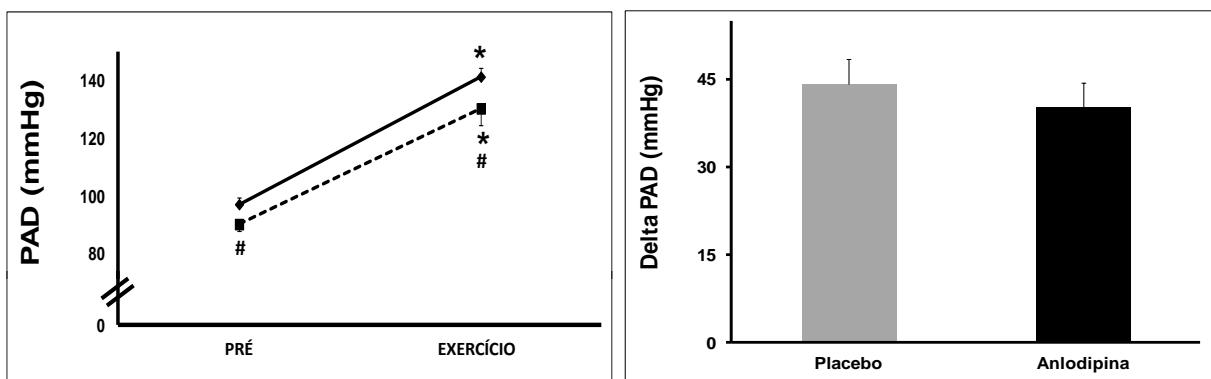


Figura 7– Respostas da pressão arterial diastólica (PAD) observadas no exercício de extensão de pernas realizado em 100% de 1RM nos hipertensos em uso de placebo (linhas cheias – barra clara) e anlodipina (linhas hachuradas – barra preta). Painel A – valores absolutos medidos pré e durante o exercício. Painel B – diferenças calculadas durante o exercício em relação ao valor pré-exercício. *diferente do pré-exercício; # diferente do placebo ($P \leq 0,05$).

Quanto à resposta da PAD, também não houve interação significante, mas os fatores isolados, tratamento ($P=0,02$) e estágio ($P=0,00$), tiveram efeito significante. Assim, em semelhança ao que foi observada na PAS, a PAD também aumentou significante e similarmente durante o exercício em relação ao valor pré-exercício nos dois tratamentos ($141 \pm 3,2$ vs $130 \pm 5,7$ mmHg, placebo vs anlodipina) e os valores desta pressão tanto pré quanto durante o exercício foram menores na etapa de uso de anlodipina.

5.3.2 Exercício em 80% de 1RM

As cargas equivalentes a 80% de 1RM, bem como o número de repetições realizadas em cada série do exercício de extensão de pernas realizado nesta intensidade quando os indivíduos estavam em uso de placebo e de anlodipina estão apresentadas na tabela 6.

Tabela 6 – Carga correspondente a 80% de 1RM e número de repetições concluídas nas 3 séries do exercício de extensão de pernas realizado nesta intensidade quando os indivíduos estavam em uso de placebo e anlodipina.

	Placebo	Anlodipina
Carga de 80% de 1RM (kg)	43,2±4,4	40,9±4,2
Número de Repetições		
Série 1	11,3 ±1,1	12 ±1,1
Série 2	8,9 ±0,5\$	9,5 ±0,7\$
Série 3	8,2 ±0,4\$	8,1± 0,6\$

Valores: Média ± erro padrão. Carga: Comparação pelo teste Wilcoxon; Repetições: Comparação pela ANOVA de 2 fatores para amostras repetidas; \$ diferente da série 1 ($P \leq 0,05$).

Como se observa, a carga correspondente a 80% de 1 RM foi semelhante em uso de placebo e anlodipina. Além disso, no exercício realizado nesta intensidade, o número de repetições máximas executadas diminuiu significante e similarmente da primeira para a segunda e terceira séries nos dois tratamentos, sem haver diferença entre eles.

O comportamento da FC observada durante o protocolo de exercício em 80% de 1RM está apresentado na figura 8.

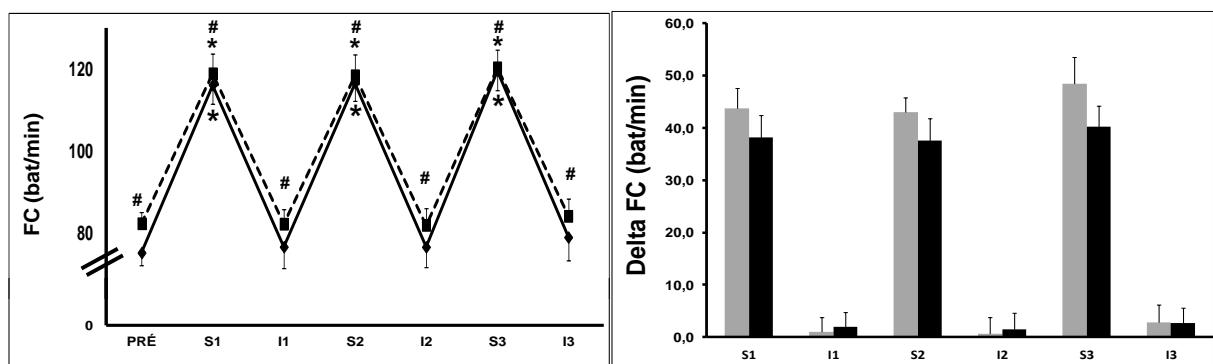


Figura 8 – Respostas da frequência cardíaca (FC) observadas antes e durante a execução das séries (S1,S2 e S3) e dos intervalos (I1, I2 e I3) do exercício de extensão de pernas realizado em 80% de 1RM nos hipertensos em uso de placebo (linhas cheias – barra clara) e anlodipina (linhas hachuradas – barra preta). Painel A – valores absolutos medidos pré e durante o exercício. Painel B – diferenças

calculadas durante o exercício em relação ao valor pré-exercício. *diferente do pré-exercício; # diferente do placebo. ($P \leq 0,05$).

Como se observa na figura, não houve interação significante entre os fatores tratamento e estágio na ANOVA, mas houve efeito significante nos fatores isolados: estágio ($P=0,00$) e tratamento ($P=0,04$). Assim, nesta intensidade de exercício, a FC aumentou significante e similarmente durante as séries do exercício e retornou aos valores pré-exercício nos intervalos entre as séries com o uso dos dois tratamentos anlodipina e placebo. No entanto, os valores absolutos da FC foram significantemente maiores quando os indivíduos estavam em uso da anlodipina do que placebo tanto no repouso quanto durante o protocolo de exercício.

O comportamento da PAS observada durante o protocolo de exercício em 80% de 1RM está apresentado na figura 9.

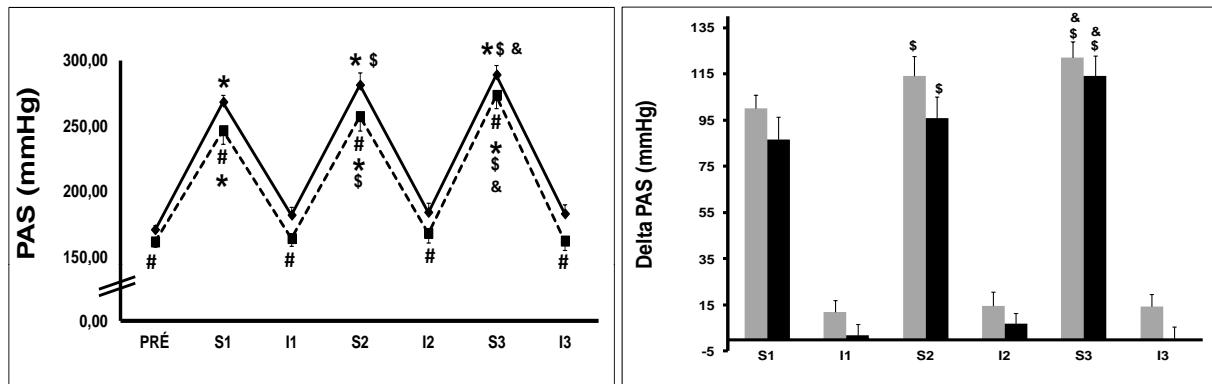


Figura 9 – Respostas da pressão arterial sistólica (PAS) observadas antes e durante a execução das séries (S1,S2 e S3) e dos intervalos (I1, I2 e I3) no exercício de extensão de pernas realizado em 80% de 1RM nos hipertensos em uso de placebo (linhas cheias – barra clara) e anlodipina (linhas hachuradas – barra preta). Painel A – valores absolutos medidos pré e durante o exercício. Painel B – diferenças calculadas durante o exercício em relação ao valor pré-exercício. *diferente do pré-exercício; # diferente do placebo; \$ diferente da série 1; & diferente da série 2. ($P \leq 0,05$).

Como se observa, também não houve interação entre os fatores estágio e tratamento na análise do comportamento da PAS ao protocolo de exercício em 80% de 1RM. Entretanto, houve significância nos efeitos isolados dos fatores estágio

($P=0,000$) e tratamento ($P=0,005$). Desta forma, a PAS aumentou significante e similarmente em comparação aos valores pré-exercício em todas as séries e retornou ao nível pré-exercício nos intervalos com os dois tratamentos ($S1 = 268 \pm 5,7$ vs $246 \pm 10,2$ mmHg; $S2 = 281 \pm 9,5$ vs 257 ± 11 mmHg; $S3 = 280 \pm 7,7$ vs $273 \pm 9,8$ mmHg , placebo vs anlodipina). Além disso, o valor máximo e o incremento da PAS observados na 2^a série foram significantemente maiores que na 1^a série e os valores observados na 3^a série foram maiores que nas 1^a e 2^a séries. Considerando-se o efeito do tratamento, observou-se que os valores absolutos da PAS foram significantemente menores com a anlodipina do que com o placebo em todos os momentos.

O comportamento da PAD observada durante o protocolo de exercício em 80% de 1RM está apresentado na figura 10.

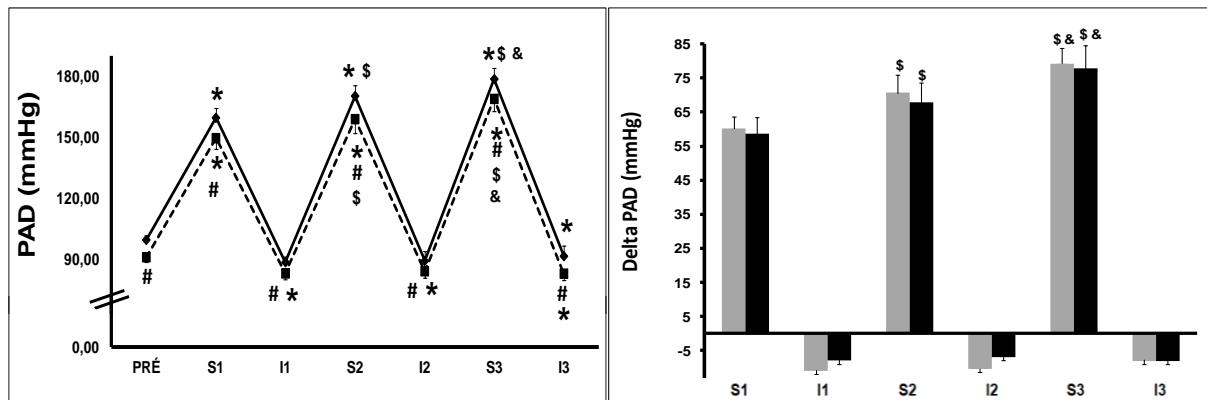


Figura 10 – Respostas da pressão arterial diastólica (PAD) observadas antes e durante a execução das séries (S1,S2 e S3) e dos intervalos (I1, I2 e I3) do exercício de extensão de pernas realizado em 80% de 1RM nos hipertensos em uso de placebo (linhas cheias – barra clara) e anlodipina (linhas hachuradas – barra preta).
Painel A – valores absolutos medidos pré e durante o exercício. Painel B – diferenças calculadas durante o exercício em relação ao valor pré-exercício.
*diferente do pré-exercício; # diferente do placebo; \$ diferente da série 1; & diferente da série 2.($P \leq 0,05$).

De forma semelhante ao observado nas outras variáveis, não houve interação entre os fatores estágio e tratamento na análise das respostas da PAD ao exercício em 80% de 1RM. Entretanto, houve significância no efeito isolado dos fatores estágio ($P=0,00$) e tratamento ($P=0,02$). Desta forma, a PAD aumentou significante e

similarmente (placebo e anlodipina) durante as séries em comparação com os valores pré-exercício e retornou ao valor pré-exercício nos intervalos 1 e 2, mas ficou menor que o valor pré-exercício no intervalo 3. Considerando-se o efeito do tratamento, observou-se que os valores absolutos da PAD foram显著antemente menores com a anlodipina do que com o placebo, independentemente do momento. (Valores máximos, S1= $159 \pm 4,6$ vs. $149 \pm 5,4$; S2= $170 \pm 5,4$ vs. $159 \pm 6,8$; S3= $178 \pm 5,4$ vs. $169 \pm 6,1$ mmHg, placebo vs. anlodipina).

5.3.3 Exercício em 40% de 1RM

As cargas equivalentes a 40% de 1RM e o número de repetições realizadas em cada série do exercício de extensão de pernas realizado em uso de placebo e anlodipina estão apresentadas na tabela 7.

Tabela 7 – Carga correspondente a 40% de 1RM e número de repetições concluídas nas 3 séries do exercício de extensão de pernas realizado nesta intensidade com o uso de placebo e anlodipina.

	Placebo	Anlodipina
Carga de 40% de 1RM (kg)	$21,8 \pm 2,4$	$20,5 \pm 2,1$
Número de Repetições		
Série 1	$23,3 \pm 2,2$	$21,5 \pm 1,5$
Série 2	$15,8 \pm 0,7$	$16,1 \pm 1,0$
Série 3	$14,2 \pm 0,7$	$14,6 \pm 0,5$

Valores: Média \pm erro padrão. Carga: Comparação pelo teste Wilcoxon;

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

Como se observa, o uso da anlodipina não modificou a carga utilizada no exercício e também não afetou o número de repetições que os indivíduos conseguiam realizar com esta carga nas 3 séries do exercício.

O comportamento da FC observada durante o protocolo de exercício em 40% de 1RM está apresentado na figura 11.

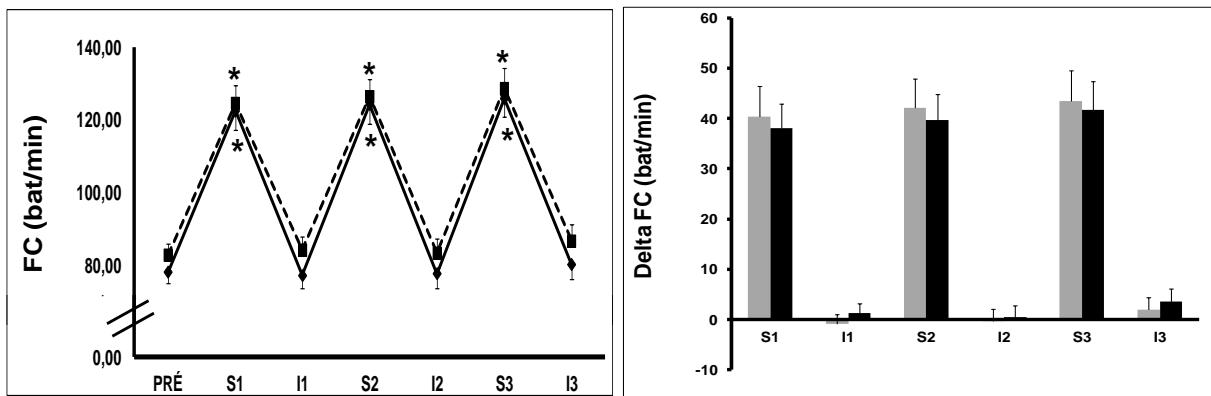


Figura 11 – Respostas da frequência cardíaca (FC) observadas antes e durante a execução o exercício das séries (S1,S2 e S3) e dos intervalos (I1, I2 e I3) no exercício de extensão de pernas realizado em 40% de 1RM nos hipertensos em uso de placebo (linhas cheias – barra clara) e anlodipina (linhas hachuradas – barra preta). Painel A – valores absolutos medidos pré e durante o exercício. Painel B – diferenças calculadas durante o exercício em relação ao valor pré-exercício.

*diferente do pré-exercício; ($P \leq 0,05$).

Na análise dos resultados de FC, não houve interação significante entre os fatores tratamento e estágio, mas houve efeito significante do fator estágio ($P=0,002$). Assim, a FC aumentou significante e similarmente durante as séries do exercício realizado com o uso de placebo e anlodipina e retornou aos valores pré-exercício nos intervalos. Além disso, como não houve efeito no fator tratamento, os valores da FC foram semelhantes com placebo e anlodipina. O comportamento da PAS observada durante o protocolo de exercício em 40% de 1RM está apresentado na figura 12.

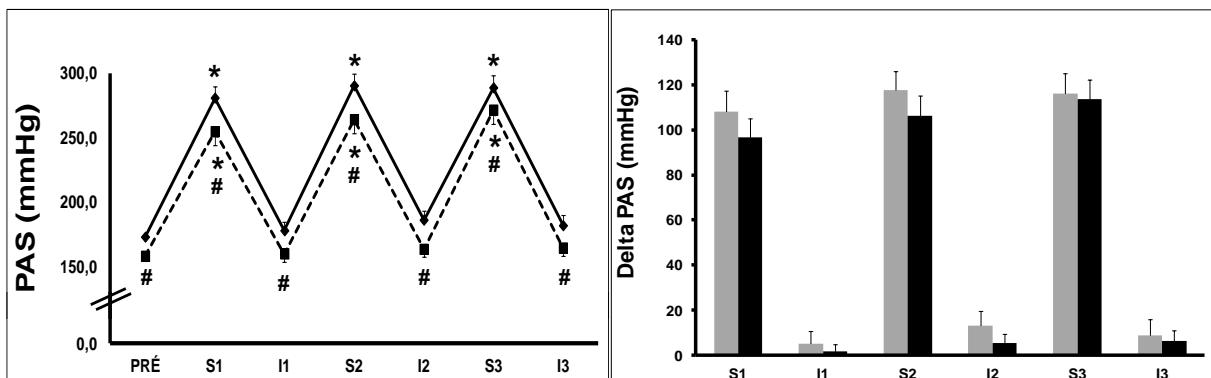


Figura 12 – Respostas da pressão arterial sistólica (PAS) observadas durante a execução das séries (S1,S2 e S3) e dos intervalos (I1, I2 e I3) do exercício de

extensão de pernas realizado em 40% de 1RM nos hipertensos em uso de placebo (linhas cheias – barra clara) e anlodipina (linhas hachuradas – barra preta). Painel A – valores absolutos medidos pré e durante o exercício. Painel B – diferenças calculadas durante o exercício em relação ao valor pré-exercício. *diferente do pré-exercício; # diferente do placebo ($P \leq 0,05$).

Como observado nas demais intensidades de exercício, não houve interação entre os fatores estágio e tratamento na análise do comportamento da PAS ao exercício em 40% de 1RM, mas houve significância nos efeitos dos fatores principais isolados estágios ($P=0,00$) e tratamento ($P=0,001$). Desta forma, observou-se que a PAS aumentou significante e similarmente entre as sessões com anlodipina e placebo durante as séries ($S1=281 \pm 9,2$ vs. $254 \pm 10,5$; $S2=290 \pm 9,1$ vs. $264 \pm 10,8$; $S3=288 \pm 9,9$ vs. $271 \pm 10,6$ mmHg, placebo vs. anlodipina) em comparação com o valor pré-exercício e retornou a estes valores em todos os intervalos. Entretanto, devido à significância do fator tratamento, observa-se que, com uso da anlodipina, os valores absolutos da PAS foram menores quando comparados ao uso de placebo, independentemente do estágio.

O comportamento da PAD observada durante o protocolo de exercício em 40% de 1RM está apresentado na figura 13.

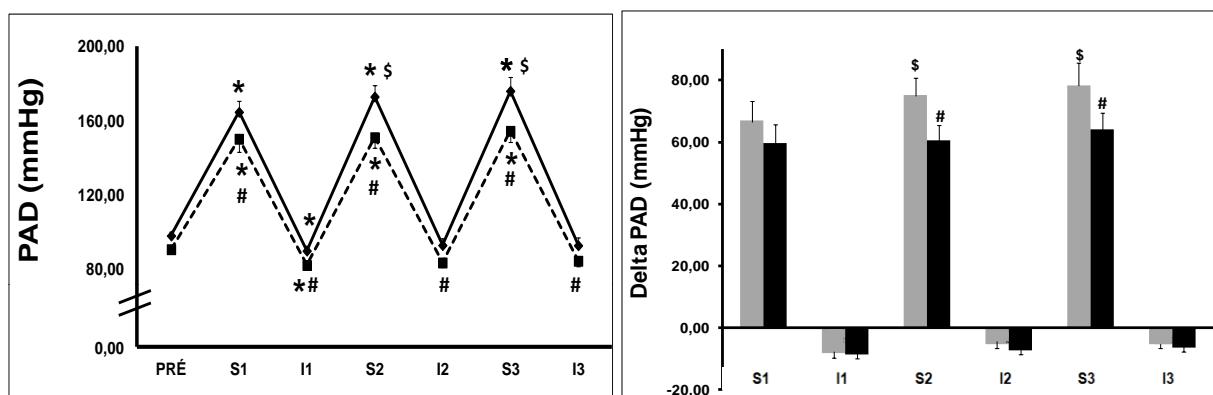


Figura 13 – Respostas da pressão arterial diastólica (PAD) observadas durante a execução das séries (S1,S2 e S3) e dos intervalos (I1, I2 e I3) do exercício de extensão de pernas realizado em 40% de 1RM nos hipertensos em uso de placebo (linhas cheias – barra clara) e anlodipina (linhas hachuradas – barra preta). Painel A – valores absolutos medidos pré e durante o exercício. Painel B – diferenças calculadas durante o exercício em relação ao valor pré-exercício. *diferente do pré-exercício; # diferente do placebo; \$ diferente da série 1, ($P \leq 0,05$)

Diferentemente do observado nas outras intensidades, houve interação significante ($P=0,00$) entre os fatores estágio e tratamento na análise da resposta da PAD ao exercício em 40% de 1 RM. Assim, na sessão com placebo, a PAD aumentou durante as séries ($S1= 165\pm5,9$ vs. $150\pm7,0$; $S2= 173\pm5,9$ vs. $151\pm6,0$; $S3= 176\pm7,5$ vs. $154\pm6,2$ mmHg, placebo vs. anlodipina) e retornou ao valor pré-exercício nos intervalos 2 e 3, ficando menor que o valor pré-exercício no intervalo 1. Nesta sessão, o aumento da PAD observado na 2^a e 3^a séries foi maior que na 1^a. Por outro lado, na sessão com anlodipina, a PAD também aumentou significantemente durante as séries em relação ao valor pré-exercício. Porém, diferentemente do observado com o placebo, a PAD não sofreu maior aumento nas séries 2 e 3 em relação à série 1. Em todos os momentos, os valores absolutos da PAD foram menores com o uso da anlodipina e, além disso, nas séries 2 e 3, o incremento (delta) da PAD com o uso da anlodipina foi significantemente menor que o observado com o uso de placebo.

6. DISCUSSÃO

6.1 Execução do projeto

Como observado nos resultados apresentados, a realização do projeto obedeceu aos critérios de inclusão previamente estabelecidos. A maior dificuldade foi conseguir voluntários com as características necessárias para a amostra, pois muitos hipertensos possuíam outros problemas de saúde concomitantes à hipertensão, que impediram sua participação no estudo (15 sujeitos). De fato, vários estudos têm demonstrado que a hipertensão se associa a uma série de outras comorbidades (CHOBANIAN et al., 2003; SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO & SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA, 2010), o que tornou difícil conseguir a amostra específica para este estudo, ou seja, hipertensos sem outras comorbidades importantes. Esta opção por uma amostra mais específica se fez em função do objetivo do estudo de investigar as resposta ao exercício e o efeito da anlodipina, especificamente, na hipertensão, possibilitando uma melhor teorização dos possíveis mecanismos envolvidos. A presença de outras comorbidades poderia impor alterações fisiológicas que impusessem respostas diferentes ao exercício e ao medicamento. Assim, a opção por esta amostra aumentou a validade interna do estudo. Porém, é importante ter em mente que esta opção reduziu a validade

externa do estudo e que a aplicabilidade dos resultados em hipertensos com outras alterações concomitantes precisa ser testada no futuro.

Outro problema foi a necessidade que os indivíduos mantivessem os níveis de PA nos valores preconizados (PAS até 160 mmHg e PAD até 105 mmHg) durante o período de placebo. Estes valores foram estabelecidos pelo fato de serem considerados pelas Diretrizes do Colégio Americano de Medicina Desportiva publicadas em 2006 (ARMSTRONG et al., 2006), como valores seguros para se iniciar a execução de exercícios físico em sujeitos hipertensos. De fato, na presente investigação, valores acima dos propostos, tornando o risco aumentado para voluntário, ocorreram em 4 indivíduos, que foram excluídos do estudo.

Considerando-se ainda os valores da PA durante o primeiro período de “washout”, foi interessante observar que 3 indivíduos diagnosticados como hipertensos e que estavam em uso de medicamentos anti-hipertensivos antes de entrarem no estudo, tiverem valores normais de PAS e PAD com placebo, sugerindo um engano no diagnóstico prévio da doença. De fato, alguns estudos (BENEDIKTSSON & PADFIELD, 2004) tem relatado o diagnóstico impreciso da hipertensão em alguns sujeitos. Como o objetivo do estudo era avaliar apenas hipertensos, estes sujeitos foram excluídos do estudo, mas continuaram a ser acompanhados pelo HC-FMUSP.

Em relação à execução dos procedimentos experimentais, houve alguma dificuldade na punção da artéria radial. De fato, em 3 sujeitos, não foi possível posicionar o cateter na artéria durante a sessão experimental. Esta dificuldade pode ter sido causada pelo fato de haver variação anatômica da artéria radial (YOKOYAMA, TAKESHITA, OCHIAI, KOYAMA, HOSHINO, ISSHIKI & SATO, 2000), o que dificulta a passagem do cateter ou que ele seja posicionado de maneira eficiente. De acordo com alguns autores (VALSECCHI, VASSILEVA, MUSUMECI, ROSSINI, TESPILI, GUAGLIUMI, MIHALCSIK, GAVAZZI & FERRAZZI, 2006; YOKOYAMA et al., 2000), esta variação anatômica não é rara. De fato, esta é uma dificuldade que deve ser consideradas em estudos futuros que forem empregar esta técnica, principalmente, no momento da previsão do tamanho amostral.

Considerando-se a execução das sessões do protocolo experimental, verifica-se que o processo de aleatorização se deu de forma satisfatória, de modo que metade da amostra iniciou o estudo com o uso de anlodipina e a outra metade com o placebo. Dessa forma, as diferenças observadas nas respostas fisiológicas ao

exercício em uso das diferentes drogas não podem ser atribuídas à ordem de utilização dos medicamentos.

De modo geral, o uso do medicamento apresentou boa tolerabilidade entre os voluntários, visto que apenas um voluntário relatou edema periférico durante a utilização da droga, o que é considerado o principal efeito colateral deste medicamento (PAPAVASSILIOU MV, 2001; WEIR, 2003). Este efeito ocorreu no final do protocolo, na segunda etapa do estudo, não interferiu na eficácia anti-hipertensiva do medicamento neste indivíduo e, como proposto, a droga foi retirada assim que o efeito colateral foi relatado. De fato, o edema como efeito colateral da anlodipina ocorre em função desta droga aumentar a permeabilidade capilar, de modo que a taxa de efluxo capilar exceda a taxa de drenagem linfática, o líquido se acumula no tecido, formando o edema (WEIR, 2003). Este efeito colateral normalmente ocorre com o uso em longo prazo e, principalmente, com dosagens maiores do que a utilizada neste estudo.

A eficácia da medicação foi demonstrada por dois aspectos. Primeiro, pelo efeito hipotensor promovido pela droga. A anlodipina reduziu tanto a PAS quanto a PAD de repouso em, respectivamente, 14 ± 1 e 11 ± 2 mmHg, o que correspondeu a uma redução média de 10 ± 1 e $12 \pm 2\%$. Este resultado é semelhante ou mesmo maior que o normalmente relatado na literatura. Law et al. (LAW et al., 2003) encontraram redução de -8,8 e -5,9 mmHg para PAS e PAD, respectivamente, enquanto que outro trabalho (MROCZEK, BURRIS & ALLENBY, 1988) demonstrou uma redução de 11% nas duas pressões em hipertensos. Da mesma forma, Lindqvist et. al.(LINDQVIST, KAHAN, MELCHER, EKHOLM & HJEMDAHL, 2007) observaram redução de 13 e 11% para PAS e PAD, respectivamente, em hipertensos em uso de 10 mg de anlodipina por 4 semanas, precedidas de 2 semanas de uso de 5mg de anlodipina. O uso mais prolongado da anlodipina parece aumentar a magnitude de redução da PA, como visto por Ohtsuka et al.(OHTSUKA, YAMAZAKI, OYAKE & YAMAGUCHI, 2003), que observaram queda de 32 e 15mmHg, correspondendo a reduções de 18 e 15%, para PAS e PAD, respectivamente, após 6 meses de uso em indivíduos com hipertensão moderada a grave.

Outro aspecto que demonstrou a eficácia do medicamento foi o efeito vasodilatador resultante de seu uso, o que foi comprovado pelo fato do fluxo sanguíneo tanto do antebraço quanto da perna em condições basais (sem estímulo)

estarem aumentados quando o paciente estava tomando anlodipina. De fato, o efeito hipotensor da anlodipina ocorre porque o bloqueio dos canais de Ca^{+2} periféricos leva à vasodilatação e, portanto, ao aumento do fluxo sanguíneo muscular (BURGES, 1990; KAPLAN & OPIE, 2009). O aumento médio observado no fluxo do antebraço foi de $+1,59 \pm 0,59 \text{ ml.}100\text{ml}^{-1}.\text{min}^{-1}$, o que equivaleu a $80 \pm 38\%$. Entretanto, este efeito variou consideravelmente entre os indivíduos indo de $-0,73$ a $4,54 \text{ ml.}100\text{ml}^{-1}.\text{min}^{-1}$ (-20 a $+290\%$). Efeitos bastante variáveis também são descritos na literatura. Ohtsuka et al. (OHTSUKA et al., 2003), ao avaliar 18 hipertensos leves em tratamento com anlodipina não relataram aumento do fluxo sanguíneo do antebraço. Por outro lado, alguns estudos (LEVENSON, SIMON, BOUTHIER, MAAREK & SAFAR, 1985; MEGNIEN, 1995) verificaram aumento de cerca de 8% e um trabalho (KIOWSKI, ERNE, LINDER & BUHLER, 1990) com a infusão intra-arterial de anlodipina relatou aumentos de $2,9 \pm 1,7$ a $23,6 \pm 7,6 \text{ ml.}100\text{ml}^{-1}.\text{min}^{-1}$, dependente das dosagens de medicamento.”

Analizados em conjunto, estes resultados sugerem que o grau de hipertensão e tempo de uso do medicamento influenciam a resposta vasodilatadora da anlodipina. Assim, como no presente estudo, os hipertensos estavam no estágio 1 e tomaram o medicamento por apenas 4 semanas, a vasodilatação obtida está compatível com as características do desenho experimental.

Portanto, como o uso da anlodipina promoveu vasodilatação, observada pelo aumento do fluxo sanguíneo muscular, e teve efeito hipotensor, observado pela redução da PAS e PAD, é possível afirmar que a dose e o tempo de utilização foram adequados para observar os possíveis efeitos deste medicamento nas respostas ao exercício. No entanto, como os efeitos deste medicamento podem ser ampliados com o tempo de utilização, a extração dos resultados para pacientes que fizerem uso por mais tempo precisa ser feita com cautela.

É interessante observar também que, através da resposta da FC, os resultados demonstraram que a anlodipina parece não ter promovido modificações na modulação autonômica cardiovascular. De fato, como a anlodipina tem uma ação lenta e gradual, de modo que não se espera estimulação reflexa da atividade nervosa simpática cardíaca, nem aumento da FC, em resposta à diminuição da PA promovida por esta droga (HOFFMAN, 2006; MINAMI, ISHIMITSU, KAWANO & MATSUOKA, 1998; MROCZEK, BURRIS & ALLENBY, 1988; OGURA, ONO, MIYAMOTO, IKAI, MITANI, SUGIMOTO, TANAKA & FUJITA; RAGUENEAU, SAO,

DEMOLIS, DARNE, FUNCK-BRENTANO & JAILLON, 2001; REAMS, LAU, HAMORY & BAUER, 1987; SAHIN, KOSAR, ALTUNKAN & GUNAYDIN, 2004; SAKATA, SHIROTANI, YOSHIDA, NAWADA, OBAYASHI, TOGI & MIHO, 1999). Assim, este resultado demonstra que os efeitos da anlodipina sobre as respostas fisiológicas ao exercício físico devem ser atribuídos a mecanismos periféricos e não autonômicos.

Para finalizar as considerações sobre a execução do protocolo experimental, é importante observar que a anlodipina não modificou a carga máxima e, consequentemente, não modificou as cargas utilizadas nas sessões experimentais. Da mesma forma, ela não modificou o número máximo de repetições que os indivíduos conseguiam realizar em cada intensidade. Dessa forma, apesar da anlodipina inibir a entrada de cálcio, ela não modificou nem a força nem a resistência musculares. Um estudo anterior, utilizando a nifedipina (outro bloqueador de canais de cálcio), relatou redução da força muscular de glúteos e gastrocnêmios com o uso do medicamento, porém este efeito não foi observado em outros grupos musculares, de modo que os autores sugeriram a redução da força com este medicamento era mais evidente em músculos com maior quantidade de fibras do tipo II (MANTTARI & JARVILEHTO, 2005). No presente estudo, foi utilizado o exercício de extensão de pernas, que envolve basicamente, a contração da musculatura do quadríceps (FLECK & KRAEMER, 1999), que possui muitas fibras do tipo I (FLECK & KRAEMER, 1999; FLECK & KRAEMER, 2004a) este pode ser o motivo para que a redução da força não tenha sido observada. Outra diferença pode se dever ao tipo de antagonista de canal de cálcio utilizado: anlodipina no presente estudo e nifedipina no estudo de Manttari e Jarvilehto.

Tendo em conta que no presente estudo, a anlodipina não modificou a força e a resistência musculares, as diferenças nas respostas da PA ao exercício observadas com o uso da anlodipina não podem ser atribuídas a diferenças no esforço realizado com e sem este medicamento.

6.2 Efeito da anlodipina sobre a PA

Os principais achados deste estudo foram que: a) os valores absolutos atingidos pela PAS e PAD durante a execução das 3 intensidades do exercício resistido de extensão de pernas até a exaustão foram menores quando os hipertensos estavam em uso da anlodipina; b) o aumento da PAD em resposta à

execução da 2^a e 3^a séries do exercício de extensão de pernas em 40% de 1RM foram menores quando os hipertensos estavam recebendo anlodipina.

A descrição das respostas da PA durante o exercício resistido dinâmico em indivíduos hipertensos medicados é ainda escassa na literatura. Na presente investigação, conforme esperado e extensivamente descrito na literatura (Fleck, 1987 #40; Harris, 1987 #56; Haslam, 1988 #57; Lamotte, 2005 #71; MacDougall, 1992 #84; MacDougall, 1985 #85; Mitchell, 1980 #92; Oliver, 2001 #98; Palatini, 1989 #107; Polito, 2008 #241; Seals, 1983 #119; Westcott, 1983 #126; Wiecek, 1990 #128), as PAS e PAD, bem como a FC, aumentaram durante a execução das séries do exercício resistido e retornaram aos valores pré-exercício ou mesmo ficaram menores que estes valores durante os intervalos entre as séries.

Neste trabalho, os valores mais altos atingidos pela PAS nos indivíduos em uso de placebo foram 225 ± 6 mmHg em 100% de 1RM, 289 ± 8 mmHg no exercício em 80% de 1RM e 289 ± 10 mmHg no exercício em 40% de 1RM. Estes valores são mais altos do que os obtidos em estudos anteriores de nosso grupo que também foram realizados com indivíduos hipertensos sem medicação e usando a mesma metodologia de medida (GOMIDES et al., 2010; NERY et al., 2010).

O valor máximo da PAS alcançado no exercício em 100% de 1 RM foi menor que em 80 e 40% de 1RM, o que já foi demonstrado na literatura (FLECK & DEAN, 1987; NERY et al., 2010) e se deve ao fato do incremento da PA durante o exercício resistido dinâmico aumentar não apenas com a intensidade, mas também com a número de repetições executadas(NERY et al., 2010) . Assim, como no exercício em 100% de 1 RM apenas 1 repetição é realizada, enquanto que nas outras intensidades várias repetições são executadas, a PA se eleva mais no exercício mais prolongado.

De acordo com nosso conhecimento, este foi o primeiro estudo que descreveu o efeito de um antagonista de canal de cálcio sobre o comportamento da PA durante a execução do exercício resistido dinâmico em hipertensos. Alguns estudos anteriores investigaram o efeito antagonista do canal de cálcio durante o exercício resistido, mas empregaram o exercício isométrico e não dinâmico (GROSSMAN et al., 1993; LEFRANDT, HEITMANN, SEVRE, CASTELLANO, HAUSBERG, FALLON, FLUCKIGER, URBIGKEIT, ROSTRUP, AGABITI-ROSEI, RAHN, MURPHY, ZANNAD, DE KAM, VAN ROON & SMIT, 2001; MALHOTRA, KUMARI & PANDHI, 2001; MILLAR et al., 2007). Nestes estudos, o medicamento

diminuiu os valores absolutos, mas não o aumento da PA durante o esforço isométrico.

No presente estudo, resultados semelhantes foram observados em relação às respostas da PAS ao exercício dinâmico, ou seja, o uso da anlodipina reduziu os valores máximos desta pressão atingidos durante as séries, sem modificar o aumento desta pressão durante as séries. Este resultado foi observado pela falta de interação entre os fatores (estágio e tratamento) na ANOVA, indicando que o comportamento da PAS foi semelhante nos dois tratamentos, apesar dos valores serem menores com a anlodipina (fator tratamento). Do ponto de vista clínico, estes resultados indicam que a redução da PAS provocada pela anlodipina em repouso se mantém durante o exercício resistido dinâmico, mas que este medicamento não é capaz de amenizar o estímulo hipertensor sistólico provocado pelo exercício.

Por ser um inibidor de canais de cálcio diidropiridínico, a anlodipina tem sua ação principal nos vasos sanguíneos periféricos, fazendo-os dilatar e, consequentemente, reduzindo a RVP (BRODY, 2006; BURGES, 1990; HOFFMAN, 2006; KAPLAN & OPIE, 2009). Assim, ausência de efeito desta droga na redução do incremento da PAS ao exercício resistido sugere que um aumento da RVP não é o mecanismo responsável pelo aumento da PAS neste tipo de exercício. De fato, num estudo anterior (GOMIDES et al., 2010) em que aplicamos o mesmo protocolo de exercício em indivíduos em uso de atenolol, um betabloqueador seletivo que age no coração reduzindo a FC e o DC (HOFFMAN, 2006; OPIE & POOLE-WILSON, 2005), verificamos redução não só nos valores máximos atingidos, mas também no incremento de PAS durante o exercício. Analisados em conjunto, os resultados deste e de nosso estudo anterior fortalecem a ideia de que, no exercício resistido dinâmico, o incremento da PAS se deve, principalmente, a mecanismos centrais, ou seja, ao aumento do DC.

É interessante observar que este efeito, ou seja, a redução do valor máximo absoluto, sem redução do incremento da PAS durante o exercício foi evidenciado em todas as intensidades e séries do exercício, o que sugere que nem o aumento da intensidade nem o prolongamento do tempo de exercício aumentam a contribuição da RVP na determinação da PAS durante o exercício resistido dinâmico.

Considerando-se, agora, o comportamento da PAD, resultados diferentes dos observados na PAS foram obtidos no exercício realizado em 40% de 1RM. Assim, de modo semelhante ao observado na PAS, nos exercícios em 100 e 80% de 1 RM,

os valores máximos atingidos pela PAD durante as séries foram reduzidos pela anlodipina, enquanto que o incremento desta pressão não se modificou. No entanto, no exercício realizado em 40% de 1RM, o uso da anlodipina não só diminuiu os valores absolutos da PAD, mas também reduziu o aumento desta pressão nas segunda e terceira séries do exercício. Do ponto de vista clínico, estes resultados indicam que o efeito hipotensor diastólico da anlodipina obtido em repouso é mantido durante o exercício resistido mas, além disso, este medicamento é capaz de amenizar o estímulo hipertensor diastólico provocado pelo exercício resistido dinâmico de baixa intensidade.

Sabidamente, o aumento da PA durante a execução do exercício resistido se deve, em parte ao aumento do DC e, em parte, ao aumento da RVP (BRODY, 2006; BURGES, 1990; HOFFMAN, 2006; KAPLAN & OPIE, 2009). É esperado que o aumento da PAD reflita, mais diretamente, o aumento da RVP. Neste sentido, como a anlodipina age, principalmente, bloqueando os canais de cálcio periféricos e reduzindo a resistência vascular (BRODY, 2006; HOFFMAN, 2006; KAPLAN & OPIE, 2009), um maior efeito desta droga no incremento da PAD em vez da PAS durante o exercício resistido era esperado. De fato, os resultados vão ao encontro desta ideia, visto que apenas na pressão PAD houve um efeito do medicamento reduzindo o incremento de seus valores ao estímulo.

Interessantemente, no entanto, o efeito da anlodipina reduzindo o incremento da PAD durante o exercício só foi observado na 2^a e 3^a séries do exercício de menor intensidade, sugerindo que este efeito depende do exercício se prolongar no tempo. O aumento da RVP durante o exercício resistido dinâmico decorre, em parte, da contração ativa da musculatura em torno dos vasos sanguíneos (SEALS, CHASE & TAYLOR, 1988) e, em parte, do acúmulo de metabólitos na musculatura ativa, que estimulam os quimiorreceptores periféricos, aumentando a atividade nervosa simpática periférica, o que promove vasoconstricção nos territórios inativos e, consequentemente, aumenta a RVP e a PA (ROWELL & O'LEARY, 1990). Considerando-se esta hipótese, um bloqueador dos canais de cálcio, como a anlodipina, poderia agir apenas no segundo mecanismo, ou seja, impedir ou amenizar a vasoconstrição estimulada pela ativação dos quimiorreceptores. De fato, a quimioestimulação necessita de algum tempo para ocorrer, pois depende do acúmulo de metabólicos. Além disso, ela aumenta com o prolongamento do tempo de exercício, visto que os metabólitos se acumulam cada vez mais, aumentando o

estímulo vasoconstritor, o que explica, na sessão com placebo, o aumento maior da PAD com novas séries do exercício. Assim, é possível que a anlodipina tenha tido efeito nestas duas séries especificamente porque é nelas que o aumento da RVP decorre, principalmente, do estímulo quimiometabólico.

Em relação aos intervalos entre as séries, já foi verificado na literatura que o período de intervalo entre as séries influencia o aumento das variáveis fisiológicas, principalmente, da PAS em indivíduos normotensos (POLITO MD; SIMÃO, 2004), indicando que intervalos mais curtos aumentam este estresse. Assim, foi estabelecido neste estudo um tempo de 90s de intervalo entre as séries, pois conforme verificado em estudos anteriores com hipertensos (GOMIDES et al., 2010; NERY et al., 2010) e com cardiopatas (LAMOTTE, FLEURY, PIRARD, JAMON & VAN DE BORNE; LAMOTTE, NISET & VAN DE BORNE, 2005), este é um tempo suficiente para que tanto a FC, como a PAS e PAD retornem ao nível pré-exercício. No presente estudo, este intervalo foi suficiente para que a PAD não só retornasse aos níveis pré-exercício, mas ficasse abaixo deles após algumas séries do exercício. É interessante observar que esta redução da PAD abaixo do valor pré-exercício ocorre em indivíduos normotensos com apenas 45 s de intervalo em intensidades semelhantes às utilizadas no presente estudo (NERY et al., 2010).

6.3. Implicações Clínicas

Na vida diária realizamos atividades como levantar e sustentar objetos, mover móveis e carregar sacolas, que são atividades que se assemelham ao exercício de resistido, ou seja, atividades com contrações musculares de determinados seguimentos corporais contra forças que se opõem ao movimento (FLECK & KRAEMER, 1999). Além disso, a prática regular de exercícios resistidos dinâmicos tem sido recomendada para hipertensos como parte do programa de atividade física, visando o controle da PA (AMERICAN COLLEGE OF SPORTS MEDICINE).

ACSM's Guidelines for Exercise Testing and Prescription., 2010; PESCATELLO et al., 2004). Dessa forma, a execução de exercícios resistidos dinâmicos faz parte da vida dos hipertensos.

No entanto, como em estudos anteriores (GOMIDES et al., 2010; NERY et al., 2010), os resultados desta investigação demonstraram que os estímulos resistidos dinâmicos elevam expressivamente a PA (no presente estudo valores máximos de

289±10 mmHg na PAS foram observados) de indivíduos hipertensos. Esta elevação expressiva e, principalmente, abrupta (uma série do exercício de extensão de pernas em 40% de 1 RM dura aproximadamente 40 s e em 80% de 1 RM, aproximadamente, 20s) representa um risco para o rompimento de aneurismas pré-existentes (HAYKOWSKY, FINDLAY & IGNASZEWSKI, 1996; VERMEER, RINKEL & ALGRA, 1997; VLAK et al., 2011; VLAK et al., 2012), o que é especialmente preocupante em hipertensos devido ao fato deles terem maior chances de ter aneurismas (ISAKSEN et al., 2002).

Neste contexto, os resultados do presente estudo, indicando que o efeito hipotensor da anlodipina permanece durante a realização do exercício, visto que os níveis de PAS foram menores durante as séries quando os hipertensos estavam recebendo este medicamento, sugerem que os hipertensos estão mais protegidos do risco supramencionado quando estão usando esta droga. Desta forma, a anlodipina ajuda na proteção do sistema cardiovascular do indivíduo hipertenso, diminuindo o risco não apenas no repouso, como observados em outros estudos (ROTHWELL, HOWARD, DOLAN, O'BRIEN, DOBSON, DAHLOF, POULTER & SEVER), mas também durante a execução do exercício resistido dinâmico.

6.4. Limitações

Como qualquer estudo, a presente investigação apresenta limitações relacionadas ao seu desenho experimental e às condições de sua execução. Algumas dessas limitações já foram apontadas na discussão anterior, mas outras serão expostas a seguir.

Este estudo foi realizado com homens e mulheres e, das 7 mulheres avaliadas, 2 estavam na pós-menopausa e as demais mantinham seus ciclos menstruais normais. Não houve controle da fase do ciclo menstrual na qual as sessões experimentais foram realizadas. Embora estes aspectos possam afetar os resultados do estudo, essa influência é improvável, visto que as respostas da PA ao exercício e aos medicamentos (ABAD-SANTOS, NOVALBOS, GALVEZ-MUGICA, GALLEGOSANDIN, ALMEIDA, VALLEE & GARCIA, 2005) não parecem ser afetadas pelo sexo. Considerando-se ainda a amostra, como dito anteriormente, o estudo incluiu hipertensos sem outras doenças concomitantes e a presenças delas pode alterar o resultado, o que deve ser investigado nos futuros.

No presente estudo, a anlodipina foi administrada de acordo com as recomendações atuais, porém alterações na dose, no modo de administração, na duração do tratamento e no tempo entre a última dose e o exercício podem alterar os resultados encontrados. Os pontos como dose e tempo de uso já foram discutidos no início da sessão de discussão desta dissertação, mas em relação ao último aspecto, é importante ressaltar que, no presente estudo, a sessão experimental ocorreu no período da tarde entre 14h e 17h, sendo realizada, aproximadamente, 6-8 h após a última ingestão do medicamento. Dessa forma, a sessão foi realizado quando a droga apresentava boa atividade, visto que a anlodipina tem meia-vida prolongada, tendo um pico de ação plasmática entre 8 e 12 h após sua ingestão (ISHIMITSU, MINAMI, KAWANO, NUMABE, TAKISHITA & MATSUOKA, 1999). É importante ressaltar ainda, que os resultados do estudo também podem ser diferentes se forem utilizados outros tipos ou protocolos de exercício.

Um importante aspecto deste trabalho é que embora o uso de medicamentos permita a elaboração de hipóteses sobre os mecanismos responsáveis pelo aumento da PA durante o exercício resistido, as quais foram levantadas na discussão anterior, o desenho experimental e as técnicas empregadas no estudo não foram elaborados especificamente com este propósito. Assim, a investigação específica sobre os mecanismos responsáveis pelo aumento da PA durante o exercício resistido e as vias de ação da anlodipina nesta situação ainda precisa ser mais bem investigada.

7 Conclusão

Diante dos resultados, conclui-se que a anlodipina é eficaz em reduzir os valores absolutos da PAS e PAD, em repouso e durante o exercício resistido dinâmico. Além disso, é eficiente em impedir o aumento da PAD ao longo das séries de exercício resistido, em baixa intensidade. Assim, a RVP parece ter influência no aumento da PA durante o exercício resistido, principalmente quando este se prolonga. Além disso, hipertensos em uso de anlodipina estão mais protegidos de picos de PA muito elevados durante a execução de esforços resistidos dinâmicos.

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABAD-SANTOS, F.; NOVALBOS, J.; GALVEZ-MUGICA, M. A.; GALLEGO-SANDIN, S.; ALMEIDA, S.; VALLEE, F.; GARCIA, A. G. Assessment of sex differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics of amlodipine in a bioequivalence study. Pharmacol Res, v.51, n.5, p.445-52, 2005

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

ALFIERI, R. G.; MARCONDES, D. G. M. Exercício e o coração. Rio de Janeiro: Editora Cultura Médica. 1993

AMERICAN COLLEGE OF SPORTS MEDICINE. ACSM's Guidelines for Exercise Testing and Prescription. Philadelphia. 2010

APPEL, L. J.; CHAMPAGNE, C. M.; HARSHA, D. W.; COOPER, L. S.; OBARZANEK, E.; ELMER, P. J.; STEVENS, V. J.; VOLLMER, W. M.; LIN, P. H.; SVETKEY, L. P.; STEDMAN, S. W.; YOUNG, D. R. Effects of comprehensive lifestyle modification on blood pressure control: main results of the PREMIER clinical trial. JAMA, v.289, n.16, p.2083-93, 2003

ARMSTRONG, L.; BALADY, G. J.; BERRY, M. J.; DAVIS, S. E.; DAVY, B. M.; DAVY, K. P.; FRANKLIN, B. A.; GORDON, N. F.; LEE, I.-M.; MCCONNELL, T.; MYERS, J. N.; PIZZA, F. X.; ROWLAND, T. W.; STEWART, K.; THOMPSON, P. D.; WALLACE, J. P. Other Clinical Conditions Influencing Exercise Prescription. In: M. H. Whaley, P. H. Brubaker, *et al* (Ed.). ACSM's Guidelines for Exercise Testing & Prescription. Baltimore: Lippincott, Williams & Wilkins, Inc., 2006. Other Clinical Conditions Influencing Exercise Prescription, p.205-236

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

BARRY, J. M. O coração de atleta e a doença cardiovascular: Interlivros. 1997

BENEDIKTSSON, R.; PADFIELD, P. L. Maximizing the benefit of treatment in mild hypertension:three simple steps to improve diagnostic accuracy. QJM, v.97, n.1, p.15-20, 2004

BEVAN, A. T.; HONOUR, A. J.; STOTT, F. H. Direct arterial pressure recording in unrestricted man. Clin Sci, v.36, n.2, p.329-44, 1969

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

BISTON, P.; MELOT, C.; DEGAUTE, J. P.; CLEMENT, D.; QUOIDBACH, A. Prolonged antihypertensive effect of amlodipine: a prospective double-blind randomized study. Blood Press, v.8, n.1, p.43-8, 1999

BRODY, T. M. M., KENNETH P. . Antagonistas do Cálcio. In: (Ed.). Brody Farmacologia Humana da molecular à Clínica. São Paulo: Elsevier, 2006. Antagonistas do Cálcio

BURGES, R. Amlodipine. Cardiovasc Drugs Reviews, v.8, n.1, p.25-44, 1990

CABLE, D. G.; MULLANY, C. J.; SCHAFF, H. V. The Allen test. Ann Thorac Surg, v.67, n.3, p.876-7, 1999

CARDIOLOGIA, S. B.; HIPERTENSÃO, S. B.; NEFROLOGIA, S. B. V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. São Paulo. 2006

CHOBANIAN, A. V.; BAKRIS, G. L.; BLACK, H. R.; CUSHMAN, W. C.; GREEN, L. A.; IZZO, J. L., JR.; JONES, D. W.; MATERSON, B. J.; OPARIL, S.; WRIGHT, J. T., JR.; ROCCELLA, E. J. The Seventh Report of the Joint National Committee on

Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. JAMA, v.289, n.19, p.2560-72, 2003

CORNELISSEN, V. A.; FAGARD, R. H. Effect of resistance training on resting blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. J Hypertens, v.23, n.2, p.251-9, 2005

CORNELISSEN, V. A.; FAGARD, R. H.; COECKELBERGHS, E.; VANHEES, L. Impact of resistance training on blood pressure and other cardiovascular risk factors: a meta-analysis of randomized, controlled trials. Hypertension, v.58, n.5, p.950-8, 2011.

CUMMINS, R. O. Suprimento avançado de vida em cardiologia. AHA. Funcor. 1997

DAVIES, R. F.; HABIBI, H.; KLINKE, W. P.; DESSAIN, P.; NADEAU, C.; PHANEUF, D. C.; LEPAGE, S.; RAMAN, S.; HERBERT, M.; FORIS, K.; ET AL. Effect of amlodipine, atenolol and their combination on myocardial ischemia during treadmill exercise and ambulatory monitoring. Canadian Amlodipine/Atenolol in Silent Ischemia Study (CASIS) Investigators. J Am Coll Cardiol, v.25, n.3, p.619-25, 1995

DIRETRIZES. [IV Brazilian guidelines in arterial hypertension]. Arg Bras Cardiol, v.82 Suppl 4, p.7-22, 2004

EKELUND, L. G.; EKELUND, C.; ROSSNER, S. Antihypertensive effects at rest and during exercise of a calcium blocker, nifedipine, alone and in combination with metoprolol. Acta Med Scand, v.212, n.1-2, p.71-5, 1982

EPSTEIN, B. J.; VOGEL, K.; PALMER, B. F. Dihydropyridine calcium channel antagonists in the management of hypertension. Drugs, v.67, n.9, p.1309-27, 2007

FAGARD, R. H.; CORNELISSEN, V. A. Effect of exercise on blood pressure control in hypertensive patients. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil, v.14, n.1, p.12-7, 2007

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

FLECK, S. J.; KRAEMER, W. J. Fundamentos do treinamento de força. Porto Alegre: Artes Médicas Sul. 1999

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

_____. Developing the Individualized Resistance Training Workout. In: S. J. Fleck e W. J. Kraemer (Ed.). Designing Resistance Training Programs. Champaign: Human Kinetics, 2004b. Developing the Individualized Resistance Training Workout, p.151-186

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

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

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

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

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

GOMIDES, R. S.; COSTA, L. A.; SOUZA, D. R.; QUEIROZ, A. C.; FERNANDES, J. R.; ORTEGA, K. C.; JUNIOR, D. M.; TINUCCI, T.; FORJAZ, C. L. Atenolol blunts blood pressure increase during dynamic resistance exercise in hypertensives. Br J Clin Pharmacol, v.70, n.5, p.664-73, 2010

GOMIDES, R. S.; DIAS, R. M.; SOUZA, D. R.; COSTA, L. A.; ORTEGA, K. C.; MION, D., JR.; TINUCCI, T.; DE MORAES FORJAZ, C. L. Finger blood pressure during leg resistance exercise. Int J Sports Med, v.31, n.8, p.590-5, 2010.

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

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

GRIFFIN, S. E.; ROBERGS, R. A.; HEYWARD, V. H. Blood pressure measurement during exercise: a review. Med Sci Sports Exerc, v.29, n.1, p.149-59, 1997

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

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

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

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

HASLAM, D. R. S.; MCCARTNEY, N.; MCKELVIE, R. S.; MACDOUGALL, J. D. Direct Measurements of Arterial Blood Pressure During Formal Weightlifting in Cardiac Patients. J Cardiop Rehabil, v.8, p.213 - 225, 1988

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

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

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

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

ISAKSEN, J.; EGGE, A.; WATERLOO, K.; ROMNER, B.; INGEBRIGHTSEN, T. Risk factors for aneurysmal subarachnoid haemorrhage: the Tromso study. J Neurol Neurosurg Psychiatry, v.73, n.2, p.185-7, 2002

ISHIMITSU, T.; MINAMI, J.; KAWANO, Y.; NUMABE, A.; TAKISHITA, S.; MATSUOKA, H. Amlodipine, a long-acting calcium channel blocker, attenuates morning blood pressure rise in hypertensive patients. Clin Exp Pharmacol Physiol, v.26, n.7, p.500-4, 1999

JOANNIDES, R.; MOORE, N.; IACOB, M.; COMPAGNON, P.; BACRI, A. M.; THUILLEZ, C. Divergent effects of verapamil and amlodipine at rest and during exercise. J Hypertens Suppl, v.16, n.1, p.S25-9, 1998

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

KAPLAN, N. M.; OPIE, L. H. Antihypertensive Drugs. In: L. H. Opie e B. J. Gersh (Ed.). Drugs for the Heart. Philadelphia: Elsevier, Inc., 2009. Antihypertensive Drugs, p.198-234

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

KINDERMANN, W. Calcium antagonists and exercise performance. Sports Med, v.4, n.3, p.177-93, 1987

KIOWSKI, W.; ERNE, P.; LINDER, L.; BUHLER, F. R. Arterial vasodilator effects of the dihydropyridine calcium antagonist amlodipine alone and in combination with verapamil in systemic hypertension. Am J Cardiol, v.66, n.20, p.1469-72, 1990

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

KRAEMER, W. J.; FRY, A. C. Strength testing: development and evaluation of methodology. In: P. J. Maud e C. Foster (Ed.). Physiological assessment of human fitness. Champaign: Human Kinetics, 1995. Strength testing: development and evaluation of methodology, p.115-138

LAMOTTE, M.; FLEURY, F.; PIRARD, M.; JAMON, A.; VAN DE BORNE, P. Acute cardiovascular response to resistance training during cardiac rehabilitation: effect of repetition speed and rest periods. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil, v.17, n.3, p.329-36

LAMOTTE, M.; NISET, G.; VAN DE BORNE, P. The effect of different intensity modalities of resistance training on beat-to-beat blood pressure in cardiac patients. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil, v.12, n.1, p.12-7, 2005

LATERZA, M.; AMARO, G.; CE;, N.; BRANDÃO, M. Exercício Físico Regular e Controle Autonômico na Hipertensão Arterial. Rev SOCERJ, v.21, n.5, p.320-328., 2008

LAW, M. R.; WALD, N. J.; MORRIS, J. K.; JORDAN, R. E. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials. BMJ, v.326, n.7404, p.1427, 2003

LEFRANDT, J. D.; HEITMANN, J.; SEVRE, K.; CASTELLANO, M.; HAUSBERG, M.; FALLON, M.; FLUCKIGER, L.; URBIGKEIT, A.; ROSTRUP, M.; AGABITI-ROSEI, E.; RAHN, K. H.; MURPHY, M.; ZANNAD, F.; DE KAM, P. J.; VAN ROON, A. M.; SMIT, A. J. The effects of dihydropyridine and phenylalkylamine calcium antagonist classes on autonomic function in hypertension: the VAMPYRE study. Am J Hypertens, v.14, n.11 Pt 1, p.1083-9, 2001

LEFRANDT, J. D.; HEITMANN, J.; SEVRE, K.; CASTELLANO, M.; HAUSBERG, M.; FALLON, M.; URBIGKEIT, A.; ROSTRUP, M.; AGABITI-ROSEI, E.; RAHN, K. H.; MURPHY, M.; ZANNAD, F.; DE KAM, P. J.; SMIT, A. J. Contrasting effects of verapamil and amlodipine on cardiovascular stress responses in hypertension. Br J Clin Pharmacol, v.52, n.6, p.687-92, 2001

LEVENSON, J.; SIMON, A. C.; BOUTHIER, J.; MAAREK, B. C.; SAFAR, M. E. The effect of acute and chronic nicardipine therapy on forearm arterial haemodynamics in essential hypertension. Br J Clin Pharmacol, v.20 Suppl 1, p.107S-113S, 1985

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

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

LINDQVIST, M.; KAHAN, T.; MELCHER, A.; EKHOLM, M.; HJEMDAHL, P. Long-term calcium antagonist treatment of human hypertension with mibefradil or amlodipine increases sympathetic nerve activity. J Hypertens, v.25, n.1, p.169-75, 2007

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

LUND-JOHANSEN, P.; OMVIK, P. Haemodynamic effects of nifedipine in essential hypertension at rest and during exercise. J Hypertens, v.1, n.2, p.159-63, 1983

LUND-JOHANSEN, P.; OMVIK, P.; WHITE, W.; DIGRANES, O.; HELLAND, B.; JORDAL, O.; STRAY, T. Long-term haemodynamic effects of amlodipine at rest and during exercise in essential hypertension. Cardiology, v.80 Suppl 1, p.37-45, 1992

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

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

MALHOTRA, S.; KUMARI, S.; PANDHI, P. Effect of calcium antagonists on stress-induced rise in blood pressure and heart rate: a double-blind, placebo-controlled study. Int J Clin Pharmacol Ther, v.39, n.1, p.19-24, 2001

MANTTARI, S.; JARVILEHTO, M. Comparative analysis of mouse skeletal muscle fibre type composition and contractile responses to calcium channel blocker. BMC Physiol, v.5, n.1, p.4, 2005

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

MCCARTNEY, N. Acute responses to resistance training and safety. Med Sci Sports Exerc, v.31, n.1, p.31-7, 1999

MEGNIEN, J. L., J.DEL PINO, M.SIMON, A. Amlodipine induces a flow and pressure-independent

vasoactive effect on the brachial artery in hypertension. British Journal of Clinical Pharmacology. 39: 641-649 p., 1995.

MILLAR, P. J.; BRAY, S. R.; MCGOWAN, C. L.; MACDONALD, M. J.; MCCARTNEY, N. Effects of isometric handgrip training among people medicated for hypertension: a multilevel analysis. Blood Press Monit, v.12, n.5, p.307-14, 2007

MINAMI, J.; ISHIMITSU, T.; KAWANO, Y.; MATSUOKA, H. Effects of amlodipine and nifedipine retard on autonomic nerve activity in hypertensive patients. Clin Exp Pharmacol Physiol, v.25, n.7-8, p.572-6, 1998

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

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

MROCZEK, W. J.; BURRIS, J. F.; ALLENBY, K. S. A double-blind evaluation of the effect of amlodipine on ambulatory blood pressure in hypertensive patients. J Cardiovasc Pharmacol, v.12 Suppl 7, p.S79-84, 1988

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

NEGRÃO, C. E.; BARRETO, A. C. P. Cardiologia do exercício: do atleta ao cardiopata. Barueri, SP: Manole. 2006

NERY, S. S.; GOMIDES, R. S.; SILVA, G. V.; FORJAZ, C. L. M.; MION-JR, D.; TINUCCI, T. Intra-arterial blood pressure response in hypertensive subjects during low and high intensity resistance exercise. Clinics, v.65 (3), 2010

OGURA, C.; ONO, K.; MIYAMOTO, S.; IKAI, A.; MITANI, S.; SUGIMOTO, N.; TANAKA, S.; FUJITA, M. L/T-type and L/N-type calcium-channel blockers attenuate cardiac sympathetic nerve activity in patients with hypertension. Blood Press,

OHTSUKA, S.; YAMAZAKI, A.; OYAKE, Y.; YAMAGUCHI, I. Amlodipine improves vascular function in patients with moderate to severe hypertension. J Cardiovasc Pharmacol, v.42, n.2, p.296-303, 2003

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

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

_____. Comparison of long-term hemodynamic effects at rest and during exercise of lisinopril plus sodium restriction versus hydrochlorothiazide in essential hypertension. Am J Cardiol, v.65, n.5, p.331-8, 1990

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

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

PALATINI, P. Exercise haemodynamics in the normotensive and the hypertensive subject. Clin Sci (Lond), v.87, n.3, p.275-87, 1994

PALATINI, P.; MOS, L.; MUNARI, L.; VALLE, F.; DEL TORRE, M.; ROSSI, A.; VAROTTO, L.; MACOR, F.; MARTINA, S.; PESSINA, A. C.; DAL PALÙ, C. Blood pressure changes during heavy-resistance exercise. J Hypertens Suppl, v.7, n.6, p.S72-3, 1989

PAPAVASSILIOU MV, V. G., KARPANOU EA. Side effects of antihypertensive treatment with calcium channel antagonists. Am J Hypertens., v.14, p.114A, 2001

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

PFAMMATTER, J. P.; CLERICETTI-AFFOLTER, C.; TRUTTMANN, A. C.; BUSCH, K.; LAUX-END, R.; BIANCHETTI, M. G. Amlodipine once-daily in systemic hypertension. Eur J Pediatr, v.157, n.8, p.618-21, 1998

PITT, B. Diversity of calcium antagonists. Clin Ther, v.19 Suppl A, p.3-17, 1997

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

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

POLITO MD; SIMÃO, R. N., ACL; FARINATTI, PTV. Pressão arterial, frequência cardíaca e duplo-produto em séries sucessivas do exercício de força com diferentes intervalos de recuperação. Revista Portuguesa de Ciências do Desporto, v.4, n.3, p.7-15, 2004

POLLOCK, M. L.; FRANKLIN, B. A.; BALADY, G. J.; CHAITMAN, B. L.; FLEG, J. L.; FLETCHER, B.; LIMACHER, M.; PINA, I. L.; STEIN, R. A.; WILLIAMS, M.; BAZZARRE, T. AHA Science Advisory. Resistance exercise in individuals with and without cardiovascular disease: benefits, rationale, safety, and prescription: An advisory from the Committee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention, Council on Clinical Cardiology, American Heart Association; Position paper endorsed by the American College of Sports Medicine. Circulation, v.101, n.7, p.828-33, 2000

RAGUENEAU, I.; SAO, A. B.; DEMOLIS, J. L.; DARNE, B.; FUNCK-BRENTANO, C.; JAILLON, P. Comparison of sympathetic modulation induced by single oral doses of mibepradil, amlodipine, and nifedipine in healthy volunteers. Clin Pharmacol Ther, v.69, n.3, p.122-9, 2001

RAMAN, N. V.; REDDY, K. R.; PRASAD, A. V.; RAMAKRISHNA, K. Development and validation of RP-HPLC method for the determination of genotoxic alkyl benzenesulfonates in amlodipine besylate. J Pharm Biomed Anal, v.48, n.1, p.227-30, 2008

REAMS, G. P.; LAU, A.; HAMORY, A.; BAUER, J. H. Amlodipine therapy corrects renal abnormalities encountered in the hypertensive state. Am J Kidney Dis, v.10, n.6, p.446-51, 1987

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

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

ROTHWELL, P. M.; HOWARD, S. C.; DOLAN, E.; O'BRIEN, E.; DOBSON, J. E.; DAHLOF, B.; POULTER, N. R.; SEVER, P. S. Effects of beta blockers and calcium-channel blockers on within-individual variability in blood pressure and risk of stroke. Lancet Neurol, v.9, n.5, p.469-80

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

SAHIN, I.; KOSAR, F.; ALTUNKAN, S.; GUNAYDIN, M. Comparison of the effects of amlodipine and verapamil on autonomic activity in hypertensive patients. Eur J Intern Med, v.15, n.4, p.225-230, 2004

SAKATA, K.; SHIROTANI, M.; YOSHIDA, H.; NAWADA, R.; OBAYASHI, K.; TOGI, K.; MIHO, N. Effects of amlodipine and cilnidipine on cardiac sympathetic nervous system and neurohormonal status in essential hypertension. Hypertension, v.33, n.6, p.1447-52, 1999

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

SCHILLACI, G.; PASQUALINI, L.; VAUDO, G.; LUPATTELLI, G.; PIRRO, M.; GEMELLI, F.; DE SIO, M.; PORCELLATI, C.; MANNARINO, E. Effect of body weight changes on 24-hour blood pressure and left ventricular mass in hypertension: a 4-year follow-up. Am J Hypertens, v.16, n.8, p.634-9, 2003

SEALS, D. R. Influence of active muscle size on sympathetic nerve discharge during isometric contractions in humans. J Appl Physiol, v.75, n.3, p.1426-31, 1993

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

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

The sixth report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure. Arch Intern Med, v.157, n.21, p.2413-46, 1997

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, S.; SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO, S.; SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA, S. [IV Brazilian guidelines in arterial hypertension]. Arg Bras Cardiol, v.82 Suppl 4, p.7-22, 2004

_____. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial
Arg Bras Cardiol, v.95, n.1supl.1, p.1-51, 2010

STANKOVIC, S.; PANZ, V.; KLUG, E.; DI NICOLA, G.; JOFFE, B. I. Amlodipine and physiological responses to brisk exercise in healthy subjects. Cardiovasc Drugs Ther, v.13, n.6, p.513-7, 1999

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

TANASESCU, M.; LEITZMANN, M. F.; RIMM, E. B.; HU, F. B. Physical activity in relation to cardiovascular disease and total mortality among men with type 2 diabetes. Circulation, v.107, n.19, p.2435-9, 2003

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

US DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES, C. F. C. D. P. A. H. P. US Department of health and human sevices. Phisical activity and health: A report of the surgeon general. Atlanta, 1996.

VAGHY, P. L. Modulated Multisubsite Receptors for Calcium-Channel Ligands: Unique Binding of Amlodipine. Journal cardiovascular Pharmacology, v.20, n.supp. A, p.S17 - S24, 1992

VALSECCHI, O.; VASSILEVA, A.; MUSUMECI, G.; ROSSINI, R.; TESPILI, M.; GUAGLIUMI, G.; MIHALCSIK, L.; GAVAZZI, A.; FERRAZZI, P. Failure of transradial approach during coronary interventions: anatomic considerations. Catheter Cardiovasc Interv, v.67, n.6, p.870-8, 2006

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

VLAK, M. H.; RINKEL, G. J.; GREEBE, P.; VAN DER BOM, J. G.; ALGRA, A. Trigger Factors and Their Attributable Risk for Rupture of Intracranial Aneurysms: A Case-Crossover Study. Stroke, 2011.

_____. Trigger factors for rupture of intracranial aneurysms in relation to patient and aneurysm characteristics. J Neurol, v.259, n.7, p.1298-302, 2012.

WASSERMAN, K. Principles of exercise testing and interpretation. Philadelphia : Lea & Febiger, 1994. . 1994

WATTS, R. W.; WING, L. M. A placebo-controlled comparison of diltiazem and amlodipine monotherapy in essential hypertension using 24-h ambulatory monitoring. Blood Press, v.7, n.1, p.25-30, 1998

WEIR, M. R. Incidence of pedal edema formation with dihydropyridine calcium channel blockers: issues and practical significance. J Clin Hypertens (Greenwich), v.5, n.5, p.330-5, 2003

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

WHO. Diet, Nutrition and the Prevention of Chronic Disease. Geneva, p.160. 2003. (916)

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

WILKINSON, I. B.; WEBB, D. J. Venous occlusion plethysmography in cardiovascular research: methodology and clinical applications. Br J Clin Pharmacol, v.52, n.6, p.631-46, 2001

WILLIAMS, M. A.; HASSELL, W. L.; ADES, P. A.; AMSTERDAM, E. A.; BITTNER, V.; FRANKLIN, B. A.; GULANICK, M.; LAING, S. T.; STEWART, K. J. Resistance exercise in individuals with and without cardiovascular disease: 2007 update: a scientific statement from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology and Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. Circulation, v.116, n.5, p.572-84, 2007

YOKOYAMA, N.; TAKESHITA, S.; OCHIAI, M.; KOYAMA, Y.; HOSHINO, S.; ISSHIKI, T.; SATO, T. Anatomic variations of the radial artery in patients undergoing transradial coronary intervention. Catheter Cardiovasc Interv, v.49, n.4, p.357-62, 2000

9 Anexos

ANEXO I – Aprovação dp Comitê de Ética do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.



HOSPITAL DAS CLÍNICAS
DA FACULDADE DE MEDICINA
DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

APROVAÇÃO

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 23/06/2010, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº **0076/10**, intitulado: "**RESPOSTA DA PRESSÃO INTRA-ARTERIAL DURANTE EXERCÍCIO RESISTIDO COM DIFERENTES INTENSIDADES EM HIPERTENSOS TRATADOS COM ANTAGONISTAS DOS CANAIS DE CÁLCIO.**" apresentado pelo Departamento de **CLÍNICA MÉDICA**, inclusive o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar à CAPPesq, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10/10/1996, inciso IX.2, letra "c").

Pesquisador (a) Responsável: **Prof. Dr. Décio Mion Júnior; Profa. Dra. Cláudia Lúcia de Moraes Forjaz**

Pesquisador (a) Executante: **Dinoelia Rosa de Souza**

CAPPesq, 24 de Junho de 2010

Prof. Dr. Eduardo Massad
Presidente da Comissão de
Ética para Análise de
Projetos de Pesquisa

Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do HCFMUSP e da FMUSP Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo Rua Ovídio Pires de Campos, 225, 5º andar - CEP 05403 010 - São Paulo – SP Fone: 011 3069 6442 Fax: 011 3069 6492 e-mail: cappesq@hcnet.usp.br / secretariacappesq2@hcnet.usp.br

ANEXO II – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido do Voluntário.

HOSPITAL DAS CLÍNICAS
DA
FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(Instruções para preenchimento no verso)

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

1. NOME DO PACIENTE:
 DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº: SEXO: M F
 DATA NASCIMENTO:/...../.....
 ENDEREÇO: N°:
 APTO: BAIRRO: CIDADE:
 CE: TELEFONE: DDD(.....)

**2. RESPONSÁVEL
LEGAL:**
 NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.):

 DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº: SEXO: M F
 DATA NASCIMENTO:/...../.....
 ENDEREÇO: N°: APTO:
 BAIRRO: CIDADE:
 CEP: TELEFONE: DDD
 (.....)

II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO: Resposta da pressão intra-arterial durante exercício resistido com diferentes intensidades em hipertensos tratados com antagonistas dos canais de cálcio.

2. PESQUISADOR: Prof. Dr. Décio Mion Júnior / Profa. Dra. Cláudia Lúcia de Moraes Forjaz
CARGO/FUNÇÃO: Chefe da Unidade de Hipertensão Arterial do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº: CRM – 28828

Coordenadora do Laboratório de Hemodinâmica da Atividade Motora da Escola de Educação Física e Esporte da Universidade de São Paulo.

INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº: MEC - 133.198-LP

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

SEM RISCO	<input type="checkbox"/>	RISCO MÍNIMO <input type="checkbox"/>
RISCO BAIXO	<input checked="" type="checkbox"/>	RISCO MAIOR <input type="checkbox"/>

(probabilidade de que o indivíduo sofra algum dano como consequência imediata ou tardia do estudo)

4. DURAÇÃO DA PESQUISA: 03 anos

III - REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA, CONSIGNANDO

Justificativa e os objetivos da pesquisa: O exercício de musculação tem sido recomendado para pessoas com hipertensão. Porém, a resposta da pressão arterial durante esse exercício associada ao efeito dos remédios para combater a pressão alta ainda não foi estudada. Assim, este estudo tem por objetivo investigar as respostas da pressão intra-arterial durante exercício resistido com diferentes intensidades em hipertensos tratados com antagonistas dos canais de cálcio.

1. Procedimentos que serão utilizados: Durante a pesquisa, o senhor(a) receberá frascos de medicamento que deverão ser tomados conforme indicação médica. Os frascos poderão conter um remédio que faz baixar a pressão arterial (droga ativa) ou um remédio igual, que não tem nenhuma ação sobre o organismo (placebo). Durante o estudo, nem o(a) senhor(a), nem seu médico e nem a equipe de pesquisadores saberão o que o senhor está tomando em cada frasco. Durante todo o período do estudo, o (a) senhor (a) fará:

- a) quatro consultas com o médico para avaliar o medicamento;
- b) doze visitas ao laboratório para medir a pressão arterial;
- c) quatro sessões de aprendizagem do movimento de extender as pernas numa cadeira de musculação;
- d) dois teste na esteira, no qual o (a) senhor (a) irá caminhar/correr na esteira o máximo que conseguir, enquanto seu coração e sua pressão arterial serão avaliados. Nesse teste, o (a) senhor (a) colocará uma máscara que medirá sua respiração;
- e) dois teste de carga máxima na cadeira de musculação, ou seja, será medida qual a força máxima das suas pernas;
- f) Uma sessão para medida de fluxo sanguíneo para avaliar a efetividade do medicamento.
- g) duas sessões experimentais. Em cada uma destas sessões, o (a) senhor (a) fará, várias vezes, o exercício de musculação (1 vez com a carga máxima que conseguir, 3 vezes o número máximo de repetições com uma carga leve e 3 vezes o número máximo de repetições com uma carga pesada). Haverá um descanso grande entre os exercícios. Em cada uma destas sessões, será colocado um catéter (tubinho) através de uma agulha numa artéria (váaso sanguíneo) de seu punho para medir a pressão arterial. Para sua maior comodidade e segurança, nas duas sessões, o cateter será colocado, preferencialmente, no punho do membro não dominante, desde que os procedimentos médicos de checagem da punção permitam. Além disso, serão colocados adesivos em seu peito para avaliar os batimentos do seu coração e uma cinta no seu tórax para avaliar sua respiração.

2. Desconfortos e riscos esperados: Como o(a) senhor(a) é hipertenso(a), sua pressão arterial poderá aumentar no período de uso do placebo. Se este aumento for muito grande poderá facilitar a ocorrência de eventos cardiovasculares, como infarto ou acidente vascular cerebral (derrame). Porém, as chances disso acontecer são baixas e, além disso, para sua maior segurança, sua pressão será medida todas as semanas e o senhor(a) receberá um aparelho e instruções para medir sua pressão arterial em casa. Se a pressão arterial subir demais, o senhor(a) sairá do estudo e retomará seu tratamento original.

O teste em esteira poderá encontrar problemas cardíacos em pessoas que desconhecem esse fato.

Em todos os testes que envolvem exercício físico, poderá haver cansaço no final do mesmo.

O exercício de musculação provoca aumento da pressão arterial. Se este aumento for muito grande pode trazer algum risco, como o rompimento de aneurismas (vasos sanguíneos fragilizados). Entretanto, os riscos destes eventos ocorrem são baixos e, para minimizar ainda mais o risco, sua pressão arterial será medida durante todo o exercício e ele será interrompido se a pressão se elevar em demasia.

A colocação do catéter (tubinho) na artéria para a medida da pressão arterial é um procedimento realizado em vários estudos anteriores de nosso laboratório. Este procedimento pode acarretar dor, hematoma (mancha arrochada sob a pele) no local e, eventualmente, trombose (entupimento dessa artéria), o que necessitará de pequena cirurgia para desobstrução. Entretanto, essa última complicação é pouco comum, ocorrendo em menos de 1% dos pacientes, e nunca foi observada em nossos estudos anteriores. Para sua segurança, os procedimentos serão sempre realizados e acompanhados por um médico.

3. Benefícios que poderão ser obtidos:

Para o (a) senhor (a):

- a possibilidade de realizar uma avaliação clínica e cardiorrespiratória;
- a possibilidade de receber, ao final do estudo, um programa individualizado de treinamento físico, visando a redução da pressão arterial e a manutenção da condição física e de saúde.

Para os hipertensos em geral:

Essa pesquisa possibilitará a compreensão do comportamento da pressão arterial durante o exercício de musculação, que muitas vezes é feito nas academias de ginástica em pacientes hipertensos. A pesquisa trará indicações de qual é o exercício mais seguro a ser realizado. Além disso, permitirá saber qual remédio para pressão alta pode fazer com que a pressão arterial aumente menos durante o exercício de musculação.

IV - ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA

1. Acesso, a qualquer tempo, às informações sobre procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa, inclusive para dirimir eventuais dúvidas:

O (a) senhor (a) terá acesso quando quiser às informações constantes nesta declaração ou qualquer outra informação que desejar sobre seus exames e/ou sobre este estudo.

2. Liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e de deixar de participar do estudo, sem que isto traga prejuízo à continuidade da assistência:

O (a) senhor (a) poderá se recusar a participar deste estudo no seu início ou a qualquer momento, sem ter que fornecer razões para sua desistência e sem que isso traga prejuízo à continuidade da assistência médica que o (a) senhor (a) recebe.

3. Salvaguarda de confidencialidade, sigilo e privacidade:

Apenas o (a) senhor (a), os médicos, os pesquisadores e os membros do Comitê de Ética e autoridades regulatórias terão acesso às informações deste estudo, evitando mencionar seu nome ou seus dados pessoais sempre que possível, durante todo o estudo, bem como nas publicações dos resultados.

4. Disponibilidade de assistência no HCFMUSP, por eventuais danos à saúde, decorrentes da pesquisa:

Os médicos envolvidos neste estudo, Dr. Décio Mion Jr. e Dra. Taís Tinucci, se responsabilizam por problemas clínicos conseqüentes da realização deste estudo e se comprometem a disponibilizar assistência e a não medir esforços na reparação e tratamento de eventuais danos.

5. Viabilidade de indenização por eventuais danos à saúde decorrentes da pesquisa:

Não haverá a possibilidade de indenização. Entretanto, o risco é baixo e, conforme explicitado no item anterior, a assistência médica está garantida em caso de eventual dano à saúde decorrente da pesquisa.

**V - INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS
RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA CONTATO EM
CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS E REAÇÕES ADVERSAS**

Prof. Dr. Décio Mion Júnior

Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Rua Dr. Enéas de Carvalho Aguiar 255, 7º andar, sala 7032 (IC-HC)

São Paulo, SP CEP 05403-900

Tel: (011) 30697686

Tel/Fax: (011) 30697686

Profa. Dra. Cláudia Lúcia de Moraes Forjaz / Profa. Dra. Taís Tinucci / Profª Dinoelia Rosa de Souza.

Escola de Educação Física e Esporte da Universidade de São Paulo

Rua Prof. Mello Moraes, 65

São Paulo, SP CEP 05508-900

Tel: (011) 30912118/30913136/30912149

Fax: (011) 38135921

VI - OBSERVAÇÕES COMPLEMENTARES

VII - CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Protocolo de Pesquisa.

São Paulo, de de .

Assinatura do sujeito da pesquisa ou responsável legal

Assinatura do pesquisador
Prof. Dr. Décio Mion Junior
CRM 28828

Profa. Dra. Cláudia Lúcia de Moraes Forjaz
MEC 133.198-LP
USP 84512