



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE EDUCAÇÃO FÍSICA

MARINA LÍVIA VENTURINI FERREIRA

Responsividade Interindividual da Pressão Arterial Após
Alterações na Duração, Frequência e Intensidade do
Treinamento Aeróbico em Mulheres Hipertensas

Campinas, 2022.

MARINA LÍVIA VENTURINI FERREIRA

RESPONSIVIDADE INTERINDIVIDUAL DA PRESSÃO ARTERIAL APÓS
MUDANÇAS NA DURAÇÃO, FREQUÊNCIA E INTENSIDADE DO
TREINAMENTO AERÓBIO EM MULHERES HIPERTENSAS

Tese apresentada à Faculdade de Educação
Física da Universidade Estadual de
Campinas como parte dos requisitos para a
obtenção do título de Doutora em
Educação Física, na área de concentração
Atividade Física Adaptada.

Orientadora: Profa. Dra. Mara Patrícia Traina Chacon Mikahil

ESSE TRABALHO CORRESPONDE À VERSÃO FINAL
DA TESE DEFENDIDA PELA ALUNA MARINA LÍVIA
VENTURINI FERREIRA E ORIENTADA PELA PROFA.
DRA. MARA PATRÍCIA TRAINA CHACON MIKAHIL.

Campinas, 2022.

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca da Faculdade de Educação Física
Dulce Inês Leocádio - CRB 8/4991

F413r Ferreira, Marina Livia Venturini, 1989-
Responsividade interindividual da pressão arterial após alterações na duração, frequência e intensidade do treinamento aeróbico em mulheres hipertensas / Marina Livia Venturini Ferreira. – Campinas, SP : [s.n.], 2022.

Orientador: Mara Patrícia Traina Chacon Mikahil.
Tese (doutorado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Educação Física.

1. Pressão arterial. 2. Individualidade. 3. Aptidão cardiorrespiratória. I. Mikahil, Mara Patrícia Traina Chacon. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Educação Física. III. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em outro idioma: Interindividual blood pressure responsiveness after changes in duration, frequency and intensity of aerobic training in hypertensive women

Palavras-chave em inglês:

Blood pressure

Individuality

Cardiorespiratory fitness

Área de concentração: Atividade Física Adaptada

Titulação: Doutora em Educação Física

Banca examinadora:

Mara Patrícia Traina Chacon Mikahil [Orientador]

Andreia Cristiane Carrenho Queiroz

Aparecida Maria Catai

Lígia de Moraes Antunes Correia

Luiz Fernando Martins Kruel

Data de defesa: 09-08-2022

Programa de Pós-Graduação: Educação Física

Identificação e informações acadêmicas do(a) aluno(a)

- ORCID do autor: <https://orcid.org/0000-0002-9869-6848>

- Currículo Lattes do autor: <http://lattes.cnpq.br/0415201753591908>

COMISSÃO EXAMINADORA

Profa. Dra. Mara Patrícia Traina Chacon Mikahil
Orientadora

Profa. Dra. Andréia Cristiane Carrenho Queiroz
Membro Titular

Profa. Dra. Aparecida Maria Catai
Membro Titular

Profa. Dra. Lígia de Moraes Antunes Corrêa
Membro Titular

Prof. Dr. Luiz Fernando Martins Kruehl
Membro Titular

A ata da defesa com as respectivas assinaturas dos membros encontra-se no SIGA/Sistema de Fluxo de Dissertação/Tese e na Secretaria do Programa da Unidade.

AGRADECIMENTOS

A conclusão de um período longo de trabalho e dedicação aos estudos só é possível com o auxílio de outras pessoas. É por isso que venho agradecer a todos que contribuíram direta ou indiretamente para a conclusão dessa tese.

À Deus, por sempre me iluminar e guiar meus passos para mais essa conquista.

À minha família, meu pai, minha mãe e meu irmão, pelo amor incondicional, apoio e incentivo ao longo de toda minha vida, inclusive nas decisões que permearam à minha carreira profissional. Obrigada por tudo. Eu amo vocês.

Ao meu noivo Rafael, por sempre se fazer presente na minha vida, por me apoiar em todas as minhas decisões e incentivar meu crescimento pessoal e profissional. Eu amo você.

À minha orientadora Profa. Dra. Mara Patrícia Traina Chacon Mikahil, pela imensa oportunidade oferecida, me orientando durante toda a minha trajetória acadêmica, desde a iniciação científica até o doutorado, oferecendo todos os ensinamentos, suporte e incentivos necessários. Seu amor e dedicação profissional são uma inspiração para mim.

Ao professor Dr. Hirofumi Tanaka, por possibilitar a realização do meu doutorado sanduíche em seu laboratório, e aos demais colegas do Cardiovascular Aging Research Laboratory - The University of Texas at Austin, por terem me recebido de braços abertos, por todo o suporte e constantes trocas de conhecimentos.

Ao amigo Alex Castro, pela imensa contribuição desde a concepção do estudo, passando por todo o desenvolvimento até a análise dos dados e escrita dos artigos. Sua ajuda foi fundamental para o desenvolvimento deste trabalho. Eu não tenho palavras para agradecer seu apoio, disponibilidade, ensinamentos e amizade ao longo desses anos.

A amiga Amanda Veiga Sardeli por todo apoio, pelos ensinamentos e momentos de amizade.

Aos amigos do Laboratório de Fisiologia do Exercício, em especial ao Silas Nunes, Marcus Mattos, Thiago Ribeiro, Lucas Wu, Wagner Santos, Wagner Pereira, Eduarda Mirthyz, Marcela Vilhena e Rafaela Carvalho que me auxiliaram diretamente nos treinamentos e coletas de dados dessa tese. Sem a ajuda de vocês esse trabalho não seria possível.

Ao Dr. Rafael Rezende Ferreira pela contribuição na condução dos testes ergométricos, sempre com muita paciência, bom humor e competência.

Ao Laboratório de Fisiologia do Exercício – FISEX, local onde realizei as minhas pesquisas, desde à iniciação científica, monografia, dissertação e tese, por todo conhecimento adquirido, fundamentais na minha formação acadêmica e profissional.

À Faculdade de Educação Física, na qual realizei toda a minha formação, da graduação ao doutorado, pela imensa e valiosa contribuição.

À Coordenação de Aperfeiçoamento Pessoal de Nível Superior (CAPES) pelo auxílio financeiro no Brasil e no exterior (Processo nº 88887.467522/2019-00). O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

Ao CNPq e FAEPEX-UNICAMP pelo suporte financeiro ao projeto.

Aos professores membros da banca, pela disponibilidade e por contribuírem para o enriquecimento deste trabalho.

Aos funcionários da Faculdade de Educação Física da Universidade Estadual de Campinas pelo suporte e apoio prestado.

Às voluntárias que participaram desse projeto, pela confiança no nosso trabalho, pela disponibilidade e contribuição em prol da ciência.

Finalmente, a todos aqueles que de alguma forma contribuíram para a realização desta tese e de minha formação, meus sinceros agradecimentos.

RESUMO

Embora diretrizes internacionais corroborem com os efeitos anti-hipertensivos do treinamento aeróbio para a maioria dos indivíduos, a resposta interindividual da pressão arterial (PA) é heterogênea, diferindo entre respondedores e não respondedores. Evidências suportam que a ocorrência de não respondedores está relacionada não apenas a diferenças fisiopatológicas, mas a estímulos insuficientes de treinamento físico. Em um primeiro estudo, objetivamos investigar a prevalência de não respondedores para a redução da PA após programa de treinamento aeróbio, bem como se a não resposta da PA é dependente do estímulo de exercício, por meio da adição de uma segunda etapa de treinamento, com alterações na dose e modo de exercício. Já no segundo estudo, a presença de biomarcadores hemodinâmicos preditivos de responsividade da PA também foi analisada com base nas características basais antes do programa de treinamento. Para isso, foram selecionadas 65 mulheres hipertensas na pós menopausa (44 a 74 anos), inicialmente randomizadas em grupo treinamento aeróbio contínuo (TAC, n=51, 57.7 ± 6.4 anos) (50min em cicloergômetro, 3x/sem a 60-70% FC_{reserva}) e grupo controle (CON, n=14) (ausência de treinamento físico). Após o período inicial de intervenção (Etapa 1), o grupo TAC foi classificado em respondedores e não respondedores da PAS baseado no erro típico de medida (6 mmHg). Não respondedores foram convidados a participarem de mais 12 semanas de treinamento aeróbio (Etapa 2), sendo randomicamente separados em três novos grupos: treinamento aeróbio contínuo 3 (TAC 3, n=5) (50min cicloergômetro, 3x/sem a 70-75% FC_{reserva}), treinamento aeróbio contínuo 4 (TAC 4, n=5) (55 min cicloergômetro, 4x/sem a 70-75% FC_{reserva}) e treinamento aeróbio intervalado de alta intensidade (HIIT, n=5) (40min cicloergômetro, 4x/sem, com aquecimento, 5 estímulos de 4 min a 90% FC_{reserva} intercalados com 3 min 50-60% FC_{reserva} e recuperação), sendo posteriormente classificados em respondedores e não-respondedores. Nos momentos Pré, após 12 e 24 semanas de treinamento foram mensuradas variáveis antropométricas, cardiorrespiratórias, hemodinâmicas e coletadas amostras de sangue para análise de variáveis bioquímicas. A monitorização da pressão arterial ambulatorial pós-exercício foi avaliada no momento Pré e após 12 semanas de treinamento. Na Etapa 1, foi observado ampla heterogeneidade de respostas da PA sistólica, onde 67% dos participantes não apresentaram nenhuma alteração ou ainda uma alteração negativa. A alteração da PA sistólica e diastólica após as 12 semanas de treinamento aeróbio na Etapa 1 foram significativamente correlacionadas com os valores basais, de modo que a maiores reduções foram observadas para aqueles indivíduos que apresentaram maiores valores de PA sistólica e diastólica no momento pré. Na Etapa 2, somente HIIT eliminou a condição de não-respondedores da redução da PA sistólica em mulheres hipertensas, anteriormente consideradas não-responsivas ao TAC. Nas análises de biomarcadores preditivos de responsividade, PAS basal, PA sono e FC sono foram considerados importantes preditores de redução da PAS com o treinamento.

Palavra-chave: pressão arterial, responsividade, $\dot{V}O_2$ máx, treinamento aeróbio.

ABSTRACT

Although international guidelines support the antihypertensive effects of aerobic training for most individuals, the interindividual blood pressure (BP) response is heterogeneous, differing between responders and non-responders. Evidence supports that the occurrence of non-responders is related not only to pathophysiological differences but also to insufficient physical training stimuli. In a first study, we aimed to investigate the prevalence of non-responders for BP reduction after an aerobic training program, as well as whether the BP non-response is dependent on the exercise stimulus, through the addition of a second training step, with changes in exercise dose and mode. In the second study, the presence of predictive hemodynamic biomarkers of BP responsiveness was also analyzed based on baseline characteristics before the training program. For this, 65 postmenopausal hypertensive women were selected (44 to 74 years), and initially randomized into a continuous aerobic training group (CAT, n=51) (50min on cycle ergometer, 3x/wk at 60-70% HR reserve) and a control group (CON, n=14) (absence of physical training). After the initial intervention period (Step 1), the TAC group was classified into SBP responders and non-responders based on the typical measurement error (6 mmHg). Non-responders were invited to participate in another 12 weeks of aerobic training (Stage 2), being randomly divided into three new groups: continuous aerobic training 3 (TAC 3, n=5) (50min cycle ergometer, 3x/wk at 70-75% HR reserve), continuous aerobic training 4 (TAC 4, n=5) (55min cycle ergometer, 4x/wk at 70-75% HR reserve) and high-intensity aerobic interval training (HIIT, n=5) (40min cycle ergometer, 4x/wk, with warm-up, 5 stimuli of 4 min 90% HRreserve interspersed with 3min 50-60% HRreserve and recovery), being later classified into responders and non-responders. In the pre moments, after 12 and 24 weeks of training, anthropometric, cardiorespiratory, and hemodynamic variables were measured and blood samples were collected for analysis of biochemical variables. Post-exercise ambulatory blood pressure monitoring was assessed pre and after 12 weeks of training. In Step 1, a wide heterogeneity of systolic BP responses was observed, where 67% of the participants did not present any change or even a negative change. The change in systolic and diastolic BP after the 12 weeks of aerobic training in Step 1 was significantly correlated with baseline values, so the greatest reductions were observed for individuals with higher systolic and diastolic BP values in the pre. In Step 2, only HIIT eliminated the condition of non-responders of systolic BP reduction in hypertensive women, previously considered non-responsive to CAT. In the analysis of predictive biomarkers of responsiveness, baseline SBP, BP nighttime, and HR nighttime were considered important predictors of SBP reduction with training.

Keywords: blood pressure, responsiveness, $\dot{V}O_{2\text{máx}}$, aerobic training.

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

DC - Débito Cardíaco

DCV – Doenças Cardiovasculares

FC - Frequência Cardíaca

FEF – Faculdade de Educação Física

FISEX – Laboratório de Fisiologia do Exercício

HIIT – Treinamento intervalado de alta intensidade - 4x/semana

IMC – Índice de massa corporal

MAPA – Monitorização ambulatorial da pressão arterial

PA – Pressão Arterial

PAD – Pressão Arterial Diastólica

PAM – Pressão Arterial Média

PAS – Pressão Arterial Sistólica

RVP - Resistência Vascular Periférica

TAC – Treinamento Aeróbio Contínuo

TAC 3 – Treinamento Aeróbio Contínuo - 3x/semana

TAC 4 – Treinamento Aeróbio Contínuo - 4x/semana

TCLE - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

$\dot{V}O_{2max}$ – Consumo máximo de oxigênio

$\dot{V}O_{2pico}$ - Consumo de oxigênio pico

PO_{peak} - Peak power output

VS - Volume Sistólico

SUMÁRIO

1.INTRODUÇÃO	12
2. REFERENCIAL TEÓRICO	17
2.1. Hipertensão Arterial	17
2.1.1 Caracterização	17
2.1.2 Medida da pressão arterial	19
2.1.3 Mecanismos responsáveis pelo aumento da pressão arterial na hipertensão arterial	20
2.2 Treinamento aeróbio	22
2.2.1 Treinamento aeróbio na hipertensão arterial	22
2.2.2 Mecanismos de redução da pressão arterial com o treinamento aeróbio	24
2.3 Responsividade	25
2.3.1 Caracterização da responsividade	25
2.3.2 Responsividade da pressão arterial ao treinamento aeróbio	26
2.4 Protocolos de treinamento	28
2.4.1 Diferentes protocolos de treinamento	28
2.4.2 Resposta da pressão arterial a diferentes protocolos de treinamento	28
3.OBJETIVOS	32
3.1 Objetivo Principal	32
3.2 Objetivos Específicos	32
4.MÉTODOS	33
4.1 Amostra	33
4.2 Triagem Clínica	34
4.2.1 Anamnese	34
4.2.2 Diagnóstico de hipertensão arterial	34
4.2.3 Avaliação da Função Cardiovascular	35
4.3 Procedimentos Experimentais	36
4.4 Desenho Experimental	36
4.4.1 Etapa 1	36
4.4.2 Etapa 2	39
4.5 Programa de treinamento	41
4.5.1 Etapa 1	41
4.5.2 Etapa 2	42

4.6 Avaliações	43
4.6.1 Monitoramento dos medicamentos	43
4.6.2 Avaliação da composição corporal	44
4.6.3 Avaliação ergoespirométrica.....	44
4.6.4 Avaliação hemodinâmica	45
4.6.5 Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial.....	45
4.6.6 Coletas e avaliação bioquímica.....	46
4.6.7 Classificação respondedores (RE) e não respondedores (NR).....	46
4.7 Análise de Dados.....	47
5. RESULTADOS	49
5.1 Artigo Original I: Hypotensive Effects of Exercise Training: Are Postmenopausal Women with Hypertension Non-Responders or Responders?	50
5.2 Artigo Original II: Hemodynamic Predictors of Blood Pressure Responsiveness to Continuous Aerobic Training in Hypertensive Women.....	88
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS FUTURAS	119
7. REFERÊNCIAS GERAIS	122
8. APÊNDICES	133
9. ANEXOS	141

1. INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial (HA) é uma doença multifatorial, caracterizada pela elevação sustentada dos níveis pressóricos (pressão arterial [PA] sistólica [PAS] maior ou igual a 140 mmHg e/ou pressão arterial diastólica [PAD] maior ou igual 90 mmHg) que afeta aproximadamente 1 bilhão de pessoas no mundo (MILLS; STEFANESCU; HE, 2020). No Brasil, a HA atinge 32,3% de indivíduos adultos e mais de 71,7% dos idosos, contribuindo direta ou indiretamente para as mortes por doenças cardiovasculares (DCV) (BARROSO et al., 2021).

A etiologia da HA é resultado da interação entre fatores genéticos e de estilo de vida/ambientais. Com o avanço da idade é observado um aumento acentuado na prevalência de HA, sendo tais números maiores em mulheres na pós-menopausa comparados aos homens de mesma idade (BOUCHARD; RANKINEN, 2001; PINTO, 2007; RECKELHOFF, 2001), maiores em negros do que em brancos (CHOR et al., 2015) e difundida com o uso excessivo de álcool e sódio (BRIASOULIS; AGARWAL; MESSERLI, 2012; HE; MACGREGOR, 2010; ZHAO et al., 2011). Em relação à obesidade, o excesso de gordura corporal também constitui um fator predisponente para a HA (CARNEIRO et al., 2003; REDDY; REDDY; SUDHA, 2010) e por fim, a inatividade física também é considerada um importante fator de risco, visto que indivíduos não-ativos possuem aproximadamente 30% mais chances de desenvolver HA comparado a indivíduos ativos (FAGARD, 2005).

Embora a principal estratégia para o tratamento da HA esteja pautada no uso de diferentes agentes farmacológicos, que atuam em mecanismos específicos de controle da PA, o paciente hipertenso também pode ser beneficiado por mudanças no estilo de vida (BARROSO et al., 2021; COLLINS; MACMAHON, 1994). Nesse sentido, o treinamento aeróbio constitui-se uma ferramenta efetiva para a prevenção, tratamento e controle da HA, sendo responsável por quedas crônicas da PA (CORNELISSEN; FAGARD, 2005; CORNELISSEN; SMART, 2013; FAGARD, 2011), contribuindo para a redução de 20-30% do risco de desenvolvimento de DCV (CHOBANIAN et al., 2003). Por estas razões, importantes instituições nacionais e internacionais, como a Sociedade Brasileira de Hipertensão (BARROSO et al., 2021), o Joint National Commission 7 (CHOBANIAN et al., 2003), o American College of Sports Medicine (ACSM) (PESCATELLO et al., 2004), o Canadian Hypertension Education Program (DASGUPTA et al., 2014), o Eighth Joint National Committee (JAMES et al., 2014), o American Heart Association/American

College of Cardiology Task Force on Clinical Practice Guidelines (WHELTON et al., 2018) e o European Society of Hypertension, o European Society of Cardiology (WILLIAMS et al., 2018b) recomendam o treinamento aeróbio para indivíduos hipertensos.

Apesar de limitações e pequenas diferenças no que diz respeito à frequência, intensidade, tempo e tipo de exercício para hipertensos, o consenso que pode ser obtido diante das várias recomendações citadas anteriormente é a realização de 30 minutos ou mais de exercícios aeróbios de intensidade moderada (40 a 60% $\dot{V}O_2\text{máx}$) na maioria, se não todos os dias da semana, totalizando 150 minutos ou mais de exercícios aeróbios por semana.

Ainda que inúmeras evidências comprovem os efeitos benéficos do treinamento aeróbio regular sobre a redução da PA, relatos sobre a ausência deste fenômeno também são bastante comuns (HAGBERG; PARK; BROWN, 2000; LEIFER et al., 2016). Hagberg; Park; Brown (2000), em uma análise de 47 estudos usando principalmente determinações causais da PA, revelaram que 75% dos indivíduos com HA reduzem a PAS em uma média de 10 mmHg, mas que 25% destes não sofreram reduções significativas após o treinamento aeróbio (HAGBERG; PARK; BROWN, 2000).

De forma semelhante, Bouchard; Rankinen (2001), em um estudo desenhado para investigar o papel da genética na redução dos fatores de risco ao longo de um programa de exercícios, reportou ampla heterogeneidade de respostas da PA frente a 20 semanas de treinamento aeróbio, sendo observada uma redução média de -8 ± 11 mmHg na PAS, com alguns indivíduos apresentando reduções de 40mmHg e outros aumentos de até 20mmHg. Não obstante, o desvio padrão da resposta média da PA ao treinamento aeróbio foi em torno de 144% do valor médio das respostas, suportando a inferência de ampla heterogeneidade na resposta da PA ao treinamento (BOUCHARD; RANKINEN, 2001).

Assim, observamos que a maioria dos questionamentos levantados nos estudos atuais realizaram conclusões baseadas apenas nas diferenças médias entre grupos e com isso, informações valiosas sobre as diferenças individuais não foram adequadamente descritas ou monitoradas (BOUCHARD; RANKINEN, 2001; KARAVIRTA et al., 2011).

Na experiência prática, é comum observar que até mesmo dentro de grupos homogêneos, a magnitude da resposta ao treinamento regular difere entre os indivíduos, havendo respostas favoráveis, nulas ou ainda negativas. Tal fenômeno pode ser observado

não apenas em relação ao desempenho físico, mas também com praticamente todas as medidas de resultados fisiológicos relacionados à saúde (BOUCHARD et al., 2012; BOUCHARD; RANKINEN, 2001). Essa observação, no entanto, é amplamente ignorada pela maioria das pesquisas, que dentro de uma perspectiva de promoção da saúde, reportam apenas os benefícios “médios” do treinamento físico para a saúde “média” da população.

A resposta ao treinamento físico pode variar amplamente entre os indivíduos, havendo os respondedores, assim como não-respondedores e até mesmo respondedores negativos. Uma vez que o treinamento é usado para a prevenção de doenças e atenua a velocidade das perdas das funções orgânicas relacionadas à idade, maior atenção deve ser direcionada a estas diferenças individuais (KAINULAILEN, 2009). Da mesma forma, a natureza exata dos mecanismos responsáveis pela heterogeneidade das respostas ao exercício praticado regularmente precisa ser mais bem entendida.

Por outro lado, a ausência de respostas ao treinamento pode estar relacionada não apenas a diferenças genéticas ou fisiopatológicas, mas em última instância, a estímulos inadequados de exercício, havendo indivíduos que possam responder de maneira distinta de acordo com o protocolo de exercício empregado (COSTA et al., 2018; MONTERO; LUNDBY, 2017; ROSS; DE LANNOY; STOTZ, 2015; SISSON et al., 2009; TANAKA, 2018).

Nesse sentido, as características ideais de um programa de treinamento voltado para indivíduos hipertensos ainda são uma questão em debate, pois nem todos respondem de forma favorável, com redução nos níveis pressóricos. Possivelmente, a manipulação dos componentes relacionados a dose do treinamento possa influenciar diretamente nas respostas metabólicas associadas ao comportamento da PA de indivíduos respondedores ou não-respondedores a um programa regular de treinamento aeróbio, devendo estas serem melhor investigadas.

Alguns estudos demonstraram que o aumento do volume de treinamento pode trazer benefícios para a redução da PA. Nelson et al. (1986), em um estudo comparando diferentes volumes de treinamento aeróbio (3x/semana versus 7x/semana, durante 4 semanas) sobre a resposta da PA em indivíduos hipertensos e não-ativos, observaram reduções da PA em ambos os grupos, com queda significativamente maior para o grupo com frequência de 7x/semana (NELSON et al., 1986). De forma semelhante, Jennings et al. (1986) observaram efeitos distintos em diferentes volumes de exercício aeróbio (3x/semana versus 7x/semana, durante 4 semanas) sobre os níveis de PA, entre outros

parâmetros de saúde cardiovascular. Os resultados obtidos demonstraram redução da PA em ambos os protocolos, com benefícios adicionais após maior frequência semanal (JENNINGS et al., 1986). Assim, parece evidente que o aumento do volume de exercício desempenha papel importante para a redução da PA a longo prazo, estando este fenômeno relacionado às reduções agudas da PA após uma única sessão de exercício, a chamada hipotensão pós-exercício (HPE) (HECKSTEDEN; GRÜTTTERS; MEYER, 2013; LIU et al., 2012a).

A HPE é caracterizada pela redução imediata da PA após uma sessão isolada de exercício de diferentes durações e intensidades, sendo essa redução sustentada por até 24 horas após o exercício (BRANDÃO RONDON et al., 2002a; PESCATELLO; KULIKOWICH, 2001a; QUINN, 2000; T.; WILCOX; MACDONALD, 1984). Os méritos da HPE são apoiados por estudos que relataram uma forte associação entre a resposta da PA ao exercício agudo com a resposta a longo prazo após um programa de treinamento físico (HECKSTEDEN; GRÜTTTERS; MEYER, 2013; LIU et al., 2012a). Por este motivo, diretrizes internacionais recomendam fortemente a realização de exercícios na maioria, se não todos os dias da semana, baseado nas evidências de que a PA é menor nos dias em que se realizam exercícios comparado aos dias sem exercício (CHOBANIAN et al., 2003; DASGUPTA et al., 2014; HAGBERG; PARK; BROWN, 2000; PESCATELLO et al., 2004; WHELTON et al., 2018).

Não obstante, novas evidências também têm demonstrado que a magnitude de redução da PA resultante do exercício aeróbico realizado de forma aguda e/ou crônica ocorre como uma função direta da intensidade, de modo que quanto mais intenso for o exercício, maiores serão as reduções de PA obtidas. Eicher et al. (2010) examinaram os efeitos de três diferentes sessões agudas de exercício aeróbico em hipertensos de meia-idade: leve (40% $\dot{V}O_{2m\acute{a}x}$), moderada (60% $\dot{V}O_{2m\acute{a}x}$) e vigorosa (100% $\dot{V}O_{2m\acute{a}x}$), e observaram que para cada 10% de aumento no $\dot{V}O_{2m\acute{a}x}$ relativo, a PAS diminuiu 1,5 mmHg e a PAD 0,6 mmHg (EICHER et al., 2010).

Da mesma forma, o treinamento intervalado de alta intensidade, caracterizado por períodos alternados de exercício de alta intensidade, separados por períodos de recuperação de baixa intensidade ou repouso, também tem demonstrado efeitos benéficos sobre fatores de risco de DCV, como por exemplo, reduções da PA na ordem de 8 mmHg em hipertensos e pré-hipertensos (BECK et al., 2014; GIBALA et al., 2012; HEYDARI; BOUTCHER; BOUTCHER, 2013; MOLMEN-HANSEN et al., 2012). Juntos, esses

achados indicam que a intensidade do exercício também é um determinante para a resposta da PA ao exercício.

O estudo da eficácia de um programa de treinamento no tratamento da HA não está finalizado. Embora esteja bem estabelecido que o treinamento aeróbio de moderada intensidade seja um modo eficaz de exercício para prevenção, controle e tratamento da HA, nem todos os hipertensos são susceptíveis a tais benefícios. Características de respondedores e não-respondedores devem ser identificadas, da mesma forma que, os parâmetros fisiológicos que possam explicar tais variações. Ademais, diferenças nas respostas ao treinamento podem ser atribuídas não apenas a fisiopatologia, mas também a própria prescrição do treinamento físico. A modificação de protocolos de treinamento, dentro de uma perspectiva personalizada, pode ser um meio eficaz para encontrar alterações benéficas da PA, demonstrando haver mais do que uma prescrição ótima para indivíduos hipertensos comumente identificados como não-respondedores.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1. Hipertensão Arterial

2.1.1 Caracterização

A HA é uma doença crônica não-transmissível caracterizada pela elevação persistente da PA, com valores de PAS maior ou igual a 140 mmHg e/ou PAD maior ou igual a 90 mmHg. Tal constatação é realizada através da medida da PA em dois diferentes dias, na ausência de medicação anti-hipertensiva e utilizando a técnica correta para aferição (BARROSO et al., 2021). Em todo o mundo, a prevalência de HA é de aproximadamente 40% em adultos (MILLS; STEFANESCU; HE, 2020). No Brasil, 21,4% dos adultos autorrelatam serem hipertensos, enquanto que, de acordo com as medidas de PA aferidas e o uso de medicações anti-hipertensivas, o percentual de adultos com valores acima do desejado chegam a 32,3% (BARROSO et al., 2021).

Diversos fatores etiológicos estão presentes na instalação e desenvolvimento da HA. O processo de envelhecimento é considerado um fator de risco, principalmente devido ao enrijecimento dos vasos sanguíneos e o aumento da resistência vascular (TANAKA et al., 2000; VAITKEVICIUS et al., 1993). À medida que a PA aumenta proporcionalmente à idade, o risco de pessoas com 50 anos ou mais desenvolverem HA chega a 90% (VASAN et al., 2001). Em faixas etárias mais jovens, a PA é mais elevada entre os homens, mas o aumento pressórico por década se apresenta maior nas mulheres. A partir dos 60 anos a PA se torna maior entre as mulheres, aumentando a prevalência de HA no gênero. Além disso, com o envelhecimento, as pessoas tendem a se tornar menos ativas, sendo que 27,5% da população do mundo realiza menos do que os 150 minutos de atividade física moderada ou 75 minutos de atividade vigorosa por semana recomendados pelas diretrizes de saúde, havendo uma associação direta entre o sedentarismo e a elevação da PA (CAREY et al., 2018; GUTHOLD et al., 2018). Por sua vez, a ausência de atividade física leva ao aumento do peso corporal, havendo uma maior prevalência da HA em indivíduos sobrepeso/obesos por meio de uma relação quase que linear entre o excesso de peso e os níveis de PA (JAYEDI et al., 2018). Em relação a alimentação, a ingestão elevada de sódio e álcool tem se mostrado um fator de risco para o aumento da PA (FUCHS et al., 2001; MENTE et al., 2018). Quanto a etnia, ainda que indivíduos negros possuam maior prevalência de HA quando comparados aos brancos, dados da

população brasileira demonstram que tais diferenças não são significativas no país (BALFOUR; RODRIGUEZ; FERDINAND, 2015; VIGITEL BRASIL, 2016). Por fim, é sabido que os fatores genéticos podem influenciar os valores de PA (BOUCHARD et al., 2012; BOUCHARD; RANKINEN, 2001).

A HA pode causar alterações graves em diversos órgãos-alvo, como o coração, os vasos, rins, olhos e cérebro (CAREY et al., 2018). Isso acontece devido a necessidade de o sistema cardiovascular gerenciar os níveis cronicamente elevados da PA, aumentando assim o risco de complicações de saúde (MORAES-SILVA et al., 2017). Elevações crônicas da PA estão associadas ao desenvolvimento de DCV e morte prematura, de modo que o risco de eventos cardiovasculares duplica a cada 20 mmHg de aumento na PAS e 10 mmHg na PAD (LEWINGTON et al., 2002). Em 2015, o número estimado de mortes por todas as causas associados a valores de PAS ≥ 140 mmHg foi de 7,8 milhões (14% de todas as mortes) (MILLS; STEFANESCU; HE, 2020). Em termos financeiros, os custos médicos e socioeconômicos decorrentes da HA respondem por gastos maiores que os despendidos com a obesidade e o diabetes. Em 2018, estima-se que mais de meio bilhão de dólares foram gastos pelo SUS para cobrir hospitalizações, procedimentos ambulatoriais e medicamentos para o tratamento da HA (NILSON et al., 2020).

Diante da elevada prevalência e de seu mal prognóstico, a HA é considerada um problema de saúde pública, sendo necessário a criação de estratégias para a otimização do seu tratamento. Por meio da perspectiva clínica, existem abordagens farmacológicas e não-farmacológicas para o tratamento da HA (BARROSO et al., 2021).

O tratamento farmacológico é considerado bastante efetivo, desde que haja uma boa aderência por parte dos pacientes. Diversas classes de drogas anti-hipertensivas são sugeridas para o tratamento da HA: diuréticos, bloqueadores de canal de cálcio, inibidores da enzima conversora de angiotensina, bloqueadores dos receptores da angiotensina II e betabloqueadores (Williams et al., 2018; Barroso et al., 2020). Todas as cinco classes principais de fármacos anti-hipertensivos, quando prescritas de acordo com as necessidades do paciente, demonstram reduções significativas da PA, juntamente com a melhora do prognóstico de DCV (BRUNSTRÖM; CARLBERG, 2018; LAW; MORRIS; WALD, 2009).

Em relação ao tratamento não-farmacológico, a adoção de um estilo de vida saudável é fundamental para a prevenção de valores elevados de PA e indispensável como parte do tratamento da HA. O abandono do tabagismo, a reeducação alimentar, a redução

do peso corporal, o consumo moderado de sódio e álcool e a prática de atividade física são sugeridos como condutas não-farmacológicas para a redução da PA (BARROSO et al., 2021; CHOBANIAN et al., 2003; WILLIAMS et al., 2018a).

Nesse sentido, já tem sido demonstrado que a combinação do tratamento farmacológico com o tratamento não-farmacológico pode potencializar os efeitos sobre a PA em indivíduos hipertensos, reduzindo seus valores em uma magnitude de 2-17 mmHg. Uma redução da PA de 5-10 mmHg diminui o risco relativo de mortalidade por todas as causas em 11%, mortalidade cardiovascular em 16%, doença cardíaca coronária em 18% e acidente vascular cerebral em 36%, comprovando a importância de combinar ambas as abordagens no tratamento da HA. Além disso, existe a possibilidade de que o tratamentos não-farmacológicos, por exemplo através da prática regular de exercícios físicos, possa ser uma forma de reduzir o uso de medicamentos, uma vez que um paciente em uso de medicação para hipertensão arterial apresenta efeitos anti-hipertensivos com o exercício (PESCATELLO et al., 2021).

Dentre as condutas não-farmacológicas para a prevenção, tratamento e controle da HA, destacamos nesse trabalho a prática regular de exercícios físicos por meio da inserção de um programa regular de treinamento aeróbio, modalidade recomendada pelas principais diretrizes nacionais e internacionais de saúde.

2.1.2 Medida da pressão arterial

Em geral, o diagnóstico da HA é baseado em medidas da PA obtidas em consultório. A medida da PA pode ser realizada por métodos indiretos, como o auscultatório (realiza a identificação da PA através da ausculta, por meio do aparecimento e desaparecimento dos ruídos de Korotkoff, que correspondem, respectivamente, às PAS e PAD) e o oscilométrico (realiza a identificação da PA através da oscilometria, onde o ponto de oscilação máxima corresponde à PA média, determinando por meio de algoritmos, a PAS e a PAD) (NOBRE et al., 2018).

Embora a PA clínica medida em consultório seja amplamente utilizada como método para avaliar diagnósticos de HA, muitas vezes esta pode estar sujeita a inúmeros fatores de erros. Nesses, podemos destacar a influência do observador, assim como do ambiente em que a medida é realizada. Além disso, a medida da PA utiliza-se de um número reduzido de leituras que muitas vezes não apresentam a reprodutibilidade adequada em longo prazo. Por esse motivo, é importante que sejam utilizados outros

métodos de obtenção dos valores de PA, métodos esses capazes de reduzir os erros e de criar condições para uma medida fidedigna da PA, com segurança e que reflita o seu real comportamento (BARROSO et al., 2021; NOBRE et al., 2013).

Nesse sentido, a monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) também é considerada um ótimo indicador de prognóstico cardiovascular (DOLAN et al., 2005; FAGARD; VAN DEN BROEKE; DE CORT, 2005; KIKUYA et al., 2005). Isso porque a MAPA permite o registro indireto e intermitente do comportamento da PA 24 horas, monitorando enquanto o paciente realiza suas atividades habituais durante o período de vigília e sono (SÁNCHEZ et al., 2020). Tais medidas também demonstram melhor correlação com desfechos cardiovasculares, como infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral (DOLAN et al., 2005; HANSEN et al., 2005; SEGA et al., 2005). No entanto, poucos estudos até o momento tentaram avaliar as respostas agudas da PA por 24 horas e sua relação com a responsividade da PA.

2.1.3 Mecanismos responsáveis pelo aumento da pressão arterial na hipertensão arterial

Cerca de 90% dos casos de HA são considerados de ordem idiopática, ou seja, possuem uma origem desconhecida, sendo denominados de hipertensão essencial ou ainda hipertensão primária (CAREY et al., 2018). Está bem estabelecido que uma variedade de fatores pode desencadear a hipertensão essencial: componentes genéticos, ambientais, vasculares, neurais, hormonais e renais. A contribuição de cada um desses fatores para o aumento da PA é resultado das interações gene-ambiente, podendo variar amplamente entre os indivíduos (WILLIAMS et al., 2018b).

A hereditariedade desempenha um papel importante na gênese da HA (PADMANABHAN; CAULFIELD; DOMINICZAK, 2015). O histórico familiar aumenta os riscos de desenvolvimento da doença, principalmente quando ambos os pais são hipertensos. Uma complexa rede de interação entre os sistemas renal, neural, endócrino, vascular, entre outros, contribuem para funções especializadas que regulam a PA, atuando por meio de alterações nos seus principais determinantes, o débito cardíaco (DC) e a resistência vascular periférica (RVP) (SAXENA; ALI; SAXENA, 2018).

O ambiente exerce sua influência sobre o desenvolvimento da HA através de hábitos e comportamentos que alteram a PA. Isso pode ser demonstrado, por exemplo, por uma dieta não-saudável, ingestão excessiva de sódio, ingestão inadequada de

potássio, consumo excessivo de álcool, atividade física insuficiente e ganho de peso com consequente sobrepeso/obesidade (CAREY et al., 2018).

Em relação aos fatores vasculares, temos que a PA é determinada pelo produto do DC pela RVP. Assim, o aumento dos valores da PA pode ocorrer tanto em decorrência do aumento do DC, quanto através do aumento da RVP ou ainda por meio de ambos (MORAES-SILVA et al., 2017). Embora o DC aumentado possa colaborar para o desenvolvimento da HA, especialmente em indivíduos jovens, é sabido que a maioria dos casos de HA ocorre em decorrência da elevação da RVP (KRIEGER; MICHELINI, 1992).

O sistema nervoso autônomo também tem grande importância no controle da PA (HART; CHARKOUDIAN, 2011; MANCIA; GRASSI, 2014). Em indivíduos hipertensos, é possível observar uma atividade simpática aumentada, associada a uma deficiência do sistema nervoso parassimpático. Isso ocorre em decorrência da maior biodisponibilidade de norepinefrina, responsável pelo aumento da FC e da contratilidade miocárdica, levando também ao aumento do DC. Além disso, uma maior ativação simpática desencadeia em vasoconstrição periférica, com consequente aumento da RVP. Em conjunto, tais mecanismos são determinantes para o aumento da PA (MANCIA; GRASSI, 2014).

Outra característica bastante importante da HA é a diminuição da sensibilidade dos barorreceptores (FOEX et al., 2004). Os barorreceptores, localizados no arco da aorta e no seio carotídeo, são sensores sensíveis as alterações mecânicas, sendo estimulados em decorrência do aumento da PA (KRIEGER; MICHELINI, 1992). Em condições fisiológicas, o aumento da PA leva a uma resposta reflexa do sistema nervoso parassimpático, no intuito de reduzir a FC e a contratilidade cardíaca, modificando o DC e a RVP, e reduzindo consequentemente os valores de PA. No entanto, alterações na sensibilidade barorreflexa decorrentes da HA podem atenuar tal mecanismo, fazendo com que a PA se mantenha elevada (LA ROVERE; PINNA; RACZAK, 2008; MANCIA; GRASSI, 2014).

O sistema renina-angiotensina também está envolvido na HA (FOEX et al., 2004). A atividade do sistema renina-angiotensina-aldosterona é aumentada em pacientes hipertensos, havendo maior liberação de renina plasmática e maior atividade da enzima conversora de angiotensina I (TE RIET et al., 2015). Tal aumento tem por consequência uma maior concentração plasmática de angiotensina II, gerando uma vasoconstrição

mediada principalmente pelo aumento da mobilização de cálcio intracelular (PESCATELLO et al., 2004).

Outros fatores que parecem estar alterados na HA essencial são os agentes locais vasoconstritores e vasodilatadores. Nos hipertensos, a disfunção endotelial é caracterizada pela liberação prejudicada de fatores de relaxamento derivados do endotélio (NO, fator de hiperpolarização derivado do endotélio) e liberação aumentada de fatores de constrição, pró-inflamatórios, pró-trombóticos e de crescimento derivados do endotélio. O desequilíbrio dessas substâncias e, principalmente, a redução da biodisponibilidade do óxido nítrico, promovem a disfunção endotelial, reduzindo a capacidade dos vasos de se dilatarem frente a estímulos vasodilatadores, e elevando a PA nos pacientes hipertensos (MORAES-SILVA et al., 2017).

Por fim, a HA pode se desenvolver em vista de uma alterada capacidade renal de excretar sódio e água. A longo prazo, a atividade renal desenvolve um importante mecanismo de feedback negativo para a regulação da PA, controlando-a por meio do ajuste do volume plasmático. Quando a PA se eleva acima dos valores normais, ocorre a ativação do fenômeno pressão-natriurese, estimulando a excreção de sódio e água, até que a PA seja reduzida a valores normais. Uma alteração desse processo pode levar ao aumento da PA e consequente o desenvolvimento da HA (NOBRE et al., 2013).

2.2 Treinamento Aeróbio

2.2.1 Treinamento Aeróbio na hipertensão arterial

A mudança do estilo de vida, por meio da inserção de exercícios físicos constitui-se um meio comprovado para a prevenção, tratamento e controle da HA, sendo o exercício aeróbio responsável por quedas significativas da PA (BARROSO et al., 2021; CAO et al., 2019). Por definição, o exercício aeróbio se refere a realização de movimentos de forma cíclica e estruturada, que requer a utilização de oxigênio para a produção de energia (BOUCHARD; SHEPARD; STEPHENS, 1994). Usualmente, esse tipo de exercício possui baixa ou moderada intensidade, longa duração, aumentando a FC e consumindo uma grande quantidade de energia por meio da contração dinâmica de grandes grupos musculares (GARBER et al., 2011).

Em indivíduos hipertensos, os exercícios aeróbios, realizados tanto de forma aguda (após uma única sessão) quanto crônica (após um período de treinamento físico),

demonstram efeito positivo sobre a redução média da PA (PESCATELLO et al., 2004). Kraul; Chrastek; Adamirova (1966) foram um dos primeiros autores a relatarem uma redução imediata da PA após uma única sessão de exercício aeróbio (KRAUL; CHRASTEK, J.; ADAMIROVA, 1966). Em seguida, diversos outros estudos relataram o mesmo fenômeno. Em vista do acúmulo de evidências, a redução dos valores de PA por até 24 horas após uma única sessão de exercício, para valores inferiores ao observado no período anterior a prática, ou mesmo em relação a um dia controle, no qual não houve a realização de exercício, foi denominada de HPE (KENNEY; SEALS, 1993). A HPE pode ocorrer tanto em indivíduos normotensos quanto hipertensos, contudo, quedas mais pronunciadas e de maior duração são observadas em hipertensos (FAGARD, 2011).

O exercício aeróbio também é responsável por quedas significativas da PA quando realizado de forma crônica (CORNELISSEN; SMART, 2013). Nesse sentido, numerosos estudos randomizados e controlados foram conduzidos para investigar os efeitos anti-hipertensivos de treinamento aeróbio (JOHNSON et al., 2014; PESCATELLO et al., 2015). Na tentativa de melhor quantificar tais efeitos, algumas metas-análises foram publicadas, concluindo que o treinamento aeróbio é capaz de reduzir a PA em uma magnitude de 5 a 7 mmHg em adultos hipertensos (CORNELISSEN; FAGARD, 2005; CORNELISSEN; SMART, 2013). Tais magnitudes de redução foram comparadas as obtidas com tratamentos farmacológicos, sendo comprovada uma redução de 20 a 30% no risco de DCV (WHELTON et al., 2002).

Por estas razões, importantes instituições como a Sociedade Brasileira de Hipertensão (BARROSO et al., 2021), o Joint National Commission 7 (CHOBANIAN et al., 2003), o ACSM (PESCATELLO et al., 2004), o JNC 8 (JAMES et al., 2014), o Canadian Hypertension Education Program (DASGUPTA et al., 2014), o American Heart Association/American College of Cardiology Task Force on Clinical Practice Guidelines (WHELTON et al., 2018) e o European Society of Hypertension, o European Society of Cardiology (WILLIAMS et al., 2018b) recomendam o treinamento aeróbio na prevenção, tratamento e controle da PA. Apesar de limitações e pequenas diferenças no que diz respeito à frequência, intensidade, tempo e tipo de exercício, o consenso que pode ser obtido diante das várias recomendações de saúde para hipertensos é a realização de 30 minutos ou mais de exercícios aeróbios de intensidade moderada ($40-60\% \dot{V}O_{2\text{máx}}$) na maioria, se não todos os dias da semana, totalizando 150 minutos ou mais de exercícios aeróbios por semana.

2.2.2 Mecanismos de redução da pressão arterial com o treinamento aeróbio

Em indivíduos hipertensos, o exercício aeróbio realizado de forma crônica pode levar a redução da PA através de diversos mecanismos, incluindo adaptações funcionais e estruturais.

Em relação as adaptações funcionais, a diminuição da RVP parece ser o principal mecanismo de redução da PA após o treinamento aeróbio. Uma meta-análise envolvendo 18 estudos clínicos sobre os determinantes da redução da PA com o treinamento aeróbio revelou uma redução de aproximadamente 7,1% na RVP, ainda que alterações no DC não tenham sido observadas (CORNELISSEN; FAGARD, 2005). De fato, apesar da queda dos valores de FC de repouso ser uma adaptação comum ao treinamento aeróbio, o aumento do VS pode muitas vezes contrabalancear as mudanças no DC (BRUM et al., 2004).

Diversos mecanismos parecem afetar positivamente a RVP. A redução da atividade nervosa simpática e da concentração plasmática de norepinefrina atenua a vasoconstrição e está envolvida na redução da PA com o treinamento (CORNELISSEN; FAGARD, 2005). Adicionalmente, o treinamento aeróbio é conhecido por ser um importante modulador do controle barorreflexo, melhorando a sensibilidade dos pressorreceptores, que estão bastante prejudicadas na hipertensão (LATERZA et al., 2007).

Adaptações na função vascular também contribuem para o efeito anti-hipertensivo do treinamento aeróbio. A responsividade vascular, estimulada por dois importantes vasoconstritores, a norepinefrina e a endotelina-1, demonstra estar atenuada após um programa de exercícios aeróbios (MAEDA et al., 2001; WIEGMAN et al., 1981). Já a melhora da função endotelial é considerada outro mecanismo potencial para a redução da PA, que acompanhada pelo incremento de enzimas endoteliais, como por exemplo a óxido-nítrico sintase, melhora a resposta vasodilatadora dependente do fluxo sanguíneo nos grandes vasos (GOTO et al., 2003; HIGASHI et al., 1999). Além disso, alterações no sistema renina-angiotensina-aldosterona também desempenham um papel importante na redução da PA por meio da queda dos níveis de renina e angiotensina II (LIMA; HATAGIMA; SILVA, 2007).

Por fim, algumas evidências sugerem a ocorrência de alterações estruturais no sistema cardiovascular em decorrência do treinamento aeróbio. O remodelamento cardíaco é observado através da hipertrofia miocárdica e aumento do ventrículo esquerdo,

além de alterações na estrutura vascular, diminuindo a espessura da parede das artérias e estimulando a angiogênese (HEGDE; SOLOMON, 2015). Tais alterações tem por consequência o aumento do VS e a diminuição da rigidez arterial, auxiliando na queda da PA (HUANG et al., 2016).

2.3 Responsividade

2.3.1 Caracterização da responsividade

A mudança do estilo de vida, por meio da inserção da atividade física, é considerada um comportamento positivo para uma variedade de desfechos de saúde (GARBER et al., 2011). Evidências suportam uma relação inversa entre a atividade física e DCV, osteoporose, diabetes tipo II, síndrome metabólica, obesidade, câncer, depressão, quedas, função cognitiva, mortalidade, dentro outros fatores (GARBER et al., 2011). No entanto, a grande maioria dos estudos publicados nos últimos anos tem enfatizado os efeitos e diferenças entre grupos baseado nas respostas médias apresentadas por eles, enquanto que pouca atenção, ou até mesmo nenhuma, tem sido dada as diferenças individuais (BOUCHARD; RANKINEN, 2001). Desta forma, é importante considerar que os benefícios documentados a nível de grupo nem sempre podem ser completamente aplicados individualmente (BOUCHARD; RANKINEN, 2001).

É comum observar que diante do mesmo estímulo, alguns indivíduos alcançam benefícios significativos, sendo chamados de respondedores, enquanto outros, chamados de não-respondedores, não demonstram nenhuma mudança ou até mesmo apresentam uma resposta adversa após o treinamento físico (BONAFI GLIA et al., 2016; BOUCHARD; RANKINEN, 2001). Reconhecer a existência de indivíduos que experenciam uma ou mais respostas adversas induzidas pelos exercícios tem grande importância, principalmente quando avaliamos variáveis de saúde (BOUCHARD et al., 2012). Quando um indivíduo não melhora seus parâmetros com o treinamento, ou até mesmo torna-os pior, a saúde e condicionamento físico podem ser prejudicados, demonstrando que para algumas pessoas, o exercício físico pode ser inefetivo, e/ou potencialmente aumentar o risco de desenvolver uma doença (PICKERING; KIELY, 2019).

A não responsividade ao treinamento físico pode ser expressa sob diversas formas. Ela pode ser entendida como a ausência de um benefício terapêutico após o tratamento, a ausência de uma mudança clínica significativa, a ausência de uma mudança mensurável, um valor acima do erro típico de medida, ou ainda a menor quantidade percentual de indivíduos incluídos dentro de uma resposta (PICKERING; KIELY, 2019).

Definir uma resposta adversa para qualquer fator de risco requer alguns cuidados. Para obter uma medida acurada da variabilidade interindividual provocada por uma intervenção, é necessário quantificar dois componentes de mudança: a mudança aleatória (induzida pelo erro técnico e/ou biológico) e a mudança sistemática (induzida pela intervenção) (SOLOMON, 2018). Uma das formas utilizadas para separar as mudanças aleatórias das mudanças sistemáticas é por meio do cálculo do erro típico de medida, o qual reflete a variação, medida a medida, dos valores do paciente. O erro típico de medida é resultado do desvio padrão da soma das diferenças observadas entre medidas repetidas de um mesmo sujeito. Uma vez que a variância é igual ao desvio padrão elevado ao quadrado, a variância das diferenças entre medições repetidas dentro do mesmo sujeito é igual a soma das variâncias que representam o erro típico (SOLOMON, 2018).

Ao analisar os indivíduos classificados como respondedores ou não-respondedores é possível entender melhor a razão pela qual alguns se comportem de maneira diferente frente ao exercício. Isso também pode auxiliar a tornar as descobertas mais replicáveis, uma vez que agrupar indivíduos com base apenas na média de seus resultados não resultará em achados consistentes. Assim, reconhecemos que um dos principais benefícios do estudo da responsividade está na capacidade de identificar quais pessoas respondam de maneira distinta ao treinamento físico, de modo a adaptar o exercício as necessidades de cada indivíduo, promovendo a saúde para todos (DANKEL; LOENNEKE, 2020).

2.3.2 Responsividade da pressão arterial ao treinamento aeróbio

Diretrizes internacionais de saúde recomendam o treinamento aeróbio para a prevenção, tratamento e controle da HA (CHOBANIAN et al., 2003; DASGUPTA et al., 2014; JAMES et al., 2014; PESCATELLO et al., 2004; WHELTON et al., 2018; WILLIAMS et al., 2018b). Apesar das recomendações no que diz respeito a frequência, intensidade, tempo e tipo de exercício para a redução da PA, existe uma considerável variação de respostas entre os indivíduos. Hagberg; Park; Brown (2000), em uma revisão

sobre as determinações causais de PA, concluíram que a PAS e a PAD reduziram a uma média de 10 mmHg em indivíduos com hipertensão essencial. No entanto, aproximadamente 25% dos hipertensos não reduziram a PA após o treinamento aeróbio (HAGBERG; PARK; BROWN, 2000). Da mesma forma, Bouchard; Rankinen (2001), em uma importante revisão sobre a variabilidade de respostas ao treinamento, avaliaram a variação interindividual da PA em 481 indivíduos não-ativos após 20 semanas de TA padronizado. Embora tenha sido demonstrada uma redução média de $8,2 \pm 11,6$ mmHg nos valores de PAS após o treinamento, uma considerável heterogeneidade de respostas foi observada, com alguns indivíduos apresentando reduções expressivas da PAS (> 40 mmHg) e outros experienciando aumentos significativos da mesma (> 20 mmHg) (BOUCHARD et al., 2012; BOUCHARD; RANKINEN, 2001).

Vários fatores podem influenciar essa ampla variabilidade de respostas. Com relação as características clínicas, estudos demonstram que a variabilidade da PA pode ser explicada pela lei dos valores iniciais, no qual diz que os indivíduos com valores mais altos de PA no momento pré serão os que mais irão se beneficiar com a redução da PA após o treinamento (PESCATELLO; KULIKOWICH, 2001a; WILDER, 1957a). Nesse sentido, uma vez que a prevalência de HA na população aumenta com a idade, é esperado que indivíduos mais velhos apresentem uma tendência maior de redução da PA com o treinamento comparado aos indivíduos mais jovens (HAGBERG; PARK; BROWN, 2000). No entanto, duas diferentes meta-análises constataram que a idade não é um moderador significativo para a resposta da PA ao exercício (CORNELISSEN; SMART, 2013; LIU et al., 2017).

Em relação ao gênero, uma meta-análise relatou que os homens apresentaram reduções da PA duas vezes maiores do que as mulheres após o TA em amostras com níveis de PA misto (CORNELISSEN; SMART, 2013), enquanto que a outra não encontrou diferenças na resposta da PA entre os sexos (LIU et al., 2017). Estudo envolvendo adultos com diferentes níveis de PA demonstrou que as reduções da PA decorrentes do treinamento aeróbio tendem a ser mais pronunciadas naqueles que apresentam uma perda de peso ao longo do programa de treinamento (CORNELISSEN; SMART, 2013). Por fim, características genéticas também contribuem para as variações da PA após o treinamento, explicando de 2% a 15% da variação na resposta da PA.

Diante do exposto, fica evidente a necessidade de identificar fatores que expliquem a variabilidade de respostas da PA ao treinamento, de forma que o exercício possa ser mais efetivamente prescrito como uma terapia anti-hipertensiva.

2.4 Protocolos de treinamento físico

2.4.1 Diferentes protocolos de treinamento físico

Não apenas as características fisiológicas da população podem explicar as respostas da PA a um programa de treinamento físico. As características do protocolo de treinamento também podem influenciar diretamente na redução da PA.

Alguns estudos tem demonstrado que aumentar a dose ou intensidade do exercício pode ser um meio de eliminar a não-responsividade apresentada por alguns indivíduos (CHURCHWARD-VENNE et al., 2015; MONTERO; LUNDBY, 2017; ROSS; DE LANNOY; STOTZ, 2015). Churchward-Venne et al. (2015) demonstrou que o tempo de intervenção está relacionado com a responsividade ao treinamento, de modo que quanto maior a duração do programa de exercício, menor é a prevalência de não-respondedores. Ross et al. (2015) em um estudo que objetivou determinar os efeitos da intensidade e da quantidade de exercícios na resposta interindividual da aptidão cardiorrespiratória, observou que o aumento da intensidade ou da quantidade de exercício diminuíram substancialmente a taxa de não-resposta da aptidão cardiorrespiratória. Da mesma forma, Montero & Lundby (2017) ao realizarem um programa de treinamento aeróbio de moderada a alta intensidade durante 6 semanas em indivíduos saudáveis, demonstraram que a prevalência de não-resposta da aptidão cardiorrespiratória diminuiu gradualmente com o aumento do volume de exercício (60, 120 e 180 minutos), com nenhum vestígio de não-resposta para aqueles que treinaram maiores volumes semanais (240 e 300 minutos).

Esses resultados sugerem que os benefícios decorrentes de um programa de treinamento podem ser atingidos pela maioria, se não todos os praticantes, desde que os estímulos de exercício sejam apropriados e suficientes (TANAKA, 2018). No entanto, poucos estudos até o momento procuraram investigar se a não-responsividade da PA ao treinamento aeróbio é dose dependente, analisando se diferentes estímulos de treinamento podem influenciar a resposta da PA em indivíduos hipertensos, considerados inicialmente como não-respondedores ao exercício.

2.4.2 Respostas da pressão arterial frente a diferentes protocolos de treinamento

A prescrição de um programa de exercícios inclui alguns componentes, como a frequência, a intensidade, a duração e tipo de exercício, sendo a combinação deles determinante para a obtenção de benefícios a saúde (BURNET et al., 2019).

Em indivíduos hipertensos, tem sido demonstrado que a razão pela qual os exercícios são recomendados na maioria, se não todos os dias da semana, se deve ao fato de a PA permanecer reduzida no dia em que se realiza o exercício (HAGBERG; MONTAIN; MARTIN, 1987; KENNEY; SEALS, 1993). Esse fenômeno, conhecido como HPE, apresenta consequências positivas a longo prazo, uma vez que estudos já relataram que a resposta aguda da PA está fortemente correlacionada com a resposta crônica da mesma (HECKSTEDEN; GRÜTTERS; MEYER, 2013; LIU et al., 2012a). Uma outra razão para essa recomendação é a de que uma alta frequência/volume de exercício é necessária para atingir o gasto energético requerido para a redução e manutenção do peso corporal (DONNELLY et al., 2009).

Em relação a intensidade, a recomendação para indivíduos hipertensos é a prática de exercícios com intensidade moderada (40 a 60% $\dot{V}O_{2\text{máx}}$ ou FC_{reserva}) (DASGUPTA et al., 2014; JAMES et al., 2014; PESCATELLO et al., 2004; WHELTON et al., 2018; WILLIAMS et al., 2018b), no entanto, algumas diretrizes também recomendam exercícios mais vigorosos (>60% $\dot{V}O_{2\text{max}}$ ou FC_{reserva}) (CHOBANIAN et al., 2003). Tais recomendações vem de encontro a outros estudos que demonstram que a magnitude de redução da PA que ocorre após o treinamento aeróbio é uma função direta da intensidade realizada, de modo que quanto mais intenso é o exercício, maior é a redução da PA (EICHER et al., 2010; PESCATELLO et al., 2015). Eicher et al., (2010) demonstraram que para cada 10% de aumento no $\dot{V}O_{2\text{máx}}$, a PAS reduz 1,5 mmHg e a PAD reduz 0,6 mmHg ao longo do dia. Nesse sentido, o treinamento intervalado de alta intensidade (HIIT), caracterizado pela alternância de estímulos de muito alta intensidade (>90% $\dot{V}O_{2\text{max}}$) intercalados por períodos de baixa intensidade ou repouso, tem sido o foco dos estudos mais recentes. Resultados demonstram que o HIIT é superior ao treinamento moderado contínuo no que diz respeito a melhora dos fatores de risco cardiovascular, com magnitudes de redução da PAS de aproximadamente 8 mmHg em indivíduos hipertensos (PESCATELLO et al., 2015). Esses achados indicam que a intensidade do exercício pode ser um componente determinante para resposta da PA ao treinamento, de modo que os exercícios de maior intensidade reduzem a PA em uma maneira dose-dependente (PESCATELLO et al., 2015). No entanto. Costa et al. (2018) em uma meta-análise comparando os efeitos do treinamento intervalado de alta

intensidade com o treinamento aeróbio contínuo de moderada intensidade demonstrou que ambos promoveram reduções comparáveis da PA em adultos com pré-hipertensão ou hipertensão instalada (COSTA et al., 2018). Da mesma forma, é importante pontuar que as principais diretrizes de HA até o momento não contemplam a prática de HIIT por indivíduos hipertensos em suas recomendações (BARROSO et al., 2021; PESCATELLO et al., 2004).

No que diz respeito a duração do exercício, as diretrizes de HA recomendam pelo menos 30 minutos de exercício diário para indivíduos hipertensos, preferencialmente todos os dias da semana, de modo a alcançar um total de 150 minutos ou mais de atividade física por semana, quantidade consistente com as recomendações de exercícios para a população geral (PESCATELLO et al., 2004). Nesse sentido, alguns achados demonstram que a redução da PA é um fenômeno com baixo limiar em termos de duração da sessão de exercício necessária para produzir o efeito de HPE. Takata, Ohta e Tanaka (2003) em um estudo que avaliou a dose resposta da PA ao treinamento aeróbio em indivíduos previamente hipertensos, comparou diferentes durações de exercícios: 30 a 60 minutos por semana, 61 a 90 minutos por semana, 91 a 120 minutos por semana e mais de 120 minutos por semana. Foi concluído que a magnitude de redução da PAS foi maior quando o exercício foi realizado por 61-90 minutos por semana comparado a prática de 30 a 60 minutos por semana. No entanto, não foram encontradas reduções maiores quando realizados mais de 90 minutos de exercício por semana. Já para a PAD, não houve diferenças significativas entre as quatro diferentes durações de exercício. A conclusão do estudo foi de que reduções clínicas significativas da PA podem ser obtidas com aumentos relativamente pequenos na atividade física, acima dos níveis de sedentarismo (ISHIKAWA-TAKATA, 2003).

Por fim, em relação ao tipo de exercício, existe um amplo consenso suportando fortes evidências de que o treinamento aeróbio deve ser prescrito como o principal tipo de exercício para a prevenção, tratamento e controle da HA (DASGUPTA et al., 2014; JAMES et al., 2014; PESCATELLO et al., 2004; WHELTON et al., 2018; WILLIAMS et al., 2018b). Essas recomendações são feitas pelas principais diretrizes de saúde devido ao fato de que o treinamento aeróbio tem mostrado reduções de 5 a 7 mmHg entre os hipertensos, níveis esses duas vezes maiores comparados aos resultados do treinamento resistido (PESCATELLO et al., 2015).

Assim, podemos observar que as características ótimas de um programa de treinamento voltado para indivíduos hipertensos ainda são uma questão em debate e

possivelmente, a manipulação de alguns componentes do treinamento possa influenciar diretamente nas respostas da PA.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo Principal

Investigar a responsividade da pressão arterial frente a alterações na duração, frequência e intensidade do treinamento aeróbio em mulheres hipertensas na pós-menopausa.

3.2 Objetivos Específicos

- Analisar a resposta interindividual da PA frente a um programa de treinamento aeróbio contínuo prescrito de acordo com as diretrizes de HA em mulheres hipertensas;
- Analisar a resposta interindividual da PA após diferentes protocolos de treinamento aeróbio (aumento da duração / aumento da frequência semanal / aumento da intensidade) em indivíduos não respondedores ao treinamento aeróbio contínuo prescrito de acordo com as diretrizes de HA;
- Analisar a resposta da pressão arterial ambulatorial de 24 horas após uma sessão aguda de exercício aeróbio em mulheres hipertensas;
- Identificar preditores cardiovasculares e metabólicos da responsividade da PA ao treinamento aeróbio no pré-treinamento, bem como discriminantes entre respondedores e não-respondedores da PA.

4. MÉTODOS

4.1 Amostra

A amostra do presente estudo foi composta por mulheres com pré-hipertensão ou hipertensão arterial essencial, possivelmente sem lesões de órgãos-alvo, e idade superior a 40 anos.

Como critérios iniciais de inclusão as voluntárias deveriam: 1) ser mulher; 2) fazer uso de medicamento anti-hipertensivos com droga e dose mantidos por, no mínimo, 4 meses; 3) ter hábito de vida não-ativo (frequência de atividade física menor que duas sessões por semana, além de não somar mais de 150 minutos de atividades físicas por semana); 4) não ter participado regularmente de nenhum programa de treinamento ao longo dos últimos 6 meses precedentes ao início da pesquisa; 5) estar na pós-menopausa (mínimo de 6 meses de interrupção do ciclo menstrual) e 6) ter disponibilidade para participar das sessões de treinamento nos dias e horários propostos.

Adicionalmente, como critérios de exclusão, as voluntárias da pesquisa não deveriam: 1) fazer uso de medicamentos que alterassem a modulação autonômica cardíaca (i.e. os betabloqueadores); 2) apresentar doenças cardiovasculares que não a hipertensão arterial; 3) apresentar problemas osteomioarticulares que contraindicassem a realização de exercícios físicos; 4) apresentar obesidade $\geq$ grau 2; 5) apresentar diabetes com complicações ou uso de insulina; 6) ser fumante; 7) apresentar isquemia ou arritmias durante o teste ergométrico máximo; 8) apresentar HA em estágio II (PAS = 160-179 mmHg e/ou PAD = 100-109 mmHg) ou III (PAS $\geq$ 180 mmHg e/ou PAD $\geq$ 110 mmHg) e fazer uso de reposição hormonal.

O recrutamento das voluntárias foi realizado a partir de divulgação feita no campus da Universidade Estadual de Campinas e Região, através da distribuição de cartazes e folhetos, além de anúncios na mídia eletrônica e escrita. Após anamnese inicial realizada por telefone, todas as voluntárias que se enquadraram nos critérios de inclusão e exclusão da pesquisa foram convidadas a comparecer a Faculdade de Educação Física da Universidade Estadual de Campinas para uma entrevista. Após serem informadas sobre os procedimentos experimentais, possíveis riscos, desconfortos e benefícios, as que desejaram participar do estudo assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Apêndice A), cujo protocolo foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa da

Faculdade de Ciências Médicas – UNICAMP e aprovado mediante o parecer nº 2.479.380 (ANEXO A).

Ao assinarem o TCLE, as voluntárias foram consideradas incluídas na pesquisa, sendo submetidas a triagem clínica para a confirmação dos critérios de inclusão e exclusão da pesquisa.

Mudança de dose e/ou tipo de anti-hipertensivo durante o estudo, falta de motivação ou disponibilidade para comparecer às sessões de treinamento com menos de 90% de presença nas sessões de treinamento e mais de duas sessões consecutivas perdidas foram considerados critérios de descontinuidade, além de outros riscos clínicos significativos (por exemplo, visita ao pronto-socorro).

4.2 Triagem Clínica

4.2.1 Anamnese

Todas as voluntárias participaram de uma entrevista onde responderam um questionário padrão com o objetivo de obter informações sobre suas características individuais (nome, idade, sexo, endereço, número para contato, estatura, massa corporal, prática de atividade física, a presença de doenças e/ou fator de risco conhecido, uso de medicamentos, antecedentes pessoais, antecedentes familiares e disponibilidade para participar da pesquisa) (Apêndice B).

4.2.2 Diagnóstico de hipertensão arterial

As voluntárias que compareceram a entrevista inicial também realizaram a aferição da pressão arterial. Para isso, elas foram orientadas previamente a não ingerir café, chá, bebida tipo cola, álcool ou qualquer outro estimulante da atividade nervosa central, além de não realizarem nenhum exercício físico no dia anterior e no dia da entrevista. O procedimento foi realizado de maneira padronizada sempre por uma mesma pessoa e no período da manhã, seguindo as normas das Diretriz Brasileiras de Hipertensão (BARROSO et al., 2021).

Inicialmente, as voluntárias realizaram um repouso durante 5 minutos em posição sentada. Em seguida, a PA foi aferida em ambos os membros superiores, utilizando o método auscultatório e considerando as fases I e V dos sons de Korotkoff

para a identificação da PAS e PAD, respectivamente. Foram realizadas 3 medidas de PA em cada braço, havendo um intervalo de 1 minuto entre as aferições. Para o diagnóstico da HA, foi calculada a média das medidas em cada braço, sendo considerada para análise a média obtida no braço de maior PA. Como previsto nos critérios da pesquisa, foram excluídos do estudo as voluntárias com HA em estágio II ($PAS = 160-179$ mmHg e/ou $PAD = 100-109$ mmHg) ou III ($PAS \geq 180$ mmHg e/ou $PAD \geq 110$ mmHg).

4.2.3 Avaliação da Função Cardiovascular

Para avaliação da saúde cardiovascular, todas as voluntárias realizaram um teste ergométrico, conduzidos por um médico do esporte.

As voluntárias foram orientadas a comparecer ao laboratório utilizando roupas apropriadas para a atividade física, fazer uma refeição leve duas horas antes do teste, não ingerir café, chá, bebidas tipo cola, álcool ou qualquer outro estimulante da atividade nervosa central, além de não realizar exercícios físicos nas 48 horas antecedentes, bem como no dia do teste. Além disso, as voluntárias foram orientadas a manter o uso da medicação anti-hipertensiva para a realização do teste.

O teste foi precedido por um período de repouso de 10 minutos em posição supina, seguido pela execução de um eletrocardiograma de repouso, com o registro simultâneo das 12 derivações padrão (D1, D2, D3, aVL, aVF, aVR, V1, V2, V3, V4, V5, V6). Ao final do período de repouso, a PA foi aferida pelo método auscultatório. Em seguida, o teste ergométrico máximo foi realizado em bicicleta ergométrica (Quinton modelo: Corival 400, Lode BV, Groningen, Holanda), aplicando-se o Protocolo de Balke. Durante o teste, a onda eletrocardiográfica foi continuamente monitorizada por um eletrocardiógrafo e a FC foi registrada ao final de cada 2 minutos, juntamente com a aferição da PA pelo método auscultatório. A interrupção do teste seguiu os critérios recomendados pelas III Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Teste Ergométrico (MENEGHELO et al., 2010). Ao final do teste, a carga foi reduzida, sendo iniciado um período de recuperação ativa com duração de 5 minutos, onde a FC e a PA eram avaliados a cada minuto. Em seguida, a voluntária era deslocada para uma poltrona, onde permanecia em repouso sentada até que a PA retornasse aos valores pré-teste.

A análise da condição cardíaca das voluntárias foi realizada por um médico do esporte com base na análise do traçado dos eletrocardiogramas de repouso e esforço. Foram excluídos, as voluntárias que apresentaram alterações eletrocardiográficas

sugestivas de alterações cardiovasculares (isquemias e arritmias), sendo estas, encaminhadas ao hospital das clínicas da UNICAMP para realização de exames clínicos mais específicos.

4.3 Procedimentos Experimentais

Todas as participantes foram avaliadas em período matutino, entre 7 e 12h, considerando-se as influências do ciclo circadiano. As sessões de avaliação e experimentos foram realizadas no Laboratório de Fisiologia do Exercício (FISEX) e Laboratório Integrado de Ensino, Pesquisa e Extensão (LABFEF), ambos da Faculdade de Educação Física da Unicamp, em ambiente com temperatura (21-24°C) e umidade relativa do ar (40-60%) controlado, para que não houvesse interferência dessas condições nos resultados dos testes. Todas as participantes foram instruídas a não ingerir bebidas alcóolicas e/ou estimulantes (chá, café e outros) na véspera e no dia dos experimentos, a permanecerem em jejum (exceto de água) nas 2 horas antecedentes as sessões, a dormir bem no dia anterior e a evitar exercícios físicos por 72h à realização do experimento. No dia da realização das sessões experimentais, as condições relacionadas ao estado de saúde das participantes foram verificadas anteriormente ao início da sessão, para evitar possíveis alterações.

4.4 Desenho Experimental

4.4.1 Etapa 1

A Figura 1 apresenta o desenho experimental da Etapa 1 do estudo. Inicialmente ao estudo e após a triagem clínica, as voluntárias foram alocadas aleatoriamente usando uma estratégia de randomização desigual com proporção de 3: 1 sujeitos entre o treinamento aeróbio contínuo (TAC) e o grupo controle (CON). Após, as voluntárias foram orientadas a realizar quatro visitas ao laboratório para avaliações pré-treinamento, estando estas distribuídas ao longo de uma semana e com intervalos entre 24 e 48 horas entre elas. Na primeira visita, foi realizada a avaliação de composição corporal, seguida da avaliação cardiorrespiratória máxima. Após 48 horas, as voluntárias retornaram ao laboratório para a realizar a avaliação hemodinâmica. Após 24 horas, a avaliação hemodinâmica foi realizada novamente, seguida da coleta de sangue. Por fim, após 24

horas, foi realizado o re-teste da avaliação cardiorrespiratória. Na semana seguinte, as voluntárias iniciaram o programa de treinamento com duração de 12 semanas e frequência semanal de 3x/semana. Na primeira sessão de exercício, as voluntárias realizaram um protocolo de exercício agudo (50 min a 60% da FC reserva (FCR)) seguido da Medida Ambulatorial de Pressão Arterial de 24h. Na 7ª semana de treinamento, a avaliação cardiorrespiratória foi realizada para ajuste da intensidade do TAC, sendo a sessão de treino substituída pelo teste máximo, de modo a não interromper o programa de treinamento. Ao final de 12 semanas de TAC, todas as voluntárias realizaram mais três visitas ao laboratório para avaliações pós-treinamento, estando estas distribuídas ao longo de uma semana e com intervalo entre 24 e 48 horas entre elas. Na primeira visita, foi realizado o teste cardiorrespiratório máximo. Após 48 horas, as participantes retornaram ao laboratório para realizar a avaliação hemodinâmica. Após 24 horas, a avaliação hemodinâmica foi realizada novamente, seguida da coleta de sangue. Ao final das avaliações, as voluntárias foram classificadas como respondedoras e não-respondedoras da pressão arterial, baseado no erro típico de medida calculado através da medida da PA avaliada pelo método auscultatório.

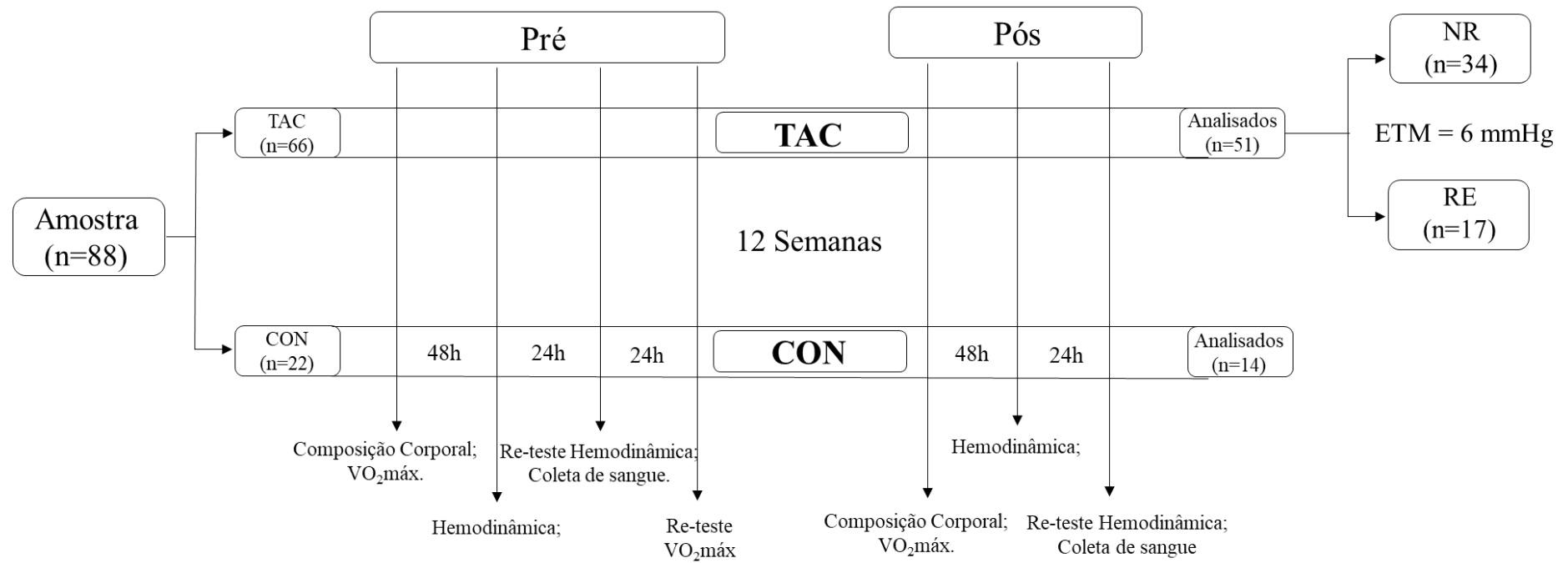


Figura 1. Desenho experimental do estudo – Etapa 1.

4.4.2 Etapa 2

A Figura 2 apresenta o desenho experimental da Etapa 2 do estudo. Após realizarem a Etapa 1, apenas as voluntárias consideradas não-respondedoras ao TAC continuaram o estudo, sendo realocadas de forma randomizada em três diferentes grupos de treinamento, todos com duração de 12 semanas: treinamento aeróbio contínuo 3x/semana (TAC 3), treinamento aeróbio 4x/semana (TAC 4) e treinamento aeróbio intervalado de alta intensidade 4x/semana (HIIT). Na 7ª semana de treinamento, a avaliação cardiorrespiratória foi realizada para ajuste da intensidade de treinamento, sendo a sessão de treino substituída pelo teste máximo, de modo a não interromper o programa de treinamento. Ao final de 12 semanas, todas as participantes realizaram mais três visitas ao laboratório para avaliações pós-treinamento, estando estas distribuídas ao longo de uma semana e com intervalo entre 24 e 48 horas entre elas. Na primeira visita, foi realizado o teste cardiorrespiratório máximo. Após 48 horas, as participantes retornaram ao laboratório para realizar a avaliação hemodinâmica. Após 24 horas, a avaliação hemodinâmica foi realizada novamente, seguida da coleta de sangue. Ao final das avaliações, as voluntárias foram novamente classificadas como respondedoras e não-respondedoras da PA, baseado no erro típico de medida calculado através da medida da PA avaliada pelo método auscultatório.

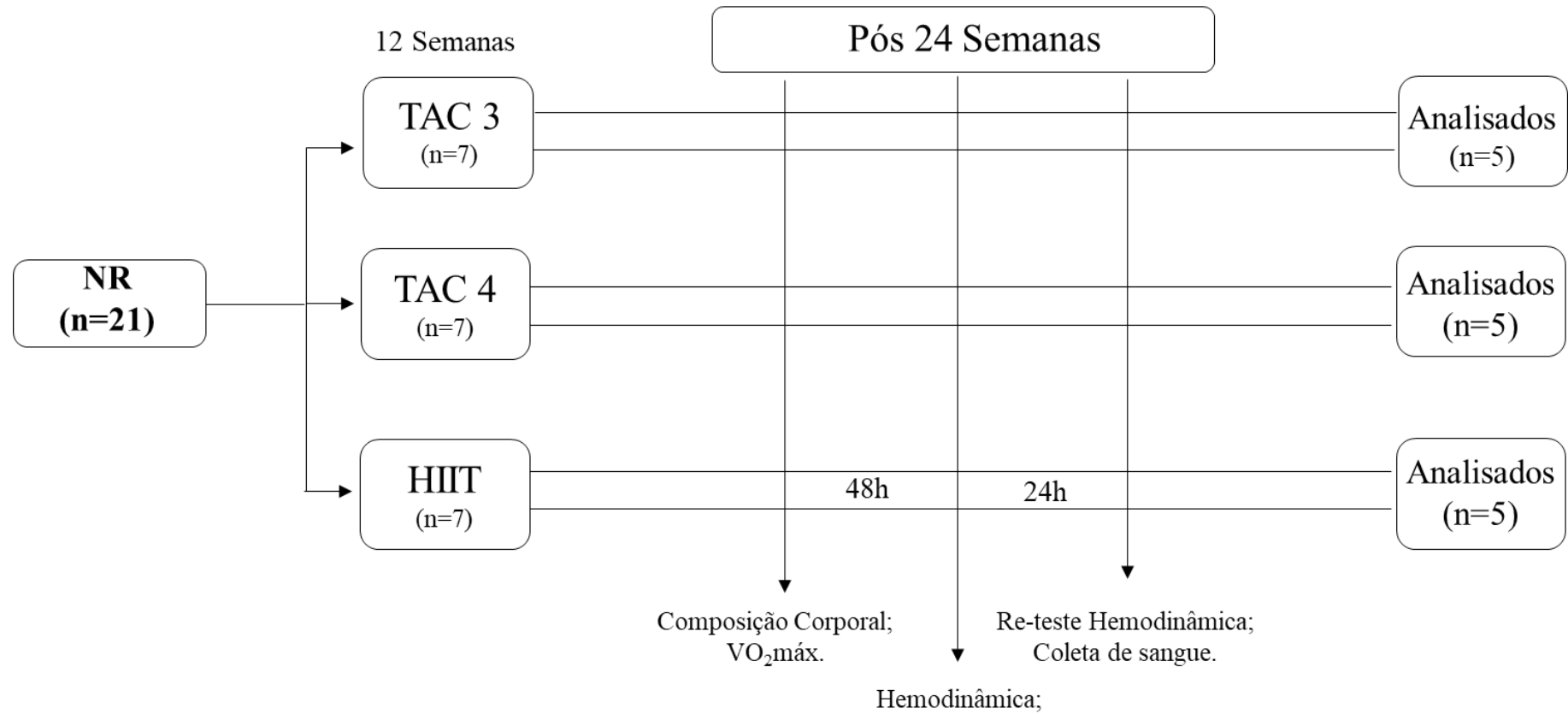


Figura 2. Desenho experimental do estudo – Etapa 2.

4.5 Programa de treinamento

4.5.1 Etapa 1

Inicialmente, as voluntárias foram divididas de forma randomizada, em dois diferentes grupos de intervenção com 12 semanas de duração:

- Grupo treinamento aeróbio contínuo (TAC): 50 minutos de exercício aeróbio contínuo realizado três vezes por semana (segunda-feira, quarta-feira e sexta-feira) em bicicleta ergométrica (U1x, Matrix, Brasil), com velocidade correspondente a aproximadamente 60% FCR obtidas através de teste ergoespirométrico. Ao final das primeiras 6 semanas foi realizado novo teste ergoespirométrico para o ajuste da intensidade, sendo a partir desse momento, as participantes passaram a realizar o treinamento a 70% FCR obtidas através de teste ergoespirométrico (PESCATELLO et al., 2004);
- Grupo Controle (CON): Ausência de treinamento físico. As voluntárias foram contadas através de ligação telefônica no pré e pós período de intervenção. Ao término do período controle, as voluntárias foram convidadas a realizar o programa de treinamento aeróbio proposto para o grupo TAC.

A intensidade de exercício foi customizada para cada participante baseada na FCR, a qual demonstra excelente correlação ($r = 0,99$) com o $\dot{V}O_2$ de reserva (SWAIN; LEUTHOLTZ, 1997), sendo efetiva para melhorar a aptidão cardiorrespiratória (GARBER et al., 2011; GORMELY et al., 2008) e ser de prática utilidade. Os valores de FCR foram calculados pela subtração dos valores em repouso dos respectivos valores máximos atingidos no teste incremental (LOUNANA et al., 2007; SWAIN; LEUTHOLTZ, 1997).

A quantidade total de trabalho e o volume total de exercício executado foram calculados entre os grupos. No primeiro período de treinamento físico, o trabalho médio realizado por sessão de exercício no TAC foi de 164 ± 47 kJ. O volume total de exercício foi calculado como [intensidade (% FCR) x duração (minutos/sessão) x frequência (sessões/semana) x (número de semanas) [29] e totalizou 1.170 unidades de exercício.

Todas as sessões de exercício foram supervisionadas para garantir que a FC alvo (monitorada pelo monitor de FC) e a cadência de ciclismo (60–70 rpm) fossem mantidas adequadamente. Os participantes foram solicitados a atingir sua FC alvo nos primeiros 5 minutos, e a potência do cicloergômetro foi ajustada manualmente em resposta à FC

submáxima durante as sessões de treinamento. Para minimizar possíveis alterações cardiovasculares devido à desidratação e aumento da temperatura central, os participantes foram incentivados a beber água, que foi oferecida *ad libitum* durante cada sessão de exercício. Em todas as sessões de treinamento a percepção subjetiva de esforço (BORG) foi mensurada a cada 5 min para acompanhamento contínuo das adaptações ao treinamento (BORG, 1970). Para garantir a completa execução do protocolo de treinamento, as voluntárias que faltassem à sessão de treinamento eram convocadas a repor essa sessão dentro do prazo de 7 dias. Somente as voluntárias que cumpriram com um mínimo 90% de aderência ao protocolo de treinamento dentro das 12 semanas estipuladas foram incluídas na análise final.

4.5.2 Etapa 2

Ao final das 12 semanas de TAC realizados na Etapa 1, apenas as voluntárias consideradas não-respondedoras foram convidadas a continuarem no estudo e participarem da Etapa 2. As voluntárias que aceitaram participar da Etapa 2 prosseguiram continuamente para mais 12 semanas de treinamento aeróbio, sendo alocadas de forma randomizada em três diferentes grupos:

- Treinamento aeróbio contínuo (TAC3): 50 minutos de exercício aeróbio contínuo realizado em bicicleta ergométrica (U1x, Matrix, Brasil), com velocidade correspondente a aproximadamente 70% FCR obtido no teste ergoespirométrico, realizado três vezes por semana. Ao final das primeiras 6 semanas foi realizado novo teste ergoespirométrico para o ajuste da intensidade, sendo a partir desse momento, as participantes passaram a realizar o treinamento a 75% FCR obtidas através de teste ergoespirométrico;
- Treinamento aeróbio contínuo (TAC4): 55 minutos de exercício aeróbio contínuo realizado em bicicleta ergométrica (U1x, Matrix, Brasil), com velocidade correspondente a aproximadamente 70% FCR obtido no teste ergoespirométrico, realizado quatro vezes por semana. Ao final das primeiras 6 semanas foi realizado uma teste ergoespirométrico para o ajuste da intensidade, sendo a partir desse momento, as participantes passaram a realizar o treinamento a 75% FCR obtidas através de teste ergoespirométrico;
- Treinamento aeróbio intervalado de alta intensidade (HIIT): 40 minutos de exercício aeróbio realizado em bicicleta ergométrica (U1x, Matrix, Brasil), sendo 5

minutos de aquecimento a 50% FCR, seguidos de estímulos de 4 minutos a 90% FCR intercalados com 3 minutos de estímulos a 50% FCR, repetido por cinco vezes consecutivas na mesma sessão de treinamento e realizado quatro vezes por semana. Ao final das primeiras 6 semanas foi realizado novo teste ergoespiométrico para o ajuste da intensidade, sendo que os participantes se exercitaram em intensidades alternadas, iniciando com 5 min de aquecimento a 60% FCR, seguidos por intervalos de 4 minutos a 90% HRR intercalados com 3 min a 60% FCR, realizados por cinco vezes consecutivas.

A intensidade de exercício foi customizada para cada participante baseada na FCR, a qual demonstra excelente correlação ($r = 0,99$) com o $\dot{V}O_2$ de reserva (SWAIN; LEUTHOLTZ, 1997) sendo efetiva para melhorar a aptidão cardiorrespiratória (GARBER et al., 2011; GORMLEY et al., 2008; SWAIN; LEUTHOLTZ, 1997) e ser de prática utilidade. Os valores de FCR foram calculados pela subtração dos valores em repouso dos respectivos valores máximos atingidos no teste incremental (LOUNANA et al., 2007; SWAIN; LEUTHOLTZ, 1997). Em todas as sessões de treinamento foram mensuradas a FC e a percepção subjetiva de esforço (BORG) a cada 5 min para acompanhamento contínuo das adaptações ao treinamento (BORG, 1970).

No segundo período de treinamento físico, o trabalho total realizado por sessão de exercício foi de 204 ± 74 kJ no TAC3, 228 ± 34 kJ no TAC4 e 145 ± 29 kJ no HIIT. O volume total de exercícios foi de 1.305 unidades em CAT3, 1.914 unidades em CAT4 e 996 unidades em HIIT.

Para garantir a completa execução do protocolo de treinamento, as voluntárias que faltassem à sessão de treinamento eram convocadas a repor essa sessão dentro do prazo de 10 dias. Somente as voluntárias que cumpriram com um mínimo 90% de aderência ao protocolo de treinamento dentro das 12 semanas estipuladas foram incluídas na análise final.

4.6 Avaliações

4.6.1 Monitoramento dos Medicamentos

Os medicamentos e dosagens ingeridas pelas voluntárias foram registrados ao longo do período da pesquisa. Inicialmente aos experimentos, as voluntárias preencheram um questionário sobre tipo, marca, dosagens e horário de ingestão dos medicamentos de uso contínuo. Tal questionário foi atualizado a cada quatro semanas, de modo a controlar

tais informações e identificar o uso eventual de medicamentos nos períodos que antecederiam as avaliações cardiovasculares e as coletas de sangue (Apêndice C).

A Tabela 1 apresentam a relação de medicamentos utilizados pelas participantes do estudo. Após acompanhamento, o tipo, a marca, dosagens e horário dos mesmos foram mantidos ao longo do estudo.

Tabela 1. Medicação anti-hipertensiva utilizadas pelas participantes.

Medicamento	Respondedores (n=17)	Não-respondedores (n=34)	P-valor
BRA	13 (76.5%)	19 (55.9%)	0.152
ECA inibidores	1 (5.9%)	8 (23.5%)	0.119
Bloqueador canal Ca ⁺⁺	2 (11.7%)	5 (14.7%)	0.774
Diuréticos	10 (58.8%)	17 (50.0%)	0.552
Monoterapia	8 (47.0%)	20 (58.8%)	0.426
Politerapia	9 (52.9%)	14 (41.2%)	0.426

BRA - Bloqueador do receptor da angiotensina; ECA - enzima conversora de angiotensina.

4.6.2 Avaliação da Composição Corporal

A medida da massa corporal foi realizada por meio de uma balança digital (BOD POD; Cosmed, Chicago, IL, 155 USA), enquanto que a medida da estatura foi obtida por meio de um estadiômetro. Tais dados possibilitaram calcular o índice de massa corpórea (IMC), por meio da divisão da massa corporal pela estatura ao quadrado.

A composição corporal foi avaliada por meio de pletismografia de corpo inteiro (BOD POD®; Body Composition System; Life Measurement Instruments; Concord, CA). Através desta técnica, o volume corporal foi determinado pelo método de deslocamento de ar, que se utiliza da relação inversa entre pressão e volume, baseado na lei de Boyle, no qual em temperatura constante, a pressão absoluta e o volume de um gás são inversamente proporcionais (MCCRORY, 1995). A partir destes dados, a densidade corporal foi utilizada para estimar os percentuais de gordura e massa magra através da equação de Siri (SIRI, 1993).

4.6.3 Teste Ergoespirométrico

As participantes realizaram um teste em bicicleta ergométrica (Quinton modelo: Corival 400, Lode BV, Groningen, Holanda), onde as trocas gasosas foram coletadas continuamente, respiração a respiração, por meio de um sistema metabólico de análise de gases (CPX, Medical Graphics, St. Paul, Minnesota, USA). As voluntárias foram orientadas a manter o uso da medicação anti-hipertensiva para a realização do teste. O protocolo teve início com uma coleta de repouso com duração de 5 minutos, seguido de um aquecimento com carga de 25W durante 3 minutos, havendo acréscimos de 25W a cada 1 minuto até a exaustão do voluntário. Durante todo o teste as participantes foram orientadas a manter uma cadência de 60-70 rpm. Ao final do teste, houve um período de 3 minutos de recuperação sem carga. Os critérios para considerar o teste máximo foram a combinação de pelo menos três itens: a) Exaustão voluntária atingindo 17 na Escala de Borg, b) 90% da $FC_{\text{máx}}$ prevista ($FC_{\text{máx}} = 208 - 0,7 \times \text{idade}$) (TANAKA; MONAHAN; SEALS, 2001), c) Presença de um platô no consumo de oxigênio ($\dot{V}O_2$) ($\Delta\dot{V}O_2$ entre duas taxas de trabalho consecutivas de $<2.1 \text{ mL}\cdot\text{Kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$) e d) $RER >1.10$ (HOWLEY; BASSETT; WELCH, 1995). O maior valor médio de 30s de $\dot{V}O_2$ foi expresso como o consumo de oxigênio pico ($\dot{V}O_{2\text{pico}}$), uma vez que não foi observado um platô do $\dot{V}O_2$ durante o teste (DIDERIKSEN; MIKKELSEN, 2017).

4.6.4 Avaliação Hemodinâmica

A PA foi avaliada no braço esquerdo do indivíduo, utilizando o método auscultatório, com um esfigmomanômetro calibrado e definindo as fases I e V dos sons de Korotkoff para a identificação da PAS e PAD, respectivamente. Todas as medidas foram realizadas pelo mesmo avaliador em todas as sessões experimentais. A PA média (PAM) foi calculada seguindo a fórmula $PAM = [(PAS - PAD)/3 + PAD]$.

4.6.5 Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial

A monitorização ambulatorial da pressão arterial de 24 horas foi realizada através de um monitor oscilométrico automático (SpaceLabs, 90207, Whashington, USA) no braço não-dominante do indivíduo. O aparelho foi programado para fazer leituras a cada 15 minutos durante o dia (7h00 às 22h00) e a cada 30 min durante a noite (23h00 às 6h00), e uma nova medida foi obtida após 2 min quando a primeira não foi obtida com sucesso. Todas as medidas de PA de 24 horas foram feitas durante a semana (ou seja, de

segunda a sexta-feira) e iniciadas entre 8h e 11h. Durante o período com o monitor, as voluntárias foram orientadas a anotar as atividades realizadas e os horários que realizaram cada atividade. Todas foram orientadas a não ingerir bebida alcoólica, não realizar exercícios físicos e não dormir no período diurno. Apenas registros com mais de 85% de medidas de sucesso foram analisados. Para as análises, os dados foram calculados ao longo do tempo para fornecer as seguintes medidas: 24 h (todas as medidas), diurna (todas as medidas realizadas enquanto os indivíduos relataram estar acordados) e noturno (todas as medidas realizadas enquanto os indivíduos relataram estar dormindo).

4.6.6 Coletas e Avaliação Bioquímica

Entre 7:00-9:00 e após 12h de jejum noturno, amostras de sangue (10ml) foram obtidas da veia ante cubital e coletadas em tubos Vacutainer (Becton Dickinson Ltd, Oxford, UK) para soro ou plasma (contendo anticoagulante EDTA), sendo a coleta realizado por um profissional da área de enfermagem capacitado e especializado, respeitando todas as normas de biossegurança, dentro do Laboratório de Fisiologia do Exercício – Faculdade de Educação Física - UNICAMP. As coletas aconteceram no momento pré, ao final de 12 semanas (Etapa 1) e ao final de 24 semanas após o programa de treinamento físico (Etapa 2), com intervalo mínimo de 72h após a última sessão de treinamento. Todas as participantes foram orientadas a não consumir alimentos contendo cafeína e álcool 24h antes da coleta. Todas as amostras foram coletadas, processadas, divididas em alíquotas de soro ou plasma e armazenadas a -80°C para posterior análise bioquímica. As amostras de soro foram usadas para dosagem de triglicérides, colesterol total, lipoproteína de alta densidade (HDL) e lipoproteína de baixa intensidade (LDL). As amostras de plasma foram usadas para análise de glicemia.

4.6.7 Classificação respondedores (RE) e não respondedores (NR)

Para classificar os participantes como RE e NR com base na redução da PAS medida em repouso através do método auscultatório, o erro típico de medida (ETM) foi calculado, semelhante a estudos recentes (BONAFIGLIA et al., 2016), usando a seguinte equação: $ETM = DP_{dif} / \sqrt{2}$, onde DP_{dif} é desvio padrão dos diferentes valores observadas entre o teste e reteste realizados dentro de 24 horas no início do estudo. Os NR para PAS foram definidos como um indivíduo que não conseguiu demonstrar uma

diminuição maior do que uma vez o ETM a partir do zero (BOUCHARD et al., 2012; ROSS; DE LANNOY; STOTZ, 2015; SARZYNSKI; GHOSH; BOUCHARD, 2017).

4.7 Análise de dados

Artigo I - Para todas as variáveis, a distribuição normal dos dados foi verificada. Quando apropriado (valores de assimetria $>3,0$), foram aplicadas transformações logarítmicas ($\log_2$) para melhorar a distribuição normal. Todos os dados transformados foram apresentados em sua escala original para facilitar a interpretação. Para identificar diferenças entre grupos no basal e entre as magnitudes das mudanças desde a linha de base até a pós-intervenção, foram realizados testes t não pareados. Para avaliar as mudanças nas variáveis com as intervenções de exercício, usamos uma análise linear de modelo misto para medidas repetidas, onde grupo e tempo foram considerados fatores fixos e fatores aleatórios do sujeito. Quando foram detectadas interações significativas, foi aplicado o teste post hoc Sidak. O teste de correlação de Pearson foi usado para examinar as associações entre os valores basais da pressão arterial e as alterações na pressão arterial. Todos os dados foram apresentados como média $\pm$ DP. Todas as análises foram realizadas usando o software PASW Statistics 18.0 (SPSS, Chicago, IL).

Artigo II - Para todas as variáveis, a distribuição normal dos dados foi verificada. Quando apropriado (valores de assimetria $>3,0$), foram aplicadas transformações logarítmicas ($\log_2$) para melhorar a distribuição normal. Todos os dados transformados foram apresentados em sua escala original para facilitar a interpretação. Para identificar diferenças entre os dois grupos (CAT vs. CON) na linha de base e Δ (pós-treinamento menos pré-treinamento), foram realizados testes t não pareados. Para comparar as variáveis entre os três grupos (RE, NR e CON) na linha de base e Δ (pós-treinamento menos pré-treinamento) foi utilizada uma ANOVA de uma via seguida de ajuste de Sidak. Modelos para diagnóstico de respondedores da PA foram desenvolvidos a partir de análise de regressão logística binária com o método forward (Wald) para seleção de variáveis, assumindo o nível de responsividade [RE (1) ou NR (0)] como variável dependente. Idade, índice de massa corporal, gordura corporal, PA basal e PA 24h pós-exercício foram consideradas variáveis preditoras. A qualidade do ajuste do modelo foi confirmada pelo teste de Hosmer-Lemeshow. A acurácia do modelo preditivo foi analisada pela curva de características de operação do receptor (curva ROC), sendo calculada a área sob a curva (AUC), sensibilidade (SEN), especificidade (ESP) e odds

ratio (OR). Os valores de corte discriminantes entre os indivíduos RE e NR foram obtidos a partir das Análises do Índice de Youden. Os dados foram analisados por meio do software SPSS® Statistics 25.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA). A significância estatística foi definida como $P \leq 0,05$.

5. RESULTADOS

Apresentaremos a seguir os resultados dessa tese em formato de versão preliminar de artigos para publicação em revistas especializadas da área. Estes são intitulados:

- Artigo I: “Hypotensive effects of exercise training: are postmenopausal women with hypertension Non-responders or responders?”, submetido para publicação no periódico Journal of Hypertension, em análise desde Abril de 2022 (Anexo B).
- Artigo II: “Hemodynamic Predictors of Blood Pressure Responsiveness to Continuous Arobic Training in Hypertensive Women”, em preparação para ser submetido à publicação em revista especializada da área.

5.1 Artigo Original I

Hypotensive Effects of Exercise Training: Are Postmenopausal Women with Hypertension Non-Responders or Responders?

FERREIRA et al.

Running head: Blood pressure responsiveness

Funding: This research was funded by a grant from the National Council of Technological and Scientific Development (CNPq), the Coordination for the Improvement of Higher Level Personnel (Capes), the Capes/PRINT and FAEPEX-UNICAMP. The authors report no involvement in the research by the sponsor that could have influenced the outcome of this work.

Conflicts of interest: The authors certify that there is no conflict of interest.

ABSTRACT

Objective: We tested the hypothesis that increasing exercise dose or changing the exercise mode would augment hypotensive effects when traditional aerobic exercise training failed to produce it in postmenopausal women. **Methods:** Sixty-five postmenopausal women with essential hypertension were randomly allocated into the continuous aerobic training (CAT) and the non-exercising control (CON) groups. The CAT group cycled at moderate intensity 3 times a week for 12 weeks. Individuals who failed to decrease systolic blood pressure (BP) were classified as non-responders (n=34) and performed an additional 12 weeks of exercise training with either increasing the exercise dose or changing the exercise mode. The 3 follow-up groups were continuous aerobic training 3 times a week, continuous aerobic training 4 times a week, and high-intensity interval training. **Results:** After the first 12 weeks of exercise training, systolic BP decreased by 1.5 mmHg (NS) with a wide range of inter-individual responses (-23 to 23 mmHg). Sixty-seven percent of women who initially classified as non-responders participated in the second training period. Sixty percent of women who participated in continuous exercise training 3 or 4 times a week at greater exercise intensities reduced systolic BP. All (100%) the women who performed high-intensity interval training experienced significant reductions in systolic BP. **Conclusion:**, Traditional aerobic exercise was not sufficient to decrease BP significantly in the majority of postmenopausal women. However, those women who were not sensitive to recommended exercise may reduce BP if they were exposed to continuous aerobic exercise at higher intensities and/or volumes or a different mode of exercise.

Keywords: endurance training, high-intensity interval training, randomized exercise intervention

INTRODUCTION

Hypertension is one of the leading preventable risk factors for cardiovascular disease (CVD) and all-cause mortality worldwide (STANAWAY et al., 2018). Defined as systolic blood pressure (BP) ≥ 140 mmHg and/or diastolic BP ≥ 90 mmHg (UNGER et al., 2020), hypertension affects 30-45% of the global adult population, a total of approximately 1.38 billion people (MILLS; STEFANESCU; HE, 2020). The prevalence of hypertension increases markedly with age, especially in women than in men after the age of 50 (BENJAMIN et al., 2018), suggesting estrogen deficiency to be a contributing factor for the pathogenesis of postmenopausal hypertension (RECKELHOFF, 2001). Regular aerobic exercise is considered a key part of hypertension therapy (PESCATELLO et al., 2004). In a systematic review and meta-analysis, aerobic training decreases systolic BP in an average of 0.75 mmHg in normotensive, 4.3 mmHg in pre-hypertensive, and 8.3 mmHg in people with hypertension (CORNELISSEN; SMART, 2013). Accordingly, aerobic exercise is widely recommended as non-pharmacological antihypertensive therapy for individuals with hypertension (BARROSO et al., 2021; PESCATELLO et al., 2004; WHELTON et al., 2018; WILLIAMS et al., 2018b).

There is a growing body of evidence indicating substantial individual variations in BP changes induced by exercise training (HAGBERG; BROWN, 1995; LEIFER et al., 2016). In a review of 47 studies, up to 25% of hypertensives were non-responders to exercise training and did not demonstrate BP decreases after aerobic exercise training (HAGBERG; PARK; BROWN, 2000). Similarly, a wide heterogeneity in BP changes was noted after 20 weeks of aerobic exercise training, with some individuals showing reductions in 40 mmHg and others experiencing increases in 20 mmHg (BOUCHARD; RANKINEN, 2001). In these studies, subjects experiencing no changes or even adverse

responses to exercise are categorically classified as "non-responders" while other subjects demonstrating benefits the "responders" (HASKELL, 2001).

A number of factors can cause this wide variability of responses, such as initial or baseline BP, genetics, sex/gender, dietary and other lifestyle changes (HAGBERG; PARK; BROWN, 2000; HASKELL, 2001). The characteristics of the exercise training protocol can also directly influence BP reductions (PESCATELLO et al., 2019). Increasing exercise dose could be a means of eliminating the neuromuscular and cardiorespiratory non-responsiveness (CHURCHWARD-VENNE et al., 2015; MONTERO; LUNDBY, 2017; ROSS; DE LANNOY; STOTZ, 2015). In a study that evaluated the prevalence of non-responders for neuromuscular improvements, the intervention time was related to training responsiveness such that the longer the duration of the exercise program, the lower the prevalence of non-responders (CHURCHWARD-VENNE et al., 2015). Additionally, increasing the exercise intensity or the amount substantially decreased the cardiorespiratory fitness non-response (ROSS; DE LANNOY; STOTZ, 2015). Likewise, when 6 weeks of moderate to high-intensity aerobic training was performed in healthy adults, the prevalence of non-responders for cardiorespiratory fitness gradually decreased with the increase in exercise dose with no sign of non-response for those who trained higher weekly volumes (MONTERO; LUNDBY, 2017). These results in cardiorespiratory fitness suggest that training benefits can be achieved by most, if not all, as long as the exercise stimuli are appropriate and sufficient (TANAKA, 2018). However, no studies so far have sought to investigate whether the BP non-responsiveness to aerobic training is dose-dependent. It is unknown whether greater or different training stimuli would influence the BP response in adults with hypertension who were initially considered non-responders to exercise.

With this information as background, the present study aimed to evaluate the inter-individual variability of BP responses of postmenopausal women with essential hypertension who underwent 12 weeks of traditional aerobic exercise training. Subsequently, individuals identified as non-responders completed an additional 12 weeks of exercise training composed of different protocols. We hypothesized that despite a wide BP response to an initial training program, non-responders in BP would be dissipated after increasing the exercise dose or changing the exercise mode.

MATERIALS AND METHODS

Participants. The participants were recruited through advertising on the university campus, social media, TV, and visits to health centers and public town squares. The inclusion criteria were female sex, hypertensive, postmenopausal (≥ 6 consecutive months of non-surgical amenorrhea), and blood pressure lower than 160/100 mmHg while on antihypertensive medications. Exclusion criteria included the participation in a regular exercise program (30 min wk^{-1} at an energy expenditure of 6 METS or more in the last 6 months), smoking, presence of other cardiovascular disease besides hypertension, osteoarticular diseases that limit exercise, use of medications that directly affect the heart rate (i.e., β -blockers), class 2 or greater obesity (body mass index or BMI $\geq 35 \text{ kg/m}^2$), type 1 diabetes mellitus, and abnormal resting or exercise ECG. The discontinuity criteria were a change in dose and/or type of antihypertensive drugs, $<90\%$ of attendance at the exercise training sessions, >2 consecutive missed exercise sessions (ROSS et al., 2019), and other significant clinical risks (e.g., emergency room visit).

The experimental procedures and possible risks associated with the study were explained to all subjects, who provided written informed consent before participation.

The Ethics Committee of the University of Campinas, Brazil (no. 2.474.963) approved the study, which was also registered at the Brazilian Clinical Trials (<https://ensaiosclinicos.gov.br/rg/RBR-3xnqxs8>). The study was conducted according to the ethical standards established by the Helsinki Declaration.

Preliminary measurements. Participants underwent preliminary tests to assess their eligibility through the inclusion/exclusion criteria. Medical history was conducted through a detailed interview with a physician. Height and body weight were measured using a digital scale with a precision of 0.1 kg (Filizola S.A., Personal, Campo Grande, Brazil), and BMI was then calculated. Resting auscultatory BP was measured three times with 1 min of interval between them in a seated position using a calibrated sphygmomanometer (BIC AP0335 – Innova, Brazil), and the mean of the three measures was calculated. Standard 12-lead ECG was recorded at rest and during maximal exercise test with a Balke Protocol for the evaluation of cardiac abnormalities.

Experimental Design. The present study was a randomized controlled interventional trial designed to determine the effects of aerobic exercise training on BP responsiveness. In the first exercise training period, participants were randomly allocated using an unequal randomization strategy with 3:1 ratio of subjects into the continuous aerobic training (CAT) and non-exercising control (CON) groups. This 3:1 ratio strategy was used to ensure adequate sample sizes for the responder and non-responder analyses in the intervention group and subsequent allocations into the second phase of the study.

Exercise interventions in CAT occurred 3 times per week on alternate days (i.e., Mondays, Wednesdays, and Fridays) for 12 weeks and were supervised by an instructor in physical education and personal training. Participants in CON were advised to follow

their normal activities of daily living and not to engage in structured exercise training. After the intervention period, all participants were reevaluated, and only the participants considered “non-responders” to CAT remained in the study for additional 12 weeks of exercise training programs in the second intervention period.

At the baseline (0 week), 12th week, and 24th week of the study period, participants were instructed to come to the laboratory four times each for evaluations. A series of 4 visits were distributed over a week. On the first visit, body composition was assessed, followed by maximum graded exercise test. Forty-eight hours after the first visit, the participants returned to the laboratory to perform the hemodynamic evaluation, which was repeated 24 hours later in order to calculate the typical error of measurement. The averages of these values were used for later analyses. Finally, after 96 hours of the first graded exercise test, the re-test was conducted, with the highest oxygen consumption values recorded between the two tests and its respective time to exhaustion considered for analyses.

All measurements were performed in the morning between 7 am and 12 pm at an experimental room temperature of 22–24°C and 40–60% humidity. Participants were instructed to avoid alcohol, coffee, or other caffeinated beverages for 12 h, to remain fasted for 2 h preceding sessions, sleep well, and refrain from vigorous exercise for 72 h before evaluations. On the experimental day, participants were interviewed and examined to confirm the state of overall health, the use of antihypertensive medications, and the occurrence of a normal night sleep (BARROSO et al., 2021).

Body Composition. Participants were asked to drink only water and not to eat or exercise for 2 h prior to the body composition assessment. Height and body weight were recorded without shoes or outer garments using a stadiometer and digital scale (BOD

POD; Cosmed, Chicago, IL USA). Body density was assessed using the air displacement plethysmography (BOD POD Body Composition Tracking System; Cosmed, Chicago, IL USA) calibrated according to the manufacturer guidelines. Body density was converted to body fat percentage using the Siri equation (SIRI, 1993).

Graded exercise test. The cardiorespiratory exercise test and retest were carried out on a cycle ergometer (Corival CPET, Lode BV, Groningen, Netherlands) with the gas exchange data collected continuously by an automated breath-by-breath metabolic cart (CPX Medical Graphics, St. Paul, MN USA). The protocol consisted of 5 minutes of rest on the cycle ergometer, followed by a 3-minute warm-up at 25 W and workload increments of 25 W every minute until the volitional exhaustion (BUCHFUEHRER et al., 1983). After the end of the test, a 3-minute recovery period with no load was implemented. Participants were instructed to maintain a 60-70 rpm cadence throughout the test, and volitional exhaustion was defined as the inability to maintain a cadence of at least 60 rpm with the current workload despite verbal encouragement. Heart rate was measured during the whole test with a cardiac monitor (S810, Polar, Kepler, Finland), and maximal heart rate (HR_{max}) was obtained from the mean values in the final 10 s of the test. During the last 15 s of each exercise stage, rating of perceived exertion (RPE) was recorded with the Borg's original scale (BORG, 1970).

The validity of each maximal exercise test was determined based on the attendance of at least three out of the four following criteria: (a) maximum voluntary exhaustion defined by attaining a 17 on the Borg's scale, (b) 90% of the predicted HR_{max} ($HR_{max} = 208 - 0.7 \times \text{age}$) (TANAKA; MONAHAN; SEALS, 2001), (c) presence of an oxygen consumption ($\dot{V}O_2$) plateau ($\Delta \dot{V}O_2$ between two consecutive work rates of $<2.1 \text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$), and/or (d) a RER >1.10 (HOWLEY; BASSETT; WELCH, 1995). The

highest 30-s mean value of $\dot{V}O_2$ was expressed as the peak oxygen consumption ($\dot{V}O_{2\text{peak}}$) because a plateau in $\dot{V}O_2$ was invariably not observed during the test (DIDERIKSEN; MIKKELSEN, 2017).

Resting blood pressure. After 15 minutes of supine rest, blood pressure was assessed in the participant's left arm, using the auscultatory method, with a calibrated sphygmomanometer (BIC AP0335 – Innova, Brazil) and defining phases I and V of Korotkoff sounds for the identification of systolic and diastolic blood pressure (BP) (BARROSO et al., 2021). All measurements were performed by the same evaluator, who was blinded to the study group. The mean of the three BP measures was calculated and used for analyses. Mean arterial pressure was calculated using the formula [(systolic BP - diastolic BP) / 3 + diastolic BP].

Blood sampling. Blood samples (20 mL) were obtained from the antecubital vein and collected into Vacutainer® tubes (Becton Dickinson Ltd, Oxford, UK) for serum or plasma samples (containing anticoagulant EDTA) by a trained phlebotomist, in the morning (07:00–09:00 a.m.) and after a 12-h overnight fast. The collections took place before, at the end of 12 weeks (first intervention phase) and at the end of 24 weeks (second intervention phase) of the physical training program (Stage 2), with a minimum interval of 72 hours after the last training session. All samples were collected, processed, divided into serum or plasma aliquots, and stored at -80°C for subsequent analysis. Serum samples were used to measure triglycerides, total cholesterol, high-density lipoprotein (HDL) and low-intensity lipoprotein (LDL). Plasma samples were used for fasting glucose analysis.

Aerobic exercise training program. In the first intervention period, the CAT protocol consisted of 50 min of aerobic exercise on cycle ergometers was performed 3 times per week on alternate days (Mondays, Wednesdays, and Fridays) for 12 weeks. The intensity of exercise training was customized for each participant based on the heart rate reserve (HRR), calculated as the difference between resting and maximum heart rate (SWAIN; LEUTHOLTZ, 1997). Participants exercised at 60% HRR for 50 minutes in the first six weeks and 70% HRR for 50 minutes in the last six weeks (PESCATELLO et al., 2004). The participants in CON were advised to follow their normal activities of daily living and advised not to engage in structured exercise training.

In the second exercise training period, participants who were classified as non-responders were randomized according to their baseline BP in three different exercise training groups. The CAT3 protocol consisted of 50 min of aerobic exercise training on cycle ergometers 3 times per week on alternate days (Mondays, Wednesdays, and Fridays) for 12 weeks. Participants exercised at 70% HRR for 50 min in the first six weeks, and at 75% HRR for 50 min in the last six weeks. The CAT4 protocol consisted of 55 min of aerobic exercise on cycle ergometers 4 times per week (Mondays, Tuesdays, Thursdays, and Fridays) for 12 weeks. Participants exercised at 70% HRR for 55 min in the first six weeks, and at 75% HRR for 55 min in the last six weeks. The high-intensity interval training (HIIT) protocol consisted of 40 min of aerobic exercise on cycle ergometers 4 times per week (Mondays, Tuesday, Thursday, and Fridays) for 12 weeks. Participants exercised at alternating exercise intensities, beginning with 5 minutes of warm-up at 50% HRR, followed by 4-minute intervals at 90% HRR interspersed with 3 minutes at 50% HRR, performed for five consecutive times in the first 6 weeks. In the last 6 weeks, participants exercised at alternated intensities, beginning with 5 minutes of

warm-up at 60% HRR, followed by 4-min intervals at 90% HRR interspersed with 3 minutes at 60% HRR, performed for five consecutive times.

The total amount of work and the total volume of exercise executed per week were calculated among the groups. In the first exercise training period, the average work performed per exercise session in CAT was 164 ± 47 kJ. The total exercise volume was calculated as [intensity (% HRR) x duration (minutes/session) x frequency (sessions/week) x (number of weeks)] (GORMLEY et al., 2008) and amounted to 1,170 units of exercise. In the second exercise training period, the average work performed per exercise session 204 ± 74 kJ in CAT3, 228 ± 34 kJ in CAT4, and 145 ± 29 kJ in HIIT. The total exercise volumes were 1,305 units in CAT3, 1,914 units in CAT4, and 996 units in HIIT.

All exercise sessions were supervised to ensure that the target HR (monitored by the Polar heart rate monitor) and cycling cadence (60–70 rpm) were properly maintained. Participants were required to reach their target HR in the first 5 minutes, and the power output of the cycle ergometer was adjusted manually in response to submaximal HR during the training sessions. To minimize possible cardiovascular drift due to dehydration and increased core temperature, participants were encouraged to drink water, which was offered *ad libitum* during each exercise session while the room temperature was kept constant at 21–23°C throughout the training sessions.

Classification of Responders and Non-Responders. To classify the participants as responders and non-responders based on decreases in systolic BP, the typical error of measurement (TEM) between BP test-retest was calculated using the following equation: $SD_{diff} / \sqrt{2}$, where SD_{diff} is the standard deviation of the different scores observed between two tests performed within 24 hours at baseline as previously

described (HOPKINS, 2000). Non-responders were defined as individuals who failed to demonstrate a decrease greater than one time the TEM away from zero (BOUCHARD et al., 2012; ROSS; DE LANNOY; STOTZ, 2015; SARZYNSKI; GHOSH; BOUCHARD, 2017). This value corresponded to -6 mmHg in the present study.

Statistical Analyses

For all variables, the normal distribution of data was checked and verified. When appropriate (skewness values >3.0), logarithmic transformations ($\log^2$) were applied to improve normal distribution (CASTRO et al., 2019). All transformed data were presented in their original scale for ease of interpretation. To identify differences between groups at baseline and between magnitudes of changes from baseline to post intervention, unpaired *t*-tests were performed. To evaluate changes in variables with exercise interventions, we used a linear mixed-model analysis for repeated measures, where group and time were considered fixed factors and subject random factors. When significant interactions were detected, the Sidak *post hoc* test was applied. Pearson correlation test was used to examine associations between baseline blood pressure values and changes in blood pressure. The level of significance was set at $P<0.05$ for all comparisons. All data were presented as means $\pm$ SD. All analyses were conducted using the PASW Statistics software 18.0 (SPSS, Chicago, IL).

RESULTS

The first intervention phase

A total of 363 participants were recruited, and 102 signed the informed consent to participate and underwent the preliminary tests. Four participants did not fulfill the study criteria and an additional 11 dropped out during the initial evaluation. Therefore, 88 participants were randomized into the groups. During the interventions, 15 participants from CAT and 8 from CON dropped out due to personal reasons. At the end of the first intervention period, 65 participants (CAT=51 and CON=14) finished the study and had their data analyzed (Figure 1).

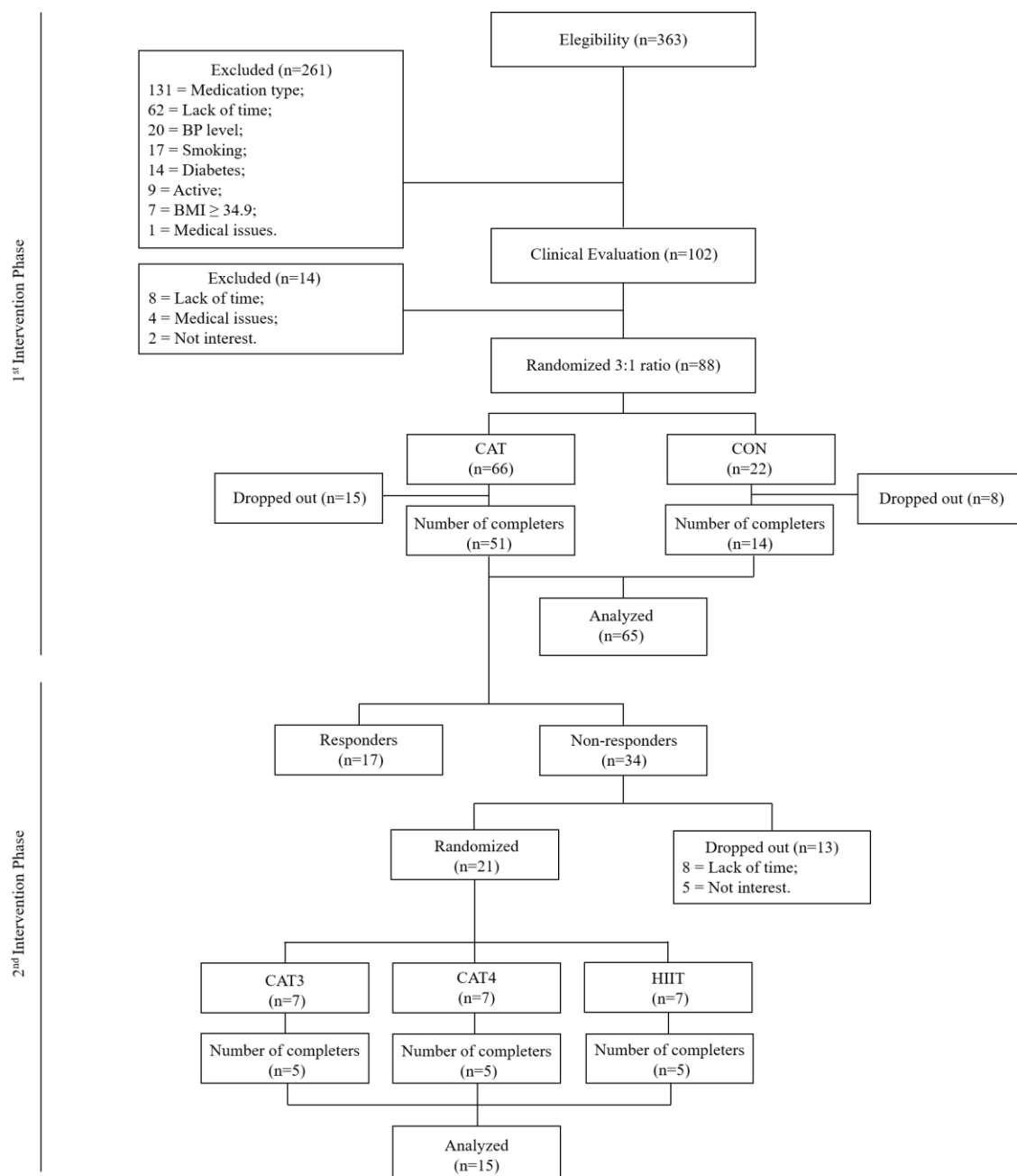


Figure 1. Participant flow-chart.

BP=blood pressure; BMI=body mass index; CAT=continuous aerobic training; CAT3=continuous aerobic exercise training conducted 3x/wk; CAT4= continuous aerobic exercise training conducted 4x/wk; HIIT=high-intensity interval training.

The average adherence to CAT was $98 \pm 3\%$. Pre (baseline) and post (12th week) physical and physiological characteristics are presented in Table 1. At baseline, the groups were comparable for age, anthropometry, metabolic, cardiorespiratory, and hemodynamic variables. There were no significant changes in body weight, BMI, and metabolic risk factors except for blood glucose concentration that was increased slightly in CON. Peak oxygen consumption increased significantly in CAT but decreased in CON. Blood pressure did not change significantly in either group although the average reduction was recorded as -1.5 mmHg. There was a wide range of systolic blood pressure changes, with some individuals reducing up to 23 mmHg, while others increasing in 23 mmHg (Figure 2). Adopting the value of -6 mmHg as the threshold to systolic BP response, 34 individuals were considered non-responders to the initial exercise training stimuli.

Table 1. Selected participant characteristics at baseline and after 12-week interventions.

	CAT (n=51)			CON (n=14)		
	Baseline	Post	Δ	Baseline	Post	Δ
General						
Age (y)	57.7 $\pm$ 6.4	-		60.3 $\pm$ 5.1	-	
Anthropometry						
Height (cm)	160 $\pm$ 7	-	-	161 $\pm$ 8	-	-
Body weight (kg)	77.8 $\pm$ 16.2	77.6 $\pm$ 16.1	-0.2 $\pm$ 1.7	80.1 $\pm$ 14.8	79.8 $\pm$ 15.2	-0.3 $\pm$ 1.4
BMI (kg·m ⁻²)	30.2 $\pm$ 5.6	30.2 $\pm$ 5.5	-0.1 $\pm$ 0.7	31.0 $\pm$ 4.6	30.9 $\pm$ 4.9	-0.1 $\pm$ 0.5
Fat mass (%)	42.3 $\pm$ 8.9	42.1 $\pm$ 7.6	-0.3 $\pm$ 4.5	45.8 $\pm$ 7.8	44.7 $\pm$ 8.5	-1.1 $\pm$ 1.8
Metabolic						
Fasting glucose (mg·dL ⁻¹)	99 $\pm$ 18	98 $\pm$ 19	-0.4 $\pm$ 7.0 [#]	98 $\pm$ 12	104 $\pm$ 12 [*]	5.4 $\pm$ 9.7
Total cholesterol (mg·dL ⁻¹)	197 $\pm$ 43	205 $\pm$ 37	8.0 $\pm$ 37.4	188 $\pm$ 34	189 $\pm$ 26	1.4 $\pm$ 18.3
LDL cholesterol (mg·dL ⁻¹)	118 $\pm$ 38	122 $\pm$ 36	3.6 $\pm$ 29.7	108 $\pm$ 26	112 $\pm$ 22	4.2 $\pm$ 15.0
HDL cholesterol (mg·dL ⁻¹)	56 $\pm$ 14	58 $\pm$ 13	1.3 $\pm$ 6.5	54 $\pm$ 21	53 $\pm$ 16	-1.2 $\pm$ 6.5
Triglycerides (mg·dL ⁻¹)	135 $\pm$ 56	144 $\pm$ 57	9.4 $\pm$ 47.7	141 $\pm$ 55	142 $\pm$ 54	0.8 $\pm$ 27.8
Cardiovascular						
$\dot{V}O_{2peak}$ (ml·kg ⁻¹ ·min ⁻¹)	18.4 $\pm$ 3.0	21.8 $\pm$ 3.5 ^{*#}	3.4 $\pm$ 2.0 [#]	17.2 $\pm$ 3.6	16.0 $\pm$ 3.6 [*]	-1.2 $\pm$ 1.2
$\dot{V}O_{2peak}$ (L·min ⁻¹)	1.39 $\pm$ 0.28	1.67 $\pm$ 0.30 ^{*#}	0.26 $\pm$ 0.14 [#]	1.33 $\pm$ 0.33	1.23 $\pm$ 0.32 [*]	-0.10 $\pm$ 0.93
PO _{peak} (W)	110 $\pm$ 23	136 $\pm$ 23 ^{*#}	26.5 $\pm$ 13.4 [#]	104 $\pm$ 19	97 $\pm$ 30	-6.8 $\pm$ 17.3
HR _{max} (beats·min ⁻¹)	151 $\pm$ 13	155 $\pm$ 13	3 $\pm$ 10	145 $\pm$ 23	146 $\pm$ 19	-2 $\pm$ 12
Hemodynamic						
Systolic BP (mmHg)	124.4 $\pm$ 13.0	123.0 $\pm$ 10.4	-1.5 $\pm$ 9.7	129.3 $\pm$ 13.3	129.9 $\pm$ 13.9	0.6 $\pm$ 7.6
Diastolic BP (mmHg)	81.5 $\pm$ 7.5	81.3 $\pm$ 7.1	-0.2 $\pm$ 7.7	82.8 $\pm$ 5.6	85.0 $\pm$ 9.3	2.3 $\pm$ 8.0
Mean BP (mmHg)	95.7 $\pm$ 8.6	95.2 $\pm$ 18.0	-0.5 $\pm$ 17.4	94.5 $\pm$ 13.5	103.5 $\pm$ 10.1	9.0 $\pm$ 14.6

Values are means $\pm$ SD. BMI=body mass index; LDL=low-density lipoprotein; HDL=high-density lipoprotein; $\dot{V}O_{2peak}$ = peak oxygen consumption; PO_{peak}=peak power output; HR_{max}=maximal heart rate; BP=blood pressure.

*P $\leq$ 0.05 vs. baseline; #P $\leq$ 0.05 vs. CON.

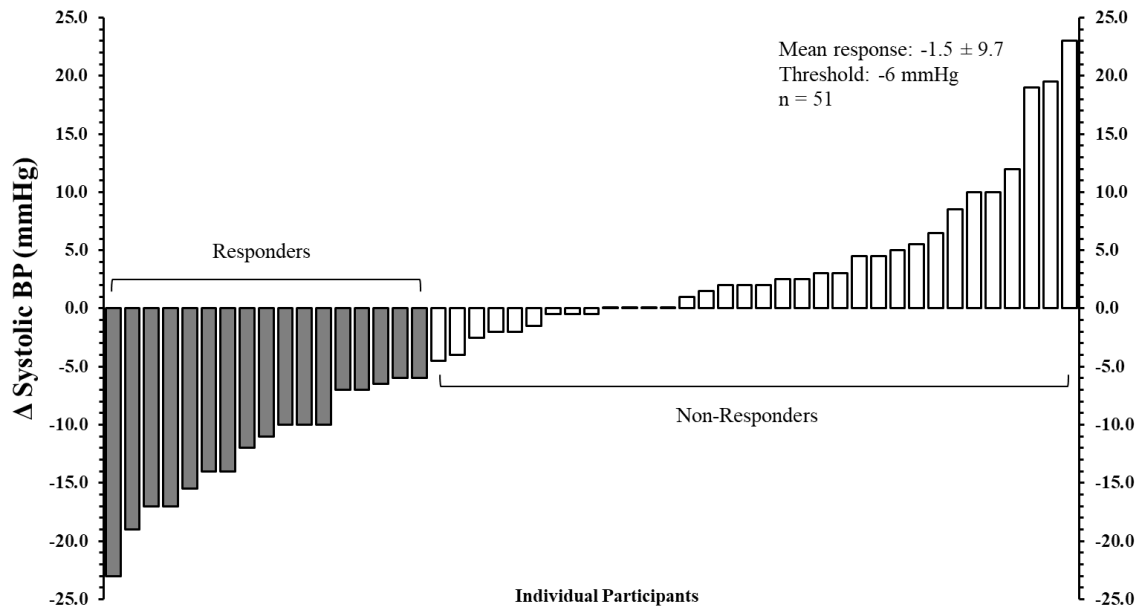


Figure 2. Individual differences in changes in systolic blood pressure (BP) after 12 weeks of continuous aerobic exercise training.

Stratified data when the participants in CAT were divided into the responders and the non-responders are presented in Table 2. At the baseline, no significant differences were observed for anthropometric, metabolic, and cardiorespiratory variables between the groups. Both systolic and mean BP values were greater in responders compared with non-responders ($P<0.05$). After the 12-week exercise intervention, anthropometric measures did not change significantly. Both groups improved $\dot{V}O_{2\text{peak}}$ and peak power output ($P=0.0001$ for both). As expected, the responders showed significant reductions in blood pressure, with significantly greater delta values compared with the non-responders ($P<0.05$). Systolic BP increased 3.8 mmHg in non-responders ($P=0.001$).

There were no significant correlations between baseline characteristics (body weight, BMI, body fat percentage, concentrations of fasting glucose, total cholesterol, LDL, HDL, triglycerides, peak oxygen consumption, peak power output, and maximal heart rate) and changes in systolic BP with CAT ($P>0.01$ for all). As shown in Figure 3, changes in systolic BP were significantly correlated with baseline systolic BP ($r=-0.61$; $P=0.0001$). A similar relation was also observed for diastolic BP ($r=-0.56$; $P=0.0001$).

Table 2. Selected participant characteristics in responders and non-responders classified based on the blood pressure responsiveness to the aerobic exercise training.

	Responders (n = 17)			Non-Responders (n = 34)		
	Baseline	Post	Δ	Baseline	Post	Δ
General						
Age (y)	57.8 $\pm$ 6.5	-		57.6 $\pm$ 6.5	-	
Anthropometry						
Height (cm)	159 $\pm$ 8	-	-	161 $\pm$ 6	-	-
Body weight (kg)	78.2 $\pm$ 14.2	77.9 $\pm$ 14.6	-0.4 $\pm$ 0.8	77.6 $\pm$ 17.3	77.5 $\pm$ 17.0	-0.1 $\pm$ 2.0
BMI (kg·m ⁻²)	30.9 $\pm$ 5.1	30.7 $\pm$ 5.3	-0.1 $\pm$ 0.3	29.9 $\pm$ 5.9	29.9 $\pm$ 5.7	0.0 $\pm$ 0.8
Fat mass (%)	43.6 $\pm$ 7.0	43.0 $\pm$ 7.6	-0.6 $\pm$ 3.1	41.7 $\pm$ 9.7	41.6 $\pm$ 7.7	-0.1 $\pm$ 5.1
Metabolic						
Fasting glucose (mg·dL ⁻¹)	105 $\pm$ 9	103 $\pm$ 11	-2.2 $\pm$ 8.2	96 $\pm$ 21	96 $\pm$ 21	0.6 $\pm$ 6.3
Total cholesterol (mg·dL ⁻¹)	194 $\pm$ 46	200 $\pm$ 36	6.6 $\pm$ 28.8	199 $\pm$ 41	207 $\pm$ 38	8.6 $\pm$ 41.4
LDL cholesterol (mg·dL ⁻¹)	113 $\pm$ 37	117 $\pm$ 34	3.9 $\pm$ 22.6	120 $\pm$ 39	124 $\pm$ 37	3.5 $\pm$ 33.0
HDL cholesterol (mg·dL ⁻¹)	55 $\pm$ 12	56 $\pm$ 11	0.6 $\pm$ 8.5	57 $\pm$ 16	59 $\pm$ 13	1.6 $\pm$ 5.4
Triglycerides (mg·dL ⁻¹)	143 $\pm$ 70	130 $\pm$ 50	-12.5 $\pm$ 56.0 [#]	131 $\pm$ 48	151 $\pm$ 60 [*]	20.3 $\pm$ 39.4
Cardiovascular						
$\dot{V}O_{2peak}$ (ml·kg ⁻¹ ·min ⁻¹)	17.7 $\pm$ 2.8	21.3 $\pm$ 3.0 [*]	3.7 $\pm$ 1.7	18.8 $\pm$ 3.2	22.0 $\pm$ 3.7 [*]	3.2 $\pm$ 2.2
$\dot{V}O_{2peak}$ (L·min ⁻¹)	1.36 $\pm$ 0.24	1.67 $\pm$ 0.26 [*]	0.26 $\pm$ 0.13	1.41 $\pm$ 0.30	1.66 $\pm$ 0.32 [*]	0.25 $\pm$ 0.15
PO _{peak} (W)	107 $\pm$ 21	134 $\pm$ 22 [*]	26.5 $\pm$ 13.9	111 $\pm$ 24	138 $\pm$ 24 [*]	26.5 $\pm$ 13.3
HR _{max} (beats min ⁻¹)	154 $\pm$ 13	159 $\pm$ 9	5 $\pm$ 10	149 $\pm$ 12	153 $\pm$ 14	2 $\pm$ 10
Hemodynamic						
Systolic BP (mmHg)	133.6 $\pm$ 13.0 [#]	121.5 $\pm$ 11.6 [*]	-12.1 $\pm$ 5.0 [#]	119.9 $\pm$ 10.4	123.7 $\pm$ 9.9 [*]	3.8 $\pm$ 6.6
Diastolic BP (mmHg)	84.2 $\pm$ 9.3	80.2 $\pm$ 8.1 [*]	-4.0 $\pm$ 8.6 [#]	80.1 $\pm$ 6.1	81.8 $\pm$ 6.6	1.7 $\pm$ 6.6
Mean BP (mmHg)	100.7 $\pm$ 9.6 [#]	94.0 $\pm$ 8.1 [*]	-5.5 $\pm$ 14.4 [#]	93.3 $\pm$ 6.9	95.8 $\pm$ 7.2	2.0 $\pm$ 18.4

Values are means $\pm$ SD. BMI=body mass index; LDL=low-density lipoprotein; HDL=high-density lipoprotein; $\dot{V}O_{2peak}$ =peak oxygen consumption; PO_{peak}=peak power output; HR_{max}=maximal heart rate; BP=blood pressure.

* $P \leq 0.05$ vs. baseline; # $P \leq 0.05$ vs. Non-Responders.

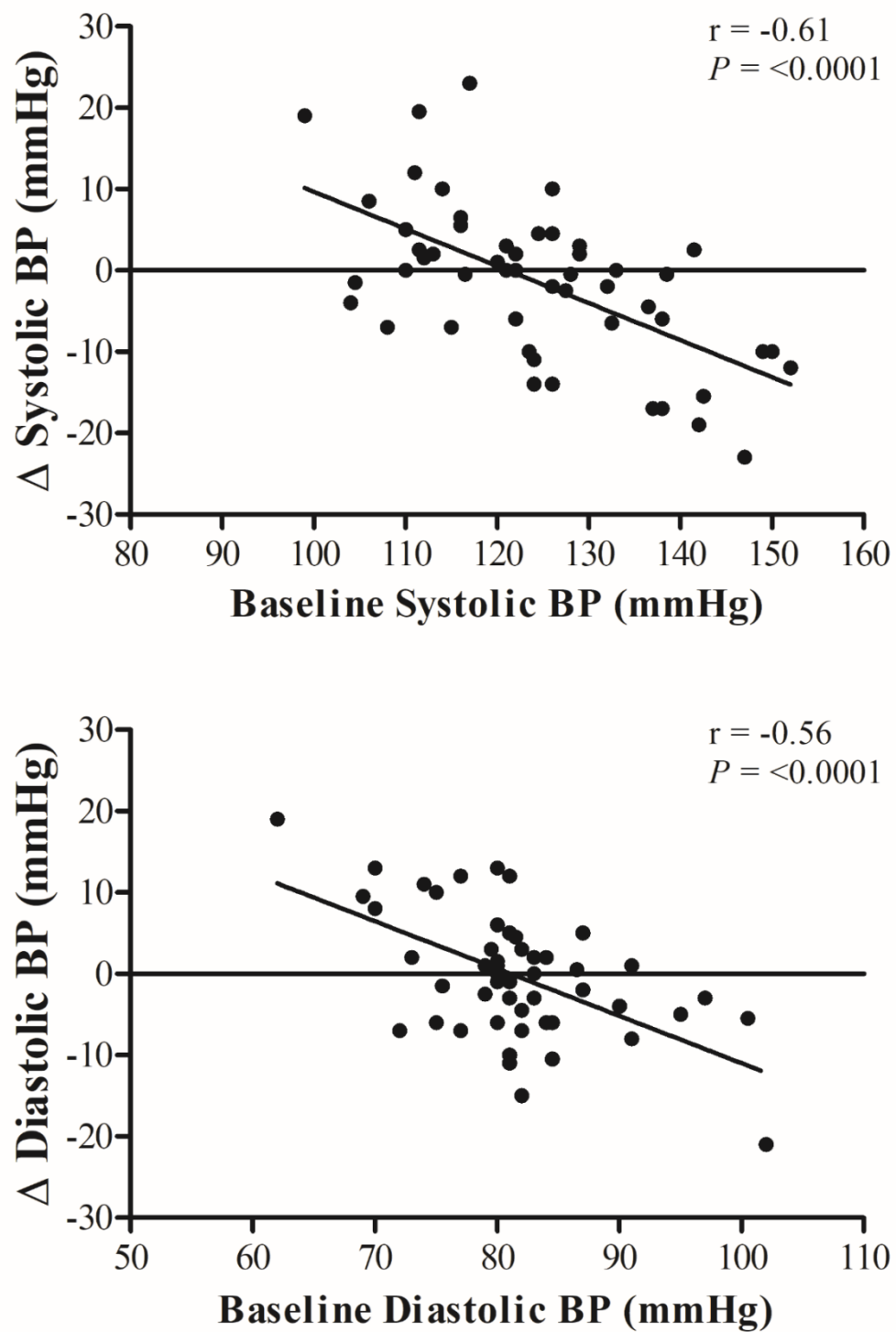


Figure 3. Associations between baseline (pre-intervention) blood pressure (BP) and changes in systolic and diastolic blood pressure after the aerobic exercise training.

The second intervention phase

A total of 35 non-responders to the first period of physical training were invited to follow-up training programs of an additional 12 weeks, and 21 agreed to continue in the study. Over 12 weeks, 2 participants dropped out in each group due to personal reasons. At the end of the second intervention period, 15 participants (CAT3=5; CAT4=5 and HIIT=5) finished the study and had their data analyzed (Figure 1). The Adherence to training was similar between CAT3, CAT4, and HIIT programs (97 ± 2 , 98 ± 3 , and $96\pm2\%$, $P=0.745$).

Overall, the prevalence of non-responders decreased significantly from 67% (in the first intervention phase) to 27% (in the second intervention phase) ($P=0.006$). Three individuals (60%) reduced BP beyond the TEM both in CAT3 and CAT4 (Figure 4). For HIIT, all 5 individuals (100%) reduced BP beyond the TEM.

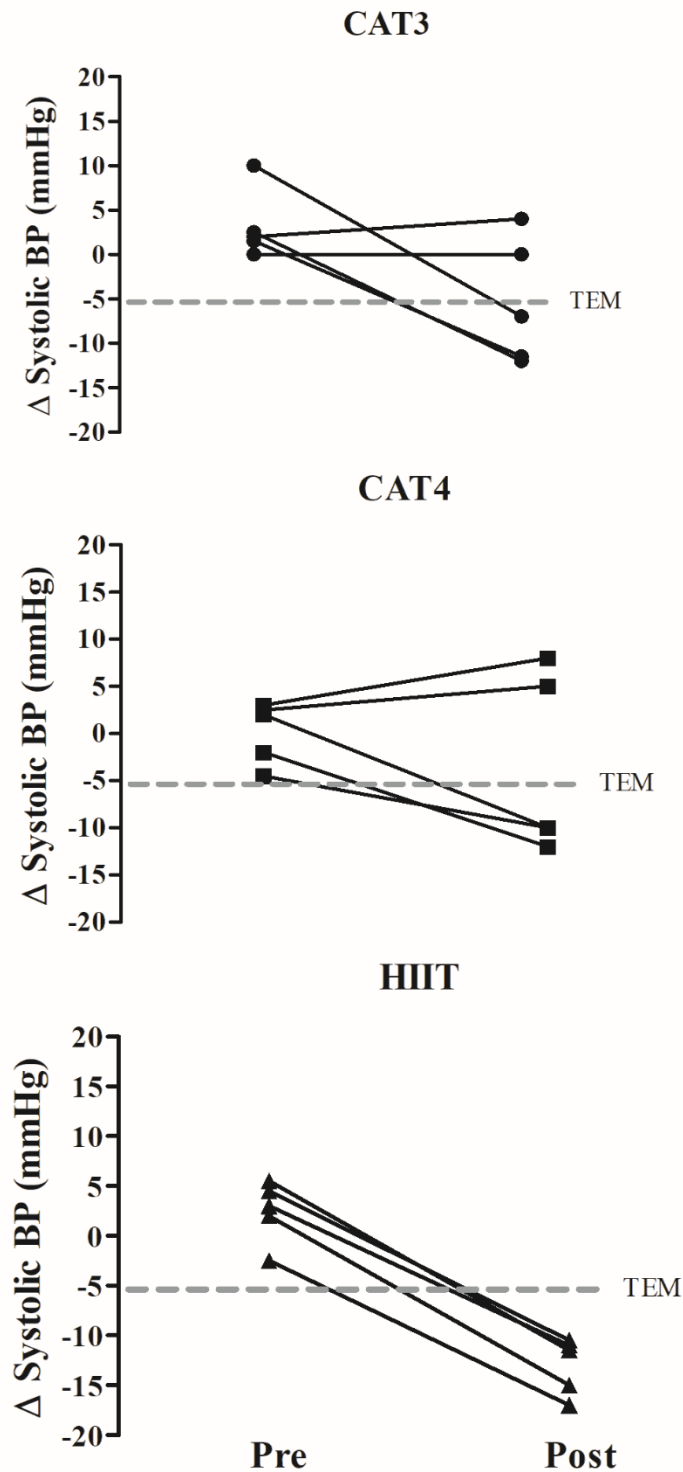


Figure 4. Changes in systolic blood pressure (BP) after the second exercise training interventions.

CAT3=continuous aerobic exercise training conducted 3x/week; CAT4, continuous aerobic exercise training conducted 4x/week; HIIT=high-intensity interval training; TEM=typical error of measurement.

DISCUSSION

In females, the postmenopausal period is associated with a substantial rise in blood pressure and cardiovascular risk (BARTON; MEYER, 2009). Regular aerobic training is widely recommended as a first-line intervention strategy for lowering blood pressure and preventing CVD (CORNELISSEN; SMART, 2013). In the present study, we constructed an aerobic training program typically recommended for postmenopausal women with hypertension (BARROSO et al., 2021; PESCATELLO et al., 2004; WHELTON et al., 2018; WILLIAMS et al., 2018b). Twelve weeks of traditional aerobic training was not particularly effective with an average reduction of 1.5 mmHg in systolic BP that was not statistically significant. A total of 67% of participants were classified as the non-responders following the first exercise training period. Additionally, a great inter-individual variability was noted in the responses in systolic BP to the aerobic exercise training. When these non-responders were placed in the additional exercise training programs involving a greater exercise intensity and volume or a different exercise mode in the second exercise training period, the proportion of the non-responders decreased substantially to 27% of participants. In the case of HIIT, the prevalence of non-responders was completely abolished. These results suggest that when the first-line approach for treating hypertension fails with traditional exercise, an alternative measure should be taken to increase exercise intensity or dose or change the mode of exercise.

Several studies have evaluated the effects of continuous aerobic training in individuals with essential hypertension. A classic meta-analysis that included 26 randomized clinical trials demonstrated that aerobic training decreases systolic BP by an average of -8 mmHg and diastolic BP by -5 mmHg (CORNELISSEN; SMART, 2013). However, the vast majority of published articles emphasize the main effects and group differences, paying little attention to individual differences (BOUCHARD; RANKINEN,

2001). Evidence for the wide variability in BP reductions in response to regular exercise has also been demonstrated (BOUCHARD; RANKINEN, 2001). Among the 753 participants in the HERITAGE (HEalth, RIsk factors, exercise Training And GENetics) family study, a mean reduction of 8.2 mmHg in systolic BP was observed with some individuals showing reductions in 40 mmHg and others increases in 20 mmHg (BOUCHARD; RANKINEN, 2001). In agreement with this, we observed a wide range of systolic BP changes following the traditional aerobic exercise training, with some participants reducing 23 mmHg and others increasing 23 mmHg.

Changes in BP were strongly correlated with their baseline values, so responders were more likely individuals who had higher systolic and diastolic BP values at baseline. The available literature corroborates our findings (LACOMBE et al., 2011; PESCATELLO et al., 2019). BP changes after exercise are largely dependent on baseline values, with greater reductions for people with hypertension, followed by prehypertension and normal BP (PESCATELLO; KULIKOWICH, 2001b). A meta-analysis showed that baseline BP values could predict as much as 74% of the systolic BP and 53% of the diastolic BP reductions (SARDELI et al., 2020). This phenomenon has been coined as the “law of initial baseline”, where individuals with higher values at the baseline would be the ones who would most likely benefit from the treatment (WILDER, 1957b).

Most professional guidelines and scientific statements recommend moderate-intensity aerobic exercise as the first-line antihypertensive therapy (BARROSO et al., 2021; PESCATELLO et al., 2004; WHELTON et al., 2018; WILLIAMS et al., 2018b). However, there are some evidence indicating that aerobic exercise may not be effective when it was applied to postmenopausal women with elevated blood pressure (SEALS et al., 2001). In contrast to the prevailing notion in the past (HAGBERG; PARK; BROWN, 2000), more contemporary literature indicates that exercise intensity may be an important

determinant of BP reduction, favoring more intense exercise training causing greater BP reductions (EICHER et al., 2010; MOLMEN-HANSEN et al., 2012). In the second intervention phase, greater exercise intensity applied to the non-responders substantially reduced the proportion of non-responders. HIIT was particularly effective as it abolished the non-responders. The present study is in agreement with previous studies indicating the benefits of HIIT for improvements in blood pressure and other cardiovascular risk factors (CAMPBELL et al., 2019; COSTA et al., 2018; MOLMEN-HANSEN et al., 2012). To the best of our knowledge, this is the first study to report that increasing the exercise intensity abolished BP non-response in previously sedentary adults. The mechanism underlying this reduction should be investigated in the future.

It is important to note that non-response in BP after a period of traditional aerobic training does not necessarily suggest non-responses to other cardiometabolic risk factors. For instance, CAT was very effective in inducing significant improvements in cardiorespiratory fitness in both BP responders and non-responders, being in accordance with other studies (GARBER et al., 2011; LAVIE et al., 2015). Higher cardiorespiratory fitness is associated with significant decreases in the risks of cardiovascular and clinical events in individuals with pre-existing diseases (FARDMAN et al., 2021; KODAMA, 2009). CAT was also able to prevent the increase in fasting glucose observed in the CON, which is in agreement with previous studies showing an improvement in insulin sensitivity after an aerobic exercise program (KIRWAN et al., 2000). These improvements reinforce the idea of “exercise is medicine” as it is accompanied by multiple effects that are clinically favorable in nature.

It is important to emphasize limitations in the present study. First, participants in this study were taking antihypertensive medications that could affect BP responses to exercise training. However, we monitored and recorded the type, brand, dosage, and

duration of medication use throughout the study in order to ensure the maintenance of their medications. Second, all participants were instructed to maintain their eating habits and their daily physical activity routines throughout the study. However, objective monitoring of these lifestyles was not performed. Third, the present study was not designed with the objective of understanding the independent contribution of the exercise prescription components on the BP response. As such, it is possible to tease out the individual contributions of frequency, intensity, and duration of exercise sessions.

In conclusion, the present study found that the traditional aerobic exercise program was not sufficient to significantly decrease BP in most postmenopausal women with essential hypertension. However, when the non-responders were placed in an additional exercise training programs by increasing the exercise intensity, significant BP reductions were achieved in the majority of the participants. These findings are consistent with the notion that individuals who are not responsive to the recommended aerobic exercise training may reduce BP if they were exposed to a higher exercise intensity/dose.

Acknowledgements

The authors thank the participants for their valuable contributions.

Supplementary Table 1. Participant's antihypertensive medication in the first exercise training period.

Medication	Responders (n=17)	Non-responders (n=34)	P-value
ARB	13 (76.5%)	19 (55.9%)	0.152
ACE inhibitors	1 (5.9%)	8 (23.5%)	0.119
Ca ⁺⁺ channel blocker	2 (11.7%)	5 (14.7%)	0.774
Diuretics	10 (58.8%)	17 (50.0%)	0.552
Monotherapy	8 (47.0%)	20 (58.8%)	0.426
Polytherapy	9 (52.9%)	14 (41.2%)	0.426

ARB - Angiotensin receptor blocker; ACE - angiotensin-converting enzyme.

REFERENCES

- ARNETT, D. K. et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. **Circulation**, v. 140, n. 11, 10 set. 2019.
- BALFOUR, P. C.; RODRIGUEZ, C. J.; FERDINAND, K. C. The Role of Hypertension in Race-Ethnic Disparities in Cardiovascular Disease. **Current Cardiovascular Risk Reports**, v. 9, n. 4, p. 18, 27 abr. 2015.
- BARROSO, W. K. S. et al. Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial – 2020. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 116, n. 3, p. 516–658, 3 mar. 2021.
- BARTON, M.; MEYER, M. R. Postmenopausal Hypertension. **Hypertension**, v. 54, n. 1, p. 11–18, jul. 2009.
- BECK, D. T. et al. Exercise training improves endothelial function in resistance arteries of young prehypertensives. **Journal of Human Hypertension**, v. 28, n. 5, p. 303–309, 31 maio 2014.
- BENJAMIN, E. J. et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2018 Update: A Report From the American Heart Association. **Circulation**, v. 137, n. 12, 20 mar. 2018.
- BONAFIGLIA, J. T. et al. Inter-Individual Variability in the Adaptive Responses to Endurance and Sprint Interval Training: A Randomized Crossover Study. **PLOS ONE**, v. 11, n. 12, p. e0167790, 9 dez. 2016.
- BORG, G. Perceived exertion as an indicator of somatic stress. **Scandinavian journal of rehabilitation medicine**, v. 2, n. 2, p. 92–8, 1970.
- BOUCHARD, C. et al. Adverse Metabolic Response to Regular Exercise: Is It a Rare or Common Occurrence? **PLoS ONE**, v. 7, n. 5, p. e37887, 30 maio 2012.
- BOUCHARD, C. ; SHEPARD, R. J. ; STEPHENS, T. **Physical activity, fitness, and health: International proceedings and consensus statement**. Champaign, IL: Human Kinetics Books, 1994.
- BOUCHARD, C.; RANKINEN, T. Individual differences in response to regular physical activity. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v. 33, n. Supplement, p. S446–S451, jun. 2001.
- BRANDÃO RONDON, M. et al. No Title. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 39, n. 4, p. 676–82, 2002a.
- BRANDÃO RONDON, M. U. P. et al. Postexercise blood pressure reduction in elderly hypertensive patients. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 39, n. 4, p. 676–682, fev. 2002b.
- BRIASOULIS, A.; AGARWAL, V.; MESSERLI, F. H. Alcohol Consumption and the Risk of Hypertension in Men and Women: A Systematic Review and Meta-Analysis. **The Journal of Clinical Hypertension**, v. 14, n. 11, p. 792–798, nov. 2012.
- BRUM, P. C. et al. adaptações agudas e crônicas do exercício físico no sistema cardiovascular. **Revista Paulista de Educação Física**, v. 18, p. 21–31, 2004.

BRUNEAU, M. L. et al. The blood pressure response to acute and chronic aerobic exercise: A meta-analysis of candidate gene association studies. **Journal of Science and Medicine in Sport**, v. 19, n. 5, p. 424–431, maio 2016.

BRUNSTRÖM, M.; CARLBERG, B. Association of Blood Pressure Lowering With Mortality and Cardiovascular Disease Across Blood Pressure Levels. **JAMA Internal Medicine**, v. 178, n. 1, p. 28, 1 jan. 2018.

BUCHFUEHRER, M. J. et al. Optimizing the exercise protocol for cardiopulmonary assessment. **Journal of Applied Physiology**, v. 55, n. 5, p. 1558–1564, 1 nov. 1983.

BURNET, K. et al. How fitting is F.I.T.T.? A perspective on a transition from the sole use of frequency, intensity, time, and type in exercise prescription. **Physiology & Behavior**, v. 199, p. 33–34, fev. 2019.

CAMPBELL, W. W. et al. High-Intensity Interval Training for Cardiometabolic Disease Prevention. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, v. 51, n. 6, p. 1220–1226, jun. 2019.

CAO, L. et al. The effectiveness of aerobic exercise for hypertensive population: A systematic review and meta-analysis. **The Journal of Clinical Hypertension**, v. 21, n. 7, p. 868–876, 6 jul. 2019.

CAREY, R. M. et al. Prevention and Control of Hypertension. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 72, n. 11, p. 1278–1293, set. 2018.

CARNEIRO, G. et al. Influência da distribuição da gordura corporal sobre a prevalência de hipertensão arterial e outros fatores de risco cardiovascular em indivíduos obesos. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 49, n. 3, p. 306–311, set. 2003.

CASTRO, A. et al. Association of skeletal muscle and serum metabolites with maximum power output gains in response to continuous endurance or high-intensity interval training programs: The TIMES study – A randomized controlled trial. **PLOS ONE**, v. 14, n. 2, p. e0212115, 11 fev. 2019.

CHOBANIAN, A. V. et al. Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. **Hypertension**, v. 42, n. 6, p. 1206–1252, dez. 2003.

CHOR, D. et al. Prevalence, Awareness, Treatment and Influence of Socioeconomic Variables on Control of High Blood Pressure: Results of the ELSA-Brasil Study. **PLOS ONE**, v. 10, n. 6, p. e0127382, 23 jun. 2015.

CHURCHWARD-VENNE, T. A. et al. There Are No Nonresponders to Resistance-Type Exercise Training in Older Men and Women. **Journal of the American Medical Directors Association**, v. 16, n. 5, p. 400–411, maio 2015.

COLLINS, R.; MACMAHON, S. Blood pressure, antihypertensive drug treatment and the risks of stroke and of coronary heart disease. **British Medical Bulletin**, v. 50, n. 2, p. 272–298, 1994.

CORNELISSEN, V. A.; BUYS, R.; SMART, N. A. Endurance exercise beneficially affects ambulatory blood pressure. **Journal of Hypertension**, v. 31, n. 4, p. 639–648, abr. 2013.

CORNELISSEN, V. A.; FAGARD, R. H. Effects of Endurance Training on Blood Pressure, Blood Pressure-Regulating Mechanisms, and Cardiovascular Risk Factors. **Hypertension**, v. 46, n. 4, p. 667–675, out. 2005.

CORNELISSEN, V. A.; SMART, N. A. Exercise Training for Blood Pressure: A Systematic Review and Meta-analysis. **Journal of the American Heart Association**, v. 2, n. 1, 23 jan. 2013.

COSTA, E. C. et al. Effects of High-Intensity Interval Training Versus Moderate-Intensity Continuous Training On Blood Pressure in Adults with Pre- to Established Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials. **Sports Medicine**, v. 48, n. 9, p. 2127–2142, 13 set. 2018.

DANKEL, S. J.; LOENNEKE, J. P. A Method to Stop Analyzing Random Error and Start Analyzing Differential Responders to Exercise. **Sports Medicine**, v. 50, n. 2, p. 231–238, 28 fev. 2020.

DASGUPTA, K. et al. The 2014 Canadian Hypertension Education Program Recommendations for Blood Pressure Measurement, Diagnosis, Assessment of Risk, Prevention, and Treatment of Hypertension. **Canadian Journal of Cardiology**, v. 30, n. 5, p. 485–501, maio 2014.

DE BRITO, L. C. et al. Recommendations in Post-exercise Hypotension: Concerns, Best Practices and Interpretation. **International Journal of Sports Medicine**, v. 40, n. 08, p. 487–497, 9 ago. 2019.

DIDERIKSEN, K.; MIKKELSEN, U. R. Reproducibility of incremental maximal cycle ergometer tests in healthy recreationally active subjects. **Clinical Physiology and Functional Imaging**, v. 37, n. 2, p. 173–182, mar. 2017.

DOLAN, E. et al. Superiority of Ambulatory Over Clinic Blood Pressure Measurement in Predicting Mortality. **Hypertension**, v. 46, n. 1, p. 156–161, jul. 2005.

DONNELLY, J. E. et al. Appropriate Physical Activity Intervention Strategies for Weight Loss and Prevention of Weight Regain for Adults. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, v. 41, n. 2, p. 459–471, fev. 2009.

EICHER, J. D. et al. The additive blood pressure lowering effects of exercise intensity on post-exercise hypotension. **American Heart Journal**, v. 160, n. 3, p. 513–520, set. 2010.

FÁCILA, L. et al. Twenty-four-hour ambulatory heart rate and organ damage in primary hypertension. **Blood Pressure**, v. 19, n. 2, p. 104–109, 14 jan. 2010.

FAGARD, R. H. Physical activity, physical fitness and the incidence of hypertension. **Journal of Hypertension**, v. 23, n. 2, p. 265–267, fev. 2005.

FAGARD, R. H. Exercise Therapy in Hypertensive Cardiovascular Disease. **Progress in Cardiovascular Diseases**, v. 53, n. 6, p. 404–411, maio 2011.

FAGARD, R. H.; VAN DEN BROEKE, C.; DE CORT, P. Prognostic significance of blood pressure measured in the office, at home and during ambulatory monitoring in older patients in general practice. **Journal of Human Hypertension**, v. 19, n. 10, p. 801–807, 1 out. 2005.

FARDMAN, A. et al. Cardiorespiratory Fitness Is an Independent Predictor of Cardiovascular Morbidity and Mortality and Improves Accuracy of Prediction Models. **Canadian Journal of Cardiology**, v. 37, n. 2, p. 241–250, fev. 2021.

FUCHS, F. D. et al. Alcohol Consumption and the Incidence of Hypertension. **Hypertension**, v. 37, n. 5, p. 1242–1250, maio 2001.

GARBER, C. E. et al. Quantity and Quality of Exercise for Developing and Maintaining Cardiorespiratory, Musculoskeletal, and Neuromotor Fitness in Apparently Healthy Adults. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, v. 43, n. 7, p. 1334–1359, jul. 2011.

GIBALA, M. J. et al. Physiological adaptations to low-volume, high-intensity interval training in health and disease. **The Journal of Physiology**, v. 590, n. 5, p. 1077–1084, 1 mar. 2012.

GORMELY, S. E. et al. Effect of Intensity of Aerobic Training on VO₂max. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, v. 40, n. 7, p. 1336–1343, jul. 2008.

GORMLEY, S. E. et al. Effect of Intensity of Aerobic Training on V'O₂max. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, v. 40, n. 7, p. 1336–1343, jul. 2008.

GOTO, C. et al. Effect of Different Intensities of Exercise on Endothelium-Dependent Vasodilation in Humans. **Circulation**, v. 108, n. 5, p. 530–535, 5 ago. 2003.

GUTHOLD, R. et al. Worldwide trends in insufficient physical activity from 2001 to 2016: a pooled analysis of 358 population-based surveys with 1·9 million participants. **The Lancet Global Health**, v. 6, n. 10, p. e1077–e1086, out. 2018.

HAGBERG, J. M.; BROWN, M. D. Does exercise training play a role in the treatment of essential hypertension? **Journal of cardiovascular risk**, v. 2, n. 4, p. 296–302, ago. 1995.

HAGBERG, J. M.; MONTAIN, S. J.; MARTIN, W. H. Blood pressure and hemodynamic responses after exercise in older hypertensives. **Journal of Applied Physiology**, v. 63, n. 1, p. 270–276, 1 jul. 1987.

HAGBERG, J. M.; PARK, J.-J.; BROWN, M. D. The Role of Exercise Training in the Treatment of Hypertension. **Sports Medicine**, v. 30, n. 3, p. 193–206, 2000.

HANSEN, T. W. et al. Ambulatory Blood Pressure and Mortality. **Hypertension**, v. 45, n. 4, p. 499–504, abr. 2005.

HART, E. C.; CHARKOUDIAN, N. Sympathetic Neural Mechanisms in Human Blood Pressure Regulation. **Current Hypertension Reports**, v. 13, n. 3, p. 237–243, 5 jun. 2011.

HASKELL, W. I. What to look for in assessing responsiveness to exercise in a health context. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v. 33, n. Supplement, p. S454–S458, jun. 2001.

HE, F. J.; MACGREGOR, G. A. Reducing Population Salt Intake Worldwide: From Evidence to Implementation. **Progress in Cardiovascular Diseases**, v. 52, n. 5, p. 363–382, mar. 2010.

HECKSTEDEN, A.; GRÜTTERS, T.; MEYER, T. Association Between Postexercise

Hypotension and Long-term Training-Induced Blood Pressure Reduction. **Clinical Journal of Sport Medicine**, v. 23, n. 1, p. 58–63, jan. 2013.

HEGDE, S. M.; SOLOMON, S. D. Influence of Physical Activity on Hypertension and Cardiac Structure and Function. **Current Hypertension Reports**, v. 17, n. 10, p. 77, 16 out. 2015.

HEYDARI, M.; BOUTCHER, Y. N.; BOUTCHER, S. H. High-intensity intermittent exercise and cardiovascular and autonomic function. **Clinical Autonomic Research**, v. 23, n. 1, p. 57–65, fev. 2013.

HIGASHI, Y. et al. Daily Aerobic Exercise Improves Reactive Hyperemia in Patients With Essential Hypertension. **Hypertension**, v. 33, n. 1, p. 591–597, jan. 1999.

HOPKINS, W. G. Measures of Reliability in Sports Medicine and Science. **Sports Medicine**, v. 30, n. 1, p. 1–15, 2000.

HOWLEY, E. T.; BASSETT, D. R.; WELCH, H. G. Criteria for maximal oxygen uptake: review and commentary. **Medicine and science in sports and exercise**, v. 27, n. 9, p. 1292–301, set. 1995.

HUANG, C. et al. The effects of aerobic endurance exercise on pulse wave velocity and intima media thickness in adults: A systematic review and meta-analysis. **Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports**, v. 26, n. 5, p. 478–487, maio 2016.

HUANG, Q.-F. et al. Ambulatory Blood Pressure Monitoring to Diagnose and Manage Hypertension. **Hypertension**, v. 77, n. 2, p. 254–264, fev. 2021.

IELLAMO, F. et al. Prolonged Post-Exercise Hypotension: Effects of Different Exercise Modalities and Training Statuses in Elderly Patients with Hypertension. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 18, n. 6, p. 3229, 20 mar. 2021.

ISHIKAWA-TAKATA, K. How much exercise is required to reduce blood pressure in essential hypertensives: a dose–response study. **American Journal of Hypertension**, v. 16, n. 8, p. 629–633, ago. 2003.

JAMES, P. A. et al. 2014 Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults. **JAMA**, v. 311, n. 5, p. 507, 5 fev. 2014.

JAYEDI, A. et al. Body mass index, abdominal adiposity, weight gain and risk of developing hypertension: a systematic review and dose-response meta-analysis of more than 2.3 million participants. **Obesity Reviews**, v. 19, n. 5, p. 654–667, maio 2018.

JENNINGS, G. et al. The effects of changes in physical activity on major cardiovascular risk factors, hemodynamics, sympathetic function, and glucose utilization in man: a controlled study of four levels of activity. **Circulation**, v. 73, n. 1, p. 30–40, 1986.

JOHNSON, B. T. et al. Methodological quality of meta-analyses on the blood pressure response to exercise. **Journal of Hypertension**, v. 32, n. 4, p. 706–723, abr. 2014.

KAINULAILEN, H. Run more, perform better--old truth revisited. **Journal of Applied Physiology**, v. 106, n. 5, p. 1477–8, 2009.

- KARAVIRTA, L. et al. Individual Responses to Combined Endurance and Strength Training in Older Adults. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, v. 43, n. 3, p. 484–490, mar. 2011.
- KARIO, K. et al. Nighttime Blood Pressure Phenotype and Cardiovascular Prognosis. **Circulation**, v. 142, n. 19, p. 1810–1820, 10 nov. 2020.
- KELLEY, G. A.; KELLEY, K. A.; VU TRAN, Z. Aerobic Exercise and Resting Blood Pressure: A Meta-Analytic Review of Randomized, Controlled Trials. **Preventive Cardiology**, v. 4, n. 2, p. 73–80, abr. 2001.
- KENNEY, M. J.; SEALS, D. R. Postexercise hypotension. Key features, mechanisms, and clinical significance. **Hypertension**, v. 22, n. 5, p. 653–664, nov. 1993.
- KIKUYA, M. et al. Ambulatory Blood Pressure and 10-Year Risk of Cardiovascular and Noncardiovascular Mortality. **Hypertension**, v. 45, n. 2, p. 240–245, fev. 2005.
- KIRWAN, J. P. et al. Regular exercise enhances insulin activation of IRS-1-associated PI3-kinase in human skeletal muscle. **Journal of Applied Physiology**, v. 88, n. 2, p. 797–803, 1 fev. 2000.
- KODAMA, S. Cardiorespiratory Fitness as a Quantitative Predictor of All-Cause Mortality and Cardiovascular Events in Healthy Men and Women. **JAMA**, v. 301, n. 19, p. 2024, 20 maio 2009.
- KRAUL, J. .; CHRASTEK, J.; ADAMIROVA, J. **The hypotensive effect of physical activity. Prevention of Ischemic Heart Disease: Principles and Practice**. Springfield, IL: Charles C Thomas, 1966.
- KRIEGER, E. M. .; MICHELINI, L. . Dados básicos sobre a manutenção da pressão arterial. **Revista de Cardiologia do Estado de São Paulo**, v. 2, n. 4, p. 9–17, 1992.
- LA ROVERE, M. T.; PINNA, G. D.; RACZAK, G. Baroreflex Sensitivity: Measurement and Clinical Implications. **Annals of Noninvasive Electrocardiology**, v. 13, n. 2, p. 191–207, abr. 2008.
- LACOMBE, S. P. et al. Interval and continuous exercise elicit equivalent postexercise hypotension in prehypertensive men, despite differences in regulation. **Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism**, v. 36, n. 6, p. 881–891, dez. 2011.
- LAMINA, S. Effects of Continuous and Interval Training Programs in the Management of Hypertension: A Randomized Controlled Trial. **The Journal of Clinical Hypertension**, v. 12, n. 11, p. 841–849, nov. 2010.
- LATERZA, M. C. et al. Exercise Training Restores Baroreflex Sensitivity in Never-Treated Hypertensive Patients. **Hypertension**, v. 49, n. 6, p. 1298–1306, jun. 2007.
- LAVIE, C. J. et al. Exercise and the Cardiovascular System. **Circulation Research**, v. 117, n. 2, p. 207–219, 3 jul. 2015.
- LAW, M. R.; MORRIS, J. K.; WALD, N. J. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. **BMJ**, v. 338, n. may19 1, p. b1665–b1665, 19 maio 2009.

LEIFER, E. S. et al. Adverse Cardiovascular Response to Aerobic Exercise Training. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, v. 48, n. 1, p. 20–25, jan. 2016.

LEWINGTON, S. et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. **The Lancet**, v. 360, n. 9349, p. 1903–1913, dez. 2002.

LIMA, S. G. DE; HATAGIMA, A.; SILVA, N. L. C. L. DA. Sistema renina-angiotensina: é possível identificar genes de suscetibilidade à hipertensão? **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 89, n. 6, dez. 2007.

LIU, S. et al. Blood Pressure Responses to Acute and Chronic Exercise Are Related in Prehypertension. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, v. 44, n. 9, p. 1644–1652, set. 2012a.

LIU, S. et al. Blood Pressure Responses to Acute and Chronic Exercise Are Related in Prehypertension. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, v. 44, n. 9, p. 1644–1652, set. 2012b.

LIU, X. et al. Dose–Response Association Between Physical Activity and Incident Hypertension. **Hypertension**, v. 69, n. 5, p. 813–820, maio 2017.

LOUNANA, J. et al. Relationship between %HRmax, %HR Reserve, %V̇O₂max, and %V̇O₂ Reserve in Elite Cyclists. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, v. 39, n. 2, p. 350–357, fev. 2007.

MACDONALD, J. et al. Post exercise hypotension is sustained during subsequent bouts of mild exercise and simulated activities of daily living. **Journal of Human Hypertension**, v. 15, n. 8, p. 567–571, 1 ago. 2001.

MAEDA, S. et al. Effects of exercise training of 8 weeks and detraining on plasma levels of endothelium-derived factors, endothelin-1 and nitric oxide, in healthy young humans. **Life Sciences**, v. 69, n. 9, p. 1005–1016, jul. 2001.

MANCIA, G.; GRASSI, G. The Autonomic Nervous System and Hypertension. **Circulation Research**, v. 114, n. 11, p. 1804–1814, 23 maio 2014.

MCCRORY, M. Evaluation of a new air displacement plethysmograph for measuring human body composition. **Medicine Science and Sports Exercise**, v. 27, n. 12, p. 1686–91, 1995.

MENEGHELO, R. et al. III Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre teste ergométrico. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 95, n. 5, p. 1–26, 2010.

MENTE, A. et al. Urinary sodium excretion, blood pressure, cardiovascular disease, and mortality: a community-level prospective epidemiological cohort study. **The Lancet**, v. 392, n. 10146, p. 496–506, ago. 2018.

MESSERLI, F. H.; BANGALORE, S.; SCHMIEDER, R. E. Wilder's principle: pre-treatment value determines post-treatment response. **European Heart Journal**, v. 36, n. 9, p. 576–579, 1 mar. 2015.

MILLS, K. T.; STEFANESCU, A.; HE, J. The global epidemiology of hypertension. **Nature Reviews Nephrology**, v. 16, n. 4, p. 223–237, 2020.

MOLMEN-HANSEN, H. E. et al. Aerobic interval training reduces blood pressure and improves myocardial function in hypertensive patients. **European Journal of Preventive Cardiology**, v. 19, n. 2, p. 151–160, 4 abr. 2012.

MONTERO, D.; LUNDBY, C. Refuting the myth of non-response to exercise training: ‘non-responders’ do respond to higher dose of training. **The Journal of Physiology**, v. 595, n. 11, p. 3377–3387, 1 jun. 2017.

MORAES-SILVA, I. C. et al. Hypertension and Exercise Training: Evidence from Clinical Studies. In: [s.l: s.n.]. p. 65–84.

MURRAY, C. J. L. et al. Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. **The Lancet**, v. 396, n. 10258, p. 1223–1249, out. 2020.

NELSON, L. et al. Effect of changing levels of physical activity on blood-pressure and haemodynamics in essential hypertension. **The Lancet**, v. 2, n. 8505, p. 476–476, 1986.

NILSON, E. A. F. et al. Custos atribuíveis a obesidade, hipertensão e diabetes no Sistema Único de Saúde, Brasil, 2018. **Revista Panamericana de Salud Pública**, v. 44, p. 1, 10 abr. 2020.

NOBRE, F. et al. Hipertensão arterial sistêmica primária. **Medicina (Ribeirão Preto)**, v. 46, n. 3, p. 256–272, 30 set. 2013.

NOBRE, F. et al. 6ª Diretrizes de Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial e 4ª Diretrizes de Monitorização Residencial da Pressão Arterial. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 110, n. 5, 2018.

PADMANABHAN, S.; CAULFIELD, M.; DOMINICZAK, A. F. Genetic and Molecular Aspects of Hypertension. **Circulation Research**, v. 116, n. 6, p. 937–959, 13 mar. 2015.

PALATINI, P. et al. Predictive value of night-time heart rate for cardiovascular events in hypertension. The ABP-International study. **International Journal of Cardiology**, v. 168, n. 2, p. 1490–1495, set. 2013.

PESCATELLO, L. S. et al. Exercise and Hypertension. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, v. 36, n. 3, p. 533–553, mar. 2004.

PESCATELLO, L. S. et al. Exercise for Hypertension: A Prescription Update Integrating Existing Recommendations with Emerging Research. **Current Hypertension Reports**, v. 17, n. 11, p. 87, 30 nov. 2015.

PESCATELLO, L. S. et al. Physical Activity to Prevent and Treat Hypertension: A Systematic Review. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, v. 51, n. 6, p. 1314–1323, jun. 2019.

PESCATELLO, L. S. et al. Do the combined blood pressure effects of exercise and antihypertensive medications add up to the sum of their parts? A systematic meta-review. **BMJ Open Sport & Exercise Medicine**, v. 7, n. 1, p. e000895, 20 jan. 2021.

PESCATELLO, L. S.; KULIKOWICH, J. M. The aftereffects of dynamic exercise on ambulatory blood pressure. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v. 33, n. 11, p. 1855–1861, nov. 2001a.

- PESCATELLO, L. S.; KULIKOWICH, J. M. The aftereffects of dynamic exercise on ambulatory blood pressure. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v. 33, n. 11, p. 1855–1861, nov. 2001b.
- PICKERING, C.; KIELY, J. Do Non-Responders to Exercise Exist—and If So, What Should We Do About Them? **Sports Medicine**, v. 49, n. 1, p. 1–7, 17 jan. 2019.
- PINTO, E. Blood pressure and ageing. **Postgraduate Medical Journal**, v. 83, n. 976, p. 109–114, 1 fev. 2007.
- QUINN, T. Twenty-four hour, ambulatory blood pressure responses following acute exercise: impact of exercise intensity. **Journal of Human Hypertension**, v. 14, n. 9, p. 547–553, 1 set. 2000.
- RECKELHOFF, J. F. Gender Differences in the Regulation of Blood Pressure. **Hypertension**, v. 37, n. 5, p. 1199–1208, maio 2001.
- REDDY, K. S. N.; REDDY, K. K.; SUDHA, G. Overall and Abdominal Adiposity on Blood Pressure: Consistency and Evaluation of their Association in an Adult Indian Population. **Journal of Life Sciences**, v. 2, n. 2, p. 117–125, dez. 2010.
- ROSS, R. et al. Precision exercise medicine: understanding exercise response variability. **British Journal of Sports Medicine**, v. 53, n. 18, p. 1141–1153, set. 2019.
- ROSS, R.; DE LANNOY, L.; STOTZ, P. J. Separate Effects of Intensity and Amount of Exercise on Interindividual Cardiorespiratory Fitness Response. **Mayo Clinic Proceedings**, v. 90, n. 11, p. 1506–1514, nov. 2015.
- SÁNCHEZ, R. A. et al. Ambulatory blood pressure monitoring over 24 h: A Latin American Society of Hypertension position paper—accessibility, clinical use and cost effectiveness of ABPM in Latin America in year 2020. **The Journal of Clinical Hypertension**, v. 22, n. 4, p. 527–543, 12 abr. 2020.
- SARDELI, A. V. et al. Do baseline blood pressure and type of exercise influence level of reduction induced by training in hypertensive older adults? A meta-analysis of controlled trials. **Experimental Gerontology**, v. 140, p. 111052, out. 2020.
- SARZYNSKI, M. A.; GHOSH, S.; BOUCHARD, C. Genomic and transcriptomic predictors of response levels to endurance exercise training. **The Journal of Physiology**, v. 595, n. 9, p. 2931–2939, 1 maio 2017.
- SAXENA, T.; ALI, A. O.; SAXENA, M. Pathophysiology of essential hypertension: an update. **Expert Review of Cardiovascular Therapy**, v. 16, n. 12, p. 879–887, 2 dez. 2018.
- SEALS, D. R. et al. Blood pressure reductions with exercise and sodium restriction in postmenopausal women with elevated systolic pressure: role of arterial stiffness. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 38, n. 2, p. 506–513, ago. 2001.
- SEGA, R. et al. Prognostic Value of Ambulatory and Home Blood Pressures Compared With Office Blood Pressure in the General Population. **Circulation**, v. 111, n. 14, p. 1777–1783, 12 abr. 2005.
- SIRI, W. E. Body composition from fluid spaces and density: analysis of methods. 1961.

Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.), v. 9, n. 5, p. 480–91; discussion 480, 492, 1993.

SISSON, S. B. et al. Volume of Exercise and Fitness Nonresponse in Sedentary, Postmenopausal Women. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, v. 41, n. 3, p. 539–545, mar. 2009.

SOLOMON, T. P. J. Sources of Inter-individual Variability in the Therapeutic Response of Blood Glucose Control to Exercise in Type 2 Diabetes: Going Beyond Exercise Dose. **Frontiers in Physiology**, v. 9, 13 jul. 2018.

STANAWAY, J. D. et al. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Stu. **The Lancet**, v. 392, n. 10159, p. 1923–1994, nov. 2018.

SWAIN, D. P.; LEUTHOLTZ, B. C. Heart rate reserve is equivalent to %VO₂ Reserve, not to %VO₂ max. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, v. 29, n. 3, p. 410–414, mar. 1997.

T., B.; WILCOX, R. G.; MACDONALD, I. A. Post-exercise reduction of blood pressure in hypertensive men is not due to acute impairment of baroreflex function. **Clinical Science**, v. 67, n. 1, p. 97–103, 1984.

TANAKA, H. et al. Aging, Habitual Exercise, and Dynamic Arterial Compliance. **Circulation**, v. 102, n. 11, p. 1270–1275, 12 set. 2000.

TANAKA, H. Exercise Nonresponders: Genetic Curse, Poor Compliance, or Improper Prescription? **Exercise and Sport Sciences Reviews**, v. 46, n. 3, p. 137–137, jul. 2018.

TANAKA, H.; MONAHAN, K. D.; SEALS, D. R. Age-predicted maximal heart rate revisited. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 37, n. 1, p. 153–156, jan. 2001.

TAYLOR-TOLBERT, N. Ambulatory blood pressure after acute exercise in older men with essential hypertension. **American Journal of Hypertension**, v. 13, n. 1, p. 44–51, jan. 2000.

TE RIET, L. et al. Hypertension: renin-angiotensin-aldosterone system alterations. **Circulation Research**, v. 116, n. 6, p. 960–975, 13 mar. 2015.

TSAL, J.-C. et al. BENEFICIAL EFFECT ON BLOOD PRESSURE AND LIPID PROFILE BY PROGRAMMED EXERCISE TRAINING IN TAIWANESE PATIENTS WITH MILD HYPERTENSION. **Clinical and Experimental Hypertension**, v. 24, n. 4, p. 315–324, 13 jan. 2002.

TSUDA, K. et al. Effects of mild aerobic physical exercise on membrane fluidity of erythrocytes in essential hypertension. **Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology**, v. 30, n. 5–6, p. 382–386, maio 2003.

UNGER, T. et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. **Hypertension**, v. 75, n. 6, p. 1334–1357, jun. 2020.

VAITKEVICIUS, P. V et al. Effects of age and aerobic capacity on arterial stiffness in

healthy adults. **Circulation**, v. 88, n. 4, p. 1456–1462, out. 1993.

VASAN, R. S. et al. Impact of High-Normal Blood Pressure on the Risk of Cardiovascular Disease. **New England Journal of Medicine**, v. 345, n. 18, p. 1291–1297, nov. 2001.

VIGITEL BRASIL. **Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico: estimativas sobre frequência e distribuição sociodemográfica de fatores de risco e proteção para doenças crônicas nas capitais dos 26 estados b.** Brasília: [s.n.].

WALLACE, J. et al. The magnitude and duration of ambulatory blood pressure reduction following acute exercise. **Journal of Human Hypertension**, v. 13, n. 6, p. 361–366, 1 jun. 1999.

WHELTON, P. K. et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task F. **Hypertension**, v. 71, n. 6, p. 1269–1324, jun. 2018.

WHELTON, S. P. et al. Effect of Aerobic Exercise on Blood Pressure. **Annals of Internal Medicine**, v. 136, n. 7, p. 493, 2 abr. 2002.

WIEGMAN, D. L. et al. Decreased vascular sensitivity to norepinephrine following exercise training. **Journal of Applied Physiology**, v. 51, n. 2, p. 282–287, 1 ago. 1981.

WILDER, J. The Law of Initial Value In Neurology And Psychiatry. **The Journal of Nervous and Mental Disease**, v. 125, n. 1, p. 73–86, jan. 1957a.

WILDER, J. The law of initial value in neurology and psychiatry. **The Journal of Nervous and Mental Disease**, v. 125, n. 1, p. 73–86, jan. 1957b.

WILLIAMS, B. et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. **European Heart Journal**, v. 39, n. 33, p. 3021–3104, 1 set. 2018a.

WILLIAMS, B. et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. **Journal of Hypertension**, v. 36, n. 10, p. 1953–2041, out. 2018b.

ZHAO, D. et al. Dietary factors associated with hypertension. **Nature Reviews Cardiology**, v. 8, n. 8, p. 456–465, 5 ago. 2011.

5.2 Artigo Original II

Hemodynamic Predictors of Blood Pressure Responsiveness to Continuous Aerobic Training in Hypertensive Women

FERREIRA et al.

Running head: Hemodynamic Predictors of Blood Pressure

Funding:

M.L.V.F was funded by Coordination for the Improvement of Higher Education Personnel (grant number 88887.467522/2019-00).

This research was funded by a grant from the National Council of Technological and Scientific Development (CNPq), the Coordination for the Improvement of Higher Level Personnel (Capes), the Capes/PRINT and FAEPEX-UNICAMP. The authors report no involvement in the research by the sponsor that could have influenced the outcome of this work.

Conflicts of interest: The authors certify that there is no conflict of interest.

ABSTRACT

Background and purpose: Interindividual blood pressure (BP) responses to recommended aerobic training can vary widely between individuals. Although studies demonstrate the role of exercise training in regulating BP responsiveness, predictive models are still unknown. This study aimed to identify hemodynamic predictive biomarkers for the diagnoses of BP responsiveness based on baseline characteristics and post-exercise ABP before an aerobic training program in postmenopausal women.

Methods: Sixty-five postmenopausal women with essential hypertension were randomly allocated into the continuous aerobic training (CAT, $n = 51$) and non-exercising control (CON, $n = 14$) groups. CAT group cycled at moderate intensity 3 times a week for 12 weeks. Individuals who failed to decrease systolic blood pressure (BP) were classified as non-responders (NR; $n=34$). Baseline anthropometric, metabolic, cardiovascular, hemodynamic variables and post-exercise ambulatorial blood pressure was measured to predict BP responsiveness.

Results: A logistic regression model based on Baseline SBP (OR=1,202; 95% CI = 1,080 - 1,338), SBP Nighttime (OR=0,889; 95% CI = 0,811 - 0,975) and Heart Rate Nighttime (OR=1,127; 95% CI = 1,014 - 1,254) were able to diagnose responders (RE) and NR individuals to BP reduction in response to CAT with 92.6% accuracy ($P < 0.001$; Sensitivity = 94.1%; Specificity = 79.4%).

Conclusion: The findings highlight the potential value of baseline clinical characteristics as Baseline SBP, SBP, and HR Nighttime as biomarkers for diagnosing BP responsiveness to recommended continuous aerobic training in hypertension postmenopausal women.

Keywords: Endurance training, high responder, inter-individual variability, cardiovascular risk.

INTRODUCTION

Despite considerable advances in pharmacological treatments, hypertension remains a highly prevalent disease, affecting around one-third of the world's adult population (MURRAY et al., 2020). Hypertension prevalence increase with age in both sexes, being lower in women compared to men of the same age until pre-menopause. After menopause, a steeper rise in hypertension rates is seen in women, with this difference partially attributed to biological differences (ARNETT et al., 2019). Frequently, the blood pressure (BP) control to guideline-recommended target levels is not achieved, with increased BP being the main global risk factor for cardiovascular disease (CVD) development and mortality (STANAWAY et al., 2018; WILLIAMS et al., 2018a).

Fortunately, CVD can be delayed by engaging in appropriate lifestyle behaviors. A single aerobic exercise session reduces the average ambulatorial blood pressure (ABP) below baseline levels in hypertensive individuals, with the hypotensive effects lasting up to 22 hours (BRANDÃO RONDON et al., 2002b; PESCATELLO; KULIKOWICH, 2001b). Likewise, the chronic aerobic training program can reduce an average of 5-7 mmHg of resting BP in hypertensive individuals, important magnitudes that rival those obtained by first-line antihypertensive medications and reduce the CVD risk (CORNELISSEN; SMART, 2013).

Previous studies indicate that acute post-exercise hypotension is related to chronic effects, suggesting that post-exercise changes are an important predictor of BP responsiveness to chronic training. Liu et al. demonstrated that the magnitude of acute BP reduction after submaximal exercise (30 min) can predict the BP reduction at rest after an 8-week aerobic training program (4 times a week, 30 min per session, 65% maximum oxygen consumption) in pre-hypertensive patients (LIU et al., 2012b). Likewise,

Hecksteden et al. reported a strong correlation ($P = 0.77$) between the magnitude of post-exercise hypotension (1 h) with training-induced BP decrease after a walking/running program (45 min, 4 times a week at 60% heart rate reserve) performed for 4 weeks in healthy subjects (HECKSTEDEN; GRÜTTERS; MEYER, 2013). For this reason, international hypertension guidelines recommend that hypertensive individuals engage in moderate-intensity aerobic exercise for 30-60 minutes, most if not every day of the week (BARROSO et al., 2021; PESCATELLO et al., 2004; WHELTON et al., 2018; WILLIAMS et al., 2018a).

Despite recommendations, findings in the literature demonstrate an individual BP variation in response to an aerobic training program. A review of 47 studies showed that up to 25% of hypertensive individuals did not respond to exercise and did not demonstrate a decrease in BP after aerobic training (HAGBERG; PARK; BROWN, 2000). Since BP decrease is associated with the reduction of cardiovascular risk, examining how baseline characteristics could predict a magnitude of the chronic response before undergoing the exercise intervention have important clinical implications, becoming a relevant step in identifying BP responders.

Although clinical BP is widely used as a method to assess post-exercise hypotension, ABP is also a good indicator of cardiovascular prognosis (DOLAN et al., 2005; FAGARD; VAN DEN BROEKE; DE CORT, 2005; KIKUYA et al., 2005). This is because ABP allows the indirect and intermittent recording of BP behavior 24 hours, monitoring while the patient performs his usual activities during awake and asleep time (SÁNCHEZ et al., 2020). Such measures also demonstrate a better correlation with cardiovascular outcomes, such as myocardial infarction and stroke (DOLAN et al., 2005; HANSEN et al., 2005; SEGA et al., 2005). However, few studies to date have tried to

assess the acute responses of ABP for 24 hours and its relationship with BP responsiveness.

Therefore, the aim of the present study is identified hemodynamic predictive biomarkers for the diagnoses of BP responsiveness based on baseline characteristics and post-exercise ABP in postmenopausal women. Our hypothesis is that BP changes after an acute aerobic exercise session will be predictive of BP responders and non-responders after chronic aerobic training.

MATERIALS AND METHODS

Study Population. Sixty-five sedentary hypertensive females, above 45 yr, volunteered to take part in the study. All participants were nonsmokers, postmenopausal (≥ 2 yr), had SBP and DBP lower than 160 and 100 mmHg, respectively, while medicated with antihypertensive drugs and reported no prior disease (i.e., no known history of cardiovascular, respiratory, and/or metabolic diseases). Exclusion criteria included the following: participation in a regular exercise program defined as 30 min wk⁻¹ at an energy expenditure of 6 METS or more in the last 6 months, limiting osteoarticular diseases, use of medications that directly affect the heart rate (i.e., beta-blockers), obesity stage 2 or greater (i.e., body mass index—BMI ≥ 35 kg · m⁻²) and insulin-dependent diabetes mellitus. Change of doses and/or type of antihypertensive drugs during the study, lack of motivation or availability to attending the training sessions with less than 90% of attendance at the training sessions and/or more than two consecutive missed sessions were considered a discontinuity criterion (ROSS et al., 2019).

The data reported herein were collected as a part of a registered clinical trial (<https://ensaiosclinicos.gov.br/rg/RBR-3xnqxs8>). All participants provided written

consent before participating. This study followed the principles in the Declaration of Helsinki and has been approved by the Research Ethics Committee from University of Campinas, Brazil (no. 2.474.963).

Protocol. All participants underwent two pretraining assessment sessions that included measurement of anthropometry and maximal oxygen consumption ($\dot{V}O_{2\max}$), with an interval of 48 h between them. At a third session, resting BP were assessed with subjects lying in a silent and thermoneutral room (22-24°C and 40%-60% humidity) for 15 min. Resting BP assessment was repeated 24 hours later in order to calculate the typical error of measurement. After completion of pretraining assessments and with two days of intervals, subjects assigned in the training group underwent 12 wk of aerobic training. Controls were advised to perform their normal activities of daily living and not to engage in exercise training. In the first exercise session, after resting BP assessment, participants performed an acute exercise protocol (50 min at 60-70% HR reserve) followed by 24h ABP measurement. At the end of the training period, all assessments were repeated in the same order and at the same time of the day (07:00–12:00 a.m.).

The program was supervised by study researchers, who monitored the adequate adherence to exercise intensity through an HR monitor watch (Polar 810i; Polar Electro Oy, Kempele, Finland). Participants were instructed to avoid alcohol, coffee, or other caffeinated beverages for 12 h, fast for 2 h before sessions, sleep well, and abstain from vigorous exercise for 72 h before assessments.

Body Composition. Participants were asked to drink only water and not to eat or exercise for 2 h prior to the assessment. Height was measured using a stadiometer with a precision of 0.1 cm, and weight was taken using a calibrated digital scale (BOD POD; Cosmed,

Chicago, USA) without shoes or outer garments. Body density was assessed using air displacement plethysmography (BOD POD Body Composition Tracking System; Cosmed, Chicago, USA) calibrated according to manufacturer guidelines. Body density was converted to body fat percentage using the Siri equation (SIRI, 1993).

Cardiorespiratory test. Participants performed a cardiorespiratory test and retest on a cycle ergometer (Corival CPET, Lode BV, Groningen, Netherlands) using a ramp protocol, which started with a 5 min of rest on the bike, followed by a 3 min warm-up at 25 W and workload increments of 25 W every min until the exhaustion (BUCHFUEHRER et al., 1983). A 3-min recovery period with no load was allowed. Minute ventilation and gas exchange were measured breath-by-breath and registered by an automated metabolic cart (CPX Medical Graphics, St. Paul, MN, USA) at an ambient temperature of 23-C.

Participants were instructed to maintain a 60-70 rpm cadence throughout the test and exhaustion was defined as the incapacity to maintain a cadence of at least 60 rpm with the current workload despite verbal encouragement. Heart rate (HR) was measured during the whole test with a cardiac monitor (S810, Polar, Kepler, Finland) and maximal heart rate (HR_{max}) was obtained from the mean values in the final 10 s of the test. During the last 15 s of each exercise stage, perceived exertion was recorded with the Borg's scale and all participants reported ratings of perceived exertion ≥ 17 at end of the test (BORG, 1970). The validity of each maximal exercise test was determined based on the attendance of at least three out of the four following criteria: (a) maximum voluntary exhaustion defined by attaining a 17 on the Borg's scale, (b) 90% of the predicted HR_{max} ($220 - age$) (TANAKA; MONAHAN; SEALS, 2001), (c) presence of a $\dot{V}O_2$ plateau ($\Delta\dot{V}O_2$ between two consecutive work rates of $<2.1 \text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$), and (d) $RER >1.10$ (HOWLEY; BASSETT; WELCH, 1995). The highest 30-s mean value of oxygen consumption was

expressed as the peak oxygen consumption ($\dot{V}O_{2\text{peak}}$) because a plateau of $\dot{V}O_2$ was invariably not observed during the test (DIDERIKSEN; MIKKELSEN, 2017).

Blood sampling. Blood samples (20 mL) were obtained from the antecubital vein and collected into Vacutainer® tubes (Becton Dickinson Ltd, Oxford, UK) for serum or plasma samples (containing anticoagulant EDTA) by a trained phlebotomist, in the morning (07:00–09:00 a.m.) and after a 12-h overnight fast. The collections took place before, at the end of 12 (first intervention phase) and 24 weeks (second intervention phase) of the physical training program (Stage 2), with a minimum interval of 72 hours after the last training session. All samples were collected, processed, divided into serum or plasma aliquots, and stored at -80°C for subsequent analysis. Serum samples were used to measure triglycerides, total cholesterol, high-density lipoprotein (HDL) and low-intensity lipoprotein (LDL). Plasma samples were used for fasting glucose analysis.

Resting blood pressure. After 15 min of supine resting, participants' BP was measured by the same evaluator in the left arm with a calibrated sphygmomanometer (Narcosul, Brazil), defining phases I and V of Korotkoff sounds for the identification of SBP and DBP, respectively. The measurement was performed according the Brazilian Guidelines of Hypertension (BARROSO et al., 2021). The cuff size was adapted to the circumference of the arm of each participant according to the manufacturer's instructions.

Ambulatory Blood Pressure. The 24-h BP monitoring was measured in the non-dominant arm after an exercise session (post-exercise) using an oscillometric device (Spacelabs 90207; Spacelabs, Inc., Redmond, WA). The device was set to take readings every 15 min during the day (7:00 am to 10:00 pm) and every 30 min during the night

(11:00 pm to 6:00 am), and a new measurement was obtained after 2 min if the first one was unsuccessful. All 24-hour BP measurements were taken during the week (ie, Monday through Friday) and started between 8:00 and 11:00 am.

All subjects were instructed to avoid exercise and maintain similar daily routines during assessments. Only records with more than 85% success measures were analyzed. For the analyses, data were calculated overtime to provide the following measurements: 24 h (all measurements), daytime (all measurements taken while subjects reported being awake), and nighttime (all measurements taken while subjects reported being sleeping).

Continuous aerobic training. The CAT protocol consisted of three 50-min cycling sessions per week on alternate days (Mondays, Wednesdays, and Fridays) for 12 wk, at an intensity customized for each participant based on the heart rate reserve (HRR), calculated as the difference between resting and maximum HR values [27]. The intensity of training was 60% HRR for 50 min in the first six weeks and 70% HRR for 50 min in the last six weeks [10].

All exercise sessions were supervised to ensure that the target HR (monitored by the Polar watch and band) and cycling cadence (60–70 rpm) were maintained. Subjects were required to reach their target HR in the first 5 min and the power output of the cycle ergometer was adjusted manually in response to HR variability of each participant at all training sessions. To minimize possible cardiovascular drift effects due to dehydration and increased body temperature all subjects were encouraged to drink water which was offered ad libitum during each exercise session whereas environmental temperature was kept throughout training sessions (21–23°C).

Classification of Responders and Non-Responders. To classify the participants as responders (RE) and non-responders (NR) based on decreases in systolic BP, the typical error of measurement (TEM) between BP test-retest was calculated using the following equation: $SD_{diff} / \sqrt{2}$, where SD_{diff} is the standard deviation of the different scores observed between two tests performed within 24 h at baseline as previously described (HOPKINS, 2000). NR were defined as individuals who failed to demonstrate a decrease greater than one time the TEM away from zero (BOUCHARD et al., 2012; ROSS; DE LANNOY; STOTZ, 2015; SARZYNSKI; GHOSH; BOUCHARD, 2017). This value corresponded to -6 mmHg in the present study.

Statistical Analysis.

For all variables, the normal distribution of data was checked and verified. When appropriate (skewness values >3.0), logarithmic transformations ($\log_2$) were applied to improve normal distribution. All transformed data were presented in their original scale for ease of interpretation. To identify differences between the two groups (CAT vs. CON) at baseline Δ (post-training minus pre-training), unpaired t-tests were performed. To compare variables among the three groups (RE, NR and CON) at baseline and Δ (post-training minus pre-training) we used a one-way ANOVA followed by a Sidak's adjustment. Models for diagnosing BP non-response were developed from binary logistic regression analysis with the forward method (Wald) for variable selection, assuming the level of responsiveness [RE (1) or NR (0)] as the dependent variable. Age, body mass index, body fat, Baseline BP and Post-exercise 24h ABP were considered predicted variables. The model's goodness of fit was confirmed by the Hosmer-Lemeshow test. The accuracy of the predictive model was analyzed by the receiver operating characteristics curve (ROC curve), with the area under the curve (AUC), sensitivity (SEN), specificity

(ESP), and odds ratio (OR) calculated. Discriminant cut-off values between RE and NR individuals were obtained from the Youden Index Analyses. Data were analyzed using SPSS® statistics 25.0 software (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Statistical significance was defined as $P \leq 0.05$.

RESULTS

There were 363 participants assessed for eligibility. Of these, 102 meet the inclusion criteria and signed the informed consent to participate in the intervention. Fourteen participants dropped out during the initial evaluation. Therefore, 88 participants were randomized into the groups. During the interventions, 15 participants from CAT and 8 participants from CON declined over the course of the study. At the end, a total of 65 participants (CAT=51 and CON=14) were analyzed.

The average adherence to CAT was $98 \pm 3\%$. In the CAT, seventeen (33.0%) of the 51 hypertension women were classified as RE, having a BP reduction equal or higher than 6 mmHg. At baseline, CAT and CON were comparable for general, anthropometric, metabolic, and cardiovascular characteristics. Likewise, there were no significant differences between RE, NR and CON for general, anthropometric, metabolic and cardiovascular characteristics at baseline (Table 1).

Table 1. Baseline general, anthropometry, metabolic and cardiovascular characteristics of groups.

	Responders (n=17)	Non-Responders (n=34)	CON (n=14)	CAT (n=51)
General				
Age (y)	57.8 ± 6.5	57.6 ± 6.5	60.3 ± 5.1	57.7 ± 6.4
Anthropometry				
Height (cm)	159 ± 8	161 ± 6	161 ± 8	160 ± 7
Body weight (kg)	78.2 ± 14.2	77.6 ± 17.3	80.1 ± 14.8	77.8 ± 16.2
BMI (kg·m ⁻²)	30.9 ± 5.1	29.9 ± 5.9	31.0 ± 4.6	30.2 ± 5.6
Fat mass (%)	43.6 ± 7.0	41.7 ± 9.7	45.8 ± 7.8	42.3 ± 8.9
Metabolic				
Fasting glucose (mg·dL ⁻¹)	105 ± 9	96 ± 21	98 ± 12	99 ± 18
Total cholesterol (mg·dL ⁻¹)	194 ± 46	199 ± 41	188 ± 34	197 ± 43
LDL cholesterol (mg·dL ⁻¹)	113 ± 37	120 ± 39	108 ± 26	118 ± 38
HDL cholesterol (mg·dL ⁻¹)	55 ± 12	57 ± 16	54 ± 21	56 ± 14
Triglycerides (mg·dL ⁻¹)	143 ± 70	131 ± 48	141 ± 55	135 ± 56
Cardiovascular				
$\dot{V}O_{2peak}$ (ml·kg ⁻¹ ·min ⁻¹)	17.7 ± 2.8	18.8 ± 3.2	17.2 ± 3.6	18.4 ± 3.0
$\dot{V}O_{2peak}$ (L·min ⁻¹)	1.36 ± 0.24	1.41 ± 0.30	1.33 ± 0.33	1.39 ± 0.28
PPO _{peak} (W)	107 ± 21	111 ± 24	104 ± 19	110 ± 23
HR _{max} (beats min ⁻¹)	154 ± 13	149 ± 12	145 ± 23	151 ± 13

Values are means ± SD. ^a P ≤ 0.05 vs. RE; ^b P ≤ 0.05 vs. NR; ^c P ≤ 0.05 vs. CON; ^d P ≤ 0.05 vs. TAC.

Unpaired t-test: Comparisons between CON vs. CAT. One-way ANOVA: Comparison between RE vs. NR vs. CON.

BMI=body mass index; LDL=low-density lipoprotein; HDL=high-density lipoprotein; HR_{max}=maximal heart rate; PPO_{peak}=peak power output; $\dot{V}O_{2peak}$ =peak oxygen consumption.

Comparisons of Baseline BP and Post-exercise ABP (SBP, DBP, MBP and HR values in 24-h, Daytime, and Nighttime) between groups (TAC vs. CON; RE vs. NR. vs. CON) are presented in Table 2. Statically significant difference was observed in Baseline SBP, Baseline MBP and Nighttime HR, with RE presenting higher values compared to NR ($P < 0.05$ for all). Δ Systolic BP (mmHg) (-12.1 ± 5.0 vs. 3.8 ± 6.6 ; $P = 0.0001$), Δ Diastolic BP (mmHg) (-4.0 ± 8.6 vs. 1.7 ± 6.6 ; $P = 0.011$) and Δ Mean BP (mmHg) (-5.5 ± 14.4 vs. 2.0 ± 18.4 ; $P = 0.001$) were significantly higher in RE compared to NR.

Table 2. Baseline blood pressure and ambulatory blood pressure response after a single exercise session.

	Responders (n=17)	Non-Responders (n=34)	CON (n=14)	CAT (n=51)
Baseline Sphygmomanometer				
Systolic BP	133.6 ± 13.0 ^b	119.9 ± 10.4	129.3 ± 13.3	124.4 ± 13.0
Diastolic BP	84.2 ± 9.3	80.1 ± 6.1	82.8 ± 5.6	81.5 ± 7.5
Mean BP	100.7 ± 9.6 ^b	93.3 ± 6.9	94.5 ± 13.5	95.7 ± 8.6
Acute ABP 24h				
Systolic BP (mmHg)	122.8 ± 11.5	124.8 ± 10.1	128.7 ± 10.0	124.2 ± 10.5
Diastolic BP (mmHg)	73.8 ± 8.0	76.0 ± 8.6	74.6 ± 8.9	75.3 ± 8.4
Mean BP (mmHg)	91.2 ± 7.7	93.1 ± 8.6	93.4 ± 8.1	92.5 ± 8.3
Heart Rate (bpm)	80.5 ± 11.3	76.6 ± 8.2	79.9 ± 8.8	77.9 ± 9.4
Acute ABP Daytime				
Systolic BP (mmHg)	124.9 ± 11.5	126.5 ± 10.0	130.5 ± 10.9	126.0 ± 10.5
Diastolic BP (mmHg)	75.9 ± 8.2	77.6 ± 8.5	75.7 ± 9.5	77.0 ± 8.3
Mean BP (mmHg)	93.5 ± 8.0	94.7 ± 8.5	94.8 ± 8.8	94.3 ± 8.3
Heart Rate (bpm)	82.4 ± 10.5	78.9 ± 8.8	82.6 ± 9.1	80.1 ± 9.4
Acute ABP Nighttime				
Systolic BP (mmHg)	114.9 ± 12.2	118.9 ± 12.7	122.4 ± 8.8	117.5 ± 12.5
Diastolic BP (mmHg)	66.6 ± 7.5	70.0 ± 10.2	70.0 ± 7.3	68.9 ± 9.4
Mean BP (mmHg)	83.6 ± 8.3	87.3 ± 10.9	88.5 ± 7.2	86.1 ± 10.2
Heart Rate (bpm)	75.4 ± 14.9 ^b	66.1 ± 7.8	70.7 ± 7.1	69.2 ± 11.4

Values are means ± SD. a $P \leq 0.05$ vs. RE; b $P \leq 0.05$ vs. NR; c $P \leq 0.05$ vs. CON; d $P \leq 0.05$ vs. TAC.

Unpaired t-test: Comparisons between CON vs. CAT. One-way ANOVA: Comparison between RE vs. NR vs. CON.

ABP: ambulatory blood pressure; BP: blood pressure; HR: heart rate.

A binary logistic regression was performed to verify predictors of BP responsiveness (Table 3). In the analysis, anthropometric, metabolic, cardiovascular and hemodynamic variables were characterized and quantified. From these variables, three models were created: Model 1 [χ^2 (1) = 14,069; $P < 0.001$, R^2 Nagelkerke = 0.335], Model 2 [χ^2 (2) = 23,550; $P < 0.001$, R^2 Nagelkerke = 0.514] and Model 3 [χ^2 (3) = 32.878; $P < 0.001$, R^2 Nagelkerke = 0.660]. In Model 1, Baseline SBP (OR = 1,107; 95% CI = 1,040 - 1,179) was a significant predictor of BP responsiveness. In Model 2, Baseline SBP (OR = 1,176; 95% CI = 1,072 - 1,290) and SBP Nighttime (OR=0,906; 95% CI = 0,843 - 0,974) were significant predictors of BP responsiveness. In Model 3, Baseline SBP (OR=1,202; 95% CI = 1,080 - 1,338), SBP Nighttime (OR=0,889; 95% CI = 0,811 - 0,975) and HR Nighttime (OR=1,127; 95% CI = 1,014 - 1,254) were significant predictors of BP responsiveness. There were no significant effects of anthropometric, metabolic and cardiovascular variables on BP responsiveness for any of the models ($P > 0.05$ for all).

Table 3. Binary logistic regression models for the diagnosis of BP responders.

Models	Predictive Variable	<i>B</i>	<i>P</i>-value	OR	(IC 95%)
Model 1 (n=51)	Baseline SBP	0.10	0.002	1.11	1.04 to 1.18
	Constant	-13.57	0.001	0.000	-
Model 2 (n=51)	Baseline SBP	0.16	0.001	1.18	1.07 to 1.29
	SBP Nighttime	-0.99	0.008	0.91	0.84 to 0.97
	Constant	-9.58	0.051	0.000	-
Model 3 (n=51)	Baseline SBP	0.18	0.001	1.20	1.08 to 1.34
	SBP Nighttime	-0.12	0.012	0.89	0.81 to 0.97
	HR Nighttime	0.12	0.027	1.13	1.01 to 1.25
	Constant	-18.58	0.009	0.000	-

OR: Odds ratio indicates the chance of occurrence of responder individuals from the predictive variables; 95% CI: 95% confidence interval.

SBP: Systolic blood pressure; HR: heart rate.

Figure 1 compares the ROC curve produced for each model. In the Model 1, Baseline SBP diagnosed RE and NR with 78.3% accuracy ($P = 0.001$; Sensitivity = 58.8%; Specificity = 88.2%). In the Model 2, Baseline SBP and SBP Nighttime diagnosed RE and NR with 85.1% accuracy ($P < 0.001$; Sensitivity = 70.6%; Specificity = 94.1%). In the Model 3, Baseline SBP, SBP Nighttime and HR Nighttime diagnosed RE and NR with 92.6% accuracy ($P < 0.001$; Sensitivity = 94.1%; Specificity = 79.4%). All the models had a good diagnostic ability to identify RE to training, with Model 3 being the most promising one.

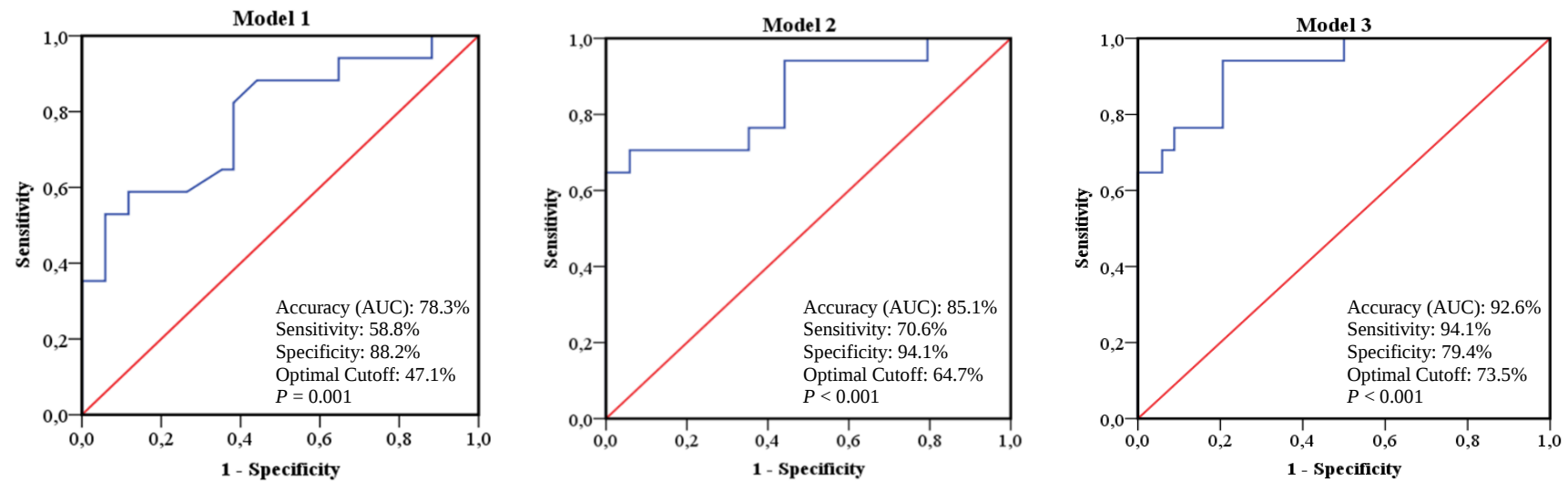


Figure 1. The area under the receiver operating characteristic curves (AUC) for predicting the diagnosis of responder individuals to BP reduction in response to continuous aerobic training, tested through a binary logistic regression model.

DISCUSSION

The main purpose of the present study was to identify hemodynamic predictive biomarkers for the diagnoses of BP responsiveness in postmenopausal hypertension women. Our logistic regression analysis suggests a positive impact of Baseline SBP, SBP and HR Nighttime to diagnose RE and NR individuals to BP reduction in response to CAT with 92.6% accuracy.

Despite the proven beneficial effects of aerobic training, the magnitude of hypotensive response can vary widely (CORNELISSEN; SMART, 2013; HAGBERG; PARK; BROWN, 2000), with some studies demonstrating significant BP reductions (LAMINA, 2010; TSAI et al., 2002; TSUDA et al., 2003) and others no change (CORNELISSEN; BUYS; SMART, 2013; CORNELISSEN; SMART, 2013; GORMELY et al., 2008). These findings illustrate the critical need to identify factors that explain the variability in the BP response to training so that exercise can be more effectively prescribed as antihypertensive therapy (BRUNEAU et al., 2016).

Several factors can influence the BP responses to an aerobic training program, and among them, the characteristics of the studied individuals must be considered. A review suggested that factors such as initial BP level, physical fitness, and the individual's gender are important (CORNELISSEN; SMART, 2013). Regarding BP level, it has been reported that BP reduction after aerobic training is directly related to baseline BP, with the greatest reductions seen in those with the highest baseline levels (PESCATELLO; KULIKOWICH, 2001b). This effect is in line with Wilder's well-known principle that states that "the direction of the body's function response to any agent largely depends on the initial value of that function" (MESSERLI; BANGALORE; SCHMIEDER, 2015).

These explanations agree with our findings, which demonstrate that Baseline SBP is an important predictor of BP reduction with training. Other studies also confirm these results, demonstrating that the efficacy of exercise in lowering BP is greater in people with high BP status. A meta-analytic review found significantly greater absolute reductions in resting SBP (6

mmHg vs. 2 mmHg) and DBP (5 mmHg vs. 1 mm Hg) in hypertensive compared to normotensive adults (KELLEY; KELLEY; VU TRAN, 2001). In the same way, another systematic review and meta-analysis showed that aerobic training decreases systolic BP by an average of 0.75 mmHg in normotensive, 4.3 mmHg in pre-hypertensive, and 8.3 mmHg in people with hypertension (CORNELISSEN; SMART, 2013).

Another important predictor of BP responsiveness presented in this study was BP Nighttime. Few studies have sought to investigate the 24-hour BP response after a bout of exercise (DE BRITO et al., 2019). However, evaluating the effect of exercise on 24 h BP has clinical implications, as it can establish whether the BP reduction is sustained over time (possibly up to 24h) or represents only a short-term post-exercise effect (IELLAMO et al., 2021). In this sense, it has already been reported that a single session of aerobic exercise was able to induce a sustained reduction in systolic and diastolic BP maintained for up to 22 h in hypertensive individuals (BRANDÃO RONDON et al., 2002b; PESCATELLO; KULIKOWICH, 2001b). This result has been confirmed in other studies, which demonstrate sustained BP reduction for several hours after continuous moderate-intensity aerobic exercise (MACDONALD et al., 2001; QUINN, 2000; TAYLOR-TOLBERT, 2000; WALLACE et al., 1999). Considering the association between acute and chronic BP, post-exercise BP reduction may be predictive of the chronic antihypertensive effect of a physical training program (LIU et al., 2012b).

In line with these findings, the regression models presented in this study showed an inverse relationship between BP Nighttime and the prediction of BP responders. Since the pattern of nocturnal BP elevation is significantly and independently associated with cardiovascular events and mortality risk (KARIO et al., 2020), antihypertensive strategies aimed at reducing nocturnal BP, such as aerobic exercise, have potential clinical relevance.

Finally, HR Nighttime was also included in the model for predicting BP reduction in postmenopausal women. A good representation of habitual HR can be obtained through ABP

measurement, associated with BP, providing more reliable information than office measurement (FÁCILA et al., 2010). Data from prospective cohort studies state that nocturnal HR, obtained through outpatient measurement, had better predictive value for CVD compared to daytime HR (PALATINI et al., 2013). Other studies confirm this finding, demonstrating that elevated HR at night, but not during waking hours, was associated with increased non-cardiovascular mortality (HUANG et al., 2021).

The findings of the present study have important practical implications. The identification of baseline variables that can predict response to intervention is clinically useful, as it allows estimating the probability of an outcome occurring. This can be used to identify patients who experience adverse outcomes so that preventive measures can be initiated in the context of exercise medicine, assisting in decision-making about which intervention is appropriate for patients at an individual level.

Finally, we recognize some limitations. Participants were using antihypertensive medication to control BP but they maintained the type, brand, and dosage of medication throughout the study. Diet was not controlled in this study, but participants were asked to maintain their normal eating habits. Participants' ABP was not assessed on a non-exercise control day, without exercise effects. However, we also highlight strengths of our study like the substantial sample size, the supervision of physical training sessions with great control of exercise intensity, and the adherence of 98% of the training sessions by the participants, besides the rigorous criterion adopted to define RE and NR.

In conclusion, findings of this study highlight the potential value of baseline clinical characteristics as Baseline SBP, SBP and HR Nighttime as biomarkers for diagnosing BP responsiveness to continuous aerobic training programs in hypertension post-menopausal women. The identification of these moderators would allow more specific selection and prioritization of patients likely to experience the greatest reductions in BP following an exercise-based treatment.

Supplementary Table 1. Participant's antihypertensive medication in the first exercise training period.

Medication	Responders (n=17)	Non-responders (n=34)	P-value
ARB	13 (76.5%)	19 (55.9%)	0.152
ACE inhibitors	1 (5.9%)	8 (23.5%)	0.119
Ca ⁺⁺ channel blocker	2 (11.7%)	5 (14.7%)	0.774
Diuretics	10 (58.8%)	17 (50.0%)	0.552
Monotherapy	8 (47.0%)	20 (58.8%)	0.426
Polytherapy	9 (52.9%)	14 (41.2%)	0.426

ARB - Angiotensin receptor blocker; ACE - angiotensin-converting enzyme.

REFERENCES

- ARNETT, D. K. et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. **Circulation**, v. 140, n. 11, 10 set. 2019.
- BALFOUR, P. C.; RODRIGUEZ, C. J.; FERDINAND, K. C. The Role of Hypertension in Race-Ethnic Disparities in Cardiovascular Disease. **Current Cardiovascular Risk Reports**, v. 9, n. 4, p. 18, 27 abr. 2015.
- BARROSO, W. K. S. et al. Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial – 2020. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 116, n. 3, p. 516–658, 3 mar. 2021.
- BARTON, M.; MEYER, M. R. Postmenopausal Hypertension. **Hypertension**, v. 54, n. 1, p. 11–18, jul. 2009.
- BECK, D. T. et al. Exercise training improves endothelial function in resistance arteries of young prehypertensives. **Journal of Human Hypertension**, v. 28, n. 5, p. 303–309, 31 maio 2014.
- BENJAMIN, E. J. et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2018 Update: A Report From the American Heart Association. **Circulation**, v. 137, n. 12, 20 mar. 2018.
- BONAFIGLIA, J. T. et al. Inter-Individual Variability in the Adaptive Responses to Endurance and Sprint Interval Training: A Randomized Crossover Study. **PLOS ONE**, v. 11, n. 12, p. e0167790, 9 dez. 2016.
- BORG, G. Perceived exertion as an indicator of somatic stress. **Scandinavian journal of rehabilitation medicine**, v. 2, n. 2, p. 92–8, 1970.
- BOUCHARD, C. et al. Adverse Metabolic Response to Regular Exercise: Is It a Rare or Common Occurrence? **PLOS ONE**, v. 7, n. 5, p. e37887, 30 maio 2012.
- BOUCHARD, C. ; SHEPARD, R. J. ; STEPHENS, T. **Physical activity, fitness, and health: International proceedings and consensus statement**. Champaign, IL: Human Kinetics Books, 1994.
- BOUCHARD, C.; RANKINEN, T. Individual differences in response to regular physical activity. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v. 33, n. Supplement, p. S446–S451, jun. 2001.
- BRANDÃO RONDON, M. et al. No Title. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 39, n. 4, p. 676–82, 2002a.
- BRANDÃO RONDON, M. U. P. et al. Postexercise blood pressure reduction in elderly hypertensive patients. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 39, n. 4, p. 676–682, fev. 2002b.
- BRIASOULIS, A.; AGARWAL, V.; MESSERLI, F. H. Alcohol Consumption and the Risk of Hypertension in Men and Women: A Systematic Review and Meta-Analysis. **The Journal of Clinical Hypertension**, v. 14, n. 11, p. 792–798, nov. 2012.
- BRUM, P. C. et al. adaptações agudas e crônicas do exercício físico no sistema cardiovascular. **Revista Paulista de Educação Física**, v. 18, p. 21–31, 2004.
- BRUNEAU, M. L. et al. The blood pressure response to acute and chronic aerobic exercise: A meta-analysis of candidate gene association studies. **Journal of Science and Medicine in Sport**, v. 19, n. 5, p. 424–431, maio 2016.
- BRUNSTRÖM, M.; CARLBERG, B. Association of Blood Pressure Lowering With Mortality and Cardiovascular Disease Across Blood Pressure Levels. **JAMA Internal Medicine**, v. 178, n. 1, p. 28, 1 jan. 2018.
- BUCHFUEHRER, M. J. et al. Optimizing the exercise protocol for cardiopulmonary assessment. **Journal of Applied Physiology**, v. 55, n. 5, p. 1558–1564, 1 nov. 1983.
- BURNET, K. et al. How fitting is F.I.T.T.? A perspective on a transition from the sole use of frequency, intensity, time, and type in exercise prescription. **Physiology & Behavior**, v. 199, p. 33–34, fev. 2019.

- CAMPBELL, W. W. et al. High-Intensity Interval Training for Cardiometabolic Disease Prevention. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, v. 51, n. 6, p. 1220–1226, jun. 2019.
- CAO, L. et al. The effectiveness of aerobic exercise for hypertensive population: A systematic review and meta-analysis. **The Journal of Clinical Hypertension**, v. 21, n. 7, p. 868–876, 6 jul. 2019.
- CAREY, R. M. et al. Prevention and Control of Hypertension. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 72, n. 11, p. 1278–1293, set. 2018.
- CARNEIRO, G. et al. Influência da distribuição da gordura corporal sobre a prevalência de hipertensão arterial e outros fatores de risco cardiovascular em indivíduos obesos. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 49, n. 3, p. 306–311, set. 2003.
- CASTRO, A. et al. Association of skeletal muscle and serum metabolites with maximum power output gains in response to continuous endurance or high-intensity interval training programs: The TIMES study – A randomized controlled trial. **PLOS ONE**, v. 14, n. 2, p. e0212115, 11 fev. 2019.
- CHOBANIAN, A. V. et al. Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. **Hypertension**, v. 42, n. 6, p. 1206–1252, dez. 2003.
- CHOR, D. et al. Prevalence, Awareness, Treatment and Influence of Socioeconomic Variables on Control of High Blood Pressure: Results of the ELSA-Brasil Study. **PLOS ONE**, v. 10, n. 6, p. e0127382, 23 jun. 2015.
- CHURCHWARD-VENNE, T. A. et al. There Are No Nonresponders to Resistance-Type Exercise Training in Older Men and Women. **Journal of the American Medical Directors Association**, v. 16, n. 5, p. 400–411, maio 2015.
- COLLINS, R.; MACMAHON, S. Blood pressure, antihypertensive drug treatment and the risks of stroke and of coronary heart disease. **British Medical Bulletin**, v. 50, n. 2, p. 272–298, 1994.
- CORNELISSEN, V. A.; BUYS, R.; SMART, N. A. Endurance exercise beneficially affects ambulatory blood pressure. **Journal of Hypertension**, v. 31, n. 4, p. 639–648, abr. 2013.
- CORNELISSEN, V. A.; FAGARD, R. H. Effects of Endurance Training on Blood Pressure, Blood Pressure–Regulating Mechanisms, and Cardiovascular Risk Factors. **Hypertension**, v. 46, n. 4, p. 667–675, out. 2005.
- CORNELISSEN, V. A.; SMART, N. A. Exercise Training for Blood Pressure: A Systematic Review and Meta-analysis. **Journal of the American Heart Association**, v. 2, n. 1, 23 jan. 2013.
- COSTA, E. C. et al. Effects of High-Intensity Interval Training Versus Moderate-Intensity Continuous Training On Blood Pressure in Adults with Pre- to Established Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials. **Sports Medicine**, v. 48, n. 9, p. 2127–2142, 13 set. 2018.
- DANKEL, S. J.; LOENNEKE, J. P. A Method to Stop Analyzing Random Error and Start Analyzing Differential Responders to Exercise. **Sports Medicine**, v. 50, n. 2, p. 231–238, 28 fev. 2020.
- DASGUPTA, K. et al. The 2014 Canadian Hypertension Education Program Recommendations for Blood Pressure Measurement, Diagnosis, Assessment of Risk, Prevention, and Treatment of Hypertension. **Canadian Journal of Cardiology**, v. 30, n. 5, p. 485–501, maio 2014.
- DE BRITO, L. C. et al. Recommendations in Post-exercise Hypotension: Concerns, Best Practices and Interpretation. **International Journal of Sports Medicine**, v. 40, n. 08, p. 487–497, 9 ago. 2019.
- DIDERIKSEN, K.; MIKKELSEN, U. R. Reproducibility of incremental maximal cycle ergometer tests in healthy recreationally active subjects. **Clinical Physiology and Functional Imaging**, v. 37, n. 2, p. 173–182, mar. 2017.
- DOLAN, E. et al. Superiority of Ambulatory Over Clinic Blood Pressure Measurement in Predicting Mortality. **Hypertension**, v. 46, n. 1, p. 156–161, jul. 2005.

- DONNELLY, J. E. et al. Appropriate Physical Activity Intervention Strategies for Weight Loss and Prevention of Weight Regain for Adults. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, v. 41, n. 2, p. 459–471, fev. 2009.
- EICHER, J. D. et al. The additive blood pressure lowering effects of exercise intensity on post-exercise hypotension. **American Heart Journal**, v. 160, n. 3, p. 513–520, set. 2010.
- FÁCILA, L. et al. Twenty-four-hour ambulatory heart rate and organ damage in primary hypertension. **Blood Pressure**, v. 19, n. 2, p. 104–109, 14 jan. 2010.
- FAGARD, R. H. Physical activity, physical fitness and the incidence of hypertension. **Journal of Hypertension**, v. 23, n. 2, p. 265–267, fev. 2005.
- FAGARD, R. H. Exercise Therapy in Hypertensive Cardiovascular Disease. **Progress in Cardiovascular Diseases**, v. 53, n. 6, p. 404–411, maio 2011.
- FAGARD, R. H.; VAN DEN BROEKE, C.; DE CORT, P. Prognostic significance of blood pressure measured in the office, at home and during ambulatory monitoring in older patients in general practice. **Journal of Human Hypertension**, v. 19, n. 10, p. 801–807, 1 out. 2005.
- FARDMAN, A. et al. Cardiorespiratory Fitness Is an Independent Predictor of Cardiovascular Morbidity and Mortality and Improves Accuracy of Prediction Models. **Canadian Journal of Cardiology**, v. 37, n. 2, p. 241–250, fev. 2021.
- FUCHS, F. D. et al. Alcohol Consumption and the Incidence of Hypertension. **Hypertension**, v. 37, n. 5, p. 1242–1250, maio 2001.
- GARBER, C. E. et al. Quantity and Quality of Exercise for Developing and Maintaining Cardiorespiratory, Musculoskeletal, and Neuromotor Fitness in Apparently Healthy Adults. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, v. 43, n. 7, p. 1334–1359, jul. 2011.
- GIBALA, M. J. et al. Physiological adaptations to low-volume, high-intensity interval training in health and disease. **The Journal of Physiology**, v. 590, n. 5, p. 1077–1084, 1 mar. 2012.
- GORMELY, S. E. et al. Effect of Intensity of Aerobic Training on VO₂max. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, v. 40, n. 7, p. 1336–1343, jul. 2008.
- GORMLEY, S. E. et al. Effect of Intensity of Aerobic Training on V'O₂max. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, v. 40, n. 7, p. 1336–1343, jul. 2008.
- GOTO, C. et al. Effect of Different Intensities of Exercise on Endothelium-Dependent Vasodilation in Humans. **Circulation**, v. 108, n. 5, p. 530–535, 5 ago. 2003.
- GUTHOLD, R. et al. Worldwide trends in insufficient physical activity from 2001 to 2016: a pooled analysis of 358 population-based surveys with 1·9 million participants. **The Lancet Global Health**, v. 6, n. 10, p. e1077–e1086, out. 2018.
- HAGBERG, J. M.; BROWN, M. D. Does exercise training play a role in the treatment of essential hypertension? **Journal of cardiovascular risk**, v. 2, n. 4, p. 296–302, ago. 1995.
- HAGBERG, J. M.; MONTAIN, S. J.; MARTIN, W. H. Blood pressure and hemodynamic responses after exercise in older hypertensives. **Journal of Applied Physiology**, v. 63, n. 1, p. 270–276, 1 jul. 1987.
- HAGBERG, J. M.; PARK, J.-J.; BROWN, M. D. The Role of Exercise Training in the Treatment of Hypertension. **Sports Medicine**, v. 30, n. 3, p. 193–206, 2000.
- HANSEN, T. W. et al. Ambulatory Blood Pressure and Mortality. **Hypertension**, v. 45, n. 4, p. 499–504, abr. 2005.
- HART, E. C.; CHARKOUDIAN, N. Sympathetic Neural Mechanisms in Human Blood Pressure Regulation. **Current Hypertension Reports**, v. 13, n. 3, p. 237–243, 5 jun. 2011.
- HASKELL, W. I. What to look for in assessing responsiveness to exercise in a health context. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v. 33, n. Supplement, p. S454–S458, jun. 2001.
- HE, F. J.; MACGREGOR, G. A. Reducing Population Salt Intake Worldwide: From Evidence to Implementation. **Progress in Cardiovascular Diseases**, v. 52, n. 5, p. 363–382, mar. 2010.
- HECKSTEDEN, A.; GRÜTTES, T.; MEYER, T. Association Between Postexercise Hypotension and Long-term Training-Induced Blood Pressure Reduction. **Clinical Journal of Sport Medicine**, v. 23, n. 1, p. 58–63, jan. 2013.

- HEGDE, S. M.; SOLOMON, S. D. Influence of Physical Activity on Hypertension and Cardiac Structure and Function. **Current Hypertension Reports**, v. 17, n. 10, p. 77, 16 out. 2015.
- HEYDARI, M.; BOUTCHER, Y. N.; BOUTCHER, S. H. High-intensity intermittent exercise and cardiovascular and autonomic function. **Clinical Autonomic Research**, v. 23, n. 1, p. 57–65, fev. 2013.
- HIGASHI, Y. et al. Daily Aerobic Exercise Improves Reactive Hyperemia in Patients With Essential Hypertension. **Hypertension**, v. 33, n. 1, p. 591–597, jan. 1999.
- HOPKINS, W. G. Measures of Reliability in Sports Medicine and Science. **Sports Medicine**, v. 30, n. 1, p. 1–15, 2000.
- HOWLEY, E. T.; BASSETT, D. R.; WELCH, H. G. Criteria for maximal oxygen uptake: review and commentary. **Medicine and science in sports and exercise**, v. 27, n. 9, p. 1292–301, set. 1995.
- HUANG, C. et al. The effects of aerobic endurance exercise on pulse wave velocity and intima media thickness in adults: A systematic review and meta-analysis. **Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports**, v. 26, n. 5, p. 478–487, maio 2016.
- HUANG, Q.-F. et al. Ambulatory Blood Pressure Monitoring to Diagnose and Manage Hypertension. **Hypertension**, v. 77, n. 2, p. 254–264, fev. 2021.
- IELLAMO, F. et al. Prolonged Post-Exercise Hypotension: Effects of Different Exercise Modalities and Training Statuses in Elderly Patients with Hypertension. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 18, n. 6, p. 3229, 20 mar. 2021.
- ISHIKAWA-TAKATA, K. How much exercise is required to reduce blood pressure in essential hypertensives: a dose–response study. **American Journal of Hypertension**, v. 16, n. 8, p. 629–633, ago. 2003.
- JAMES, P. A. et al. 2014 Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults. **JAMA**, v. 311, n. 5, p. 507, 5 fev. 2014.
- JAYEDI, A. et al. Body mass index, abdominal adiposity, weight gain and risk of developing hypertension: a systematic review and dose-response meta-analysis of more than 2.3 million participants. **Obesity Reviews**, v. 19, n. 5, p. 654–667, maio 2018.
- JENNINGS, G. et al. The effects of changes in physical activity on major cardiovascular risk factors, hemodynamics, sympathetic function, and glucose utilization in man: a controlled study of four levels of activity. **Circulation**, v. 73, n. 1, p. 30–40, 1986.
- JOHNSON, B. T. et al. Methodological quality of meta-analyses on the blood pressure response to exercise. **Journal of Hypertension**, v. 32, n. 4, p. 706–723, abr. 2014.
- KAINULAIEN, H. Run more, perform better--old truth revisited. **Journal of Applied Physiology**, v. 106, n. 5, p. 1477–8, 2009.
- KARAVIRTA, L. et al. Individual Responses to Combined Endurance and Strength Training in Older Adults. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, v. 43, n. 3, p. 484–490, mar. 2011.
- KARIO, K. et al. Nighttime Blood Pressure Phenotype and Cardiovascular Prognosis. **Circulation**, v. 142, n. 19, p. 1810–1820, 10 nov. 2020.
- KELLEY, G. A.; KELLEY, K. A.; VU TRAN, Z. Aerobic Exercise and Resting Blood Pressure: A Meta-Analytic Review of Randomized, Controlled Trials. **Preventive Cardiology**, v. 4, n. 2, p. 73–80, abr. 2001.
- KENNEY, M. J.; SEALS, D. R. Postexercise hypotension. Key features, mechanisms, and clinical significance. **Hypertension**, v. 22, n. 5, p. 653–664, nov. 1993.
- KIKUYA, M. et al. Ambulatory Blood Pressure and 10-Year Risk of Cardiovascular and Noncardiovascular Mortality. **Hypertension**, v. 45, n. 2, p. 240–245, fev. 2005.
- KIRWAN, J. P. et al. Regular exercise enhances insulin activation of IRS-1-associated PI3-kinase in human skeletal muscle. **Journal of Applied Physiology**, v. 88, n. 2, p. 797–803, 1 fev. 2000.
- KODAMA, S. Cardiorespiratory Fitness as a Quantitative Predictor of All-Cause Mortality and Cardiovascular Events in Healthy Men and Women. **JAMA**, v. 301, n. 19, p. 2024, 20 maio

2009.

KRAUL, J. .; CHRASTEK, J.; ADAMIROVA, J. **The hypotensive effect of physical activity. Prevention of Ischemic Heart Disease: Principles and Practice.** Springfield, IL: Charles C Thomas, 1966.

KRIEGER, E. M. .; MICHELINI, L. . Dados básicos sobre a manutenção da pressão arterial. **Revista de Cardiologia do Estado de São Paulo**, v. 2, n. 4, p. 9–17, 1992.

LA ROVERE, M. T.; PINNA, G. D.; RACZAK, G. Baroreflex Sensitivity: Measurement and Clinical Implications. **Annals of Noninvasive Electrocardiology**, v. 13, n. 2, p. 191–207, abr. 2008.

LACOMBE, S. P. et al. Interval and continuous exercise elicit equivalent postexercise hypotension in prehypertensive men, despite differences in regulation. **Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism**, v. 36, n. 6, p. 881–891, dez. 2011.

LAMINA, S. Effects of Continuous and Interval Training Programs in the Management of Hypertension: A Randomized Controlled Trial. **The Journal of Clinical Hypertension**, v. 12, n. 11, p. 841–849, nov. 2010.

LATERZA, M. C. et al. Exercise Training Restores Baroreflex Sensitivity in Never-Treated Hypertensive Patients. **Hypertension**, v. 49, n. 6, p. 1298–1306, jun. 2007.

LAVIE, C. J. et al. Exercise and the Cardiovascular System. **Circulation Research**, v. 117, n. 2, p. 207–219, 3 jul. 2015.

LAW, M. R.; MORRIS, J. K.; WALD, N. J. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. **BMJ**, v. 338, n. may19 1, p. b1665–b1665, 19 maio 2009.

LEIFER, E. S. et al. Adverse Cardiovascular Response to Aerobic Exercise Training. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, v. 48, n. 1, p. 20–25, jan. 2016.

LEWINGTON, S. et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. **The Lancet**, v. 360, n. 9349, p. 1903–1913, dez. 2002.

LIMA, S. G. DE; HATAGIMA, A.; SILVA, N. L. C. L. DA. Sistema renina-angiotensina: é possível identificar genes de suscetibilidade à hipertensão? **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 89, n. 6, dez. 2007.

LIU, S. et al. Blood Pressure Responses to Acute and Chronic Exercise Are Related in Prehypertension. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, v. 44, n. 9, p. 1644–1652, set. 2012a.

LIU, S. et al. Blood Pressure Responses to Acute and Chronic Exercise Are Related in Prehypertension. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, v. 44, n. 9, p. 1644–1652, set. 2012b.

LIU, X. et al. Dose–Response Association Between Physical Activity and Incident Hypertension. **Hypertension**, v. 69, n. 5, p. 813–820, maio 2017.

LOUNANA, J. et al. Relationship between %HRmax, %HR Reserve, %V̇O2max, and %V̇O2 Reserve in Elite Cyclists. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, v. 39, n. 2, p. 350–357, fev. 2007.

MACDONALD, J. et al. Post exercise hypotension is sustained during subsequent bouts of mild exercise and simulated activities of daily living. **Journal of Human Hypertension**, v. 15, n. 8, p. 567–571, 1 ago. 2001.

MAEDA, S. et al. Effects of exercise training of 8 weeks and detraining on plasma levels of endothelium-derived factors, endothelin-1 and nitric oxide, in healthy young humans. **Life Sciences**, v. 69, n. 9, p. 1005–1016, jul. 2001.

MANCIA, G.; GRASSI, G. The Autonomic Nervous System and Hypertension. **Circulation Research**, v. 114, n. 11, p. 1804–1814, 23 maio 2014.

MCCRORY, M. Evaluation of a new air displacement plethysmograph for measuring human

- body composition. **Medicine Science and Sports Exercise**, v. 27, n. 12, p. 1686–91, 1995.
- MENEGHELO, R. et al. III Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre teste ergométrico. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 95, n. 5, p. 1–26, 2010.
- MENTE, A. et al. Urinary sodium excretion, blood pressure, cardiovascular disease, and mortality: a community-level prospective epidemiological cohort study. **The Lancet**, v. 392, n. 10146, p. 496–506, ago. 2018.
- MESSERLI, F. H.; BANGALORE, S.; SCHMIEDER, R. E. Wilder's principle: pre-treatment value determines post-treatment response. **European Heart Journal**, v. 36, n. 9, p. 576–579, 1 mar. 2015.
- MILLS, K. T.; STEFANESCU, A.; HE, J. The global epidemiology of hypertension. **Nature Reviews Nephrology**, v. 16, n. 4, p. 223–237, 2020.
- MOLMEN-HANSEN, H. E. et al. Aerobic interval training reduces blood pressure and improves myocardial function in hypertensive patients. **European Journal of Preventive Cardiology**, v. 19, n. 2, p. 151–160, 4 abr. 2012.
- MONTERO, D.; LUNDBY, C. Refuting the myth of non-response to exercise training: 'non-responders' do respond to higher dose of training. **The Journal of Physiology**, v. 595, n. 11, p. 3377–3387, 1 jun. 2017.
- MORAES-SILVA, I. C. et al. Hypertension and Exercise Training: Evidence from Clinical Studies. In: [s.l.: s.n.]. p. 65–84.
- MURRAY, C. J. L. et al. Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. **The Lancet**, v. 396, n. 10258, p. 1223–1249, out. 2020.
- NELSON, L. et al. Effect of changing levels of physical activity on blood-pressure and haemodynamics in essential hypertension. **The Lancet**, v. 2, n. 8505, p. 476–476, 1986.
- NILSON, E. A. F. et al. Custos atribuíveis a obesidade, hipertensão e diabetes no Sistema Único de Saúde, Brasil, 2018. **Revista Panamericana de Salud Pública**, v. 44, p. 1, 10 abr. 2020.
- NOBRE, F. et al. Hipertensão arterial sistêmica primária. **Medicina (Ribeirão Preto)**, v. 46, n. 3, p. 256–272, 30 set. 2013.
- NOBRE, F. et al. 6ª Diretrizes de Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial e 4ª Diretrizes de Monitorização Residencial da Pressão Arterial. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 110, n. 5, 2018.
- PADMANABHAN, S.; CAULFIELD, M.; DOMINICZAK, A. F. Genetic and Molecular Aspects of Hypertension. **Circulation Research**, v. 116, n. 6, p. 937–959, 13 mar. 2015.
- PALATINI, P. et al. Predictive value of night-time heart rate for cardiovascular events in hypertension. The ABP-International study. **International Journal of Cardiology**, v. 168, n. 2, p. 1490–1495, set. 2013.
- PESCATELLO, L. S. et al. Exercise and Hypertension. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, v. 36, n. 3, p. 533–553, mar. 2004.
- PESCATELLO, L. S. et al. Exercise for Hypertension: A Prescription Update Integrating Existing Recommendations with Emerging Research. **Current Hypertension Reports**, v. 17, n. 11, p. 87, 30 nov. 2015.
- PESCATELLO, L. S. et al. Physical Activity to Prevent and Treat Hypertension: A Systematic Review. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, v. 51, n. 6, p. 1314–1323, jun. 2019.
- PESCATELLO, L. S. et al. Do the combined blood pressure effects of exercise and antihypertensive medications add up to the sum of their parts? A systematic meta-review. **BMJ Open Sport & Exercise Medicine**, v. 7, n. 1, p. e000895, 20 jan. 2021.
- PESCATELLO, L. S.; KULIKOWICH, J. M. The aftereffects of dynamic exercise on ambulatory blood pressure. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v. 33, n. 11, p. 1855–1861, nov. 2001a.
- PESCATELLO, L. S.; KULIKOWICH, J. M. The aftereffects of dynamic exercise on ambulatory blood pressure. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v. 33, n. 11, p.

1855–1861, nov. 2001b.

PICKERING, C.; KIELY, J. Do Non-Responders to Exercise Exist—and If So, What Should We Do About Them? **Sports Medicine**, v. 49, n. 1, p. 1–7, 17 jan. 2019.

PINTO, E. Blood pressure and ageing. **Postgraduate Medical Journal**, v. 83, n. 976, p. 109–114, 1 fev. 2007.

QUINN, T. Twenty-four hour, ambulatory blood pressure responses following acute exercise: impact of exercise intensity. **Journal of Human Hypertension**, v. 14, n. 9, p. 547–553, 1 set. 2000.

RECKELHOFF, J. F. Gender Differences in the Regulation of Blood Pressure. **Hypertension**, v. 37, n. 5, p. 1199–1208, maio 2001.

REDDY, K. S. N.; REDDY, K. K.; SUDHA, G. Overall and Abdominal Adiposity on Blood Pressure: Consistency and Evaluation of their Association in an Adult Indian Population. **Journal of Life Sciences**, v. 2, n. 2, p. 117–125, dez. 2010.

ROSS, R. et al. Precision exercise medicine: understanding exercise response variability. **British Journal of Sports Medicine**, v. 53, n. 18, p. 1141–1153, set. 2019.

ROSS, R.; DE LANNOY, L.; STOTZ, P. J. Separate Effects of Intensity and Amount of Exercise on Interindividual Cardiorespiratory Fitness Response. **Mayo Clinic Proceedings**, v. 90, n. 11, p. 1506–1514, nov. 2015.

SÁNCHEZ, R. A. et al. Ambulatory blood pressure monitoring over 24 h: A Latin American Society of Hypertension position paper—accessibility, clinical use and cost effectiveness of ABPM in Latin America in year 2020. **The Journal of Clinical Hypertension**, v. 22, n. 4, p. 527–543, 12 abr. 2020.

SARDELI, A. V. et al. Do baseline blood pressure and type of exercise influence level of reduction induced by training in hypertensive older adults? A meta-analysis of controlled trials. **Experimental Gerontology**, v. 140, p. 111052, out. 2020.

SARZYNSKI, M. A.; GHOSH, S.; BOUCHARD, C. Genomic and transcriptomic predictors of response levels to endurance exercise training. **The Journal of Physiology**, v. 595, n. 9, p. 2931–2939, 1 maio 2017.

SAXENA, T.; ALI, A. O.; SAXENA, M. Pathophysiology of essential hypertension: an update. **Expert Review of Cardiovascular Therapy**, v. 16, n. 12, p. 879–887, 2 dez. 2018.

SEALS, D. R. et al. Blood pressure reductions with exercise and sodium restriction in postmenopausal women with elevated systolic pressure: role of arterial stiffness. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 38, n. 2, p. 506–513, ago. 2001.

SEGA, R. et al. Prognostic Value of Ambulatory and Home Blood Pressures Compared With Office Blood Pressure in the General Population. **Circulation**, v. 111, n. 14, p. 1777–1783, 12 abr. 2005.

SIRI, W. E. Body composition from fluid spaces and density: analysis of methods. 1961. **Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)**, v. 9, n. 5, p. 480–91; discussion 480, 492, 1993.

SISSON, S. B. et al. Volume of Exercise and Fitness Nonresponse in Sedentary, Postmenopausal Women. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, v. 41, n. 3, p. 539–545, mar. 2009.

SOLOMON, T. P. J. Sources of Inter-individual Variability in the Therapeutic Response of Blood Glucose Control to Exercise in Type 2 Diabetes: Going Beyond Exercise Dose. **Frontiers in Physiology**, v. 9, 13 jul. 2018.

STANAWAY, J. D. et al. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Stu. **The Lancet**, v. 392, n. 10159, p. 1923–1994, nov. 2018.

SWAIN, D. P.; LEUTHOLTZ, B. C. Heart rate reserve is equivalent to %VO₂ Reserve, not to %VO₂ max. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, v. 29, n. 3, p. 410–414,

mar. 1997.

T., B.; WILCOX, R. G.; MACDONALD, I. A. Post-exercise reduction of blood pressure in hypertensive men is not due to acute impairment of baroreflex function. **Clinical Science**, v. 67, n. 1, p. 97–103, 1984.

TANAKA, H. et al. Aging, Habitual Exercise, and Dynamic Arterial Compliance. **Circulation**, v. 102, n. 11, p. 1270–1275, 12 set. 2000.

TANAKA, H. Exercise Nonresponders: Genetic Curse, Poor Compliance, or Improper Prescription? **Exercise and Sport Sciences Reviews**, v. 46, n. 3, p. 137–137, jul. 2018.

TANAKA, H.; MONAHAN, K. D.; SEALS, D. R. Age-predicted maximal heart rate revisited. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 37, n. 1, p. 153–156, jan. 2001.

TAYLOR-TOLBERT, N. Ambulatory blood pressure after acute exercise in older men with essential hypertension. **American Journal of Hypertension**, v. 13, n. 1, p. 44–51, jan. 2000.

TE RIET, L. et al. Hypertension: renin-angiotensin-aldosterone system alterations. **Circulation Research**, v. 116, n. 6, p. 960–975, 13 mar. 2015.

TSAI, J.-C. et al. BENEFICIAL EFFECT ON BLOOD PRESSURE AND LIPID PROFILE BY PROGRAMMED EXERCISE TRAINING IN TAIWANESE PATIENTS WITH MILD HYPERTENSION. **Clinical and Experimental Hypertension**, v. 24, n. 4, p. 315–324, 13 jan. 2002.

TSUDA, K. et al. Effects of mild aerobic physical exercise on membrane fluidity of erythrocytes in essential hypertension. **Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology**, v. 30, n. 5–6, p. 382–386, maio 2003.

UNGER, T. et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. **Hypertension**, v. 75, n. 6, p. 1334–1357, jun. 2020.

VAITKEVICIUS, P. V et al. Effects of age and aerobic capacity on arterial stiffness in healthy adults. **Circulation**, v. 88, n. 4, p. 1456–1462, out. 1993.

VASAN, R. S. et al. Impact of High-Normal Blood Pressure on the Risk of Cardiovascular Disease. **New England Journal of Medicine**, v. 345, n. 18, p. 1291–1297, nov. 2001.

VIGITEL BRASIL. **Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico: estimativas sobre frequência e distribuição sociodemográfica de fatores de risco e proteção para doenças crônicas nas capitais dos 26 estados b.** Brasília: [s.n.].

WALLACE, J. et al. The magnitude and duration of ambulatory blood pressure reduction following acute exercise. **Journal of Human Hypertension**, v. 13, n. 6, p. 361–366, 1 jun. 1999.

WHELTON, P. K. et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task F. **Hypertension**, v. 71, n. 6, p. 1269–1324, jun. 2018.

WHELTON, S. P. et al. Effect of Aerobic Exercise on Blood Pressure. **Annals of Internal Medicine**, v. 136, n. 7, p. 493, 2 abr. 2002.

WIEGMAN, D. L. et al. Decreased vascular sensitivity to norepinephrine following exercise training. **Journal of Applied Physiology**, v. 51, n. 2, p. 282–287, 1 ago. 1981.

WILDER, J. The Law of Initial Value In Neurology And Psychiatry. **The Journal of Nervous and Mental Disease**, v. 125, n. 1, p. 73–86, jan. 1957a.

WILDER, J. The law of initial value in neurology and psychiatry. **The Journal of Nervous and Mental Disease**, v. 125, n. 1, p. 73–86, jan. 1957b.

WILLIAMS, B. et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. **European Heart Journal**, v. 39, n. 33, p. 3021–3104, 1 set. 2018a.

WILLIAMS, B. et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. **Journal of Hypertension**, v. 36, n. 10, p. 1953–2041, out. 2018b.

ZHAO, D. et al. Dietary factors associated with hypertension. **Nature Reviews Cardiology**, v. 8, n. 8, p. 456–465, 5 ago. 2011.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS FUTURAS

A mudança do estilo de vida, por meio da inserção do exercício físico, é considerada um comportamento positivo para uma variedade de desfechos de saúde, havendo uma relação inversa entre a prática de exercícios físicos e o desenvolvimento de DCV, metabólicas, câncer, depressão, redução da função física e cognitiva, dentre outros fatores.

No entanto, a grande maioria dos estudos publicados nos últimos anos tem enfatizado os efeitos e diferenças entre grupos baseados nas respostas médias apresentadas, enquanto que pouca, ou até mesmo nenhuma atenção, tem sido dada as diferenças individuais. Assim, um dos principais benefícios do estudo da responsividade está na capacidade de identificar as pessoas que irão responder de maneira distinta ao treinamento físico, de modo a adaptar o exercício as necessidades de cada indivíduo, promovendo a saúde para todos.

A presente dissertação teve por objetivo investigar o conceito de responsividade ao exercício voltado para avaliação da Pressão Arterial Sistêmica em mulheres hipertensas na pós-menopausa que participaram de um programa de treinamento aeróbio recomendado pelas principais diretrizes de hipertensão nacional e internacional.

Os resultados do estudo foram consistentes com alguns achados da literatura, sugerindo uma variabilidade substancial de respostas da PA, onde diante do mesmo estímulo, alguns indivíduos alcançam benefícios significativos, os chamados RE, enquanto outros, os chamados NR, não demonstram mudanças ou apresentam até mesmo uma resposta adversa da PA após o treinamento físico.

Reconhecer a existência de indivíduos que apresentam uma ou mais respostas adversas induzidas pelos exercícios tem grande importância para personificar estas respostas distintas e individuais, principalmente no contexto de saúde pública. Quando um indivíduo não melhora seus parâmetros com o treinamento físico, ou até mesmo torna-os pior, a saúde e o desempenho físico podem ser prejudicados, demonstrando que, para algumas pessoas, o exercício físico

sistemático, ou a forma como este foi desenvolvido, pode ser inefetivo e/ou potencialmente aumentar o risco de desenvolver doenças ou agravar sua condição inicial.

Achados deste estudo demonstram que características basais dos participantes possuem relação com a responsividade ao exercício, de modo que indivíduos com função mais prejudicada na condição pré treinamento aeróbio, foram mais propensos a ser RE, desde que desenvolvido um programa de exercícios de intensidade, frequência e duração adequadas.

De forma determinante, a manipulação das variáveis de treinamento demonstrou ser uma importante estratégia para a obtenção de resposta de redução da PA em indivíduos inicialmente considerados NR ao treinamento físico recomendado. Tais resultados sugerem que os benefícios decorrentes de um programa de treinamento podem ser atingidos pela maioria dos HA, se não todos os indivíduos, desde que os estímulos de exercício sejam apropriados e suficientes.

Da mesma forma, devemos pontuar que, embora seja esperado observar benefícios para a redução da PA diante de um programa de treinamento aeróbio recomendado, é importante considerar outros resultados-chave que foram relevantes e importantes para os participantes que estavam envolvidos no treinamento em questão. Ainda que seja necessário investigar os motivos da não-resposta da PA ao treinamento aeróbio desenvolvido, foi observado que todos os participantes se beneficiaram de alguma forma do mesmo, melhorando ao menos algum parâmetro fisiológico estudado.

Por fim, o estudo de biomarcadores de responsividade associadas a resposta da PA permite identificação precoce de uma “não resposta” ao programa de treinamento físico, possibilitando a manipulação de variáveis e a escolha de um protocolo de treinamento mais adequado para a obtenção de resultados positivos relacionados à saúde.

Investigações e desenhos experimentais futuros são necessários para o melhor entendimento dos mecanismos que influenciam as diferentes respostas frente a programas de treinamento físico específicos, facilitando o desenvolvimento de propostas que permitam a

abrangência do maior número de desfechos positivos, como a redução dos níveis pressóricos em hipertensos, tornando assim, as intervenções de programas de exercícios mais amplamente eficazes.

7. REFERÊNCIAS GERAIS

- ARNETT, D. K. et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. **Circulation**, v. 140, n. 11, 10 set. 2019.
- BALFOUR, P. C.; RODRIGUEZ, C. J.; FERDINAND, K. C. The Role of Hypertension in Race-Ethnic Disparities in Cardiovascular Disease. **Current Cardiovascular Risk Reports**, v. 9, n. 4, p. 18, 27 abr. 2015.
- BARROSO, W. K. S. et al. Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial – 2020. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 116, n. 3, p. 516–658, 3 mar. 2021.
- BARTON, M.; MEYER, M. R. Postmenopausal Hypertension. **Hypertension**, v. 54, n. 1, p. 11–18, jul. 2009.
- BECK, D. T. et al. Exercise training improves endothelial function in resistance arteries of young prehypertensives. **Journal of Human Hypertension**, v. 28, n. 5, p. 303–309, 31 maio 2014.
- BENJAMIN, E. J. et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2018 Update: A Report From the American Heart Association. **Circulation**, v. 137, n. 12, 20 mar. 2018.
- BONAFIGLIA, J. T. et al. Inter-Individual Variability in the Adaptive Responses to Endurance and Sprint Interval Training: A Randomized Crossover Study. **PLOS ONE**, v. 11, n. 12, p. e0167790, 9 dez. 2016.
- BORG, G. Perceived exertion as an indicator of somatic stress. **Scandinavian journal of rehabilitation medicine**, v. 2, n. 2, p. 92–8, 1970.
- BOUCHARD, C. et al. Adverse Metabolic Response to Regular Exercise: Is It a Rare or Common Occurrence? **PLoS ONE**, v. 7, n. 5, p. e37887, 30 maio 2012.
- BOUCHARD, C. ; SHEPARD, R. J. ; STEPHENS, T. **Physical activity, fitness, and health: International proceedings and consensus statement**. Champaign, IL: Human Kinetics Books, 1994.
- BOUCHARD, C.; RANKINEN, T. Individual differences in response to regular physical activity. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v. 33, n. Supplement, p. S446–S451, jun. 2001.
- BRANDÃO RONDON, M. et al. No Title. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 39, n. 4, p. 676–82, 2002a.
- BRANDÃO RONDON, M. U. P. et al. Postexercise blood pressure reduction in elderly hypertensive patients. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 39, n. 4, p. 676–682, fev. 2002b.
- BRIASOULIS, A.; AGARWAL, V.; MESSERLI, F. H. Alcohol Consumption and the Risk of Hypertension in Men and Women: A Systematic Review and Meta-Analysis. **The Journal of Clinical Hypertension**, v. 14, n. 11, p. 792–798, nov. 2012.
- BRUM, P. C. et al. adaptações agudas e crônicas do exercício físico no sistema cardiovascular.

Revista Paulista de Educação Física, v. 18, p. 21–31, 2004.

BRUNEAU, M. L. et al. The blood pressure response to acute and chronic aerobic exercise: A meta-analysis of candidate gene association studies. **Journal of Science and Medicine in Sport**, v. 19, n. 5, p. 424–431, maio 2016.

BRUNSTRÖM, M.; CARLBERG, B. Association of Blood Pressure Lowering With Mortality and Cardiovascular Disease Across Blood Pressure Levels. **JAMA Internal Medicine**, v. 178, n. 1, p. 28, 1 jan. 2018.

BUCHFUEHRER, M. J. et al. Optimizing the exercise protocol for cardiopulmonary assessment. **Journal of Applied Physiology**, v. 55, n. 5, p. 1558–1564, 1 nov. 1983.

BURNET, K. et al. How fitting is F.I.T.T.? A perspective on a transition from the sole use of frequency, intensity, time, and type in exercise prescription. **Physiology & Behavior**, v. 199, p. 33–34, fev. 2019.

CAMPBELL, W. W. et al. High-Intensity Interval Training for Cardiometabolic Disease Prevention. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, v. 51, n. 6, p. 1220–1226, jun. 2019.

CAO, L. et al. The effectiveness of aerobic exercise for hypertensive population: A systematic review and meta-analysis. **The Journal of Clinical Hypertension**, v. 21, n. 7, p. 868–876, 6 jul. 2019.

CAREY, R. M. et al. Prevention and Control of Hypertension. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 72, n. 11, p. 1278–1293, set. 2018.

CARNEIRO, G. et al. Influência da distribuição da gordura corporal sobre a prevalência de hipertensão arterial e outros fatores de risco cardiovascular em indivíduos obesos. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 49, n. 3, p. 306–311, set. 2003.

CASTRO, A. et al. Association of skeletal muscle and serum metabolites with maximum power output gains in response to continuous endurance or high-intensity interval training programs: The TIMES study – A randomized controlled trial. **PLOS ONE**, v. 14, n. 2, p. e0212115, 11 fev. 2019.

CHOBANIAN, A. V. et al. Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. **Hypertension**, v. 42, n. 6, p. 1206–1252, dez. 2003.

CHOR, D. et al. Prevalence, Awareness, Treatment and Influence of Socioeconomic Variables on Control of High Blood Pressure: Results of the ELSA-Brasil Study. **PLOS ONE**, v. 10, n. 6, p. e0127382, 23 jun. 2015.

CHURCHWARD-VENNE, T. A. et al. There Are No Nonresponders to Resistance-Type Exercise Training in Older Men and Women. **Journal of the American Medical Association**, v. 16, n. 5, p. 400–411, maio 2015.

COLLINS, R.; MACMAHON, S. Blood pressure, antihypertensive drug treatment and the risks of stroke and of coronary heart disease. **British Medical Bulletin**, v. 50, n. 2, p. 272–298, 1994.

CORNELISSEN, V. A.; BUYS, R.; SMART, N. A. Endurance exercise beneficially affects ambulatory blood pressure. **Journal of Hypertension**, v. 31, n. 4, p. 639–648, abr. 2013.

CORNELISSEN, V. A.; FAGARD, R. H. Effects of Endurance Training on Blood Pressure,

Blood Pressure–Regulating Mechanisms, and Cardiovascular Risk Factors. **Hypertension**, v. 46, n. 4, p. 667–675, out. 2005.

CORNELISSEN, V. A.; SMART, N. A. Exercise Training for Blood Pressure: A Systematic Review and Meta-analysis. **Journal of the American Heart Association**, v. 2, n. 1, 23 jan. 2013.

COSTA, E. C. et al. Effects of High-Intensity Interval Training Versus Moderate-Intensity Continuous Training On Blood Pressure in Adults with Pre- to Established Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials. **Sports Medicine**, v. 48, n. 9, p. 2127–2142, 13 set. 2018.

DANKEL, S. J.; LOENNEKE, J. P. A Method to Stop Analyzing Random Error and Start Analyzing Differential Responders to Exercise. **Sports Medicine**, v. 50, n. 2, p. 231–238, 28 fev. 2020.

DASGUPTA, K. et al. The 2014 Canadian Hypertension Education Program Recommendations for Blood Pressure Measurement, Diagnosis, Assessment of Risk, Prevention, and Treatment of Hypertension. **Canadian Journal of Cardiology**, v. 30, n. 5, p. 485–501, maio 2014.

DE BRITO, L. C. et al. Recommendations in Post-exercise Hypotension: Concerns, Best Practices and Interpretation. **International Journal of Sports Medicine**, v. 40, n. 08, p. 487–497, 9 ago. 2019.

DIDERIKSEN, K.; MIKKELSEN, U. R. Reproducibility of incremental maximal cycle ergometer tests in healthy recreationally active subjects. **Clinical Physiology and Functional Imaging**, v. 37, n. 2, p. 173–182, mar. 2017.

DOLAN, E. et al. Superiority of Ambulatory Over Clinic Blood Pressure Measurement in Predicting Mortality. **Hypertension**, v. 46, n. 1, p. 156–161, jul. 2005.

DONNELLY, J. E. et al. Appropriate Physical Activity Intervention Strategies for Weight Loss and Prevention of Weight Regain for Adults. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, v. 41, n. 2, p. 459–471, fev. 2009.

EICHER, J. D. et al. The additive blood pressure lowering effects of exercise intensity on post-exercise hypotension. **American Heart Journal**, v. 160, n. 3, p. 513–520, set. 2010.

FÁCILA, L. et al. Twenty-four-hour ambulatory heart rate and organ damage in primary hypertension. **Blood Pressure**, v. 19, n. 2, p. 104–109, 14 jan. 2010.

FAGARD, R. H. Physical activity, physical fitness and the incidence of hypertension. **Journal of Hypertension**, v. 23, n. 2, p. 265–267, fev. 2005.

FAGARD, R. H. Exercise Therapy in Hypertensive Cardiovascular Disease. **Progress in Cardiovascular Diseases**, v. 53, n. 6, p. 404–411, maio 2011.

FAGARD, R. H.; VAN DEN BROEKE, C.; DE CORT, P. Prognostic significance of blood pressure measured in the office, at home and during ambulatory monitoring in older patients in general practice. **Journal of Human Hypertension**, v. 19, n. 10, p. 801–807, 1 out. 2005.

FARDMAN, A. et al. Cardiorespiratory Fitness Is an Independent Predictor of Cardiovascular Morbidity and Mortality and Improves Accuracy of Prediction Models. **Canadian Journal of Cardiology**, v. 37, n. 2, p. 241–250, fev. 2021.

FUCHS, F. D. et al. Alcohol Consumption and the Incidence of Hypertension. **Hypertension**, v. 37, n. 5, p. 1242–1250, maio 2001.

GARBER, C. E. et al. Quantity and Quality of Exercise for Developing and Maintaining Cardiorespiratory, Musculoskeletal, and Neuromotor Fitness in Apparently Healthy Adults. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, v. 43, n. 7, p. 1334–1359, jul. 2011.

GIBALA, M. J. et al. Physiological adaptations to low-volume, high-intensity interval training in health and disease. **The Journal of Physiology**, v. 590, n. 5, p. 1077–1084, 1 mar. 2012.

GORMELY, S. E. et al. Effect of Intensity of Aerobic Training on VO₂max. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, v. 40, n. 7, p. 1336–1343, jul. 2008.

GORMLEY, S. E. et al. Effect of Intensity of Aerobic Training on V'O₂max. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, v. 40, n. 7, p. 1336–1343, jul. 2008.

GOTO, C. et al. Effect of Different Intensities of Exercise on Endothelium-Dependent Vasodilation in Humans. **Circulation**, v. 108, n. 5, p. 530–535, 5 ago. 2003.

GUTHOLD, R. et al. Worldwide trends in insufficient physical activity from 2001 to 2016: a pooled analysis of 358 population-based surveys with 1·9 million participants. **The Lancet Global Health**, v. 6, n. 10, p. e1077–e1086, out. 2018.

HAGBERG, J. M.; BROWN, M. D. Does exercise training play a role in the treatment of essential hypertension? **Journal of cardiovascular risk**, v. 2, n. 4, p. 296–302, ago. 1995.

HAGBERG, J. M.; MONTAIN, S. J.; MARTIN, W. H. Blood pressure and hemodynamic responses after exercise in older hypertensives. **Journal of Applied Physiology**, v. 63, n. 1, p. 270–276, 1 jul. 1987.

HAGBERG, J. M.; PARK, J.-J.; BROWN, M. D. The Role of Exercise Training in the Treatment of Hypertension. **Sports Medicine**, v. 30, n. 3, p. 193–206, 2000.

HANSEN, T. W. et al. Ambulatory Blood Pressure and Mortality. **Hypertension**, v. 45, n. 4, p. 499–504, abr. 2005.

HART, E. C.; CHARKOUDIAN, N. Sympathetic Neural Mechanisms in Human Blood Pressure Regulation. **Current Hypertension Reports**, v. 13, n. 3, p. 237–243, 5 jun. 2011.

HASKELL, W. I. What to look for in assessing responsiveness to exercise in a health context. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v. 33, n. Supplement, p. S454–S458, jun. 2001.

HE, F. J.; MACGREGOR, G. A. Reducing Population Salt Intake Worldwide: From Evidence to Implementation. **Progress in Cardiovascular Diseases**, v. 52, n. 5, p. 363–382, mar. 2010.

HECKSTEDEN, A.; GRÜTTES, T.; MEYER, T. Association Between Postexercise Hypotension and Long-term Training-Induced Blood Pressure Reduction. **Clinical Journal of Sport Medicine**, v. 23, n. 1, p. 58–63, jan. 2013.

HEGDE, S. M.; SOLOMON, S. D. Influence of Physical Activity on Hypertension and Cardiac Structure and Function. **Current Hypertension Reports**, v. 17, n. 10, p. 77, 16 out. 2015.

HEYDARI, M.; BOUTCHER, Y. N.; BOUTCHER, S. H. High-intensity intermittent exercise and cardiovascular and autonomic function. **Clinical Autonomic Research**, v. 23, n. 1, p. 57–65, fev. 2013.

HIGASHI, Y. et al. Daily Aerobic Exercise Improves Reactive Hyperemia in Patients With Essential Hypertension. **Hypertension**, v. 33, n. 1, p. 591–597, jan. 1999.

HOPKINS, W. G. Measures of Reliability in Sports Medicine and Science. **Sports Medicine**, v. 30, n. 1, p. 1–15, 2000.

HOWLEY, E. T.; BASSETT, D. R.; WELCH, H. G. Criteria for maximal oxygen uptake: review and commentary. **Medicine and science in sports and exercise**, v. 27, n. 9, p. 1292–301, set. 1995.

HUANG, C. et al. The effects of aerobic endurance exercise on pulse wave velocity and intima media thickness in adults: A systematic review and meta-analysis. **Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports**, v. 26, n. 5, p. 478–487, maio 2016.

HUANG, Q.-F. et al. Ambulatory Blood Pressure Monitoring to Diagnose and Manage Hypertension. **Hypertension**, v. 77, n. 2, p. 254–264, fev. 2021.

IELLAMO, F. et al. Prolonged Post-Exercise Hypotension: Effects of Different Exercise Modalities and Training Statuses in Elderly Patients with Hypertension. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 18, n. 6, p. 3229, 20 mar. 2021.

ISHIKAWA-TAKATA, K. How much exercise is required to reduce blood pressure in essential hypertensives: a dose–response study. **American Journal of Hypertension**, v. 16, n. 8, p. 629–633, ago. 2003.

JAMES, P. A. et al. 2014 Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults. **JAMA**, v. 311, n. 5, p. 507, 5 fev. 2014.

JAYEDI, A. et al. Body mass index, abdominal adiposity, weight gain and risk of developing hypertension: a systematic review and dose-response meta-analysis of more than 2.3 million participants. **Obesity Reviews**, v. 19, n. 5, p. 654–667, maio 2018.

JENNINGS, G. et al. The effects of changes in physical activity on major cardiovascular risk factors, hemodynamics, sympathetic function, and glucose utilization in man: a controlled study of four levels of activity. **Circulation**, v. 73, n. 1, p. 30–40, 1986.

JOHNSON, B. T. et al. Methodological quality of meta-analyses on the blood pressure response to exercise. **Journal of Hypertension**, v. 32, n. 4, p. 706–723, abr. 2014.

KAINULAIEN, H. Run more, perform better--old truth revisited. **Journal of Applied Physiology**, v. 106, n. 5, p. 1477–8, 2009.

KARAVIRTA, L. et al. Individual Responses to Combined Endurance and Strength Training in Older Adults. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, v. 43, n. 3, p. 484–490, mar. 2011.

KARIO, K. et al. Nighttime Blood Pressure Phenotype and Cardiovascular Prognosis. **Circulation**, v. 142, n. 19, p. 1810–1820, 10 nov. 2020.

KELLEY, G. A.; KELLEY, K. A.; VU TRAN, Z. Aerobic Exercise and Resting Blood Pressure: A Meta-Analytic Review of Randomized, Controlled Trials. **Preventive Cardiology**, v. 4, n. 2, p. 73–80, abr. 2001.

KENNEY, M. J.; SEALS, D. R. Postexercise hypotension. Key features, mechanisms, and clinical significance. **Hypertension**, v. 22, n. 5, p. 653–664, nov. 1993.

KIKUYA, M. et al. Ambulatory Blood Pressure and 10-Year Risk of Cardiovascular and Noncardiovascular Mortality. **Hypertension**, v. 45, n. 2, p. 240–245, fev. 2005.

KIRWAN, J. P. et al. Regular exercise enhances insulin activation of IRS-1-associated PI3-kinase in human skeletal muscle. **Journal of Applied Physiology**, v. 88, n. 2, p. 797–803, 1 fev. 2000.

KODAMA, S. Cardiorespiratory Fitness as a Quantitative Predictor of All-Cause Mortality and Cardiovascular Events in Healthy Men and Women. **JAMA**, v. 301, n. 19, p. 2024, 20 maio 2009.

KRAUL, J. .; CHRASTEK, J.; ADAMIROVA, J. **The hypotensive effect of physical activity. Prevention of Ischemic Heart Disease: Principles and Practice**. Springfield, IL: Charles C Thomas, 1966.

KRIEGER, E. M. .; MICHELINI, L. . Dados básicos sobre a manutenção da pressão arterial. **Revista de Cardiologia do Estado de São Paulo**, v. 2, n. 4, p. 9–17, 1992.

LA ROVERE, M. T.; PINNA, G. D.; RACZAK, G. Baroreflex Sensitivity: Measurement and Clinical Implications. **Annals of Noninvasive Electrocardiology**, v. 13, n. 2, p. 191–207, abr. 2008.

LACOMBE, S. P. et al. Interval and continuous exercise elicit equivalent postexercise hypotension in prehypertensive men, despite differences in regulation. **Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism**, v. 36, n. 6, p. 881–891, dez. 2011.

LAMINA, S. Effects of Continuous and Interval Training Programs in the Management of Hypertension: A Randomized Controlled Trial. **The Journal of Clinical Hypertension**, v. 12, n. 11, p. 841–849, nov. 2010.

LATERZA, M. C. et al. Exercise Training Restores Baroreflex Sensitivity in Never-Treated Hypertensive Patients. **Hypertension**, v. 49, n. 6, p. 1298–1306, jun. 2007.

LAVIE, C. J. et al. Exercise and the Cardiovascular System. **Circulation Research**, v. 117, n. 2, p. 207–219, 3 jul. 2015.

LAW, M. R.; MORRIS, J. K.; WALD, N. J. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. **BMJ**, v. 338, n. may19 1, p. b1665–b1665, 19 maio 2009.

LEIFER, E. S. et al. Adverse Cardiovascular Response to Aerobic Exercise Training. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, v. 48, n. 1, p. 20–25, jan. 2016.

LEWINGTON, S. et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. **The Lancet**, v. 360, n. 9349, p. 1903–1913, dez. 2002.

LIMA, S. G. DE; HATAGIMA, A.; SILVA, N. L. C. L. DA. Sistema renina-angiotensina: é possível identificar genes de suscetibilidade à hipertensão? **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 89, n. 6, dez. 2007.

LIU, S. et al. Blood Pressure Responses to Acute and Chronic Exercise Are Related in Prehypertension. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, v. 44, n. 9, p. 1644–1652, set.

2012a.

LIU, S. et al. Blood Pressure Responses to Acute and Chronic Exercise Are Related in Prehypertension. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, v. 44, n. 9, p. 1644–1652, set. 2012b.

LIU, X. et al. Dose–Response Association Between Physical Activity and Incident Hypertension. **Hypertension**, v. 69, n. 5, p. 813–820, maio 2017.

LOUNANA, J. et al. Relationship between %HRmax, %HR Reserve, %V̇O₂max, and %V̇O₂ Reserve in Elite Cyclists. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, v. 39, n. 2, p. 350–357, fev. 2007.

MACDONALD, J. et al. Post exercise hypotension is sustained during subsequent bouts of mild exercise and simulated activities of daily living. **Journal of Human Hypertension**, v. 15, n. 8, p. 567–571, 1 ago. 2001.

MAEDA, S. et al. Effects of exercise training of 8 weeks and detraining on plasma levels of endothelium-derived factors, endothelin-1 and nitric oxide, in healthy young humans. **Life Sciences**, v. 69, n. 9, p. 1005–1016, jul. 2001.

MANCIA, G.; GRASSI, G. The Autonomic Nervous System and Hypertension. **Circulation Research**, v. 114, n. 11, p. 1804–1814, 23 maio 2014.

MCCRORY, M. Evaluation of a new air displacement plethysmograph for measuring human body composition. **Medicine Science and Sports Exercise**, v. 27, n. 12, p. 1686–91, 1995.

MENEGHELO, R. et al. III Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre teste ergométrico. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 95, n. 5, p. 1–26, 2010.

MENTE, A. et al. Urinary sodium excretion, blood pressure, cardiovascular disease, and mortality: a community-level prospective epidemiological cohort study. **The Lancet**, v. 392, n. 10146, p. 496–506, ago. 2018.

MESSERLI, F. H.; BANGALORE, S.; SCHMIEDER, R. E. Wilder’s principle: pre-treatment value determines post-treatment response. **European Heart Journal**, v. 36, n. 9, p. 576–579, 1 mar. 2015.

MILLS, K. T.; STEFANESCU, A.; HE, J. The global epidemiology of hypertension. **Nature Reviews Nephrology**, v. 16, n. 4, p. 223–237, 2020.

MOLMEN-HANSEN, H. E. et al. Aerobic interval training reduces blood pressure and improves myocardial function in hypertensive patients. **European Journal of Preventive Cardiology**, v. 19, n. 2, p. 151–160, 4 abr. 2012.

MONTERO, D.; LUNDBY, C. Refuting the myth of non-response to exercise training: ‘non-responders’ do respond to higher dose of training. **The Journal of Physiology**, v. 595, n. 11, p. 3377–3387, 1 jun. 2017.

MORAES-SILVA, I. C. et al. Hypertension and Exercise Training: Evidence from Clinical Studies. In: [s.l.: s.n.]. p. 65–84.

MURRAY, C. J. L. et al. Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. **The Lancet**, v. 396, n. 10258, p. 1223–1249, out. 2020.

NELSON, L. et al. Effect of changing levels of physical activity on blood-pressure and haemodynamics in essential hypertension. **The Lancet**, v. 2, n. 8505, p. 476–476, 1986.

NILSON, E. A. F. et al. Custos atribuíveis a obesidade, hipertensão e diabetes no Sistema Único de Saúde, Brasil, 2018. **Revista Panamericana de Salud Pública**, v. 44, p. 1, 10 abr. 2020.

NOBRE, F. et al. Hipertensão arterial sistêmica primária. **Medicina (Ribeirão Preto)**, v. 46, n. 3, p. 256–272, 30 set. 2013.

NOBRE, F. et al. 6ª Diretrizes de Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial e 4ª Diretrizes de Monitorização Residencial da Pressão Arterial. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 110, n. 5, 2018.

PADMANABHAN, S.; CAULFIELD, M.; DOMINICZAK, A. F. Genetic and Molecular Aspects of Hypertension. **Circulation Research**, v. 116, n. 6, p. 937–959, 13 mar. 2015.

PALATINI, P. et al. Predictive value of night-time heart rate for cardiovascular events in hypertension. The ABP-International study. **International Journal of Cardiology**, v. 168, n. 2, p. 1490–1495, set. 2013.

PESCATELLO, L. S. et al. Exercise and Hypertension. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, v. 36, n. 3, p. 533–553, mar. 2004.

PESCATELLO, L. S. et al. Exercise for Hypertension: A Prescription Update Integrating Existing Recommendations with Emerging Research. **Current Hypertension Reports**, v. 17, n. 11, p. 87, 30 nov. 2015.

PESCATELLO, L. S. et al. Physical Activity to Prevent and Treat Hypertension: A Systematic Review. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, v. 51, n. 6, p. 1314–1323, jun. 2019.

PESCATELLO, L. S. et al. Do the combined blood pressure effects of exercise and antihypertensive medications add up to the sum of their parts? A systematic meta-review. **BMJ Open Sport & Exercise Medicine**, v. 7, n. 1, p. e000895, 20 jan. 2021.

PESCATELLO, L. S.; KULIKOWICH, J. M. The aftereffects of dynamic exercise on ambulatory blood pressure. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v. 33, n. 11, p. 1855–1861, nov. 2001a.

PESCATELLO, L. S.; KULIKOWICH, J. M. The aftereffects of dynamic exercise on ambulatory blood pressure. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v. 33, n. 11, p. 1855–1861, nov. 2001b.

PICKERING, C.; KIELY, J. Do Non-Responders to Exercise Exist—and If So, What Should We Do About Them? **Sports Medicine**, v. 49, n. 1, p. 1–7, 17 jan. 2019.

PINTO, E. Blood pressure and ageing. **Postgraduate Medical Journal**, v. 83, n. 976, p. 109–114, 1 fev. 2007.

QUINN, T. Twenty-four hour, ambulatory blood pressure responses following acute exercise: impact of exercise intensity. **Journal of Human Hypertension**, v. 14, n. 9, p. 547–553, 1 set. 2000.

RECKELHOFF, J. F. Gender Differences in the Regulation of Blood Pressure. **Hypertension**, v. 37, n. 5, p. 1199–1208, maio 2001.

REDDY, K. S. N.; REDDY, K. K.; SUDHA, G. Overall and Abdominal Adiposity on Blood Pressure: Consistency and Evaluation of their Association in an Adult Indian Population. **Journal of Life Sciences**, v. 2, n. 2, p. 117–125, dez. 2010.

ROSS, R. et al. Precision exercise medicine: understanding exercise response variability. **British Journal of Sports Medicine**, v. 53, n. 18, p. 1141–1153, set. 2019.

ROSS, R.; DE LANNOY, L.; STOTZ, P. J. Separate Effects of Intensity and Amount of Exercise on Interindividual Cardiorespiratory Fitness Response. **Mayo Clinic Proceedings**, v. 90, n. 11, p. 1506–1514, nov. 2015.

SÁNCHEZ, R. A. et al. Ambulatory blood pressure monitoring over 24 h: A Latin American Society of Hypertension position paper—accessibility, clinical use and cost effectiveness of ABPM in Latin America in year 2020. **The Journal of Clinical Hypertension**, v. 22, n. 4, p. 527–543, 12 abr. 2020.

SARDELI, A. V. et al. Do baseline blood pressure and type of exercise influence level of reduction induced by training in hypertensive older adults? A meta-analysis of controlled trials. **Experimental Gerontology**, v. 140, p. 111052, out. 2020.

SARZYNSKI, M. A.; GHOSH, S.; BOUCHARD, C. Genomic and transcriptomic predictors of response levels to endurance exercise training. **The Journal of Physiology**, v. 595, n. 9, p. 2931–2939, 1 maio 2017.

SAXENA, T.; ALI, A. O.; SAXENA, M. Pathophysiology of essential hypertension: an update. **Expert Review of Cardiovascular Therapy**, v. 16, n. 12, p. 879–887, 2 dez. 2018.

SEALS, D. R. et al. Blood pressure reductions with exercise and sodium restriction in postmenopausal women with elevated systolic pressure: role of arterial stiffness. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 38, n. 2, p. 506–513, ago. 2001.

SEGA, R. et al. Prognostic Value of Ambulatory and Home Blood Pressures Compared With Office Blood Pressure in the General Population. **Circulation**, v. 111, n. 14, p. 1777–1783, 12 abr. 2005.

SIRI, W. E. Body composition from fluid spaces and density: analysis of methods. 1961. **Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)**, v. 9, n. 5, p. 480–91; discussion 480, 492, 1993.

SISSON, S. B. et al. Volume of Exercise and Fitness Nonresponse in Sedentary, Postmenopausal Women. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, v. 41, n. 3, p. 539–545, mar. 2009.

SOLOMON, T. P. J. Sources of Inter-individual Variability in the Therapeutic Response of Blood Glucose Control to Exercise in Type 2 Diabetes: Going Beyond Exercise Dose. **Frontiers in Physiology**, v. 9, 13 jul. 2018.

STANAWAY, J. D. et al. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Stu. **The Lancet**, v. 392, n. 10159, p. 1923–1994, nov. 2018.

SWAIN, D. P.; LEUTHOLTZ, B. C. Heart rate reserve is equivalent to %VO₂ Reserve, not to %VO₂ max. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, v. 29, n. 3, p. 410–414,

mar. 1997.

T., B.; WILCOX, R. G.; MACDONALD, I. A. Post-exercise reduction of blood pressure in hypertensive men is not due to acute impairment of baroreflex function. **Clinical Science**, v. 67, n. 1, p. 97–103, 1984.

TANAKA, H. et al. Aging, Habitual Exercise, and Dynamic Arterial Compliance. **Circulation**, v. 102, n. 11, p. 1270–1275, 12 set. 2000.

TANAKA, H. Exercise Nonresponders: Genetic Curse, Poor Compliance, or Improper Prescription? **Exercise and Sport Sciences Reviews**, v. 46, n. 3, p. 137–137, jul. 2018.

TANAKA, H.; MONAHAN, K. D.; SEALS, D. R. Age-predicted maximal heart rate revisited. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 37, n. 1, p. 153–156, jan. 2001.

TAYLOR-TOLBERT, N. Ambulatory blood pressure after acute exercise in older men with essential hypertension. **American Journal of Hypertension**, v. 13, n. 1, p. 44–51, jan. 2000.

TE RIET, L. et al. Hypertension: renin-angiotensin-aldosterone system alterations. **Circulation Research**, v. 116, n. 6, p. 960–975, 13 mar. 2015.

TSAI, J.-C. et al. BENEFICIAL EFFECT ON BLOOD PRESSURE AND LIPID PROFILE BY PROGRAMMED EXERCISE TRAINING IN TAIWANESE PATIENTS WITH MILD HYPERTENSION. **Clinical and Experimental Hypertension**, v. 24, n. 4, p. 315–324, 13 jan. 2002.

TSUDA, K. et al. Effects of mild aerobic physical exercise on membrane fluidity of erythrocytes in essential hypertension. **Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology**, v. 30, n. 5–6, p. 382–386, maio 2003.

UNGER, T. et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. **Hypertension**, v. 75, n. 6, p. 1334–1357, jun. 2020.

VAITKEVICIUS, P. V et al. Effects of age and aerobic capacity on arterial stiffness in healthy adults. **Circulation**, v. 88, n. 4, p. 1456–1462, out. 1993.

VASAN, R. S. et al. Impact of High-Normal Blood Pressure on the Risk of Cardiovascular Disease. **New England Journal of Medicine**, v. 345, n. 18, p. 1291–1297, nov. 2001.

VIGITEL BRASIL. **Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico: estimativas sobre frequência e distribuição sociodemográfica de fatores de risco e proteção para doenças crônicas nas capitais dos 26 estados b.** Brasília: [s.n.].

WALLACE, J. et al. The magnitude and duration of ambulatory blood pressure reduction following acute exercise. **Journal of Human Hypertension**, v. 13, n. 6, p. 361–366, 1 jun. 1999.

WHELTON, P. K. et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task F. **Hypertension**, v. 71, n. 6, p. 1269–1324, jun. 2018.

WHELTON, S. P. et al. Effect of Aerobic Exercise on Blood Pressure. **Annals of Internal**

Medicine, v. 136, n. 7, p. 493, 2 abr. 2002.

WIEGMAN, D. L. et al. Decreased vascular sensitivity to norepinephrine following exercise training. **Journal of Applied Physiology**, v. 51, n. 2, p. 282–287, 1 ago. 1981.

WILDER, J. The Law of Initial Value In Neurology And Psychiatry. **The Journal of Nervous and Mental Disease**, v. 125, n. 1, p. 73–86, jan. 1957a.

WILDER, J. The law of initial value in neurology and psychiatry. **The Journal of Nervous and Mental Disease**, v. 125, n. 1, p. 73–86, jan. 1957b.

WILLIAMS, B. et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. **European Heart Journal**, v. 39, n. 33, p. 3021–3104, 1 set. 2018a.

WILLIAMS, B. et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. **Journal of Hypertension**, v. 36, n. 10, p. 1953–2041, out. 2018b.

ZHAO, D. et al. Dietary factors associated with hypertension. **Nature Reviews Cardiology**, v. 8, n. 8, p. 456–465, 5 ago. 2011.

8. APÊNDICE

Apêndice A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Projeto de pesquisa: RESPONSABILIDADE INTERINDIVIDUAL DA PRESSÃO ARTERIAL FRENTE AO AUMENTO DO VOLUME, INTENSIDADE E DURAÇÃO DO TREINAMENTO AERÓBIO EM HIPERTENSOS.

Responsável pelo projeto: Marina Livia Venturini Ferreira

Número do CAAE: 80613717.2.0000.5404

Você está sendo convidado a participar como voluntário de uma pesquisa. Este documento, chamado Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, visa assegurar seus direitos como participante e é elaborado em duas vias, uma que deverá ficar com você e outra com o pesquisador.

Por favor, leia com atenção e calma, aproveitando para esclarecer suas dúvidas. Se houver perguntas antes ou mesmo depois de assiná-lo, você poderá esclarecê-las com o pesquisador. Se preferir, pode levar este Termo para casa e consultar seus familiares ou outras pessoas antes de decidir participar. Não haverá nenhum tipo de penalização ou prejuízo se você não aceitar participar ou retirar sua autorização em qualquer momento.

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS

O exercício aeróbio (bicicleta ergométrica) tem sido recomendado para a população hipertensa com o objetivo de reduzir a pressão arterial. Porém, ainda não foi estudado qual protocolo de treinamento aeróbio é mais efetivo para a redução da pressão arterial e se essa resposta é dependente do indivíduo que realizou o treinamento. Assim, esse estudo tem por objetivo investigar o efeito de diferentes protocolos de treinamento aeróbio na resposta da pressão arterial, dentre outras variáveis relacionadas à saúde cardiovascular de indivíduos hipertensos.

PROCEDIMENTOS

Todos os procedimentos do estudo serão realizados nas dependências da FEF/UNICAMP e HC/UNICAMP em datas previamente agendadas, sendo os participantes da pesquisa devidamente orientados, tanto em relação aos benefícios como em relação aos sinais, sintomas e manifestações de intolerância ao esforço que poderão ou não apresentar.

Antes do início dos experimentos, o (a) senhor (a) realizará uma avaliação médica, que constará de uma anamnese, exames clínicos e físicos realizados por um médico cardiologista. Estas avaliações servirão para a identificação de eventual manifestação que contra indique a sua participação no projeto.

Após avaliação médica, o (a) senhor (a) será convidado a realizar uma série de avaliações para medir sua saúde e capacidade física no Laboratório de Fisiologia do Exercício (FISEX) da FEF/UNICAMP ou no Laboratório Integrado (LABFEF) na FEF/UNICAMP, sempre sob a supervisão de profissionais da área de educação física. Para isso, o (a) senhor (a) realizará três a quatro visitas durante uma semana ao FISEX (mesmo para os participantes sorteados para o grupo controle), com duração máxima de duas horas, no período consistido anterior ao início do treinamento, após 12 semanas e após 24 semanas do período de treinamento (este último, somente caso o (a) senhor (a) venha a participar da Etapa 2 do estudo).

As avaliações que o (a) senhor (a) realizará estão descritos de forma detalhada abaixo:

1) Questionários: Uma vez por mês, o (a) senhor (a) irá responder oralmente a três diferentes tipos de questionário: questionário de avaliação da frequência alimentar, questionário de consumo de sal e questionário para avaliação da qualidade de vida, ao mesmo tempo em que um avaliador registrará suas respostas no computador, sendo que tal procedimento terá duração

de aproximadamente 1 hora. Além disso, uma vez ao mês, uma folha para registro dos medicamentos ingeridos, bem como o recordatório alimentar de 24 horas será entregue para que o (a) senhor (a) preencha em casa e devolva aos avaliadores na sua próxima visita.

2) Avaliação antropométrica: As dimensões corporais do (a) senhor (a) serão mensuradas com fita métrica e também utilizando uma balança mecânica. Além disso, o (a) senhor (a) será convidado a entrar em uma espécie de cabine de um equipamento chamado BODPOD usando trajes de banho e estando descalço, na qual você será mantido sentado respirando normalmente por cerca de 5 minutos para a realização das medidas antropométricas, em três momentos durante o estudo.

3) Capacidade aeróbia: O (A) senhor (a) irá realizar um teste de esforço em ciclo ergômetro acompanhado por profissional especializado. O protocolo do teste terá início com uma velocidade de aquecimento de 25W durante 3 minutos, seguidos de acréscimos de 25W a cada 1 minuto até a sua exaustão. Em seguida, haverá um período de 3 minutos de recuperação sem carga adicional. Durante este teste, o (a) senhor (a) utilizará uma máscara acoplada ao seu rosto, a qual permitirá a você respirar o ar ambiente e analisar o ar expirado por você através de um equipamento computadorizado. A pressão arterial e os batimentos cardíacos serão acompanhados antes, durante e após o término do teste. Este teste será realizado em cinco momentos durante o estudo e terá duração aproximada de 30 minutos.

4) Avaliações funcionais: O (a) senhor (a) irá realizar alguns testes funcionais em três momentos durante o estudo, levando aproximadamente 30 minutos para a realização destes. Os testes a serem realizados são: testes de equilíbrio no qual o (a) senhor (a) tentará se equilibrar em apenas um dos pés, teste de sentar e levantar de uma cadeira, caminhar ao redor de uma cadeira, sentar ao chão com os pés tocando um banco, flexionando o corpo para frente para tocar o banco também com as mãos.

5) Função cognitiva: Para a realização deste teste, o (a) senhor (a) será posicionado na frente de um computador, tendo que manusear as teclas com os dedos indicadores o mais rápido possível. Um pequeno questionário será aplicado com desafios mentais, cujas respostas deverão ser dadas apertando-se as teclas do computador. Este teste será realizado em três momentos durante o estudo e terá duração aproximada de 5 minutos.

6) Coleta de sangue: Previamente às coletas de sangue, o (a) senhor (a) será aconselhado a se manter em jejum por 12h. Serão coletados cerca de 8-10 ml de sangue venoso, puncionado na região dos braços por profissional com qualificação profissional específica e habilitada à realização de tal procedimento. A coleta de sangue acontecerá em três momentos ao longo do estudo e terá duração aproximada de 5 minutos.

7) Avaliação cardiovascular em repouso: O (A) senhor (a) irá deitar em uma maca e a sua pressão arterial será aferida posicionando simultaneamente um manguito inflável no braço direito e um sensor na ponta do dedo indicador, sendo que estes irão inflar e desinflar periodicamente. Para medir o índice tornozelo-braquial, um manguito de pressão arterial será posicionado nos braços e nas pernas do (a) senhor (a), sendo os pulsos auscultados por meio de estetoscópio e doppler vascular (uma espécie de caneta que toca a pele suavemente e detecta a pulsação). Já a frequência cardíaca será mensurada através de uma fita posicionada na região do tórax do (a) senhor (a), abaixo do peito, estando esta acoplada a um relógio monitor. Por fim, a mensuração da complacência arterial central, será realizada em aparelho de ultrassom, onde será posicionado um transdutor do ultrassom sobre o pescoço do (a) senhor (a) na direção da artéria carótida. Todos esses procedimentos serão realizados em três momentos durante o estudo e em conjunto estas medidas terão duração aproximada de 45 minutos.

8) Rigidez arterial: Será posicionado no (a) senhor (a) dois tonômetros (uma espécie de caneta que toca a pele suavemente) simultaneamente, sobre artérias próximas a virilha e no pescoço, por no máximo dois minutos, sendo tal procedimento realizado por um profissional especializado, em três momentos durante o estudo, tendo duração de aproximadamente 15 minutos.

9) Ecocardiograma: Será realizada por meio de ultrassonografia posicionada sobre o peito do (a) senhor (a) de modo a observar as estruturas do coração, sendo tal procedimento realizado por um profissional especializado, em três momentos durante o estudo, tendo duração de aproximadamente 15 minutos.

10) Dilatação Mediada pelo Fluxo: Será realizada por meio de ultrassonografia posicionada sobre a artéria braquial do paciente, juntamente com um manguito de esfigmomanômetro posicionado distalmente ao local de medida que será inflado e desinflado, permitindo a análise das alterações do diâmetro da artéria. Tal procedimento será realizado por um profissional especializado, em três momentos durante o estudo, tendo duração de aproximadamente 15 minutos.

Após avaliação médica, da saúde e capacidade física, o (a) senhor (a) seguirá para o treinamento físico propriamente dito, que consistirá de duas etapas (Etapa 1 e Etapa 2) com duração de 12 semanas cada. Para isso, antes do início do treinamento, haverá um sorteio visando saber qual grupo da Etapa 1 da pesquisa o (a) senhor (a) será incluído. Os possíveis grupos são:

1) Treinamento Aeróbio Contínuo (TAC): 50 minutos de exercício aeróbio contínuo realizado em bicicleta ergométrica, com velocidade correspondente a aproximadamente 60% $\dot{V}O_2\text{máx}$ obtido no teste ergoespirométrico realizado 3 vezes por semana;

2) Grupo Controle (GC): Ausência de treinamento físico em um primeiro momento, sendo inserido em um novo grupo de exercícios no semestre subsequente caso o participante tenha interesse.

Passado as primeiras 12 semanas de treinamento aeróbio (Etapa 1), somente os voluntários considerados não respondedores (sem alteração da pressão arterial) irão prosseguir continuamente por mais 12 semanas de treinamento (Etapa 2).

Caso o (a) senhor (a) siga para a Etapa 2, participará novamente de um segundo sorteio visando saber qual grupo da pesquisa será incluído. Os possíveis grupos são:

1) Treinamento Aeróbio Contínuo (TAC 3): 50 minutos de exercício aeróbio contínuo realizado em bicicleta ergométrica, com velocidade correspondente a aproximadamente 60% $\dot{V}O_2\text{máx}$ obtido no teste ergoespirométrico, realizado três vezes por semana;

2) Treinamento Aeróbio Contínuo (TAC-5): 50 minutos de exercício aeróbio contínuo realizado em bicicleta ergométrica, com velocidade correspondente a aproximadamente 60% $\dot{V}O_2\text{máx}$ obtido no teste ergoespirométrico, realizado cinco vezes por semana;

3) Treinamento aeróbio intervalado (TAI): 35 minutos de exercício aeróbio, sendo 5 minutos de aquecimento a 60% $\dot{V}O_2\text{máx}$, seguidos de intervalos de 4x 4 minutos a 85-90% $\dot{V}O_2\text{máx}$ e intercalados com 3x3 minutos a 60-65% $\dot{V}O_2\text{máx}$, realizados por quatro vezes consecutivas, seguidos de 5 minutos de recuperação a 60% $\dot{V}O_2\text{máx}$, realizado três vezes por semana.

DESCONFORTOS E RISCOS

Os testes deste estudo são seguros e bem tolerados e o risco envolvido na participação dos mesmos é baixo. Porém, alguns desconfortos podem ocorrer:

1) O (a) senhor (a) pode sentir cansaço e dor muscular passageiros após o teste ergoespirométrico, o qual será realizado em bicicleta ergométrica e avaliará sua saúde cardiovascular e condição física para determinar sua capacidade de realizar exercícios físicos. O teste será programado para atingir um tempo de 8 a 12 minutos e será interrompido pelo cansaço físico intenso reportado ou algum problema de saúde deflagrado, no entanto, este desconforto será mínimo e não o impedirá de prosseguir com as suas atividades diárias;

2) O (a) senhor (a) pode sentir cansaço e dor muscular passageiros durante e após as sessões de exercício, o qual será realizada em bicicleta ergométrica. Para atenuar estes possíveis desconfortos e riscos, um profissional graduado em Educação Física irá acompanhar as sessões de exercício, sempre realizando com os participantes da pesquisa um período de aquecimento

muscular antes das sessões de exercícios, de intensidade moderada e progressão gradual das cargas utilizadas no treinamento ao longo do período de intervenção.

3) Como o estudo envolve pessoas hipertensas, a pressão arterial do (a) senhor (a) pode ficar muito alta durante a prática de exercícios físicos, o que pode trazer riscos de intercorrências cardiovasculares. No entanto, a ocorrência desses eventos é bastante rara e as sessões serão interrompidas se a pressão arterial se elevar em demasia. Além disso, para evitar riscos, a pressão arterial será medida ao longo de todo o desenvolvimento do estudo. Se for identificado um aumento excessivo, o (a) senhor (a) será retirado do estudo e receberá um encaminhamento médico necessário para o controle da pressão arterial.

4) Durante a coleta de sangue, o (a) senhor (a) poderá sentir um desconforto no braço devido ao aperto do garrote, bem como pela punção da veia;

5) Uma importante adversidade que o (a) senhor (a) poderá encontrar será o dispêndio de tempo utilizado para as avaliações que serão realizadas. O presente estudo conta com uma ampla e completa avaliação clínica e cardiorrespiratória, que se repetirá ao longo do estudo. Desta forma, para a realização das mesmas será necessário um tempo considerável, demandando paciência por parte dos voluntários. Porém todas as avaliações e tempo decorridos com elas serão informados previamente, permitindo planejamento prévio.

Atenção, o (a) senhor (a) não deve participar deste estudo se atender aos seguintes critérios de exclusão: possuir doença isquêmica do miocárdio, diabetes, obesidade, doenças/condições musculoesqueléticas limitantes, doenças pulmonares; se estiver fazendo uso de substâncias que causem dependência química; e, se não puder seguir as orientações dos pesquisadores. Assim como, deverá ocorrer descontinuidade de participação no estudo se houver ausência em mais que 15% das sessões de treinamento.

BENEFÍCIOS

Com este estudo, o (a) senhor (a) terão:

1) A possibilidade de realizar uma ampla avaliação clínica e cardiorrespiratória, sendo que, ao final do estudo, irão receber um relatório impresso contendo os resultados de todos os testes e as avaliações realizadas, contendo informações sobre sua saúde, seu condicionamento físico (força, massa muscular, atividades funcionais), comportamento da pressão arterial, da frequência cardíaca durante o repouso e o exercício (eletrocardiograma de esforço);

2) A possibilidade de receber, ao final do estudo, um programa individualizado de treinamento físico apresentado sobre a forma de um relatório impresso, visando à redução da pressão arterial e a manutenção da condição física e de saúde;

Para os indivíduos hipertensos em geral, essa pesquisa possibilitará a compreensão do comportamento da pressão arterial durante o exercício aeróbico, além de aprofundar os conhecimentos a respeito dos efeitos do treinamento físico sobre adaptações no sistema cardiovascular, imunológico, capacidade aeróbia, força, composição corporal, função cognitiva, qualidade de vida e desempenho em atividades funcionais que se aplicam no cotidiano, permitindo planejar um programa eficaz de exercícios físicos para as pessoas hipertensas.

ACOMPANHAMENTO E ASSISTÊNCIA

Durante todo o desenvolvimento do projeto, após a avaliação e liberação médica para as atividades, o (a) senhor (a) será acompanhado de profissionais de Educação Física aptos para a assistência necessária, onde todas as dúvidas futuras que possam vir a ocorrer poderão ser prontamente esclarecidas, bem como o acompanhamento dos resultados obtidos durante a coleta de dados.

Já em caso de necessidades médicas, ou qualquer outro problema, o (a) senhor (a) será orientado a procurar setor médico competente, dentro do serviço de saúde ou convênio particular a que pertençam, sendo este local de caráter individual. No entanto, o (a) senhor (a)

poderá contar com a orientação do médico cardiologista colaborador do Laboratório de Fisiologia do Exercício (FEF – UNICAMP), que realizará todo o encaminhamento necessário aos participantes. Em casos de urgências ou intercorrências emergenciais que venham a ocorrer durante a atividade, toda a equipe estará orientada a entrar em contato com serviço de atendimento de emergência no Campus, VIDAS -Veículo Interno de Atendimento a Saúde (<http://www.informacoes.unicamp.br/content/prevencao-informacao-e-convivio>), por meio do ramal 16000.

SIGILO E PRIVACIDADE

O (a) senhor (a) tem a garantia de que sua identidade será mantida em sigilo e nenhuma informação será dada a outras pessoas que não façam parte da equipe de pesquisadores. Na divulgação dos resultados desse estudo, seu nome não será citado. As informações assim obtidas somente serão utilizadas para fins de pesquisa científica, mantendo sua privacidade e anonimato sempre resguardados.

RESSARCIMENTO E INDENIZAÇÃO

Não há qualquer valor econômico, a receber ou a pagar, pela sua participação. No entanto, os custos com o transporte e alimentação relacionados ao desenvolvimento do projeto serão de responsabilidade dos pesquisadores quando estes saírem da rotina do participante que voluntariamente se dispôs a participar da pesquisa.

Em caso de eventuais danos comprovadamente decorrentes da sua participação na pesquisa, os seus direitos à indenização são garantidos.

Ainda que ocorra a descontinuidade de participação no estudo, os participantes poderão ter acesso aos resultados de suas avaliações.

ARMAZENAMENTO DE MATERIAL BIOLÓGICO

Neste projeto ocorrerá armazenamento de material biológico (resolução 441/2011CNS/MS) em forma de soro ou plasma obtido de amostras sanguíneas coletadas. Estas amostras serão devidamente acondicionadas em freezer biológico, identificadas e rigorosamente preservadas para posterior análise ou por período máximo de quatro anos. Caso haja necessidade de novas investigações com o material biológico armazenado, esta solicitação será submetida para aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) e, quando for o caso, da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP). Desta forma, como participante deste projeto o (a) senhor (a):

() concorda em participar do presente estudo, porém NÃO AUTORIZA a coleta e armazenamento do seu material biológico;

() concorda em participar do presente estudo e AUTORIZA a coleta e armazenamento do seu material biológico, sendo necessário seu consentimento a cada nova pesquisa, que deverá ser aprovada pelo CEP institucional e, se for o caso, pela CONEP.

O (a) senhor (a) ou seu representante legal, a qualquer tempo e sem quaisquer ônus ou prejuízos, pode retirar o consentimento da guarda e utilização do seu material biológico armazenado.

O descarte do material armazenado será autorizado nas seguintes situações: após o encerramento das análises do referido projeto, de modo que o material seja encaminhado a órgão competente da Universidade para devida eliminação, sem que sejam causados danos ao voluntário, pesquisadores e profissionais responsáveis. Em caso de falecimento ou condição incapacitante, os direitos sobre o material armazenado deverão ser dados a:_____.

(solicitar para o participante indicar o nome de uma pessoa a ser contatada).

CONTATO

Em caso de dúvidas sobre o estudo, você poderá entrar em contato com a pesquisadora responsável, Profa. Dra. Mara Patrícia Traina Chacon Mikahil, Laboratório de Fisiologia do Exercício (FISEX), Faculdade de Educação Física da UNICAMP, telefone (19) 3521-6625 ou (19) 3521-7493, e-mail: marapatricia@fef.unicamp.br, ou ainda a pós-graduanda Marina Livia Venturini Ferreira, nos mesmos telefones e e-mail: marina.lvferreira@gmail.com

Em caso de denúncias ou reclamações sobre sua participação e sobre questões éticas do estudo, você poderá entrar em contato com a secretaria do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da UNICAMP das 08:30hs às 11:30hs e das 13:00hs às 17:00hs na Rua: Tessália Vieira de Camargo, 126; CEP 13083-887 Campinas – SP; telefone (19) 3521-8936 ou (19) 3521-7187; e-mail: cep@fcm.unicamp.br.

O COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA (CEP)

O papel do CEP é avaliar e acompanhar os aspectos éticos de todas as pesquisas envolvendo seres humanos. A Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP), tem por objetivo desenvolver a regulamentação sobre proteção dos seres humanos envolvidos nas pesquisas. Desempenha um papel coordenador da rede de Comitês de Ética em Pesquisa (CEPs) das instituições, além de assumir a função de órgão consultor na área de ética em pesquisas

CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Após ter recebido esclarecimentos sobre a natureza da pesquisa, seus objetivos, métodos, benefícios previstos, potenciais riscos e o incômodo que esta possa acarretar, aceito participar e declaro estar recebendo uma via original deste documento assinada pelo pesquisador e por mim, tendo todas as folhas por nós rubricadas:

Nome do (a) participante: _____

Contato telefônico: _____ Data: ____/____/____.

E-mail (opcional): _____

(Assinatura do participante ou nome e assinatura do seu RESPONSÁVEL LEGAL)

Responsabilidade do Pesquisador

Asseguro ter cumprido as exigências da resolução 466/2012 CNS/MS e complementares na elaboração do protocolo e na obtenção deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Asseguro, também, ter explicado e fornecido uma via deste documento ao participante. Informo que o estudo foi aprovado pelo CEP perante o qual o projeto foi apresentado e pela CONEP, quando pertinente. Comprometo-me a utilizar o material e os dados obtidos nesta pesquisa exclusivamente para as finalidades previstas neste documento ou conforme o consentimento dado pelo participante.

(Assinatura do pesquisador) Data: ____/____/____.

Apêndice B – ANAMNESE

Nome: _____

Telefones: _____ Peso: _____ Estatura: _____

Email: _____

Idade: _____ anos Data de Nascimento: _____ / _____ / _____

Data: _____ / _____ / _____ Horário: _____

Sintomas atuais:

() Nenhuma () Dor no peito () Falta de ar () Palpitações () Desmaio

() Dor na coluna () Dor em outras articulações () Outras.....

Observações:

Atividade Física:

() Pratica há Modalidade:..... Frequência:/ sem.

() Praticou há Tempo de pratica: Modalidade:

Antecedentes Pessoais:

() Nenhum () Infarto do miocárdio () Asma/Bronquite () Convulsão

() Rinite alérgica () Diabetes () Colesterol alto () Anemia () Pressão alta (

() Derrame cerebral () Outras:

Cirurgia: () Não () Sim. Qual(is)?

Fratura: () Não () Sim. Qual(is)?

Entorses: () Não () Sim. Qual(is)?

Gestações: () Partos () Cesáreas () Abortos ()

Menopausa: () Não () Sim. Há quanto tempo?.....

Faz uso de algum medicamento: () Não () Sim.

Qual(is)?.....

Possui exame de eletrocardiograma recente? () Não () Sim. Data:.....

Etilismo: () Não () Sim. Dias/semana ?

Tabagismo: () Nunca () Parou há () Sim,anos.

Antecedentes familiares:

() Nenhum () Infarto no miocárdio () Morte súbita () Derrame cerebral

() Obesidade () Pressão alta () Diabetes () Outros:

Apêndice C – CONTROLE DE MEDICAMENTOS

CONTROLE MEDICAMENTOS

NOME: _____ IDADE: _____
GRUPO: _____

DATA	REMÉDIO	INÍCIO	QUANTIDADE	FREQUÊNCIA	HORÁRIO

OBS.: _____

ANEXO A – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP



UNICAMP - CAMPUS
CAMPINAS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: RESPONSABILIDADE INTERINDIVIDUAL DA PRESSÃO ARTERIAL FRENTE AO AUMENTO DO VOLUME, INTENSIDADE E DURAÇÃO DO TREINAMENTO AERÓBIO EM HIPERTENSOS

Pesquisador: Marina Livia Venturini Ferreira

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 80813717.2.0000.5404

Instituição Proponente: Faculdade de Educação Física

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.479.380

Apresentação do Projeto:

Transcrição editada do conteúdo apresentado na Plataforma Brasil e no arquivo do projeto de pesquisa

INTRODUÇÃO: De acordo com a Organização Mundial de Saúde, as doenças cardiovasculares serão a principal causa de morbidade e mortalidade em todo o mundo até 2020 (Who, 2009). Dentre os principais fatores de risco para DCV, a hipertensão arterial (HA) se apresenta como sendo uma doença multifatorial e assintomática caracterizada por elevação sustentada dos níveis pressóricos (pressão arterial sistólica [PAS] 140 mmHg e/ou pressão arterial diastólica [PAD] 90 mmHg) que afeta aproximadamente 1 bilhão de pessoas no mundo (Gonzalez Pacheco, Morales Victorino et al., 2013). No Brasil, a HA atinge 32,5% (36 milhões) de indivíduos adultos e mais de 60% dos idosos, contribuindo direta ou indiretamente para 50% das mortes por doenças cardiovasculares (DCV) (Sociedade Brasileira De Cardiologia / Sociedade Brasileira De Hipertensão / Sociedade Brasileira De Nefrologia, 2016). A etiologia da HA resulta da interação entre fatores genéticos e de estilo de vida/ambientais, aumentando acentuadamente com o avanço da idade e sendo mais prevalente em mulheres do que em homens após a menopausa (Bouchard e Rankinen, 2001; Reckelhoff, 2001; Pinto, 2007). Além disso, a HA é mais observada em negros do que em brancos (Chor, Pinho Ribeiro et al., 2015), sendo difundida com o uso excessivo de álcool e de sódio (He e Macgregor, 2010; Zhao, Qi et al., 2011; Briasoulis, Agarwal et al., 2012). Em relação à obesidade, o

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126

Bairro: Barão Geraldo

CEP: 13.083-887

UF: SP

Município: CAMPINAS

Telefone: (19)3521-8936

Fax: (19)3521-7187

E-mail: cep@fcm.unicamp.br



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: RESPONSABILIDADE INTERINDIVIDUAL DA PRESSÃO ARTERIAL FRENTE AO AUMENTO DO VOLUME, INTENSIDADE E DURAÇÃO DO TREINAMENTO AERÓBIO EM HIPERTENSOS

Pesquisador: Marina Lívia Venturini Ferreira

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 80613717.2.0000.5404

Instituição Proponente: Faculdade de Educação Física

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.479.380

Apresentação do Projeto:

Transcrição editada do conteúdo apresentado na Plataforma Brasil e no arquivo do projeto de pesquisa

INTRODUÇÃO: De acordo com a Organização Mundial de Saúde, as doenças cardiovasculares serão a principal causa de morbidade e mortalidade em todo o mundo até 2020 (Who, 2009). Dentre os principais fatores de risco para DCV, a hipertensão arterial (HA) se apresenta como sendo uma doença multifatorial e assintomática caracterizada por elevação sustentada dos níveis pressóricos (pressão arterial sistólica [PAS] 140 mmHg e/ou pressão arterial diastólica [PAD] 90 mmHg) que afeta aproximadamente 1 bilhão de pessoas no mundo (Gonzalez Pacheco, Morales Victorino et al., 2013). No Brasil, a HA atinge 32,5% (36 milhões) de indivíduos adultos e mais de 60% dos idosos, contribuindo direta ou indiretamente para 50% das mortes por doenças cardiovasculares (DCV) (Sociedade Brasileira De Cardiologia / Sociedade Brasileira De Hipertensão / Sociedade Brasileira De Nefrologia, 2016). A etiologia da HA resulta da interação entre fatores genéticos e de estilo de vida/ambientais, aumentando acentuadamente com o avanço da idade e sendo mais prevalente em mulheres do que em homens após a menopausa (Bouchard e Rankinen, 2001; Reckelhoff, 2001; Pinto, 2007). Além disso, a HA é mais observada em negros do que em brancos (Chor, Pinho Ribeiro et al., 2015), sendo difundida com o uso excessivo de álcool e de sódio (He e Macgregor, 2010; Zhao, Qi et al., 2011; Briasoulis, Agarwal et al., 2012). Em relação à obesidade, o

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br



UNICAMP - CAMPUS
CAMPINAS



Continuação do Parecer: 2.479.380

normotensos (-1,9/-1,6) (Cornelissen e Fagard, 2005). Dentre os mecanismos envolvidos na redução da PA estão a diminuição da resistência vascular sistêmica, através de uma menor ativação do sistema nervoso simpático e do sistema renina-angiotensina, bem como, outros fatores como o aumento da vasodilatação dependente do endotélio, melhora da sensibilidade barorreflexa e da complacência arterial (Cornelissen e Fagard, 2005). Apesar de inúmeras evidências que comprovarem os efeitos benéficos da prescrição do TA regular sobre a redução da PA, relatos sobre a ausência deste fenômeno também são bastante comuns (Hagberg, Park et al., 2000; Leifer, Mikus et al., 2016). Hagberg et al. (2000) em uma análise de 47 estudos usando principalmente determinações causais da PA revelaram que 75% dos indivíduos com HA reduzem a PAS e a PAD em uma média de 10 mmHg, mas que 25% destes não sofreram reduções significativas após o TA (Hagberg, Park et al., 2000). De forma semelhante, Bouchard e Rankinen (2001) em um estudo desenhado para investigar o papel da genética na redução dos fatores de risco ao longo de um programa de exercícios, reportou ampla heterogeneidade na responsividade da PA em resposta a 20 semanas de TA, sendo observada uma redução média de -8 ± 11 mmHg na PAS, com alguns indivíduos apresentando reduções de 40mmHg e outros aumentos de até 20mmHg (Bouchard e Rankinen, 2001). Não obstante, o desvio padrão da resposta média da PA ao TA foi em torno de 144% do valor médio das respostas, suportando a inferência de ampla heterogeneidade na resposta da PA ao exercício (Bouchard e Rankinen, 2001). Assim, podemos observar que a maioria das questões de pesquisa abordada nos estudos atuais realizam conclusões baseadas apenas nas respostas médias das intervenções e com isso, informações valiosas para aperfeiçoar programas de treinamento podem ser perdidas (Bouchard e Rankinen, 2001; Karavirta, Hakkinen et al., 2011). Na experiência diária, é comum observar que até mesmo dentro de grupos homogêneos, a magnitude da resposta ao treinamento regular difere entre os indivíduos, havendo respostas favoráveis, nulas ou ainda negativas, sendo tal fenômeno observado não apenas em relação ao desempenho físico, mas também com praticamente todas as medidas de resultados fisiológicas relacionadas à saúde (Bouchard e Rankinen, 2001; Bouchard, Blair et al., 2012). Tal observação, no entanto, é largamente ignorada pela maioria dos pesquisadores, que dentro de uma perspectiva de promoção da saúde, se interessam em reportar apenas os benefícios "médios" do treinamento físico para a saúde "média" da população. A resposta ao treinamento físico pode variar amplamente entre os indivíduos, havendo altos a baixos respondedores, assim como não respondedores e até mesmo respondedores negativos. Uma vez que o treinamento é usado para a prevenção de doenças e redução do declínio físico relacionado à idade, maior atenção deve ser direcionada a estas diferenças individuais (Kainulainen, 2009). Da mesma forma, a natureza exata

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo CEP: 13.083-887
UF: SP Município: CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 Fax: (19)3521-7187 E-mail: cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 2.479.380

dos mecanismos responsáveis pela heterogeneidade das respostas ao exercício regular precisa ser mais bem investigada. Talvez uma ausência de respostas ao treinamento possa estar relacionada não apenas a diferenças genéticas ou fisiopatológicas, mas em última instância, a estímulos inadequados de exercício, havendo indivíduos que possam responder de maneira distinta de acordo com o protocolo de exercício empregado (Sisson, Katzmarzyk et al., 2009; Ross, De Lannoy et al., 2015; Costa, Dantas et al., 2016; Montero e Lundby, 2017). Nesse sentido, as características ótimas de um programa de treinamento voltado para indivíduos hipertensos ainda são uma questão em debate. Possivelmente, a manipulação de variáveis do treinamento possa influenciar diretamente nas respostas da PA de indivíduos não respondedores a um programa regular de TA, devendo estas ser investigadas mais profundamente. Alguns estudos já demonstraram que o aumento do volume de treinamento pode trazer benefícios para a redução da PA. Nelson et al., (1986), em um estudo comparando diferentes volumes de TA (3x/semana versus 7x/semana, durante 4 semanas) sobre a resposta da PA de indivíduos sedentários e hipertensos, observou reduções da PA para ambos os grupos, com queda significativamente maior para o grupo que treinou com frequência de 7x/semana (Nelson, Jennings et al., 1986). De forma semelhante, Jennings et al. (1986) observou o efeito de diferentes volumes de exercício aeróbio (3x/semana versus 7x/semana, durante 4 semanas) sobre os níveis de PA, entre outros parâmetros de saúde cardiovascular. Os resultados obtidos demonstraram redução da PA em ambos os protocolos, com benefícios adicionais observados após maior frequência semanal (Jennings, Nelson et al., 1986). Assim, parece evidente que o aumento do volume de exercício desempenha papel importante para a redução da PA em longo prazo, estando este fenômeno relacionado às reduções agudas da PA após uma única sessão de exercício, a chamada hipotensão pós-exercício (HPE) (Liu, Goodman et al., 2012; Hecksteden, Grütters et al., 2013). A HPE é a redução imediata da PA de 5-7 mmHg, que ocorre após uma única sessão isolada de exercício aeróbio de diferentes durações (10-50 minutos) e intensidades (40-100% VO₂máx), sendo esta sustentada por até 24 horas após o exercício (Bennett, Wilcox et al., 1984; Quinn, 2000; Pescatello e Kulikowich, 2001; Brandão Rondon, Alves et al., 2002). Os méritos da HPE são apoiados por dois estudos recentes que descobriram que a resposta da PA ao exercício agudo está fortemente correlacionada com a resposta em longo prazo da PA ao treinamento físico (Liu, Goodman et al., 2012; Hecksteden, Grütters et al., 2013). Por este motivo, diretrizes internacionais recomendam fortemente a realização de exercícios na maioria, se não todos os dias da semana, baseado nas evidências de que a PA é menor nos dias em que se realizam exercícios físicos comparados aos dias sem exercício (Chobanian, Bakris et al., 2003; Pescatello, Franklin et al., 2004; Brook, Appel et al.,

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
 Bairro: Barão Geraldo CEP: 13.083-887
 UF: SP Município: CAMPINAS
 Telefone: (19)3521-8936 Fax: (19)3521-7187 E-mail: cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 2.479.380

2013; Eckel, Jakicic et al., 2013; Mancía, Fagard et al., 2013; Dasgupta, Quinn et al., 2014; James, Oparil et al., 2014). Não obstante, novas evidências também têm demonstrado que a magnitude de redução da PA resultante do exercício aeróbico realizado de forma aguda e/ou crônica ocorre como uma função direta da intensidade, de modo que quanto mais intenso for o exercício, maiores são as reduções de PA obtidas com ele. Eicher et al., 2010, examinaram os efeitos de três diferentes sessões agudas de exercício aeróbico em hipertensos de meia idade: leve (40% VO₂máx), moderada (60% VO₂máx) e vigorosa (100% VO₂máx), e observaram que para cada 10% de aumento no VO₂máx relativo, a PAS diminuiu 1,5 mmHg e a PAD 0,6 mmHg (Eicher, Maresh et al., 2010). Da mesma forma, o treinamento intervalado de alta intensidade, caracterizado por períodos alternados de exercício de alta intensidade, separados por períodos de recuperação de baixa intensidade ou repouso, também tem demonstrado efeitos benéficos sobre fatores de risco de DCV, como por exemplo, reduções da PA na ordem de 8 mmHg em hipertensos e pré-hipertensos (Gibala, Little et al., 2012; Molmen-Hansen, Stolen et al., 2012; Heydari, Boutcher et al., 2013; Beck, Martin et al., 2014). Juntos, esses achados novos e emergentes indicam que a intensidade do exercício também é um determinante importante para a resposta da PA ao exercício. O estudo da eficácia de um programa de treinamento no tratamento da HA não está finalizado. Embora esteja bem estabelecido que o TA de moderada intensidade seja um modo eficaz de exercício para prevenção, controle e tratamento da HA, nem todos os hipertensos são susceptíveis a tais benefícios. Características de respondedores e não respondedores devem ser identificadas, da mesma forma que, os parâmetros fisiológicos que possam explicar tais variações. Ademais, diferenças nas respostas ao treinamento podem ser atribuídas não apenas a fisiopatologia, mas também a própria prescrição do exercício. A modificação de protocolos de treinamento, dentro de uma perspectiva personalizada, pode ser um meio eficaz para encontrar alterações benéficas da PA, demonstrando que haver mais do que uma prescrição ótima para indivíduos hipertensos comumente identificados como respondedores ou não respondedores.

METODOLOGIA:

Desenho da pesquisa: Trata-se de estudo clínico, longitudinal, com intervenção terapêutica, em 10 etapas e diversas avaliações, que terá duração de cerca de 15 semanas por indivíduo na etapa 1 e de 14 semanas na etapa 2, além de sessões agudas, e envolverá por 90 mulheres hipertensas e sedentárias, com idade superior a 45 anos da comunidade de Campinas. Os participantes da pesquisa serão convidados através de divulgação em diversos meios de comunicação, como no site da faculdade, em panfletos, rádio e mídia televisiva, podendo contatar os pesquisadores através de telefone ou e-mail.

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
 Bairro: Barão Geraldo CEP: 13.083-887
 UF: SP Município: CAMPINAS
 Telefone: (19)3521-8936 Fax: (19)3521-7187 E-mail: cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 2.479.380

Serão critérios de Inclusão: Como critérios iniciais de inclusão, os participantes da pesquisa deverão ter hábito de vida não-ativo (frequência de atividade física regular menor que duas sessões por semana), não terem participado regularmente de nenhum programa de treinamento ao longo dos últimos 6 meses precedentes ao início do experimento, serem hipertensos grau 1 (PA sistólica:140 à 149mmHg ou PA diastólica:90 à 99mmHg) ou 2 (PA sistólica:160 à 169mmHg ou PA diastólica:100 à 109mmHg) (de acordo com laudo médico dos próprios participantes da pesquisa), estar na menopausa (mínimo de 6 meses de interrupção do ciclo menstrual) e possuírem laudo de avaliação clínica realizada por profissional médico (exame físico geral, cardiológico e ergometria clínica) que autorize a prática de atividades físicas. Serão critérios de Exclusão: Serão excluídos voluntários que apresentarem na avaliação clínica realizada por profissional médico (exame físico geral, cardiológico e ergometria clínica) e/ou nos exames laboratoriais qualquer patologia ou outros complicadores que possam ser fatores de risco ou adesão para a prática das sessões de exercício propostas, tais como: obesidade maior que grau 2 (IMC > 30 kg/m²), doença arterial coronariana, diabetes Mellitus, auto relato de doença pulmonar obstrutiva crônica, doenças osteoarticulares limitantes, doença vascular periférica, fumo ou que esteja utilizando qualquer medicação que possa interferir nas respostas fisiológicas aos testes, como por exemplo, betabloqueadores.

Inicialmente, os voluntários serão randomizados em dois grupos distintos: Grupo Controle (GC, n=45, sem intervenção de exercício, apenas avaliações) e grupo treinamento aeróbio contínuo (TAC, n=45, 24 semanas de treinamento aeróbio a 60% do VO₂máx). Posteriormente, apenas os indivíduos identificados como não respondedores ao treinamento serão realocados de forma randomizada em três grupos distintos: treinamento aeróbio contínuo 3x/semana (TAC-3), treinamento aeróbio contínuo 5x/semana (TAC-5) e treinamento intervalado de alta intensidade (TAI). A alocação dos voluntários nos grupos será realizada de forma balanceada e aleatória, para garantir condições iniciais similares entre os grupos.

Etapa 1: Inicialmente ao estudo e após a triagem clínica, todos os voluntários irão realizar quatro visitas ao laboratório para realização de avaliações pré-treinamento (Avaliação 1, 2, 3 e 4), estando estas distribuídas ao longo de duas semanas e com intervalos mínimos de 48 horas. Na quarta visita (Avaliação 4), os voluntários serão avaliados e logo em seguida realizarão sua primeira sessão de exercício, de um total de 12 semanas de treinamento. Na 7ª semana de treinamento, será realizada novamente a avaliação cardiorrespiratória para ajuste da intensidade do TAC, sendo a sessão de treino substituída pelo teste máximo, de modo a não interromper o programa de treinamento. Ao final de 12 semanas de TAC, todos os voluntários realizarão mais

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
 Bairro: Barão Geraldo CEP: 13.083-887
 UF: SP Município: CAMPINAS
 Telefone: (19)3521-8936 Fax: (19)3521-7187 E-mail: cep@fcm.unicamp.br



UNICAMP - CAMPUS
CAMPINAS



Continuação do Parecer: 2.479.380

três visitas ao laboratório para realização de avaliações pós-treinamento (Avaliação 5, 6 e 7), estando estas distribuídas ao longo de uma semana e com intervalo mínimo de 48 horas entre elas. O recordatório alimentar será aplicado a cada quatro semanas.

Etapas: Após realizarem a Etapa 1, apenas os voluntários considerados não respondedores ao TAC continuarão o estudo, sendo estes realocados em três diferentes grupos de treinamento, todos com duração de 12 semanas: treinamento aeróbio contínuo 3x/semana (TAC-3), treinamento aeróbio 5x/semana (TAC-5) e treinamento aeróbio intervalado (TAI). Na 7ª semana de treinamento, será realizada novamente a avaliação cardiorrespiratória para ajuste da intensidade do TA, sendo a sessão de treino substituída pelo teste máximo, de modo a não interromper o programa de treinamento. Ao final de 12 semanas, todos os voluntários realizarão mais três visitas (avaliação 8, 9 e 10) ao laboratório para realização de avaliações pós-treinamento, estando estas distribuídas ao longo de uma semana e com intervalo mínimo de 48 horas entre elas. O recordatório alimentar será aplicado ao longo de todo período experimental, a cada quatro semanas.

Desenho experimental das sessões agudas: As sessões experimentais agudas serão realizadas no momento de pré-treinamento e após 12 e 24 semanas de TAC. Nesse dia, os voluntários serão orientados a não ingerir café, chá, Coca-Cola, álcool ou qualquer outro estimulante da atividade nervosa central, não realizar exercícios físicos nas 48 horas antecedentes ao teste e a tomar a medicação juntamente com o café da manhã. Ao chegar ao laboratório, os voluntários irão deitar em uma maca confortável para que todos os equipamentos sejam posicionados e calibrados. Após cinco minutos de repouso, uma medida inicial da PA auscultatória será realizada. Em seguida, os voluntários irão permanecer em repouso em posição supina durante 15 minutos para a coleta da VFC e das variáveis hemodinâmicas (Finometer), sendo realizada a medida do ITB e a coleta de sangue nos minutos subsequentes. Logo após as coletas iniciais, os voluntários irão realizar a sessão aguda de exercício aeróbio em bicicleta ergométrica, com duração de 50 minutos e intensidade correspondente a 60-70% do VO2máx. Após a intervenção, os voluntários realizarão novamente um repouso em posição supina durante 30 minutos para a coleta da VFC e das variáveis hemodinâmicas (Finometer), sendo realizada a medida do ITB e a coleta de sangue nos minutos subsequentes do pós-exercício.

AVALIAÇÕES

Avaliação da Frequência Alimentar: Será aplicado o questionário de frequência alimentar (Apêndice A) nos momentos pré, 6, 12, 18 semanas e pós-treinamento para assegurar que os participantes da pesquisa não irão alterar seus hábitos alimentares. Pelo fato do questionário ser extenso,

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo CEP: 13.083-887
UF: SP Município: CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 Fax: (19)3521-7187 E-mail: cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 2.479.380

haverá um avaliador responsável por ler as perguntas e digitalizar as respostas no computador, devendo o participante da pesquisa apenas responder ao questionário oralmente (Pedraza e Menezes, 2015). Os participantes serão instruídos a manter o padrão alimentar ao longo do período de intervenção, buscando evitar diferenças no consumo alimentar principalmente no que se referem ao consumo de sódio, alimentos gordurosos, 26 oxidantes e antioxidantes entre o início e o fim da intervenção, devido à possível influência destes compostos nas adaptações estudadas (Seals, Tanaka et al., 2001; Tyldum, Schjerve et al., 2009; Michaelides, Soulis et al., 2011).

Consumo de sal per capita: O questionário de consumo de sal per capita será aplicado nos momentos pré, 6, 12, 18 semanas e pós-treinamento visando quantificar o consumo de sal no domicílio. Para o cálculo do consumo de sódio por pessoa é considerada a quantidade de sal utilizada por mês, dividida pelo número total de refeições realizadas no domicílio em um mês. Em seguida, esse valor multiplicado pelo número de refeições feitas pelo participante no domicílio em uma semana. Para obtenção da quantidade de sal acrescentado/dia, esse último valor é dividido por sete. O valor resultante de gramas de sal/pessoa será também transformado em miligramas de sódio, considerando-se que 1g sal contém 400 mg de sódio.

Recordatório Alimentar de 24 horas: O recordatório alimentar de 24 horas é um instrumento composto por sete itens, cada um deles relacionado a uma refeição (café da manhã, lanche da manhã, almoço, lanche da tarde, jantar, ceia, lanche da madrugada), utilizado para quantificar o sódio presente in natura nos alimentos. O recordatório contempla o registro, realizado pelo pesquisador, de todo o consumo alimentar do paciente nas 24 horas anteriores à entrevista. O teor final de sódio dado pelo recordatório é resultante da soma do sódio presente em cada um dos alimentos consumidos no dia anterior. O resultado obtido será 27 transformado em gramas de sal, sendo 1g de sal=400mg de sódio. O questionário será aplicado nos momentos pré, 6, 12, 18 semanas e pós-treinamento.

Questionário de Frequência Alimentar de Sódio (QFASó): Este instrumento avalia o consumo de alimentos com alto teor de sódio, com a finalidade de quantificar a ingestão de sódio presente intrinsecamente nos alimentos, na forma in natura (Ferreira-Sae, Gallani et al., 2009). O QFASó é constituído por 15 alimentos, e a frequência de consumo de cada um é relatada pelo paciente, em uma escala de sete pontos: (1) nunca; (2) menos que uma vez por mês; (3) uma a três vezes por mês; (4) duas a quatro vezes por semana; (5) uma vez ao dia; (6) uma vez por semana; (7) 2 vezes ou mais ao dia. O entrevistado deve ainda identificar a porção consumida (pequena, média ou grande), tendo como referência a quantidade referente à porção média de cada um dos itens.

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
 Bairro: Barão Geraldo CEP: 13.083-887
 UF: SP Município: CAMPINAS
 Telefone: (19)3521-8936 Fax: (19)3521-7187 E-mail: cep@fcm.unicamp.br



CEPUNICAMP
centro de estudos em pesquisa

UNICAMP - CAMPUS
CAMPINAS



Continuação do Parecer: 2.479.380

Neste estudo, o questionário será aplicado nos momentos pré, 6, 12, 18 semanas e pós-treinamento, sendo o resultado obtido em miligramas de sódio convertido para gramas de sal.

Consumo total de sal: Soma do consumo de sal obtido nas medidas de sal per capita, recordatório alimentar de 24 horas e QFASó.

Avaliação dos Medicamentos: Os voluntários terão registrados todos os medicamentos e dosagens que ingerirem ao longo do período da pesquisa. Inicialmente aos experimentos deverá ser preenchido um questionário sobre tipo, marca e dosagens dos medicamentos de uso contínuo que será atualizado a cada quatro semanas, informando também sobre o uso eventual de medicamentos nos períodos que antecedem as avaliações cardiovasculares e as coletas de sangue.

Circunferências corporais: Para a caracterização da amostra, a medida da massa corporal será realizada por meio de uma balança de plataforma (Filizolla®, Brasil), enquanto que a medida da estatura será obtida por meio de um estadiômetro. Tais dados possibilitarão calcular o índice de massa corpórea (IMC), por meio da divisão da massa corporal pela estatura ao quadrado. As circunferências de cintura, quadril e pescoço serão mensuradas com fita métrica inextensível, visto que estas estão associadas ao risco cardiometabólico (Lear, Chen et al., 2003; Preis, Massaro et al., 2010).

Massa corporal magra e massa corporal gorda: A composição corporal será avaliada por pletismografia de corpo inteiro (BOD POD®; Body Composition System; Life Measurement Instruments; Concord, CA). Esta técnica determina o volume corporal através de um método de deslocamento de ar 29 que se utiliza da relação inversa entre pressão e volume, baseado na lei de Boyle que em temperatura constante, a pressão absoluta e o volume de um gás são inversamente proporcionais (Mccrory, Gomez et al., 1995). A partir destes dados, a densidade corporal poderá ser utilizada para estimar os percentuais de gordura e massa magra por meio da equação de Siri (Siri, 1961).

Avaliação Cardiorrespiratória: Os voluntários realizarão um teste em bicicleta ergométrica (Quinton modelo: Corival 400, Lode BV, Groningen, Holanda), onde as trocas gasosas serão coletadas continuamente, respiração a respiração, por meio de um sistema metabólico de análise de gases (CPX, Medical Graphics, St. Paul, Minnesota, USA). O protocolo terá início com uma coleta de repouso de 5 minutos, seguido de aquecimento com velocidade de 25W durante 3 minutos, havendo acréscimos de 15W a cada 1 minuto até a exaustão do voluntário. Ao final do teste, haverá um período de 3 minutos de recuperação sem carga. Durante todo o teste os voluntários serão orientados a manter uma cadência de 60-70 rpm. O limiar ventilatório (LV) e o ponto de compensação respiratória (RCP) serão determinados por meio de uma análise visual gráfica.

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126

Bairro: Barão Geraldo

CEP: 13.083-887

UF: SP

Município: CAMPINAS

Telefone: (19)3521-8936

Fax: (19)3521-7187

E-mail: cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 2.479.380

Neste estudo, o questionário será aplicado nos momentos pré, 6, 12, 18 semanas e pós-treinamento, sendo o resultado obtido em miligramas de sódio convertido para gramas de sal.

Consumo total de sal: Soma do consumo de sal obtido nas medidas de sal per capita, recordatório alimentar de 24 horas e QFASó.

Avaliação dos Medicamentos: Os voluntários terão registrados todos os medicamentos e dosagens que ingerirem ao longo do período da pesquisa. Inicialmente aos experimentos deverá ser preenchido um questionário sobre tipo, marca e dosagens dos medicamentos de uso contínuo que será atualizado a cada quatro semanas, informando também sobre o uso eventual de medicamentos nos períodos que antecedem as avaliações cardiovasculares e as coletas de sangue.

Circunferências corporais: Para a caracterização da amostra, a medida da massa corporal será realizada por meio de uma balança de plataforma (Filizolla®, Brasil), enquanto que a medida da estatura será obtida por meio de um estadiômetro. Tais dados possibilitarão calcular o índice de massa corpórea (IMC), por meio da divisão da massa corporal pela estatura ao quadrado. As circunferências de cintura, quadril e pescoço serão mensuradas com fita métrica inextensível, visto que estas estão associadas ao risco cardiometabólico (Lear, Chen et al., 2003; Preis, Massaro et al., 2010).

Massa corporal magra e massa corporal gorda: A composição corporal será avaliada por pletismografia de corpo inteiro (BOD POD®; Body Composition System; Life Measurement Instruments; Concord, CA). Esta técnica determina o volume corporal através de um método de deslocamento de ar 29 que se utiliza da relação inversa entre pressão e volume, baseado na lei de Boyle que em temperatura constante, a pressão absoluta e o volume de um gás são inversamente proporcionais (Mccrory, Gomez et al., 1995). A partir destes dados, a densidade corporal poderá ser utilizada para estimar os percentuais de gordura e massa magra por meio da equação de Siri (Siri, 1961).

Avaliação Cardiorrespiratória: Os voluntários realizarão um teste em bicicleta ergométrica (Quinton modelo: Corival 400, Lode BV, Groningen, Holanda), onde as trocas gasosas serão coletadas continuamente, respiração a respiração, por meio de um sistema metabólico de análise de gases (CPX, Medical Graphics, St. Paul, Minnesota, USA). O protocolo terá início com uma coleta de repouso de 5 minutos, seguido de aquecimento com velocidade de 25W durante 3 minutos, havendo acréscimos de 15W a cada 1 minuto até a exaustão do voluntário. Ao final do teste, haverá um período de 3 minutos de recuperação sem carga. Durante todo o teste os voluntários serão orientados a manter uma cadência de 60-70 rpm. O limiar ventilatório (LV) e o ponto de compensação respiratória (RCP) serão determinados por meio de uma análise visual gráfica.

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
 Bairro: Barão Geraldo CEP: 13.083-887
 UF: SP Município: CAMPINAS
 Telefone: (19)3521-8936 Fax: (19)3521-7187 E-mail: cep@fcm.unicamp.br



UNICAMP - CAMPUS
CAMPINAS



Continuação do Parecer: 2.479.380

realizada por três observadores foram previamente treinados, e familiarizados com o sistema CPX da Medical Graphics. O consumo máximo de oxigênio (VO_{2max}) será determinado a partir da maior média que se possa ter em 30 segundos dos valores de VO_2 registrados no teste (Dideriksen e Mikkelsen, 2015).

Avaliação Bioquímica: Serão coletados 10ml de sangue da veia antecubital, entre 7h e 8h da manhã após período de jejum de 12h, sendo a realização destas no Laboratório de Fisiologia do Exercício (FISEX) da Faculdade de Educação Física, por um profissional da área de enfermagem capacitado e especializado, respeitando todas as normas de biossegurança. As coletas acontecerão no momento pré, ao final de 12 semanas e ao final de 24 semanas após o programa de treinamento físico. Todos os participantes serão orientados a não consumir alimentos contendo cafeína e álcool 24h antes da coleta. O sangue será coletado em um tubo com gel separador de soro que permanecerá em descanso por 30 minutos em temperatura ambiente antes de ser centrifugado por 15 minutos a 5.000 rotações por minuto em uma centrífuga (Excelsa Baby I, modelo 206). Após este processo, o soro será removido do tubo por meio de uma pipeta descartável, colocado em eppendorfs e armazenado em biofreezer a $-80^{\circ}C$ (biofreezer, ultra freezer CL374-86V, coldlab, brasil) para análises bioquímicas posteriores.

Marcadores Inflamatórios: Diversos marcadores sanguíneos podem explicar as adaptações benéficas obtidas com o treinamento físico. As interleucinas (IL), fatores de necrose tumoral alfa (TNF), a proteína C-reativa (PCR) medeiam os diversos processos inflamatórios desencadeados pelo treinamento (Walsh, Gleeson et al., 2011). Para a dosagem dos marcadores inflamatórios (TNF-, PCR, IL-1, IL-6, IL-10, IL-17), a atividade da renina plasmática e concentração sérica da aldosterona, as amostras de soro serão descongeladas e analisadas em duplicata pelo método imunoenzimático ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA, Biotek modelo ELX 800, EUA), por meio de kits ultrasensíveis (R&D Systems), sendo utilizado um kit específico para cada um dos marcadores. Basicamente para cada kit o procedimento para análise irá consistir na utilização de uma placa com 96 poços (wells), sendo que 16 destes poços serão utilizados para a determinação da curva padrão em duplicata. A partir daí, serão realizados os seguintes processos: adição de diluente nos poços, adição da amostra nos poços, lavagem, adição de conjugado nos poços, lavagem, adição de solução substrato nos poços, adição de solução amplificadora nos poços (este passo não acontece em todos os kits), adição de solução "stop" nos poços e leitura da placa pela densidade óptica. Com os valores de absorbância fornecidos pela leitura da placa, cria-se um gráfico plotando os valores de absorbância no eixo "y" e os valores das concentrações no eixo "x" e, em seguida, realiza-se uma regressão não linear polinomial de quarta ordem para obter

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo CEP: 13.083-887
UF: SP Município: CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 Fax: (19)3521-7187 E-mail: cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 2.479.380

os valores das concentrações das amostras.

Perfil Lipídico, glicemia e insulina: Na mesma coleta de sangue citada anteriormente, realizaremos a coleta em tubos à vácuo secos e contendo EDTA para serem enviados a um laboratório especializado de análises clínicas. A análise da glicemia de jejum (método GOD-Trinder) e da insulina basal (método quimioiluminescência) poderão ser feitas a partir do plasma, ambos no equipamento Architect I2000. Já o soro será utilizado para dosagem de triglicérides, colesterol total (método enzimático-trinde), lipoproteína de alta densidade (HDL) através do método acelerador-detergente seletivo, lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL) e lipoproteína de baixa intensidade (LDL) será estimada a partir da equação de Friedewald (Friedewald, Levy et al., 1972), todos no aparelho Labmax260 – lits labtest.

Função renal: Utilizaremos a uréia, creatina sérica e clearance de creatinina como marcadores de função renal, através da aplicação de duas fórmulas em conjunto para a estimativa da taxa de filtração glomerular, que possuem ótima correlação com a depuração isolada da creatinina 24 horas, que é considerada a medida padrão ouro (Fliser, 2008). As fórmulas utilizadas serão: a MDRD abreviada (aMDRD) onde são consideradas as variáveis creatinina sérica, idade, raça e gênero (Levey, Coresh et al., 2003), que se aplica melhor à idosos (Verhave, Fesler et al., 2005) e a fórmula de Cockcroft-Gault (CKD-EPI) (Fliser, 2008; Earley, Miskulin et al., 2012). A mesma amostra de sangue coletada para outras análises, previamente descritas, será utilizada na presente avaliação.

Avaliação Metabólica: Previamente a análise das amostras de sangue, será realizada a lavagem do filtro de 3kDa (Amicon Ultra) com a aplicação 500 µl de H₂O Milli-Q. Após este filtro com H₂O Milli-Q será centrifugado a 14000 rpm, por 10 min a 4 °C. Este processo será repetido por 5 vezes. Após a quinta lavagem, será realizado o spin (inversão do filtro e rotação de 8000 rpm durante 5 s), com o intuito de eliminar qualquer resíduo de H₂O Milli-Q. Após o spin, será adicionado ao filtro 350 µl de soro previamente armazenado, sendo centrifugado a 14000 rpm, por 45 min a 4 °C. Após esse período será recuperado o soro filtrado (200 µl). Posteriormente, o soro filtrado será adicionado ao tubo de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de 5 mm (Wilmad). Juntamente a esta solução, também será acrescentado um tampão fosfato (80 µl, Fosfato de Sódio Monobásico, NaH₂PO₄ H₂O-137,99 g/mol; Fosfato de Sódio Dibásico, Na₂HPO₃- 141,96 g/mol) (padronização do Ph), TSP ((ácido 3-(trimetil-silil)-2,2',3,3' tetradeuteropropiônico ou TMSP-d₄, a 50 mmol/L em D₂O (8,08µl) (referência interna) e 340 µl de H₂O Milli-Q (Pegos, Canevarolo et al., 2014). Após, para os espectros de RMN serão adquiridos no Laboratório Nacional de Biociências (LNbio - <http://lnbio.cnpem.br/>), utilizando um espectrômetro de RMN Inova Agilent (Agilent

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
 Bairro: Barão Geraldo CEP: 13.083-887
 UF: SP Município: CAMPINAS
 Telefone: (19)3521-8936 Fax: (19)3521-7187 E-mail: cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 2.479.380

Technologies Inc., Santa Clara, CA, EUA), operando a uma frequência de ressonância de 1H 600 MHz e temperatura constante de 298 K (25 °C). Um total de 256 decaimentos de indução livre (FID) será realizado. A fase espectral e as correções de base, assim como, a identificação e quantificação dos metabólitos presentes nas amostras, serão realizadas utilizando o software Suite 7.6 Chenomx RMN (Chenomx Inc., Edmonton, AB, Canada), utilizando o sinal do TSP (concentração conhecida) como referência para a quantificação das concentrações dos outros metabólitos. Para inibir qualquer viés tendencioso, as amostras serão perfiladas aleatoriamente de forma cega em relação ao avaliador.

Fotoplestismografia de dedo A coleta das variáveis hemodinâmicas, batimento a batimento, será realizada de forma não invasiva, por meio da técnica de fotoplestismografia no dedo médio do braço não dominante do voluntário, utilizando o equipamento Finometer (FMS - Finapres Medical System, Arnhem, Netherlands). Para isso, um manguito inflável de tamanho individualizado será posicionado no dedo médio da mão do voluntário e a onda reconstruída da pressão arterial braquial será digitalizada e gravada em um computador através do programa BeatScope 1.1 software; TNO TPD Biomedical Instrumentation. Previamente aos procedimentos experimentais, os participantes irão realizar um repouso de 10 minutos, sendo que após isso será feita uma calibração fisiológica dos valores de PA (physiocal) seguida de uma correção dos valores de pressão arterial braquial (reBAP) (Guelen, Westerhof et al., 2008). Todos participantes serão orientados a evitar a contração do braço no qual estará posicionado o aparelho durante toda a coleta, bem como, permanecerem acordados e sem conversar. Pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD), pressão arterial média (PAM), frequência cardíaca (FC), volume sistólico (VS), débito cardíaco (DC) e resistência periférica total (RPT), serão registrados, derivados da onda da pressão arterial braquial (Romero-Ortuno, Cogan et al., 2010). O duplo produto (DP), índice de demanda de oxigênio do miocárdio, será calculado pelo produto da PAS pela FC.

Índice tornozelo-braquial: Para a medida do índice tornozelo-braquial (ITB), o voluntário deverá realizar um repouso de 5 minutos em decúbito dorsal. Manguitos serão posicionados nos braços do voluntário, na mesma altura, acima do maléolo cubital, e inflados acima de 20 mmHg do ponto de cessação do fluxo aferido com o doppler vascular na artéria braquial e desinflado até que o primeiro som do fluxo reapareça e seja registrado (PAS). O procedimento será repetido na seguinte sequência: braço direito, artéria tibial posterior direita, artéria anterior direita, braço esquerdo, artéria tibial posterior esquerda, artéria anterior esquerda. O cálculo do ITB de cada membro deverá ser realizado dividindo o maior valor de PAS do membro inferior pelo maior valor de PAS do membro superior de acordo com o American Heart Association (Aboyans, Criqui et al., 2012).

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
 Bairro: Barão Geraldo CEP: 13.083-887
 UF: SP Município: CAMPINAS
 Telefone: (19)3521-8936 Fax: (19)3521-7187 E-mail: cep@fcm.unicamp.br



CEPUNICAMP
CENTRO DE ESTUDOS EM PSICOFISIOLOGIA

UNICAMP - CAMPUS
CAMPINAS



Continuação do Parecer: 2.479.380

Modulação autonômica cardíaca Para verificação da modulação simpática e parassimpática cardíaca serão utilizados os registros do intervalo R-R coletados na posição supina continuamente durante 15 minutos, por meio de cardiófrequencímetro específico (Polar RS800CX, Kempele, Finland), sendo os registros transferidos posteriormente para um computador utilizando o software Polar Precision Performance® (release 3.0, Finlândia). Por meio de uma análise visual, os registros inadequados ou com interferências serão interpolados, procedendo-se o cálculo da média entre os batimentos corretos anterior e posterior. O software Kubios HRV Analysis será utilizado para a análise da VFC (MATLAB, version 2 beta, Kuopio, Finland). Assim, o trecho de iRR com duração de 5 minutos e maior estabilidade será escolhido para posterior análise. A análise da VFC será realizada no domínio do tempo e domínio da frequência. No domínio do tempo os índices utilizados serão: médias dos intervalos R-R (iRR), desvio padrão de todos os intervalos RR normais (SDNN) e raiz quadrada da somatória do quadrado das diferenças entre os iR-R adjacentes no registro dividido pelo número de iR-R em um tempo determinado menos um (RMSSD), em milissegundos. No domínio da frequência (DF), será utilizada a transformada rápida de Fourier (FFT), sendo incluídos os dois componentes espectral: baixa frequência (BF - entre 0,04 e 0,15Hz) e alta frequência (AF - entre 0,15 e 0,50Hz), representativas das modulações cardíacas simpáticas e vagais, respectivamente, bem como a razão entre as bandas (BF/AF), referente ao balanço simpato-vagal. Os componentes espectrais serão expressos em unidades absolutas (BF e AF) e em unidades normalizadas (BFnu e AFnu) (Task Force, 1996).

Teste Autonômico A Manobra de Valsalva será realizada para avaliação da resposta da frequência cardíaca com o indivíduo na posição sentada. Para isso, este realizará uma expiração forçada em um bucal conectado a um manômetro de mercúrio com um esforço suficiente para manter a pressão expiratória em 40mmHg por 15 segundos. Os registros dos intervalos R-R serão monitorados durante a manobra e por 15 segundos de recuperação por meio de cardiófrequencímetro específico (Polar RS800CX, Kempele, Finland). O procedimento será realizado por três vezes, com um intervalo de um minuto entre as manobras. O resultado será expresso pela média das três razões entre as durações do maior valor do intervalo R-R após cada manobra e do menor valor do intervalo R-R durante cada esforço (Ewing e Clarke, 1982).

Complacência arterial central (CAC) A variação do diâmetro arterial será obtida através de imagens de ultrassonografia (Nanomaxtm, SonoSite, EUA), sendo utilizado transdutor linear de 10-5 MHz, posicionado 2 centímetros abaixo do bulbo da carótida comum esquerda, enquanto que a pressão arterial será medida através do método de plestimografia (Finometer-PRO, Finapres Med Systems, Netherland) já descrito anteriormente. A CAC será calculada, considerando a diferença entre o

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126

Bairro: Barão Geraldo

CEP: 13.083-887

UF: SP

Município: CAMPINAS

Telefone: (19)3521-8936

Fax: (19)3521-7187

E-mail: cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 2.479.380

diâmetro carotídeo máximo e mínimo em relação a PA braquial do sujeito no momento da avaliação (Juonala, Jarvisalo et al., 2005), onde: $CAC = ((Ds - Dd)/Dd)/(Ps - Pd)$, sendo Ds é o diâmetro máximo, Dd é o diâmetro mínimo, Ps é a pressão sistólica e Pd é a pressão diastólica (Juonala, Jarvisalo et al., 2005).

Espessura das camadas íntima e média carotídea O ultrassom de carótida será realizado após um período de 5 min de repouso supino. Um transdutor linear será posicionado no terço médio da artéria carótida esquerda por um avaliador treinado. O transdutor acoplado ao ultrassom de alta resolução será utilizado por um avaliador experiente para captar uma imagem da artéria carótida comum 2 cm abaixo da bifurcação carotídea. Após a coleta da imagem a análise será feita (off-line), medindo a espessura das camadas íntimas e média (IMT) arteriais, de forma cega, por 5 vezes e utilizando a médias destes valores para registro final. Todas as medidas serão feitas utilizando o software ImageJ (U.S. National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, USA).

Dilatação Mediada pelo Fluxo (DMF) A dilatação mediada pelo fluxo (DMF) será medida no antebraço, utilizando um ultrassom de alta resolução, com rastreamento de parede como descrito previamente (Van Bortel, Duprez et al., 2002). A artéria braquial será visualizada acima da dobra antecubital de modo que, quando uma imagem clara de modo-B das paredes anteriores e posteriores da artéria braquial forem identificadas o transdutor será fixado e a posição mantida constante por toda a duração da medida. Os sinais de radiofrequência da imagem de modo-M correspondente serão retransmitidos para o sistema de rastreamento de parede. Após 10 segundos de aquisição, o sinal de radiofrequência será apresentado em forma de onda, permitindo posicionamento manual do cursor sobre as paredes anterior e posterior da artéria braquial. Assim o movimento das paredes arteriais será rastreado automaticamente com o posicionamento informado. Uma onda será gerada, permitindo uma medida precisa do diâmetro diastólico final (DDF) por uma série de batimentos. Desta forma, um manguito pneumático será posicionado no antebraço (distal em relação ao transdutor do ultrassom) e inflado a uma pressão de 250mmHg. Após a liberação do manguito o registro da imagem será realizado durante 5 minutos. A DMF será reportada como o maior aumento absoluto de DDF do estado basal (média de três registros) durante os primeiros três minutos até o período de cinco minutos após a liberação do manguito, sendo expressa como um percentual do diâmetro basal do vaso (Hoeks, Brands et al., 1990).

Ecocardiografia O exame ecocardiográfico será realizado por um médico especializado através da utilização do aparelho de ultrassom Vivid 3 (General Electric, Milwaukee, WI, EUA), equipado com um transdutor de 2,5 MHz. Para isso, os voluntários deverão se posicionar em decúbito lateral, enquanto a maca deverá permanecer levemente inclinada. HVE foi analisada pelo índice de massa

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
 Bairro: Barão Geraldo CEP: 13.083-887
 UF: SP Município: CAMPINAS
 Telefone: (19)3521-8936 Fax: (19)3521-7187 E-mail: cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 2.479.380

ventricular esquerda (IMVE). As dimensões do ventrículo esquerdo (VE) foram mensurados a partir de aquisição de imagens 2D em modo-M, de acordo com as recomendações da Sociedade Americana de Ecocardiografia (SAE). Os diâmetros diastólico (DDVE) e sistólico (DSVE) do VE, a parede posterior do VE (PPVE) e a espessura do VE no final da diástole serão medidos de acordo com a onda QRS do eletrocardiograma e calculados pela fórmula recomendada pela SAE. IMVE será calculada por meio da divisão da massa do VE pela superfície do corpo (Lang, Bierig et al., 2005).

Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial Para acessar o comportamento da pressão arterial sistêmica, utilizamos a Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial (MAPA), com aparelho DynaMAPA (Cardios, São Paulo, Brazil), validado de acordo com os padrões internacionais da Sociedade Europeia de Hipertensão. O monitor foi programado para realizar medidas a cada 15 minutos durante o dia e a cada 30 minutos durante a noite, durante 24 horas, com o manguito de pressão posicionado no braço não dominante. Os participantes receberão instruções verbais e escritas sobre o procedimento, além de um diário para relatar períodos de sono, grau de atividade, medicamentos e sintomas.

Avaliação Funcional Denominamos avaliações funcionais, aquelas que avaliam de forma específica as capacidades físicas requisitadas para ótima realização de atividades de vida diária da pessoa idosa, incluindo a bateria de testes proposta por Rikli e Jones (1999), que se associa a mobilidade funcional em idosos independentes (Rikli e Jones, 1999).

Equilíbrio O voluntário deverá permanecer em apoio simples, sem nenhum tipo de suporte, por pelo menos cinco segundos. Antes do teste propriamente dito, o voluntário poderá realizar duas tentativas, para escolher o membro mais estável para realização do teste. Uma vez escolhido, o voluntário irá se posicionar e dizer "estou pronto". A partir desse comando o avaliador irá disparar o cronômetro. A tarefa só será considerada cumprida após o voluntário ter permanecido cinco segundos em apoio simples, sendo qualquer tempo menor que esse determinará o não cumprimento da tarefa.

Teste de sentar e levantar O teste de sentar e levantar serão utilizados para avaliar a força e resistência de membros inferiores. Para isso, o voluntário deverá iniciar o teste sentado em uma cadeira de 43 cm de altura, com as costas apoiadas, os braços cruzados a frente do peito e os pés apoiados no chão. Ao sinal do avaliador, o voluntário deverá levantar e sentar na cadeira o maior número de vezes possível dentro de um intervalo de tempo de 30 segundos. O cronômetro será acionado a partir de sinal do avaliador e parado ao final de 30 segundos, sendo contabilizada uma repetição a cada vez que o voluntário transferia todo o seu peso para a cadeira.

Mobilidade funcional e risco de quedas O teste Timed Up and Go (TUG) será utilizado para avaliar a

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
 Bairro: Barão Geraldo CEP: 13.083-887
 UF: SP Município: CAMPINAS
 Telefone: (19)3521-8936 Fax: (19)3521-7187 E-mail: cep@fcm.unicamp.br



UNICAMP - CAMPUS
CAMPINAS



Continuação do Parecer: 2.479.380

mobilidade funcional e o risco de quedas. Para isso, o voluntário deverá iniciar o teste sentado em uma cadeira, com os braços estendidos e pés totalmente apoiados no solo. Ao sinal do avaliador, o voluntário deverá levantar-se da cadeira sem o apoio das mãos e caminhar o mais rápido possível, sem correr, de modo a contornar o cone posicionado a uma distância de 3 metros da cadeira, retornando a sua posição inicial. O cronômetro será a partir do sinal do avaliador e novamente quando o voluntário se sentada na cadeira. Após demonstração, o teste será realizado três vezes, sendo o melhor tempo registrado para análises posteriores.

Flexibilidade O teste de sentar e levantar será utilizado para analisar a flexibilidade dos músculos isquiotibiais, visto que a flexibilidade deste grupo muscular é fundamental para o desempenho de atividades de vida diária. Para isso será utilizado o Banco de Wells, que consiste em uma caixa de madeira (dimensões de 30,5 cm x 30,5 cm x 30,5 cm), tendo a parte superior plana com escala de medida que apresenta comprimento de 50 cm. Os indivíduos serão orientados a retirar o calçado e a sentar com os joelhos estendidos, tocando os pés na caixa. A seguir, erguerão os braços, posicionando as mãos uma sobre a outra e fazendo a descida dos braços estendidos sobre a escala, realizando uma flexão do tronco à frente, onde será registrado o ponto máximo, em centímetros, atingido pelas mãos. Três tentativas serão registradas e somente a maior será registrada.

Teste de Stroop O teste de interferência palavra-cor de Stroop, será usado para avaliação da função cognitiva, com a versão computadorizada TESTINPACS® (Stroop, 1935). O efeito Stroop avalia a capacidade do indivíduo de inibir respostas impulsivas proporcionando uma medida sobre o controle inibitório, sendo possível observar a velocidade de reação do indivíduo nas etapas iniciais. Para isso, os voluntários serão instruídos sobre cada etapa do teste, bem como seu objetivo. Na primeira etapa do teste, figuras retangulares de 2,0 cm x 2,5 cm, nas cores verde, azul, preto e vermelho serão apresentadas no centro do monitor individualmente. Nos cantos inferiores do monitor, respostas correspondentes ou não à cor do retângulo serão exibidas até que o voluntário responda a tentativa pressionando as setas para esquerda ou para a direita, do teclado. Na segunda etapa, tanto os estímulos quanto às respostas serão exibidos na condição de palavras, sempre em cor branca. Por fim, na terceira etapa, o nome de uma das quatro cores será exibido em cor incompatível. O participante será instruído a pressionar a tecla correspondente à cor da palavra e inibir a resposta para a palavra escrita. Os estímulos serão apresentados de forma automática e aleatória, havendo 12 tentativas por etapa. O tempo de resposta para cada tentativa será medido em milissegundos e os dados serão registrados pelo próprio programa, que calcula além do tempo, a quantidade de erros e acertos de cada etapa.

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo CEP: 13.083-887
UF: SP Município: CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 Fax: (19)3521-7187 E-mail: cep@fcm.unicamp.br



UNICAMP - CAMPUS
CAMPINAS



Continuação do Parecer: 2.479.380

Mini exame de estado mental O mini exame de estado mental (MEEM) proposto por Folstein será utilizado para avaliar a orientação temporal, orientação espacial, memória imediata, memória de evocação, atenção, cálculo e linguagem (Folstein, Folstein et al., 1975). Este consiste em um questionário, no qual o avaliador questiona e propõe tarefas ao avaliado, somando pontos aos acertos (Bertolucci, Brucci et al., 1994).

Avaliação da Qualidade de Vida Para mensurar a qualidade de vida (QV) será utilizado o questionário WHOQOL-brief (Apêndice C), no qual a QV é dividida em quatro domínios: físico, psicológico, relações sociais e meio ambiente. Este questionário foi escolhido por não valorizar excessivamente a saúde e a ausência de doenças, indo ao encontro das definições de QV propostas na literatura. Além disso, a avaliação da QV será complementada com o questionário SF-36 (Apêndice E) que é capaz de registrar os benefícios da QV relacionados à saúde (Ciconelli, Ferraz et al., 1999).

Metodologia de Análise de Dados: A confiabilidade relativa e absoluta das medidas será avaliada pelo coeficiente de correlação intra-classes e coeficiente de variação (CV), respectivamente, a partir de medidas repetidas (intra-sujeitos) coletadas pré treinamento (Hopkins, 2000). Para identificar indivíduos respondedores e não-respondedores da PA ao treinamento aeróbico, será calculado o erro típico de medida (ETM) entre teste-reteste da PA pré treinamento (Hopkins, 2000). Serão classificados como respondedores os indivíduos que apresentarem redução da PA superior a duas vezes o ETM ($2 \times \text{ETM}$) e não-respondedores aqueles que apresentarem qualquer alteração da PA dentro de $2 \times \text{ETM}$ ou aumento acima deste valor (Bouchard, Blair et al., 2012). Para a análise das comparações das variáveis dependentes entre grupos nas etapas 1 e 2, após checar a distribuição (Teste de Shapiro Wilk), homogeneidade de variâncias (Teste de Levene) e esfericidade dos dados (Teste Mauchly), serão aplicados: ANOVA two-way de medidas repetidas [2 (Grupo: respondedores e não-respondedores) $\times$ 2 (Momento: pré e após treinamento)] na etapa 1; e ANOVA two-way de medidas repetidas [3 (Grupo: TAC-3, TAC-5 e TAI) $\times$ 2 (Momento: pré e após treinamento)]. Quando razões de F significativas forem observadas, testes post hoc de Sidak serão aplicados para minimizar as chances de erro do tipo I. Se necessário, modelos incluindo covariáveis serão utilizados. Adicionalmente, após a etapa 2, a frequência de ocorrência de não respondedores da PA ao TAC-3, TAC-5 e TAI será analisada pelo Teste Quiquadrado ou Teste Exato de Fisher quando apropriado. Para a identificação das variáveis cardiovasculares e sistêmicas, pré treinamento, preditoras das mudanças na PA serão utilizados modelos de regressão linear múltipla (Stepwise) para identificar o quanto da variância nas mudanças (diferenças Pos – Pré treinamento e sessões agudas) da PA (variável dependente) pode ser

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126

Bairro: São Geraldo

CEP: 13.083-887

UF: SP

Município: CAMPINAS

Telefone: (19)3521-8936

Fax: (19)3521-7187

E-mail: cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 2.479.380

explicada pela variância individual de cada uma das variáveis preditoras (variáveis independentes). Para garantir a acurácia do modelo serão verificados o pressuposto da multicolinearidade de medidas entre as variáveis independentes pelo fator de inflação da variância, a autocorrelação entre os resíduos pela estatística de Durbin-Watson, a normalidade de distribuição dos resíduos por inspeção de histogramas de frequências e a influência global de cada amostra no modelo como um todo pela distância de Cook. Todas as análises serão realizadas utilizando o software PASW statistics 18.0 (SPSS Inc., Chicago, USA), adotando-se nível de significância (α) de 5% ($P < 0,05$).

A pesquisa será realizada na FEF-UNICAMP.

Objetivo da Pesquisa:

HIPÓTESE: As principais hipóteses do presente estudo são: 1) Haverá uma heterogeneidade de respostas da PA frente ao TA regular baseado nas principais diretrizes de HA, havendo quantidade considerável de sujeitos não responsivos. 2) A manipulação das variáveis de treinamento, com aumento do volume, intensidade e duração do TA, irá reduzir a não responsividade ao TA, podendo haver mais do que uma prescrição ótima para hipertensos; 3) A responsividade da PA poderá ser explicada por maiores adaptações cardiovasculares e sistêmicas em hipertensos.

OBJETIVO PRIMÁRIO: O objetivo do presente estudo será investigar os mecanismos cardiovasculares e sistêmicos relacionados à responsividade da pressão arterial frente ao aumento do volume, intensidade e duração do treinamento aeróbio em mulheres hipertensas.

OBJETIVOS SECUNDÁRIOS: 1) Analisar a resposta interindividual da PA frente a um protocolo de treinamento aeróbio contínuo (TAC) baseado nas principais diretrizes de HA em mulheres hipertensas. 2) Analisar os mecanismos cardiovasculares e sistêmicos que possam contribuir para a heterogeneidade de respostas da PA observada com treinamento aeróbio convencional, de modo a obter informações sobre as características clínicas das pessoas com menor probabilidade de redução da PA com esse exercício. 3) Analisar a resposta interindividual da PA após diferentes protocolos de treinamento aeróbio (aumento volume / aumento da intensidade) em indivíduos não respondedores ao treinamento aeróbio contínuo baseado nas diretrizes de HA. 4) Analisar os mecanismos cardiovasculares que possam contribuir para a heterogeneidade de respostas da PA observada com os diferentes protocolos de treinamento aeróbio empregados, de modo a obter informações sobre as características clínicas das pessoas com maior probabilidade de redução da PA com o exercício. 5) Identificar preditores cardiovasculares e sistêmicos, pré-treinamento, da responsividade da PA ao treinamento aeróbio.

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
 Bairro: Barão Geraldo CEP: 13.083-887
 UF: SP Município: CAMPINAS
 Telefone: (19)3521-8936 Fax: (19)3521-7187 E-mail: cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 2.479.380

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os pesquisadores informaram quanto aos riscos e desconfortos previstos que "Os testes deste estudo são seguros e bem tolerados e o risco envolvido na participação dos mesmos é baixo. Porém, alguns desconfortos podem ocorrer como: 1) Sentir cansaço e dor muscular passageiros após o teste ergoespirométrico, o qual será realizado em bicicleta ergométrica e avaliará sua saúde cardiovascular e condição física para determinar sua capacidade de realizar exercícios físicos. O teste será programado para atingir um tempo de 8 a 12 minutos, e será interrompido pelo cansaço físico intenso ou algum problema de saúde deflagrado, no entanto, este desconforto será mínimo e não o impedirá de prosseguir com as suas atividades diárias; 2) Para a coleta de sangue, a punção da veia pode trazer um pequeno desconforto no braço devido ao aperto pelo garrote e pela picada da agulha; Para atenuar estes possíveis desconfortos e riscos, um profissional graduado em Educação Física irá acompanhar as sessões de exercício, sempre realizando com os participantes da pesquisa um período de aquecimento muscular antes das sessões de exercícios, de intensidade moderada e progressão gradual das cargas utilizadas no treinamento ao longo do período de intervenção. Além disso, um importante desconforto que pode ser sentido pelo voluntário será o dispêndio de tempo utilizado para as avaliações que serão realizadas. Porém todas elas serão informadas previamente: Atenção, você não deve participar deste estudo se atender aos seguintes critérios de exclusão: possuir doença isquêmica do miocárdio, diabetes, obesidade, doenças/condições musculoesqueléticas limitantes, doenças pulmonares; se estiver fazendo uso de substâncias que causem dependência química; e, se não puder seguir as orientações dos pesquisadores. Assim como, deverá ocorrer descontinuidade de participação no estudo se houver ausência em mais que 15% das sessões de treinamento".

Os pesquisadores informaram quanto aos benefícios previstos que "não haverá compensação financeira para o participante da pesquisa. Contudo, a contribuição do participante ajudará a melhor compreensão de alguns efeitos do treinamento físico sobre adaptações no sistema imunológico, cardiovascular, capacidade aeróbia, força, composição corporal, função cognitiva, qualidade de vida e desempenho em atividades funcionais que se aplicam no cotidiano, permitindo planejar um programa eficaz de exercícios físicos para as pessoas idosas e hipertensas. Além disso, o participante receberá um relatório com as avaliações realizadas no estudo, contendo informações sobre o condicionamento físico (força, massa muscular, atividades funcionais), comportamento da pressão arterial, da frequência cardíaca e do coração durante repouso e o exercício (eletrocardiograma de esforço)".

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
 Bairro: Barão Geraldo CEP: 13.083-887
 UF: SP Município: CAMPINAS
 Telefone: (19)3521-8936 Fax: (19)3521-7187 E-mail: cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 2.479.380

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Resumo da pesquisa: Trata-se de estudo clínico, longitudinal, com intervenção terapêutica, em 10 etapas e diversas avaliações, que terá duração de cerca de 15 semanas por indivíduo na etapa 1 e de 14 semanas na etapa 2, além de sessões agudas, e envolverá por 90 mulheres hipertensas e sedentárias, com idade superior a 45 anos da comunidade de Campinas.

A lista de pesquisadores citada na capa e no corpo do projeto inclui Marina Livia Venturini Ferreira (Educadora Física, Doutoranda pelo PPG em Educação Física da FEF-UNICAMP e pesquisadora responsável), Mara Patrícia Traina Chacon Mikahil (Educadora Física, docente do Departamento de Estudos da Atividade Física Adaptada da FEF-UNICAMP, pesquisadora participante), Cláudia Regina Cavagliari (Bioquímica, do Departamento de Estudos da Atividade Física Adaptada da FEF-UNICAMP, pesquisadora participante), Alex Castro (Educador Físico, Doutorando pelo PPG em Educação Física da FEF-UNICAMP e pesquisador participante), Amanda Veiga Sardeli (Educadora Física, Doutoranda pelo PPG em Gerontologia da FCM - UNICAMP e pesquisadora participante) e Arthur Fernandes Gáspari (Educador Físico, Doutorando pelo PPG em Educação Física da FEF-UNICAMP e pesquisador participante).

A pesquisa foi classificada na Grande Área 2 (Ciências Biológicas) e tem com título público "RESPONSIVIDADE INTERINDIVIDUAL DA PRESSÃO ARTERIAL FRENTE AO AUMENTO DO VOLUME, INTENSIDADE E DURAÇÃO DO TREINAMENTO AERÓBIO EM HIPERTENSOS". A pesquisa não foi classificada como área temática especial.

A Instituição Proponente é a Faculdade de Educação Física-UNICAMP e não foi listada Instituição Coparticipante.

O Orçamento do protocolo, disposto na Plataforma Brasil, informa que a pesquisa terá custo de R\$ 2.803,80, bancado pelos pesquisadores, a partir de recursos próprios e obtidos junto a projeto de extensão na FEF.

O cronograma proposto para a pesquisa no projeto informa o início em janeiro de 2017 (etapas preliminares) e em dezembro de 2017 (seleção de participantes) e conclusão em julho de 2019, prevendo 31 meses para conclusão, incluindo as etapas preliminares e 20 meses, a partir do início das etapas com participantes. O cronograma descrito na PB indica que a pesquisa será iniciada em 06/11/2017 (etapas preliminares) e em 06/12/2017 (seleção de participantes) e será concluída em 06/08/2019, em um total de cerca de 20 meses a partir da seleção de participantes.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os documentos e blocos de informação utilizados para elaboração deste parecer foram:

1- Registro do protocolo na Plataforma Brasil: arquivo

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
 Bairro: Barão Geraldo CEP: 13.083-887
 UF: SP Município: CAMPINAS
 Telefone: (19)3521-8936 Fax: (19)3521-7187 E-mail: cep@fcm.unicamp.br



UNICAMP - CAMPUS
CAMPINAS



Continuação do Parecer: 2.479.380

"PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1026878.pdf" de 29/01/2018.

2- Carta resposta ao parecer: Arquivo "CartaResposta290118.pdf" de 29/01/2018.

3- Declaração da Secretaria de Extensão da FEF: Arquivo "DeclaracaoSecretariaExtensao2018.pdf", de 29/01/18.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não há mais pendências por resolver:

Pendência 1 (atendida)- Em resposta de 18/01/18 os pesquisadores informaram que "os pesquisadores em questão foram incluídos" na Plataforma Brasil.

Pendência 2 (atendida)- Em resposta de 18/01/18 os pesquisadores informaram que "a discussão sobre a possibilidade de intercorrências cardiovasculares foi incluída no item " desconfortos e riscos", de modo a informar ao participante de que a pesquisa pode vir a trazer riscos cardiovasculares a eles, devido a um possível aumento da pressão arterial, porém que a ocorrência desses eventos é bastante rara. Além disso, durante todo o estudo a pressão arterial dos voluntários será monitorada, sendo que aqueles que apresentarem um aumento excessivo da pressão arterial terão suas sessões de teste/exercício interrompidas".

Pendência 3 (atendida)- Em resposta de 18/01/18 os pesquisadores informaram que "o texto em questão foi reescrito, de modo a detalhar ao participante todas as avaliações e exercícios que serão realizadas, informando inclusive sobre um possível desconforto em relação ao número elevado de métodos que serão empregados". O texto foi ajustado no TCLE e na Plataforma Brasil.

Pendência 4 (atendida)- Em resposta de 18/01/18 os pesquisadores informaram que "o texto em questão foi reescrito, de modo a detalhar aos participantes sobre os benefícios previstos a estes de forma individual (ampla avaliação clínica e cardiorrespiratório apresentada sobre a forma de relatório impressão e um programa de treinamento físico individualizado) e coletivas em termos de conhecimento (melhor entendimento e prescrição de exercícios físicos para a população hipertensa)". O texto ainda não é pleno na discussão, mas houve importante melhora e agora, pelo menos, se informa os resultados que retornarão ao participante.

Pendência 5 (atendida)- Em resposta de 29/01/18 os pesquisadores informaram que "os recursos necessários para o desenvolvimento da pesquisa serão oriundos do projeto de extensão universitária " Condicionamento Físico" desenvolvido nas dependências da Faculdade de Educação Física – UNICAMP e coordenado pela Profa. Dra. Mara Patrícia Traina Chacon Mikahil, cujos fundos estão depositados junto a FUNCAMP, Convênio 99/91, Correntista 07. Na seção anexa, segue declaração emitida pela Secretaria de Extensão da Faculdade de Educação Física da Unicamp informando o valor médio da receita financeira obtidos com o projeto". Também anexaram

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo CEP: 13.083-887
UF: SP Município: CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 Fax: (19)3521-7187 E-mail: cep@fcm.unicamp.br



UNICAMP - CAMPUS
CAMPINAS



Continuação do Parecer: 2.479.380

declaração da Secretaria de Extensão da FEF (ainda que não solicitada), confirmando a origem dos recursos e seu total semestral.

Pendência 6 (atendida)- Em resposta de 18/01/18 os pesquisadores apresentaram o modelo ajustado de TCLE: A) atendida. Foi inserido o número do CAAE no texto do termo. B) atendida. Houve, em algum grau, simplificação da linguagem do termo. C) atendida. Foi inserida pequena linha para rubrica do pesquisador e do participante em todas as páginas. D) atendida. Foi inserida numeração sequencial nas páginas do termo. E) atendida. Houve algum grau de melhoria na descrição dos procedimentos. A mesma é extensa, o que é natural diante do número de métodos de avaliação e exames que serão realizados na pesquisa. F) atendida. Houve alguma melhora da descrição dos desconfortos. G) atendida. A descrição dos benefícios foi melhorada. H) atendida. O texto sobre a previsão de acompanhamento e assistência foi melhorado. I) atendida. J) atendida. O texto sobre ressarcimento foi reelaborado. K) atendida. O texto sobre a previsão de indenização foi revisado. L) atendida. A comunicação de estabelecimento de Biorrespositório não inclui mais a opção de reuso do material sem re consentimento posterior. M) atendida. N) atendida.

Pendência 7 (atendida)- Em resposta de 18/01/18 os pesquisadores apresentaram o regulamento de Biorrespositório ajustado. A) atendida. A data foi retirada. B) atendida. Foi incluído o CAAE do protocolo. C) atendida. As informações sobre interação com pesquisador/instituição estrangeiras foram retiradas. D) atendida. O local para rubrica ou assinatura dos participantes foi retirado

Considerações Finais a critério do CEP:

- O participante da pesquisa deve receber uma via do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (quando aplicável).

- O participante da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (quando aplicável).

- O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado. Se o pesquisador considerar a descontinuação do estudo, esta deve ser justificada e somente ser realizada após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou. O pesquisador deve aguardar o parecer do CEP quanto à descontinuação, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao participante ou quando constatar a superioridade de uma estratégia diagnóstica ou terapêutica oferecida a um dos grupos da pesquisa, isto é, somente em caso de necessidade de ação imediata com intuito de proteger os participantes.

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126

Bairro: Barão Geraldo

CEP: 13.083-887

UF: SP

Município: CAMPINAS

Telefone: (19)3521-8936

Fax: (19)3521-7187

E-mail: cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 2.479.380

- O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo. É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

- Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas e aguardando a aprovação do CEP para continuidade da pesquisa. Em caso de projetos do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma, junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial.

- Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, inicialmente seis meses após a data deste parecer de aprovação e ao término do estudo.

- Lembramos que segundo a Resolução 466/2012, item XI.2 letra e, "cabe ao pesquisador apresentar dados solicitados pelo CEP ou pela CONEP a qualquer momento".

- O pesquisador deve manter os dados da pesquisa em arquivo, físico ou digital, sob sua guarda e responsabilidade, por um período de 5 anos após o término da pesquisa.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMACOES_BASICAS_DO_PROJETO_1026878.pdf	29/01/2018 17:55:36		Aceito
Outros	DeclaracaoSecretariaExtensao2018.pdf	29/01/2018 17:54:44	Marina Livia Venturini Ferreira	Aceito
Outros	CartaResposta290118.pdf	29/01/2018 17:52:59	Marina Livia Venturini Ferreira	Aceito
Outros	CARTARESPOSTA180118.pdf	18/01/2018 14:10:20	Marina Livia Venturini Ferreira	Aceito
Declaração de Manuseio Material Biológico /	BIORREPOSITORIO180118.pdf	18/01/2018 14:08:46	Marina Livia Venturini Ferreira	Aceito

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
 Bairro: Barão Geraldo CEP: 13.083-887
 UF: SP Município: CAMPINAS
 Telefone: (19)3521-8936 Fax: (19)3521-7187 E-mail: cep@fcm.unicamp.br



UNICAMP - CAMPUS
CAMPINAS



Continuação do Parecer: 2.479.380

Biorepositório / Biobanco	BIORREPOSITORIO180118.pdf	18/01/2018 14:08:46	Marina Livia Venturini Ferreira	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE180118.pdf	18/01/2018 14:07:22	Marina Livia Venturini Ferreira	Aceito
Declaração de Pesquisadores	AtestadoMatriculaMarina.pdf	05/01/2018 14:21:07	Marina Livia Venturini Ferreira	Aceito
Outros	AtestadoMatricula.pdf	14/11/2017 14:00:48	Marina Livia Venturini Ferreira	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoDetalhadoCEPMarina.pdf	09/11/2017 23:10:15	Marina Livia Venturini Ferreira	Aceito
Folha de Rosto	folhaDeRostoMarina.pdf	09/11/2017 23:07:53	Marina Livia Venturini Ferreira	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CAMPINAS, 31 de Janeiro de 2018

Assinado por:
Renata Maria dos Santos Celeghini
(Coordenador)

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo CEP: 13.083-887
UF: SP Município: CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 Fax: (19)3521-7187 E-mail: cep@fcm.unicamp.br