

Janaina Barcellos Ferreira

Treinamento da musculatura ventilatória combinado com treinamento aeróbio: efeitos sobre a pressão arterial, capacidade funcional, função endotelial e controle autonômico cardiovascular em pacientes hipertensos

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do título de
Doutor em Ciências

Programa de Cardiologia

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Maria Cláudia Costa Irigoyen

**São Paulo
2017**

Janaina Barcellos Ferreira

Treinamento da musculatura ventilatória combinado com treinamento aeróbio: efeitos sobre a pressão arterial, capacidade funcional, função endotelial e controle autonômico cardiovascular em pacientes hipertensos

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do título de
Doutor em Ciências

Programa de Cardiologia

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Maria Cláudia Costa Irigoyen

**São Paulo
2017**

*Quando te decidires. Segue.
Não esperes;
Que o vento;
Cubra de flores o caminho.
Nem sequer, esperes o caminho.
Cria-o. Faze-o. Tu mesmo e parte.
Sem lembrar que outros passos pararam;
E que outros olhos ficaram;
Te olhando seguir.*

Luis Guilherme do Prado Veppo (1932 – 1999)

Aos meus queridos filhos, Leonardo e Cecília, que fizeram parte desse período de crescimento e tornaram mais leves os meus desafios... que me ensinaram que o melhor da vida está dentro da gente e que tudo o que construímos deve ser feito com amor para que o sucesso seja uma consequência doce dentro das dificuldades que encontramos.

Ao meu companheiro de vida, Leandro, que me incentiva e me inspira a ser sempre melhor.

Aos meus pais, que me ajudaram a construir o início do meu caminho e que me deram todo o suporte e todo o bom exemplo necessário para seguir em frente andando nos meus próprios passos e continuar sempre buscando meus ideais.

Agradecimentos

Mais uma importante fase do ciclo se encerra, com grande crescimento pessoal e profissional... e, em cada etapa desta fase, sou grata por ter tido o suporte e o apoio de pessoas que me cercaram e que estiveram junto comigo me ajudando e observando meus passos.

Agradeço a cada um que esteve presente, seja com a ajuda franca da realização deste trabalho, seja com as palavras certas e a rica troca de idéias que me fortaleceram nos momentos necessários e também com a presença constante em minha vida me dando a mão, o ombro e o exemplo necessário para que cada desafio se tornasse amadurecimento e sabedoria.

Em especial, meu MUITO OBRIGADA...

... À minha orientadora, Prof^a Maria Cláudia Irigoyen, por me abrir caminhos novos, por apoiar minhas idéias e me mostrar sempre novas possibilidades e perspectivas, por me ensinar que podemos sempre melhorar e por ser um exemplo a ser seguido de profissional e de pessoa. És com certeza, uma inspiração a todos os alunos que passam por tua orientação e um exemplo de que para sermos bons profissionais podemos ser pessoas completas e bem sucedidas em todas as esferas da nossa vida!

... À minha família, que mesmo com a distância geográfica está sempre presente nos momentos mais importantes da minha vida... com quem sempre posso contar, cuja presença e existência são essenciais para meu equilíbrio e sucesso. Aos meus pais, agradeço com todo meu coração e meu amor por todo o tempo dedicado a minha educação e ao desejo da minha felicidade! Amo vocês!

... Ao meu marido, parceiro e porto seguro: Leandro! Obrigada por estar sempre perto, por me incentivar e por me estimular a transpor barreiras que aos meus olhos pareciam intransponíveis, a aceitar desafios que aos meus olhos seriam inatingíveis e por me

ensinar, a cada novo dia da nossa existência juntos, que a vida deve ser vivida por completo, com todo o amor e toda a força que existe dentro da gente... Obrigada por caminhar comigo, por fazer minhas dificuldades as tuas e minhas conquistas parte da tua felicidade!

... À Prof^a Fernanda Consolim-Colombo, pela força e pelo incentivo que sempre me inspiraram a ir além... Obrigada pela preciosa ajuda na realização deste trabalho: teu suporte na prática e tua contribuição intelectual foram imprescindíveis para que eu chegasse até aqui! Obrigada por dividir teus conhecimentos e tuas experiências comigo e com todos os alunos que te cercam!

... Ao Prof Pedro Dal Lago, por me inserir no meio da pesquisa e por sempre me incentivar a seguir em frente. Muito obrigada pelo apoio que continua dando através dos anos que passam e por estar presente nas minhas conquistas profissionais!

... A querida amiga e companheira de trabalho Valéria Hong, pela ajuda com a realização deste trabalho, pelo tempo dispensado em me ensinar e me passar conhecimentos necessários para a execução desse protocolo e, especialmente, por estar sempre disponível para ajudar! Tua presença foi essencial nesses anos que passaram!

... À equipe do Laboratório de Fisiologia Cardiovascular do InCor, que participou ativamente da coleta de dados e do meu aperfeiçoamento profissional... Muito obrigada a enfermeira Grazia Guerra pelo apoio e pela troca de idéias e ao colega Otávio Coelho, pela extensa ajuda na realização de parte das avaliações deste protocolo.

... À colega Carine Sangaleti, pelo exemplo de força, persistência e comprometimento e pela motivação que sempre esteve presente nas nossas conversas e nos períodos em que me ajudaste com a coleta de dados. Acredito que algumas pessoas aparecem em nossas vidas brevemente e deixam marcas eternas! Sempre vou levar comigo as

experiências que passamos juntas e espero que nossos caminhos se cruzem novamente, mais vezes!

... Aos amigos e companheiros que fiz neste período e que se fazem presentes na minha vida profissional e pessoal: Michelle e Fernando... obrigada por serem tão especiais e por estarem sempre presentes nos momentos difíceis e nas conquistas deste período de trabalho árduo! Vocês, com certeza fizeram e fazem a diferença sempre!

... À toda equipe do Departamento de Hipertensão Arterial do InCor...

... À todos os colegas que fizeram e fazem parte da equipe do Laboratório de Hipertensão Experimental do InCor!

... Aos professores de disciplinas que realizei no decorrer destes anos, em especial ao Prof José Antonio Franchini Ramires e a Prof^a Myriam Krasilchik, que com certeza contribuíram muito e me levaram a reflexões e a construção de novos conhecimentos.

... Ao Laboratório de Condicionamento e Reabilitação em Reumatologia do HC/FMUSP... Obrigada pela ajuda na coleta de dados e na realização de parte deste protocolo e pela contribuição intelectual com a transferência de conhecimentos e experiências neste período.

... À todos os funcionários da Faculdade de Medicina da USP que direta ou indiretamente contribuíram para a realização deste trabalho.

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de International Committee of Medical Journals Editoris (Vancouver)

Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com Journals Indexed in Index Medicus.

Sumário

Agradecimentos	4
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	12
LISTA DE UNIDADES DE MEDIDA	15
LISTA DE FIGURAS.....	16
LISTA DE TABELAS.....	20
RESUMO	22
ABSTRACT	24
INTRODUÇÃO	25
REVISÃO DE LITERATURA	28
1. Hipertensão Arterial Sistêmica.....	28
1.1. Epidemiologia.....	28
1.2. Fisiopatologia	29
1.3. Disfunção Autonômica	30
1.4. Atividade simpática e parassimpática na hipertensão arterial sistêmica	33
1.5. Variabilidade da Frequência Cardíaca (VFC) e interação cardiopulmonar	36
1.6. Interação Cardiopulmonar: relação respiração e pressão arterial na saúde e na doença	38
1.7. Quadro conceitual da interação cardiopulmonar na hipertensão.....	42
1.8. Manejo não-farmacológico da Hipertensão Arterial Sistêmica	45
1.8.1. Treinamento Aeróbico (TA)	46
1.8.2. Treinamento Muscular Ventilatório (TREMVEN)	49
JUSTIFICATIVA	55
OBJETIVOS.....	57
2. Objetivo geral.....	57
2.1. Objetivos específicos.....	57
CASUÍSTICA.....	58
3. Materiais e métodos	58
3.1. Delineamento.....	58
3.2. Seleção dos participantes.....	58
3.3. Randomização e especificação dos grupos	59
3.4. Procedimentos	61

3.4.1.	Medida não invasiva da pressão arterial	61
3.4.2.	Avaliação da capacidade funcional	61
3.4.3.	Avaliação da função endotelial	63
3.4.4.	Avaliação dos componentes de controle cardiovascular	64
3.4.4.1.	Avaliação indireta do sistema nervoso simpático e parassimpático	64
3.4.4.2.	Avaliação direta do sistema nervoso simpático	65
3.4.5.	Avaliação da qualidade de vida	67
3.4.6.	Avaliação da função respiratória	67
3.5.	Protocolos de treinamento	69
3.5.1.	Treinamento da Musculatura Inspiratória	69
3.5.2.	Treinamento Aeróbio	71
3.6.	Análise Estatística e Cálculo Amostral	71
3.7.	Desenho Experimental	73
3.8.	Considerações éticas	74
RESULTADOS		75
4.	Seleção dos participantes	75
4.1.1.	Caracterização da amostra	76
4.2.	Pressão Arterial	80
4.2.1.	Pressão Arterial medida no período de 24 horas	80
4.2.2.	Pressão arterial medida no período de vigília	84
4.3.	Pressão Arterial medida no período do sono	87
4.4.	Capacidade Funcional	89
4.3.	Capacidade Funcional	91
4.4.	Avaliação dos componentes de controle cardiovascular	94
4.4.1.	Avaliação indireta do sistema nervoso simpático e parassimpático	94
4.4.2.	Avaliação direta do sistema nervoso simpático muscular periférico	99
4.4.3.	Sensibilidade barorreflexa	101
4.5.	Função Endotelial	103
4.6.	Função Muscular Inspiratória	104
4.6.1.	Pressão Inspiratória Máxima (PIMAX)	104
4.6.2.	Pressão Expiratória Máxima (PEMAX)	108
4.7.	Qualidade de Vida	109
DISCUSSÃO		113

5.	Efeitos sobre a pressão arterial.....	114
6.	Efeitos sobre a capacidade funcional e a função respiratória	117
7.	Efeitos sobre o controle autonômico cardiovascular	119
8.	Efeitos sobre a função endotelial.....	124
9.	Efeitos sobre a qualidade de vida	126
CONSIDERAÇÕES FINAIS.....		128
REFERÊNCIAS.....		131

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AAMI: associação americana de avanços em instrumentação médica

AF: componente de alta frequência da variabilidade da frequência cardíaca

ANOVA: análise de variância

ANSM: atividade nervosa simpática muscular

ARAs: Antagonistas Receptores Angiotensina

ASR: arritmia sinusal respiratória

AVE: acidente vascular encefálico

BF/AF: balanço simpátovagal

BF: componente de baixa frequência da variabilidade da frequência cardíaca

CO₂: dióxido de carbono

DAP: doença arterial periférica

DCV: doença cardiovascular

DM: diabete melito

DP: desvio padrão

DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica

DRC: doença renal crônica

ECA: enzima conversora de angiotensina

FC: frequência cardíaca

FCmax: frequência cardíaca máxima

FMD: *flow mediated dilation*

FR: frequência respiratória

H₂O₂: peróxido de oxigênio

HAS: hipertensão arterial sistêmica

IAM: infarto agudo do miocárdio

IC: insuficiência cardíaca

IMC: índice de massa corporal

InCor/HCFMUSP: Instituto do Coração / Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

IP: intervalo de pulso

LACRE: laboratório de avaliação e condicionamento em reumatologia

MAPA: monitorização ambulatorial da pressão arterial

MBF: componente de muito baixa frequência da variabilidade da frequência cardíaca

NO: óxido nítrico

OMS: organização mundial da saúde

OUES: *oxygen uptake efficiency slope*

PA: pressão arterial

PAD: pressão arterial diastólica

PAD_S: pressão arterial diastólica no período de sono

PAD_T: pressão arterial diastólica total

PAD_V: pressão arterial diastólica no período de vigília

PAS: pressão arterial sistólica

PAS_S: pressão arterial sistólica no período de sono

PAS_T: pressão arterial sistólica total

PAS_V: pressão arterial sistólica no período de vigília

PEMAX: pressão expiratória máxima

PETCO₂: pressão parcial de dióxido de carbono

PIMAX: pressão inspiratória máxima

RER: razão de troca respiratória

SBH: sociedade brasileira de hipertensão

SHR: ratos espontaneamente hipertensos

SRAA: sistema renina angiotensina aldosterona

SUS: sistema único de saúde

TA: treinamento aeróbio

TC6: teste de caminhada de seis minutos

TCLE: termo de consentimento livre e esclarecido

TMI: treinamento muscular inspiratório

TNF: fator de necrose tumoral

TREMVEN: treinamento muscular ventilatório

USA: United States fo America

USP: Universidade de São Paulo

VAC: volume de ar corrente

VAR IP: variância do intervalo de pulso

VAR PA: variância da pressão arterial

VCO₂: produção de dióxido de carbono

VE/VCO₂: equivalente ventilatório de dióxido de carbono

VE/VO₂: equivalente ventilatório de oxigênio

VE: ventilação pulmonar

VFC: variabilidade da frequência cardíaca

VO₂: consumo de oxigênio

VO₂MAX: consumo máximo de oxigênio

VO₂pico: pico de consumo de oxigênio

VR: volume residual

LISTA DE UNIDADES DE MEDIDA

cmH₂O: centímetros de água

Hz: Hertz

Kg/m²: quilogramas por metros quadrados

Kg: quilogramas

m: metros

mg: miligramas

mmHg: milímetros de mercúrio

ms: milissegundos

rpm: respirações por minuto

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Papel do Sistema Nervoso Simpático na patogenia das doenças cardiovasculares e complicações associadas a Hipertensão Arterial Sistêmica.....	31
Figura 2. Sistema barorreceptor de controle da pressão arterial.	32
Figura 3. Anatomia do controle nervoso simpático/parassimpático da circulação. A linha tracejada representa o nervo vago, que leva sinais parassimpáticos para o coração .	35
Figura 4: Aumento da atividade neurônios pré (1) e pós (2) inspiratórios do complexo de pré-Bötzinger (pre-BötC) em ratos SHR (A1) comparados com ratos Wistar (A2).	44
Figura 4. Equipamentos para treinamento da musculatura inspiratória. A. Dispositivos de resistência linear pressórica. B. Dispositivo de resistência alinear, ou de orifícios..	51
Figura 5. Colocação dos eletrodos para a realização do exame de microneurografia.	66
Figura 6. Registro do sinal elétrico em papel milimetrado obtido pelo exame de microneurografia.....	67
Figura 7. Manovacômetro digital e válvula unidirecional, utilizados para medida das pressões respiratórias.....	68
Figura 8. Posicionamento do participante para realização das medidas de P _{IMAX} e P _{EMAX}	69
Figura 9. Equipamento para treinamento dos músculos inspiratórios	70
Figura 10. Fluxograma demonstrando o desenho experimental proposto e executado para seleção dos participantes, determinação dos grupos de pesquisa, avaliações iniciais, seguimento das intervenções e avaliações finais.	73
Figura 11. Fluxograma representativo da seleção dos participantes em todas as fases do estudo: avaliação de elegibilidade, triagem, randomização nos grupos de intervenção, execução e finalização da participação no protocolo proposto	76
Figura 12. Pressão arterial sistólica do período total medida pela MAPA dos grupos intervenção nos momentos pré e pós protocolo.....	80

Figura 13. Variação da Pressão arterial sistólica do período total (ΔPAS_T) observada nos grupos intervenção entre os momentos pré e pós protocolo.....	81
Figura 14. Pressão arterial sistólica do período total medida pela MAPA de todos os grupos do estudo após 12 semanas, em medidas normalizadas em relação ao grupo controle.....	82
Figura 15. Pressão arterial diastólica do período total medida pela MAPA dos grupos intervenção nos momentos pré e pós protocolo.....	83
Figura 16. Variação da pressão arterial diastólica do período total (ΔPAD_T) observada nos grupos intervenção entre os momentos pré e pós protocolo.	83
Figura 17. Pressão arterial diastólica do período total medida pela MAPA de todos os grupos do estudo após 12 semanas, em medidas normalizadas em relação ao grupo controle.....	84
Figura 18. Pressão arterial sistólica do período de vigília medida pela MAPA dos grupos intervenção nos momentos pré e pós protocolo.....	85
Figura 19. Variação da pressão arterial sistólica do período de vigília (ΔPAS_v) observada nos grupos intervenção entre os momentos pré e pós protocolo.	86
Figura 20. Pressão arterial sistólica do período de vigília medida pela MAPA de todos os grupos do estudo após 12 semanas, em medidas normalizadas em relação ao grupo controle.....	86
Figura 21. Pressão arterial sistólica do período de sono medida pela MAPA dos grupos intervenção nos momentos pré e pós protocolo.....	87
Figura 22. Variação da pressão arterial sistólica do período de sono (ΔPAS_s) observada nos grupos intervenção entre os momentos pré e pós protocolo.	88
Figura 23. Pressão arterial sistólica do período de sono medida pela MAPA de todos os grupos do estudo após 12 semanas, em medidas normalizadas em relação ao grupo controle.....	88
Figura 24. Pressão arterial diastólica do período do sono medida pela MAPA dos grupos intervenção nos momentos pré e pós protocolo. nspiratório, TA: treinamento aeróbio, TMI+TA: treinamento combinado. * $p < 0,05$ vs pré.....	89

Figura 25. Variação da pressão arterial diastólica do período de sono (ΔPAD_s) observada nos grupos intervenção entre os momentos pré e pós protocolo.....	90
Figura 26. Pressão arterial diastólica do período do sono medida pela MAPA de todos os grupos do estudo após 12 semanas, em medidas normalizadas em relação ao grupo controle.....	90
Figura 27. Consumo máximo de oxigênio (VO_2MAX) dos grupos intervenção nos momentos pré e pós protocolo.....	92
Figura 28. Consumo máximo de oxigênio (VO_2MAX) de todos os grupos do estudo após 12 semanas.....	92
Figura 29. Eficiência ventilatória do consumo de oxigênio (OUES) dos grupos intervenção nos momentos pré e pós protocolo.....	93
Figura 30. Eficiência ventilatória do consumo de oxigênio (OUES) de todos os grupos do estudo após 12 semanas.....	93
Figura 31. Equivalente ventilatório de gás carbônico (VE/VCO_2slope) dos grupos intervenção nos momentos pré e pós protocolo.....	94
Figura 32. Atividade nervosa simpática muscular (ANSM) dos grupos intervenção nos momentos pré e pós protocolo.....	100
Figura 33. Atividade nervosa simpática muscular (ANSM) de todos os grupos do estudo após 12 semanas.....	101
Figura 34. Pressão Inspiratória Máxima (PIMAX) dos grupos intervenção nos momentos pré e pós protocolo.....	105
Figura 35. Pressão Inspiratória Máxima (PIMAX) de todos os grupos do estudo após 12 semanas.....	106
Figura 36. Pressão Inspiratória Máxima (PIMAX) medida semanalmente nos participantes dos grupos TMI (A) e TMI+TA (B).....	107
Figura 37. Pressão Expiratória Máxima (PEMAX) dos grupos intervenção nos momentos pré e pós protocolo.....	108

Figura 38. Pressão Expiratória Máxima (PEMAX) de todos os grupos do estudo após 12 semanas.....	109
Figura 39. Qualidade de vida representada por aspectos avaliados através do questionário SF36, nos grupos intervenção nos momentos pré e pós protocolo.....	111
Figura 40. Qualidade de vida representada por aspectos avaliados através do questionário SF36 nos grupos de estudo após 12 semanas.....	112

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Características demográficas e clínico-funcionais dos participantes.	77
Tabela 2. Características demográficas e clínico-funcionais basais dos participantes selecionados por grupo (TMI, TA, TMI+TA e Controle).	79
Tabela 3. Componentes da variabilidade da frequência cardíaca antes e após 12 semanas de treinamento em todos os grupos intervenção.	96
Tabela 4. Componentes da variabilidade da frequência cardíaca antes e após 12 semanas de treinamento em todos os grupos intervenção.	96
Tabela 5. Componentes da variabilidade da frequência cardíaca após 12 semanas de treinamento em todos os grupos de estudo.	97
Tabela 6. Componentes da variabilidade da frequência cardíaca após 12 semanas de treinamento em todos os grupos de estudo.	97
Tabela 7. Componentes da variabilidade da pressão arterial antes e após 12 semanas de treinamento em todos os grupos intervenção.	98
Tabela 8. Componentes da variabilidade da pressão arterial antes e após 12 semanas de treinamento em todos os grupos intervenção.	98
Tabela 9. Componentes da variabilidade da pressão arterial após 12 semanas de treinamento em todos os grupos de estudo.	99
Tabela 10. Sensibilidade barorreflexa, avaliada através da análise do barorreflexo espontâneo, nos três grupos intervenção (TMI, TA e TMI+TA), antes e após 12 semanas de protocolo.	102
Tabela 11. Sensibilidade barorreflexa, avaliada através da análise do barorreflexo espontâneo, nos quatro grupos de estudo (TMI, TA e TMI+TA e Controle) após 12 semanas de protocolo.	102
Tabela 12. Respostas endotélio dependente e independente nos momentos pré e pós 12 semanas de protocolo para cada uma das intervenções (TMI, TA e TMI+TA).	103

Tabela 13. Respostas endotélio dependente e independente no período pós 12 de protocolo de todos os grupos do estudo.....	104
---	-----

RESUMO

Ferreira JB. *Treinamento da musculatura ventilatória combinado com treinamento aeróbio: efeitos sobre a pressão arterial, capacidade funcional, função endotelial e controle autonômico cardiovascular em pacientes hipertensos* [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2017.

Introdução O desequilíbrio do sistema nervoso simpático e parassimpático, caracterizado por hiperatividade simpática e redução da atividade parassimpática cardíacas, tem sido associado diretamente com os mecanismos de desenvolvimento de hipertensão arterial sistêmica (HAS). Este desequilíbrio influencia diretamente outros fatores fisiopatogênicos presentes na doença como, por exemplo, disfunção endotelial e remodelamento vascular. O treinamento muscular inspiratório e o treinamento aeróbio demonstram efeitos satisfatórios no tratamento de doenças cardiovasculares, inclusive na HAS. Contudo, não há relatos na literatura sobre a comparação da magnitude dos benefícios de cada uma destas intervenções, tampouco há dados que demonstrem os efeitos da combinação das duas modalidades na HAS. **Objetivo** Desta forma, com este trabalho, buscamos avaliar os efeitos do treinamento muscular inspiratório e do treinamento aeróbio isoladamente e de maneira combinada sobre: a pressão arterial sistêmica, a capacidade funcional, a função endotelial, o controle autonômico cardiovascular em pacientes com HAS primária. **Metodologia** Desenvolvemos um ensaio clínico randomizado cego, com a participação de indivíduos com diagnóstico clínico de hipertensão arterial sistêmica primária, a fim de analisar os efeitos de três programas de treinamento, executados por um período de 12 semanas: treinamento muscular inspiratório (TMI: 7 dias por semana, 30 min por dia, com carga de 30%P_{IMAX}), treinamento aeróbio (TA: 2 dias por semana, 1 hora por dia, a 70%FC_{máx}) e treinamento combinado (TMI+TA: 7 dias por semana divididos em 2 dias de TA e 5 dias de TMI, seguindo as mesmas cargas aplicadas nos grupos isolados). Para avaliação dos objetivos propostos, realizamos, antes e após as intervenções: monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) por 24 horas, teste de esforço (ergoespirometria), aquisição dos sinais de pressão arterial (Finometer®) e eletrocardiograma (PowerLab®) de maneira não invasiva, microneuromiografia do nervo peroneo, avaliação da função endotelial através de vasodilatação mediada por fluxo, manovacuometria e aplicação de questionário de qualidade de vida (SF36). **Resultados** 43 pacientes hipertensos foram randomizados para participação em um dos quatro grupos (TMI, TA, TMI+TA e Controle). 28 pacientes finalizaram o estudo (7 em cada grupo) que teve como principais resultados: redução da pressão sistólica total, de vigília e do sono nos grupos TMI (Δ PAS_T: -7,85±7,6; Δ PAS_V: -8,28±9,26; Δ PAS_S: -5,85±7,1 mmHg) e TMI+TA (Δ PAS_T: -6,42±4,42; Δ PAS_V: -6 ±2,76; Δ PAS_S: -11,42±10,14 mmHg), redução da pressão arterial diastólica total, de vigília e do sono no grupo TMI+TA (Δ PAD_T: -5,85±3,57; Δ PAD_V: -5,42±4,72; Δ PAD_S: -5,85±6,14 mmHg) e redução da pressão diastólica do sono no grupo TMI (Δ PAD_S: -5,14±5,01 mmHg). Melhora da capacidade funcional, com aumento do VO₂MÁX em todos os grupos intervenção (Δ VO₂MÁX TMI: 2,11±0,96; TA: 3,31±2,01; TMI+TA: 3.55±2.96 l/min⁻¹) e redução do VE/VCO₂slope nos grupos TA (Δ VE/VCO₂slope: -1.02±1.31) e TMI+TA (Δ VE/VCO₂slope: -2,17±1,49). Além disso, o grupo TMI apresentou redução da modulação simpática cardíaca (BFabs: 241,32±246,74 vs 166.19±178.25) e melhora do balanço simpátovagal (BF/AF: 3.25±2.23 vs 1.33±1.45) após 12 semanas de protocolo. Observamos ainda, que os três grupos intervenção apresentaram redução da atividade nervosa simpática muscular (Δ ANSM TMI: -11,25±13,43; TA: -4,53±2,99; TMI+TA: -6,52±2,05 bursts/min) e melhora da força muscular inspiratória (Δ P_{IMAX} TMI: -35,27±24,06; TA: -17,57±7,25; TMI+TA: -55,28±20,25 cmH₂O) e expiratória (Δ P_{EMAX} TMI: 22,04±12,95; TA: 19,28±5,93; TMI+TA: 42,85±15,53 cmH₂O) após 12 semanas. Contudo, não observamos alterações na função endotelial ou na qualidade de vida dos participantes após o estudo. **Conclusão** As três modalidades de treinamento apresentam benefícios no tratamento de pacientes portadores de hipertensão arterial sistêmica. Observamos que os efeitos apresentados através da prática de TMI foram semelhantes àqueles apresentados a partir da prática de TA sobre alguns componentes fisiopatogênicos da HAS e que a prática combinada das duas modalidades agrega em benefícios os efeitos encontrados com a prática isolada. Assim, acreditamos que o TMI é uma alternativa interessante de tratamento ao TA, e que a prática combinada pode ser incentivada nesta população.

Descritores: exercícios respiratórios; exercício; terapia por exercício; hipertensão; sistema nervoso autônomo; aptidão física.

ABSTRACT

Ferreira JB. *Inspiratory muscle training combined with aerobic training: effects on blood pressure, functional capacity, endothelial function and autonomic cardiovascular control in hypertension [Thesis]*. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2017.

Introduction Sympathetic and parasympathetic nervous system imbalance, characterized by sympathetic hyperactivity and reduction of cardiac parasympathetic activity, has been directly associated with the mechanisms of systemic arterial hypertension development. This imbalance influences directly other pathophysiological factors of the disease, such as endothelial dysfunction and vascular remodeling. Inspiratory muscle training and aerobic training demonstrate satisfactory effects in the treatment of cardiovascular diseases, including hypertension. However, there are no reports in the literature comparing the magnitude of the benefits of each one of these interventions, nor any data demonstrating the effects of the combination of both modalities.

Objective In this work, we aimed to evaluate the effects of inspiratory muscle training and aerobic training separately and combined on: blood pressure, functional capacity, endothelial function, and cardiovascular autonomic control in patients with primary hypertension. **Methods:** We performed a randomized blinded clinical trial including individuals with clinical diagnosis of primary arterial hypertension in order to analyze the effects of three training programs performed over a 12-week period: inspiratory muscle training (IMT: 7 days 30 minutes per day, with 30% PIMAX load), aerobic training (AT: 2 days per week, 1 hour per day, 70% HRmax) and combined training (IMT + AT: 7 days per week divided into 2 days of AT and 5 days of IMT, following the same load applied in the isolated groups). To evaluate the proposed objectives, we performed the following evaluations, before and after the interventions: 24-hour ambulatory blood pressure monitoring (ABPM), exercise test (ergospirometry), noninvasive acquisition of blood pressure signals (Finometer®) and electrocardiogram (PowerLab®), peroneal nerve microneuromyography, evaluation of endothelial function through flow-mediated vasodilation, manovacuometry and application of quality of life questionnaire (SF36). **Results** 43 hypertensive patients were randomized to participate in one of four groups (IMT, TA, IMT + TA and Control). 28 patients completed the study (7 in each group), with the following results: reduction of systolic blood pressure during 24 hours (SBP_T), awake (SBP_w) and sleep (SBP_s) periods in IMT (ΔSBP_T: -7,85±7,6; ΔSBP_w: -8,28±9,26; ΔSBP_s: -5,85±7,1 mmHg) and IMT+AT groups (ΔSBP_T: -6,42±4,42; ΔSBP_w: -6 ±2,76; ΔSBP_s: -11,42±10,14 mmHg); reduction of diastolic blood pressure during total (DBP_T), awake (DBT_w) and sleep (DBP_s) periods in IMT+AT group (ΔDBP_T: -5.85±3.57; ΔDBT_w: -5.42±4.72; ΔDBP_s: -5.85±6.14 mmHg) and reduction of diastolic sleep pressure in IMT group (ΔDBP_s: -5.14±5.01 mmHg). It was also observed improvement of functional capacity, with increase of VO₂MAX in all intervention groups (ΔVO₂MAX IMT: 2.11±0.96, AT: 3.31±2.01, IMT+AT: 3.55±2.96 l / min-1) and reduction of VE/VCO₂ slope in AT (ΔVE/VCO₂ slope: -1.02±1.31) and IMT+AT groups (ΔVE/VCO₂ slope: -2.17±1.49). In addition, the IMT group presented reduction of sympathetic cardiac modulation (LFabs: 241.32±246.74 vs 166.19±178.25) and improvement of the sympathovagal balance (LF/HF: 3.25±2.23 vs 1.33±1.45) after 12 weeks of protocol. We also observed that the three intervention groups presented reduction of muscle sympathetic nerve activity (ΔMSNA: IMT: -11.25±13.43, TA: -4.53±2.99, IMT+AT: -6.52±2,05 bursts/min) and improvement of inspiratory muscle strength (ΔPIMAX IMT: -35.27±24.06, AT: -17.57±7.25, IMT+AT: -55.28±20.25 cmH₂O), and (ΔPEMAX IMT: 22.04±12.95, AT: 19.28±5.93, IMT+AT: 42.85±15.53 cmH₂O) after 12 weeks. However, we did not observe changes on endothelial function or quality of life of participants after the study. **Conclusion** The three training modalities present benefits in the treatment of patients with systemic arterial hypertension. We observed that the effects presented through the practice of IMT were similar to those presented from the practice of AT on some physiopathology components of hypertension and the combination of the two modalities adds some benefits in the effects found with the isolated practice. Thus, we believe that IMT is an interesting alternative to AT, and that the combined practice can be encouraged in this population.

Descriptors: breathing exercises; exercise; exercise therapy; hypertension; autonomic nervous system; physical fitness.

INTRODUÇÃO

Modificações da modulação dos sistemas simpático e parassimpático sobre o controle cardiovascular podem representar um dos principais fatores etiológicos no desenvolvimento de hipertensão arterial sistêmica (HAS) essencial, ou primária (1). Além disso, a influência de modificações da modulação respiratória sobre a função cardiovascular, caracterizando alterações da interação destes dois sistemas, pode estar envolvida no desenvolvimento da HAS e de doenças secundárias como, por exemplo, a insuficiência cardíaca (IC) (2-4), que está associada com redução da capacidade funcional e da qualidade de vida nestes pacientes (5).

Do ponto de vista fisiológico, a ventilação alveolar é um evento fundamental para a manutenção da homeostasia nos seres humanos. Este conceito aplica-se tanto para situações de repouso, como para situações em que o aumento da oferta de oxigênio e da remoção de dióxido de carbono, para suprir as demandas metabólicas em nosso organismo, faz-se necessário. Durante o exercício físico, por exemplo, a demanda ventilatória é aumentada por dois mecanismos principais: 1 - pelo aumento do volume de ar corrente (VAC); 2 – pelo aumento da frequência respiratória (FR). Em ambas as situações ocorre aumento do trabalho imposto à musculatura ventilatória e, em especial, ao diafragma, principal músculo inspiratório (6), o que pode influenciar as respostas do sistema cardiovascular.

Desta forma, a ventilação pulmonar modula a função cardiovascular por meio de mecanismos complexos (7). Este processo reflete a interação entre reserva miocárdica, função ventricular, distribuição do volume de sangue em diferentes territórios, atividade simpática e parassimpática, respostas endócrinas, volume pulmonar e pressão

intratorácica. O somatório de todos estes componentes, envolvidos no perfeito controle destes sistemas, é denominado *interação cardiopulmonar*.

O uso de modalidades não farmacológicas de tratamento envolvendo os componentes da interação cardiopulmonar, como o treinamento aeróbio e a prática de exercícios respiratórios, têm sido amplamente estudadas e recomendadas no tratamento de doenças crônicas. A modificação do padrão ventilatório, presente em ambas as modalidades, mas de maneira mais importante na prática de exercícios respiratórios, por si só, resulta em redução dos níveis de pressão arterial (PA) em pacientes portadores de hipertensão essencial, com e sem diabetes (8, 9). Neste sentido, a modificação da modulação respiratória sobre a função cardiovascular parece estar associada aos efeitos benéficos decorrentes destas novas modalidades de intervenção na presença de doenças cardiovasculares (10, 11).

Além dos exercícios respiratórios que atuam sobre o ritmo ventilatório livre, o treinamento muscular inspiratório (TMI) com carga pressórica, por sua vez, vem sendo utilizado em diversas populações e demonstra benefícios para o tratamento de pacientes com doenças cardiovasculares. DALL'AGO *et al.* (2006) descreveram aumento da força muscular inspiratória, melhora da capacidade ventilatória, da cinética de recuperação do consumo de oxigênio (VO_2) e da qualidade de vida em pacientes com IC após um programa de 12 semanas de TMI (12). Além disso, o TMI é capaz de reduzir de maneira importante a modulação simpática cardiovascular, melhorar a modulação vagal da frequência cardíaca e, conseqüentemente melhorar o controle pressórico de pacientes hipertensos, após 8 semanas de intervenção (13).

Adicionalmente, o aumento do nível de atividade física e a prática de treinamento aeróbio, em intensidades moderadas, são indicados como adjuvantes no tratamento de pacientes hipertensos, tanto para a melhora do controle dos níveis pressóricos, como também para a manutenção da capacidade funcional, melhora da qualidade de vida e, especialmente para a prevenção de complicações decorrentes da doença (1).

Visto a importância dos dados já descritos em relação aos benefícios da prática de TMI e treinamento aeróbio em pacientes com diagnóstico de hipertensão arterial sistêmica primária, entende-se haver necessidade de esclarecimentos quanto a relação entre estas duas modalidades. Até o presente momento não existem evidências que demonstrem a magnitude destes efeitos quando comparados, tampouco há a descrição da resposta desta população à prática combinada de ambas as abordagens.

Neste sentido, nas próximas sessões, realizaremos uma breve revisão da literatura sobre os fatores etiológicos da hipertensão arterial sistêmica como, por exemplo, o envolvimento de alterações no sistema nervoso simpático e parassimpático. Abordaremos, ainda, a importância da avaliação de componentes funcionais como a função respiratória e a relação entre respiração e o desenvolvimento de alterações cardiovasculares, para a compreensão dos benefícios de abordagens não farmacológicas, na hipertensão. E, finalmente, discutiremos os principais aspectos relacionados à interação cardiopulmonar, suas particularidades na hipertensão buscando, também, identificar os possíveis efeitos e a aplicabilidade de protocolos de treinamento da musculatura ventilatória e treinamento aeróbio, de maneira isolada e combinada, no tratamento da HAS.

REVISÃO DE LITERATURA

1. Hipertensão Arterial Sistêmica

1.1. Epidemiologia

De acordo com a Sociedade Brasileira de Hipertensão, a hipertensão arterial sistêmica é uma condição clínica multifatorial caracterizada por elevação sustentada dos níveis pressóricos superiores a 140 e/ou 90 mmHg. Frequentemente se associa a distúrbios metabólicos, alterações funcionais e/ou estruturais de órgãos-alvo e pode ser agravada pela presença de outros fatores de risco, como dislipidemia, obesidade abdominal, intolerância à glicose e diabetes melito (DM) (14). Além disso, a doença mantém associação independente com eventos como morte súbita, acidente vascular encefálico (AVE), infarto agudo do miocárdio (IAM), insuficiência cardíaca, doença arterial periférica (DAP) e doença renal crônica (DRC), fatal e não fatal (14, 15). O controle medicamentoso dos níveis tensionais tem demonstrado redução do risco de eventos e melhora da qualidade de vida (16).

A HAS apresenta alta prevalência e baixas taxas de controle e, por isso, é um dos mais importantes problemas de saúde pública mundial, além de ser considerada um dos principais fatores de risco modificáveis para doenças cardiovasculares.

Nos últimos 20 anos, a população brasileira apontou uma prevalência de HAS acima de 30%. Considerando-se valores de $PA \geq 140/90$ mmHg, 22 estudos encontraram prevalências entre 22,3% e 43,9%, (média de 32,5%), com mais de 50% entre 60 e 69 anos e 75% acima de 70 anos (17, 18).

Dados norte-americanos de 2015 demonstraram que HAS esteve relacionada com 69% dos episódios de IAM, 77% de AVE, 75% com IC e 60% com DAP. Além disso, a HAS é responsável por 45% das mortes cardíacas e 51% das mortes decorrentes de AVE (19), sendo assim, ligada a altas taxas de hospitalização e aumento dos custos socioeconômicos.

No Brasil, a HAS atinge 32,5% (36 milhões) de indivíduos adultos, mais de 60% dos idosos, contribuindo direta ou indiretamente para 50% das mortes por doença cardiovascular (DCV). Junto com a diabetes mellitus, suas complicações (cardíacas, renais e AVE) têm impacto elevado na perda da produtividade do trabalho e da renda familiar, estimada em US\$ 4,18 bilhões entre 2006 e 2015 (14).

Contudo, dados do Sistema de Informações Hospitalares do Sistema Único de Saúde (SUS) apontam significativa redução da tendência de internação por HA, de 98,1/100.000 habitantes em 2000 para 44,2/100.000 habitantes em 2013 (14), o que pode indicar um melhor controle da doença nos últimos anos.

A busca pela redução da morbidade e da mortalidade cardiovasculares do paciente hipertenso, aumentadas em decorrência dos altos níveis pressóricos, é o objetivo principal do tratamento da HAS. A respeito disto, medidas não-medicamentosas isoladas e/ou associadas a medicamentos anti-hipertensivos têm sido utilizadas no tratamento da doença (11). Além de algumas particularidades da sua fisiopatologia, aspectos relacionados às possíveis formas de tratamento serão tratados a seguir.

1.2. Fisiopatologia

O avanço e cronicidade da doença associados à dificuldade de identificação das causas e de tratamento precoce associam-se à gravidade refletida nas estatísticas nacionais e internacionais.

Os diferentes fatores etiológicos que participam da fisiopatogenia da HAS caracterizam suas diferentes classificações e formas de manifestação, com sintomas evidenciados em fases mais avançadas da doença e na presença de comorbidades como, por exemplo, obesidade, síndrome metabólica, diabetes e síndrome da apnéia obstrutiva do sono.

Muitos fatores fisiológicos e ambientais estão presentes no desenvolvimento da HAS. Alterações do sistema nervoso como um dos mais importantes mecanismos de

controle da PA parecem ter um papel de destaque neste processo. Trataremos aqui, de fatores relacionados ao desenvolvimento da hipertensão primária e que estão, também, associados ao desenvolvimento de comorbidades e lesões de órgãos alvo cronicamente.

1.3. Disfunção Autonômica

A disfunção do controle autonômico cardiovascular, representada por hiperatividade simpática, caracteriza a presença de hipertensão arterial sistêmica primária, ou seja, sem comorbidades associadas. O aumento da atividade simpática, neste caso, está relacionado com complicações envolvendo aumento da resistência vascular periférica, disfunção endotelial, lesão tecidual miocárdica e renal, entre outras. Este mecanismo está associado à lesão de órgãos-alvo incluindo hipertrofia cardíaca, disfunção diastólica ventricular e insuficiência cardíaca, bem como alterações estruturais e funcionais de pequenos e grandes vasos (**Figura 1**), e pode estar relacionado, também, ao aumento do *stress* oxidativo nestes pacientes (20). Além disso, o *overdrive* adrenérgico também contribui para insuficiência e falência renais que podem acompanhar o curso de agravamento do quadro hipertensivo (21).

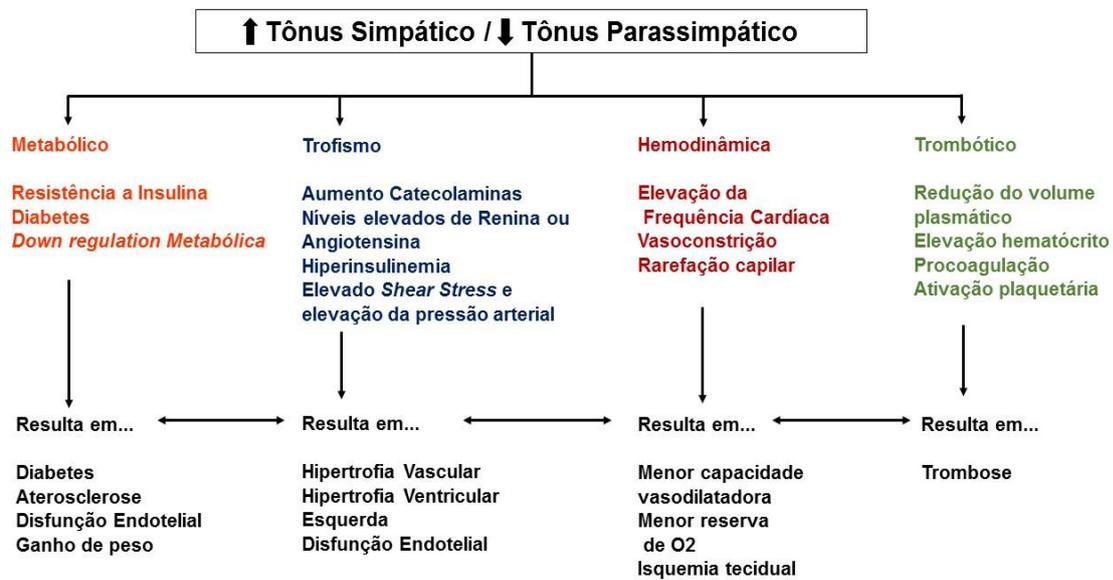


Figura 1. Papel do Sistema Nervoso Simpático na patogênese das doenças cardiovasculares e complicações associadas a Hipertensão Arterial Sistêmica. Adaptado de Brook and Julius, 2000.

Neste caso, a abordagem terapêutica visa à redução da atividade simpática e melhora da disfunção do sistema nervoso simpático/parassimpático, compreendendo manejo farmacológico e não-farmacológico, isolados ou associados (15).

O sistema nervoso autonômico (simpático/parassimpático) é reconhecido como principal meio de controle da pressão arterial em curto prazo, interferindo sobre os níveis de pressão arterial sistêmica em escala de tempo de segundos ou milissegundos, ainda que haja também, associado, um efeito do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) (22) neste controle.

Os sistemas de controle rápido mantêm a homeostase cardiovascular respondendo batimento-a-batimento às perturbações da pressão arterial, informadas por receptores periféricos como os barorreceptores (pressorreceptores) e quimiorreceptores arteriais (**Figura 2**). A porção eferente destes sistemas de controle atua sobre a função cardíaca, alterando a frequência cardíaca, a condutividade elétrica, a contratilidade átrio-ventricular, e ainda sobre a vasculatura periférica, agindo sobre o

tônus vasomotor arterial e venoso. Este mecanismo exerce efeitos importantes na pressão arterial e, conseqüentemente, na distribuição e ajustes do fluxo sanguíneo na periferia, o que determina, por sua vez, maior ou menor oferta de nutrientes em resposta às necessidades metabólicas de diferentes territórios, em diferentes situações. Portanto, este sistema torna-se fundamental para ajustar e adequar a distribuição do fluxo de sangue e, assim, se relaciona diretamente com a capacidade funcional (23).

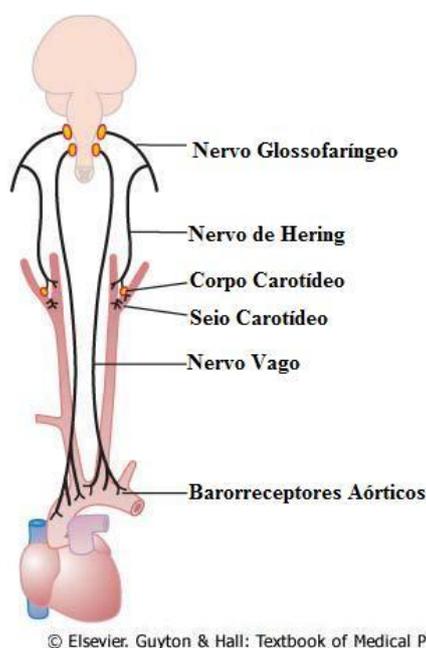


Figura 2. Sistema barorreceptor de controle da pressão arterial. Adaptado de GUYTON&HALL, 2003 (www.studentconsult.com).

Além disso, o sistema nervoso simpático/parassimpático está diretamente relacionado à modulação da frequência cardíaca em resposta a flutuações de variáveis hemodinâmicas como, por exemplo, a pressão arterial (24). Neste caso, a ação do sistema nervoso autonômico sobre a FC e, conseqüentemente, sobre as variações dos níveis pressóricos ocorre em constantes de tempo distintas e complementares, sendo que a resposta do sistema nervoso parassimpático ocorre mais rapidamente e tem seu

efeito mantido por menor tempo, quando comparado ao sistema simpático (24). Estas respostas serão abordadas a seguir.

1.4. *Atividade simpática e parassimpática na hipertensão arterial sistêmica*

O desequilíbrio do controle autonômico cardiovascular, tratado anteriormente, pode ser considerado como maior fator etiológico para o desenvolvimento de hipertensão essencial e é caracterizado pelo aumento da atividade simpática e possível redução da atividade parassimpática (2-4, 25). Além disso, sabe-se que este desequilíbrio não está presente apenas no desenvolvimento da doença, mas também, contribui para sustentação dos elevados níveis de pressão arterial (2).

As possíveis causas relacionadas ao estabelecimento deste desequilíbrio entre os sistemas simpático e parassimpático vêm sendo amplamente discutidas, mas permanecem ainda, sob pauta não totalmente concluída.

Segundo De Champlain *et al* (26), a hiperatividade simpática existente na hipertensão pode estar relacionada ao aumento da atividade intrínseca dos neurônios vasomotores do tronco encefálico ou pode ser secundária à redução da potência inibitória dos barorreceptores e mecanorreceptores pulmonares.

De acordo com os mesmos autores, a quantidade de noradrenalina e adrenalina circulantes é proporcional, além de outros mecanismos, à atividade nervosa simpática. Em pacientes hipertensos, por exemplo, existe elevada concentração destas catecolaminas (adrenalina e noradrenalina) circulantes, o que justificaria, de alguma forma, o aumento da atividade nervosa simpática nesta população. Além disso, existem evidências de que grande parte dos fatores de risco cardiovascular, ligados à presença de hipertensão, é associada com hiperatividade simpática (2, 3).

Em contrapartida, o sistema parassimpático exerce importante influência sobre a ação inibitória da liberação de noradrenalina, o que leva a crer que o aumento da atividade simpática, descrita na hipertensão pode ser também, secundário a uma redução da atividade parassimpática (26).

Adicionalmente, Novak *et al* (27) relatam que o aumento do tônus simpático foi considerado mecanismo primário do desenvolvimento de hipertensão, quando elevados níveis de adrenalina e noradrenalina foram observados em pacientes com elevados níveis pressóricos em estudos prévios.

De fato, a hiperatividade simpática está, invariavelmente, associada com a redução da sensibilidade dos barorreceptores. Isto se dá de maneira que a sustentação de elevados níveis de pressão arterial tende a reduzir ou praticamente anular a capacidade de resposta barorreflexa, levando à inabilidade de supressão da ativação simpática através do barorreflexo (28). Sendo assim, há grande interesse no desenvolvimento e aplicação de medidas terapêuticas que proporcionem não só a redução dos valores pressóricos mas, também, a melhora dos componentes de controle autonômico, a melhora da sensibilidade e da atividade dos barorreceptores arteriais.

Na **Figura 3**, podemos observar a anatomia das cadeias nervosas simpática e parassimpática e a distribuição de suas ramificações para os principais órgãos e componentes do sistema cardiovascular.

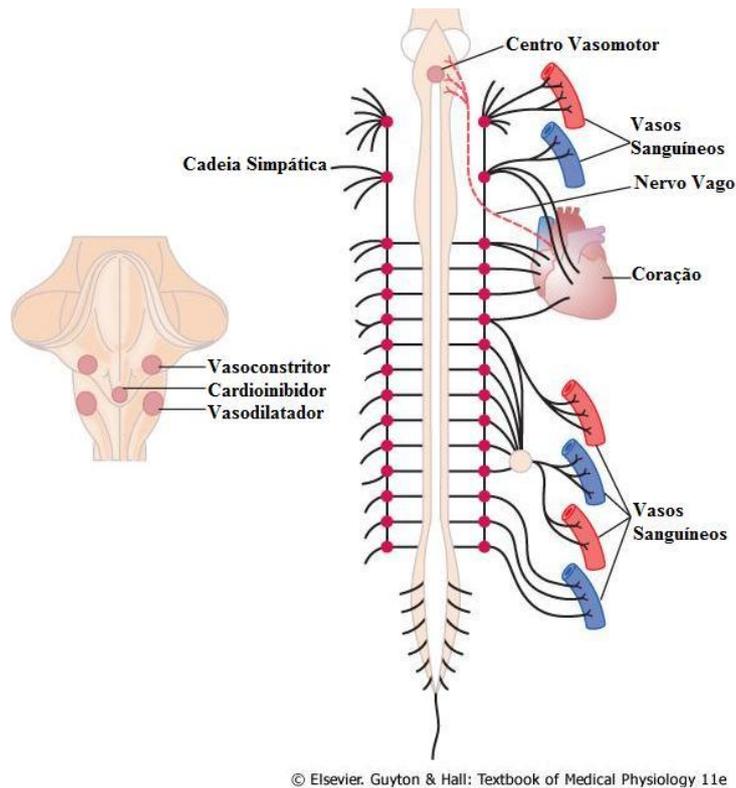


Figura 3. Anatomia do controle nervoso simpático/parassimpático da circulação. A linha tracejada representa o nervo vago, que leva sinais parassimpáticos para o coração. Adaptado de GUYTON&HALL, 2003 (www.studentconsult.com).

Existem, ainda, evidências de que o aumento da atividade quimiorreflexa, exerce um efeito tônico excitatório sobre a atividade simpática periférica e este, pode ser também, um mecanismo responsável pelo aumento da atividade simpática, já que a sensibilidade dos quimiorreceptores encontra-se aumentada na vigência de hipertensão essencial (29).

De qualquer forma, as evidências apresentadas acerca dos fatores causais, e também daqueles envolvidos na manutenção do desequilíbrio do controle autonômico da pressão arterial, fazem crer que se encontram associados, neste caso, receptores nervosos e também componentes do sistema neuro-humoral.

1.5. Variabilidade da Frequência Cardíaca (VFC) e interação cardiopulmonar

Evidências sobre a associação entre propensão a eventos cardiovasculares e sinais de desequilíbrio da atividade simpática e parassimpática trouxeram ao cenário da investigação clínica e experimental a necessidade do desenvolvimento de marcadores quantitativos da atividade desses sistemas.

De acordo com a Sociedade Europeia de Cardiologia (24), a variabilidade da frequência cardíaca parece ser o método mais promissor para o estudo e avaliação da atividade simpática e parassimpática, considerando a não invasibilidade e a disponibilidade de equipamentos para obtenção desses sinais.

Segundo Shields (30), o primeiro relato que relaciona a variabilidade da frequência cardíaca ao ciclo respiratório foi creditado a Karl Ludwig, que, em 1847, observou que a frequência cardíaca aumentava durante a inspiração e diminuía na fase expiratória. A partir daí, muito se tem estudado quanto à origem precisa desta variabilidade. Contudo, a definição de um mecanismo único ligado aos determinantes da VFC e associados com a respiração não estão completamente esclarecidos.

A relevância clínica da medida da VFC foi descrita pela primeira vez em 1965, quando Hon *and* Lee analisaram que o esforço fetal era precedido por alterações nos intervalos entre os batimentos cardíacos, antes mesmo que qualquer alteração fosse percebida na própria frequência cardíaca (24).

Em trabalhos pioneiros no campo da análise espectral, Sayers et al (1973) e Chess et al (1975) demonstraram que além das flutuações da frequência cardíaca relacionadas ao ciclo respiratório, já bem conhecidas, existem também, flutuações periódicas da FC que ocorrem em frequências mais baixas do que aquela centralizada na frequência respiratória (23).

Desta forma, evidências da interação cardiopulmonar e do poder exercido de um sistema sobre o outro (respiratório e cardiovascular) têm sido estudadas há muito

tempo, buscando elucidar os mecanismos exatos e a forma com que isso ocorre fisiologicamente.

Acredita-se que as flutuações de parâmetros hemodinâmicos, observadas batimento-a-batimento, refletem a resposta dinâmica dos sistemas de controle cardiovascular às perturbações fisiológicas, relacionadas ao ciclo respiratório, que ocorrem normalmente. Esta assertiva pode ser exemplificada com o fato de que as pressões sanguíneas, arterial e venosa, sofrem contínua alteração como resultado da alteração cíclica de pressão intratorácica, associada com a respiração, e também pelas flutuações da resistência vascular periférica resultante da auto-regulação do fluxo sanguíneo local em leitos teciduais (23).

Um estudo de Pitzalis *et al* (31) confirmou que a arritmia sinusal respiratória (ASR), relacionada aos efeitos da respiração às alterações cíclicas da frequência cardíaca, diminui com o aumento da frequência respiratória, conforme descrito por Fredericq em 1882, pelas mudanças da variação do intervalo RR relacionadas à respiração.

Estes autores afirmam que a respiração, em diferentes frequências, é capaz de modificar a relação entre as oscilações da frequência cardíaca e pressão arterial sistólica. Segundo eles, a frequência respiratória parece exercer importante papel no controle barorreflexo e isso leva a crer que o componente de alta frequência da variabilidade da frequência cardíaca (AF) pode ser uma estimativa da porção vagal do controle barorreflexo.

Desta forma, o estudo dos componentes da variabilidade da frequência cardíaca e da pressão arterial parece ser importante para avaliarmos os efeitos dos protocolos propostos neste trabalho e, por isso, encontram-se presentes nas nossas principais avaliações.

1.6. *Interação Cardiopulmonar: relação respiração e pressão arterial na saúde e na doença*

Antes mesmo da formação do feto, na fase embrionária por volta da quarta ou quinta semana de gestação, já é possível observar o funcionamento das câmaras cardíacas primárias, e de identificar os batimentos cardíacos rítmicos e funcionais do coração de seres humanos.

Batendo contra a vontade racional do próprio embrião, tampouco da mãe que o gera, este fenômeno, além de admiravelmente perfeito, reflete a magnitude da fisiologia humana em seu maior grau de independência: a capacidade de desenvolvimento e formação de um sistema complexo e com interação perfeita entre seus componentes.

A partir daí, dá-se a multiplicação celular em proporção exponencial e, dentro de mais algumas poucas semanas é possível visualizar a formação de um bebê com sistemas que só precisam especializar-se, mas que já possuem a conformação física e fisiológica definitiva.

O funcionamento de praticamente todos os sistemas inicia ainda na vida uterina, com o início dos disparos nervosos cerebrais (sistema nervoso central) que determinam o início da movimentação fetal, visível a partir da 7^o semana, através de ultrassonografia e realmente perceptíveis aproximadamente na 16^o semana de gestação, acompanhado do desenvolvimento do sistema nervoso periférico.

O sistema respiratório, juntamente com o coração, começa sua formação, em média, na quarta semana de gestação e, aproximadamente entre o fim do primeiro e início do segundo trimestres, movimentos respiratórios que antecedem e preparam para a respiração pós-natal já podem ser observados e sentidos na forma de “soluços”.

Até o final da gestação, praticamente todos os sistemas e órgãos estarão formados e especializados, aptos para a realização de suas funções até o final da vida, passando por períodos de maturação específicos.

De maneira diferente, os sistemas cardiovascular e respiratório terão a adaptação das funções que deverão desempenhar no meio externo no momento do parto e, no caso do sistema respiratório, sua maturação até a funcionalidade definitiva, em longo prazo, terminando aproximadamente no oitavo ano de vida. Essas adaptações devem ocorrer no período pós-natal imediato, pois estes dois sistemas devem desempenhar seus papéis e sua interação com o meio, de maneira independente do suprimento que recebiam até então, da placenta.

Assim, ainda na fase precoce pós-natal, inicia-se de maneira mais definitiva a interação cardiorrespiratória, que será imprescindivelmente responsável pela vida até o seu final. Desta forma, os sistemas cardiovascular e respiratório desempenharão dois papéis determinantes: o início da capacidade de adaptação ao meio externo e independência fisiológica, e o final da atividade vital, sendo que o cessar de suas funções se relaciona com o cessar da vida.

Por esse motivo, é de grande importância a compreensão de seus elementos comuns e da sincronia de seu perfeito funcionamento, pois alterações nestes fatores nos levam a caminhos estreitos de estados patológicos agudos e crônicos e, por outro lado, o seu manejo de forma terapêutica, pode ser uma chave para o reestabelecimento de uma saúde muito próxima do desejado.

A respiração tem sido utilizada como técnica terapêutica ao longo os últimos anos, e diversas publicações nos trazem dados sobre os benefícios de seu emprego como ferramenta de melhora de doenças cardiovasculares, especialmente da hipertensão arterial sistêmica.

Levando em conta que o centro de controle cardiovascular e respiratório são muito próximos, localizados na macroregião do tronco cerebral, com conexões micro

regionais comuns, como o complexo de Botzinger, é possível perceber que pequenas alterações em um dos sistemas, especialmente quando relacionadas com seu controle nervoso, repercute em alterações no outro (32).

No decorrer do tempo, muitos estudos têm analisado esta interatividade em relação, por exemplo, às alterações generalizadas que ocorrem nos sítios de controle cardiovascular associadas a modificações do padrão ventilatório. Neste caso, encontra-se presente a interação entre quimiorreceptores e barorreceptores e seus mecanismos de controle cardiovascular sob influência da respiração (33, 34).

Halliwill et al (2003), baseados em outros autores, descrevem que quimiorreflexos e barorreflexos apresentam importante papel no controle do sistema cardiovascular, uma vez que desempenham grande influência sobre o sistema autonômico, isto é, sobre o sistema simpático e parassimpático.

Os quimiorreceptores periféricos, localizados nos corpos carotídeos e aórticos, são ativados por quedas nos níveis de oxigênio sanguíneo, e, em menor grau, por aumento dos níveis circulantes de dióxido de carbono (CO_2) ou quedas do pH. A presença de hiperpnéia, por exemplo, é o efeito mais conhecido da ativação de quimiorreceptores periféricos. Contudo, estes sítios afetam também, os níveis de descarga parassimpática eferente do nervo vago. Em contraste, as áreas quimiorreceptivas centrais, não são tão sensíveis à redução dos níveis de oxigênio, mas a modificações dos níveis de CO_2 e acidose (34).

A relação entre respiração e ritmo sinusal, outro exemplo da interação cardiopulmonar, tem sido investigada desde 1964, quando Angelone & Coulter descreveram pela primeira vez a natureza frequência-dependente da arritmia sinusal respiratória. Nesta ocasião estes autores definiram a associação do aumento da frequência respiratória com redução da arritmia sinusal respiratória e oscilações da pressão arterial (35). Existem, ainda, relatos posteriores quanto aos efeitos de diferentes

freqüências respiratórias e as variabilidades da freqüência cardíaca e da pressão sistólica (27), demonstrando solidificação desta teoria.

Oscilações da freqüência cardíaca, decorrentes da modificação da freqüência respiratória, são uma representação da interação cardiopulmonar, e possibilitam uma medida não invasiva da atividade vagal cardíaca. Estas medidas refletem a sensibilidade dos barorreceptores e mecanorreceptores cardíacos e respiratórios e, a partir daí, possibilitam a mensuração absoluta do tônus vagal (31).

Somers *et al* (36) investigaram a estreita relação entre barorreflexo e quimiorreflexo e a importante influência de um sobre outro. Segundo eles, basicamente, um aumento da atividade barorreflexa inibirá o quimiorreflexo, enquanto o aumento do quimiorreflexo está relacionado com a redução do barorreflexo, e estas duas condições podem estar associadas com o aumento da atividade simpática.

Os mesmos autores afirmam que a respiração é um dos mais importantes moduladores do barorreflexo arterial, levando em conta que mudanças no retorno venoso, induzidas pela respiração, alteram o volume de ejeção, o que em parte, leva a mudanças fásicas na pressão sistólica, modulando a freqüência cardíaca através do barorreflexo. É possível também, que alterações no volume de ar corrente, em decorrência de mudanças na freqüência respiratória, modifiquem o quimiorreflexo, o que, em parte, finalmente modifica o barorreflexo. Na prática, a diminuição da freqüência respiratória, leva ao aumento do volume de ar corrente, e isso também aumenta as oscilações da pressão sangüínea e, conseqüentemente, a variabilidade da freqüência cardíaca.

Desta forma, considerando-se que a respiração se dá, também, sob controle voluntário, seria possível modificar espontaneamente a modulação de controle cardiovascular (37). Isto será discutido a seguir.

Bernardi *et al* (29) analisaram o efeito de freqüências respiratórias (espontânea, 6 e 15 rpm) sobre comportamento dos quimiorreceptores e do barorreflexo em

indivíduos saudáveis e relataram que a sensibilidade barorreflexa melhora em frequências respiratórias lentas (6 rpm). Possivelmente por influência quimiorreflexa.

Desta forma, é possível observar a existência de uma relação tão estreita entre sistema cardiovascular e respiratório desde a formação embrionária, em estados fisiológicos normais e em diferentes estados patológicos. Isso nos faz acreditar que o estudo destes sistemas e de seus componentes pode ser crucial no desenvolvimento de novas formas de manejo e também a chave para a prevenção de diversas doenças crônicas.

1.7. Quadro conceitual da interação cardiopulmonar na hipertensão

Como vimos anteriormente, na hipertensão, a hiperatividade simpática tem sido associada com ativação do quimiorreflexo acompanhando a vasoconstrição simpática, a partir do aumento da estimulação dos centros excitatórios (38). Além disso, diminuição das oscilações RR do eletrocardiograma relacionadas à modulação respiratória, resultando do aumento das frequências cardíaca e respiratória de repouso, tem sido relatada em pacientes hipertensos (25).

Novak et al (27) avaliaram os efeitos de diferentes frequências respiratórias sobre a variabilidade da frequência cardíaca na HAS. Segundo estes autores, comparados a sujeitos saudáveis, os hipertensos apresentam padrão respiratório irregular com presença de apnéias regulares durante o ciclo respiratório em repouso, principalmente após a fase expiratória. Estes achados sugerem uma redução da atividade parassimpática, além da hiperatividade simpática já, descrita nesta população.

A presença regular de apnéia, nesta fase do ciclo associada à hipertensão, pode ser responsável pela ativação de quimiorreceptores e inibição de barorreceptores. Além disso, uma inadequação da sensibilidade quimiorreceptora pode levar, também, à determinação de padrões ventilatórios irregulares. Os efeitos crônicos da manutenção

deste padrão respiratório inadequado podem acarretar na persistência destes efeitos, colaborando para a manutenção de níveis pressóricos elevados.

Assim, pode-se observar a interação entre respiração, pressão sistólica e intervalo RR, em indivíduos hipertensos. Na fase inicial da expiração ocorre um prolongamento do intervalo RR e, concomitante, aumento da pressão sistólica; em contrapartida, na fase inicial da inspiração, há redução do intervalo RR com diminuição da pressão sistólica. Com isto, pode ser sugerido, ainda, que a relação entre pressão intratorácica e pressão sanguínea se mantém preservada, contudo, houve uma alteração de responsividade barorreceptora nessa população (27).

Os quimiorreceptores são reguladores da respiração e também do controle neural circulatório. Binggeli *et al* (39), acreditam que a inibição cíclica da respiração, associada com a ativação barorreflexa dos receptores aórtico, por exemplo, contribui para a oscilação do padrão ventilatório em pacientes hipertensos. Além disso, frente à depressão cíclica da respiração ou apnéia nestes pacientes, há elevação da pressão arterial.

Dados experimentais, recentemente publicados, demonstram que em ratos espontaneamente hipertensos (SHR) por exemplo, o aumento do tônus simpático reflete, em parte o aumento da modulação respiratória sobre esse sistema (*respiratory-sympathetic coupling*), e isso pode ser observado através do padrão de disparo neuronal pós-ganglionar. Em animais hipertensos isto é expresso como aumento dos disparos simpáticos (bursts) no final da fase inspiratória (ou início da fase pós-inspiratória) do nervo frênico, relacionado com o aumento dos disparos dos neurônios pré e pós inspiratórios do complexo de pré- Bötzinger comparado com animais normotensos (40) **(Figura 4)**.

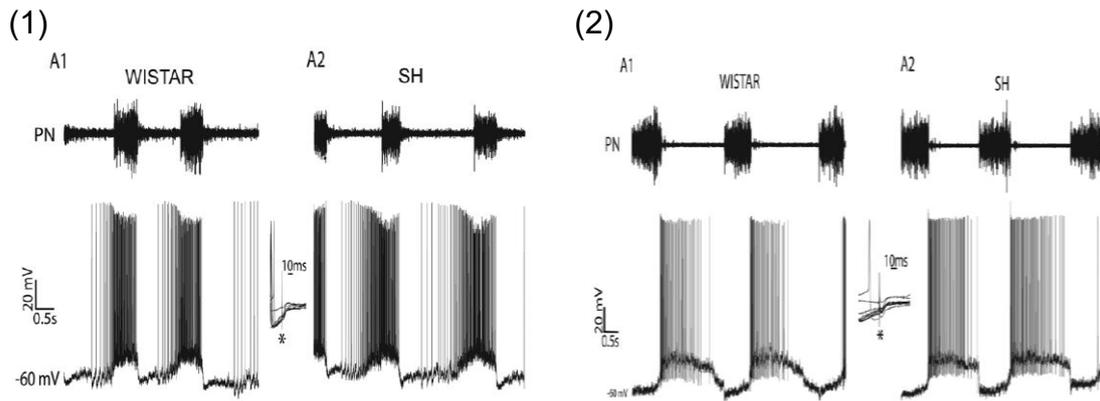


Figura 4: Aumento da atividade neurônios pré (1) e pós (2) inspiratórios do complexo de pré-Bötzinger (pre-BötC) em ratos SHR (A1) comparados com ratos Wistar (A2). (40)

Estas alterações parecem repercutir no ritmo respiratório, ainda sem efeitos sobre a funcionalidade do sistema, mas podem, de maneira crônica, influenciar seu funcionamento e adicionalmente, colaborar para o agravamento do desequilíbrio de controle cardiovascular, favorecendo e intensificando o aparecimento de alterações dos níveis tensionais, culminando na hipertensão arterial.

Nosso grupo tem observado, ainda, algumas adaptações e remodelamento das artérias pulmonares e da musculatura diafragmática em animais espontaneamente hipertensos, a partir da 18^o semana de vida. Neste caso, o musculo diafragma destes animais apresenta aumento da área de secção transversa das fibras do tipo I (16%) e redução da área seccional das fibras do tipo IIB (41%). Adicionalmente foi observado aumento da atividade do sistema ubiquitina-proteassoma e da peroxidação lipídica nesses animais. Ou seja, aparentemente, mesmo em estágios da HAS em que a função cardíaca está, ainda preservada, pode existir alterações na interação cardiopulmonar que refletem em modificações sutis no padrão ventilatório e na estrutura diafragmática (41).

Desta forma, fica claro que a interação cardiopulmonar desempenha papel fundamental na manutenção da saúde e também deve ser considerada no momento da escolha do tratamento de doenças como a hipertensão arterial sistêmica, pois seus

componentes, comprometidos em situações patológicas, podem ser um bom instrumento de manejo e melhora da doença.

Muitos estudos sugerem a prática de respiração controlada e de padrões ventilatórios lentos em pacientes com hipertensão. Esta é, inclusive uma recomendação presente nas últimas diretrizes da Sociedade Brasileira de Hipertensão (SBH) (15). Assim, considerando a possibilidade de tratamentos não-farmacológicos que atuem sobre a interação cardiopulmonar, seguiremos com a descrição de práticas não farmacológicas na HAS para, a partir daí discutirmos a proposta do presente trabalho.

1.8. Manejo não-farmacológico da Hipertensão Arterial Sistêmica

Em relação às propostas terapêuticas não-farmacológicas, estão indicadas medidas de controle de peso, redução do consumo de sódio e álcool, cessação do tabagismo, aumento do nível de atividade física, inserção da prática exercício físico regular e modificações de hábitos de vida associados, por exemplo, ao stress. A adoção destas medidas está relacionada também, à melhora da adesão ao tratamento medicamentoso (1, 15).

Como vimos anteriormente, além das medidas não-farmacológicas indicadas e consolidadas na literatura internacional, a prática de exercícios ventilatórios e o controle do padrão ventilatório têm demonstrado efeitos benéficos na população de hipertensos. Estes efeitos tangem mecanismos fisiológicos complexos e parecem atuar sobre o controle autonômico cardiovascular, com redução dos níveis de pressão arterial sistólica e diastólica e melhora da sensibilidade barorreceptora. Assim, a inserção desta prática está indicada como adjuvante do tratamento desta população (15).

Desta forma, o estudo de novas medidas não-farmacológicas, e solidificação das evidências já existentes, reforçam a importância de tais abordagens no tratamento da hipertensão, que deve representar a melhora do quadro fisiopatogênico, da qualidade

de vida e a possibilidade de redução do uso de fármacos, diminuindo custos e complicações.

A seguir abordaremos algumas particularidades do treinamento aeróbio e ventilatório na hipertensão.

1.8.1. Treinamento Aeróbio (TA)

O acentuado aumento da prevalência de hipertensão chama atenção no mundo todo e, associadamente, traz a necessidade urgente de implantação de medidas de atenção primária e prevenção da doença ou, pelo menos, de suas complicações. O aumento da atividade física, por exemplo, é normalmente recomendado como uma modificação importante no estilo de vida que pode ajudar na prevenção e controle da doença.

Evidências epidemiológicas recentes demonstraram uma relação consistente, temporal e dependente entre sedentarismo, atividade física e o desenvolvimento de hipertensão. Além disso, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), aproximadamente 3.2 milhões de mortes no mundo, por ano, são atribuídas a fatores relacionados ao sedentarismo e à inatividade física (42).

Além de prevenir o desenvolvimento da HAS (43), o aumento da atividade física, seja ela por treinamento ou por mudança dos hábitos de vida diária, reduz os níveis de pressão arterial de pacientes hipertensos, guardadas as devidas proporções de cada uma das práticas (44).

Contudo, muitas questões sobre os benefícios da atividade física, em indivíduos de alto risco, permanecem sem completo esclarecimento como, por exemplo, os fatores que podem moderar de maneira definitiva a relação entre atividade física e hipertensão e a prescrição ideal para a prevenção da HAS.

De acordo com a Sociedade Brasileira da Hipertensão, a prática de exercícios físicos regulares, de 3 a 5 vezes por semana, durante 30 minutos, está indicada para adultos como fator de prevenção e também de melhora do quadro fisiopatológico de doenças cardiovasculares em geral, inclusive para HAS (14).

Da mesma forma, a realização de exercícios aeróbios isolados ou combinados a exercícios resistidos demonstra benefícios sobre os níveis de pressão arterial sistêmica em indivíduos hipertensos e normotensos independente de perda de peso, contudo ainda há dificuldade para a compração dos efeitos destas duas formas de treinamento. A associação das duas modalidades, no entanto, parece refletir melhora adicional ao tratamento da doença, demonstrando ainda melhor controle sobre os níveis de PA e também sobre a função cardiovascular nestes pacientes (45, 46).

Adicionalmente, a realização de protocolos de, no mínimo, 2 semanas de duração reduz em média 3,84mmHg da pressão sistólica (PAS) e 2,58mmHg da pressão diastólica (PAD). Estes valores podem representar, juntamente com a melhora da fisiopatologia da doença, uma redução do risco de eventos cardiovasculares fatais e não-fatais relacionados a altos níveis tensionais (15).

O treinamento da musculatura esquelética está relacionado, também, com melhora da tolerância ao exercício (47), da reatividade vascular (48, 49) e da função ventricular esquerda (50) em pacientes hipertensos, portadores de insuficiência cardíaca (51). Além disso, pode-se observar queda importante das citocinas inflamatórias circulantes, bem como de seus receptores, mediadores de apoptose e dos marcadores inflamatórios periféricos, como TNF- α (52-54), com a prática de treinamento físico nesta população.

Contudo, parece não haver relação da prática de treinamento aeróbio e melhora do *stiffness* arterial em pacientes pré-hipertensos e hipertensos, a não ser que exista redução substancial da pressão arterial sistólica associada ao treino. De acordo com metanálise recentemente publicada, reunindo estudos com protocolos de treinamento

aeróbio, com um total de 472 pacientes hipertensos e pré-hipertensos, com duração de pelo menos 4 semanas de duração, o *stiffness* arterial dos pacientes treinados se mantém igual ao grupo de controles sedentários após o treinamento. A melhora desta variável foi percebida somente quando precedida de reduções importantes da PAS, o que ocorre em vigência de protocolos mais longos de treinamento (55). Por outro lado, a prática de exercícios resistidos isométricos parece ser potencialmente capaz de reduzir a pressão arterial em indivíduos hipertensos e normotensos. Neste caso, 4 semanas ou mais de prática regular desta modalidade parece ser capaz de reduzir a PAS (-6.77mmHg), a PAD (-3.96mmHg) e a PAM (-3.94mmHg), e estas reduções se mostram mais importantes do que as anteriormente descritas com a prática de treinamento aeróbio dinâmico ou treinamento resistido (56).

A importante melhora da pressão arterial em decorrência da prática de treinamento aeróbio pode ser associada à melhora de fatores presentes na fisiopatologia da HAS. Isto é, os fatores relacionados ao incremento gradual dos níveis da PA, até o estabelecimento da doença, parecem ser também modificados com o TA como, por exemplo, a sensibilidade barorreflexa, o controle barorreflexo da atividade nervosa simpática muscular (ANSM) e da frequência cardíaca em humanos e em modelos experimentais (57, 58).

Além disso, a prática de treinamento aeróbio em intensidades moderadas é relacionada com adaptações estruturais de hemodinâmicas do sistema cardiovascular, associadas aos ajustes do sistema nervoso autonômico em pacientes com doença cardiovascular (59). Estas adaptações incluem, por exemplo, o aumento do volume de ejeção (60), a melhora as funções sistólica e diastólica (61), a modificação de massa e diâmetro ventriculares e, finalmente, modificando a frequência cardíaca de repouso (62).

Em relação ao volume ideal de treinamento a ser prescrito e indicado na HAS, não há, ainda, a determinação de um *standard* mínimo sobre o qual os efeitos começam a ser percebidos, ou serão realmente consistentes, ainda que muitos estudos

demonstrem seus benefícios. Aproximadamente 91% das metanálises realizadas incluindo estudos de protocolos de treinamento aeróbio na HAS demonstram redução da PA. Contudo, mais da metade (58%) inferem que estes efeitos dependem de outros fatores que não apenas o volume e a frequência do treinamento, como por exemplo, as características pessoais de cada paciente (44). Desta forma, o ideal parece ser a indicação da prática de exercícios e do aumento da atividade física, de acordo com a possibilidade real de realização e adequação a rotina particular de cada sujeito da população.

Da mesma forma que qualquer músculo esquelético, os músculos ventilatórios também podem ser treinados. O treinamento muscular ventilatório ou inspiratório intenso em pacientes com doença cardiovascular tem demonstrado benefícios (12, 49, 51, 63-67), principalmente àqueles com fraqueza muscular ventilatória associada. Em contrapartida, programas de treinamento muscular ventilatório de baixa intensidade parecem não trazer benefícios a esta população (68).

Existem evidências quanto aos benefícios de programas de treinamento aeróbio e da musculatura inspiratória combinados na insuficiência cardíaca. Neste caso, o segundo potencializa os efeitos do primeiro no que diz respeito ao VO_{2max} e qualidade de vida (10). No entanto, não existem, descrições na literatura quanto aos efeitos da combinação destas duas modalidades na população de hipertensos.

Algumas particularidades de protocolos de treinamento da musculatura inspiratória em diversas populações e em pacientes com doença cardiovascular serão tratadas a seguir.

1.8.2. Treinamento Muscular Ventilatório (TREMVEN)

O tratamento das disfunções da musculatura ventilatória tem sido bastante discutido na última década. Entre as modalidades de tratamento, o treinamento da musculatura inspiratória é frequentemente aplicado na prática clínica, embora seus

efeitos ainda permaneçam em debate, bem como sua aplicabilidade em diversas populações.

A força e o desempenho dos músculos ventilatórios podem estar alterados em diferentes condições fisiopatológicas (69). Desta forma, considerando-se os aspectos da interação cardiopulmonar, é possível que o prejuízo na função da musculatura ventilatória limite, também, o funcionamento do sistema cardiovascular.

A presença de fraqueza muscular ventilatória, comum em grande parte dos pacientes com patologias cardiovasculares e respiratórias, leva ao desenvolvimento de dispneia, incapacidade ao exercício, redução da capacidade funcional (70) e assim, prejuízos na qualidade de vida.

O treinamento de músculos inspiratórios aumenta a força desta musculatura, desempenho e capacidade de exercício, e pode influenciar temporária ou permanentemente a modulação cardiovascular em pacientes com insuficiência cardíaca (12, 65).

O treinamento muscular inspiratório demonstra, ainda, benefícios em diversas populações, com melhora da eficiência ao exercício em atletas e da função pulmonar (71), capacidade funcional e qualidade de vida (72) em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC). Além disto, tem sido empregado no tratamento de patologias como asma, bronquiectasia, fibrose cística, pré e pós-cirurgia, desmame da ventilação mecânica e doenças neuromusculares (73).

Dispositivos de resistência alinear ou aqueles que oferecem diferentes níveis de carga linear pressórica podem ser utilizados para a realização do TMI (74). Os primeiros oferecem aumento progressivo da resistência através de orifícios, cada vez menores, por onde é realizada a inspiração. A principal desvantagem deste método reside no fato de que a mudança do padrão ventilatório, em tentativa de compensar o esforço causado, pode modificar a ação da resistência oferecida, reduzindo o seu efeito.

Por sua vez, dispositivos de resistência linear pressórica, utilizados inclusive no presente trabalho, proporcionam maior controle da carga utilizada, que obedece a capacidade particular de cada indivíduo, tendo sua graduação e ajuste a partir da força muscular ventilatória prévia.



Figura 4. Equipamentos para treinamento da musculatura inspiratória. A. Dispositivos de resistência linear pressórica. B. Dispositivo de resistência alinear, ou de orifícios.

Em pacientes com diagnóstico de asma moderada e grave, o TMI demonstra aumento da força muscular inspiratória, redução do uso de β -agonistas e redução das complicações relacionadas à doença (75, 76), além de redução da dispneia, avaliada pela escala de Borg (77). A melhora da percepção de dispneia pode ser observada também em pacientes com fibrose cística após a realização de TMI (78).

A carga e o tempo utilizados em protocolos de treinamento de força e endurance da musculatura inspiratória não são descritos com consenso na literatura internacional. Níveis de carga que variam de 15 a 80% são aplicáveis em diferentes populações com objetivos e efeitos particulares, que vão desde a recuperação da força (12, 78), perdida em vigência da patologia diagnosticada, até melhora do desempenho aeróbio, no caso de treinamento de atletas, por modalidade (79). Em relação ao tempo, este pode variar de semanas a meses, mas demonstra efeitos satisfatórios para recuperação de força e capacidade funcional em períodos que variam entre quatro (78) e oito semanas (63), e três meses (12) de tratamento.

Independente do volume de treinamento e da carga utilizada, o treinamento específico da musculatura inspiratória tem demonstrado melhora da força muscular inspiratória a partir do aumento da P_{IMAX}, melhora da capacidade funcional, da resposta ventilatória ao exercício, da cinética de recuperação do consumo máximo de O₂ (VO₂MAX) e qualidade de vida (12, 64). Adicionalmente, parece influenciar a modulação nervosa cardiovascular em pacientes com insuficiência cardíaca (12, 65).

Em estudos anteriores, nosso grupo demonstrou, por exemplo, que um programa de 12 semanas de TMI é capaz de reduzir a modulação simpática, aumentar a modulação vagal e reduzir de maneira importante a atividade nervosa simpática periférica, avaliada através de microneuromiografia do nervo peroneo, em pacientes portadores de IC, classes funcionais III e IV (80).

Laoutaris et al. (51) descreveram os benefícios do TMI, em pacientes com IC, relacionando essa prática com a redução da sensação de dispneia e melhora da função diafragmática, levando à redução do *stress* muscular inspiratório e dos níveis de liberação de citocinas plasmáticas derivadas do diafragma para a circulação. Neste caso, o programa de TMI se estendeu por 10 semanas, três dias por semana, com carga pressórica de 60% P_{IMAX} no grupo considerado com treinamento de alta intensidade, e 15%P_{IMAX} no grupo que executou treinamento de baixa intensidade. Após este período, foi possível observar redução dos níveis circulantes do receptor para TNF I, além de melhora da força muscular inspiratória, capacidade vital forçada, VO₂max, distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos e sensação de dispneia, no grupo que realizou o protocolo de alta intensidade.

Resultados semelhantes foram descritos por Martinez et al (63) e Dall'Ago *et al* (12) no que se refere a melhora da tolerância ao exercício, representada pelo consumo máximo de oxigênio e força muscular ventilatória, com a aplicação de protocolos com duração de seis semanas no primeiro estudo e 12 semanas no segundo, com sessões

com duração de 30 minutos diários e carga pressórica de 30% P_{IMAX} em pacientes com IC e fraqueza muscular ventilatória.

Plentz et al (81), a partir de metanálise sobre o efeito do TMI em pacientes portadores de IC, descreveram os efeitos benéficos de diferentes protocolos empregados (12, 63, 68, 82, 83), com variantes no tempo de duração e carga pressórica empregada. Estes benefícios são relativos principalmente a melhora do VO₂MAX, da distância percorrida TC6, que refletem a melhora da tolerância ao exercício, e da qualidade de vida.

Em geral, a grande maioria dos estudos abordando os efeitos desta modalidade terapêutica em populações com doença cardiovascular demonstra benefícios em pacientes com IC. Na hipertensão existem poucas evidências a este respeito, ainda que um número crescente de trabalhos descreva os benefícios da modificação do padrão ventilatório sobre os níveis pressóricos a médio e longo prazo (11, 38). Em 2011, nosso grupo demonstrou, no primeiro trabalho sobre os efeitos do TMI nesta população, que após oito semanas de prática de TMI é possível observar, além do aumento da força muscular inspiratória, redução das pressões sistólica e diastólica totais, medidas em 24 horas, e redução das pressões sistólica e diastólica no período de vigília em pacientes com HAS primária. Comparando os efeitos do TMI com placebo, nesta mesma amostra, observamos melhora dos componentes de controle autonômico cardiovascular, com aumento da modulação parassimpática e redução da modulação simpática cardíacas (13).

Levando em conta os benefícios descritos até aqui, acreditamos existir mais efeitos desta prática sobre o quadro fisiopatológico da HAS, e defendemos a necessidade de mais estudos e investigações clínicas que permeiem esta idéia, afim de reduzir as lacunas existentes na literatura.

Dados apresentados em pacientes com diagnóstico de IC são de extrema importância para propor a investigação deste tipo de intervenção em outras populações

com doença cardiovascular, à medida que a insuficiência cardíaca se apresenta como forma crônica no curso temporal de outras patologias, como a HAS. Desta forma, acreditamos que o perfil destas populações possa ser comparado ou, no mínimo, visto de forma semelhante, no sentido de prever possíveis complicações e buscar reduzir suas consequências antes de a funcionalidade se apresentar comprometida.

Entendemos que a insuficiência cardíaca representa uma das formas mais comuns de evolução da HAS e, desta forma, tratando precocemente pacientes hipertensos podemos reduzir o número de complicações futuras ou, quem sabe, melhorar a qualidade de vida daqueles que cronicamente apresentarem comorbidades graves como a lesão miocárdica.

Neste sentido, faz-se necessário um olhar preventivo e a investigação de formas de manejo que sejam úteis não somente no tratamento e reabilitação de populações, já acometidas por comorbidades mais graves, mas também na prevenção de complicações daqueles pacientes com diagnóstico precoce de condições que podem ter seu curso temporal suavizado.

JUSTIFICATIVA

A interação entre função respiratória e sistema cardiovascular associada às alterações presentes nestes sistemas em virtude de doenças como a HAS, são fatores que potencialmente participam do agravamento do quadro fisiopatogênico. Isso culmina com incapacidade funcional, disfunção endotelial, disfunção do controle simpático e parassimpático sobre sistema cardiovascular e alterações morfológicas na musculatura esquelética, incluindo os músculos da respiração. Fatores de risco cardiovascular, como hipertensão arterial e aumento da variabilidade da frequência cardíaca explicam a ocorrência da maioria dos eventos cardiovasculares no mundo inteiro e também no Brasil.

A prática de exercícios físicos regulares está indicada para a prevenção e tratamento da HAS. Com grau de recomendação I e nível de evidência A, a inserção de programas de treinamento aeróbio nesta população demonstra benefícios sobre a fisiopatogenia da doença e qualidade de vida de indivíduos hipertensos.

Da mesma forma, o treinamento da musculatura inspiratória já demonstra resultados consistentes quanto aos seus benefícios em atletas, em indivíduos sedentários, em modelos experimentais e em pacientes com insuficiência cardíaca e outros quadros patológicos, como DPOC e asma, por exemplo. Além disso, leva à melhora do controle autonômico cardiovascular, com redução da atividade simpática e melhora da atividade parassimpática em indivíduos hipertensos. Contudo, os efeitos desta modalidade de intervenção sobre outros aspectos da interação cardiopulmonar como, por exemplo, a função endotelial e capacidade funcional não estão, ainda, completamente compreendidos.

O estudo das alterações na interação cardiopulmonar, a partir da análise do controle autonômico cardiovascular na hipertensão, configura-se como oportunidade

ímpar para identificar novos mecanismos patogênicos envolvidos nesta patologia. Da mesma forma, pode propiciar quantificação destes mecanismos, levando em conta a importância clínica de mensuração destas variáveis, que configuram fatores de risco para eventos cardiovasculares quando não intervindas.

Acompanhando o avanço investigativo acerca de possibilidades não medicamentosas de controle de adequados níveis pressóricos, a inserção de programas de exercício aeróbico associado à prática de treinamento muscular inspiratório pode representar um avanço na abordagem terapêutica desta população, uma vez que esclarecidos seus efeitos sobre os componentes fisiopatológicos da doença, além disso uma possibilidade terapêutica de reduzido custo, fácil execução e de benefícios sistêmicos para estes indivíduos.

OBJETIVOS

2. Objetivo geral

Analisar os efeitos de programas de treinamento da musculatura inspiratória (TMI) e aeróbio (TA) isolados e combinados (TMI+TA) sobre a pressão arterial sistêmica, capacidade funcional, função endotelial e sobre os mecanismos de controle da função cardiovascular em pacientes adultos com Hipertensão Arterial Sistêmica primária.

2.1. Objetivos específicos

Analisar os efeitos do TMI, TA e treinamento combinado (TMI +TA) sobre:

- ✓ Os níveis de pressão arterial sistêmica (sistólica, diastólica) de 24 horas;
- ✓ Os componentes de controle autonômico cardiovascular central e periférico (modulação nervosa simpática e parassimpática, balanço simpátovagal e barorreflexo espontâneo);
- ✓ A atividade simpática nervosa periférica;
- ✓ A função endotelial arterial;
- ✓ A capacidade funcional, a partir do consumo máximo de O₂ e de limiares ventilatórios obtidos durante o esforço;
- ✓ A qualidade de vida.

CASUISTICA

3. Materiais e métodos

3.1. Delineamento

Realizamos um estudo do tipo prospectivo randomizado cego aberto (PROBE - *Prospective Randomized Open, Blinded End-Point*). Assim, os participantes selecionados foram randomizados em quatro grupos: Grupo Treinamento Muscular Inspiratório (TMI), grupo treinamento aeróbio (TA) e grupo treinamento combinado (TMI+TA) e grupo controle (Controle). O avaliador principal dos desfechos foi cegado para a alocação dos participantes, para evitar vieses e garantir a idoneidade dos dados coletados.

A randomização foi realizada em blocos, por meio de geração de lista em plataforma eletrônica (www.randomization.com). As especificações dos grupos estão expostas no item 4.3..

3.2. Seleção dos participantes

A população estudada é composta por pacientes adultos realizando cuidado à saúde no ambulatório de hipertensão do Instituto do Coração (InCor/HCFMUSP), na cidade de São Paulo. A amostra é constituída de pacientes adultos, com diagnóstico de hipertensão arterial sistêmica, com tratamento farmacológico padronizado e estável, ou seja, sem alteração medicamentosa há pelo menos um mês antes do início do protocolo; este controle foi realizado através de acompanhamento clínico.

Para participar do estudo, os pacientes ter deveriam estar em faixa etária entre 55 e 75 anos de idade, com níveis de pressão arterial variando entre 140 e 159 (PAS) e/ou 90 a 99 (PAD) mmHg (hipertensão *Estágio 1*) ou, ainda, acima de 160 (PAS) e 100 (PAD) mmHg, (hipertensão *Estágio 2*), segundo o 7º Relatório do Comitê Nacional sobre Prevenção, Detecção, Avaliação e Tratamento da Hipertensão Arterial (2003) (84), além

de aceitar sua participação no programa através da leitura, compreensão e assinatura de um termo de consentimento livre e esclarecido.

Foram excluídos do estudo, aqueles pacientes que não concordaram com os termos do consentimento ou que apresentassem dor torácica anginosa, instabilidade do quadro hipertensivo, necessidade de alteração do tratamento medicamentoso para controle dos níveis tensionais ao longo do período de protocolo e, ainda, aqueles com diagnóstico de doenças que interferissem no quadro hipertensivo, como: diabetes, DPOC, asma, insuficiência cardíaca, acidente vascular cerebral, obesidade severa ($IMC \geq 35$), fatores limitantes de funcionalidade que interfiram no desempenho do TMI e/ou do teste ergoespirométrico (patologias reumáticas, próteses de quadril e/ou joelho, doenças degenerativas, seqüelas neurológicas, déficit cognitivo) e necessidade de intervenção médica (*bypass*, angioplastia) durante o estudo. Além disso, foram excluídos pacientes em uso de betabloqueadores e inibidores de canais de cálcio dihidropiridínicos e quaisquer medicações com efeitos que pudessem mascarar as respostas das intervenções no sistema nervoso autonômico ou em qualquer outra variável do estudo.

3.3. Randomização e especificação dos grupos

Os pacientes selecionados foram alocados de maneira aleatória em quatro grupos distintos: TMI, TA, TMI+TA e Controle.

1) Grupo Treinamento Muscular Inspiratório (TMI)

Os pacientes randomizados para participar deste grupo realizaram o TMI com aparelho cedido no período do estudo, durante 12 semanas, sete dias por semana, uma vez por dia, durante trinta minutos, com carga de 30%P_{IMAX}. Das sessões semanais, seis foram realizadas no domicílio e uma foi realizada sob orientação da pesquisadora responsável. Com isso, buscou-se esclarecer possíveis dúvidas e dificuldades referentes à realização dos exercícios, além de observar questões relacionadas à

adesão ao tratamento e avaliação da força muscular inspiratória, com a finalidade de graduação do aparelho para manutenção da carga de treinamento durante todo o protocolo. Desta forma, os participantes alocados neste grupo eram solicitados a retornar semanalmente, em dia e horário pré-agendados, a fim de realizar manovacuometria, para a medida da P_{IMAX} e regradação da carga de treinamento.

2) Grupo Treinamento Aeróbio (TA)

Os pacientes alocados neste grupo participaram de um programa de treinamento físico aeróbio durante 12 semanas. O treinamento foi realizado em esteira ergométrica (caminhada – caminhada rápida – corrida lenta) duas vezes por semana, com tempo de exercício progressivo de no mínimo 30 minutos e no máximo 60 minutos, a 70% da frequência cardíaca máxima (FC_{max}), determinada a partir do teste de esforço cardiopulmonar (ergoespirometria) (85, 86). A prática destes exercícios foi supervisionada por uma equipe de educadores físicos, fisioterapeutas e médicos.

3) Grupo Treinamento Combinado (TMI+TA)

Os pacientes alocados no grupo de treinamento combinado realizaram as duas formas de treinamento concomitantemente, ou seja, durante 12 semanas o programa de TMI foi executado cinco dias da semana, 30 minutos por dia, com carga de 30%P_{IMAX} associado ao TA, dois dias da semana, com tempo de exercício progressivo de no mínimo 30 minutos e no máximo 60 minutos, a 70% da FC_{max}.

4) Grupo Controle (Controle)

Os pacientes pertencentes ao grupo controle não realizaram nenhuma forma de intervenção, mas passaram por todas as avaliações do protocolo, e por orientações quanto a manutenção dos hábitos de vida diária e controle medicamentoso.

3.4. Procedimentos

3.4.1. Medida não invasiva 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 Européia de Hipertensão (87-90) e Associação Americana de Avanços em Instrumentação Médica (AAMI) (91). 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 receberam instruções verbais e escritas sobre o procedimento, além de um diário para relatar períodos de sono, grau de atividade, medicamentos e sintomas. Foi fornecido, ainda, um telefone de contato para o esclarecimento de quaisquer dúvidas durante o período de exame. O resultado desta avaliação foi considerado satisfatório para análise se pelo menos 85% das mensurações, durante as 24 horas, fossem válidas, caso contrário, a avaliação seria repetida.

3.4.2. Avaliação da capacidade funcional

Os exames de Ergoespirometria foram realizados no Laboratório de Avaliação e Condicionamento em Reumatologia (LACRE), do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP, em local climatizado (20-22°C) e a umidade relativa percentual do ar e a pressão barométrica foram monitorados continuamente durante a realização das avaliações. Todos os participantes foram avaliados pelo menos duas horas após refeição e orientados a não ingerir bebidas cafeinadas e não realizar exercícios físicos nas 24 horas antecedentes ao exame.

Primeiramente, foi realizado um eletrocardiograma em repouso utilizando-se as doze derivações padrão (D1, D2, D3, aVR, aVL, aVF, V1, V2, V3, V4, V5, V6), em seguida, a pressão arterial de repouso foi medida para verificação da possibilidade de

realização do exame. Os participantes do estudo realizaram, então, teste ergométrico, em esteira rolante (Centurion 200, Micromed Biotecnologia®, Brasília, DF, Brasil), seguindo um protocolo em rampa com aumento a cada minuto na carga de trabalho (velocidade e/ou inclinação) até a exaustão.

Durante o teste de esforço, o comportamento cardiovascular foi avaliado continuamente através de eletrocardiograma, com as doze derivações simultâneas (D1, D2, D3, aVR, aVL, aVF, V1, V2, V3, V4, V5, V6). A frequência cardíaca foi registrada em repouso com os pacientes posicionadas na esteira rolante, ao final de cada minuto do teste de esforço e no 1º, 2º e 4º minuto de recuperação. Da mesma forma, a pressão arterial foi medida sempre pelo mesmo avaliador, em repouso, a cada dois estágios de exercício e no 1º, 2º e 4º minuto do período de recuperação.

A avaliação da capacidade aeróbia máxima, por sua vez, foi feita através da medida direta do consumo de oxigênio no pico do exercício (VO_{2pico}).

Para isto, simultaneamente ao teste de esforço, cada participante do estudo foi conectado a um ergoespirômetro computadorizado (Metalyzer®3B, ©CORTEX Biophysik GmbH, Leipzig, Alemanha), por meio de um sistema de válvula (máscara) e sensor onde a ventilação pulmonar (VE) pôde ser mensurada a cada expiração. Por meio de sensores de oxigênio (O_2) e de dióxido de carbono (CO_2) as frações expiradas destes gases podem ser analisadas a cada ciclo respiratório. E, a partir das análises da VE e das concentrações dos gases expirados, o consumo de oxigênio (VO_2) e a produção de dióxido de carbono (VCO_2) foram calculados.

O VO_{2pico} foi considerado como a média dos valores nos últimos 30seg de esforço. O término do esforço se deu quando o indivíduo não se mostrava mais capaz de manter a velocidade imposta pelo ergômetro e pela indicação de fadiga pela escala de Borg.

Para confirmar a ocorrência do VO_{2pico} , pelo menos dois dos três critérios a seguir deviam ser considerados: (1) incidência de um platô no VO_2 ; (2) razão de trocas

respiratórias acima de 1,10; e/ou (3) frequência cardíaca maior que 90% do máximo predito para a idade.

O limiar ventilatório anaeróbio foi determinado sempre pelo mesmo avaliador, com a utilização dos seguintes critérios (92, 93):

1) Valores de equivalente ventilatório de oxigênio (VE/VO_2) e pressão parcial de oxigênio ao final da expiração ($PETO_2$) mais baixo, isto é, antes do início um aumento progressivo, sem elevação concomitante do equivalente ventilatório de dióxido de carbono (VE/VCO_2);

2) Perda de linearidade da relação entre consumo de oxigênio (VO_2) e a produção de dióxido de carbono (VCO_2);

3) Incremento não-linear do valor da razão da troca respiratória (RER).

O ponto de compensação respiratória foi determinado sempre pelo mesmo avaliador, com a utilização dos seguintes critérios:

1) Valores de equivalente ventilatório de dióxido de carbono mais baixos antes de iniciarem um aumento progressivo;

2) Pressão parcial de dióxido de carbono ao final da expiração ($PETCO_2$) mais alto antes de começar a diminuir.

3.4.3. Avaliação da função endotelial

A avaliação da função endotelial arterial foi realizada de forma não-invasiva através de aparelho de ultrassonografia de alta resolução (EnVisor CHD, Philips, Bothell, WA, USA). Um transdutor de alta frequência (3-12 MHz; L12-3, Philips, Bothell, WA, USA) foi utilizado para obter imagens longitudinais das paredes da artéria braquial. As imagens de diâmetro arterial, com traçado eletrocardiográfico simultâneo, e de Doppler em cada momento do protocolo foram gravadas e salvas em fita cassete. Para minimizar erros operacionais, tanto o transdutor quanto o braço foram posicionados e mantidos na mesma posição durante todo o procedimento. Imagens basais foram

gravadas e um manguito de pressão, colocado no mesmo braço, foi inflado até 50mmHg acima da pressão sistólica (mensurada antes do início do exame) por 5 minutos. O processo de dilatação mediado pelo fluxo na artéria braquial ocorre aproximadamente 1 minuto após a deflação do manguito. Após 10 minutos de repouso as imagens basais foram repetidas e, após 4 minutos uma dose de nitroglicerina (spray) sublingual (0,4 mg) foi administrada para avaliar as respostas vasodilatadoras independentes do endotélio. As análises são realizadas, posteriormente, no modo “off-line”, procedendo-se à mensuração do diâmetro da artéria braquial, usualmente no final da diástole (no pico da onda R do eletrocardiograma). A análise foi realizada em vários pontos ao longo do vaso, com o auxílio de sistemas de computador específicos para mensuração de imagens ecográficas. O coeficiente de variação esperado entre imagens é de 1,8% à 5%. As respostas de vasodilatação dependentes do fluxo foram expressas como variação percentual do diâmetro braquial, sendo os valores normais esperados entre 10% e 20% (94).

3.4.4. Avaliação dos componentes de controle cardiovascular

3.4.4.1. Avaliação indireta do sistema nervoso simpático e parassimpático

Para realizar a medida indireta dos componentes de controle autonômico cardiovascular utilizamos método oscilométrico não-invasivo através da monitorização da pressão arterial utilizando o sistema FINOMETER® (Finometer, Finapres Medical Systems BV, Arnhem, *Netherlands*) e, concomitantemente, realizamos monitorização da frequência cardíaca utilizando eletrocardiograma em derivação DII (PowerLab®16/30, ADInstruments, USA). Os dados são registrados em microcomputador acoplado a um conversor de sinais (PowerLab®16/30, ADInstruments, USA).

A medida dos componentes de controle autonômico cardiovascular no domínio da frequência (análise espectral) é, então, realizada através da identificação de cada

batimento cardíaco através da utilização do software de aquisição (LabChart®, ADInstruments, USA), que automaticamente realiza a detecção dos intervalos R-R da onda do eletrocardiograma, do evento sistólico da onda do sinal de pressão arterial e da onda da frequência respiratória. Após esta leitura automática, realizamos verificação por inspeção visual, para identificar e/ou corrigir qualquer marcação incorreta. Em seguida, a série temporal de cada sinal a ser estudado é gerada, isto é, o intervalo de pulso cardíaco (tacograma) e a pressão arterial sistólica batimento-a-batimento (sistograma). Quando necessário, utilizamos a interpolação da série tacograma e sistograma, para retirarmos as distorções indesejáveis. Os dados são armazenados em arquivos, utilizados posteriormente na análise espectral, realizada em software específico (CardioSeries Software, Versão 2.4, Ribeirão Preto, SP, Brasil). A faixa de frequência de interesse para análise espectral no homem encontra-se no intervalo que vai de 0 até 0.4Hz.

A potência espectral é integrada em três faixas de frequência de interesse: altas frequências (AF) entre 0,15 e 0,4 Hz, baixas frequências (BF) entre 0,03 e 0,15 Hz e muito baixas frequências (MBF) menores que 0,03 Hz. Devido ao nosso tempo de coleta dos sinais de interesse para a análise espectral, esse estudo não aborda as MBF.

3.4.4.2. Avaliação direta do sistema nervoso simpático

Para avaliação atividade nervosa simpática muscular (ANSM) foi realizada microneurografia através da técnica de registro de multiunidade da via pós-gagliônica eferente, no fascículo nervoso muscular do nervo fibular, imediatamente inferior à cabeça da fíbula (técnica já validada e empregada regularmente no Laboratório da Unidade de Hipertensão) (95, 96). Os registros foram obtidos pela implantação de um micro eletrodo no nervo fibular e de um eletrodo de referência a, aproximadamente, 1 cm de distância do primeiro (**Figura 5**). Os eletrodos foram conectados a um pré-amplificador e o sinal do nervo foi alimentado utilizando-se um fio passa-banda e, em

seguida, dirigido a um discriminador de amplitude para armazenagem em osciloscópio e caixa de som. Para fins de registro e análise, o neurograma filtrado foi alimentado através de um integrador de capacitância-resistência para obtenção da voltagem média da atividade neural.



Figura 5. Colocação dos eletrodos para a realização do exame de microneurografia.

O sinal elétrico obtido foi registrado por um polígrafo em papel milimetrado e armazenado em computador, utilizando-se sistema de aquisição acoplado ao polígrafo (LabChart®, ADInstruments, USA). A contagem de espículas representativas de atividade simpática foi feita por dois observadores cegos para as características dos participantes e sua alocação, durante os períodos delimitados para análise, seguindo técnica previamente padronizada e descrita (95) (**Figura 6**). A variabilidade interobservador foi testada para que fosse assegurada uma diferença ser $<6\%$ para que os resultados fossem aceitos. Os resultados foram expressos em espículas por minuto (espículas/min).

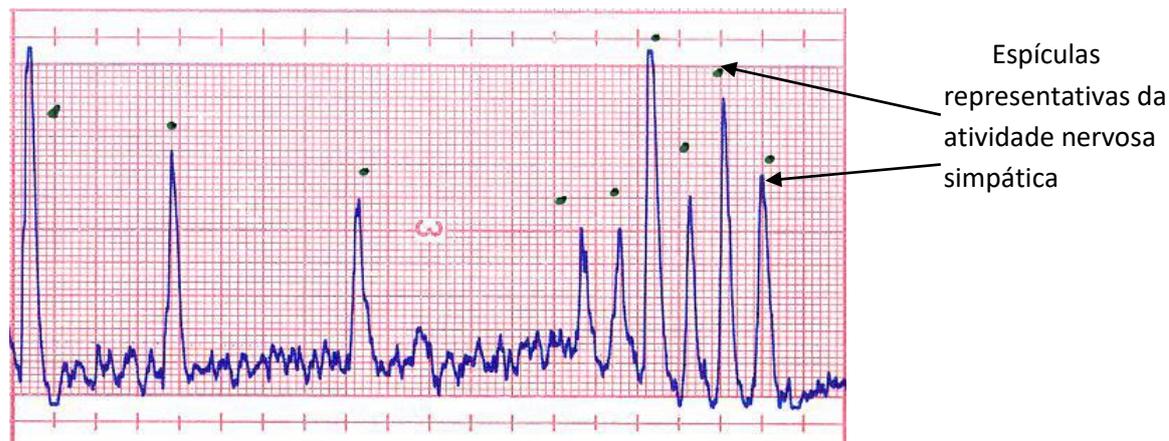


Figura 6. Registro do sinal elétrico em papel milimetrado obtido pelo exame de microneurografia.

3.4.5. Avaliação da qualidade de vida

De maneira a avaliar o impacto da modificação de alguns hábitos de vida diária, como a inserção dos programas de exercícios propostos neste estudo, na qualidade de vida e na manutenção da saúde, os pacientes participantes do estudo, foram convidados a preencher um questionário de qualidade de vida, no momento de sua inclusão e ao término do estudo. Para tanto, foi utilizada a Versão Brasileira do Questionário de Qualidade de Vida – SF-36 (**ANEXO 1**).

3.4.6. Avaliação da função respiratória

A avaliação das Pressões Respiratórias Máximas foi realizada utilizando o manovacuômetro digital modelo MVD300 (-300 a +300 cm H₂O) (**Figura 7**), acoplado a um bocal com orifício de 2 mm de diâmetro, utilizado no aparelho para prevenir a produção de significantes pressões pelos músculos faciais (97), e clip nasal. A manovacuometria, traduzida, pela medida das pressões inspiratória máxima (P_{IMAX}) e pressão expiratória máxima (P_{EMAX}), reflete o estado da força muscular respiratória (97). Foi considerada a presença de fraqueza muscular inspiratória quando as medidas de P_{IM} e P_{EM} se encontravam abaixo de 70% do valor predito, de acordo com a normatização feita para a população brasileira por Pessoa (2013) (98).



Figura 7. Manovacômetro digital e válvula unidirecional, utilizados para medida das pressões respiratórias.

A mensuração da P_{IMAX} e P_{EMAX} foi feita a partir da realização de, pelo menos, seis manobras de cada vez, com intervalo mínimo de um minuto entre elas para evitar fadiga muscular. A maior medida, levando em conta uma diferença máxima de 10% entre os valores obtidos, foi considerada. A P_{IMAX} foi obtida com utilização de uma válvula unidirecional inspiratória (com a extremidade inspiratória ocluída). Os participantes realizaram a avaliação sentados confortavelmente, frente a uma mesa, com os cotovelos apoiados, com o bocal devidamente posicionado, e clip nasal, a fim de evitar-se qualquer vazamento de ar durante a manobra (**Figura 8**). Após dois ciclos respiratórios em volume corrente (VAC), os indivíduos foram solicitados a realizar uma expiração máxima até o volume residual (VR) (97, 99, 100), seguida de uma inspiração máxima. O valor obtido para a P_{IMAX} foi verificado diretamente no manovacômetro. A P_{EMAX} foi realizada pela utilização da mesma válvula (agora com a extremidade expiratória ocluída). Os indivíduos sentados frente a uma mesa, com cotovelos apoiados, realizaram 2 (dois) ciclos respiratórios em VAC, sendo a última expiração até o VR. A seguir, com o bocal devidamente posicionado e clip nasal, realizaram uma inspiração máxima e lenta até atingir a Capacidade Pulmonar Total (CPT) (97, 101)

seguida de uma expiração forçada máxima. O valor da P_{EMAX} foi observado no manovacuômetro. Os valores obtidos na avaliação da manovacuometria foram registrados na ficha dos dados das pressões respiratórias máximas de cada participante.



Figura 8. Posicionamento do participante para realização das medidas de P_{IMAX} e P_{EMAX}: Sentado, com cotovelos apoiados, bocal posicionado e clip nasal.

3.5. Protocolos de treinamento

3.5.1. Treinamento da Musculatura Inspiratória

Nesta etapa cada paciente recebeu um aparelho de carga graduável (POWERBreathe®, POWERbreathe International Ltd., Warwickshire, UK) específico para treinamento da musculatura inspiratória (**Figura 9**), para realizar o protocolo 30 minutos por dia, sete dias da semana, durante 12 semanas. Durante o treinamento, os pacientes foram instruídos a manter respiração diafragmática, com uma frequência respiratória entre 12 e 15 repetições por minuto (rpm), mantendo o ritmo o mais próximo possível do fisiológico de repouso. A carga para treinamento muscular inspiratório, 30% da pressão inspiratória estática máxima (P_{IMAX}), foi ajustada semanalmente para

manter a mesma proporção de carga durante toda a intervenção, nos grupos TMI e TMI+TA. Em cada semana, seis sessões de treinamento foram realizadas em casa e uma sessão foi supervisionada, pela pesquisadora responsável, no laboratório de fisiologia cardiovascular, no InCor. Todos os participantes receberam, ainda, um diário para o controle da assiduidade do treinamento.

Ao término do período de TMI, ou seja, após as 12 semanas de treinamento, todas as avaliações realizadas antes do protocolo foram repetidas.

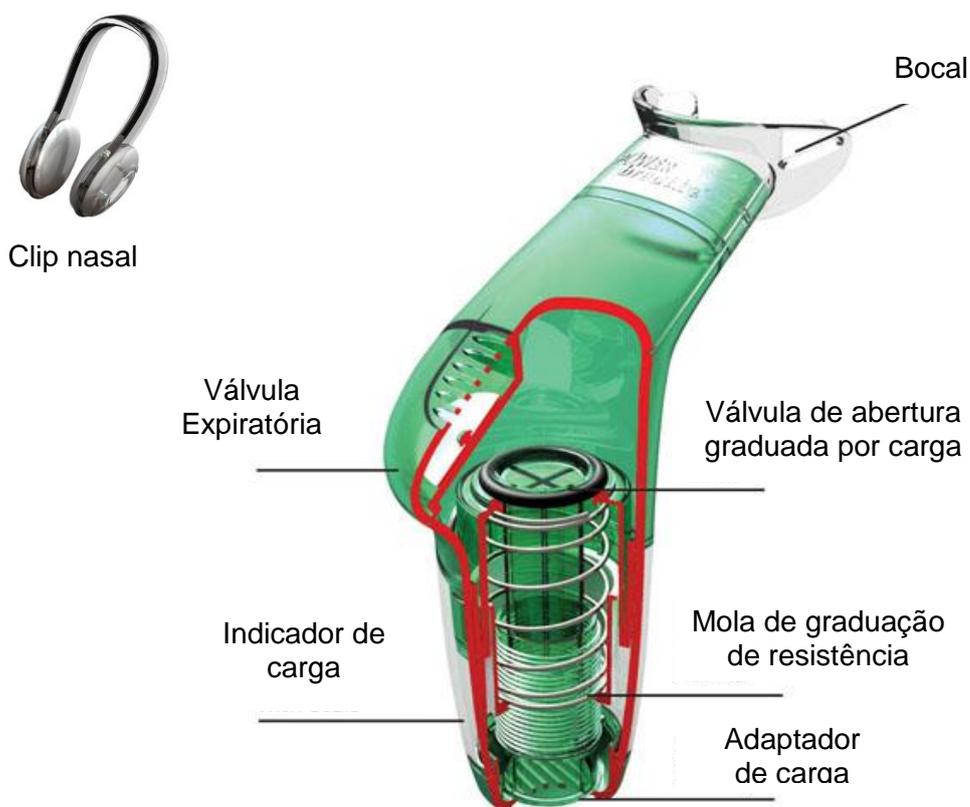


Figura 9. Equipamento para treinamento dos músculos inspiratórios POWERBreathe®

3.5.2. Treinamento Aeróbio

Os indivíduos alocados nos grupos TA e TMI+TA realizaram treinamento físico aeróbio duas vezes por semana, durante 30 a 60 minutos por 12 semanas. As sessões de treinamento foram realizadas em horário previamente agendado, sob supervisão da pesquisadora ou de representantes de sua equipe e de profissionais (educadores físicos, fisioterapeutas e médicos) do Laboratório de Reabilitação em Reumatologia (LACRE/HCFMUSP).

O programa de exercícios foi realizado em intensidade moderada, a 70% da frequência cardíaca máxima, obtida através de teste ergoespirométrico prévio. Segundo a Sociedade Brasileira de Cardiologia, esta intensidade é considerada ideal para o treinamento que visa à prevenção e o tratamento da Hipertensão Arterial Sistêmica (15).

3.5.3. Treinamento Combinado (TMI+TA)

Os pacientes randomizados para realização do protocolo combinado durante 12 semanas, foram instruídos a fazer o treinamento inspiratório, seguindo o protocolo descrito no item 4.5.1 (30 minutos por dia, com carga de 30%PIMAX), exceto pela frequência de treinamento que foi de 5 dias por semana. Neste caso, o TMI não deveria ser realizado nos dias de TA.

A prática de TA, por sua vez, seguiu os mesmos detalhes descritos no item 4.5.2 (2 dias por semana, de 30 a 60 minutos por dia, a 70% da FCmax).

3.6. Análise Estatística e Cálculo Amostral

Os dados coletados foram organizados em arquivos e planilhas (Microsoft Excel 2013, Microsoft Office 2013, NASDAQ: MSFT, Redmond, Washington, USA) e, posteriormente, analisados utilizando o programa estatístico *GraphPad Prism* (Versão 7.0, GraphPad Software, Inc.).

As variáveis contínuas analisadas foram: pressão arterial, resposta ventilatória ao esforço, função endotelial, componentes de controle autonômico cardiovascular, atividade nervosa muscular periférica e qualidade de vida. Todas as variáveis contínuas foram expressas em médias e desvio-padrão, e submetidas a Testes de Normalidade de Kolmogorov-Smirnov. As variáveis categóricas foram expressas em frequências absolutas (n) e frequências relativas (%). Para analisar as diferenças das variáveis contínuas intragrupos entre os momentos inicial e final, foi aplicado o teste *T* de *Student*. Para a comparação dos três grupos de intervenção (TMI x TA x (TMI+TA)), nos momentos pré e pós treinamento, foi aplicada ANOVA de duas vias para medidas repetidas análise post-hoc Neuman-Keuls e, diante da existência de diferenças estatísticas foi realizada, posteriormente, a comparação dos deltas (Δ) de variação, por ANOVA de uma via no caso de existir diferença entre os três grupos ou Teste *T* de *Student* se a diferença fosse relativa a apenas dois dos grupos. Além disso, foi realizada ANOVA de uma via para a comparação do momento pós protocolo entre os grupos de intervenção e o grupo controle.

As variáveis que não passaram no teste de normalidade foram analisadas através do teste de Teste de Kruskal-Wallis.

O cálculo amostral foi realizado para detecção de uma redução de 7mmHg na pressão arterial sistólica, medida no período de 24 horas pela MAPA, com um erro de $\alpha = 5\%$ e um poder de 80%. Desta forma foi estimada a necessidade de 7 pacientes por grupo. Com as perdas para cada grupo, estimadas em 10%, optamos pela randomização de aproximadamente 10 pacientes para cada grupo.

3.7. Desenho Experimental

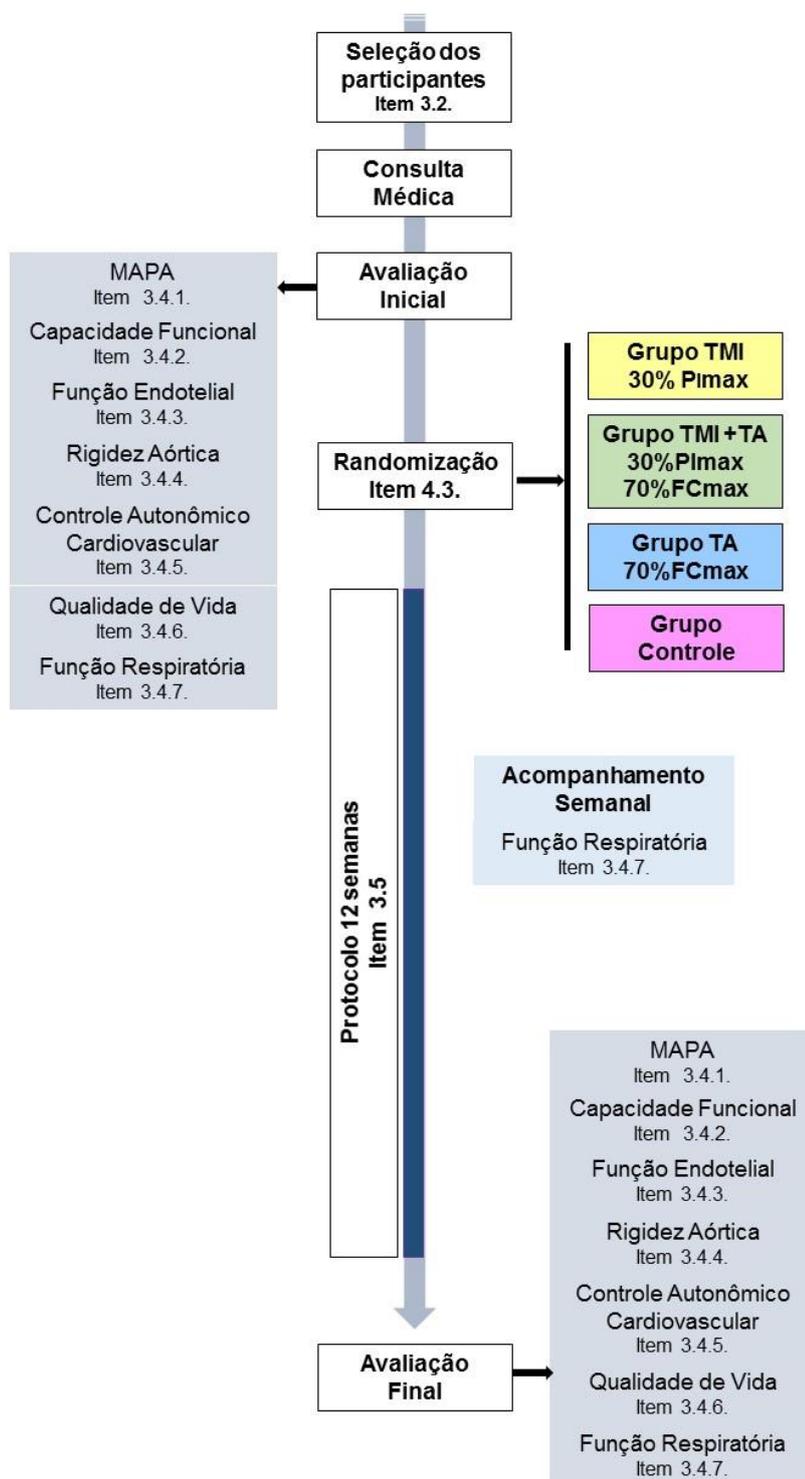


Figura 10. Fluxograma demonstrando o desenho experimental proposto e executado para seleção dos participantes, determinação dos grupos de pesquisa, avaliações iniciais, seguimento das intervenções e avaliações finais.

3.8. Considerações éticas

O projeto de pesquisa foi avaliado e aprovado pelo Comitê de Ética em pesquisa o Instituto do Coração FMUSP/InCor (SDC: 3764112/020 – 8591). Além disto, o estudo segue as Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisas Envolvendo Seres Humanos conforme a resolução 196/96, formuladas pelo Conselho Nacional de Saúde, estabelecida em outubro de 1996.

Adicionalmente, todos os participantes foram informados de todos os procedimentos e avaliações, bem como sobre todos os detalhes dos programas de treinamento e condições de randomização, e sobre a possibilidade de desistência de participação no estudo sem prejuízo algum, em qualquer fase do estudo, através da leitura presencial (realizada pela pesquisadora responsável) do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (ANEXO 2). O termo foi entregue em duas vias, que deveriam ser assinadas pelo participante, sendo uma devolvida a pesquisadora e a outra mantida com o voluntário de pesquisa.

RESULTADOS

4. Seleção dos participantes

Apresentamos na **figura 11** o fluxograma de seleção dos participantes do estudo.

No decorrer de quatro anos de estudo, foram selecionados 167 pacientes, através do acesso ao prontuário do ambulatório de Hipertensão do Instituto do Coração e externamente (postos de saúde e levantamento de pacientes nas campanhas de combate a Hipertensão, promovidas pela Sociedade Brasileira de Hipertensão), na cidade de São Paulo. Destes, 154 foram considerados elegíveis, por confirmação do diagnóstico clínico de Hipertensão. A partir daí uma primeira consulta foi marcada e estes voluntários foram avaliados, pela pesquisadora principal, em relação aos critérios de inclusão e exclusão do estudo e, desta forma, 108 foram excluídos por: não preencherem os critérios de inclusão e/ou apresentarem um ou mais critérios de exclusão (item 3.2.) (n=56), recusarem a participação e não aceitarem um ou mais itens do TCLE (**ANEXO 2**) (n=17), ou por impossibilidade de seguimento de contato (mudança de endereço ou de contato telefônico sem aviso prévio) (n=35). Sendo assim, dos 154 pacientes elegíveis, 46 foram triados para participação no estudo e passaram, então, por uma avaliação clínica com um cardiologista, no Ambulatório de Hipertensão Arterial do InCor, para realização de exames e revisão do tratamento medicamentoso. Após avaliação clínica, três pacientes foram excluídos. Desta forma, 43 pacientes foram randomizados para inclusão nos grupos de estudo, 11 pacientes para grupo TMI, 10 pacientes para grupo TA, 12 pacientes para o grupo de treinamento combinado (TMI+TA) e 10 pacientes para o grupo controle.

No entanto, no decorrer de 12 semanas de tratamento, alguns pacientes precisaram ser excluídos do estudo por desistência e/ou retirada do TCLE (TMI: n=3, TA: n=1, TMI+TA: n=2) ou por detecção de não adesão ao tratamento proposto (TMI: n=1, TA: n=2, TMI+TA: n=3, Controle: n=3). Nenhum paciente foi excluído por intercorrências ou complicação da doença no decorrer de sua participação. Portanto, nosso protocolo foi

finalizado para análise dos dados com o número de sete pacientes por grupo, totalizando 28 participantes.

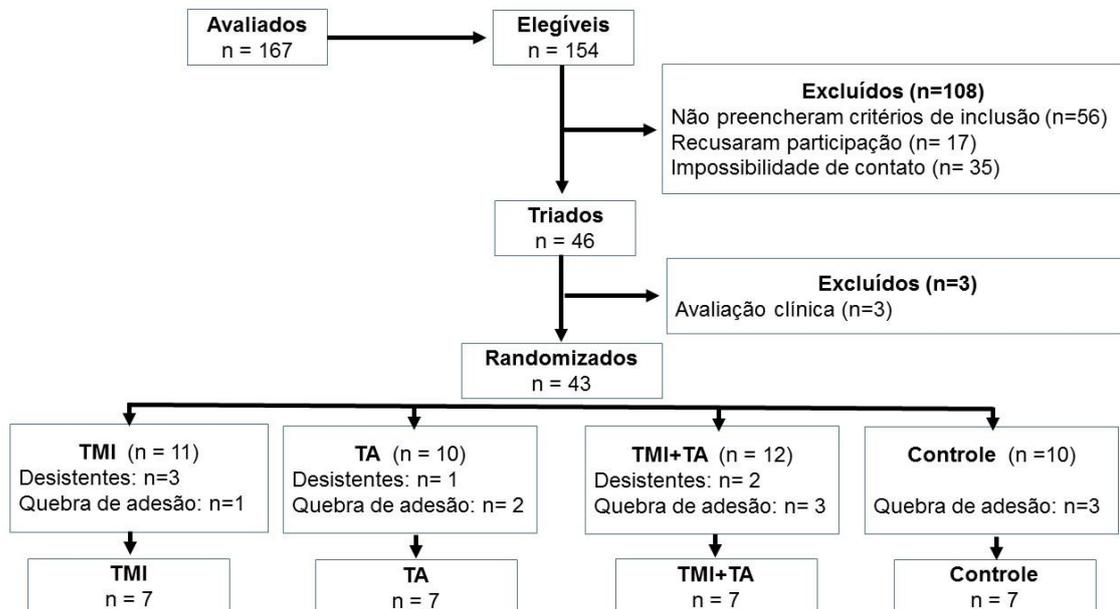


Figura 11. Fluxograma representativo da seleção dos participantes em todas as fases do estudo: avaliação de elegibilidade, triagem, randomização nos grupos de intervenção, execução e finalização da participação no protocolo proposto.

4.1.1. Caracterização da amostra

As características demográficas e clinico-funcionais de todos os participantes analisados no estudo estão expostas na **Tabela 1** e a **Tabela 2** traz a caracterização da amostra por grupos, após a randomização.

Tabela 1. Características demográficas e clínico-funcionais dos participantes.

	Distribuição
Idade (anos)	56,65±7,91
Sexo (feminino)	19 (68%)
Altura (m)	1,60±0,11
Peso (Kg)	75,93±13,26
IMC (Kg/m ²)	29,44±4,26
PIMAX (cmH ₂ O)	79,89±18
PAS (mmHg)	124,65±13
PAD (mmHg)	80,65±11,38
Medicações	
Inibidores da ECA	17 (61%)
Antagonistas Receptores Angiotensina (ARAs)	8 (29%)
Diurético	13 (46%)
Bloqueadores dos canais de Cálcio	6 (21%)
Estatinas	6 (21%)

Dados apresentados como média±desvio padrão, frequência absoluta (porcentagem simples). **TMI**: treinamento muscular inspiratório, **TA**: treinamento aeróbio, **TMI+TA**: treinamento combinado, **IMC**: índice de massa corporal, **PIM**: pressão inspiratória máxima, **PEM**: pressão expiratória máxima, **PAS**: pressão arterial sistólica, **PAD**: pressão arterial diastólica, **ECA**: enzima conversora de angiotensina.

Ao final do estudo a constituição dos grupos deu-se da seguinte forma:

Grupo TMI: Com 11 inclusões e um total de 4 perdas, sete pacientes concluíram o estudo. Os participantes (três do sexo masculino e quatro do sexo feminino) apresentaram idade média de 58,58±4,74 anos, IMC médio de 28,72±4,74 Kg/m², sem fraqueza muscular ventilatória (PIM: 89,42±24,13 cmH₂O e PEM: 114,14±47,15 cmH₂O) e pressão arterial controlada e estável com o tratamento medicamentoso (PAS: 121,28±12,91 mmHg e PAD: 81,57±10,54 mmHg).

Grupo TA: Com 10 inclusões e um total de 3 perdas, sete participantes foram analisados no final do estudo, sendo um do sexo masculino e 6 do sexo feminino, com idade média de 55,42±4,89 anos, IMC médio de 28,98±3,66 30,45±4,66 Kg/m², com força muscular ventilatória normal (PIMAX: 76,28±22,17 cmH₂O e PEMAX: 83,28±23,9 cmH₂O) e pressão arterial controlada com o tratamento medicamentoso (PAS: 121,85±9,24 mmHg e PAD: 75,85±10,57 mmHg).

Grupo TMI+TA: Com 12 inclusões e um total de perdas de 5 participantes, foram analisados 7 pacientes, sendo 3 homens e 4 mulheres, com idade média de $54,85 \pm 8,11$ anos, IMC médio de $30,45 \pm 4,66$ Kg/m², sem fraqueza muscular ventilatória (PIMAX: $78,14 \pm 10,74$ cmH₂O e PEMAX: $86 \pm 18,51$ cmH₂O) e pressão arterial controlada com o tratamento medicamentoso (PAS: $133 \pm 9,96$ mmHg e PAD: $84,14 \pm 11,81$ mmHg).

Grupo Controle: para esse grupo foram selecionados um total de 10 pacientes, com três perdas de seguimento, sete pacientes foram analisados. Destes, três homens e quatro mulheres, com idade média de $57,37 \pm 9,03$, IMC médio de $29,57 \pm 4,62$ Kg/m², com força muscular ventilatória normal (PIMAX: $76,25 \pm 12,42$ cmH₂O e PEMAX: $86,12 \pm 16,99$ cmH₂O) e pressão arterial controlada (PAS: $126,25 \pm 5,69$ mmHg e PAD: $81 \pm 13,10$ mmHg).

Tabela 2. Características demográficas e clinico-funcionais basais dos participantes selecionados por grupo (TMI, TA, TMI+TA e Controle).

	Grupos				<i>p</i>
	TMI (n=7)	TA (n=7)	TMI+TA (n=7)	Controle (n=7)	
Idade (anos)	58,58±9,77	55,42±4,89	54,85±8,11	57,37±9,03	<i>ns</i>
Sexo (feminino)	4 (57%)	6 (86%)	4 (57%)	4 (57%)	
Altura (m)	1,63±0,11	1,55±0,09	1,61±0,13	1,62±0,12	<i>ns</i>
Peso (Kg)	76,71±15	70,34±13,45	78,42±12,29	77,95±13,55	<i>ns</i>
IMC (Kg/m ²)	28,72±4,74	28,98±3,66	30,45±4,66	29,57±4,62	<i>ns</i>
PIM (cmH ₂ O)	89,42±24,13	76,28±22,17	78,14±10,74	76,25±12,42	<i>ns</i>
PAS (mmHg)	121,28±12,91	121,85±9,24	133±9,96	126,25±5,69	<i>ns</i>
PAD (mmHg)	81,57±10,54	75,85±10,57	84,14±11,81	81±13,10	<i>ns</i>
Medicações (n)					
Inibidores da ECA	5 (71%)	5 (71%)	2 (28%)	6 (85%)	
ARAs	1 (14%)	1 (14%)	4 (57%)	2 (28%)	
Diurético	3 (43%)	2 (28%)	4 (57%)	4 (57%)	
Bloq. Ca ⁺⁺	1 (14%)	1 (14%)	3 (43%)	1 (14%)	
Estatinas	3 (43%)	3 (43%)	0	2 (28%)	

Dados apresentados como média±desvio padrão, frequência absoluta (porcentagem simples), **TMI**: treinamento muscular inspiratório, **TA**: treinamento aeróbio, **TMI+TA**: treinamento combinado, **IMC**: índice de massa corporal, **PIM**: pressão inspiratória máxima, **PEM**: pressão expiratória máxima, **PAS**: pressão arterial sistólica, **PAD**: pressão arterial diastólica, **ECA**: enzima conversora de angiotensina, **ARAs**: antagonistas do receptor de angiotensina, **Bloq.Ca⁺⁺**: Bloqueadores dos canais de cálcio, *ns*: diferença não significativa.

4.2. Pressão Arterial

4.2.1. Pressão Arterial medida no período de 24 horas

Pressão arterial sistólica

Analisando cada grupo de intervenção separadamente (**Figura 12**), observamos redução significativa da pressão arterial sistólica total (PAS_T) nos grupos TMI (PAS_T : $121,28 \pm 12,91$ mmHg vs $113,42 \pm 7,43$ mmHg, $p=0,034$; $\Delta PAS_T = -7,85 \pm 7,6$ mmHg) e TMI+TA (PAS_T : $133 \pm 9,96$ mmHg vs $126,57 \pm 12,13$ mmHg, $p=0,008$, $\Delta PAS = 6,42 \pm 4,42$ mmHg). O grupo TA apresentou redução da pressão arterial sistólica de 24 horas, contudo essa diferença não foi significativa (PAS : $117,85 \pm 9,24$ mmHg vs $113,57 \pm 9,46$ mmHg, $p=0,363$). Os valores de variação da PAS_T nos grupos intervenção após 12 semanas estão representados na **figura 13**.

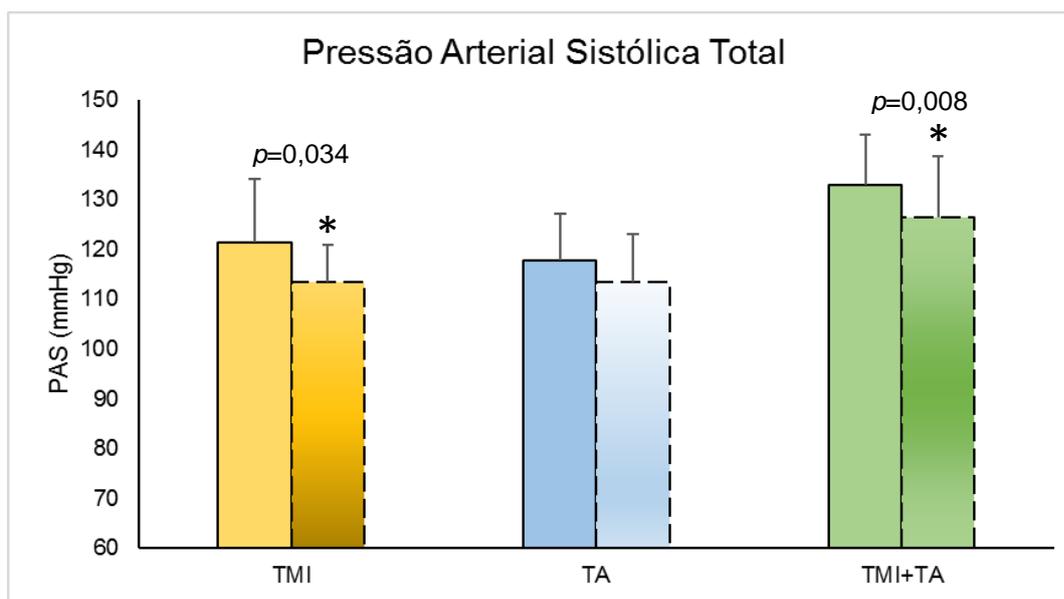


Figura 12. Pressão arterial sistólica do período total medida pela MAPA dos grupos intervenção nos momentos pré e pós protocolo. PAS_T : pressão arterial sistólica total. **TMI**: treinamento muscular inspiratório, **TA**: treinamento aeróbio, **TMI+TA**: treinamento combinado. * $p < 0,05$ vs pré.

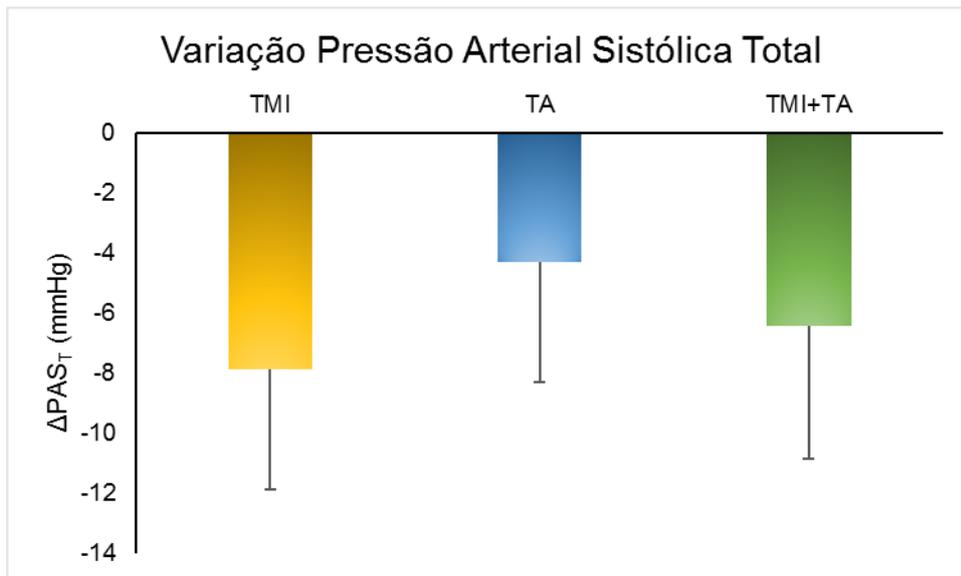


Figura 13. Variação da Pressão arterial sistólica do período total (ΔPAS_T) observada nos grupos intervenção entre os momentos pré e pós protocolo. **PAS_T**: pressão arterial sistólica total. **TMI**: treinamento muscular inspiratório, **TA**: treinamento aeróbio, **TMI+TA**: treinamento combinado.

A **figura 14** ilustra a redução da PAS de 24 horas em valores normalizados em relação ao grupo controle após 12 semanas de intervenção. Observamos diferença estatística entre o grupo Controle e os grupos TMI e TMI+TA. Neste caso, o grupo TMI apresentou redução de 6% ($p=0,043$) e o grupo TMI+TA redução de 5% ($p=0,05$) na PAS total medida pela MAPA em relação ao controle. Contudo não houve diferença significativa entre as intervenções.

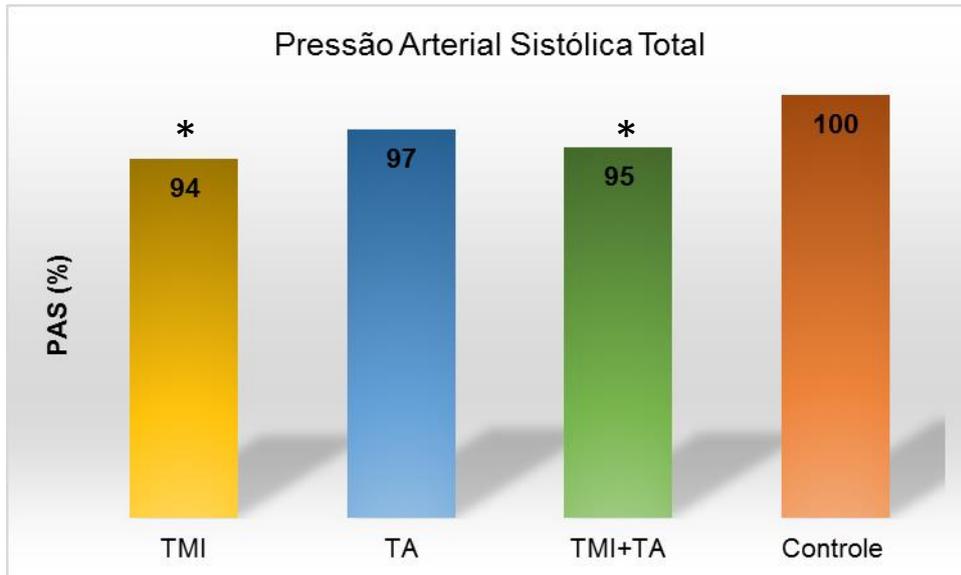


Figura 14. Pressão arterial sistólica do período total medida pela MAPA de todos os grupos do estudo após 12 semanas, em medidas normalizadas em relação ao grupo controle. PAS_T: pressão arterial sistólica total. **TMI**: treinamento muscular inspiratório, **TA**: treinamento aeróbio, **TMI+TA**: treinamento combinado. * $p < 0,05$ vs Controle.

Pressão arterial diastólica

A comparação intragrupo da pressão arterial diastólica (**Figura 15**) medida no período de 24 horas (PAD_T) demonstrou redução significativa apenas no grupo TMI+TA (PAD_T: $84,14 \pm 11,81$ mmHg vs $78,28 \pm 13,69$ mmHg, $p = 0,004$; $\Delta PAD = -5,85 \pm 3,57$ mmHg). Os grupos TMI e TA também apresentaram comportamento de decréscimo em relação a esta variável, contudo as diferenças não foram significativas (TMI: $81,57 \pm 10,54$ mmHg vs $77,71 \pm 7,60$ mmHg, $p = 0,097$; TA: $75,85 \pm 10,57$ mmHg vs $70 \pm 10,36$ mmHg, $p = 0,095$). Os valores de variação da PAS_T nos grupos intervenção após 12 semanas estão representados na **figura 16**.

Analisando o comportamento da PAS_T nos grupos intervenção em relação ao grupo controle (em medidas normalizadas) não foi detectada diferença estatística no período pós protocolo (**Figura 17**).

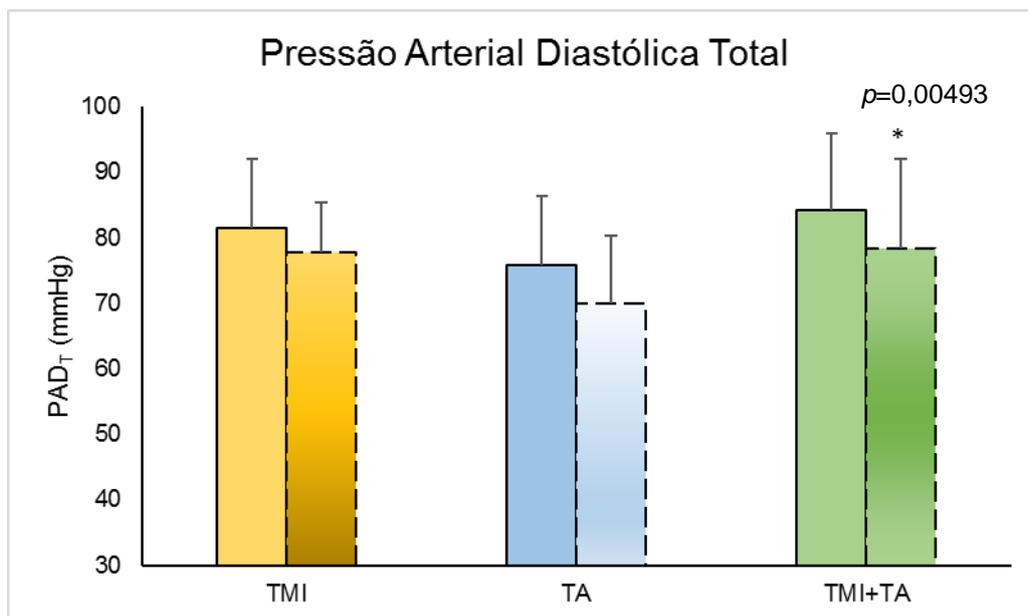


Figura 15. Pressão arterial diastólica do período total medida pela MAPA dos grupos intervenção nos momentos pré e pós protocolo. **PAD_T**: pressão arterial diastólica total. **TMI**: treinamento muscular inspiratório, **TA**: treinamento aeróbio, **TMI+TA**: treinamento combinado. * $p < 0,05$ vs pré.

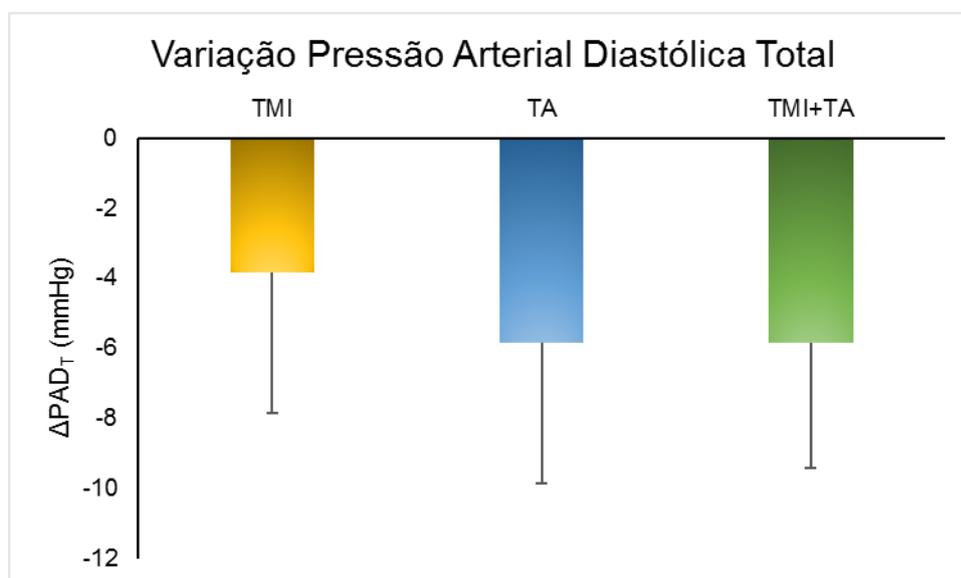


Figura 16. Variação da pressão arterial diastólica do período total (Δ PAD_T) observada nos grupos intervenção entre os momentos pré e pós protocolo. PAD_T: pressão arterial diastólica total. **TMI**: treinamento muscular inspiratório, **TA**: treinamento aeróbio, **TMI+TA**: treinamento combinado.

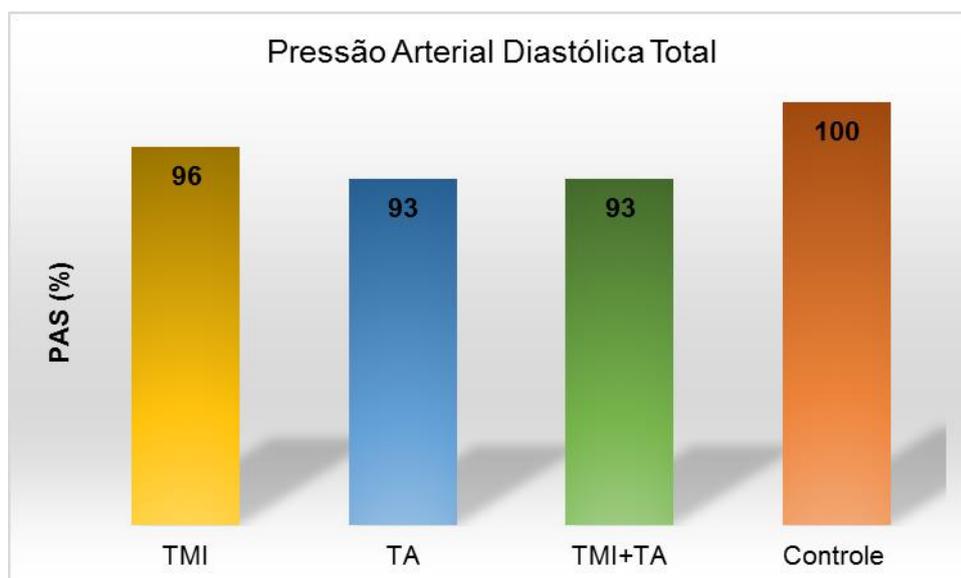


Figura 17. Pressão arterial diastólica do período total medida pela MAPA de todos os grupos do estudo após 12 semanas, em medidas normalizadas em relação ao grupo controle. PAD_T: pressão arterial diastólica total. **TMI**: treinamento muscular inspiratório, **TA**: treinamento aeróbio, **TMI+TA**: treinamento combinado.

4.2.2. Pressão arterial medida no período de vigília

Pressão arterial sistólica

No período de vigília, avaliada pela MAPA (**Figura 18**), observamos redução significativa na pressão arterial sistólica de vigília (PAS_v) no grupo TMI (PAS_v : $122,85 \pm 13,95$ mmHg vs $114,57 \pm 7,65$ mmHg, $p=0,055$; $\Delta PAS_v = -8,28 \pm 9,26$ mmHg) e no grupo TMI+TA (PAS_v : $135,85 \pm 12,26$ mmHg vs $129,85 \pm 12,69$ mmHg, $p=0,001$; ΔPAS_v : $-6 \pm 2,76$ mmHg). O grupo TA não apresentou redução significativa comparando-se os períodos pré e pós intervenção (PAS_v : $119,28 \pm 9,08$ mmHg vs $114,58 \pm 8,65$, $p=0,29$). Os valores de variação da PAS_v nos grupos intervenção após 12 semanas estão representados na **figura 19**.

No período de vigília, no momento após as 12 semanas de protocolo, a pressão arterial sistólica dos grupos TMI e TA apresentava-se significativamente reduzida em relação ao grupo controle (PAS_v pós: TMI x Controle: $114,57 \pm 7,65$ mmHg vs $129,5 \pm 16,99$; $p=0,003$, TA x Controle: $114,58 \pm 8,65$ vs $129,5 \pm 16,99$, $p=0,003$). O grupo TMI+TA não apresentou diferença para esta variável em relação

ao grupo controle. Apresentamos na **figura 20** a representação da PAS_v normalizada em relação com controle após 12 semanas de intervenção. Neste caso, observamos que as diferenças se referem a reduções de 4% e 7% entre o controle e o TMI e TA respectivamente. Contudo, ao final das 12 semanas a PAS_v dos pacientes randomizados para o treinamento combinado apresentava-se maior do que aqueles dos grupos TMI (PAS_v pós TMI x TMI+TA: 114,57±7,65 mmHg vs 129,85±12,69 mmHg, $p=0,003$) e TA (PAS_v pós TA x TMI+TA: 114,58±8,65 mmHg vs 129,85±12,69 mmHg, $p=0,003$). Porém, observamos que esta variável (PAS_v) já se encontrava aumentada no grupo combinado em relação aos outros dois grupos de intervenção em no período pré protocolo (PAS_v pré TMI x TMI+TA: 122,85±13,95 mmHg vs 135,85±12,26 mmHg; PAS_v pré TA x TMI+TA: 119,28±9,08 mmHg vs 135,85±12,26 mmHg, $p=0,042$)

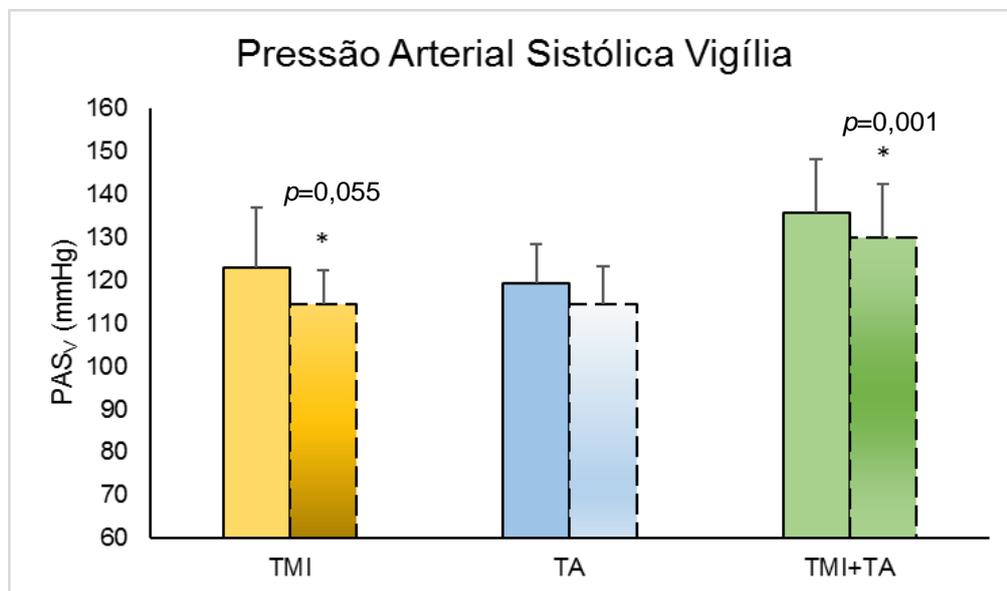


Figura 18. Pressão arterial sistólica do período de vigília medida pela MAPA dos grupos intervenção nos momentos pré e pós protocolo. **PAS_v**: pressão arterial sistólica de vigília. **TMI**: treinamento muscular inspiratório, **TA**: treinamento aeróbio, **TMI+TA**: treinamento combinado. * $p<0,05$ vs pré.

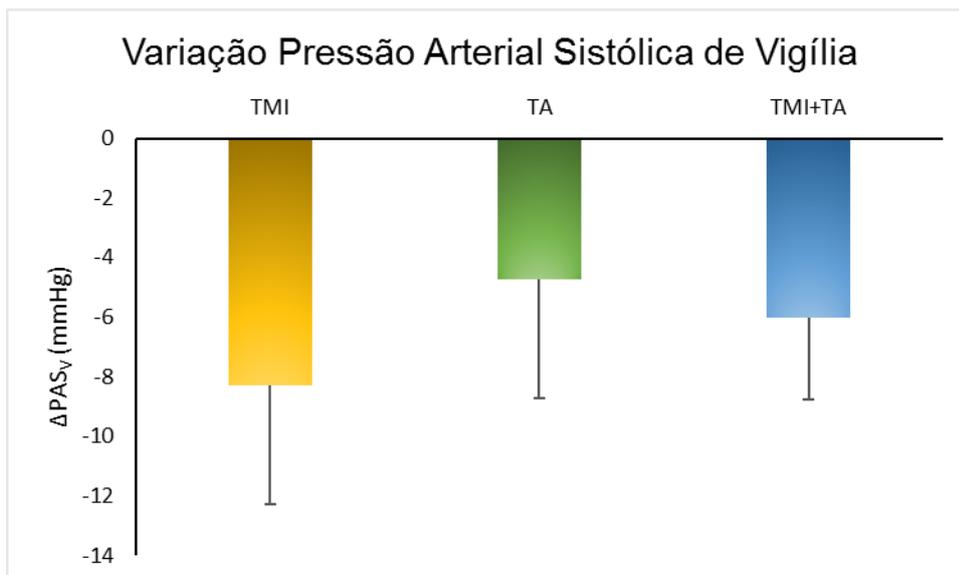


Figura 19. Variação da pressão arterial sistólica do período de vigília (Δ PAS_v) observada nos grupos intervenção entre os momentos pré e pós protocolo. **PAS_v**: pressão arterial sistólica de vigília. **TMI**: treinamento muscular inspiratório, **TA**: treinamento aeróbio, **TMI+TA**: treinamento combinado.

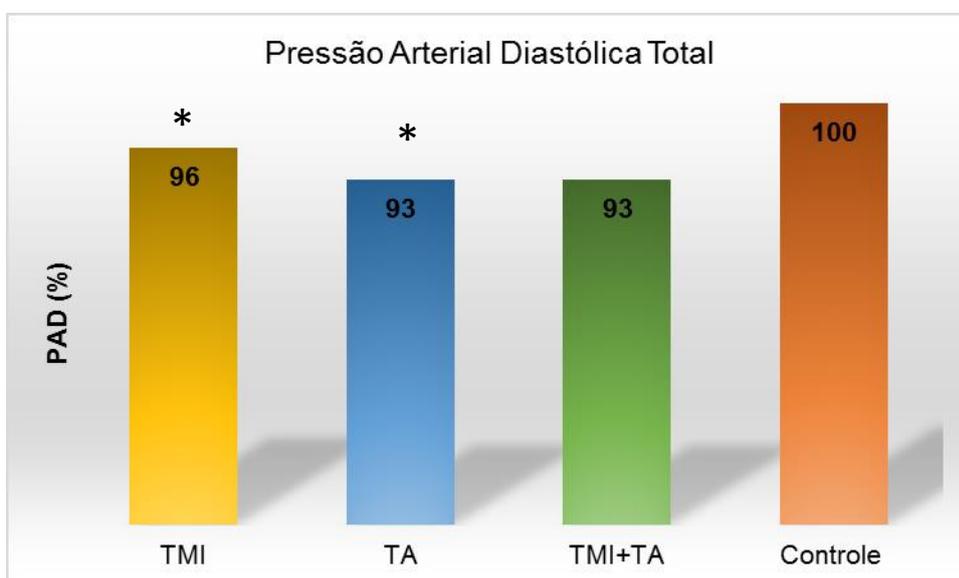


Figura 20. Pressão arterial sistólica do período de vigília medida pela MAPA de todos os grupos do estudo após 12 semanas, em medidas normalizadas em relação ao grupo controle. **PAS_T**: pressão arterial sistólica total. **TMI**: treinamento muscular inspiratório, **TA**: treinamento aeróbio, **TMI+TA**: treinamento combinado. * $p < 0,05$ vs Controle.

4.3. Pressão Arterial medida no período do sono

Pressão arterial sistólica

Observamos redução significativa da pressão arterial sistólica no período do sono (PASs) nos grupos TMI (PASs: TMI:115,85±13,48 vs 110±9,03, $p=0,05$; Δ PASs: -5,85±7,10) e TMI+TA (PASs: 127,42±11,28 mmHg vs 116±12,11 mmHg, $p=0,024$; Δ PASs: -11,42±10,14). Entretanto não houve diferenças após o TA (**Figura 21**). Os valores de variação da PAS_s nos grupos intervenção após 12 semanas estão representados na **figura 22**.

Não foi observada diferença entre os grupos intervenção e controle, ou entre si, no momento após as 12 semanas de protocolo para esta variável, como ilustra a **figura 23**, onde identificamos a comparação dos quatro grupos de estudo em medidas normalizadas em relação ao grupo controle)

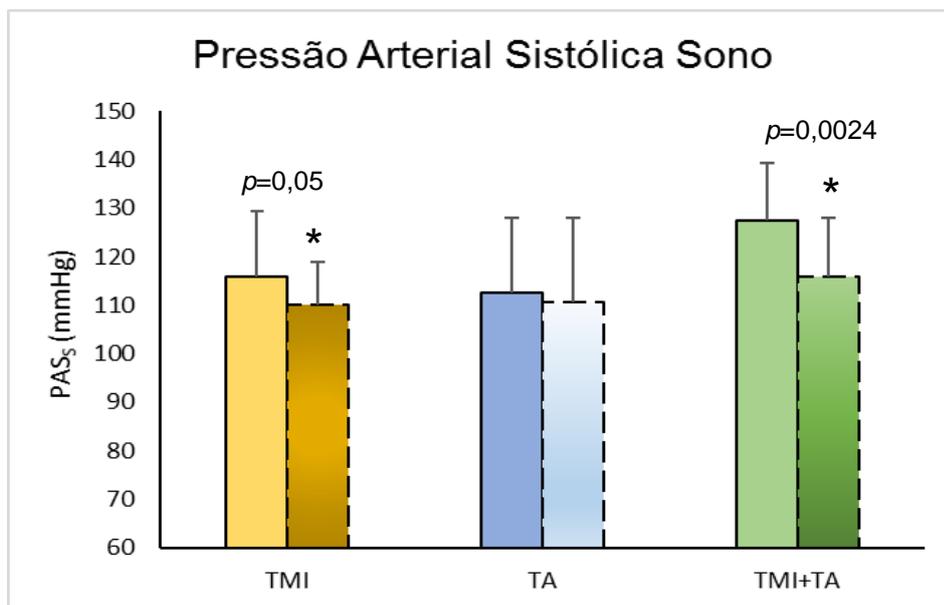


Figura 21. Pressão arterial sistólica do período de sono medida pela MAPA dos grupos intervenção nos momentos pré e pós protocolo. **PAS_s**: pressão arterial sistólica de sono. **TMI**: treinamento muscular inspiratório, **TA**: treinamento aeróbio, **TMI+TA**: treinamento combinado. * $p<0,05$ vs pré.

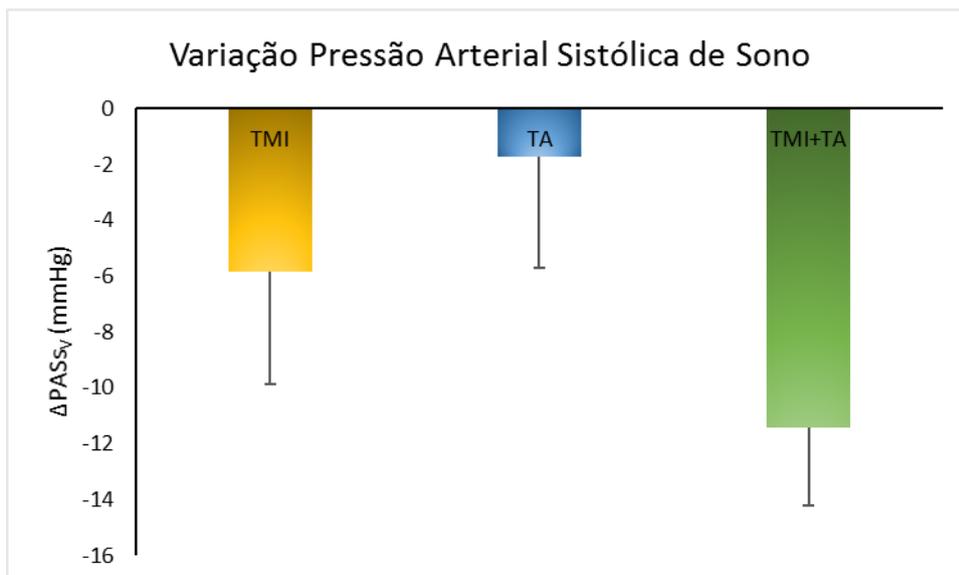


Figura 22. Variação da pressão arterial sistólica do período de sono (ΔPAS_s) observada nos grupos intervenção entre os momentos pré e pós protocolo. PAS_s: pressão arterial sistólica de sono. **TMI**: treinamento muscular inspiratório, **TA**: treinamento aeróbio, **TMI+TA**: treinamento combinado.

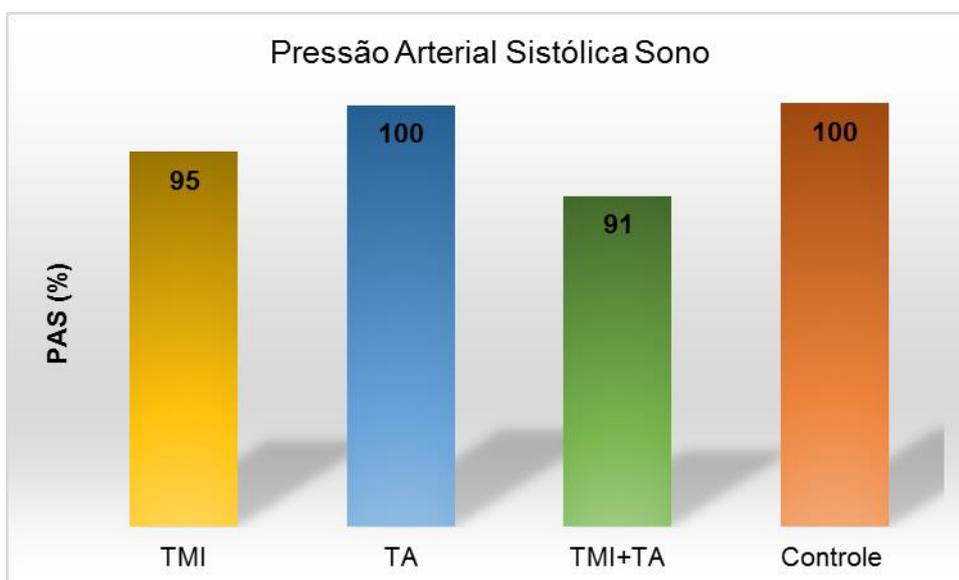


Figura 23. Pressão arterial sistólica do período de sono medida pela MAPA de todos os grupos do estudo após 12 semanas, em medidas normalizadas em relação ao grupo controle. PAS_s: pressão arterial sistólica de sono. **TMI**: treinamento muscular inspiratório, **TA**: treinamento aeróbio, **TMI+TA**: treinamento combinado.

Pressão arterial diastólica

Após 12 semanas de intervenção observamos redução significativa da pressão arterial diastólica no período de sono (PADs) nos grupos TMI (PADs: $76,57 \pm 12,19$ mmHg vs $71,42 \pm 9,3$ mmHg, $p=0,034$; Δ PADs: $-5,14 \pm 5,01$ mmHg) e TMI+TA (PADs: $77,71 \pm 13,91$ mmHg vs $71,85 \pm 11,88$ mmHg, $p=0,04$; Δ PADs: $-5,85 \pm 6,14$ mmHg). Não observamos diferença desta variável no grupo TA (PADs: $68,42 \pm 10,37$ mmHg vs $68,14 \pm 15,44$ mmHg, $p=0,95$). (**Figura 24**). Comparando os valores dos Δ de variação da PADs, observamos diferença significativa entre os grupos TMI ($p=0,03$) e TMI+TA ($p=0,036$) em relação ao grupo TA. Os valores de variação da PADs nos grupos intervenção após 12 semanas estão representados na **figura 25**.

Não houve diferenças estatísticas na comparação dos grupos intervenção com o grupo controle ou entre si no período pós protocolo, como ilustra a **figura 26**, em medidas normalizadas em relação ao grupo controle.

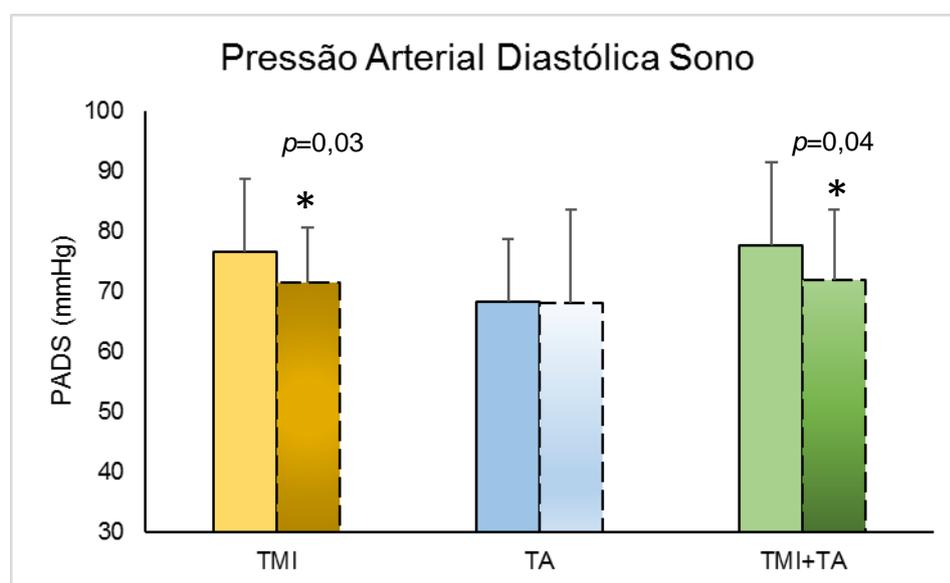


Figura 24. Pressão arterial diastólica do período do sono medida pela MAPA dos grupos intervenção nos momentos pré e pós protocolo. **PAD_s**: pressão arterial sistólica de sono. **TMI**: treinamento muscular inspiratório, **TA**: treinamento aeróbio, **TMI+TA**: treinamento combinado. * $p < 0,05$ vs pré.

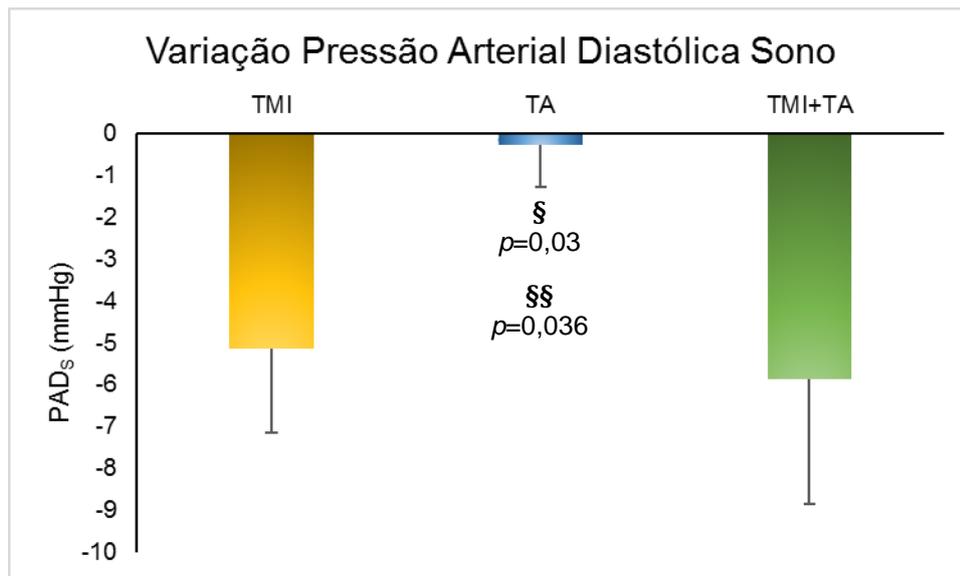


Figura 25. Variação da pressão arterial diastólica do período de sono (Δ PAD_s) observada nos grupos intervenção entre os momentos pré e pós protocolo. PAD_s: pressão arterial sistólica de sono. **TMI**: treinamento muscular inspiratório, **TA**: treinamento aeróbio, **TMI+TA**: treinamento combinado. § p<0,05 vs TMI, §§ p<0,05 vs TMI+TA.

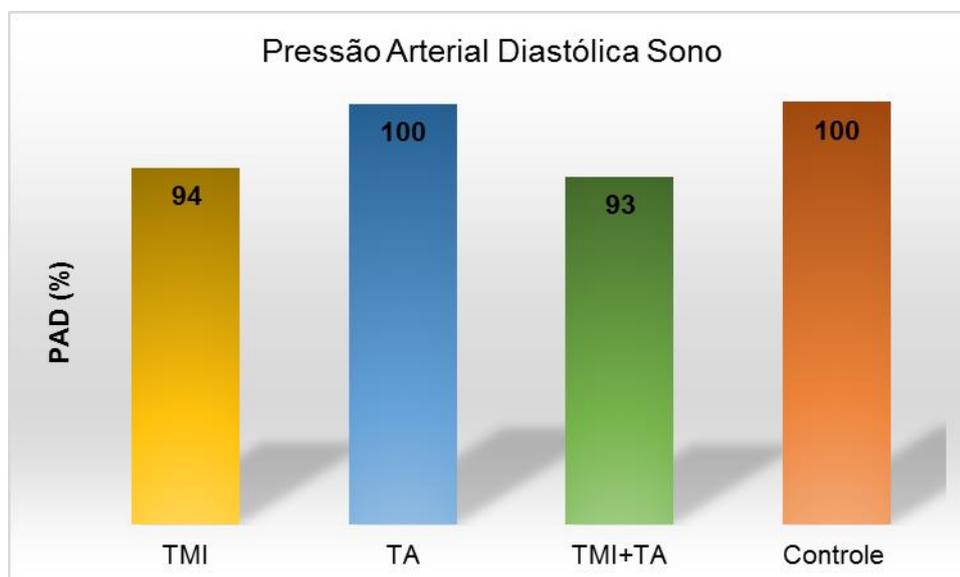


Figura 26. Pressão arterial diastólica do período do sono medida pela MAPA de todos os grupos do estudo após 12 semanas, em medidas normalizadas em relação ao grupo controle. PAD_s: pressão arterial diastólica do sono. **TMI**: treinamento muscular inspiratório, **TA**: treinamento aeróbio, **TMI+TA**: treinamento combinado.

4.3. *Capacidade Funcional*

Observamos melhora da capacidade funcional, representada pelo aumento do consumo máximo de oxigênio (VO_2MAX) em todas as modalidades de intervenção, comparando os períodos pré e pós treinamento (**Figura 27**). Os pacientes randomizados para o treinamento muscular inspiratório apresentaram um aumento de, em média, $2,11 \pm 0,96$ l/min^{-1} (TMI: $25,04 \pm 4,47$ l/min^{-1} vs $27,16 \pm 4,42$ l/min^{-1} , $p=0,001$). No grupo que realizou o treinamento aeróbio em esteira a variação foi de $3,31 \pm 2,01$ l/min^{-1} em média (TA: $25,15 \pm 6,46$ l/min^{-1} vs $28,47 \pm 5,86$ l/min^{-1} , $p=0,004$). Da mesma forma, o grupo que realizou o treinamento combinado demonstrou um aumento de, em média, $3,55 \pm 2,96$ l/min^{-1} do VO_2MAX após 12 semanas de intervenção (TMI+TA: $21,39 \pm 1,4$ l/min^{-1} vs $24,94 \pm 2,55$ l/min^{-1} , $p=0,019$). Os grupos TMI e TA apresentaram valores significativamente maiores de VO_2MAX do que o grupo controle após o protocolo (VO_2MAX pós: TMIxControle: $27,16 \pm 4,42$ l/min^{-1} vs $23,62 \pm 4,30$ l/min^{-1} ; TA x Controle: $28,47 \pm 5,86$ l/min^{-1} vs $23,62 \pm 4,30$ l/min^{-1} , $p=0,08$), o mesmo não ocorreu com o grupo TMI+TA ($24,94 \pm 2,55$ l/min^{-1} vs $23,62 \pm 4,30$ l/min^{-1} , $p=0,49$). Contudo, este último grupo apresentava valores reduzidos no momento pré protocolo e, mesmo frente a melhora funcional, os valores após as 12 semanas não foram diferentes do controle (**Figura 28**).

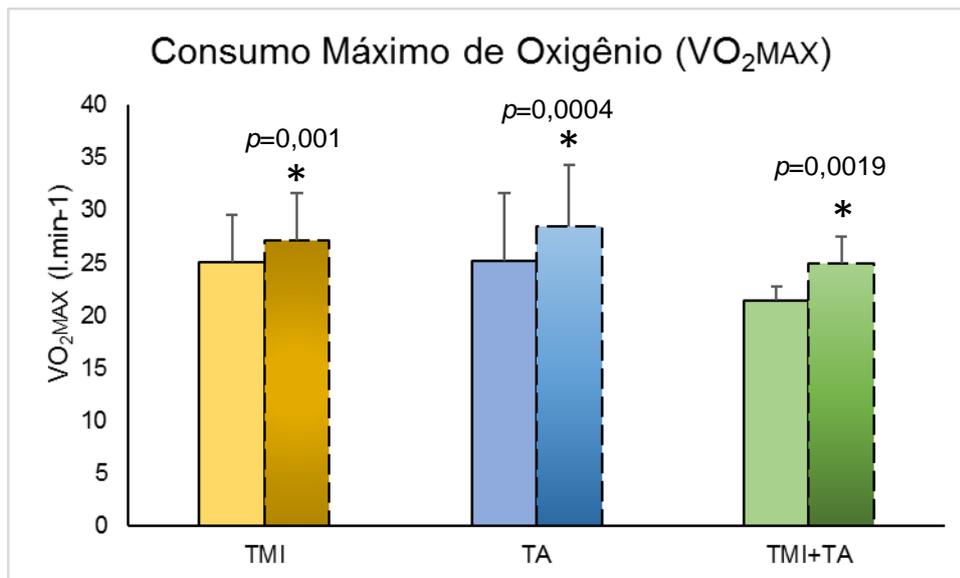


Figura 27. Consumo máximo de oxigênio (VO₂MAX) dos grupos intervenção nos momentos pré e pós protocolo. **TMI:** treinamento muscular inspiratório, **TA:** treinamento aeróbio, **TMI+TA:** treinamento combinado. * $p < 0,05$ vs pré.

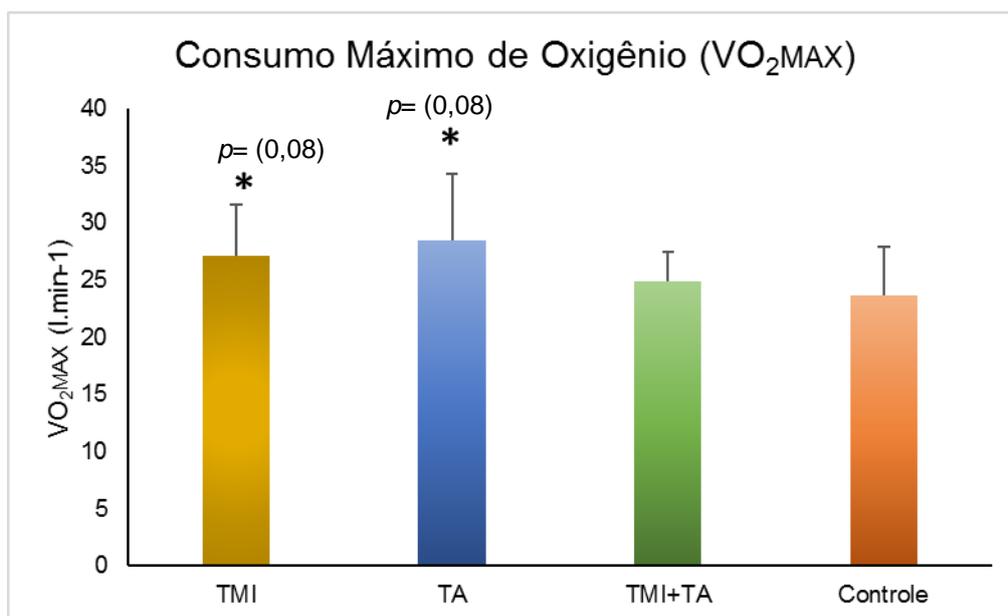


Figura 28. Consumo máximo de oxigênio (VO₂MAX) de todos os grupos do estudo após 12 semanas. **TMI:** treinamento muscular inspiratório, **TA:** treinamento aeróbio, **TMI+TA:** treinamento combinado. * $p < 0,05$ vs Controle.

Em relação a eficiência ventilatória do consumo de oxigênio (OUES), não observamos alterações frente a nenhum dos tratamentos propostos, comparando os momentos pré e pós de cada um dos grupos (**Figura 29**) e/ou

alteração em relação ao controle no momento após as 12 semanas de protocolo (Figura 30).

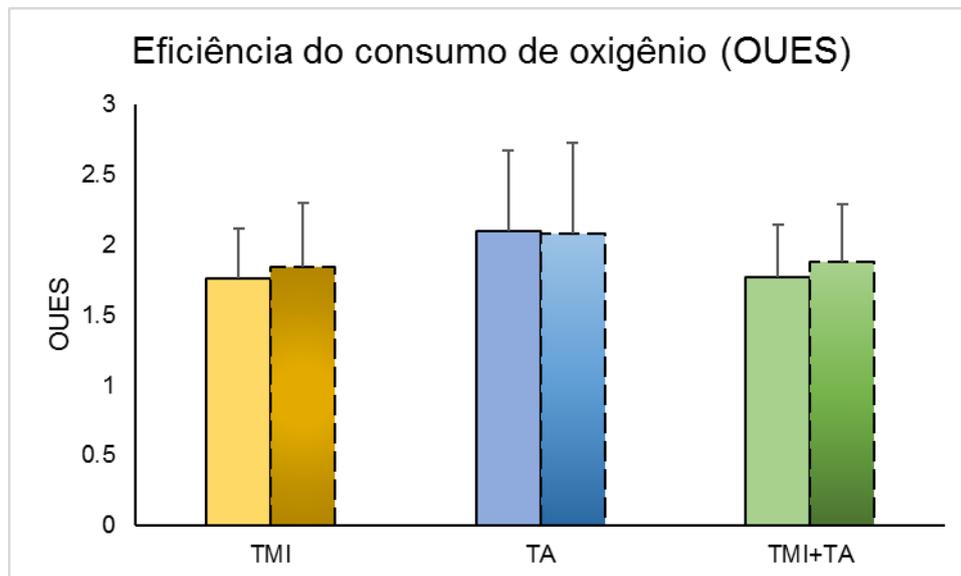


Figura 29. Eficiência ventilatória do consumo de oxigênio (OUES) dos grupos intervenção nos momentos pré e pós protocolo. **TMI:** treinamento muscular inspiratório, **TA:** treinamento aeróbio, **TMI+TA:** treinamento combinado.

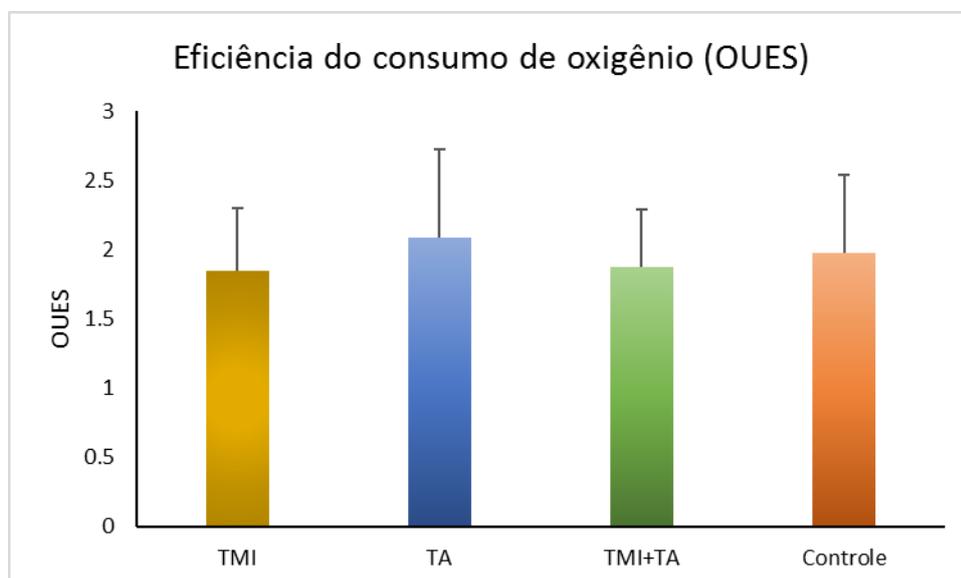


Figura 30. Eficiência ventilatória do consumo de oxigênio (OUES) de todos os grupos do estudo após 12 semanas. **TMI:** treinamento muscular inspiratório, **TA:** treinamento aeróbio, **TMI+TA:** treinamento combinado.

Contudo, analisando o comportamento da eficiência ventilatória, representada pelo VE/VCO_2 slope (que caracteriza a eficiência da ventilação em eliminar gás carbônico), observamos melhora nos grupos TA (VE/VCO_2 slope: $24,09 \pm 2,76$ vs

23,06±2,82, $p=0,05$; $\Delta VE/VCO_2 \text{ slope} = -1,02 \pm 1,31$) e TMI+TA ($VE/VCO_2 \text{ slope}$: 24,80±5,19 vs 22,62±4,76, $p=0,008$; $\Delta VE/VCO_2 \text{ slope} = -2,17 \pm 1,49$). Não observamos diferença em relação a variação observada nestes dois grupos. O grupo que realizou o treinamento muscular inspiratório não apresentou alteração do $VE/VCO_2 \text{ slope}$ após as 12 semanas de intervenção (TMI: 26,40±4,29 vs 25,48±3,72, $p=0,22$) (**Figura 31**).

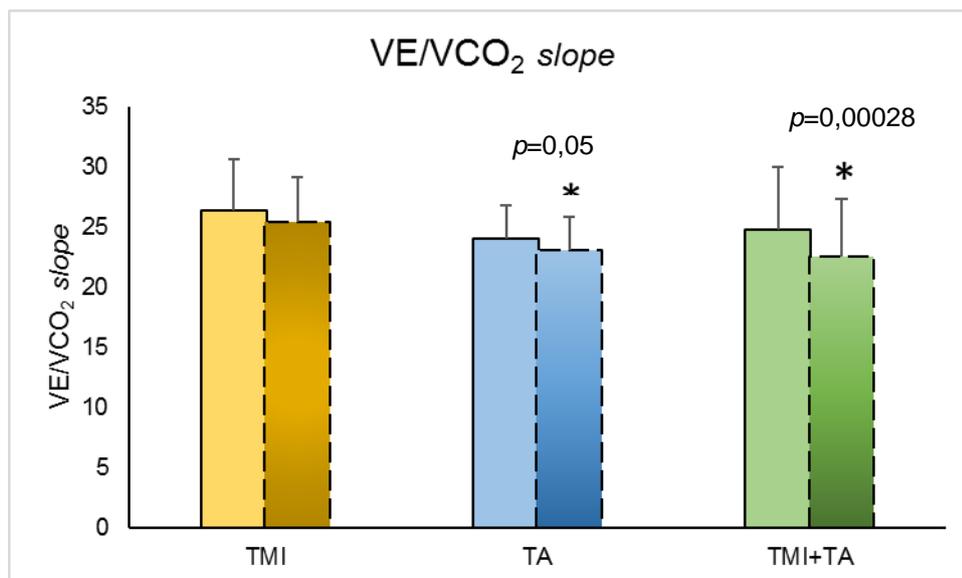


Figura 31. Equivalente ventilatório de gás carbônico ($VE/VCO_2 \text{ slope}$) dos grupos intervenção nos momentos pré e pós protocolo. **TMI**: treinamento muscular inspiratório, **TA**: treinamento aeróbio, **TMI+TA**: treinamento combinado. * $p < 0,05$ vs pré.

4.4. Avaliação dos componentes de controle cardiovascular

4.4.1. Avaliação indireta do sistema nervoso simpático e parassimpático

Variabilidade da Frequência Cardíaca

Analisando os grupos separadamente e o efeito pré e pós intervenção de cada um dos treinamentos, não foram observadas alterações nos componentes da variabilidade da frequência cardíaca na maioria dos parâmetros estudados (**Tabelas 3 e 4**). Contudo, houve redução da modulação simpática, representada pelo componente de baixa frequência (BFabs: 241,32±246,74 vs 166,19±178,25,

$p=0,05$) e no balanço simpato vagal (BF/AF: $3,25\pm 2,23$ vs $1,33\pm 1,45$, $p=0,05$) no grupo TMI após o protocolo.

Diante da comparação entre os grupos de estudo após 12 semanas, observamos diferença entre os grupos TMI e TA na variância do intervalo de pulso (VARIP TMI x TA: $870,07\pm 442,10$ vs $2158,64\pm 867,61$, $p=0,029$). Não foram observadas diferenças entre os grupos nos outros parâmetros estudados, no momento após protocolo (**Tabelas 5 e 6**).

Tabela 3. Componentes da variabilidade da frequência cardíaca antes e após 12 semanas de treinamento em todos os grupos intervenção.

	DP IP		VAR IP		RMSSD FC		BF abs		AF abs FC	
	Pré	Pós	Pré	Pós	Pré	Pós	Pré	Pós	Pré	Pós
TMI	56,31±78,42	38,38±25,50	829,677±187,91	870,07±442,10	34,256±42,09	67,36±10,7	241,32±246,74	166,19±178,25*	148,09±170,60	443,15±667,69
TA	45,65±9,42	39,56±4,68	1583,96±356,10	2158,64±867,61	23,78±7,59	38,36±16,89	792,13±283,59	511,18±226,61	234,42±137,89	600,92±477,24
TMI+TA	27,55±17,43	29,94±12,05	962,06±1084,5	993,71±797,39	21,93±12,73	22,58±11,82	307,58±322,99	294,68±326,55	139,57±92,94	155,1±227,45

Dados representados por média±DP. **TMI:** Treinamento Muscular Inspiratório, **TA:** Treinamento Aeróbio, **TMI+TA:** Treinamento Combinado, FC: frequência cardíaca, **DP IP:** desvio padrão do intervalo de pulso, **VAR IP:** variância do intervalo de pulso. BFabs: componente de baixa frequência, AF: componente de alta frequência. *p<0,05 vs pré.

Tabela 4. Componentes da variabilidade da frequência cardíaca antes e após 12 semanas de treinamento em todos os grupos intervenção.

	BF %		AF %		BF (nu)		AF (nu)		BF/AF	
	Pré	Pós	Pré	Pós	Pré	Pós	Pré	Pós	Pré	Pós
TMI	45,5±19,93	35,166±12,81	35,16±24,27	49,83±20,08	58,33±25,83	43±19,99	41,66±25,83	57±19,99	3,25±2,23	1,33±1,45*
TA	51,83±9,82	45,83±10,81	33,16±9,04	39,16±13,24	61,5±10,21	54,66±13,5	38,5±10,21	45,33±13,5	2,66±0,99	2,05±1,12
TMI+TA	47,33±6,02	44,66±17,03	20,33±17,95	28±13	75,66±21,36	61±20,78	24,33±21,36	39±20,78	2,91±1,65	1,13±1,91

Dados representados por média±DP. **TMI:** Treinamento Muscular Inspiratório, **TA:** Treinamento Aeróbio, **TMI+TA:** Treinamento Combinado, **BF:** componente de baixa frequência, **AF:** componente de alta frequência. *p<0,05 vs pré.

Tabela 5. Componentes da variabilidade da frequência cardíaca após 12 semanas de treinamento em todos os grupos de estudo.

	Média IP	DP IP (ms)	VAR IP (ms ²)	RMSSD (ms)	LFabs (ms ²)	HFabs (ms ²)
TMI	840,73±168,33	38,38±25,50	870,07±442,10	67,36±10,7	166,19±178,25	443,15±667,69
TA	892,70±116,78	39,56±4,68	2158,64±867,61	38,36±16,89	511,18±226,61	600,92±477,24
TMI+TA	848,98±146,72	29,94±12,05	993,71±797,39	22,58±11,82	294,68±326,55	155,1±227,45
Controle	900,47±183,02	33,29±13,55	1268,27±947,71	32,75±28,74	857,03±1357,9	667,45±125,73

Dados representados por média±DP. **TMI:** Treinamento Muscular Inspiratório, **TA:** Treinamento Aeróbio, **TMI+TA:** Treinamento Combinado, **FC:** frequência cardíaca, **DP IP:** desvio padrão do intervalo de pulso, **VAR IP:** variância do intervalo de pulso. BFabs: componente de baixa frequência, AF: componente de alta frequência.

Tabela 6. Componentes da variabilidade da frequência cardíaca após 12 semanas de treinamento em todos os grupos de estudo.

	BF %	AF %	BFabs	AFabs	BF (nu)	AF (nu)	BF/AF
TMI	35,166±12,81	49,83±20,08	166,19±178,25	443,15±667,69	43±19,99	57±19,99	1,33±1,45
TA	45,83±10,81	39,16±13,24	511,18±226,61	600,92±477,24	54,66±13,5	45,33±13,5	2,05±1,12
TMI+TA	44,66±17,03	28±13	294,68±326,55	155,1±227,45	61±20,78	39±20,78	1,13±1,91
Controle	48,5±7,40	32,12±11,83	857,03±135,79	667,45±125,73	61,25±10,85	38,75±10,85	2,48±1,12

Dados representados por média±DP. **TMI:** Treinamento Muscular Inspiratório, **TA:** Treinamento Aeróbio, **TMI+TA:** Treinamento Combinado, **BF:** componente de baixa frequência, **AF:** componente de alta frequência.

Tabela 7. Componentes da variabilidade da pressão arterial antes e após 12 semanas de treinamento em todos os grupos intervenção

	Média PA		P	DP PA (mmHg)		P
	Pré	Pós		Pré	Pós	
TMI	127,12±15,65	124,35±11,25	0,721	7,54±2,22	8,27±4,03	0,638
TA	127,90±17,06	113,89±13,66	0,232	6,32±0,94	7,13±2,07	0,432
TMI+TA	125,97±29,42	113,22±26,95	0,566	3,8±1,63	4,7±1,24	0,300

Dados representados por média±DP. **TMI:** Treinamento Muscular Inspiratório, **TA:** Treinamento Aeróbio, **TMI+TA:** Treinamento Combinado, **PA:** pressão arterial, **DP PA:** desvio padrão da pressão arterial.

Tabela 8. Componentes da variabilidade da pressão arterial antes e após 12 semanas de treinamento em todos os grupos intervenção.

	VAR PA		P	BF abs		P
	Pré	Pós		Pré	Pós	
TMI	61,07±36,59	47,12±20	0,678	10,68±3,96	8,04±4,63	0,383
TA	40,77±11,36	54,52±31,89	0,355	14,19±7,40	12,89±8,17	0,698
TMI+TA	23,12±12,63	16,22±11,53	0,266	6,24±7,64	5,48±3,53	0,782

Dados representados por média±DP. **TMI:** Treinamento Muscular Inspiratório, **TA:** Treinamento Aeróbio, **TMI+TA:** Treinamento Combinado, **VAR PA:** variância da pressão arterial, **BF:** componente de baixa frequência da variabilidade da pressão arterial.

Variabilidade da Pressão Arterial

Não foram observadas alterações intra grupo, comparando os momentos antes e após os protocolos de intervenção (**Tabelas 7 e 8**).

A comparação entre os grupos de estudo no momento após 12 semanas demonstrou diferença na da variância da pressão arterial entre os grupos TA e TMI (VAR PA TA x TMI+TA: $54,52 \pm 31,89$ vs $16,22 \pm 11,53$; $p=0,0167$). Não foram observadas demais alterações dos componentes da variabilidade da pressão arterial entre os grupos após as 12 semanas de seguimento (**Tabela 9**).

Tabela 9. Componentes da variabilidade da pressão arterial após 12 semanas de treinamento em todos os grupos de estudo.

	Média PA	DP PA	VAR PA	BF abs
TMI	124,35±11,25	8,27±4,03	47,12±20	8,04±4,63
TA	113,89±13,66	7,13±2,07	54,52±31,89*	12,89±8,17
TMI+TA	113,22±26,95	4,7±1,24	16,22±11,53	5,48±3,53
Controle	128,08±15,56	6,39±1,45	42,78±18	10,14±5,99

Dados representados por média±DP. **TMI:** Treinamento Muscular Inspiratório, **TA:** Treinamento Aeróbio, **TMI+TA:** Treinamento Combinado, **DP PA:** desvio padrão da pressão arterial, **VAR PA:** variância da pressão arterial. BFabs: componente de baixa frequência. * $p<0,05$ vsTMI+TA.

4.4.2. Avaliação direta do sistema nervoso simpático muscular periférico

Após 12 semanas de tratamento observamos redução da atividade nervosa muscular periférica nos três grupos de intervenção. No grupo TMI a atividade nervosa simpática muscular (ANSM) reduziu de $35,04 \pm 11,11$ bursts/min para $23,79 \pm 7,16$ bursts/min ($p=0,05$; Δ ANSM= $-11,25 \pm 13,43$ bursts/min) contudo, não observamos diferença entre o momento pós protocolo e o grupo controle ($p=0,21$). Os pacientes que realizaram TA apresentaram redução significativa de, em média, $-4,53 \pm 2,99$ bursts/min (ANSM TA: $27,38 \pm 6,21$ bursts/min vs $22,84 \pm 4,93$ bursts/min, $p=0,007$). Além disso, a ANSM deste grupo apresentava-se significativamente menor em comparação ao grupo controle após o protocolo (ANSM TAxControle pós:

22,84±4,93 bursts/min vs 27,94±4,97 bursts/min, $p=0,058$). No grupo TMI+TA, observamos redução significativa da ANSM após doze semanas (27,64±7,83 bursts/min vs 21,11±7,35 bursts/min, $p=0,0005$, Δ ANSM= -6,52±2,05 bursts/min). Além disso, a atividade nervosa periférica encontrava-se reduzida em relação ao grupo controle após as 12 semanas de estudo (ANSM TMI+TA x Controle pós: 21,11±7,35 bursts/min vs 27,94±4,97 bursts/min, $p=0,059$). Não foram observadas diferenças em relação os grupos após os protocolos. Os resultados da comparação intra grupo comparando os momentos pré e pós protocolo estão representados na **figura 32** e a comparação de todos os grupos no momento pós protocolo pode ser encontrada na **figura 33**.

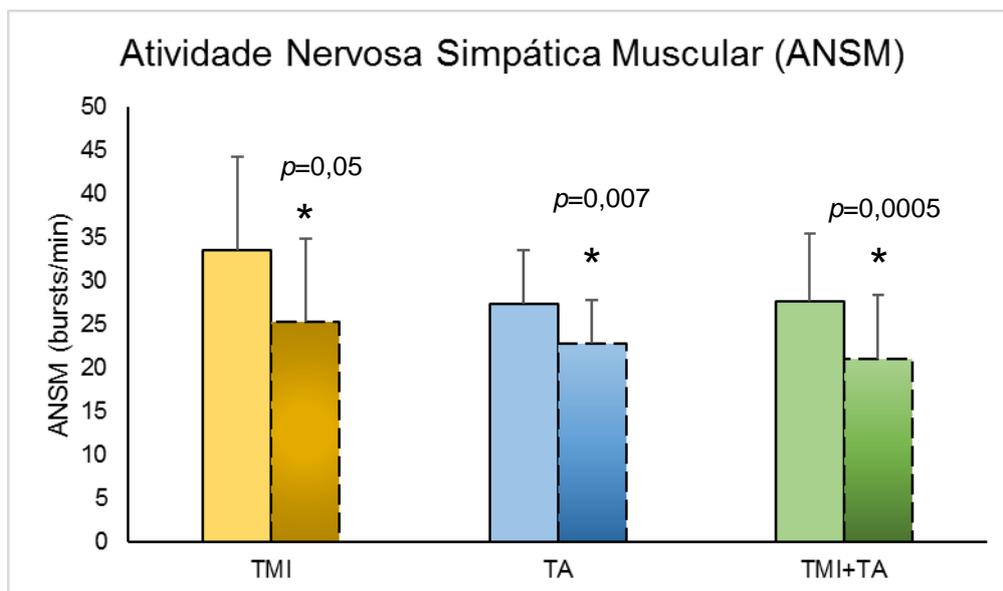


Figura 32. Atividade nervosa simpática muscular (ANSM) dos grupos intervenção nos momentos pré e pós protocolo. **TMI:** treinamento muscular inspiratório, **TA:** treinamento aeróbio, **TMI+TA:** treinamento combinado. * $p<0,05$ vs pré.

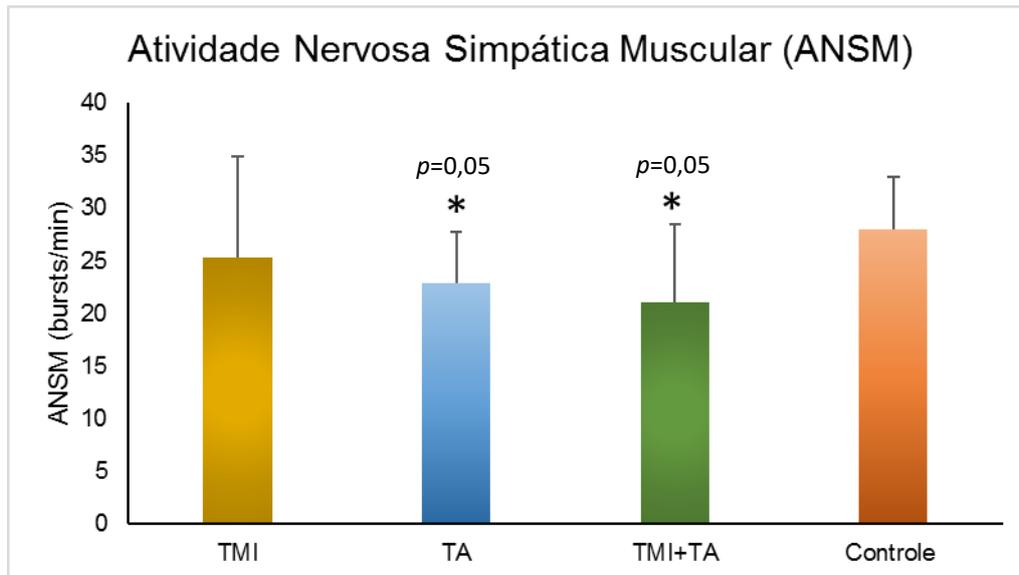


Figura 33. Atividade nervosa simpática muscular (ANSM) de todos os grupos do estudo após 12 semanas. **TMI:** treinamento muscular inspiratório, **TA:** treinamento aeróbio, **TMI+TA:** treinamento combinado. * $p<0,05$ vs Controle.

4.4.3. Sensibilidade barorreflexa

Realizamos a avaliação da sensibilidade barorreflexa utilizando a análise do barorreflexo espontâneo, antes e após as intervenções. Não observamos alteração das variáveis analisadas (total de rampas, ganho total e índice de efetividade do barorreflexo) em nenhuma das modalidades de treinamento propostas (**Tabela 10**).

Analisando os grupos que realizaram treinamento e o grupo controle, após 12 semanas de seguimento, também não foram detectadas diferenças significativas (**Tabela 11**).

Tabela 10. Sensibilidade barorreflexa, avaliada através da análise do barorreflexo espontâneo, nos três grupos intervenção (TMI, TA e TMI+TA), antes e após 12 semanas de protocolo.

	Total de Rampas (n) Pré	Total de Rampas (n) Pós	BEI Total Pré	BEI Total Pré	Ganho Total (média) Pré	Ganho Total (média) Pós
TMI	174.33±48.2	197.5±48.14	0.21±0.06	0.2±0,13	12.39±7,13	4,72±1,15
TA	188.5±50.99	220.16±31,49	0.31±0,17	0.32±0,12	16.62±8,58	11.96±4,65
TMI+TA	195.33±62,64	290.33±129,52	0.34±0,12	0.2±0,07	8.38±4,77	5,08±8,79

Dados representados por média±DP. **TMI:** Treinamento Muscular Inspiratório, **TA:** Treinamento Aeróbio, **TMI+TA:** Treinamento Combinado, **BEI:** Índice de efetividade do barorreflexo.

Tabela 11. Sensibilidade barorreflexa, avaliada através da análise do barorreflexo espontâneo, nos quatro grupos de estudo (TMI, TA e TMI+TA e Controle) após 12 semanas de **protocolo**.

	Total de rampas (n)	BEI Total	Ganho Total (média)
TMI	197,5±48,14	0,2±0,13	4,72±1,15
TA	220,16±31,49	0,32±0,12	11,96±4,65
TMI+TA	290,33±129,52	0,2±0,07	5,08±8,79
Controle	180,37±81,23	0,24±0,08	11,57±8,83

Dados representados por média±DP. **TMI:** Treinamento Muscular Inspiratório, **TA:** Treinamento Aeróbio, **TMI+TA:** Treinamento Combinado, **BEI:** Índice de efetividade do barorreflexo.

4.5. Função Endotelial

Não foram observadas diferenças estatísticas em relação a resposta dependente do endotélio nos grupos de intervenção, comparando os momentos pré e pós protocolo intragrupo, nem em relação ao controle no período pós protocolo.

Em relação a resposta independente do endotélio, que representa o papel da camada muscular lisa vascular na dilatação arterial, observamos redução significativa apenas no grupo que realizou treinamento aeróbio ($p=0,022$). Os resultados do comportamento desta variável comparando os períodos pré e pós protocolo em cada grupo estão representados na **tabela 10**.

Realizando a comparação entre todos os grupos, no período pós protocolo, observamos diferença estatística apenas quando comparamos o grupo TA com o controle, também em relação a resposta independente do endotélio ($p=0,019$). Não houve diferença entre os grupos intervenção após as 12 semanas de estudo. Na **tabela 11**, estão representados os resultados da comparação de todos os grupos no período pós protocolo.

Tabela 12. Respostas endotélio dependente e independente nos momentos pré e pós 12 semanas de protocolo para cada uma das intervenções (TMI, TA e TMI+TA).

Grupos	Resposta Endotélio Dependente Pré	Resposta Endotélio Dependente Pós	Resposta Endotélio Independente Pré	Resposta Endotélio Independente Pós
TMI	7,74±9,07	8,89±3,13	14,15±3,8	12,84±6,26
TA	5,49±6,65	7,06±2,79	19,23±4,89	12,69±5,14*
TMI+TA	4,14±1,06	4,93±4,65	15,54±2,1	13,31±3,14

Dados representados por média±DP. **TMI**: Treinamento Muscular Inspiratório, **TA**: Treinamento Aeróbio, **TMI+TA**: Treinamento Combinado. * $p<0,05$ vs pré.

Tabela 13. Respostas endotélio dependente e independente no período pós 12 de protocolo de todos os grupos do estudo.

Grupos	Resposta Endotélio Dependente	Resposta Endotélio Independente
TMI	8,89±3,13	12,84±6,26
TA	7,06±2,79	12,69±5,14*
TMI+TA	4,93±4,65	13,31±3,14
Controle	6,25±7,22	12,33±4,55

Dados representados por média±DP. **TMI:** Treinamento Muscular Inspiratório, **TA:** Treinamento Aeróbio, **TMI+TA:** Treinamento Combinado. * $p < 0,05$ vs Grupo Controle.

4.6. Função Muscular Inspiratória

4.6.1. Pressão Inspiratória Máxima (PIMAX)

A pressão inspiratória máxima, que reflete o estado de força muscular inspiratória foi mensurada em todos os grupos do estudo antes e após 12 semanas. Nos grupos TMI e TMI+TA foram, ainda, realizadas medidas semanais desta variável, a fim de detectarmos o início do efeito dos tratamentos propostos. A **figura 34** ilustra o comportamento da PIMAX nos momentos pré e pós protocolo nos grupos intervenção e a **figura 35** representa a comparação de todos os grupos do estudo após 12 semanas de seguimento.

Observamos melhora da força muscular inspiratória em todos os grupos de intervenção. O grupo TMI apresentou variação de, em média, $-35,27 \pm 24,06$ cmH₂O (PIMAX TMI: $93,52 \pm 22,76$ cmH₂O vs $128,8 \pm 31,87$ cmH₂O, $p=0,008$). Neste grupo, observamos melhora significativa da PIMAX a partir da quinta semana (S5) de tratamento, em relação ao basal (S1) (PIMAX S1xS5: $-93,52 \pm 22,76$ cmH₂O vs $-117,28 \pm 16,63$ cmH₂O, $p=0,005$). No grupo TA, esta variação foi de, em média, $-17,57 \pm 7,25$ cmH₂O (PIMAX TA: $-77,71 \pm 21,76$ cmH₂O vs $-95,28 \pm 23,17$ cmH₂O, $p=0,0006$). No grupo de pacientes que realizou treinamento combinado, observamos que esta variação foi de, em média $-55,28 \pm 20,25$ cmH₂O (PIMAX TMI+TA: $-78,85 \pm 11,56$ cmH₂O vs $-134,14 \pm 24,32$ cmH₂O, $p=0,0003$), e o aumento da força

inspiratória apresentou diferença estatística em relação ao estado basal (S1) a partir da quarta semana (S4) de intervenção ($P_{MAX} S1 \times S4 = -78,85 \pm 11,56 \text{ cmH}_2\text{O}$ vs $-97,71 \pm 16,13 \text{ cmH}_2\text{O}$, $p=0,0002$)

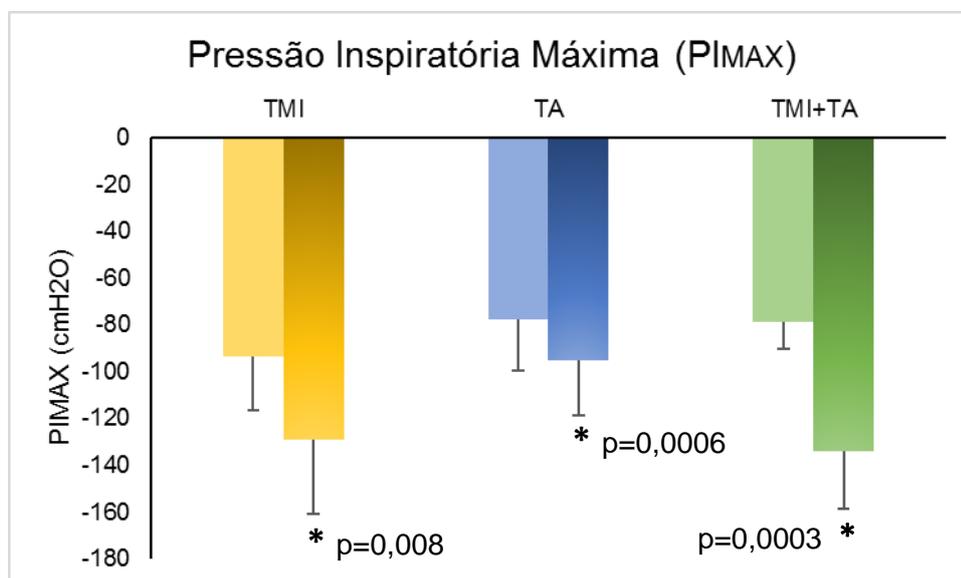


Figura 34. Pressão Inspiratória Máxima (PIMAX) dos grupos intervenção nos momentos pré e pós protocolo. **TMI:** treinamento muscular inspiratório, **TA:** treinamento aeróbio, **TMI+TA:** treinamento combinado. * $p < 0,05$ vs pré.

A comparação realizada entre os grupos no momento pós protocolo demonstrou que após 12 semanas:

- A força muscular do grupo TMI é significativamente maior que a dos grupos Controle ($p=0,002$) e TA ($p=0,04$);
- O treinamento combinado melhorou a força muscular inspiratória em relação ao Controle ($p=0,0001$) e ao TA ($p=0,009$);
- O treinamento combinado foi semelhante ao treinamento isolado para o ganho de força, mesmo frente a uma maior variação (TMI x TMI+TA $p=0,73$).

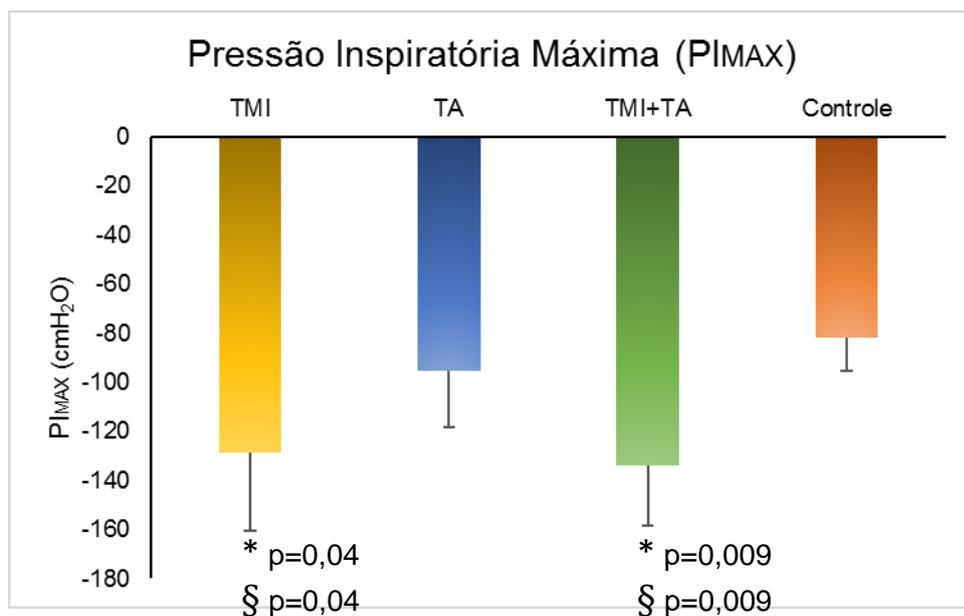
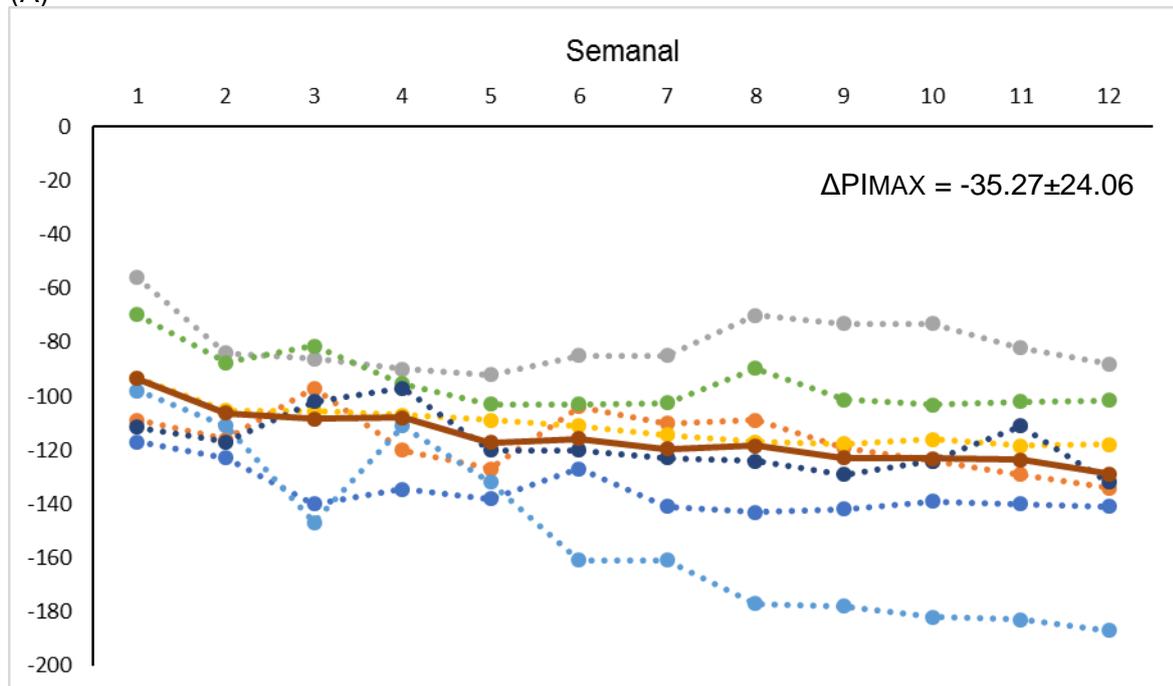


Figura 35. Pressão Inspiratória Máxima (PIMAX) de todos os grupos do estudo após 12 semanas. **TMI:** treinamento muscular inspiratório, **TA:** treinamento aeróbio, **TMI+TA:** treinamento combinado. * $p < 0,05$ vs Controle.

A medida da PIMAX realizada semanalmente demonstra o aumento similar desta variável nos grupos TMI e TMI+TA. A **figura 36** ilustra o comportamento da força muscular inspiratória, representada pela PIMAX, de todos os participantes dos grupos TMI e TMI+TA, mensurada a cada semana de seguimento.

Pressão Inspiratória Máxima (PIMAX) Semanal

(A)



(B)

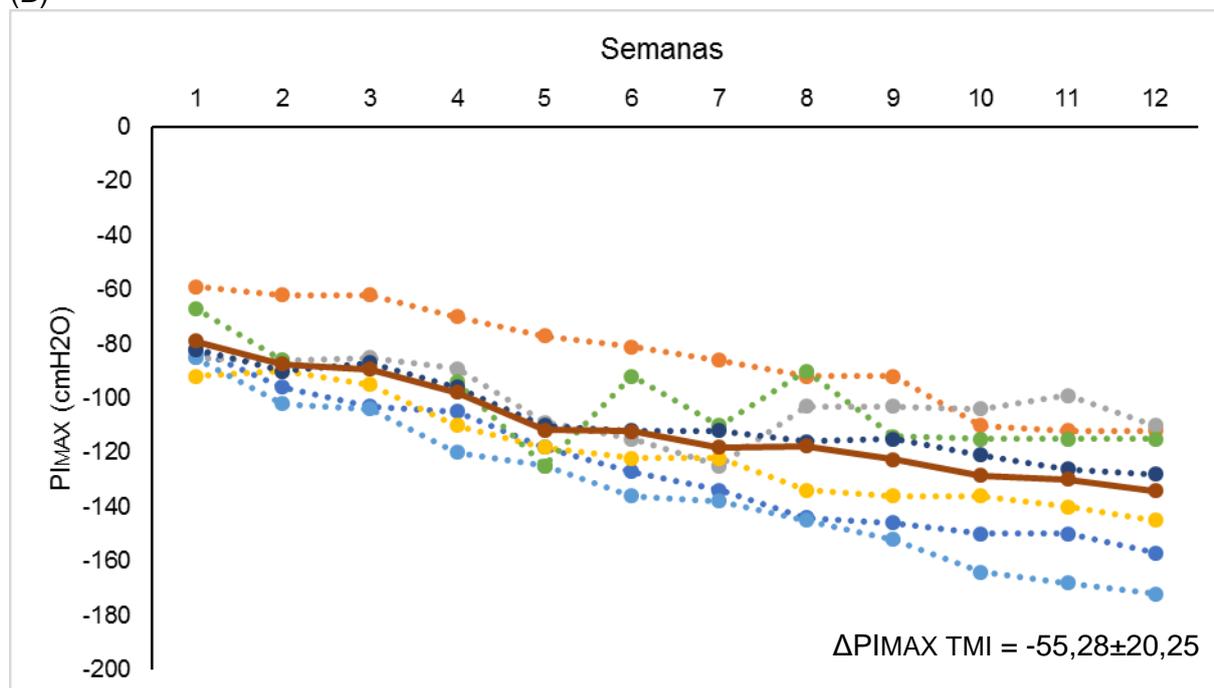


Figura 36. Pressão Inspiratória Máxima (PIMAX) medida semanalmente nos participantes dos grupos TMI (A) e TMI+TA (B). **TMI:** treinamento muscular inspiratório, **TMI+TA:** treinamento combinado. As linhas tracejadas representam o comportamento semanal da PIMAX de cada participante e as linhas contínuas representam o comportamento médio da variável em cada grupo no decorrer das 12 semanas de protocolo.

4.6.2. Pressão Expiratória Máxima (PEMAX)

A força da musculatura expiratória, representada pela pressão expiratória máxima (PEMAX) também demonstrou alterações após 12 semanas.

Observamos aumento da PEMAX em todos os grupos intervenção analisando os resultados separadamente (**Figura 37**) e comparando todos os efeitos e o grupo controle (**Figura 38**).

No grupo TMI, a PEMAX aumentou de $114,14 \pm 47,15$ cmH₂O para $136,18 \pm 40$ cmH₂O ($p=0,004$, $\Delta\text{PEMAX}=22,04 \pm 12,95$); ao final de 12 semanas, a força muscular expiratória deste grupo estava maior que a do grupo TA ($p=0,05$) e do grupo Controle ($p=0,006$).

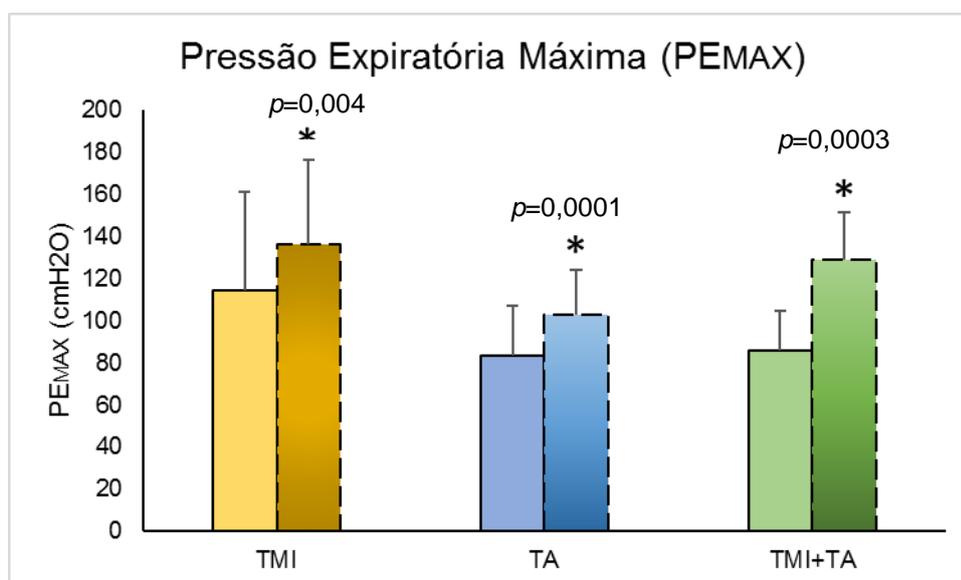


Figura 37. Pressão Expiratória Máxima (PEMAX) dos grupos intervenção nos momentos pré e pós protocolo. **TMI:** treinamento muscular inspiratório, **TA:** treinamento aeróbio, **TMI+TA:** treinamento combinado. * $p < 0,05$ vs pré.

O grupo TA apresentou variação de, em média, $19,28 \pm 5,93$ (PEMAX TA: $83,28 \pm 23,90$ cmH₂O vs $102,57 \pm 21,34$ cmH₂O, $p=0,0001$). Enquanto o grupo TMI+TA demonstrou aumento de $86 \pm 18,51$ cmH₂O para $128,85 \pm 22,89$ cmH₂O ($p=0,0003$; $\Delta\text{PEMAX}=42,85 \pm 15,53$ cmH₂O). Ao final do protocolo, observamos diferença

significativa deste grupo em relação ao controle (PE_{MAX} TMI+TA x Controle: 128,85±22,89 cmH₂O vs 86,12±16,99 cmH₂O, $p=0,001$.)

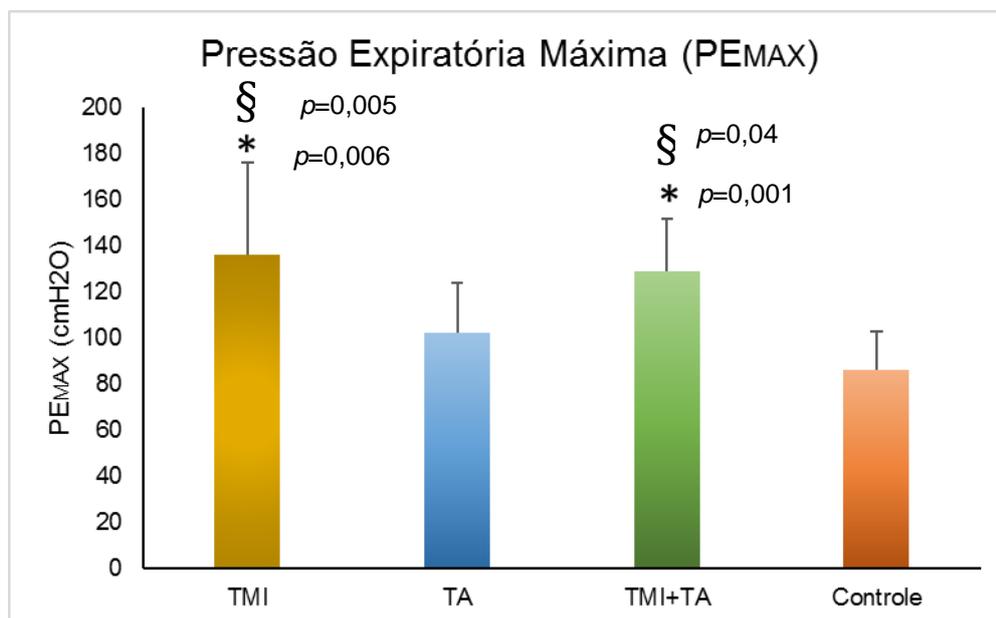
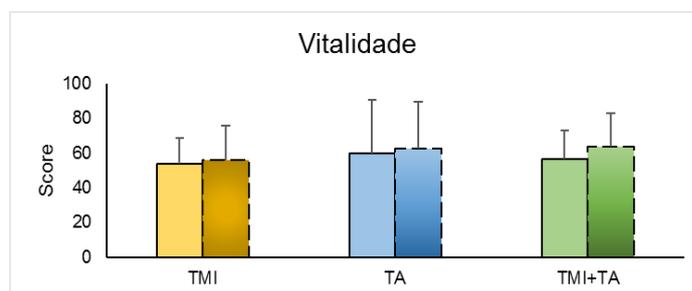
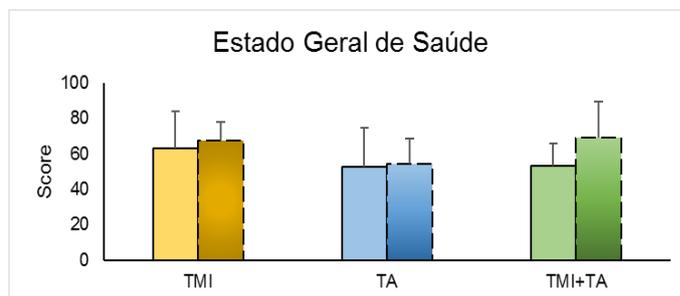
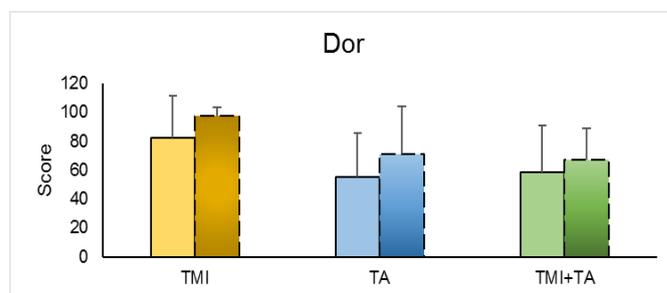
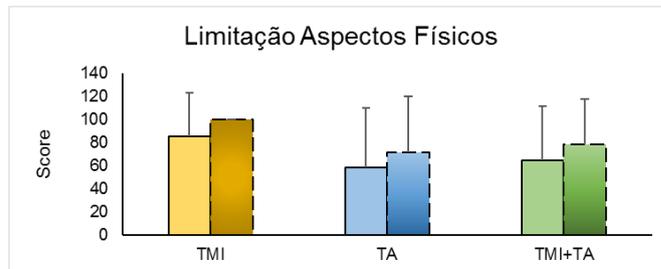
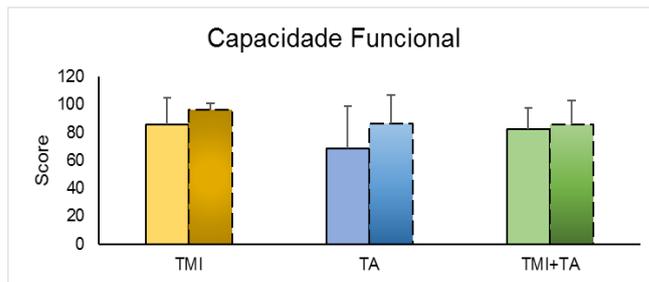


Figura 38. Pressão Expiratória Máxima (PE_{MAX}) de todos os grupos do estudo após 12 semanas. **TMI:** treinamento muscular inspiratório, **TA:** treinamento aeróbico, **TMI+TA:** treinamento combinado. * $p<0,05$ vs Controle; § $p<0,05$ vs TA.

4.7. Qualidade de Vida

A qualidade de vida foi avaliada através da aplicação do em relação às modificações na qualidade de vida dos participantes, avaliada através a aplicação da Versão Brasileira do Questionário de Qualidade de Vida -SF-36. Observamos melhora numérica de todos os parâmetros avaliados: capacidade funcional, limitação por aspectos físicos, limitações por aspectos emocionais, dor, vitalidade, aspectos sociais e estado geral de saúde, nos três grupos de treinamento. Contudo, a comparação dos grupos separadamente, analisando os momentos pré e pós protocolo (**Figura 39**) e a análise comparando os efeitos entre os grupos de estudo (**Figura 40**) não demonstrou resultados com significância estatística para as variáveis avaliadas com o questionário empregado.



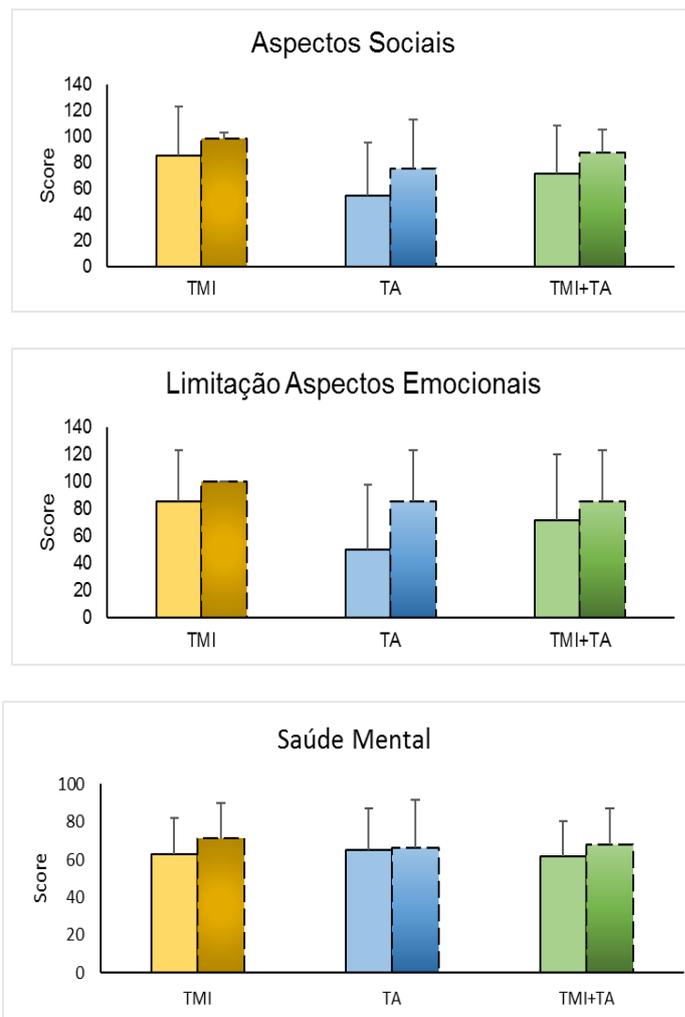


Figura 39. Qualidade de vida representada por aspectos avaliados através do questionário SF36, nos grupos intervenção nos momentos pré e pós protocolo. **TMI:** treinamento muscular inspiratório, **TA:** treinamento aeróbio, **TMI+TA:** treinamento combinado.

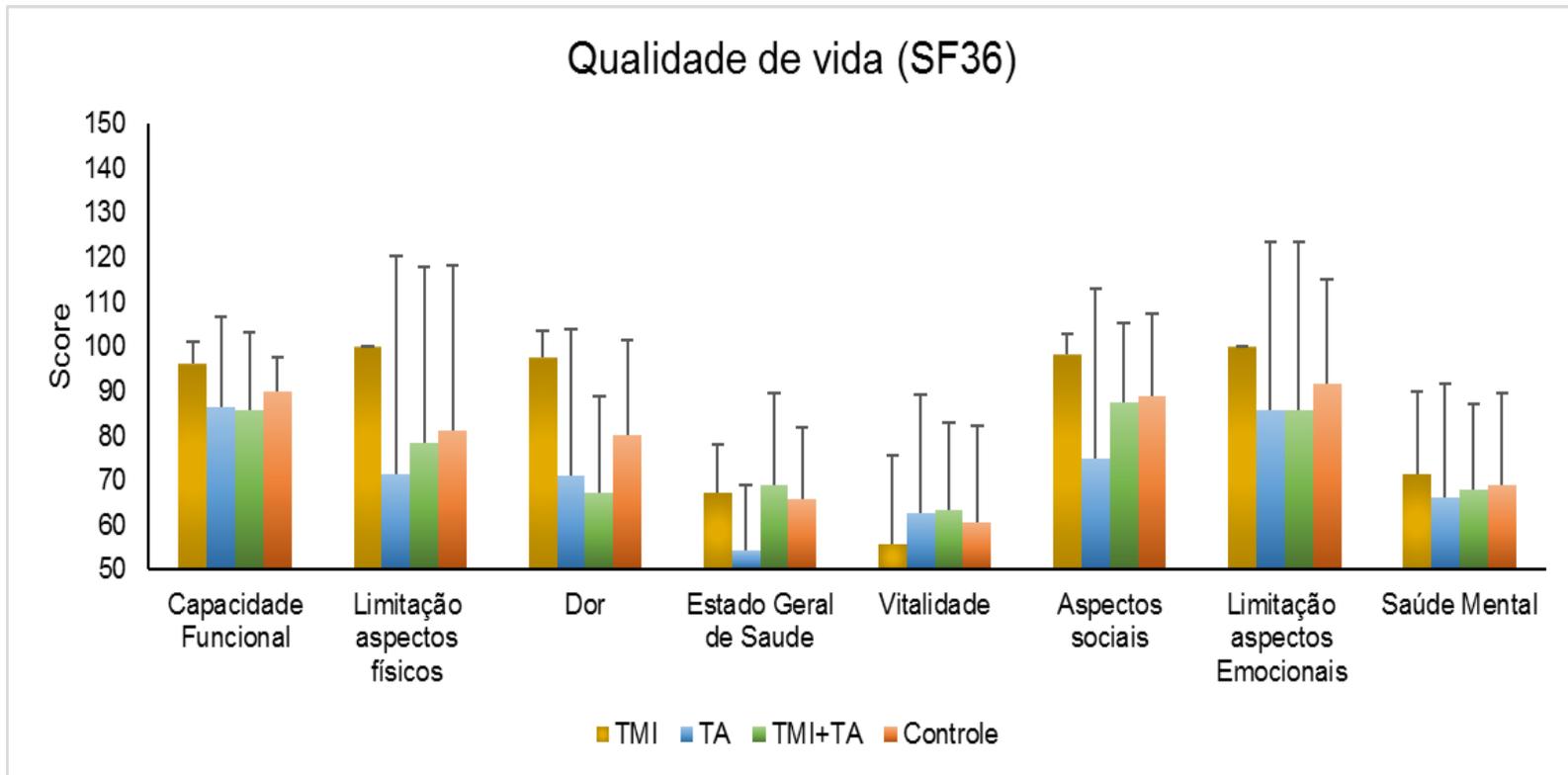


Figura 40. Qualidade de vida representada por aspectos avaliados através do questionário SF36 nos grupos de estudo após 12 semanas. **TMI:** treinamento muscular inspiratório, **TA:** treinamento aeróbio, **TMI+TA:** treinamento combinado.

DISCUSSÃO

A partir deste trabalho, demonstramos pela primeira vez os efeitos da prática de um protocolo combinando treinamento aeróbio e treinamento muscular inspiratório em uma população de pacientes hipertensos. Além disso, observamos os efeitos de ambos os protocolos separadamente sobre importantes variáveis determinantes da fisiopatologia da doença.

Desta forma, os principais novos achados deste estudo são: 1) O TMI é eficaz em reduzir a pressão arterial sistólica e diastólica medida pela MAPA, isoladamente e em combinação com o TA. 2) O TMI pode melhorar a capacidade funcional de pacientes hipertensos, com melhora do VO_2MAX , isoladamente e em combinação com o TA. 3) O TMI melhora o controle autonômico cardiovascular a partir da redução da atividade simpática periférica, mensurada diretamente pela ANSM. 4) Pacientes portadores de HAS não possuem comprometimento da força muscular ventilatória, mas ainda assim se beneficiam dos efeitos do TMI. Além disso, demonstramos que o TA melhora a capacidade funcional, o controle autonômico cardiovascular, a partir da redução da atividade nervosa simpática periférica, e a função respiratória, com aumento da força muscular inspiratória em pacientes com diagnóstico de HAS primária.

Os efeitos do TMI sobre componentes fisiopatológicos da hipertensão arterial sistêmica são, ainda, pouco discutidos na literatura. Contudo, os efeitos encontrados sobre a pressão arterial, com redução da PA medida em 24 horas, corroboram com dados prévios publicados por nosso grupo (13). O TA tem seus efeitos reconhecidos e seus benefícios bem estabelecidos na literatura, como adjuvante no tratamento de doenças cardiovasculares e, em especial, da HAS. Contudo, observamos que alguns destes efeitos dependem diretamente do volume e da frequência de treinamento prescrito. Estas

particularidades e os resultados da combinação destas duas modalidades não-farmacológicas de tratamento serão discutidas a seguir.

5. Efeitos sobre a pressão arterial

Observamos neste trabalho a redução da pressão arterial sistólica e diastólica em diferentes períodos, medidos pela MAPA, a partir da prática de TMI com carga linear pressórica. Contudo, no nosso estudo, o TA não foi eficaz em reduzir os níveis pressóricos nos períodos avaliados. Em contrapartida, apresentamos pela primeira vez os efeitos benéficos da combinação das duas formas de treinamento, que se mostrou eficaz no controle da pressão arterial após 12 semanas.

De maneira geral, as reduções apresentadas pelos grupos que realizaram TMI isoladamente ou combinado com TA (TMI+TA) foram de magnitude semelhante.

Estão bem estabelecidas na literatura as recomendações de aumento do nível atividade física e realização de treinamento aeróbio regular, como adjuvantes do tratamento da HAS, seja pela mudança dos hábitos de vida, evitando o sedentarismo, seja para a melhora da capacidade funcional e melhora da qualidade de vida (1, 14). Isto se deve ao fato de ser comprovada a ação benéfica do TA sobre a pressão arterial nesta população. Em nosso trabalho, contudo, não observamos modificações significativas da pressão arterial após 12 semanas de treinamento aeróbio.

Acreditamos que mesmo determinando a carga de acordo com as recomendações internacionais, o TA foi realizado duas vezes por semana. A grande maioria dos estudos trazem efeitos com protocolos de no mínimo três vezes por semana (102) como, por exemplo a recomendação de que 30 minutos de caminhada por dia ou o acréscimo de 3 km diários em atividades de rotina são capazes de reduzir a pressão arterial em pacientes hipertensos (103).

Pescatello et al (2015) discutem de maneira interessante a recomendação de prescrição de treinamento à população de hipertensos. De acordo com os autores, fatores

determinantes do sucesso em relação aos efeitos da prática, especialmente sobre a pressão arterial seriam: frequência, intensidade, duração e o tipo de prática (104). Neste caso, nosso protocolo apresenta intensidade, duração e tipo de prática de acordo com as recomendações internacionais citadas, contudo, a frequência semanal está a baixo do descrito para efeitos sobre a PA. Por outro lado, protocolos de duas semanas de duração apresentam efeitos clínicos interessantes sobre a fisiopatologia e o controle da HAS, ainda que esta redução apresente pequena proporção. Sabe-se que reduções de, em média, 3,84mmHg da pressão sistólica e 2,58mmHg da pressão diastólica estão relacionados com a redução do risco de eventos fatais e não fatais associados aos níveis pressóricos elevados em hipertensos (15). Ainda que o volume de treinamento aeróbio proposto aqui seja inferior ao recomendado, demonstramos redução acima destes níveis em nossos pacientes.

Neste sentido, vale lembrar que a frequência das sessões pode ser um fator determinante da adesão ao tratamento proposto. Os maiores benefícios sobre a redução de pressão arterial se dão em protocolos com frequência de, no mínimo, três vezes por semana. Contudo, a frequência semanal também se coloca como a principal barreira citada por pacientes hipertensos (que não possuem sintomas limitantes para realização de atividades de vida diária) e entre saudáveis sedentários, para a realização de exercícios regularmente (105). Por se tratar de uma população economicamente ativa, optamos por um protocolo que se adaptasse às condições reais para a prática e participação na pesquisa para, inclusive, entendermos se uma prática menos frequente poderia beneficiar, de alguma forma o tratamento e o controle da doença. Nos baseamos, nesse caso, na duração mínima do programa de treinamento recomendado, para efeitos sobre o controle dos níveis pressóricos, na população de hipertensos em faixa etária entre 60 e 69 anos, que deve ser acima de 9 semanas de exercício regular (106).

Além disso, em nossa amostra, selecionamos pacientes com diagnóstico clínico de hipertensão primária controlada e o esquema medicamentoso foi mantido e ajustado, para que se evitassem intercorrências no decorrer do estudo. Alguns estudos quanto aos

efeitos do TA na HAS apresentam protocolos com pacientes pré-hipertensos, cujo tratamento medicamentoso ainda não fora iniciado, ou pacientes com a pressão não controlada (102). Este fato pode ter colaborado para que os efeitos do nosso protocolo não tenham sido atingidos em relação aos níveis pressóricos.

Adicionalmente, as vias responsáveis pela redução e controle da pressão arterial, envolvidas nas duas modalidades de treinamento, parecem ser semelhantes, de maneira que as respostas agudas à sessões de exercícios respiratórios com carga pressórica e exercício aeróbio de moderada intensidade se justapõem.

Da mesma forma que em protocolos de longa duração, os efeitos agudos do treinamento físico sobre a pressão arterial são dependentes do tipo da atividade proposta, da intensidade e dos níveis de PA de repouso (se normotenso ou hipertenso). Durante a prática de atividade aeróbica em intensidade adequada, a pressão arterial sistólica aumenta, enquanto a pressão arterial diastólica é mantida ou aumenta de maneira discreta. Em pacientes hipertensos, essa resposta de aumento da PAS pode ser aumentada em relação a sujeitos normotensos e, este aumento, usualmente é seguido de hipotensão pós exercício. Neste caso, a PAS reduz abruptamente a níveis 10 a 20mmHg inferiores aos observados no repouso pré exercício, e esta redução pode persistir por horas após a prática (102). Observamos resposta semelhante da pressão arterial durante e após uma sessão aguda de exercício respiratório (ER) com carga, em pacientes com HAS. Em trabalho ainda não publicado, nosso grupo demonstrou que uma sessão de ER com carga pressórica de 30% da PIMAX, há aumento da pressão arterial sistólica durante a execução da atividade, monitorada com pletismografia de pulso de, aproximadamente 20mmHg, com manutenção dos níveis de pressão arterial diastólica. Além disso, a PAS apresenta comportamento de queda na primeira hora pós exercício para níveis semelhantes aos descritos na sessão de exercício aeróbio, contudo esses efeitos são de menor duração (107).

Desta forma, acreditamos que os efeitos a longo prazo de ambas as intervenções se devam ao somatório das respostas obtidas sessão a sessão que, com a regularidade

da prática culminaram na redução e melhor controle dos níveis pressóricos, otimizando o tratamento medicamentoso mantido. E a combinação das duas modalidades deve intensificar estas respostas culminando, também na melhora do controle da doença.

6. *Efeitos sobre a capacidade funcional e a função respiratória*

Embora a ausência de trabalhos na hipertensão, uma gama de protocolos de TMI com efeitos benéficos é descrita na IC, com melhora da capacidade funcional (12), melhora da força muscular inspiratória (12, 49, 81), melhora da modulação autonômica cardiovascular e também da atividade nervosa muscular periférica (80). Considerando-se que a IC tem como principal causa a hipertensão arterial sistêmica, acreditamos que estas populações apresentam fatores fisiopatológicos muitos semelhantes, resguardando a gravidade das duas doenças, e considerando sua ligação temporal.

Pacientes portadores de IC apresentam fraqueza muscular ventilatória, com redução significativa de força muscular diafragmática. Este dado está bem descrito na literatura e pode ser relacionado com a grande redução de capacidade funcional apresentada por esta população que apresenta, inclusive, redução da capacidade de execução de atividades de vida diária precocemente (108).

Contudo, na população de hipertensos, esta relação entre doença e redução de força muscular ventilatória não está descrita, tampouco relacionada com a redução da capacidade funcional destes indivíduos. No nosso trabalho, observamos que em estado basal, os pacientes hipertensos apresentam uma redução do consumo máximo de oxigênio, descrito na literatura, embora sem relação com queixas de dispnéia, por exemplo. Além disso, não observamos redução da força da musculatura inspiratória no momento inicial do estudo.

Este dado é importante, uma vez que a relação temporal com a IC, se mostra presente na degradação fisiológica em estados precoces de hipertensão. É possível que o treinamento muscular inspiratório, que aumenta a força dessa musculatura notadamente em outras populações e também na HAS, como demonstrado aqui e em

trabalho prévio (13), possam colaborar para a melhora funcional daqueles pacientes hipertensos que, muito provavelmente, poderão desenvolver IC cronicamente.

Existe relação entre o desenvolvimento da HAS e a modificação de padrão ventilatório em estágios ainda precoces da doença, sem relação com o desenvolvimento de apneia obstrutiva do sono. Em trabalho recente, ainda não publicado (41) nosso grupo observou que existe alteração histológica e morfológica da distribuição de fibras diafragmáticas em ratos SHR ainda com 18 semanas de vida. Além disso Moraes et al (40) demonstraram que existe alteração do padrão de disparos neuronais do centro ventilatório em estágios precoces da hipertensão, em animais espontaneamente hipertensos.

Em humanos também é possível observar alterações do padrão ventilatório basal, com tendência à hiperventilação ainda no período diurno, ou seja, sem associação com o período de sono, em estágios precoces da HAS.

Estes desequilíbrios ilustram a alteração da interação cardiopulmonar existente na HAS. Desta forma, se torna lógica a associação entre a sustentação de elevados níveis pressóricos, o descompasso autonômico de controle cardiovascular e o desenvolvimento de alterações ventilatórias que venham a repercutir, ou que sejam, quem sabe, consequência do desequilíbrio de força da musculatura ventilatória.

O treinamento aeróbio também apresentou efeitos benéficos em relação ao ganho de força muscular inspiratória, contudo, este efeito foi maior nos grupos que realizaram treinamento específico (TMI e TMI+TA). Em outras populações, o treinamento aeróbio também apresenta benefícios no ganho de força diafragmática (109, 110). Mas este comportamento também é descrito como de menor efeito do que o treinamento específico nestas populações por outros grupos (110, 111).

Além da melhora da função muscular ventilatória, observamos melhora do VO_2MAX nas três modalidades de treinamento.

A melhora do VO_2MAX , além a melhora dos níveis pressóricos, está descrita em pacientes hipertensos diante da prática de treinamento aeróbio e do aumento no nível de

atividade física (102). Contudo, a melhora da capacidade funcional em hipertensos após a prática de TMI está sendo descrita pela primeira vez neste trabalho. Bem como o comportamento positivo desta variável diante do treinamento combinado (TMI+TA).

Em pacientes com IC, o TMI é capaz de melhorar a cinética de recuperação de O_2 e o equivalente ventilatório de CO_2 (12, 112). Neste trabalho também observamos a melhora da eficiência ventilatória (VE/VCO_2slope) em pacientes com diagnóstico de hipertensão arterial sistêmica sem comprometimento da função cardíaca, após a participação nos protocolos de TA e TMI+TA.

A combinação das duas modalidades de treinamento (TMI+TA) apresentou, também benefícios no tratamento de pacientes com IC e, além disso, houve melhora adicional da força muscular ventilatória, do VO_{2pico} , da OUES e da eficiência ventilatória, por exemplo (111, 112). No nosso trabalho, observamos melhora semelhante dos dois grupos (TA e TMI+TA). Acreditamos que isto está relacionado ao fato de os pacientes hipertensos não apresentarem alterações importantes da capacidade funcional e da força muscular ventilatória, ao contrario dos pacientes com diagnóstico de IC. Naquele caso, as respostas ao tratamento seriam mais pronunciadas, uma vez que há déficits claros destas funções.

7. Efeitos sobre o controle autonômico cardiovascular

O aumento da atividade nervosa simpática muscular está presente de maneira importante na fisiopatologia das doenças cardiovasculares e, inclusive, na HAS. A microneurografia é um método neurofisiológico de avaliação que permite a mensuração da atividade simpática nervosa, a partir da gravação e quantificação dos disparos nervosos em um período de tempo. Em pacientes hipertensos a ANSM é reconhecidamente maior do que em indivíduos saudáveis ($33,3 \pm 1,7$ vs $23,9 \pm 1,6$ bursts/min, respectivamente) (113) e os participantes deste estudo apresentaram o mesmo comportamento.

A prática de atividade física regular, ou de treinamento aeróbio reduz a atividade simpática e melhora o tônus vagal em pacientes portadores de doença cardiovascular (114). Trabalhos realizados nos últimos anos demonstram que o treinamento aeróbio regular é capaz de reduzir a hiperatividade simpática nestes pacientes, levando a atividade nervosa simpática para valores próximos da normalidade, além da melhora do controle barorreflexo da ANSM (57). Neste caso, estão descritos protocolos de quatro a seis meses de duração, com prescrição de exercícios a serem realizados três vezes por semana.

Além disso, o treinamento aeróbio melhora a modulação autonômica cardiovascular e a sensibilidade barorreflexa em protocolos experimentais, com animais hipertensos, diabéticos ou síndrome metabólica, colaborando para a normalização do balanço simpático/parassimpático e os níveis de pressão arterial a curto e longo prazo (115, 116).

Nosso trabalho demonstrou efeitos benéficos do treinamento aeróbio sobre a atividade nervosa simpática muscular após 12 semanas, com sessões de 40 min a uma hora, realizadas duas vezes por semana, ou seja, com frequência abaixo do descrito anteriormente na literatura. Ainda assim, a redução encontrada está de acordo com a descrita por outros autores e podemos considerar a normalização da ANSM nos participantes deste grupo.

Da mesma forma, o TMI está relacionado com a melhora da modulação simpática cardíaca e do balanço simpato-vagal em hipertensos (13) e redução da atividade simpática muscular periférica em outras populações de doença cardiovascular, como na IC (80). Em pacientes portadores de HAS, não há até o presente momento descrição dos efeitos do TMI sobre a ANSM. Este é um dos importantes achados deste estudo. Observamos, pela primeira vez, que após 12 semanas de intervenção (TMI) há redução significativa da atividade simpática periférica. Adicionalmente, a prática combinada das duas formas de intervenção (TMI+TA) apresenta efeito importante na redução da ANSM,

na amostra estudada, e esta redução foi maior do que a encontrada após o TA isoladamente.

Ambas as modalidades de treinamento agem, desta forma, com efeitos benéficos muito semelhantes no controle de um dos principais mecanismos de desenvolvimento da HAS.

Em relação à modulação autonômica cardiovascular, observamos melhora dos parâmetros referentes a modulação simpática e do balanço simpato-vagal nos três grupos intervenção e, de maneira significativa no grupo TMI. Estes dados se relacionam com a melhora da atividade simpática periférica e com a redução da pressão arterial encontrada nos grupos TMI e TMI+TA, apresentadas anteriormente.

A avaliação da modulação autonômica cardiovascular, realizada através da análise da variabilidade da frequência cardíaca, é um método não-invasivo reproduzível baseado no balanço dos sistemas de controle simpático e parassimpático sobre a frequência do nodo sinoatrial. Os componentes e índices da variabilidade da frequência cardíaca estão normalmente alterados e reduzidos em pacientes com doenças cardiovasculares e respondem de maneira bastante heterogênea à modalidades não farmacológicas de tratamento (113).

A prática de exercícios respiratórios com modificação do ritmo e aplicação de frequências respiratórias lentas (6 – 8 rpm) demonstra benefícios sobre a modulação autonômica cardiovascular, a sensibilidade barorreflexa e, conseqüentemente reduz os níveis de pressão arterial aguda e cronicamente em pacientes com diagnóstico de HAS primária (9). Os mecanismos envolvidos nestes efeitos estão, provavelmente, ligados à ativação do quimiorreflexo e à atividade dos barorreceptores cardiopulmonares, uma vez que a redução da frequência respiratória implica na necessidade de aumento do volume corrente. Este aumento está diretamente relacionado a alteração das trocas gasosas, especialmente no que diz respeito ao aumento do volume de CO₂ expirado, com conseqüente redução dos níveis sanguíneos deste gás. Além disso, em pacientes com insuficiência cardíaca, por exemplo, o aumento do volume corrente em padrões

ventilatórios lentos (6 rpm) leva ao aumento da saturação de O₂, melhorando, ainda, a relação ventilação/perfusão destes pacientes e reduzindo a sensação de dispneia, reduzindo a ativação quimiorreflexa (38, 117).

O treinamento da musculatura ventilatória com carga pressórica, por outro lado, age por mecanismos diferentes, já que não controla a frequência respiratória, mas impõem modificação de pressão intratorácica na fase inspiratória do ciclo, de forma que age sobre a distribuição hemodinâmica e sobre os componentes mecânicos da interação cardiopulmonar. Assim, age sobre os componentes de controle autonômico cardíacos, reduzindo a modulação simpática e melhorando a modulação vagal e, também, reduzindo a pressão arterial nesta população (13).

No presente trabalho, observamos redução da modulação simpática e melhora do balanço simpátovagal cardíacos no grupo que realizou TMI isoladamente, mas não no TA ou no protocolo de treinamento combinado.

Em geral, o treinamento aeróbio demonstra benefícios sobre os componentes de modulação autonômica cardiovascular, a partir da avaliação da VFC, em protocolos agudos e de longo prazo. Contudo, em pacientes portadores de doenças cardiovasculares estes resultados parecem divergentes em alguns relatos. Em estudos experimentais as evidências sobre os efeitos do TA sobre o controle autonômico cardiovascular na hipertensão são descritas há muitos anos. Mesmo diante de protocolos de baixa intensidade de treinamento, é possível observar redução da modulação simpática e melhora da modulação vagal cardíacas após poucas semanas de treinamento aeróbio, em amostras de animais espontaneamente hipertensos (SHR) (118). Em pacientes com doença coronariana, por exemplo, a variabilidade da frequência cardíaca permanece inalterada após programas de reabilitação cardíaca, com protocolos de exercícios aeróbios. Duru et al (2000) descreveram a inalteração da VFC depois de 8 semanas de treinamento aeróbio de carga moderada (70%FCmax) em pacientes com doença coronariana (119). La Rovere et al (1992), por outro lado, analisaram alguns índices da VFC em 22 pacientes com avaliação de *Tilt-test*. Após quatro semanas de

treinamento os autores observaram que os índices referentes a VFC, no domínio da frequência, de repouso, permaneceram inalterados (120). Contudo, durante o *Tilt-test* os pacientes treinados apresentavam aumento da modulação simpática e redução da modulação vagal cardíacas quando comparados aos controles não treinados (113).

No nosso trabalho, realizamos apenas a avaliação dos índices da VFC de repouso antes e após os protocolos, sendo assim, não foi possível a avaliação do comportamento de controle destes componentes diante manobras como o que ocorre no *stress* ortostático. Neste caso, os barorreceptores são estimulados a aumentar a descarga simpática vasconstritora e a reduzir a resposta vagal, para avaliar os efeitos do treinamento no controle direto frente a alterações de pressão arterial (113). Levando em conta que os pacientes selecionados para nosso estudo apresentavam pressão arterial controlada, e estável, e estavam medicados adequadamente, podemos entender que manobras que desafiem os sistemas de controle cardiovascular sejam, talvez, mais adequadas do que a avaliação apenas em estado de repouso, para entender os efeitos de manejos não-farmacológicos a longo prazo, sendo esta uma das limitações do nosso estudo.

Além disso, não observamos resultados satisfatórios em relação a sensibilidade barorreflexa em nenhum dos protocolos propostos. Este fato é exposto em desacordo com a literatura, que descreve melhora da sensibilidade barorreflexa especialmente após protocolos de treinamento aeróbio (57, 118) e também com a prática de padrões ventilatórios lentos (9, 37) em hipertensos.

Apesar de não existirem descrições quanto aos efeitos do TMI sobre a sensibilidade barorreceptora na hipertensão, inicialmente acreditamos que nossos efeitos se mostrariam benéficos sobre essa variável. Contudo, algumas observações podem ser feitas em relação aos resultados apresentados: primeiramente, o protocolo escolhido de TA apresenta frequência semanal reduzida em relação àqueles trabalhos cujos efeitos no barreflexo foram relatados e, em relação ao fato, já discutido aqui, quanto às vias de ação da prática de padrões ventilatórios lentos e a prática de treinamento de força

muscular ventilatória, que caracterizarem de maneiras diferentes sobre aspectos hemodinâmicos, de controle nervoso cardiorrespiratório e, também sobre alguns fisiopatológicos da doença.

Ainda assim, nossos dados demonstram um comportamento dos índices avaliados dentro do esperado, apesar da ausência de significância diante da análise estatística. Acreditamos que nosso resultado pode estar relacionado, também, ao número de participantes em cada grupo de estudo.

8. Efeitos sobre a função endotelial

O impacto do treinamento físico na função vascular vem sendo amplamente estudado em populações saudáveis e com comprometimento cardiovascular (121). Os mecanismos pelos quais os efeitos do treinamento são achados benéficos para a saúde vascular podem estar relacionados justamente à melhora da função endotelial. Resumidamente, o endotélio vascular responde a liberação de óxido nítrico (NO) com o relaxamento da musculatura lisa e vasodilatação. Um dos principais fatores desencadeadores da liberação de NO é, justamente o aumento do fluxo sanguíneo ou, especificamente a força friccional exercida por ele nas paredes vasculares (*shear-stress*) (122). O exercício físico atua, então, favorecendo este aumento de fluxo sanguíneo levando à adaptação da função vascular e ao remodelamento positivo que resulta na melhora da função endotelial (123).

Desta forma, o treinamento aeróbio é capaz de melhorar a função endotelial em diversas populações e, inclusive em indivíduos saudáveis. Em protocolos de treinamento a longo prazo, estes efeitos são reconhecidos e mensurados em sua maioria através de marcadores sanguíneos de *shear-stress*, ou *stress* oxidativo.

Este é o caso da melhora observada após um protocolo de exercícios aeróbios em jovens obesos sedentários, onde a melhora da função endotelial foi observada pela redução dos níveis de H₂O₂ no endotélio microvascular, além da atenuação da expressão

de dois importantes componentes de membrana associados a NADP oxidase (p22phox and p67phox) no músculo esquelético (124).

Além disso, o treinamento aeróbio com protocolos de diferentes intensidades é capaz de prevenir e restaurar a disfunção endotelial associada ao envelhecimento através da restauração da disponibilidade de NO, redução do *stress* oxidativo e redução do processo apoptótico endotelial. Também, efeitos como a redução de processos inflamatórios vasculares vinculados à formação de placas ateroscleróticas estão entre os efeitos do treinamento na função endotelial (125). Adicionalmente, protocolos de corrida de longa distância melhoram a função vascular através de efeitos favoráveis sobre a degradação de lipídeos, sensibilidade a insulina e redução da pressão arterial, além de melhorar a distensibilidade vascular (126).

Contudo, a maioria dos achados em relação aos benefícios de protocolos de treinamento aeróbio são resultados de análises de marcadores de função presentes no sangue (marcadores de stress oxidativo e inflamatórios). Em animais hipertensos, o TA é capaz de reduzir a peroxidação de lipídeos e a oxidação de proteínas, além de promover aumento de enzimas antioxidantes (115), por exemplo. Em contrapartida, a avaliação da função endotelial feita em pacientes com síndrome metabólica, com FMD, demonstra que as modificações de hábitos de vida diária, como o aumento da atividade física, por exemplo, não alteram a função endotelial mesmo após 24 semanas de seguimento, mesmo com a melhora de outros componentes como a redução da circunferência abdominal e da pressão arterial (127).

Neste trabalho utilizamos a dilatação mediada por fluxo (FMD) para mensurar as respostas endotélio-dependentes e independentes após os protocolos de intervenção.

A avaliação realizada através do FMD reflete a modificação do diâmetro arterial, mensurado através de imagem de ultrassom, em resposta ao aumento abrupto de fluxo sanguíneo, levando à hiperemia reativa e à liberação de NO. Esta metodologia é amplamente empregada para avaliação de protocolos agudos de exercício, por exemplo.

Nossos resultados não apresentaram respostas nítidas da função endotelial para nenhuma das intervenções propostas. O grupo que realizou treinamento aeróbio apresentou, contudo, alteração da resposta independente do endotélio, relacionada a função da musculatura lisa vascular. Apesar de este dado não ter se reproduzido nos outros dois grupos de intervenção, existem evidências de que em pacientes com doença cardiovascular, como na IC, a atividade simpática se relaciona com a função muscular lisa vascular. Isto é, a redução da ANSM pode influenciar diretamente a vasodilatação periférica em decorrência de alterações da função da camada muscular lisa que atua em associação ao endotélio vascular (128). Desta forma, o resultado encontrado pode estar relacionado com a redução da ANSM após 12 semanas de protocolo.

9. *Efeitos sobre a qualidade de vida*

A melhora da qualidade de vida é mensurada a partir da avaliação de diversos fatores por meio de questionários específicos. Trata-se de uma avaliação subjetiva e dependente da percepção do sujeito em relação as suas propriedades individuais e capacidade de exposição desta percepção. Por mais específicos que sejam os instrumentos de avaliação, esta análise está sujeita a fatores de difícil controle.

No nosso estudo, não observamos alterações significativas dos aspectos analisados em relação à qualidade de vida dos participantes. Observamos, contudo, que já no momento pré-intervenção, os scores obtidos estavam fora de qualquer padrão de anormalidade e acreditamos que isto esteja relacionado ao fato de que pacientes com HAS primária e controlada, sem comorbidades, não apresentam grandes alterações dos seus hábitos de vida diária. Por isso, não existem fatores que interfiram de maneira importante em sua qualidade de vida.

Contudo, observamos que alguns aspectos relacionados à participação dos voluntários podem ser relacionados com nossa abordagem:

- Atenção a saúde: assistência médica com qualidade e adequação do tratamento medicamentoso;

- Disponibilidade de atendimento e adequação dos horários, respeitando a rotina e a realidade individual de cada participante;

- Convívio social: a participação em grupos de treinamento e cuidado a saúde possibilita o aumento do convívio social e a troca de experiências;

- Acesso a informação: possibilidade de sanar dúvidas básicas em relação ao cuidado com a saúde e ter acesso à informações sobre a doença, tratamento e prevenção de complicações;

- Prática de exercício supervisionado: acesso a prática de atividade física com qualidade de atendimento e dinâmica respeitando a realidade social individual. Este fato se refere especialmente ao fato de que muitos voluntários, representantes da grande parte da população com diagnóstico de doenças crônicas no Brasil, tiveram pela primeira vez a oportunidade de realizar atividade física regular e relatam que este fato modificou a forma como entendiam a necessidade da prática, Alguns dos participantes, em especial aqueles que fizeram parte dos grupos TA e TMI+TA, demonstraram interesse na continuidade da prática regular, procurando grupos em locais próximos a sua residência, por exemplo.

A avaliação da qualidade de vida, com suas limitações através dos instrumentos disponíveis, é de extrema importância e, por este motivo, decidimos fazer sua explanação ao final, concluindo a sessão de resultados,

Acreditamos que estas medidas devem ser o alvo principal dos estudos clínicos, principalmente, pois os achados referentes a variáveis específicas da fisiopatologia de qualquer doença e a busca por melhorias no tratamento devem visar à melhora da sobrevivência da população com qualidade.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

No presente trabalho buscamos abordar a importância do desenvolvimento de novas práticas de manejo não farmacológico no tratamento da hipertensão arterial sistêmica, compreendendo a importância da prevenção de complicações da doença a partir do melhor controle dos níveis pressóricos nesta população,

Além disso, nossa proposta contempla a observação dos efeitos de diferentes formas de treinamento, neste caso representados pelo treinamento aeróbio, inspiratório e combinado, sobre fatores importantes da fisiopatologia da doença. Com isso, pretendemos demonstrar que o manejo não-farmacológico pode, além de atuar no melhor controle da pressão arterial, ser útil, também, na melhora do quadro patológico geral da doença. A partir daí, podemos relacionar esta forma de manejo com a possível redução da lesão de órgãos alvo ou, no mínimo, reduzir as complicações em vigência da instalação de comorbidades que fazem parte da cronicidade e do curso temporal da HAS.

Nossa proposta se baseia em achados presentes na literatura sobre os efeitos do treinamento aeróbio e inspiratório de intensidade moderada e, também, na falta de evidências científicas quanto a magnitude destes efeitos quando comparados e, ainda, sobre as respostas frente a combinação das duas práticas, já estudadas em populações de doença cardiovascular, como na IC, mas não na hipertensão.

Diante da explanação metodológica deste estudo, e dos resultados apresentados anteriormente, torna-se necessário expor que nossa intenção se guarda na execução de um estudo de não superioridade, ou seja, levando em conta os efeitos já comprovados das duas práticas (TMI e TA) isoladamente na população de hipertensos; procuramos entender se estes efeitos podem ser, de alguma forma equiparados, buscando o desenvolvimento de novas possibilidades terapêuticas para essa população. E, ainda, se a combinação destas duas modalidades, objetivo principal do nosso estudo, pode ser

considerada uma modalidade terapêutica eficaz e segura para o controle da pressão arterial e do curso temporal da hipertensão arterial.

Entendemos que a realização de treinamento aeróbio regular é de extrema importância e deve ser indicada como adjuvante no tratamento e na prevenção desta e de outras doenças crônicas e que já existem evidências consistentes para essa indicação. Além disso, sabemos que as duas formas de intervenção possuem envolvimento de grupos musculares e seguimentos corporais muito distintos, além de volumes de treinamento que não podem ser totalmente iguados, para a comparação de seus efeitos ou, inclusive para apontar a superioridade de um sobre o outro.

Contudo, observamos que, por vezes, a prática de TA não é possível ou acessível para grande parte da população brasileira, especialmente quanto a frequência de treinamento descrita como ideal. Por isso, a compreensão de novos mecanismos de tratamento que possibilitem efeitos semelhantes, com baixo custo e fácil execução podem ser uma alternativa à manutenção da saúde de diversas populações, em especial de pacientes com doença cardiovascular, especialmente quando se mostram eficazes como adjuvante do TA, como no caso do apresentado em relação ao TMI.

Reconhecemos que algumas limitações do nosso estudo devem ser consideradas, especialmente no que diz respeito ao número total de participantes e ao protocolo de TA escolhido. Primeiramente, apesar de termos um número de voluntários pequeno, obedecemos o calculado no início do estudo, de acordo com o que descrevemos na sessão de métodos. Observamos, ainda, que alguns estudos referenciados apresentam número de participantes muito próximo do apresentado aqui. Contudo, acreditamos que nossos resultados poderiam ser mais robustos com um *n* acima do que consideramos ideal inicialmente.

Adicionalmente, acreditamos que os resultados referentes ao protocolo de TA podem ter sido reduzidos em decorrência do volume de treinamento, uma vez que optamos pela realização de um protocolo de volume menor do que o recomendado para o tratamento da HAS. Apesar disso, alguns estudos anteriormente citados também

demonstraram resultados com protocolos de volume semelhante ao adotado neste trabalho.

Além disso, a população estudada, composta por pacientes hipertensos em faixa etária ativa e com a doença estudada não apresenta grandes modificações em sua qualidade de vida e capacidade funcional basal. Este fato, associado a boa adesão apresentada ao tratamento medicamentoso, pode estar relacionado ao menor efeito dos tratamentos propostos sobre algumas variáveis estudadas.

Finalmente, acreditamos que os resultados obtidos com a realização deste estudo apontam para uma nova perspectiva no tratamento da hipertensão arterial, descrita pela primeira vez na presente ocasião. Desta forma, consideramos que o treinamento muscular inspiratório pode ser uma alternativa segura e eficaz e pode ser prescrita para a população de pacientes hipertensos, ainda que sem comprometimento da força muscular respiratória. Além disso, a combinação do TMI com o TA pode ser indicada de maneira segura e produz efeitos benéficos para o tratamento e controle da HAS nesta população.

REFERÊNCIAS

1. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jr., et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA*. 2003;289(19):2560-72.
2. Brook RD, Julius S. Autonomic imbalance, hypertension, and cardiovascular risk. *Am J Hypertens*. 2000;13(6 Pt 2):112S-22S.
3. Mancia G. Bjorn Folkow Award Lecture. The sympathetic nervous system in hypertension. *J Hypertens*. 1997;15(12 Pt 2):1553-65.
4. Pagani M, Somers V, Furlan R, Dell'Orto S, Conway J, Baselli G, et al. Changes in autonomic regulation induced by physical training in mild hypertension. *Hypertension*. 1988;12(6):600-10.
5. Meyer FJ, Borst MM, Zugck C, Kirschke A, Schellberg D, Kubler W, et al. Respiratory muscle dysfunction in congestive heart failure: clinical correlation and prognostic significance. *Circulation*. 2001;103(17):2153-8.
6. Fleg JL. Improving exercise tolerance in chronic heart failure: a tale of inspiration? *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(17):1672-4.
7. Pinsky MR. Cardiovascular issues in respiratory care. *Chest*. 2005;128(5 Suppl 2):592S-7S.
8. Logtenberg SJ, Kleefstra N, Houweling ST, Groenier KH, Bilo HJ. Effect of device-guided breathing exercises on blood pressure in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *J Hypertens*. 2007;25(1):241-6.
9. Mourya M, Mahajan AS, Singh NP, Jain AK. Effect of slow- and fast-breathing exercises on autonomic functions in patients with essential hypertension. *J Altern Complement Med*. 2009;15(7):711-7.
10. Winkelmann ER, Chiappa GR, Lima COC, Vecili PRN, Stein R, Ribeiro JP. Addition of inspiratory muscle training to aerobic training improves cardiorespiratory responses to exercise in patients with heart failure and inspiratory muscle weakness. *The American Heart Journal*. 2009;158(5):1-7.
11. Meles E, Giannattasio C, Failla M, Gentile G, Capra A, Mancia G. Nonpharmacologic treatment of hypertension by respiratory exercise in the home setting. *Am J Hypertens*. 2004;17(4):370-4.
12. Dall'Ago P, Chiappa GR, Guths H, Stein R, Ribeiro JP. Inspiratory muscle training in patients with heart failure and inspiratory muscle weakness: a randomized trial. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(4):757-63.
13. Ferreira JB, Plentz RD, Stein C, Casali KR, Arena R, Lago PD. Inspiratory muscle training reduces blood pressure and sympathetic activity in hypertensive patients: A randomized controlled trial. *Int J Cardiol*. 2011.
14. Hipertensão SBd. 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial. *Arq Bras Cardiol* 107(3Supl.3):1-83; 2016. p. 1-83.

15. Sociedade Brasileira de Hipertensão. IV Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. Revista Hipertensão; 2010.
16. Cardio-Sis Study Group. Randomized study of traditional versus aggressive systolic blood pressure control (Cardio-Sis): rationale, design and characteristics of the study population. *J Hum Hypertens*. 2008;22(4):243-51.
17. Cesarino C, Cipullo J, Martin J, Ciorlia L, Godoy M, Cordeiro J, et al. Prevalência e fatores sociodemográficos em hipertensos de São José do Rio Preto. *Arq Bras Card*. 2008;91(1):31-5.
18. Rosário TM, Scala LCNS, França GVA, Pereira MRG, Jardim PCBV. Prevalência, controle e tratamento da hipertensão arterial sistêmica em Nobres, MT. . *Arq Bras Card*. 2009;93(6):672-8.
19. Lim SS, Vos T, Flaxman AD, Danaei G, Shibuya K, Adair-Rohani H, et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380(9859):2224-60.
20. Hirooka Y. Oxidative stress in the cardiovascular center has a pivotal role in the sympathetic activation in hypertension. *Hypertension Research*. 2011;34(4):407-12.
21. Grassi G, Seravalle G, Dell'oro R, Mancia G. Sympathetic mechanisms, organ damage, and antihypertensive treatment. *Curr Hypertens Rep*. 2011;13(4):303-8.
22. Gutmann FD, Tagawa H, Haber E, Barger AC. Renal arterial pressure, renin secretion, and blood pressure control in trained dogs. *Am J Physiol*. 1973;224(1):66-72.
23. Akselrod S, Gordon D, Ubel FA, Shannon DC, Berger AC, Cohen RJ. Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. *Science*. 1981;213(4504):220-2.
24. European Society of Cardiology. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Eur Heart J*. 1996/03/01 ed1996. p. 354-81.
25. Malliani A, Pagani M, Lombardi F, Furlan R, Guzzetti S, Cerutti S. Spectral analysis to assess increased sympathetic tone in arterial hypertension. *Hypertension*. 1991;17(4 Suppl):III36-42.
26. De Champlain J, Nadeau RA, Lavallee M, Denis G. Autonomic dysfunctions in human hypertension. *Hypertension*. 1981;3(6 Pt 2):II-124-8.
27. Novak V, Novak P, de Champlain J, Nadeau R. Altered cardiorespiratory transfer in hypertension. *Hypertension*. 1994;23(1):104-13.
28. Radaelli A, Bernardi L, Valle F, Leuzzi S, Salvucci F, Pedrotti L, et al. Cardiovascular autonomic modulation in essential hypertension. Effect of tilting. *Hypertension*. 1994;24(5):556-63.
29. Bernardi L, Gabuttia A, Portaa C, Spicuzzab L. Slow breathing reduces chemore⁻ex response to hypoxia and hypercapnia, and increases baroreflex sensitivity. *J Hypertens*. 2001;19:2221-9.

30. Shields RW. Heart rate variability with deep breathing as a clinical test of cardiovascular function. *Cleveland clinic journal of medicine*. 2009;76(Supp 2).
31. Pitzalis MV, Mastropasqua F, Massari F, Passantino A, Colombo R, Mannarini A, et al. Effect of respiratory rate on the relationships between RR interval and systolic blood pressure fluctuations: a frequency-dependent phenomenon. *Cardiovasc Res*. 1998;38(2):332-9.
32. McMullan S, Pilowsky PM. The effects of baroreceptor stimulation on central respiratory drive: a review. *Respiratory physiology & neurobiology*. 2010;174(1-2):37-42.
33. Cooper VL, Pearson SB, Bowker CM, Elliott MW, Hainsworth R. Interaction of chemoreceptor and baroreceptor reflexes by hypoxia and hypercapnia - a mechanism for promoting hypertension in obstructive sleep apnoea. *J Physiol*. 2005;568(Pt 2):677-87.
34. Halliwill JR, Morgan BJ, Charkoudian N. Peripheral chemoreflex and baroreflex interactions in cardiovascular regulation in humans. *J Physiol*. 2003;552(Pt 1):295-302.
35. Angelone A, Coulter NA, Jr. Respiratory Sinus Arrhythmia: A Frequency Dependent Phenomenon. *J Appl Physiol*. 1964;19:479-82.
36. Somers VK, Mark AL, Abboud FM. Potentiation of sympathetic nerve responses to hypoxia in borderline hypertensive subjects. *Hypertension*. 1988;11(6 Pt 2):608-12.
37. Joseph CN, Porta C, Casucci G, Casiraghi N, Maffei M, Rossi M, et al. Slow breathing improves arterial baroreflex sensitivity and decreases blood pressure in essential hypertension. *Hypertension*. 2005;46(4):714-8.
38. Bernardi L, Porta C, Spicuzza L, Bellwon J, Spadacini G, Frey AW, et al. Slow breathing increases arterial baroreflex sensitivity in patients with chronic heart failure. *Circulation*. 2002;105(2):143-5.
39. Binggeli C, Sudano I, Corti R, Spieker L, Jenni R, Luscher TF, et al. Spontaneous periodic breathing is associated with sympathetic hyperreactivity and baroreceptor dysfunction in hypertension. *J Hypertens*. 2010;28(5):985-92.
40. Moraes DJ, Machado BH, Paton JF. Specific respiratory neuron types have increased excitability that drive presympathetic neurones in neurogenic hypertension. *Hypertension*. 2014;63(6):1309-18.
41. Souza PRM. Influência da desnervação seletiva dos barorreceptores e quimiorreceptores nas variáveis hemodinâmicas e morfofuncionais dos tecidos cardíaco e músculo-esquelético em ratos espontaneamente hipertensos. Unpublished Universidade de São Paulo; 2014.
42. (WHO) WHO. Global status report on noncommunicable diseases 2014. 2014.
43. Diaz KM, Shimbo D. Physical activity and the prevention of hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2013;15(6):659-68.
44. Johnson BT, MacDonald HV, Bruneau ML, Jr., Goldsby TU, Brown JC, Huedo-Medina TB, et al. Methodological quality of meta-analyses on the blood pressure response to exercise: a review. *J Hypertens*. 2014;32(4):706-23.
45. Whelton SP, Chin A, Xin X, He J. Effect of aerobic exercise on blood pressure: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med*. 2002;136(7):493-503.

46. Meneses AL, Forjaz CL, de Lima PF, Batista RM, Monteiro MD, Ritti-Dias RM. Influence of Endurance and Resistance Exercise Order on the Post-Exercise Hemodynamic Responses in Hypertensive Women. *Journal of strength and conditioning research / National Strength & Conditioning Association*. 2014.
47. Wielenga RP, Huisveld IA, Bol E, Dunselman PH, Erdman RA, Baselier MR, et al. Safety and effects of physical training in chronic heart failure. Results of the Chronic Heart Failure and Graded Exercise study (CHANGE). *Eur Heart J*. 1999;20(12):872-9.
48. Hambrecht R, Fiehn E, Weigl C, Gielen S, Hamann C, Kaiser R, et al. Regular physical exercise corrects endothelial dysfunction and improves exercise capacity in patients with chronic heart failure. *Circulation*. 1998;98(24):2709-15.
49. Chiappa GR, Roseguini BT, Vieira PJ, Alves CN, Tavares A, Winkelmann ER, et al. Inspiratory muscle training improves blood flow to resting and exercising limbs in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(17):1663-71.
50. Hambrecht R, Gielen S, Linke A, Fiehn E, Yu J, Walther C, et al. Effects of exercise training on left ventricular function and peripheral resistance in patients with chronic heart failure: A randomized trial. *JAMA*. 2000;283(23):3095-101.
51. Laoutaris ID, Dritsas A, Brown MD, Manginas A, Kallistratos MS, Degiannis D, et al. Immune response to inspiratory muscle training in patients with chronic heart failure. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2007;14(5):679-85.
52. Adamopoulos S, Parissis J, Karatzas D, Kroupis C, Georgiadis M, Karavolias G, et al. Physical training modulates proinflammatory cytokines and the soluble Fas/soluble Fas ligand system in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39(4):653-63.
53. Adamopoulos S, Parissis J, Kroupis C, Georgiadis M, Karatzas D, Karavolias G, et al. Physical training reduces peripheral markers of inflammation in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2001;22(9):791-7.
54. Larsen AI, Aukrust P, Aarsland T, Dickstein K. Effect of aerobic exercise training on plasma levels of tumor necrosis factor alpha in patients with heart failure. *Am J Cardiol*. 2001;88(7):805-8.
55. Montero D, Roche E, Martinez-Rodriguez A. The impact of aerobic exercise training on arterial stiffness in pre- and hypertensive subjects: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2014;173(3):361-8.
56. Carlson DJ, Dieberg G, Hess NC, Millar PJ, Smart NA. Isometric exercise training for blood pressure management: a systematic review and meta-analysis. *Mayo Clinic proceedings*. 2014;89(3):327-34.
57. Laterza MC, de Matos LD, Trombetta IC, Braga AM, Roveda F, Alves MJ, et al. Exercise training restores baroreflex sensitivity in never-treated hypertensive patients. *Hypertension*. 2007;49(6):1298-306.
58. Brum PC, Da Silva GJ, Moreira ED, Ida F, Negrao CE, Krieger EM. Exercise training increases baroreceptor gain sensitivity in normal and hypertensive rats. *Hypertension*. 2000;36(6):1018-22.

59. Rodrigues B, Lira FS, Consolim-Colombo FM, Rocha JA, Caperuto EC, De Angelis K, et al. Role of exercise training on autonomic changes and inflammatory profile induced by myocardial infarction. *Mediators of inflammation*. 2014;2014:702473.
60. Brandao MU, Wajngarten M, Rondon E, Giorgi MC, Hironaka F, Negro CE. Left ventricular function during dynamic exercise in untrained and moderately trained subjects. *J Appl Physiol* (1985). 1993;75(5):1989-95.
61. D'Andrea A, Caso P, Severino S, Galderisi M, Sarubbi B, Limongelli G, et al. Effects of different training protocols on left ventricular myocardial function in competitive athletes: a Doppler tissue imaging study. *Italian heart journal : official journal of the Italian Federation of Cardiology*. 2002;3(1):34-40.
62. Dart AM, Meredith IT, Jennings GL. Effects of 4 weeks endurance training on cardiac left ventricular structure and function. *Clinical and experimental pharmacology & physiology*. 1992;19(11):777-83.
63. Martinez A, Lisboa C, Jalil J, Munoz V, Diaz O, Casanegra P, et al. [Selective training of respiratory muscles in patients with chronic heart failure]. *Rev Med Chil*. 2001;129(2):133-9.
64. Laoutaris I, Dritsas A, Brown MD, Manginas A, Alivizatos PA, Cokkinos DV. Inspiratory muscle training using an incremental endurance test alleviates dyspnea and improves functional status in patients with chronic heart failure. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2004;11(6):489-96.
65. Mancini DM, Henson D, La Manca J, Donchez L, Levine S. Benefit of selective respiratory muscle training on exercise capacity in patients with chronic congestive heart failure. *Circulation*. 1995;91(2):320-9.
66. Laoutaris ID, Dritsas A, Adamopoulos S, Brown MD, Cokkinos DV. Effects of inspiratory muscle training in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(23):1888-9; author reply 9.
67. Laoutaris ID, Dritsas A, Brown MD, Manginas A, Kallistratos MS, Sfirakis P, et al. Inspiratory muscle training in a patient with left ventricular assist device. *Hellenic J Cardiol*. 2006;47(4):238-41.
68. Johnson PH, Cowley AJ, Kinnear WJ. A randomized controlled trial of inspiratory muscle training in stable chronic heart failure. *Eur Heart J*. 1998;19(8):1249-53.
69. Laghi F, Tobin MJ. Disorders of the respiratory muscles. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2003;168(1):10-48.
70. McConnell AK, Romer LM. Dyspnoea in health and obstructive pulmonary disease : the role of respiratory muscle function and training. *Sports Med*. 2004;34(2):117-32.
71. Weiner P, Weiner M. Inspiratory muscle training may increase peak inspiratory flow in chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration*. 2006;73(2):151-6.
72. Beckerman M, Magadle R, Weiner M, Weiner P. The effects of 1 year of specific inspiratory muscle training in patients with COPD. *Chest*. 2005;128(5):3177-82.
73. Padula CA, Yeaw E. Inspiratory muscle training: integrative review of use in conditions other than COPD. *Res Theory Nurs Pract*. 2007;21(2):98-118.

74. Larson JL, Covey MK, Corbridge S. Inspiratory muscle strength in chronic obstructive pulmonary disease. *AACN Clin Issues*. 2002;13(2):320-32.
75. Weiner P, Azgad Y, Ganam R, Weiner M. Inspiratory muscle training in patients with bronchial asthma. *Chest*. 1992;102(5):1357-61.
76. Weiner P, Berar-Yanay N, Davidovich A, Magadle R, Weiner M. Specific inspiratory muscle training in patients with mild asthma with high consumption of inhaled beta(2)-agonists. *Chest*. 2000;117(3):722-7.
77. Weiner P, Magadle R, Massarwa F, Beckerman M, Berar-Yanay N. Influence of gender and inspiratory muscle training on the perception of dyspnea in patients with asthma. *Chest*. 2002;122(1):197-201.
78. de Jong W, van Aalderen WM, Kraan J, Koeter GH, van der Schans CP. Inspiratory muscle training in patients with cystic fibrosis. *Respir Med*. 2001;95(1):31-6.
79. Gething AD, Williams M, Davies B. Inspiratory resistive loading improves cycling capacity: a placebo controlled trial. *Br J Sports Med*. 2004;38(6):730-6.
80. Mello PR, Guerra GM, Borile S, Rondon MU, Alves MJ, Negrao CE, et al. Inspiratory muscle training reduces sympathetic nervous activity and improves inspiratory muscle weakness and quality of life in patients with chronic heart failure: a clinical trial. *Journal of cardiopulmonary rehabilitation and prevention*. 2012;32(5):255-61.
81. Plentz RD, Sbruzzi G, Ribeiro RA, Ferreira JB, Dal Lago P. Inspiratory muscle training in patients with heart failure: meta-analysis of randomized trials. *Arquivos brasileiros de cardiologia*. 2012;99(2):762-71.
82. Padula CA, Yeaw E, Mistry S. A home-based nurse-coached inspiratory muscle training intervention in heart failure. *Appl Nurs Res*. 2009;22(1):18-25.
83. Weiner P, Waizman J, Magadle R, Berar-Yanay N, Pelled B. The effect of specific inspiratory muscle training on the sensation of dyspnea and exercise tolerance in patients with congestive heart failure. *Clin Cardiol*. 1999;22(11):727-32.
84. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Jr JLI, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: The JNC 7 Report. *JAMA*. 2003;289(19*):2459 - 602.
85. Oliveira DS, Shinjo SK, Silva MG, de Sa-Pinto AL, Lima FR, Roschel H, et al. Exercise in takayasu arteritis: Effects on inflammatory and angiogenic factors and disease-related symptoms. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016.
86. Perandini LA, Sales-de-Oliveira D, Mello SB, Camara NO, Benatti FB, Lima FR, et al. Exercise training can attenuate the inflammatory milieu in women with systemic lupus erythematosus. *J Appl Physiol* 2014;117(6):639-47.
87. Association for the advancement of Medical Instrumentation. American National Standard for Electronic or Automated Sphygmomanometers. 1987;ANSI/AAMI SP10.
88. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J*. 2005;26(2):319-38.

89. Oneda B, Ortega KC, Gusmao JL, Araujo TG, Mion D, Jr. Sympathetic nerve activity is decreased during device-guided slow breathing. *Hypertens Res.* 2010;33(7):708-12.
90. Schulz KF, Altman DG, Moher D. [CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials (Chinese version)]. *Zhong Xi Yi Jie He Xue Bao.* 2010;8(7):604-12.
91. Association for the advancement of Medical Instrumentation. American National Standard for Electronic or Automated Sphygmomanometers.: Arlington, VA: AAMI; 1987.
92. Wasserman K, Whipp BJ, Koyl SN, Beaver WL. Anaerobic threshold and respiratory gas exchange during exercise. *J Appl Physiol.* 1973;35(2):236-43.
93. Wasserman K. The anaerobic threshold measurement to evaluate exercise performance. *The American review of respiratory disease.* 1984;129(2 Pt 2):S35-40.
94. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celermajer D, Charbonneau F, Creager MA, et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39(2):257-65.
95. Delius W, Hagbarth KE, Hongell A, Wallin BG. General characteristics of sympathetic activity in human muscle nerves. *Acta Physiol Scand.* 1972;84(1):65-81.
96. Vallbo AB, Hagbarth KE, Torebjork HE, Wallin BG. Somatosensory, proprioceptive, and sympathetic activity in human peripheral nerves. *Physiol Rev.* 1979;59(4):919-57.
97. Black LF, Hyatt RE. Maximal respiratory pressures: normal values and relationship to age and sex. *The American review of respiratory disease.* 1969;99(5):696-702.
98. Pessoa IMBS. VALORES DE REFERÊNCIA PARA A FORÇA MUSCULAR RESPIRATÓRIA: metodologia recomendada por diretrizes internacional e brasileira. <http://www.eeffto.ufmg.br/eeffto/DATA/defesas/20151009132402.pdf>: Universidade Federal de Minas Gerais; 2013.
99. Tzelepis GE, Vega DL, Cohen ME, Fulambarker AM, Patel KK, McCool FD. Pressure-flow specificity of inspiratory muscle training. *J Appl Physiol.* 1994;77(2):795-801.
100. Tzelepis GE, Vega DL, Cohen ME, McCool FD. Lung volume specificity of inspiratory muscle training. *J Appl Physiol.* 1994;77(2):789-94.
101. Leith DE, Bradley M. Ventilatory muscle strength and endurance training. *J Appl Physiol.* 1976;41(4):508-16.
102. M. B, Onerup A, Lundqvist S, Dahlöf B. Physical activity and exercise lower blood pressure in individuals with hypertension: narrative review of 27 RCTs. *Br J Sports Med* 2016;50:356-3.
103. Moreau KL, Degarmo R, Langley J. Increasing daily walking lowers blood pressure in postmenopausal women. *Med Sci Sports Exerc.* 2001;33:1825-31.

104. Pescatello LS, MacDonald HV, Lamberti L, Johnson BT. Exercise for Hypertension: A Prescription Update Integrating Existing Recommendations with Emerging Research

Curr Hypertens Rep 2015;17.

105. Ciolac EG. High-intensity interval training and hypertension: maximizing the benefits of exercise? Am J Cardiovasc Dis. 2012;2(2):102-10.

106. Aronow WS, Fleg JL, Pepine CJ, Artinian NT, Bakris G, Brown AS, et al. ACCF/AHA 2011 expert consensus document on hypertension in the elderly: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents developed in collaboration with the American Academy of Neurology, American Geriatrics Society, American Society for Preventive Cardiology, American Society of Hypertension, American Society of Nephrology, Association of Black Cardiologists, and European Society of Hypertension. J Am Soc Hypertens. 2011;5(4):259-352.

107. Ferreira JB, Scapini KB, Santos F, Coelho O, Souza SB, Dal Lago P, et al. Loaded breathing exercise increases cardiovascular sympathetic modulation acutely in patients with essential hypertension. ESC Congress; Londres - UK2015.

108. Ribeiro JP, Chiappa GR, Callegaro CC. Contribuição da musculatura inspiratória na limitação ao exercício na insuficiência cardíaca: mecanismos fisiopatológicos. Rev Bras Fisioterapia. 2012;16(4):261-7.

109. Al-Bilbeisi F, Mc CF. Diaphragm recruitment during nonrespiratory activities. American journal of respiratory and critical care medicine. 2000;162(2 Pt 1):456-9.

110. Adamopoulos S, Schmid JP, Dendale P, Poerschke D, Hansen D, Dritsas A, et al. Combined aerobic/inspiratory muscle training vs. aerobic training in patients with chronic heart failure: The Vent-HeFT trial: a European prospective multicentre randomized trial. Eur J Heart Fail. 2014;16(5):574-82.

111. Winkelmann ER, Chiappa GR, Lima CO, Viecili PR, Stein R, Ribeiro JP. Addition of inspiratory muscle training to aerobic training improves cardiorespiratory responses to exercise in patients with heart failure and inspiratory muscle weakness. Am Heart J. 2009;158(5):768 e1-7.

112. Gayda M, Ribeiro PA, Juneau M, Nigam A. Comparison of Different Forms of Exercise Training in Patients With Cardiac Disease: Where Does High-Intensity Interval Training Fit? Can J Cardiol. 2016;32(4):485-94.

113. Besnier F, Labrunee M, Pathak A, Pavy-Le Traon A, Gales C, Senard JM, et al. Exercise training-induced modification in autonomic nervous system: An update for cardiac patients. Ann Phys Rehabil Med. 2016.

114. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). J Hypertens. 2013;31:1281-357.

115. da Palma RK, Moraes-Silva IC, da Silva Dias D, Shimojo GL, Conti FF, Bernardes N, et al. Resistance or aerobic training decreases blood pressure and improves

cardiovascular autonomic control and oxidative stress in hypertensive menopausal rats. *J Appl Physiol* (1985). 2016;121(4):1032-8.

116. Moraes-Silva IC, Mostarda C, Moreira ED, Silva KA, dos Santos F, de Angelis K, et al. Preventive role of exercise training in autonomic, hemodynamic, and metabolic parameters in rats under high risk of metabolic syndrome development. *J Appl Physiol* (1985). 2013;114(6):786-91.

117. Goso Y, Asanoi H, Ishise H, Kameyama T, Hirai T, Nozawa T, et al. Respiratory modulation of muscle sympathetic nerve activity in patients with chronic heart failure. *Circulation*. 2001;104(4):418-23.

118. Krieger EM, Brum PC, Negrao CE. State-of-the-Art lecture: influence of exercise training on neurogenic control of blood pressure in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension*. 1999;34(4 Pt 2):720-3.

119. Duru F, Candinas R, Dziekan G, Goebbels U, Myers J, Dubach P. Effect of exercise training on heart rate variability in patients with new-onset left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *Am Heart J*. 2000;140(1):157-61.

120. La Rovere MT, Mortara A, Sandrone G, Lombardi F. Autonomic nervous system adaptations to short-term exercise training. *Chest*. 1992;101(5 Suppl):299S-303S.

121. Green DJ, Spence A, Halliwill JR, Cable NT, Thijssen DH. Exercise and vascular adaptation in asymptomatic humans. *Exp Physiol*. 2011;96(2):57-70.

122. Dawson EA, Green DJ, Cable NT, Thijssen DH. Effects of acute exercise on flow-mediated dilatation in healthy humans. *J Appl Physiol* (1985). 2013;115(11):1589-98.

123. Laughlin MH, Newcomer SC, Bender SB. Importance of hemodynamic forces as signals for exercise-induced changes in endothelial cell phenotype. *J Appl Physiol* (1985). 2008;104(3):588-600.

124. La Favor JD, Dubis GS, Yan H, White JD, Nelson MA, Anderson EJ, et al. Microvascular Endothelial Dysfunction in Sedentary, Obese Humans Is Mediated by NADPH Oxidase: Influence of Exercise Training. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2016;36(12):2412-20.

125. Antunes BM, Rossi FE, Cholewa JM, Lira FS. Regular Physical Activity and Vascular Aging. *Curr Pharm Des*. 2016;22(24):3715-29.

126. Agrotou S, Karatzi K, Papamichael C, Fatouros I, Mitrakou A, Zakopoulos N, et al. Effects of chronic anaerobic training on markers of sub-clinical atherosclerosis. *Hellenic J Cardiol*. 2013;54(3):178-85.

127. Aizawa K, Shoemaker JK, Overend TJ, Petrella RJ. Metabolic syndrome, endothelial function and lifestyle modification. *Diab Vasc Dis Res*. 2009;6(3):181-9.

128. Santos AC, Alves MJ, Rondon MU, Barretto AC, Middlekauff HR, Negrao CE. Sympathetic activation restrains endothelium-mediated muscle vasodilatation in heart failure patients. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2005;289(2):H593-9.

ANEXO 1 - Versão Brasileira do Questionário de Qualidade de Vida -SF-36

1- Em geral você diria que sua saúde é:

Excelente	Muito Boa	Boa	Ruim	Muito Ruim
1	2	3	4	5

2- Comparada há um ano atrás, como você se classificaria sua idade em geral, agora?

Muito Melhor	Um Pouco Melhor	Quase a Mesma	Um Pouco Pior	Muito Pior
1	2	3	4	5

3- Os seguintes itens são sobre atividades que você poderia fazer atualmente durante um dia comum, Devido à sua saúde, você teria dificuldade para fazer estas atividades? Neste caso, quando?

Atividades	Sim, dificulta muito	Sim, dificulta um pouco	Não, não dificulta de modo algum
a) Atividades Rigorosas, que exigem muito esforço, tais como correr, levantar objetos pesados, participar em esportes árduos,	1	2	3
b) Atividades moderadas, tais como mover uma mesa, passar aspirador de pó, jogar bola, varrer a casa,	1	2	3
c) Levantar ou carregar mantimentos	1	2	3
d) Subir vários lances de escada	1	2	3
e) Subir um lance de escada	1	2	3
f) Curvar-se, ajoelhar-se ou dobrar-se	1	2	3
g) Andar mais de 1 quilômetro	1	2	3
h) Andar vários quarteirões	1	2	3
i) Andar um quarteirão	1	2	3
j) Tomar banho ou vestir-se	1	2	3

4- Durante as últimas 4 semanas, você teve algum dos seguintes problemas com seu trabalho ou com alguma atividade regular, como consequência de sua saúde física?

	Sim	Não
a) Você diminui a quantidade de tempo que se dedicava ao seu trabalho ou a outras atividades?	1	2
b) Realizou menos tarefas do que você gostaria?	1	2
c) Esteve limitado no seu tipo de trabalho ou a outras atividades,	1	2
d) Teve dificuldade de fazer seu trabalho ou outras atividades (p, ex, necessitou de um esforço extra),	1	2

5- Durante as últimas 4 semanas, você teve algum dos seguintes problemas com seu trabalho ou outra atividade regular diária, como consequência de algum problema emocional (como se sentir deprimido ou ansioso)?

	Sim	Não
a) Você diminui a quantidade de tempo que se dedicava ao seu trabalho ou a outras atividades?	1	2
b) Realizou menos tarefas do que você gostaria?	1	2
c) Não realizou ou fez qualquer das atividades com tanto cuidado como geralmente faz,	1	2

6- Durante as últimas 4 semanas, de que maneira sua saúde física ou problemas emocionais interferiram nas suas atividades sociais normais, em relação à família, amigos ou em grupo?

De forma nenhuma	Ligeiramente	Moderadamente	Bastante	Extremamente
1	2	3	4	5

7- Quanta dor no corpo você teve durante as últimas 4 semanas?

Nenhuma	Muito leve	Leve	Moderada	Grave	Muito grave
1	2	3	4	5	6

8- Durante as últimas 4 semanas, quanto a dor interferiu com seu trabalho normal (incluindo o trabalho dentro de casa)?

De maneira alguma	Um pouco	Moderadamente	Bastante	Extremamente
1	2	3	4	5

9- Estas questões são sobre como você se sente e como tudo tem acontecido com você durante as últimas 4 semanas. Para cada questão, por favor dê uma resposta que mais se aproxime de maneira como você se sente, em relação às últimas 4 semanas,

	Todo Tempo	A maior parte do tempo	Uma boa parte do tempo	Alguma parte do tempo	Uma pequena parte do tempo	Nunca
a) Quanto tempo você tem se sentindo cheio de vigor, de vontade, de força?	1	2	3	4	5	6
b) Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa muito nervosa?	1	2	3	4	5	6
c) Quanto tempo você tem se sentido tão deprimido que nada pode anima-lo?	1	2	3	4	5	6
d) Quanto tempo você tem se sentido calmo ou tranquilo?	1	2	3	4	5	6
e) Quanto tempo você tem se sentido com muita energia?	1	2	3	4	5	6
f) Quanto tempo você tem se sentido desanimado ou abatido?	1	2	3	4	5	6
g) Quanto tempo você tem se sentido esgotado?	1	2	3	4	5	6
h) Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa feliz?	1	2	3	4	5	6
i) Quanto tempo você tem se sentido cansado?	1	2	3	4	5	6

10- Durante as últimas 4 semanas, quanto de seu tempo a sua saúde física ou problemas emocionais interferiram com as suas atividades sociais (como visitar amigos, parentes, etc)?

Todo Tempo	A maior parte do tempo	Alguma parte do tempo	Uma pequena parte do tempo	Nenhuma parte do tempo
1	2	3	4	5

11- O quanto verdadeiro ou falso é cada uma das afirmações para você?

	Definitivamente verdadeiro	A maioria das vezes verdadeiro	Não sei	A maioria das vezes falso	Definitivamente falso
a) Eu costumo obedecer um pouco mais facilmente que as outras pessoas	1	2	3	4	5
b) Eu sou tão saudável quanto qualquer pessoa que eu conheço	1	2	3	4	5
c) Eu acho que a minha saúde vai piorar	1	2	3	4	5
d) Minha saúde é excelente	1	2	3	4	5

CÁLCULO DOS ESCORES DO QUESTIONÁRIO DE QUALIDADE DE VIDA

Fase 1: Ponderação dos dados

Questão	Pontuação	
01	Se a resposta for	Pontuação
	1	5,0
	2	4,4
	3	3,4
	4	2,0
	5	1,0
02	Manter o mesmo valor	
03	Soma de todos os valores	
04	Soma de todos os valores	
05	Soma de todos os valores	
06	Se a resposta for	Pontuação
	1	5
	2	4
	3	3
	4	2
	5	1
07	Se a resposta for	Pontuação
	1	6,0
	2	5,4
	3	4,2
	4	3,1
	5	2,0
	6	1,0

08	<p>A resposta da questão 8 depende da nota da questão 7</p> <p>Se 7 = 1 e se 8 = 1, o valor da questão é (6)</p> <p>Se 7 = 2 à 6 e se 8 = 1, o valor da questão é (5)</p> <p>Se 7 = 2 à 6 e se 8 = 2, o valor da questão é (4)</p> <p>Se 7 = 2 à 6 e se 8 = 3, o valor da questão é (3)</p> <p>Se 7 = 2 à 6 e se 8 = 4, o valor da questão é (2)</p> <p>Se 7 = 2 à 6 e se 8 = 3, o valor da questão é (1)</p> <p>Se a questão 7 não for respondida, o escore da questão 8 passa a ser o seguinte:</p> <p>Se a resposta for (1), a pontuação será (6)</p> <p>Se a resposta for (2), a pontuação será (4,75)</p> <p>Se a resposta for (3), a pontuação será (3,5)</p> <p>Se a resposta for (4), a pontuação será (2,25)</p> <p>Se a resposta for (5), a pontuação será (1,0)</p>
09	<p>Nesta questão, a pontuação para os itens a, d, e ,h, deverá seguir a seguinte orientação:</p> <p>Se a resposta for 1, o valor será (6)</p> <p>Se a resposta for 2, o valor será (5)</p> <p>Se a resposta for 3, o valor será (4)</p> <p>Se a resposta for 4, o valor será (3)</p> <p>Se a resposta for 5, o valor será (2)</p> <p>Se a resposta for 6, o valor será (1)</p> <p>Para os demais itens (b, c,f,g, i), o valor será mantido o mesmo</p>
10	Considerar o mesmo valor,
11	<p>Nesta questão os itens deverão ser somados, porém os itens b e d deverão seguir a seguinte pontuação:</p> <p>Se a resposta for 1, o valor será (5)</p> <p>Se a resposta for 2, o valor será (4)</p> <p>Se a resposta for 3, o valor será (3)</p> <p>Se a resposta for 4, o valor será (2)</p> <p>Se a resposta for 5, o valor será (1)</p>

Fase 2: Cálculo do Raw Scale

Nesta fase você irá transformar o valor das questões anteriores em notas de 8 domínios que variam de 0 (zero) a 100 (cem), onde 0 = pior e 100 = melhor para

cada domínio, É chamado de raw scale porque o valor final não apresenta nenhuma unidade de medida,

Domínio:

- Capacidade funcional
- Limitação por aspectos físicos
- Dor
- Estado geral de saúde
- Vitalidade
- Aspectos sociais
- Aspectos emocionais
- Saúde mental

Para isso você deverá aplicar a seguinte fórmula para o cálculo de cada domínio:

Domínio:

$$\frac{\text{Valor obtido nas questões correspondentes} - \text{Limite inferior} \times 100}{\text{Variação (Score Range)}}$$

Na fórmula, os valores de limite inferior e variação (Score Range) são fixos e estão estipulados na tabela abaixo,

Domínio	Pontuação das questões correspondidas	Limite inferior	Variação
Capacidade funcional	03	10	20
Limitação por aspectos físicos	04	4	4
Dor	07 + 08	2	10
Estado geral de saúde	01 + 11	5	20
Vitalidade	09 (somente os itens a + e + g + i)	4	20
Aspectos sociais	06 + 10	2	8
Limitação por aspectos emocionais	05	3	3
Saúde mental	09 (somente os itens b + c + d + f + h)	5	25

Exemplos de cálculos:

- Capacidade funcional: (ver tabela)

Domínio: $\frac{\text{Valor obtido nas questões correspondentes} - \text{limite inferior} \times 100}{\text{Variação (Score Range)}}$

Capacidade funcional: $\frac{21 - 10}{20} \times 100 = 55$

O valor para o domínio capacidade funcional é 55, em uma escala que varia de 0 a 100, onde o zero é o pior estado e cem é o melhor,

- Dor (ver tabela)
 - Verificar a pontuação obtida nas questões 07 e 08; por exemplo: 5,4 e 4, portanto somando-se as duas, terer

- Aplicar fórmula:

Domínio: $\frac{\text{Valor obtido nas questões correspondentes} - \text{limite inferior} \times 100}{\text{Variação (Score Range)}}$

Dor: $\frac{9,4 - 2}{10} \times 100 = 74$

O valor obtido para o domínio dor é 74, numa escala que varia de 0 a 100, onde zero é o pior estado e cem é o melhor,

Assim, você deverá fazer o cálculo para os outros domínios, obtendo oito notas no final, que serão mantidas separadamente, não se podendo soma-las e fazer uma média,

Obs,: A questão número 02 não faz parte do cálculo de nenhum domínio, sendo utilizada somente para se avaliar o quanto o indivíduo está melhor ou pior comparado a um ano atrás,

Se algum item não for respondido, você poderá considerar a questão se esta tiver sido respondida em 50% dos seus itens,

DADOS SOBRE A PESQUISA

1, TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA **Treinamento da musculatura ventilatória (TREMVEN) combinado com treinamento aeróbio (TA): efeitos sobre a pressão arterial, capacidade funcional, função endotelial e controle autonômico cardiovascular em pacientes hipertensos**

PESQUISADOR : Profª Drª Maria Cláudia Irigoyen

CARGO/FUNÇÃO: Médica Assistente / Professora do departamento de Cardiopneumologia USP

INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº ,, ,, UNIDADE DO HCFMUSP: InCor

3, AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO

RISCO MÉDIO

RISCO BAIXO

RISCO MAIOR

4, DURAÇÃO DA PESQUISA : 36 meses

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

O Sr(a) está sendo convidado a participar de um estudo que tem por objetivo avaliar a ação do treinamento da musculatura respiratória e de exercícios físicos nos níveis de pressão sanguínea, O título do estudo é “TREINAMENTO DA MUSCULATURA VENTILATÓRIA (TREMVEN) COMBINADO COM TREINAMENTO AERÓBIO (TA): EFEITOS SOBRE A PRESSÃO ARTERIAL, CAPACIDADE FUNCIONAL, FUNÇÃO ENDOTELIAL E CONTROLE AUTONÔMICO CARDIOVASCULAR EM PACIENTES HIPERTENSOS” e será conduzido no Instituto do Coração, em São Paulo,

O participante será informado (a) sobre os procedimentos e resultados da participação na pesquisa e receberá esclarecimento sobre as dúvidas que possam surgir dela,

1. Dados Coletados:

As informações coletadas na pesquisa permanecerão no anonimato, Apenas a pesquisadora ou alguém autorizado por ela terá acesso aos dados de identificação,

2. Assitência durante o estudo:

Durante a pesquisa os participantes receberão acompanhamento da pesquisadora ou de alguém da sua equipe na realização do programa de exercícios, O médico do serviço de saúde onde o paciente é atendido será comunicado sobre os resultados das avaliações na pesquisa,

3. Fases do Estudo:

A participação na pesquisa envolverá as seguintes fases: entrevista, avaliação e exercícios respiratórios/ou exercícios físicos e reavaliação,

- A entrevista abordará aspectos relacionados às doenças e medicação em geral além de hábitos de vida diária, sendo realizada num local isolado e privativo e não ocorrendo a sua gravação e ou filmagem,

- A avaliação consistirá de exames clínicos e laboratoriais, Serão realizados:

1, Exames laboratoriais: será coletada amostra de sangue para análise, como o pedido na rotina de acompanhamento clínico,

2, Avaliação da capacidade de exercício: será realizado teste de esforço para verificar a resposta do pulmão e do coração ao exercício máximo, Neste caso o participante será comunicado com antecedência de, no mínimo 72 horas, sobre as condições prévias

necessárias para participar dela: não ter ingerido comida, álcool e cafeína três horas antes do teste, estar descansado e com roupas apropriadas para o teste e com a presença de um acompanhante, Após a adequação às condições citadas anteriormente, serão coletados os dados do peso, altura e pressão arterial e frequência cardíaca em repouso e serão dadas orientações para realização do exame, como: formas de comunicação, sinalização de sintomas (falta de ar, desconforto, cansaço, etc.), Após a fase de repouso, ocorrerá a adaptação à esteira ergométrica na velocidade mínima, seguido de um repouso no equipamento, durante 3 minutos, O teste será iniciado com utilização de uma máscara para coleta dos gases respirados e eletrodos na região do peito para verificar os batimentos do coração, a pressão será medida a cada três minutos durante o teste, O participante irá, caminhar numa intensidade moderada, que aumentará de acordo com a capacidade física, até o tempo máximo de 12 minutos ou até a exaustão, ocorrendo então, a diminuição gradual desta intensidade, Ao finalizar o teste, novamente será realizada a monitorização da pressão arterial e frequência cardíaca, A avaliação terá o acompanhamento e assistência de um médico,

3, Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial: é um exame para determinação dos níveis de pressão durante 24 horas, para avaliar o comportamento da pressão arterial em um dia normal da rotina do participante,

4, Microneurografia: para avaliar o sistema nervoso iremos registrar a atividade do nervo da perna, Neste exame serão colocadas duas agulhas bem finas na sua perna direita, perto do joelho, Para localizar o nervo, a porção lateral da perna será estimulada com uma “caneta” para ver qual a região que provoca maiores movimentos no pé, Durante esta avaliação será mantida a posição deitada, de maneira que o participante fique confortável todo o tempo,

5, Ecocardiograma e Ultrassom Cardíaco: serão realizados dois exames de imagem para avaliar o funcionamento do coração e dos vasos sanguíneos,

6, Avaliação da função endotelial: será realizado exame de ultrassom no braço, em duas fases: na primeira, imagens basais serão gravadas e será realizada uma compressão no braço com o medidor de pressão durante 5 minutos, seguido de decompressão rápida, Após 10 minutos de repouso as imagens basais serão repetidas e após 4 minutos será administrada uma dose de nitroglicerina (spray), que é o mesmo usado para tirar a dor no peito, a dor de angina, embaixo da língua sublingual (0,4 mg) para avaliar as respostas, O participante permanecerá deitado confortavelmente durante todo o exame e o braço será mantido na mesma posição para evitar-se erros na gravação das imagens,

7, Avaliação de variáveis hemodinâmicas (Finometer): será realizado eletrocardiografia e medida da pressão arterial, Serão colocados eletrodos no peito para registrar os batimentos cardíacos, A pressão será medida por meio de um aparelho colocado no braço esquerdo, e outro, semelhante a um anel que será colocado ao redor do dedo da mão direita do paciente, Além disso, durante este exame, a frequência respiratória será monitorada por meio de uma cinta respiratória,

8, Avaliação da velocidade da onda de pulso: exame para avaliar a rigidez dos vasos sanguíneos, Serão posicionados transdutores sobre o pescoço, para obter sinal da artéria carótida e sobre a região da virilha para obter sinal da artéria femoral, O resultado do exame é obtido através de cálculos realizados pelo avaliador responsável,

9, Biópsia muscular: será realizada através de um procedimento microcirúrgico, realizado em ambiente esterilizado, por um médico capacitado, Nesta ocasião será feita raspagem da área biopsiada com aparelho de barbear descartável, limpeza com álcool e anestesia local com xilocaína (1%), Após, um corte, de aproximadamente 1 cm, é feito na pele até a visualização do músculo, que será pinçado para coleta de cerca de 0,7 X 0,5 cm de tecido muscular, O corte é, então fechado com esparadrapo apropriado para escorar e manter a pele unida facilitando o fechamento,

Todos os exames serão previamente marcados e realizados por profissionais capacitados, dentro do ambiente hospitalar,

Protocolos

- Treinamento Muscular Ventilatório: O treinamento dos músculos respiratórios será realizado de forma que se inspire e expire normalmente em um equipamento, conhecido como Threshold®, não eletrônico, o qual possui uma resistência que é graduada de acordo com a avaliação individual de cada participante, pelo pesquisador, Com a repetição da respiração neste equipamento os músculos ficarão mais fortes, O treinamento ocorrerá durante 12 semanas, 7 vezes por semana (30 minutos por dia), totalizando 56 sessões, Os exercícios serão realizados em casa, sendo necessário apenas o comparecimento semanal (1 dia na semana, a ser agendado) para que o pesquisador realize acompanhamento do estado geral do participante e responda questões que venham a surgir,

- Treinamento Físico: Os exercícios físicos serão realizados 3 vezes por semana, durante 30 minutos e serão constituídos de caminhadas em esteira ergométrica com intensidade moderada, que será determinada a partir da frequência cardíaca máxima,

obtida no teste ergoespirométrico, A realização destes exercícios será acompanhada pela pesquisadora ou por alguém de sua equipe em local e horários previamente agendados,

A sua participação poderá ocorrer de formas diferentes : quatro grupos serão formados, de maneira que os participantes realizem apenas as avaliações e exames clínicos (Grupo Controle), realizem avaliações e treinamento da musculatura inspiratória (Grupo TMI), realizem avaliações e exercícios físicos (GTA) ou, ainda, realizem avaliações, exercícios inspiratórios e exercícios físicos combinados (GTC), A determinação do grupo será feita por sorteio, Os participantes do Grupo Controle, não participarão do treinamento nas primeiras 8 semanas após o sorteio, finalizado este tempo, estes poderão iniciar a participação nos Grupos de treinamento, caso tenham interesse,

4. Benefícios para o participante:

Os benefícios conhecidos do treinamento dos músculos respiratórios e do treinamento físico na hipertensão são: melhora da capacidade de respirar, redução da falta de ar, melhora do desempenho para atividades de vida diária e ainda a redução dos níveis de pressão arterial a melhora da atividade do coração, entre outros, Contudo, os possíveis benefícios do protocolo aqui proposto só poderão ser conhecidos ao final do estudo,

5. Riscos e desconfortos:

Treinamento Físico: No transcorrer ou após os exercícios físicos poderão ocorrer alguns desconfortos como cansaço, cãibra e dores nos músculos que, tornar-se-ão menos freqüentes e intensos, à medida que se exercite, Existe o risco de ocorrer uma parada cardíaca súbita em pessoas se exercitando, conforme a literatura é de 1/565000, No caso de ocorrer alguma lesão, será providenciado tratamento adequado,

Biópsia Muscular: Após a biópsia, o paciente poderá sentir uma leve dor no local da incisão por um período de 24h, Isto ocorrendo orienta-se a aplicação de compressas geladas sobre a pele, elevação do membro e repouso, Medicação sintomática pode ser prescrita, neste caso, será realizado acompanhamento médico e qualquer problema será sanado evitando qualquer prejuízo ao participante,

Microneurografia: Durante a colocação das agulhas na perna, o participante poderá ter sensação de “choquinho” no peito do pé e nos dedos do pé ou leve dor no local das

agulhas, Entretanto, durante o exame o participante não apresentará dor ou desconforto, devendo apenas, permanecer com a perna imóvel, Após o exame, poderá existir leve dor ou leve choque no local onde foram colocadas as agulhas ou até um pouco de fraqueza muscular durante as duas primeiras semanas,

Avaliação da função endotelial: durante a insuflação do aparelho de medida de pressão o participante poderá sentir sensação de formigamento, mas esta sensação acabará na mesma hora em que o aparelho for desinsuflado, Após a aplicação da medicação embaixo da língua, o participante poderá sentir o coração disparar, pelo aumento da frequência cardíaca, Contudo, a dose utilizada é baixa e não oferece risco, Além disso, a medicação somente será aplicada após entrevista prévia,

As demais avaliações: exames laboratoriais, monitorização ambulatorial da pressão arterial, ecocardiograma e ultrassom cardíaco, avaliação de variáveis hemodinâmicas e avaliação da velocidade da onda de pulso não apresentam riscos descritos na literatura e serão realizados de acordo com as rotinas estabelecidas no hospital,

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas, A principal investigadora é a Dra Maria Cláudia Irigoyen, que pode ser encontrada no endereço Av, Dr, Enéas de Carvalho Aguiar, 44 - 05403-900e/ou nos Telefone(s) 2661 5083, Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: 2661-6442 ramais 16, 17, 18 ou 20, FAX: 2661-6442 ramal 26 – E-mail: cappesq@hcnet.usp.br

É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição, As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgada a identificação de nenhum paciente; Não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas, Também não há compensação financeira relacionada à sua participação, Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa, O pesquisador compromete-se a de utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa,

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo **“Treinamento da musculatura ventilatória (TREMVEN) combinado com treinamento aeróbio (TA): efeitos sobre a pressão arterial, capacidade funcional, função endotelial e controle autonômico cardiovascular em pacientes hipertensos,”** Eu discuti com a Dra Maria Cláudia Irigoyen sobre a minha decisão em participar nesse estudo, Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes, Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário, Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço,

Assinatura do paciente/representante legal Data ____/____/____

Assinatura da testemunha Data ____/____/____

para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual,

(Somente para o responsável do projeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo,

Assinatura do responsável pelo estudo Data ____/____/____