

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA**  
**FACULDADE DE MEDICINA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**  
**MESTRADO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

**IVES ELIANA AVELAR RIBEIRO**

**“TOLERÂNCIA AO ESFORÇO EM INDIVÍDUOS HIPERTENSOS EM  
TRATAMENTO FARMACOLÓGICO”**

**UBERLÂNDIA – MG**

**2011**

**IVES ELIANA AVELAR RIBEIRO**

**“TOLERÂNCIA AO ESFORÇO DE HIPERTENSOS EM TRATAMENTO  
FARMACOLÓGICO”**

*Dissertação apresentada ao  
Programa de Pós Graduação em  
Ciências da Saúde da Faculdade  
de Medicina da Universidade  
Federal de Uberlândia, como  
parte das exigências para  
obtenção do título de Mestre  
Orientador: Prof. Dr. Elmíro  
Santos Resende*

**FACULDADE DE MEDICINA  
UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA**

**2011**

## **AGRADECIMENTOS**

**Aos professores** do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia pela valiosa contribuição a minha formação profissional.

A minha amiga e professora da graduação, que sempre me incentivou, **Elizabeth**.

Aos colegas **Profa. Vanessa** e **Prof. Ismair** pela ajuda na coleta de dados.

Ao **Prof. Romeu** e **Profa. Fernanda** pelas conversas esclarecedoras

Aos colaboradores **Inês, Geovane** e **Edgar** funcionários da Telemedicina e **Gisele**, secretária do curso de Pós Graduação, pela sua paciência e trabalho para comigo.

## **AGRADECIMENTOS ESPECIAIS**

A minha mãe **Leny Guimarães**, que não nasceu, nem morreu.

Ela é. Sempre viva.

Aos meus irmãos, **Iris, Isis, Osvair e Ibispor** estarem sempre por perto.

Ao meu marido, **Joaquim vital Ribeiro Junior** pelo apoio e trabalho realizado na revisão desse trabalho.

Aos meus filhos, **Nina Barbara Avelar Ribeiro, Joaquim Vital Ribeiro Neto e Julian Barbara Avelar Ribeiro** que acreditam na minha força.

**Ao Prof. Luiz Duarte deUlhôa Rocha Júnior** pela realização da análise estatística e revisão.

Ao técnico da propedêutica **Inri**, que muito me ajudou nos exames ergométricos.

Ao **Prof. Jerônimo**, que me ajudou a compor grande parte da amostra, e pelo tempo e trabalho realizado em prol deste trabalho.

A **Edi** pelo seu apoio e trabalho comigo.

Ao DrElmiro Santos Resende pela oportunidade de fazer o mestrado e pelo aprendizado.

E a **DEUS** acima de tudo, pelo seu **AMOR**, obrigada **SENHOR**.

## **ORAÇÃO DE GRAÇAS**

**Oh! Senhor**

**Eu Te agradeço**

**Por ser como sou**

**Com todas as possibilidades**

**Para tornar-me melhor.**

**Muito obrigada,**

**Pela Tua inspiração**

**Que não me falta,**

**E pelo Teu amor,**

**Que nunca me abandona.**

**Muito reconhecida sou,**

**Pelo que consegui**

**No processo de evolução,**

**Sobretudo pelo infinito**

**Que ainda me falta conquistar.**

**Rendo-Te graças, Senhor,**

**Pela minha pequenez,**

**Que contempla a Tua grandeza**

**Chamando-me para a plenitude.**

**Por acreditar no amor,**

**Muito obrigada, Senhor!**

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1:</b> Comportamento da PAD de repouso e a PAD máxima, na comparação entre os grupos. Os níveis encontrados são mais elevados no grupo E em relação ao C .....	30
<b>Figura 2:</b> Comparação dos resultados dos valores do lactato inicial de todos os grupos. Os valores nos grupos H e H/E são mais elevados que os do C .....	32
<b>Figura 3:</b> Resultados da análise laboratorial de K+ referentes aos grupos. O K+ foi mais baixo nos grupos com HCTZ e mais alto no grupo E .....	34

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Classificação da PA para adultos > 18 anos.....	14
Tabela 2: Fatores de risco cardiovascular adicionais nos pacientes com HAS .....	14
Tabela 3: VI Diretrizes com relação ao tratamento - Decisão terapêutica na hipertensão arterial segundo o risco cardiovascular.....	15
Tabela 4: Classes de anti-hipertensivos disponíveis para uso clínico, adaptado da VI Diretrizes (2010).....	16
Tabela 5: Valores normais do consumo de oxigênio em ml/kg/min e em METs em diferentes faixas etárias para homens e mulheres.....	23
Tabela 6: Distribuição dos gêneros entre os grupos.....	26
Tabela 7: Comparação das características antropométricas e fisiológica dos grupos estudados pelo teste de Kruskal- Wallis.....	31
Tabela 8: Comparação das características bioquímicas dos grupos estudados pelo teste de Kruskal- Wallis.....	33
Tabela 9: Comparação das características entre os gêneros.....	46
Tabela 10:Diferenças entre o grupo de homens que tomam medicamento e o grupo que não toma.....	47
Tabela 11: Diferenças entre o grupo de mulheres que tomam medicamento e o grupo que não toma.....	50

## LISTA DE ABREVIATURAS

ACV:	aparelho cardiovascular
AVC:	acidente vascular cerebral
C:	grupo controle
CT:	colesterol Total
DCV:	doença cardiovascular
E:	grupo em tratamento com enalapril
ECA:	enzima conversora de angiotensina
FC:	frequência Cardíaca
FCM:	frequência cardíaca máxima
H/E:	grupo em tratamento com hidroclorotiazida e enalapril associados
H:	grupo em tratamento com hidroclorotiazida
HAS:	hipertensão
HCTZ:	hidroclorotiazida
HDL:	lipoproteína de alta densidade
IC:	insuficiência cardíaca
IECA:	inibidor da enzima conversora da angiotensina
LDL:	lipoproteína de baixa densidade
Md:	mediana
MEV:	modificação do estilo de vida
PA:	pressão Arterial
PAD:	pressão arterial diastólica
PADM:	pressão arterial diastólica máxima
PADR:	pressão arterial diastólica de repouso
PAE:	pressão arterial de esforço
PARM:	pressão arterial de repouso média
PAS:	pressão arterial sistólica
PASM:	pressão arterial sistólica máxima
RPT:	resistência periférica total
SNC:	sistema nervoso central
SRA:	sistema renina angiotensina
TSH:	hormônio estimulante da tireóide
VLDL:	lipoproteína de muito baixa densidade

## SUMÁRIO

### TOLERANCIA AO ESFORÇO DE HIPERTENSOS EM TRATAMENTO

FARMACOLÓGICO.....	12
INTRODUÇÃO .....	12
1.1    Hipertensão arterial sistêmica – Considerações gerais .....	12
1.1.1    Classificação da hipertensão arterial.....	13
1.1.2    Fatores de risco para doenças cardíacas.....	14
1.1.3    Decisão terapêutica na HAS .....	15
1.1.4    Tratamento não medicamentoso .....	15
1.1.5    Tratamento medicamentoso .....	16
1.3    Exercício e Hipertensão .....	18
1.4    Função cardiorrespiratória no exercício .....	21
1.5    Consumo máximo de oxigênio (VO <sub>2</sub> max).....	22
1.6    Lactato.....	23
2    OBJETIVOS .....	25
3    MATERIAIS E MÉTODOS.....	26
3.2    População e Amostra .....	26
3.3    Procedimentos Metodológicos .....	28
3.3.1    Avaliação da tolerância ao esforço .....	28
3.3.2    Avaliação laboratorial .....	28
4    ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	29
5    RESULTADOS.....	29
7    CONCLUSÃO .....	39

## **RESUMO**

A hipertensão arterial sistêmica é uma doença de elevada prevalência e uma das principais causas de morbi-mortalidade cardiovascular. Dentre as medidas terapêuticas recomendadas para a hipertensão está a modificação do estilo de vida e a prática de atividade física regular. Sabe-se que alguns medicamentos anti-hipertensivos têm efeitos sobre a tolerância ao esforço, o que poderia interferir negativamente na adesão à prática destas atividades físicas. O objetivo deste estudo foi aferir a tolerância ao esforço de pacientes hipertensos controlados com medicamentos e, especificamente, em uso regular de enalapril, hidroclorotiazida ou enalapril associado à hidroclorotiazida, comparando-se os resultados aos obtidos em um grupo de normotensos utilizado como controle. Foram incluídos 59 adultos de ambos os gêneros, sendo 22 normotensos do grupo controle ( $C=22$ ) e 37 hipertensos. Os hipertensos foram divididos em três grupos assim distribuídos: em uso de enalapril ( $E=11$ ), hidroclorotiazida ( $H=11$ ) e hidroclorotiazida e enalapril ( $H/E=15$ ). A tolerância ao esforço foi estimada pela determinação do consumo máximo de oxigênio, equivalente metabólico e lactato durante teste ergométrico empregando-se o protocolo de Bruce. Paralelamente aferiram-se os valores da pressão arterial sistêmica e da frequência cardíaca. Também foram verificados os níveis plasmáticos de colesterol total, HDL-col, LDL-col, triglicérides, sódio, potássio, cálcio, magnésio, ureia, creatinina, ácido úrico, hormônio tireoestimulante e glicemia de jejum. Os pacientes tratados com enalapril, hidroclorotiazida e com a associação destes medicamentos apresentaram consumo máximo de oxigênio e equivalente metabólico estatisticamente semelhante. Valores elevados de lactato foram encontrados somente no estágio inicial do teste no grupo hidroclorotiazida em comparação ao de controle. O potássio do grupo hidroclorotiazida foi mais baixo comparado com os grupos em uso de enalapril e controle. A pressão arterial diastólica de repouso e de esforço foi significativamente mais alta no grupo enalapril do que no grupo controle. As demais variáveis não apresentaram diferença estatística. Em conclusão, os pacientes em uso de enalapril, hidroclorotiazida e hidroclorotiazida com enalapril apresentaram tolerância ao esforço semelhante ao controle.

Palavras-chave: hipertensão, enalapril, hidroclorotiazida, consumo de oxigênio.

## ABSTRACT

The systemic hypertension is a disease with high prevalence and the major cause of cardiovascular morbid-mortality. Among the therapeutic measures recommended are the modification of lifestyle and regular physical activity. It is known that some antihypertensive drugs have effects on exercise tolerance which could adversely affect adherence to the practice of these physical activities.

The objective of this study was to evaluate the tolerance of the exertion in hypertensive during the use of, hydrochlorothiazide or enalapril associated to hydrochlorothiazide, comparing the results to a one group of normotensives patients. There were 59 adults of both gender, included in the study, 22 normotensive ( $C=22$ ) and 37 hypertensive. The hypertensive ones were treated with enalapril ( $E=11$ ), hydrochlorothiazide ( $H=11$ ), hydrochlorothiazide/enalapril ( $H/E=15$ ). The tolerance of the exertion was estimated by the consumption of  $VO_2\text{max}$ , MET and lactate, ergometric test were made using Bruce protocol. At the same time the levels of blood pressure and heart rate were measured. CBC, total cholesterol, HDL, LDL, triglycerides,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{++}$ ,  $\text{Mg}^{++}$ , urea, creatinine, uric acid, TSH and fasting glucose, were also tested. The patients treated with enalapril, hydrochlorothiazide and an association of these two drugs showed that the maximum consumption of oxygen and metabolic equivalent were statistically alike. High values of lactate were found just at the initial stage of the test on the hydrochlorothiazide group compared to the normotensives one. The potassium of the hydrochlorothiazide group was lower compared to the ones patients in using enalapril and the normotensives. The diastolic blood pressure of both fasting and exertion was significantly higher in the enalapril group than in the normotensive group. The other variables did not present statistical differences. The patients, whom were taking enalapril, hydrochlorothiazide and hydrochlorothiazide/enalapril showed tolerance to exercise as well as the normotensive. The best control of systolic blood pressure and diastolic blood pressure occurred in the hydrochlorothiazide group.

Keywords: hypertension, enalapril, hydrochlorothiazide, exertion test.

## **TOLERANCIA AO ESFORÇO DE HIPERTENSOS EM TRATAMENTO FARMACOLÓGICO**

### **INTRODUÇÃO**

#### **1.1 Hipertensão arterial sistêmica – Considerações gerais**

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é um dos principais fatores de risco cardiovascular, tem alta prevalência e os resultados terapêuticos indicam baixa taxa de controle da doença no Brasil e no mundo. Neste contexto ela se torna um dos principais problemas de saúde pública. A maioria das mortes relacionadas à elevação crônica da pressão arterial se concentra em países de baixo e médio desenvolvimento econômico e em indivíduos com idade entre 45 a 60 anos (PEREIRA et al, 2009).

No Brasil, observou-se uma diminuição do risco de morte por doença cardiovascular (DCV) na população entre 20 e 74 anos que passou de 187,9/100 mil habitantes em 1990 para 149,4/100 mil em 2006. A mortalidade tem como uma de suas principais causas a HAS (MALTA et al, 2008).

A pressão arterial sistólica (PAS) e a diastólica (PAD) elevam-se com a idade. A PAS continua a aumentar ao longo da vida tendo como uma das causas o enrijecimento arterial progressivo. A elevação da PAD continua até a sexta década de vida e diminui nas décadas seguintes. A HAS predomina no gênero masculino em faixa etária mais baixa, e no feminino em indivíduos mais idosos. A PAS elevada isoladamente é rara antes da idade de 50 anos e torna-se mais prevalente com o avançar dos anos, constituindo-se em risco elevado para DCV (PESCATELLO et al, 2004).

Dentre as diversas funções do aparelho cardiovascular (ACV), é de fundamental importância para o equilíbrio homeostático a manutenção do fluxo e do volume sanguíneo adequado para o organismo. A partir da normalidade desta função do ACV, torna-se possível o transporte de nutrientes, metabólitos e hormônios necessários aos diversos tecidos. É também daí que decorre grande parte das ações necessárias à regulação da temperatura corporal. A regulação da PA, permitindo ajustes frequentes necessários à boa perfusão tecidual em resposta ao aumento ou redução das necessidades metabólicas, exige ações bastante complexas do sistema nervoso central (SNC), do sistema endócrino e dos rins que, de forma integrada, coordenam as adaptações do tônus vascular e da função ventricular, de um vasto sistema enzimático e da reabsorção e excreção renal de íons e de líquidos (ACSM, 1998)

A HAS é consequência do desequilíbrio destas funções regulatórias provocando adaptações indesejáveis ao organismo e lesões consequentes nos órgãos-alvo. A causa do desequilíbrio destas funções é multifatorial e é conhecida em apenas aproximadamente 10% dos casos, sendo classificados, estes, como hipertensão secundária. Os casos sem causas orgânicas conhecidas podem estar vinculados à herança genética, a fatores ligados ao gênero, etnia, processos psicológicos, estresse, dieta, ingestão de álcool, tabagismo e a outros aspectos geralmente relacionados a um estilo de vida pouco saudável. Estes casos são denominados de hipertensão arterial primária ou essencial (CHOBANIAN et al, 2003).

As pessoas portadoras de HAS permanecem, em geral, assintomáticas até que ocorra lesão em algum órgão-alvo. Alterações estruturais e/ou funcionais desses órgãos (coração, encéfalo, rins e vasos sanguíneos) e as alterações metabólicas ou disfuncionais dai decorrentes, frequentemente se relacionam com o aumento do risco de eventos cardiovasculares fatais e não fatais. (IIICBHA, 1998).

A HAS não tratada é um fator de risco independente para DCV. Quanto mais alta for a PA, maior será o risco de ocorrer infarto do miocárdio (IM), insuficiência cardíaca (IC), acidente vascular encefálico (AVC) e insuficiência renal. A HAS e as DCV decorrentes apresentam custos médicos e sociais elevados e, infelizmente, a redução das taxas de morbidade e mortalidade relacionadas à HAS tem sido pouco expressiva ocorrendo de forma muito lenta nos últimos anos (MALTA et al, 2008).

A aferição casual e rotineira da PA implica no uso de aparelhos validados como o esfigmomanômetro de coluna de mercúrio ou aneróide calibrado.

São métodos indiretos que utilizam técnica auscultatória. Também existem aparelhos com técnica oscilométrica como os semiautomáticos e semidigitais de braço. Os aparelhos devem ser validados para uso e estarem devidamente calibrados. As aferições podem ser realizadas em diversos ambientes como o ambulatorial, de consultório e em casa. Todo o procedimento que envolve a aferição da PA deve seguir as normas preconizadas na VI DIRETRIZES (2010).

### **1.1.1 Classificação da hipertensão arterial**

Existem diferentes classificações da HAS que, em geral, levam em conta as cifras tensionais obtidas em medidas casuais da PA. No Brasil, a VI Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia de 2010 leva em conta os valores demonstrados no quadro abaixo.

Tabela 1. Classificação da PA para adultos &gt; 18 anos

Classificação	Pressão sistólica (mmHg)	Pressão diastólica (mmHg)
<b>Ótima</b>	< 120	< 80
<b>Normal</b>	<130	<85
<b>Limítrofe</b>	130-139	85-89
<b>Hipertensão estágio 1</b>	140-159	90-99
<b>Hipertensão estágio 2</b>	160-179	100-109
<b>Hipertensão estágio 3</b>	≥ 180	≥ 110
<b>Hipertensão sistólica isolada</b>	≥ 140	<90

Adaptada da VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial, 2010.

### 1.1.2 Fatores de risco para doenças cardíacas

Fatores de risco cardiovascular são aqueles que, quando presentes, aumentam a possibilidade de ocorrência de eventos cardiovasculares. Quando estão associados à HAS adicionam ainda maior possibilidade do indivíduo desenvolver DCV.

Tabela 2- Fatores de risco cardiovascular adicionais nos pacientes com HAS

#### Identificação de fatores de risco cardiovascular

##### Fatores de risco maiores

**Idade - homens > 55 anos; mulheres > 65 anos.**

##### Tabagismo

**Dislipidemias: triglicérides > 150 mg/dl; LDL colesterol > 100mg/dl; HDL < 40mg/dl**

##### *Diabetes mellitus*

##### Obesidade

**História familiar prematura de doença cardiovascular em:**

**- mulheres < de 65 anos**

**- homens < 55 anos**

Adaptada da VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial, 2010.

### 1.1.3 Decisão terapêutica na HAS

A decisão terapêutica deve estar fundamentada, além da comprovação de cifras tensionais elevadas, na quantidade de fatores de risco que coexistem no paciente hipertenso e está simplificada na Tabela 3.

Tabela 3. VI Diretrizes com relação ao tratamento - Decisão terapêutica na hipertensão arterial segundo o risco cardiovascular

Categoría de risco	Estratégia
<b>Sem risco adicional</b>	Tratamento não medicamentoso isolado
<b>Risco adicional baixo</b>	Tratamento não medicamentoso isolado por até seis meses. Se não atingir a meta, associar tratamento medicamentoso
<b>Risco adicional médio</b>	Tratamento medicamentoso +não medicamentoso
<b>Risco adicional alto</b>	Tratamento medicamentoso +não medicamentoso
<b>Risco adicional muito alto</b>	Tratamento medicamentoso +não medicamentoso

Adaptada da VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão, 2010.

### 1.1.4 Tratamento não medicamentoso

A modificação no estilo de vida de pacientes hipertensos reduz a PA. De acordo com a VI Diretrizes (2010), o tratamento deve ser iniciado pela tentativa de mudança no estilo de vida (MEV) para aqueles pacientes com pressão arterial limítrofe e para os hipertensos em estágio I (APPEL, et al, 1997)

Para estes últimos recomenda-se a mudança do estilo de vida durante seis meses antes de ser iniciada a medicação. Esta atitude inclui o controle de peso, adoção de uma dieta rica em frutas, vegetais e alimentos com baixa densidade calórica e baixo teor de gorduras saturadas e totais, redução do sal, moderação no consumo de álcool e prática regular de exercício físico (SVETKEY, et al, 1999)

Dos pacientes hipertensos, apenas 75% são responsivos ao treinamento físico, o que parece indicar que a sensibilidade do sistema cardiovascular ao exercício pode estar relacionado a fatores genéticos (HAGBERD et al, 1995).

### **1.1.5 Tratamento medicamentoso**

Torna-se necessário medicar pacientes do estágio 1 quando não responderam ao tratamento não medicamentoso durante no máximo seis meses de acompanhamento. Com esta finalidade, qualquer medicamento hipotensor pode ser usado em monoterapia (IV DIRETRIZES, 2010). O relatório do JNC7 (2003) e Psaty et al (2003) indicam a hidroclorotiazida como a melhor escolha para o inicio do tratamento, isoladamente ou associada a outro hipotensor.

É importante lembrar que mesmo com o uso do agente hipotensor, a adoção de alguns comportamentos ligados à MEV, tais como a diminuição de 1600mg/dia de sódio na dieta, tem efeito similar ao uso de um medicamento. A partir da combinação de duas orientações de modificações no estilo de vida podem-se alcançar melhores resultados terapêuticos (CHOBANIAN et al, 2003).

## **1.2 Anti-hipertensivos**

O uso de medicamentos hipotensores por indivíduos fisicamente ativos deve preferencialmente reduzir a PA de repouso e a de esforço, além de diminuir a resistência periférica total e não afetar negativamente a capacidade de exercício (CHOBANIAN et al, 2003).

São diversos os agentes hipotensores à disposição para o tratamento de pacientes com HAS.

Eles podem ser agrupados de acordo com a sua ação farmacológica conforme demonstrado na Tabela 4.

Tabela 4 - Classes de anti-hipertensivos disponíveis para uso clínico.

**Diuréticos: tiazídicos e análogos; antagonistas da aldosterona; poupadões de potássio; diuréticos de alça.**

**Inibidores adrenérgicos: Ação central – agonistas alfa-2 centrais; Betabloqueadores-bloqueadores beta-adrenérgicos; Alfabloqueadores-bloqueadores alfa-1 adrenérgicos**

**Vasodilatadores diretos**

**Bloqueadores dos canais de cálcio**

**Inibidores da enzima conversora da angiotensina (enalapril, captopril etc.)**

**Bloqueadores do receptor AT<sub>1</sub> da angiotensina II**

**Inibidor direto da renina**

Dentre estes diversos medicamentos hipotensores relacionados, aqui serão analisados, em maiores detalhes, a hidroclorotiazida e o enalapril, medicamentos muito utilizados na rede pública e, além disso, recomendados para pessoas hipertensas que realizam atividade física (CHOBANIAN et al, 2003). Este estudo procurou identificar se o uso destes medicamentos interferem na atividade física.

A hidroclorotiazida (HCTZ) é um diurético do grupo das tiazídicas, de ação prolongada e potência média, que aumenta a excreção de sódio, potássio, cloro e água. É utilizado para ajustar o volume e/ou composição dos líquidos corporais na hipertensão e em outras condições patológicas. Seu local primário de ação é na porção inicial do túbulo distal dos rins, com ação secundária no túbulo proximal. A HCTZ apresenta alguns efeitos adversos, como disfunção erétil, alterações do equilíbrio hidreletrolítico com depleção do volume extracelular, alcalose metabólica, hipopotassemia, hiponatremia, hipocloremia, hipomagnesemia, hipercalemia e hiperuricemia. Além disso, alguns estudos identificaram alterações iônicas que podem resultar em fadiga muscular, extrassistólica ventricular e, raramente, depressão do segmento ST no eletrocardiograma. O uso de HCTZ provoca também a diminuição da tolerância à glicose podendo ainda aumentar os níveis plasmáticos de colesterol total (CT), lipoproteína de baixa intensidade (LDL) e triglicérides. A HCTZ, como ocorre com a maioria dos diuréticos, tem pouca influência sobre a frequência cardíaca (FC) e sobre o desempenho cardíaco. (FLETCHER et al, 1995, GOODMAN e GILMAN, 1996, CARVALHO, 1998, PSATY et al, 2003).

No estudo multicêntrico ( ALLHAT, 2003), a terapia com um tiazídico em baixas doses produziu resultados similares aos de outras classes de hipotensores na redução de eventos cardiovasculares. Ainda, conforme o mesmo estudo, altas doses de HCTZ podem causar arritmia ventricular e morte atribuídas à diminuição do nível sérico de potássio. Além disso, Shafi et al (2008) analisaram 3790 indivíduos não diabéticos participantes do “Systolic Hypertension in Elderly Program” e concluíram que a tiazida precipitou o inicio do tratamento do diabetes mellitus fortemente relacionada a mudança dos níveis de potássio sérico. Ainda, segundo Pescatello et al (2004), o uso de diuréticos provoca hipoglicemia durante o exercício realizado em ambientes quentes e/ou úmidos.

O enalapril ou maleato de enalapril é um inibidor da enzima de conversão da angiotensina (IECA). Clinicamente, diminui a vasoconstricção reduzindo a pressão arterial e a secreção de aldosterona. Este último efeito pode aumentar discretamente os níveis séricos de potássio. Este medicamento pode provocar tosse e precipitar insuficiência renal aguda. Tem potencial fetopático além de poder produzir exantema cutâneo, angiodesma, proteinúria,

disgeusia, neutropenia, glicosúria e hepatotoxicidade. O enalapril diminui a pressão arterial de repouso (PAR) e a de esforço (PAE) através de reduções nos níveis plasmáticos de angiotensina II e aldosterona, e aumenta a capacidade de exercício em pacientes com insuficiência cardíaca crônica (GOODMAN e GILMAN, 1996).

A enzima conversora da angiotensina (ECA) é um importante componente do sistema renina-angiotensina (SRA) o qual tem um papel regulador central da pressão arterial. A ECA tem um papel bem reconhecido no sistema cardiovascular. Quando a renina é liberada na corrente sanguínea ela cliva um peptídeo inativo, o angiotensinogênio, convertendo-o em angiotensina I que é então convertida em angiotensina II através da ECA. A angiotensina II é um potente vasoconstritor. Os IECA's reduzem a produção de angiotensina II, mas também aumentam a bradicinina, um potente vasodilatador. Estes dois efeitos reduzem a resistência periférica e, portanto, a PA. Atualmente estudos clínicos e genéticos em seres humanos e evidências experimentais em animais sugerem que o uso prolongado do IECA, atua sobre o estresse oxidativo através de uma variedade de mecanismos moleculares que agem sobre as vias metabólicas e da inflamação contribuindo, dessa forma, para a melhoria do desempenho físico e induzindo mudanças favoráveis na composição corporal (CARTER et al, 2004). Os IECA's são atualmente medicamentos de escolha para pacientes hipertensos adeptos de exercícios recreacionais e para atletas com HAS. Se apenas um destes medicamentos não proporcionar o controle da PA, uma associação indicada inclui um diurético tiazídico em dose baixa e, às vezes, em combinação com um agente poupadour de potássio (PESCATELLO et al, 2004).

Apesar das evidências conclusivas quanto à redução das complicações da HAS em decorrência da terapia anti-hipertensiva, apenas uma fração pequena das pessoas tratadas consegue atingir a PA normal.

### **1.3 Exercício e Hipertensão**

O risco de um indivíduo apresentar um evento cardiovascular é duas a três vezes maior quando está associado a um estilo de vida sedentário. Este fato é ainda mais expressivo quando o sedentarismo está associado à HAS (FLETCHER et al, 1995). Por sua vez, a hipertensão arterial está geralmente associada à redução do condicionamento físico.

Fatores independentes de risco como a PAR elevada, história familiar de evento cardiovascular em faixa etária precoce e índice de massa corporal aumentado parecem estar associados à resposta hipertensiva exagerada durante e após a atividade física. Como já

referido, a origem da hipertensão é poligênica e, além disso, está ligada a vários fatores comportamentais incluindo-se o sedentarismo.

Apesar deste fato, a resposta favorável da pressão arterial à atividade física ocorre em 75% dos indivíduos. A etnia, idade e gênero são fatores que devem ser considerados quando se analisa o padrão de resposta ao exercício, pois provocam comportamentos diferentes do aparelho cardiovascular. (PESCATELLO et al, 2004; POLLOCK et al, 1993; WHELTON et al, 2002).

A intensidade da atividade física guarda relação com a quantidade de calorias dispendidas. Em indivíduos com um gasto calórico de 2000 kcal por semana em atividades físicas, o risco se torna 39% mais baixo em relação ao desenvolvimento de coronariopatias. Por sua vez, a inatividade física representa um fator de risco bem mais importante do que os níveis séricos aumentados de colesterol, tabagismo e hipertensão arterial, em virtude de existirem mais indivíduos sedentários do que fumantes dislipidêmicos e hipertensos. Mesmo tendo em conta estes fatos e as diversas campanhas de esclarecimento da população quanto a estes aspectos, é preciso ressaltar que os benefícios da atividade física regular dependem de uma atitude pessoal voluntária e que, quando alcançado o condicionamento físico, ele é perdido rapidamente se houver interrupção das sessões de exercícios (PAFFENBARGER et al, 1984).

É reconhecido o fato que, em qualquer idade, o exercício físico melhora o bem estar do indivíduo. Ele se relaciona com um elenco de ações e estilos de vida mais saudáveis. Pode ser usado com a finalidade de promover a saúde ou simplesmente com finalidades recreativas.

Nesse contexto, o organismo promove adaptações aos estímulos exteriores de acordo com a intensidade e volume destes estímulos. Durante o exercício os processos metabólicos se reajustam de acordo com o tipo de atividade praticada de forma aguda ou crônica, de maneira a atender às demandas do meio interno. O exercício regular faz com que o organismo estabeleça como padrão normal um novo comportamento corporal, com menor FC em repouso e no exercício e volume sistólico aumentado também nestas duas condições. Paralelamente a estas adaptações ocorrem aumento da captação e absorção de oxigênio, da diferença arteriovenosa de oxigênio e diminuição dos níveis de lactato, indicando que melhores condições fisiológicas foram atingidas (ACSM, 1981).

A redução da PA após o exercício, ocorre nas diversas modalidades de atividades existentes, sejam elas com predomínio aeróbico (correr, pedalar, nadar e caminhar) ou resistido (com pesos). Estas modalidades reduzem a PA em diferentes proporções, efeito este que

ocorre tanto em indivíduos com pressão arterial normal como nos indivíduos com HAS (KENNEY and SEALS, 1993; FITZAYRALD, 1981).

A queda da PA parece ser mais pronunciada em hipertensos do que em normotensos frente a uma carga de trabalho submáxima. O treinamento aeróbio agudo e crônico também reduz a PA de forma semelhante em mulheres e homens caucasianos e não existem provas consistentes de que existam diferenças étnicas na resposta da PA (HAGBERG et al, 1995).

A realização de exercício resistido, de acordo com as Diretrizes do American College of Sports Medicine (1993) reduz a PA em adultos normotensos e hipertensos, persistindo ainda um discreto efeito hipotensor por até 24 horas após a sessão do exercício. Atualmente não existem estudos disponíveis que sustentem a recomendação do exercício isométrico como coadjuvante no tratamento da HAS em adultos embora algum efeito hipotensor desta modalidade tenha sido relatado nesta população (PESCATELLO and KULKOWICH, 2001; WILEY, 1992).

Em idosos, evidências sugerem que ocorre redução da PA após o exercício, mas não se pode afirmar que os exercícios de resistência ou resistidos (com pesos) possam reduzir a pressão arterial em crianças e adolescentes (WOOD et al, 2001; FLORAS and WESCHE, 1992).

O condicionamento físico satisfatório no paciente hipertenso pode ser atingido seguindo-se um planejamento adequado e progressivo. O condicionamento cardiorrespiratório depende da intensidade, da duração e da frequência do programa de treinamento. Nas cargas submáximas de trabalho, o  $\text{VO}_2$  e o débito cardíaco permanecem relativamente constantes, enquanto o volume sistólico ventricular aumenta e a FC e a PA sistólica são reduzidas. As alterações hemodinâmicas são dependentes do aumento da intensidade do treinamento embora pareça existir um limiar mínimo para que ocorra a melhora do condicionamento cardiorrespiratório (50 a 60% do máximo do esforço). Contudo os programas de 30 minutos de atividade contínua, realizados cinco vezes na semana, geralmente produzem melhora significativa no condicionamento. Programas de menor frequência, intensidade ou duração normalmente podem melhorar o condicionamento em 5 a 10% (FAGARD, 2001; PESCATELLO et al, 2004; CHOBANIAN et al, 2003)

O treinamento com pesos também parece proteger as funções musculoesqueléticas e diminuem a PA embora de forma menos pronunciada do que os exercícios aeróbios. Por sua vez, os programas de intensidade moderada parecem ser superiores aos de alta intensidade. Além das aplicações do condicionamento físico na HAS, é preciso ressaltar que muitos destes pacientes apresentam doenças concomitantes que também podem ser beneficiadas pela

atividade física. Isto ocorre, por exemplo, na doença coronariana na qual o exercício auxilia a recuperação do paciente depois da ocorrência de infarto ou após a cirurgia de revascularização miocárdica, contribuindo para diminuir o risco de eventos cardíacos recorrentes (POLLOCK and WILMORE, 1993; FLETCHER et al, 1995; PESCATELLO et al, 2004, ACSM, 1994, HAGBERG et al, 2000).

Apesar dos fatos já referidos, na revisão de Pescatello et al (2004) observa-se que algumas precauções devem ser tomadas no exercício resistido. Quando este se torna intenso, o ventrículo esquerdo pode ser sobrecarregado impondo-lhe pressões ao esvaziamento que podem ser superiores a 300mmHg. Por sua vez, a manobra de Valsalva (bloqueio da expiração) que acompanha estes exercícios pode elevar a PA. Outro fator fisiológico próprio desta modalidade é o componente estático do exercício que oclui os vasos de menor calibre aumentando a resistência periférica e a PA (WILEY, 1992).

Diante deste cenário, a aplicação desta modalidade deve ser acompanhada por especialista da área com todos os cuidados necessários para que os riscos de eventos cardiovasculares sejam evitados.

Finalmente, indivíduos com exagerada resposta hipertensiva ao exercício apresentam uma possibilidade 1,7 vezes maior de desenvolver HAS do que pessoas que apresentam resposta pressórica normal e a detecção de PA elevada durante e/ou após o exercício constitui um fator preditor de HAS em pessoas com PA normal em repouso (MANOLIO et al, 1994). Em contraposição, o incentivo à prática de exercícios vigorosos em adultos jovens, principalmente com excesso de peso, reduz o desenvolvimento posterior de HAS. A duração e intensidade do exercício estão inversamente associadas ao risco de HAS (PAFFENBARGER et al, 1981).

Pescatello et al (2004) concluem, neste sentido, que programas de exercícios de resistência não só têm papel na prevenção primária da HAS como também reduzem a PA em hipertensos já diagnosticados. Estes aspectos contribuem favoravelmente quando se sabe que na população geral pequenos decréscimos de 2mmHg na PAS e na PAD reduzem o risco de acidente vascular encefálico em 14% e 17%, respectivamente, e o risco de doença coronariana em 9% e 6%, também respectivamente.

#### **1.4 Função cardiorrespiratória no exercício**

A função cardiorrespiratória é determinada em grande parte pelo estado funcional do coração e dos pulmões. A capacidade pulmonar interfere na função cardiorrespiratória ao garantir trocas gasosas eficazes. A função cardíaca apresenta uma complexidade maior por

interferir diretamente na captação, transporte e na utilização de oxigênio e nutrientes, tanto no repouso como no exercício, permitindo assim a manutenção de um alto rendimento energético e remoção de produtos derivados do metabolismo orgânico. (POLLOCK and WILMORE, 1993; GHORAYEB e BARROS, 2004)

Nas diferentes modalidades de exercícios, sejam eles estáticos ou dinâmicos, a função cardiorrespiratória tem um comportamento distinto. Os exercícios estáticos promovem tensão muscular sem movimento, o que compromete o aporte sanguíneo e o suprimento de oxigênio, além de elevar a PA, sendo a atividade sustentada fundamentalmente pelas fontes anaeróbias de ATP. Nos exercícios dinâmicos, a contração e relaxamento intermitente dos músculos favorecem o fluxo sanguíneo tecidual, o aumento do débito cardíaco e a maior diferença arteriovenosa de oxigênio (MCARDLE et al, 1991).

### **1.5 Consumo máximo de oxigênio ( $\text{VO}_2\text{max}$ )**

O consumo máximo de oxigênio ( $\text{VO}_2\text{ max}$ ) pode ser expresso em valores absolutos (ml/min) ou em relação ao peso corporal na unidade de tempo (ml/kg/min) e sua determinação permite estimar a capacidade funcional do indivíduo. Ele pode ser modificado em qualquer indivíduo com o treinamento físico, porém deve-se levar em conta a existência de variabilidade genética, limitações impostas pela idade e implicações quanto à presença de condicionamento físico prévio e obesidade. O  $\text{VO}_2$  máximo resume o que ocorre no sistema de transporte de oxigênio e na utilização do oxigênio pelas células durante um exercício máximo ou extenuante. O treinamento aeróbio estimula o sistema de transporte de oxigênio que se correlaciona com a redução do débito cardíaco. Esta redução é acompanhada por aumento do volume de ejeção e da diferença arteriovenosa de oxigênio, variável esta diretamente ligada à extração de oxigênio pelas células (ASTRAND and RODAHI, 1986; WILMORE and COSTILL, 1988).

Equivalente metabólico (MET) é mais um marcador do condicionamento físico e está relacionado ao  $\text{VO}_2$ , 1 MET equivale a 3.5 ml/kg/min de oxigênio (ASTRAND and RODAHI, 1986; WILMORE and COSTILL, 1988; MACARDLE and KATCH, 1986). Abaixo estão listados, na Tabela 5, os valores considerados normais em diferentes idades.

Tabela 5. Valores normais do consumo de oxigênio em ml/kg/min e em METs em diferentes faixas etárias para homens e mulheres.

<b>Idade</b>	<b>Homens</b>	<b>Mulheres</b>
<b>20-29</b>	$43 \pm 7.2$ 12 METs	$36 \pm 6.9$ 10 METs
<b>30-39</b>	$42 \pm 7.0$ 12 METs	$34 \pm 6.2$ 10 METs
<b>40-49</b>	$40 \pm 7.2$ 11 METs	$32 \pm 6.2$ 9 METs
<b>50-59</b>	$36 \pm 7.1$ 10 METs	$29 \pm 5.4$ 8 METs
<b>60-69</b>	$33 \pm 7.3$ 9 METs	$27 \pm 4.7$ 8 METs
<b>70-79</b>	$29 \pm 7.3$ 8 METs	$27 \pm 5.8$ 8 METs

Modificado de Flecher et al, 1995. 1MET = 3,5 ml/kg/O<sup>2</sup>/min

## 1.6 Lactato

Mais de 99% do ácido lático no organismo encontra-se dissociado em lactato (ânions) e H<sup>+</sup> (prótons) em um pH fisiológico. No exercício, a quantidade de lactato (La-) e de H<sup>+</sup> pode subir a níveis muito elevados, o que sustenta argumentos que a fadiga muscular possa ser atribuída ao aumento do H<sup>+</sup> e não apenas do La- (FITTS, 2003).

O lactato é normalmente utilizado como biomarcador de desempenho físico e não pode ser considerado apenas como um produto de desgaste metabólico, mas, ao contrário, é uma fonte valiosa de energia química que se acumula como resultado do exercício intenso e utilizado principalmente pelo cérebro e coração (STANLEY, 1991 ; CHATHAM et al. 1999; IDE and SECHER, 2000).

O consumo de oxigênio medido imediatamente antes do inicio do acúmulo de lactato é chamado de limiar de lactato ou limiar anaeróbico e sua determinação pode ser utilizada na prescrição de treinamento físico. O acúmulo do lactato durante o exercício se deve a uma série de processos fisiológicos e bioquímicos e apesar de não ser o padrão mais recomendado para averiguação da fadiga muscular, o limiar de lactato pode auxiliar neste sentido, pois é o método mais barato e de fácil determinação existente. (BERTUZZI et al, 2009; OLIVEIRA et al, 2010).

O lactato é mais sensível ao treinamento do que o VO<sub>2</sub> que muitas vezes pouco se eleva. Isto se deve ao fato da atividade oxidativa muscular ser mais precocemente alterada pelo exercício do que as adaptações cardiovasculares. Além disso, estudos sugerem que o lactato seja um importante intermediário em vários processos metabólicos, um combustível para o sistema aeróbico e um mediador químico dentro e fora das células. Dada à polêmica envolvendo o acúmulo de lactato no exercício, propõe-se cautela na utilização e na interpretação desse marcador (BERTUZZI et al, 2009; FITTS, 2003).

Apesar de todas estas ressalvas, o lactato pode ser dosado de forma seriada e os valores comparados direta ou indiretamente por análise das curvas das variáveis respiratórias, ventilação pulmonar e equivalente ventilatórios de oxigênio e gás carbônico.

Pode ainda ser utilizado para expressar a potência aeróbica máxima durante o esforço (GHORAYEB E BARROS, 2004).

## 2     OBJETIVOS

Comparar VO<sub>2</sub> máx, MET, níveis séricos de lactato e níveis de PA (repouso e esforço) e FC em hipertensos estágio I tratados com enalapril, hidroclorotiazida, ou enalapril e hidroclorotiazida, com um grupo controle de normotensos.

### **3 MATERIAIS E MÉTODOS**

#### **3.1 Caracterização do estudo**

O presente estudo se caracteriza como pesquisa de caráter experimental.

#### **3.2 População e Amostra**

Foram identificados 80 indivíduos elegíveis para o estudo que concordaram em participar voluntariamente. Após aplicação dos critérios de inclusão, 64 voluntários foram incluídos e, destes, 59 adultos de ambos os gêneros concluíram o estudo.

Dos 64 pacientes inicialmente selecionados, cinco foram excluídos pelas seguintes razões: um paciente do grupo hidroclorotiazida teve o teste suspenso por exaustão no inicio do exercício não havendo possibilidade de coleta das amostras para o lactato; dois voluntários do grupo hidroclorotiazida e dois do grupo das medicações associadas apresentaram alterações eletrocardiográficas previamente definidas como suficientes para a interrupção do exercício. Esses pacientes foram encaminhados para avaliação e tratamento sendo excluídos do estudo. Portanto, o presente estudo foi realizado com 59 voluntários e os grupos ficaram assim constituídos: controle (n=22), enalapril (n=11), hidroclorotiazida (n=11) e hidroclorotiazida e enalapril (n=15). A distribuição dos gêneros nos grupos é encontrada na Tabela 6.

Tabela 6. Distribuição dos gêneros nos grupos de estudo.

<b>Grupos</b>					
<b>sexo</b>	normo	enalapril	hidroclorotiazida	hidroclorotiazida + enalapril	<b>total</b>
<b>Fem-n</b>	13.00	5.00	9.00	11.00	38.00
<b>n - %</b>	37.29%	13.16%	23.68%	28.95%	100%
<b>Masc-n</b>	9.00	6.00	2.00	4.00	21.00
<b>- %</b>	42.86%	28.57%	9.52%	19.05%	100%
<b>total n</b>	22.00	11.00	11.00	15.00	59.00
<b>- %</b>	42.86%	18.64%	18.64%	25.42%	100%

Foram adotados os seguintes critérios de inclusão: pertencer à faixa etária de 25 a 65 anos, ter índice de massa corporal (IMC) abaixo de 35kg/m<sup>2</sup>, não ter apresentado outra doença cardiovascular prévia ou qualquer outro tipo de doença crônica associada à hipertensão, não praticar atividade física regular caracterizada como a prática de mais do que três sessões continuadas de exercício aeróbico com duração de pelo menos 30 minutos cada por semana, não apresentar alterações eletrocardiográficas de repouso ou desencadeadas durante o teste ergométrico, o teste ergométrico ser considerado normal e não fazer uso crônico de outros medicamentos que não aqueles investigados no estudo. Além destes critérios, os hipertensos deveriam apresentar pressão arterial abaixo de 140/90mmHg verificada em três ou mais medidas casuais e naquela obtida no momento que antecedia a realização do teste ergométrico. Os hipertensos deviam estar sendo tratados com hidroclorotiazida, enalapril ou com a associação destes fármacos há pelo menos três meses e não estarem utilizando medicamentos que pudessem apresentar interação conhecida com os hipotensores testados. As doses utilizadas foram: hidroclorotiazida - 25mg/dia, enalapril - 5mg/dia e, quando associados, nestas mesmas doses. O estudo não interferiu na opção terapêutica utilizada nos voluntários seguindo-se apenas o que havia sido prescrito pela equipe médica da unidade de saúde de Uberlândia ou de Gurinhatã a qual pertencia cada paciente.

O diagnóstico da HAS foi feito considerando-se os valores da pressão arterial obtidas em medidas casuais realizadas com o paciente em repouso de pelo menos cinco minutos, sentado, utilizando-se o esfigmomanômetro de coluna de mercúrio calibrado e colocado no braço direito dos pacientes. A aferição da PA no dia da realização do teste ergométrico foi sempre feita pelo mesmo observador. A técnica empregada para a medida da PA foi a descrita na VI Diretrizes. O valor de referência para o diagnóstico de hipertensão foi a de PA  $\geq$  140/90mmHg, conforme recomendado na VI Diretrizes de Hipertensão Arterial (2010).

Todos os voluntários foram informados verbalmente e por escrito sobre os objetivos, a metodologia e os riscos deste estudo e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (Apêndice 2).

O protocolo de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa institucional e cadastrado sob o protocolo nº 031/08.

### **3.3 Procedimentos Metodológicos**

#### **3.3.1 Avaliação da tolerância ao esforço**

Os testes de aferição da tolerância ao esforço foram realizados no Setor de Propedêutica Cardiológica do Serviço de Cardiologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia. Utilizou-se o teste ergométrico convencional realizado pelo protocolo de Bruce nas esteiras ECAFIX – EG 702 e CENTURION – 200, sendo o eletrocardiograma registrado pelo sistema ERGOS ECAFIX. O programa da esteira forneceu os valores de VO<sub>2</sub> máx e os MET. A partir do VO<sub>2</sub> máximo calculado através do protocolo de Bruce, o programa forneceu o número de MET (um MET equivale ao consumo de 3,5ml de O<sub>2</sub>/kg/min).

As medidas da pressão arterial no teste ocorreram em posição ortostática, inicialmente em repouso, durante o exercício ao final de cada estágio do protocolo de Bruce e após o teste. A cada três minutos de estágio aumentava-se a inclinação e a velocidade da esteira, conforme previsto no protocolo.

O exercício foi mantido até a exaustão ou quando o voluntário atingia a frequência cardíaca máxima preconizada. As condições previstas e capazes de interromper prematuramente o teste foram: tonteiras, limitação física (exaustão), infradesnivelamento do segmento ST > 3mm, supradesnivelamento do segmento ST > 1mm, angina de peito progressiva, sinais de insuficiência ventricular esquerda (crepitações pulmonares ou edema pulmonar), taquiarritmias, extrassístoles frequentes (> 10/min), pressão arterial diastólica acima de 130mmHg e pressão arterial sistólica acima de 250mmHg, comportamento em platô ou descendente da pressão arterial sistólica durante duas ou mais cargas sucessivas de trabalho, distúrbios da condução intraventricular do estímulo induzidos pelo exercício, bloqueio AV de 2º grau ou mais avançado, desejo voluntário em interromper o exercício, instabilidade emocional ou insegurança, claudicação de membros inferiores, dificuldade em acompanhar velocidades crescentes na esteira rolante e perspiração e movimentação excessivas com prejuízo na obtenção do sinal eletrocardiográfico. A cada intervalo foi feita coleta de amostra de sangue (25µl) do lóbulo da orelha direita, armazenando-se a amostra em tubo capilar heparinizado para posterior acondicionamento em Eppendorff contendo 50µl de fluoreto de sódio (1%) para estocagem em freezer a - 60°C. O lactato foi dosado nestas amostras.

#### **3.3.2 Avaliação laboratorial**

Antes do teste ergométrico foram coletadas amostras de sangue dos voluntários após jejum de 12 horas para realização de hemograma e para as dosagens de colesterol total, HDL-

col, LDL-col, triglicérides, Na+, K+, Ca++, Mg++, ureia, creatinina, ácido úrico, TSH e glicemia, conforme rotina do laboratório de análises clínicas do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia. O lactato foi dosado nas amostras congeladas, em duplicita, por método eletro-enzimático YSI 2100 Select Sport L-lactate analyser (USI Inc, Yellow Spring, Ohio, USA). Para análise estatística foram selecionados os valores de lactato encontrados nos estágios 0, 3 minutos e final do teste.

#### **4 ANÁLISE ESTATÍSTICA**

A estatística descritiva foi utilizada para determinar as características antropométricas e bioquímicas dos sujeitos. Praticamente todas as variáveis não estudadas não apresentaram distribuição normal de acordo com o teste de Lilliefors sendo, portanto, empregado teste não paramétricos.

Para a comparação estatística dos dados utilizou-se o software SPSS versão 17.0.

Para análise comparativa de cada variável entre os quatro grupos estudados foi empregado o teste de Kruskal-Wallis complementado pelo pós-teste de Dunn para identificação das diferenças. O teste de Mann-Whitney foi utilizado para as comparações entre os gêneros. Adotou-se como critério de significância, valor de  $p<0,05$ .

#### **5 RESULTADOS**

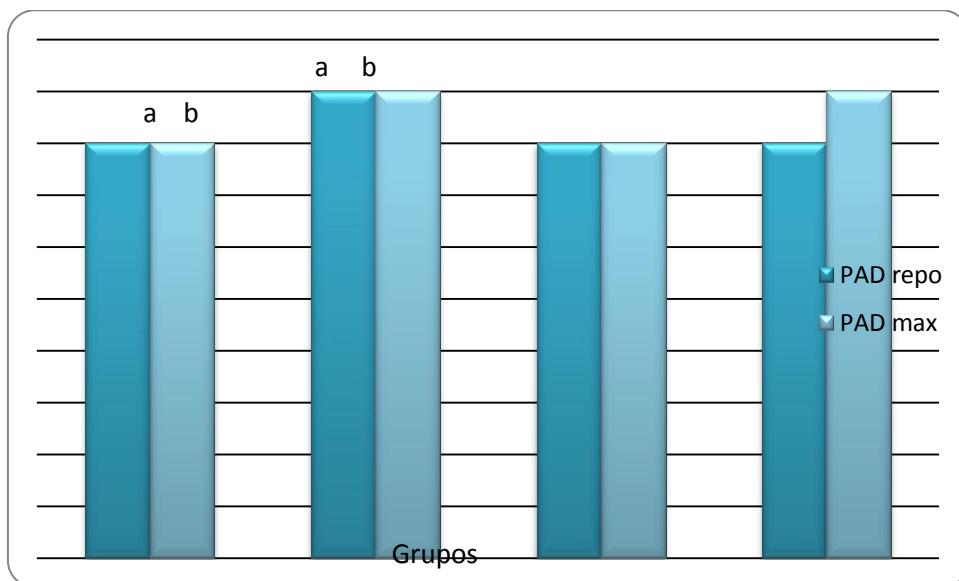
Após a coleta dos dados e a realização dos testes de esteira, os grupos se definiram como mostra a Tabela 6 e realizada a análise estatística dos resultados obtidos. Ressalta-se que nos 59 indivíduos que concluíram o estudo, a idade, o peso e o IMC apresentaram diferenças estatísticas na comparação entre os grupos, conforme demonstrado na Tabela 7.

Os grupos C e H foram estatisticamente diferentes quanto à variável idade (valor- $p=0,01$ ). Os valores das medianas das idades foram 43 e 56, respectivamente, ou seja, o grupo de controle foi constituído por indivíduos mais jovens. As idades nos outros dois grupos são estatisticamente semelhantes.

Para a variável peso, os grupos E e C diferiram estatisticamente (valor- $p=0,03$ ) com medianas de 80,0kg e 64,5kg, respectivamente, com o grupo E sendo composto por pessoas com maior peso. Com este resultado, o cálculo do IMC apresentou os mesmos resultados estatísticos, com a mediana do grupo E ( $28\text{kg/m}^2$ ) maior ( $p=0,01$ ) que a do grupo C ( $23\text{kg/m}^2$ ).

Dentre as variáveis hemodinâmicas observadas, a pressão arterial diastólica de repouso (PADR) e a pressão arterial diastólica máxima no teste de esforço (PADM) do grupo E (mediana=90mmHg) foram maiores ( $p<0,05$ ) que no grupo C (mediana=80mmHg), como representado na Figura 1.

**Fig. 1** - Comportamento da PAD de repouso e a PAD máxima, na comparação entre os grupos. Os níveis encontrados são mais elevados no grupo E em relação ao C.



“a” “b” Letras iguais indicam onde ocorreram diferenças com significância estatística pelo pós-teste de Dunn ( $p<0,05$ )

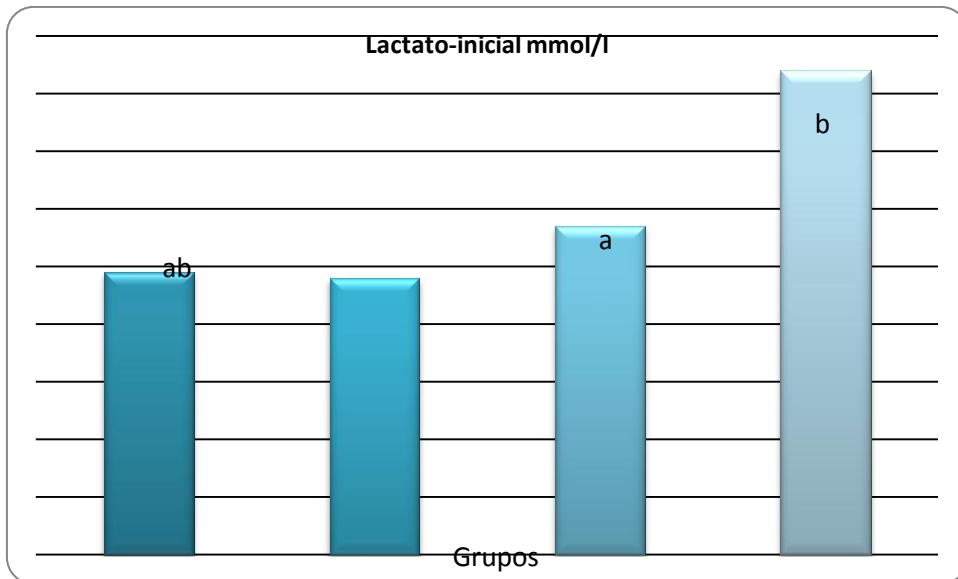
A lactacidemia dos grupos foi diferente apenas no estágio inicial do teste nos grupos H (mediana=1,14 mMol) e H/E (mediana=1,68mMol) apresentando valores mais elevados ( $p=0,04$ ) que os do grupo C (mediana=0,98mMol), como demonstrados na Tabela 7 e Figura 2.

Tabela 7. Comparação das características antropométricas e fisiológica dos grupos estudados pelo teste de Kruskal-Wallis.

variável	Normotensos			enalapril			hidroclorotiazida			hidroclorotiazida + enalapril			p valor
	Median a	Percentis	Median a	Percentis	Median a	Percentis	Median a	Percentis	Median a	Percentis	Median a	Percentis	
<b>Vo2Max</b>	32,28	25,00 29,34	75,00 44,52	Median a	25,00 34,16	75,00 31,30	Median a	25,00 24,47	75,00 19,32	Median a	25,00 33,68	75,00 25,89	0,08
<b>FCmax</b>	159,50	151,7 5	174,5 0	173,00	152,0 0	180,0 0	162,00	147,0 0	163,0 0	164,00	155,0 0	169,0 0	0,52
<b>PASR</b>	120,00	110,0 0	120,0 0	130,00	120,0 0	130,0 0	110,00	110,0 0	120,0 0	120,00	115,0 0	130,0 0	0,01
<b>PADR</b>	80,00*	73,75	80,00	90,00*	80,00	90,00	80,00	75,00	80,00	80,00	80,00	85,00	0,04*
<b>PARM</b>	93,33	81,67	93,33	93,33	83,33	103,3 3	93,33	0,90	93,33	93,33	88,33	96,67	0,56
<b>PASMA X</b>	140,00	127,5 0	170,0 0	170,00	150,0 0	190,0 0	150,00	130,0 0	160,0 0	160,00	140,0 0	190,0 0	0,07
<b>PADMA X</b>	80,00*	80,00	90,00	90,00*	90,00	100,0 0	80,00	80,00	90,00	90,00	80,00	95,00	0,01*
<b>MET</b>	9,22	8,38	12,72	9,76	8,94	11,82	6,99	5,52	9,52	9,62	7,40	9,92	0,11
<b>IDADE</b>	43,00*	36,75	47,25	47,00	38,00	57,00	56,00*	47,00	58,00	52,00	40,00	57,00	0,01*
<b>*PESO</b>	64,50*	59,75	76,50	80,00*	72,00	100,0 0	74,00	66,00	80,00	71,00	64,00	85,00	0,03*
<b>ALTUR A</b>	1,65	1,59	1,73	1,68	1,61	1,73	1,57	1,55	1,68	1,65	1,60	1,66	0,36
<b>IMC</b>	23,43*	23,00	27,41	28,55*	27,04	31,55	26,78	26,42	30,80	27,18	24,16	29,62	0,01*
<b>Lactato Estágio 0</b>	0,98*§	0,79	1,14	0,96	0,75	1,92	1,14*	1,57	1,44	1,68§	1,17	1,98	0,04*
<b>Lactato Estágio 3</b>	1,57	1,05	2,07	1,59	0,99	2,49	1,71	0,87	2,67	2,64	1,68	2,79	0,08
<b>Lactato final</b>	4,98	3,30	7,19	4,86	2,79	7,17	5,22	3,30	6,75	3,99	2,64	4,95	0,61

\* § - Sinais iguais indicam onde ocorreram diferença com significância estatística pelo pós –teste de Dunn ( $p<0,05$ )

Fig.2 - Comparação dos resultados dos valores do lactato inicial de todos os grupos. Os valores nos grupos H e H/E são mais elevados que os do C.



"a" "b"Letras iguais indicam onde ocorreram diferenças com significância estatística pelo pós-teste de Dunn ( $p<0,05$ ).

Não foram registrados, nos 59 pacientes, arritmias, distúrbios de condução ou outro evento adverso considerado sério durante e após os testes. É preciso lembrar que, conforme o protocolo utilizado se ocorresse qualquer anormalidade no teste ergométrico o participante seria excluído do estudo e encaminhado ao devido tratamento. Nos indivíduos incluídos, os testes ergométricos foram interrompidos por fadiga ou quando o voluntário atingia frequência cardíaca máxima.

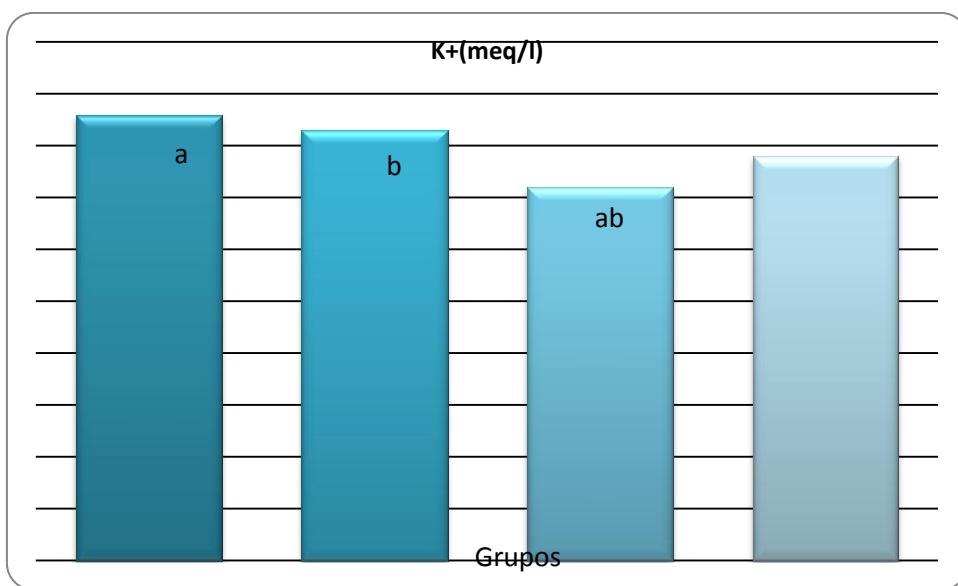
A maioria das análises laboratoriais não evidenciou diferenças significativas nos grupos, com exceção do K<sup>+</sup> que foi mais baixo ( $p=0,001$ ) nos grupos com HCTZ, como demonstrado na Tabela 8 e Figura 3. Os níveis de ácido úrico foram diferentes estatisticamente entre os grupos, embora o pós-teste de Dunn não tenha identificado o ponto da diferença. No entanto, é muito provável que o grupo enalapril tenha sido diferente com valor mais alto comparado ao grupo controle. As demais comparações estatísticas encontram-se na Tabela 8.

Tabela 8. Comparação das características bioquímicas dos grupos estudados pelo teste de Kruskal-Wallis

Variável	normotensos			enalapril			hidroclorotiazida			hidroclorotiazida + enalapril			p valor
	Mediana	Percentis 25	75	Mediana	Percentis 25	75	Mediana	Percentis 25	75	Mediana	Percentis 25	75	
Glicose	89,00	83,50	95,00	93,00	87,00	97,00	97,50	89,00	110,25	88,00	84,00	94,00	0,14
Ureia	27,00	24,00	39,50	36,00	27,50	40,50	29,00	26,00	36,00	31,00	25,00	47,00	0,65
CT	189,00	154,00	218,00	226,00	189,00	242,00	227,50	178,75	265,50	213,00	185,50	224,50	0,15
HDL	49,20	39,60	55,00	50,60	36,90	59,00	55,60	41,80	59,18	39,10	35,65	56,60	0,48
LDL	123,80	87,90	142,90	127,80	86,90	146,00	155,35	110,73	178,18	131,00	110,40	137,75	0,24
VLDL	19,40*	13,60	34,50	39,70*§	27,50	69,50	22,90§	17,50	34,65	33,00	19,00	42,80	0,02*
TRIG	97,00	68,00	177,00	176,00	109,00	336,00	114,50	87,50	173,25	165,00	95,00	214,00	0,07
TSH	1,66	1,12	2,49	1,85	1,01	2,79	1,26	0,79	2,49	1,38	1,05	1,91	0,81
HEMO	15,05	14,55	16,03	14,60	14,30	16,50	14,90	13,60	16,10	15,00	14,15	15,55	0,72
LEU	6,30	5,35	7,70	7,55	7,03	8,08	6,20	5,40	7,10	7,20	5,35	9,35	0,17
CREAT	0,70	0,70	0,95	0,85	0,80	0,90	0,90	0,80	1,03	0,80	0,75	0,90	0,20
POTASSIO	4,30*	4,10	4,60	4,15§	3,70	4,50	3,60*§	3,40	3,95	3,90	3,65	4,35	0,00*
SODIO	138,00	137,50	139,50	138,00	136,75	139,25	142,00	138,00	143,50	139,00	137,00	141,00	0,14
AD_URICO	4,00	3,05	6,15	6,80	5,10	9,50	5,50	4,60	6,18	5,20	4,60	6,55	0,03
MG	2,20	2,10	2,30	2,20	2,08	2,30	2,35	2,10	2,43	2,20	2,20	2,30	0,37
CALCIO	9,70	9,30	9,85	9,65	9,48	9,73	9,75	9,53	9,90	9,60	9,20	9,90	0,82

\* § - Sinais iguais indicam onde ocorreram diferença com significância estatística pelo pós –teste de Dunn ( $p<0,05$ )

Fig. 3- Resultados da análise laboratorial de potássio ( $K^+$ ) nos grupos. O  $K^+$  foi mais baixo no grupo H.



“a” “b” Letras iguais indicam onde ocorreram diferenças com significância estatística pelo pós-teste de Dunn ( $p<0,05$ )

Para tentar identificar um possível efeito relacionado ao gênero nas variáveis analisadas, foram separados dois grupos de pacientes compostos por homens e mulheres, independentemente do hipotensor utilizado. Na comparação estatística, verificou-se o comportamento das varáveis dentro de cada um dos grupos, entre os que receberam medicamentos ou não.

A metodologia aplicada para testar se os dados apresentavam distribuição normal foi o teste de Kolmogorov Smirnov para cada um dos grupos avaliados. Para comparar as médias, utilizou-se o teste t de Student para variáveis independentes. Quando os dados não apresentaram distribuição normal utilizou-se o teste não paramétrico de Mam Whitney. O programa utilizado foi o SPSS 17.0. Os resultados podem ser vistos nas Tabelas 9, 10 e 11 do Apêndice.

Na análise do peso, idade e altura puderam observar que a correlação delas com os biomarcadores foram não-significantes de acordo com o teste de correlação de Pearson.

Quando foi feita a separação dos gêneros, verificou-se que não houve diferença estatística entre os biomarcadores da capacidade física. As diferenças existentes no grupo das mulheres foram identificadas na creatinina,  $0,74\text{mg/dl} \times 0,85\text{mg/dl}$ , no grupo medicado e não medicado, respectivamente ( $\neq 0,11\text{mg/dl}$  e  $\Delta=12,9\%$ ), no potássio sérico,  $4,23\text{ meq/l}$  no grupo sem medicação X grupo medicado  $3,81\text{meq/l}$  ( $\neq 0,42\text{meq/l}$  com variação de  $\Delta=10\%$  ), no

sódio 138meq/l X 139,7meq/l ( $\neq 1,7$ meq/l e com variação de  $\Delta=1,21\%$  ), no ácido úrico 3,16mg/dl X 7,01mg/dl ( $\neq 3,85$ mg/dl com variação de  $\Delta=55\%$  ), e por fim a pressão arterial sistólica máxima 140,77mmHg X 159,20mmHg ( $\neq 18,57$ mmHg com variação de  $\Delta=11,66\%$  )

No grupo masculino houve diferença estatística apenas no colesterol total, no grupo não medicado 184,88mg/dl contra 223,88mg/dl nos tratados ( $\neq 38,70$ mg/dl com variação de  $\Delta=17,29\%$  ).

Com essas análises foram comprovadas que não existe diferença na tolerância ao esforço nos gêneros entre os grupos tratados ou não tratados com os hipotensores testados.

## 6 DISCUSSÃO

O presente estudo permite algumas conclusões de ordem prática e diretamente ligadas às decisões terapêuticas na HAS. Embora não se trate de um estudo prospectivo partindo-se do diagnóstico e, depois, de uma forma randomizada, distribuindo-se aleatoriamente os voluntários nos diversos grupos de tratamento, selecionou-se uma coorte de pacientes em pleno tratamento efetivo com dois hipotensores distribuídos na rede pública.

Esta opção se identifica com o que ocorre no mundo real e permitiu verificar a tolerância ao esforço quando a PA já estava controlada pelos medicamentos após mais de 12 semanas de uso dos mesmos.

Antes de analisar os resultados referentes à tolerância ao esforço algumas considerações são necessárias em relação à composição da amostra. Em primeiro lugar houve predominância do gênero feminino em todos os grupos. Isto pode ter produzido alguma alteração nos resultados uma vez que existem variações do  $VO_2$  entre os gêneros, mas, repetindo, pode se tratar da representação do mundo real e talvez se explique pela observação de Courtenay (2000) de que os homens tendem a buscar menos os serviços de atenção primária a saúde.

Mesmo tendo em conta esta eventual limitação imposta pela amostra, a análise do comportamento da PA e da tolerância ao esforço pode ser feita na população estudada.

Dentre os fatores aferidos e relacionados à PA, as variáveis que apresentaram valores com diferença estatística foram a PADR e a PADM do grupo E, maiores que as do grupo C.

Estes resultados permitem inferir que mesmo tendo-se atingido com o tratamento níveis de PA compatíveis com a normalidade, tanto a PADR e a PADM não se tornaram semelhantes estatisticamente aos valores obtidos no grupo que se apresentou normotensos (controle). No estudo multicêntrico HANE (1997) que incluiu 868 pacientes com hipertensão essencial leve a moderada evidenciou-se que o enalapril não foi superior às outras classes de

hipotensores, incluindo-se aí a hidroclorotiazida, no que se refere à diminuição da PA de repouso. A revisão de Wright et al (2000) analisou vários trabalhos que apontaram o IECA como o agente menos eficaz na redução da PA de repouso na hipertensão arterial leve. Por sua vez, os níveis da PADM do grupo (E) se assemelham aos resultados encontrados nos estudos de Carrera et al (2000) que comparou a pressão arterial no esforço entre pacientes em uso de bloqueadores beta-adrenérgicos, bloqueadores dos canais de cálcio, IECA e diurético, sendo que o IECA apresentou os piores resultados. Manhem et al (1981) estudaram o efeito do captopril sobre as catecolaminas, atividade de renina plasmática, angiotensina II e aldosterona plasmáticas durante o exercício em hipertensos, e concluíram que apesar da diminuição da formação de angiotensina II, o captopril não modificou a resposta da pressão arterial ao esforço. Nestes dois estudos, o uso de um inibidor da enzima de conversão da angiotensina (captopril) foi menos eficaz em controlar a pressão arterial no esforço. A partir dos resultados encontrados em outros trabalhos e os resultados aqui encontrados podemos concluir que o HCTZ parece controlar melhor a PAD no repouso e no esforço em comparação com os IECA.

Os valores de lactacidemia entre os gêneros não apontaram diferença estatística entre os grupos, no estágio inicial do teste, o H e o H/E tiveram valores mais altos do que o grupo C. Entre os grupos C e E não foi encontrada diferença estatística. Além disso, o grupo E teve comportamento semelhante ao C, no que se refere a lactacidemia de repouso. Neste sentido existem evidências que sugerem que o IECA melhora a condição física agindo diretamente sobre a composição corporal e melhorando variáveis metabólicas (CARTER et al, 2004).

O grupo H apresentou níveis de K<sup>+</sup> sérico mais baixo do que o grupo C. Este fato deve estar relacionado ao efeito adverso conhecido dos diuréticos não poupadões deste íon e capazes, portanto, de provocar hipocalemia. Do total de potássio corporal, 98% dele situa-se no compartimento intracelular. Como a concentração sérica de potássio é rigidamente regulada, a hipocalemia ocorre apenas quando é grave a depleção orgânica de potássio. O uso de tiazídicos aumenta as perdas urinárias de potássio podendo também diminuir o nível sérico deste íon (JNC7, 2003; VI DIRETRIZES, 2010).

Outro aspecto a ser analisado é o comportamento do ácido úrico nos diversos grupos.

A elevação do ácido úrico no grupo E pode ser explicado pelo fato deste medicamento provocar este tipo de modificação metabólica, fato já evidenciado em estudos anteriores ( VI DIRETRIZES, 2010; JNC7, 2003). Convém assinalar que, mesmo sendo mais elevado, o ácido úrico apresentou valores dentro dos níveis ainda considerados normais conforme a referência utilizada em nosso laboratório.

Ao lado de todas estas observações, finalmente serão consideradas as medidas referentes à tolerância ao esforço nos diversos grupos. Existem diferentes maneiras para avaliar a tolerância ao esforço de um indivíduo e uma delas consiste na medida direta ou estimada do consumo máximo de oxigênio ( $\text{VO}_{2\text{max}}$ ). Este último método parece ser um bom parâmetro para medidas da capacidade funcional além de poder ser facilmente obtido e assim, foi empregado no presente estudo.

Partindo-se desta premissa os grupos foram comparados estatisticamente e apresentaram comportamento semelhante com relação ao  $\text{VO}_{2\text{max}}$ , FCM atingida e MET. O  $\text{VO}_2$  para idade entre 30 e 49 anos, para homens e mulheres, varia entre 32 e 42 ml/min correspondendo a 9 e 12 MET (FLETCHER et al, 1995). No presente estudo, a mediana do  $\text{VO}_2$  variou entre 19,32 e 31,30 e entre 5,52 e 8,89 MET. Estes números indicam capacidade física baixa e que talvez a atividade física se fosse regularmente executada, pudesse auxiliar no controle da PA permitindo, assim, a redução ou mesmo a supressão da medicação hipotensora, considerando-se que o exercício aeróbico reduz a PA em hipertensos (WELTON et al, 2002). Também neste sentido os efeitos hipotensores dos exercícios são mais pronunciados em pessoas com HAS podendo diminuir a PA em cerca de 5 a 7mmHg após uma sessão de exercício isolado (agudo) ou após um treinamento crônico (PESCATELLO et al, 2004).

Assim, parece ser correto afirmar que a escolha da medicação hipotensora para pessoas fisicamente ativas deve ter como objetivo a obtenção de níveis reduzidos de PA no repouso e no exercício, manterem a resistência periférica total (RPT) baixa e não interferir na tolerância ao esforço (PESCATELLO et al, 2004). No presente estudo não houve diferença entre os três tratamentos analisados com relação à tolerância ao esforço embora todos os pacientes apresentassem a PA controlada na ocasião do teste ergométrico. Isto parece indicar que nas condições analisadas de pacientes com HAS estágio I e nas doses utilizadas dos hipotensores assinalados, qualquer dos esquemas propostos não altera a tolerância ao esforço.

Recomenda-se, no entanto, que as medicações do grupo dos IECA's são de escolha para hipertensos adeptos de exercícios recreacionais e para atletas com HAS (PESCATELLO et al, 2004). A capacidade desses medicamentos diminuirem a RPT, o estresse oxidativo e a inflamação pode influenciar positivamente na tolerância ao esforço (CARTER et al, 2004).

Estas afirmações existentes na literatura podem encontrar respaldo em nossa constatação de que o lactato do grupo E foi semelhante ao do grupo C. Apesar de todas estas discussões, a escolha do esquema ideal de tratamento da HAS continua sendo difícil e deve levar em conta a necessidade de modificações do estilo de vida incluindo-se nelas a prática

regular de atividades físicas. Quanto aos medicamentos, parece claro que aqueles que menos reduzem a tolerância ao esforço e atingem a meta de PA considerada satisfatória devem ser os de escolha quando falham outras opções não medicamentosas.

Apesar de todos estes dados, o presente estudo apresenta ainda limitações que se prendem principalmente ao pequeno número de indivíduos da amostra composta por pessoas de ambos os gêneros e em faixa etária ampla. Apesar disso, os resultados das comparações entre os gêneros indicam que as poucas diferenças estatisticamente significantes encontradas na amostra parecem não comprometer o estudo. Outro aspecto é o fato de não ter havido randomização para composição dos grupos de tratamento, o que certamente tornaria esses mesmos grupos mais homogêneos.

Também não houve acompanhamento clínico detalhado ao longo de um período determinado de estudo, o que poderia mostrar modificações no comportamento das diversas variáveis analisadas em função dos diferentes esquemas de tratamento e do tempo de emprego dos medicamentos. É preciso assinalar que todos os pacientes hipertensos faziam controle regular da PA na sua unidade e eram acompanhados por um médico do programa de saúde da família, representação esta presente no mundo real.

## 7 CONCLUSÃO

Os resultados demonstram que os pacientes em uso de enalapril, hidroclorotiazida e HCTZ e enalapril toleram o esforço físico de forma semelhante ao controle. A partir desta constatação, a prescrição de qualquer destes medicamentos na HAS estágio I pode ser feita conjuntamente com a atividade física regular sem que eventuais prejuízos sejam produzidos ao desempenho físico dos pacientes, parte integrante e essencial no tratamento adequado da HAS.

## REFERÊNCIAS

AMERICAN COLLEGE OF SPORTS MEDICINE. **Position Stand: physical activity, physical fitness and hypertension.** Med Sci Sports Exerc, 1993.

AMERICAN COLLEGE OF SPORTS MEDICINE. **Position Stand: The Recommended Quantity and Quality of Exercise for Developing and Maintaining Fitness in Healthy adults.** Med Sci Sports Exerc, 1998. p.975-991.

AMERICAN HEART ASSOCIATION. **Subcommittee on Exercise/Cardiac Rehabilitation: Statement on Exercise.** Circulation, 1981. p.1302-1304.

APPEL, L.J. et al. **A clinical trial of dietary patterns on blood pressure.** N Engl J Med, 1997. p. 336-1117.

ASTRAND, P.O.; RODAHI, K. **Textbook of work Physiology.** 3<sup>rd</sup> ed. New York. McGraw. Hill Book Co, 1986.

BERTUZZI, R.C.M. et al. **Metabolismo do lactato uma revisão sobre a bioenergetica e a fadiga muscular.** Rev.Bras. Cineantropom. Desempenho Hum, 2009. v.11, n. 2, p. 226-234.

CARVALHO, J.G.R. **Diuréticos em hipertensão arterial: por que, como e quando?** HiperAtivo, 1998. v. 5, n. 2.

CHATHAM, J.C., DES ROSIERS C & FORDER JR. **Evidence of separate pathways for lactate uptake and release by the perfused rat heart.** Am J Physiol 281, 2001. p.794:802.

CHOBANIAN, A.V. 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. p. 289:2560.

CHRISTY S.C. et al. **Angiotensin-converting enzyme Inhibition Intervention in Elderly persons: Effects on Body Composition and Physical Performance.** J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2005. v. 60, n.11, p.1437-1446.

COURTENAY, W.H. **Constructions of masculinity and their influence on men's well-being: a theory of gender and health.** J Hypertens, 2000. v.50, p.1385-401.

FAGARD, R.H. **Exercise characteristics and blood pressure response to dynamic physical training.** Med Sci Sports Exerc, 2001. v.33, p.484-492.

FITTS, R.H. **Mechanisms of muscular fatigue.** In **Principles of Exercise Biochemistry**, 3rd ed, ed. J.R.Poortmans, 2003. p. 279-300.

FITZGERALD, W. **labile hypertension and jogging: new diagnostic tool or spurious discovery?** Br Med J, 1981. p.542-544.

FLETCHER, G.F. et al. **Exercise Standards for Testing and Training.** American Heart Association, 1995. v.91, p.580.

FLORAS, J.S.; WESCHE, J. **hemodynamic contributions to post-exercise hypotension in young adults with hypertension and rapid resting heart rate.** J. Hum Hypertens, 1992. v.6, p.265-269.

GHORAYEB, N; BARROS, T. **O Exercício: preparação fisiológica, avaliação médica, aspectos especiais e preventivos.** São Paulo: Atheneu, 2004.

GLADDEN, L.B. **Lactate metabolism a new paradigm for the third millennium.** J Physiol, 2004. v. 1, p. 5-30.

GOODMAN, L.S; GILMAN, A. **As Bases Farmacológicas da Terapêutica.** Rio de Janeiro: Editora McGraw Hill, 1996.

GUYTON, A.C; HALL, J.E. **Tratado de Fisiologia Médica.** ed.10. Rio de Janeiro: Guanabara – Koogan; 2002.

HAGBERG; J.M; PARK. J.J; BROWN, M.D. **The role of exercise training in the treatment of hypertension: an update.** Sport med, 1995. v.30, p.103-206.

HLATKY, M.A.; PRYOR, D.B.; HARRELL JUNIOR, F.E. **Factors affecting sensitivity and specificity of exercise electrocardiography: multivariable analysis.** Am.J. Med, 1984. v.77, p. 64-71.

IDE, K.; SECHER, N.H. **Cerebral blood flow and metabolism during exercise.** Prog Neurobiol, 2000. v. 61, p.397-414.

**III CONSENSO BRASILEIRO DE HIPERTENSÃO ARTERIAL CBHA.** Campos do Jordão, SP, 1998.

KENNEY, M. J.; SEALS, D. R.. **Postexercise hypotension: key features, common mechanisms, and clinical significance.** Hypertens, 1993. v. 22, p. 653-664.

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

MALTA, D.C. et al. **Doenças crônicas não transmissíveis, mortalidade e fatores de risco no Brasil, 1990 a 2006**. Saúde Brasil 2008. Ministério da Saúde; Brasília, 2009. p. 337-362.

MANHEM, P; BRAMMERT, M; HULTHEN, UL; HOKFELT. **The effect of Captopril on catecholamine, rennin activity, angiotensin II and aldosterone in plasma during physical exercise in hypertensive patients.** Eur J Clin Invest, 1981. v.11, p.389-95.

MANOLIO, T. A. et al. **Exercise blood pressure response and 5-year risk of elevated blood pressure in a cohort of young adults: the CARDIA study.** Am. J. Hypertens, 1994. v.7, p 234-241.

MCARDLE, W.D.; DATCH, F.I.; DATCH, V.I. **Exercise Physiology. Energy, nutrition and human performance.** 3ed. Philadelphia, London, Lea & Febiger, 1991. p.853

MOORE, T.J. et al. **DASH diet is effective treatment for stage 1 isolated systolic hypertension.** Hypertension, 2001. v.38, p.155.

PAFFENBARGER JUNIOR, R.S. et al. **Physical activity and incidence odd hypertension in college alumni.** Am.J. Epidemiol, 1983. v.117, n.3, p. 245-257.

PAFFENBARGER JUNIOR, R.S. et al. **The natural history of athleticism and cardiovascular health.** Jama, 1984. v.252, p. 491-495.

PEREIRA, M. et al. **Differences in prevalence, awareness, treatment and control of hypertension between developing and developed countries.** JHypertension, 2009. v. 27(5), p.963-975.

PESCATELLO, L. S.; J. M. KULIKOWICH. **The after effects of dynamic exercise on ambulatory blood pressure.** Med. Sci. Sports Exerc, 2001. v.33, p.1855-1861.

PESCATELLO, L.S. et al. **American College of Sports Medicine position stand. Exercise and hypertension.** Med Sci Sports Exerc, 2004. v.36, p.533-553,.

PHILIPP, T. et al. **Randomised Double blind, multicentre comparison of hydrochlorothiazide, atenolol, nitrendipine and enalapril en antihypertensive treatment: results of the HANE study.** BMJ, 1997. p.154-315.

POLLOCK, M.L; WILMORE, J.H. **Exercício na saúde e na doença.** 2<sup>a</sup> ed. Rio de Janeiro: Guanabara, 1993.

PSATY, B.M. et al. **Health outcomes associated with antihypertensive therapies used as first-line agents.** JAMA, 1997. v.277, p.739-745.

PSATY, M.P. et al. **Health Outcomes Associated With Various Antihypertensive Therapies used as First-Line Agents. : A Network meta-analysis.** JAMA, 2003. v.289, p.2534-44.

SHAFI, T. et al. **Changes in Serum Potassium Mediate Thiazide-induced Diabetes.** Hypertension, 2008. v. 52, p.1022-1029.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA / SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO / SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA. **VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão.** Arq Bras Cardiol, 2010. V. 95 (1 supl.1) p.1-51

STANLEY, W.C. **Myocardial lactate metabolism during exercise.** Med Sci Sports Exerc, 1991. v. 23, p.920-924.

SVETKEY, L.P. et al. **Effects of dietary patterns on blood pressure: subgroup analysis of the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) randomized clinical trial.** Arch Intern Med, 1999. v. 159, p. 285-293

VIECILI, P.R.N. et al. **Curva Dose-Resposta do Exercício em Hipertensos: Análise do Número de Sessões para Efeito Hipotensor.** Arq Bras Cardiol, 2009. vol. 92, n.5, p.393-399.

WHELTON, S.P. et al. **Effects of aerobic exercise on blood pressure: meta-analysis of randomized, controlled trials.** Ann Intern Med, 2002. v.136, n. 7, p. 493-503.

WILEY, R. L. et al. **Isometric exercise training lowers resting blood pressure.** Med. Sci. Sports Exerc, 1992. v. 24, p. 749-754, 1992.

WILMORE, J.H. COSTIL, D.L. **Training for Sport and activity: The Physiological Basic of the Conditioning Process.** 3<sup>rd</sup> ed. Dubuque, IA, willlian C. Brown, 1988

WING, L.M.H. et al. **Second Australian National Blood Pressure Study Group. A comparison of outcomes with angiotensin-converting-enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly.** N Engl J Med, 2003. v.348, p.583-592.

WOOD, R. H. et al. **Concurrent cardiovascular and resistance training in healthy older adults.** Med. Sci. Sports Exerc, 2001. v.33, p.1751-1758.

WRIGHT JR, J.T et al. **Clinical Outcomes by Race in Hypertensive Patients With and Without the Metabolic Syndrome.** ALLHAT. Arch Intern Med, 2008. v.168, p.207-217.

ZHANG, B. et al. **Association of angiotensin-converting-enzyme gene polymorphism with the depressor response to mild exercise therapy in patients with mild to moderate essential hypertension.** Clin Genet, 2002. vol. 62, p.328-33.

## APÊNDICE

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você está sendo convidado para participar da pesquisa “**TOLERANCIA AO ESFORÇO EM HIPERTENSOS EM TRATAMENTO FARMACOLÓGICO**” sob a responsabilidade dos pesquisadores Dr Elmiro Santos Resende e Ives Eliana Avelar Ribeiro. Nesta pesquisa nos estamos buscando verificar a resposta dos medicamentos contra a pressão arterial alta e a tolerância ao esforço físico. Quem obterá o termo de Consentimento livre e esclarecido são Dr Elmiro Santos Resende orientador do Mestrado em ciências da saúde e Ives Eliana Avelar Ribeiro aluna do mestrado em ciências da saúde. Na sua participação você fará exames de sangue ( amostra de 10ml), teste de esforço em esteira ergométrica. Em nenhum momento você será identificado. Os resultados da pesquisa serão publicados e ainda assim a sua identidade será preservada. Você não terá nenhum gasto e ganho financeiro e não correrá nenhum risco ou desconforto por participar desta pesquisa. Você é livre para parar de participar a qualquer momento sem nenhum prejuízo para o senhor (a).

Uma cópia deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido ficará com o senhor (a).

Qualquer dúvida a respeito da pesquisa o senhor poderá entrar em contato com:

Pesquisadores: no número (034) 8801-0540, (034) 3236-8144 com Ives Eliana, (034) 3239-4811 com Dr Elmiro e CEP/UFU: Av. João Naves de Ávila, nº2121, bloco J, Campos Santa Mônica\_Uberlândia\_MG, CEP: 38408-100; fone: (034) 3239-4531

Uberlândia.....de.....de, 200.....

---

Assinatura dos pesquisadores

Eu aceito participar do projeto citado acima, voluntariamente, após ter sido devidamente esclarecido.

---

Participante da pesquisa

Tabela 9 - Diferenças entre os gêneros femininos e masculinos.

	Feminino	Masculino	P valor
<b>Grupo C</b>			
<b>Uréia</b>	24,11	37,40	0,01
<b>HDL</b>	52,70	41,30	0,00
<b>Hemoglobina</b>	14,50	17,60	0,01
<b>Creatinina</b>	0,74	1,00	0,01
<b>Ácido úrico</b>	3,16	6,27	0,00
<b>Vo<sub>2</sub>Max</b>	29,90	43,79	0,00
<b>Peso (Kg)</b>	69,92	98,00	0,00
<b>Altura (m)</b>	1,60	1,73	0,00
<b>Grupo E</b>			
<b>Hemoglobina</b>	14,40	16,60	0,04
<b>Peso (Kg)</b>	72,00	93,00	0,03
<b>Altura (m)</b>	1,60	1,74	0,03
<b>Grupo H</b>			
<b>Altura (m)</b>	1,58	1,74	0,03
<b>Grupo HCTZ/E</b>			
<b>Triglicerídeos</b>	133,11	238,75	0,02
<b>Ácido úrico</b>	4,83	8,05	0,03
<b>Sódio</b>	137,0	140,0	0,03
<b>Peso (kg)</b>	68,18	89,00	0,04
<b>Altura (m)</b>	1,61	1,72	0,04

Tabela 10- Diferenças entre o grupo de homens que tomam medicamento e o grupo que não toma

<b>Homens</b>	<b>Grupo codificado</b>	<b>N</b>	<b>Mean</b>	<b>Std. Deviation</b>	<b>significancia</b>	<b>Std. Deviation</b>	<b>significancia</b>
<b>Glicose</b>	,00				0,70		0,70
		9,00	91,78	5,49		5,49	
	1,00					12,39	
		12,00	93,50	12,39			
<b>Ureia</b>	,00				0,30		0,30
		8,00	38,75	12,04		12,04	
	1,00					7,73	
		10,00	33,70	7,73			
<b>CT</b>	,00				0,04		0,04*
		8,00	184,88	46,06		46,06	
	1,00					31,87	
		12,00	223,58	31,87			
<b>HDL</b>	,00				0,81		0,81
		8,00	41,39	6,47		6,47	
	1,00					12,06	
		12,00	42,54	12,06			
<b>LDL</b>	,00				0,20		0,20
		8,00	112,31	33,81		33,81	
	1,00					35,03	
		12,00	133,53	35,03			
<b>VLDL</b>	,00				0,11		0,11
		8,00	31,06	21,93		21,93	
	1,00					20,49	
		12,00	47,47	20,49			
<b>TRIG</b>	,00				0,11		0,11
		8,00	155,88	109,77		109,77	
	1,00					102,26	
		12,00	237,58	102,26			
<b>TSH</b>	,00				0,91		0,91
		9,00	1,96	1,64		1,64	
	1,00					1,67	
		12,00	1,87	1,67			
<b>HEMO</b>	,00				0,50		0,50
		9,00	16,23	1,09		1,09	
	1,00					1,14	
		12,00	15,89	1,14			
<b>LEU</b>	,00				0,37		0,37
		9,00	7,01	1,26		1,26	
	1,00					0,97	
		11,00	7,47	0,97			
<b>CREAT</b>	,00				0,56		0,56
		6,00	1,05	0,24		0,24	
	1,00					0,15	
		6,00	0,98	0,15			
<b>POTASSIO</b>	,00	9,00	4,48	0,38	0,05	0,38	0,05

	1,00					
		12,00	4,10	0,43		0,43
<b>SODIO</b>	,00	9,00	139,11	1,76	0,69	0,69
	1,00					1,76
		12,00	138,67	2,93		2,93
<b>AD_URICO</b>	,00	9,00	6,43	1,69	0,38	0,38
	1,00					1,69
		12,00	7,30	2,47	0,42	0,42
<b>MG</b>	,00	8,00	2,29	0,22		0,22
	1,00					0,08
		11,00	2,23	0,08	0,94	0,94
<b>CALCIO</b>	,00	9,00	9,73	0,34		0,34
	1,00					0,62
		12,00	9,72	0,62	0,32	0,32
<b>Vo2Max</b>	,00	9,00	43,39	12,52		12,52
	1,00					11,77
		12,00	37,90	11,77	0,66	0,66
<b>FCmax</b>	,00	9,00	164,89	13,16		13,16
	1,00					18,48
		12,00	168,17	18,48	0,07	0,07
<b>PASR</b>	,00	9,00	114,44	12,36		12,36
	1,00					8,88
		12,00	123,33	8,88	0,20	0,20
<b>PADR</b>	,00	9,00	78,89	6,01		6,01
	1,00					6,22
		12,00	82,50	6,22	0,30	0,30
<b>PARM</b>	,00	9,00	93,05	47,81		47,81
	1,00					43,42
		12,00	71,76	43,42	0,23	0,23
<b>PASMAX</b>	,00	9,00	151,11	35,16		35,16
	1,00					25,98
		12,00	167,50	25,98	0,15	0,15
<b>PADMAX</b>	,00	9,00	85,56	13,33		13,33
	1,00					7,83
		12,00	92,50	7,83	0,25	0,25
<b>MET</b>	,00	9,00	12,39	3,58		3,58
	1,00					3,14
		12,00	10,67	3,14		3,14

<b>IDADE</b>	,00			0,17		0,17
		9,00	39,22	6,83	6,83	
	1,00				11,05	
		12,00	45,25	11,05		
<b>PESO</b>	,00			0,10		0,10
		9,00	81,22	10,52	10,52	
	1,00				12,82	
		12,00	90,33	12,82		
<b>ALTURA</b>	,00			0,81		0,81
		9,00	1,75	0,07	0,07	
	1,00				0,07	
		12,00	1,74	0,07		
<b>IMC</b>	,00			0,10		0,10
		9,00	26,83	4,53	4,53	
	1,00				3,59	
		12,00	29,86	3,59		
<b>Lact.inicial</b>	,00			0,14		0,14
		9,00	1,05	0,31	0,31	
	1,00				0,86	
		12,00	1,51	0,86		
<b>Lact.final</b>	,00			0,40		0,40
		9,00	3,87	2,13	2,13	
	1,00				1,60	
		12,00	4,56	1,60		

Tabela 11- Diferenças entre o grupo de mulheres que tomam medicamento e o grupo que não toma

	<b>Grupo codificado</b>	<b>N</b>	<b>Méida</b>	<b>Desvio padrão</b>	<b>Significância</b>
<b>Glicose</b>	,00	12			0,08
	1,00	22	85,75	10,00	
<b>Ureia</b>	,00	9			0,01
	1,00	18	92,64	10,69	
<b>CT</b>	,00	11			0,34
	1,00	22	24,11	5,23	
<b>HDL</b>	,00	11			0,90
	1,00	22	32,50	8,38	
<b>LDL</b>	,00	11			0,44
	1,00	22	194,18	31,68	
<b>VLDL</b>	,00	11			0,14
	1,00	21	208,14	41,95	
<b>TRIG</b>	,00	11			0,21
	1,00	22	52,77	9,09	
<b>TSH</b>	,00	11			0,56
	1,00	21	52,24	11,92	
<b>HEMO</b>	,00	11			0,87
	1,00	22	120,39	28,16	
<b>LEU</b>	,00	11			0,62
	1,00	21	129,74	34,56	
<b>CREAT</b>	,00	11			,004a
	1,00	21	21,02	10,30	
<b>POTASSIO</b>	,00	11			0,01
	1,00	21	0,75	0,08	
<b>SODIO</b>	,00	12			0,44
	1,00	21	0,85	0,10	
<b>AD_URICO</b>	,00	11			0,04
	1,00	22	3,16	0,74	
<b>MG</b>	,00	11			,000a
	1,00	21	7,02	8,58	
<b>CALCIO</b>	,00	12			0,37
	1,00	19	2,25	0,22	
<b>Vo2Max</b>	,00	13			0,34
	1,00	25	9,39	0,67	
<b>FCmax</b>	,00	13			0,50
	1,00	25	9,56	0,30	
			29,93	9,57	
			28,11	6,94	
			161,15	14,55	0,38
			1,00	25	

		156,16	17,21	
<b>PASR</b>	,00	13		0,17
			113,85	12,61
	1,00	25	119,40	10,93
<b>PADR</b>	,00	13	75,77	10,38
				0,08
	1,00	25	80,80	7,02
<b>PARM</b>	,00	13	76,21	,159a
			34,10	
	1,00	25	75,91	38,77
<b>PASMAX</b>	,00	13	140,77	22,16
				0,04
	1,00	25	159,20	27,37
<b>PADMAX</b>	,00	13	83,08	7,51
				0,14
	1,00	25	88,60	12,03
<b>MET</b>	,00	13	8,46	2,80
				0,63
	1,00	25	8,08	1,99
<b>IDADE</b>	,00	13	43,54	8,32
				0,01
	1,00	25	51,72	8,13
<b>PESO</b>	,00	13	60,92	3,66
				0,00
	1,00	25	69,36	9,12
<b>ALTURA</b>	,00	13	1,60	0,05
				0,90
	1,00	25	1,60	0,06
<b>IMC</b>	,00	13	23,88	2,39
				0,90
	1,00	25	27,03	3,37
<b>Lact.inicial</b>	,00	13	1,01	0,35
				0,15
	1,00	25	1,25	0,55
<b>Lact.final</b>	,00	13	6,03	2,43
				0,17
	1,00	25	4,91	2,31