

# Efeitos de Diferentes Tipos de Treinamento Físico na Função Endotelial em Pré-Hipertensos e Hipertensos: Uma Revisão Sistemática

*Effects of Different Types of Exercise Training on Endothelial Function in Prehypertensive and Hypertensive Individuals: A Systematic Review*

Gustavo Waclawovsky,<sup>1</sup>  Marinei L. Pedralli,<sup>1</sup>  Bruna Eibel,<sup>1</sup>  Maximiliano I. Schaun,<sup>1</sup> Alexandre M. Lehen<sup>1</sup> 

Laboratório de Pesquisas Clínicas - Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul / Fundação Universitária de Cardiologia,<sup>1</sup> Porto Alegre, RS – Brasil

## Resumo

**Fundamento:** A hipertensão sustentada pode levar ao remodelamento vascular e lesão das células endoteliais, o que pode explicar a disfunção endotelial encontrada em hipertensos. O treinamento físico pode melhorar a saúde vascular em indivíduos com risco cardiovascular, mas pouco se sabe sobre seus efeitos em pré-hipertensos e hipertensos.

**Objetivo:** Revisar a literatura mostrando evidências de alterações da função endotelial em resposta a diferentes modalidades de treinamento físico em pré-hipertensos e hipertensos.

**Métodos:** Realizamos uma revisão sistemática de estudos nas bases de dados MEDLINE, Cochrane, LILACS, EMBASE e SciELO seguindo tanto as diretrizes PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) quanto a estratégia PICO (paciente/população, intervenção, comparação e resultados). Os ensaios clínicos randomizados (ECRs) publicados até abril de 2019 foram selecionados e avaliados por quatro revisores independentes. A qualidade metodológica foi avaliada por meio da escala PEDro (Physiotherapy Evidence Database).

**Resultados:** Nossa busca rendeu 598 resumos, e 10 estudos foram elegíveis para revisão. Todos eles apresentaram qualidade metodológica aceitável pela escala PEDro. Dos 10 estudos, 7 envolveram treinamento aeróbico, 1 treinamento resistido isométrico e 2 treinamento aeróbico e treinamento resistido dinâmico separadamente. Sete estudos usaram dilatação fluxo-mediada (DFM) para avaliar a saúde vascular, e três usaram pletismografia. A maioria dos protocolos de treinamento envolveu indivíduos hipertensos e consistiu em exercícios de baixa e moderada intensidade.

**Conclusão:** Nossa revisão sistemática mostrou que o treinamento aeróbico contínuo moderado é eficaz para melhorar a saúde vascular em indivíduos hipertensos. Em pré-hipertensos, o treinamento aeróbico intervalado vigoroso parece ser uma alternativa para benefícios à saúde vascular. O treinamento físico resistido isométrico ou dinâmico pode ser usado como alternativa secundária, mas ainda requer mais investigação. (Arq Bras Cardiol. 2021; 116(5):938-947)

**Palavras-chave:** Endotélio; Células Tronco; Exercício Físico; treinamento resistido; Hipertensão; Revisão.

## Abstract

**Background:** Sustained high blood pressure can lead to vascular remodeling and endothelial cell injury, which may explain the endothelial dysfunction found in hypertensive individuals. Exercise training can improve vascular health in individuals with cardiovascular risk, but little is known about its effects in prehypertensive and hypertensive individuals.

**Objective:** To review the literature showing evidence of changes in endothelial function in response to different modalities of exercise training in prehypertensive and hypertensive individuals.

**Methods:** We conducted a systematic review of studies in the MEDLINE, Cochrane, LILACS, EMBASE, and SciELO databases following both the PRISMA guidelines (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) and the PICO framework (patient/population, intervention, comparison and outcomes). Randomized clinical trials (RCTs) published up to April 2019 were selected and assessed by four independent reviewers. The methodological quality was assessed using the PEDro (Physiotherapy Evidence Database) scale.

**Correspondência:** Alexandre M. Lehen •

Laboratório de Pesquisas Clínicas - Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul / Fundação Universitária de Cardiologia - Av. Princesa Isabel, 395. CEP 90620-001, Santana, Porto Alegre, RS - Brasil

E-mail: amlehen@gmail.com

Artigo recebido em 16/11/2019, revisado em 23/03/2020, aceito em 06/05/2020

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20190807>

**Results:** Our search yielded 598 abstracts, and 10 studies were eligible for review. All of them had acceptable methodological quality by PEDro scale. Of the 10 studies, 7 involved aerobic training, 1 isometric resistance training, and 2 aerobic training and dynamic resistance training separately. Seven studies used flow-mediated dilation (FMD) to assess the vascular health, and three used plethysmography. Most training protocols involved hypertensive individuals and consisted of low and moderate-intensity exercise.

**Conclusion:** Our systematic review showed that moderate continuous aerobic training is effective to improve vascular health in hypertensive individuals. In prehypertensive individuals, vigorous interval aerobic training seems to be an alternative to determine vascular health benefits. Resistance exercise training, either isometric or dynamic, can be used as a secondary alternative, but still requires further investigation. (Arq Bras Cardiol. 2021; 116(5):938-947)

**Keywords:** Endothelium; Stem Cells; Exercise; Resistance Training; Hypertension; Review.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

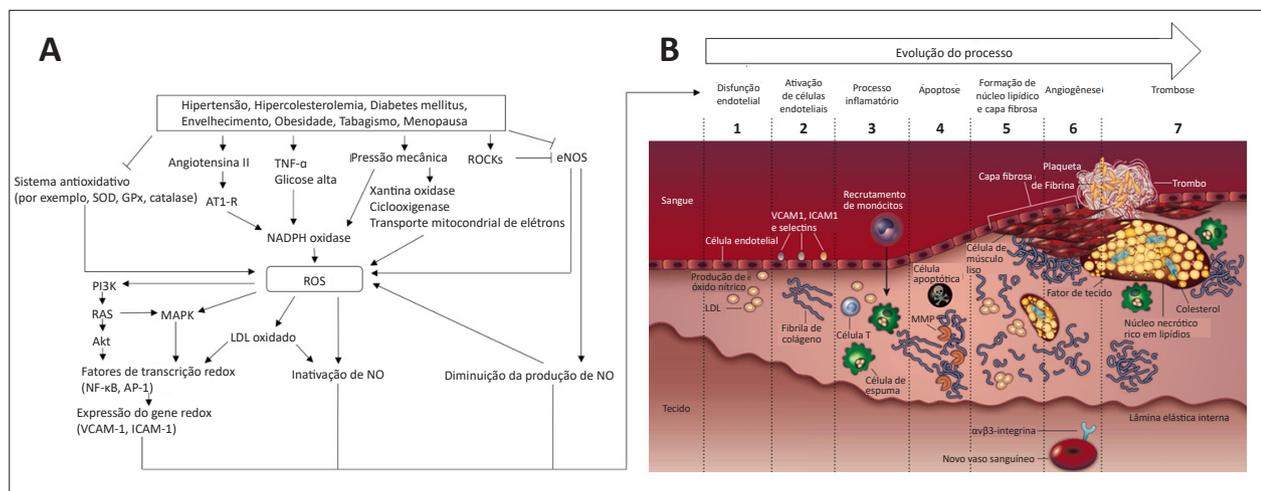
## Introdução

A hipertensão arterial sistêmica é uma condição multifatorial caracterizada por níveis elevados de pressão arterial (PA) sustentada. Um aumento de 20 mmHg na pressão arterial sistólica (PAS) em indivíduos com idades entre 40 e 69 anos tem sido associado a um risco duas vezes maior de morte por doença isquêmica do coração devido a doença vascular.<sup>1</sup> Eventos cardiovasculares estão intimamente relacionados à disfunção vascular, em particular devido ao comprometimento da função do tecido endotelial, que desempenha um papel central na regulação do tônus vascular e da resistência vascular periférica.<sup>2</sup> Função endotelial prejudicada, níveis elevados de micropartículas endoteliais circulantes (MPE)<sup>3</sup> e menor capacidade regenerativa vascular, caracterizada pela redução da mobilização de células progenitoras endoteliais (CPE),<sup>4,5</sup> já estão bem descritos em hipertensos e são a principal causa de aterosclerose e consequentes eventos cardiovasculares fatais e não fatais nessa população<sup>6</sup> (Figura 1).

Mudanças no estilo de vida, como a inclusão de prática de atividade física regular, são recomendadas como abordagem

terapêutica para restaurar a função endotelial em indivíduos com hipertensão.<sup>7,8</sup> Os exatos mecanismos subjacentes aos potenciais efeitos anti-hipertensivos e a resposta endotelial de longo prazo ao exercício ainda não são totalmente compreendidos, mas uma redução na atividade simpática,<sup>9</sup> um equilíbrio entre vasodilatadores e vasoconstritores<sup>10</sup> e uma redução nos níveis do vasoconstritor endotelina-1 (ET-1)<sup>11</sup> já foram investigados.

O exercício aeróbico regular pode prevenir a perda da vasodilatação dependente do endotélio até mesmo em idosos.<sup>12</sup> Este benefício está associado ao aumento do estresse de cisalhamento nas paredes vasculares em reposta ao exercício físico. Portanto, o exercício regular aumenta a produção de óxido nítrico (NO), aumenta a expressão de óxido nítrico sintase e dilata todos os tipos de vasos sanguíneos, estimulando a guanilato ciclase solúvel e aumentando o monofosfato cíclico de guanosina (GMPc) nas células musculares lisas. Também promove angiogênese por meio do fator de crescimento endotelial vascular e aumenta a resposta antioxidante local, que por sua vez preserva a biodisponibilidade do óxido nítrico endotelial.<sup>13</sup>



**Figura 1** – Integração geral das espécies reativas de oxigênio com aterosclerose e balanço da lesão endotelial versus recuperação. Painel A-B: Representação esquemática da geração de ROS induzida por respostas inflamatórias e vasoconstritoras em estados de doença e estilo de vida não saudável, bem como seus efeitos no processo de disfunção endotelial e formação de placa aterosclerótica. NO: óxido nítrico; ROCK: Rho-quinase associada; SOD, superóxido dismutase; AT1-R: Receptor AT1; NADH: Nicotinamida Adenina Dinucleotídeo reduzido; ROS: espécies reativas de oxigênio; eNOS: óxido nítrico sintase 3; PI3K: Fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato 3-quinase; RAS: sistema renina-angiotensina; MAPK: proteína quinase ativada por mitogênio; Akt: proteína quinase B; NF-κB: fator nuclear kappa B; AP-1: Proteína ativadora 1; VCAM-1: molécula 1 de adesão de células vasculares; ICAM-1: Molécula de Adesão Intercelular 1; MMP: metaloproteinases de matriz. Adaptado de Higashi et al (2009) e Sanz e Fayad (2008).

Uma metanálise de estudos de indivíduos com vários fatores de risco cardiovascular e/ou doença cardiovascular estabelecida demonstrou que o treinamento aeróbico e resistido podem melhorar a resposta à dilatação dependente do endotélio.<sup>14</sup> Outros estudos relatam os benefícios do exercício regular por promover a expressão de moléculas de adesão, modulação da resposta inflamatória<sup>15</sup> e mobilização de CPE.<sup>16</sup> Ainda assim, esse corpo de evidências provém de estudos conduzidos com populações altamente heterogêneas, o que dificulta conclusões para a população particular de indivíduos pré-hipertensos e hipertensos.

De fato, nosso grupo publicou uma metanálise abordando os efeitos do treinamento físico na função endotelial.<sup>17</sup> No entanto, apenas exercícios aeróbicos foram incluídos e o resultado foi avaliado por dilatação fluxo-mediada (DFM). Assim, a presente revisão sistemática tem um escopo mais amplo, pois discute os mecanismos potenciais envolvidos na associação entre o treinamento físico e a função endotelial (Figura 2). Assim, semelhante à técnica de DFM, a pletismografia é fortemente dependente do NO endotelial<sup>18-20</sup> e, portanto, ambas as técnicas são amplamente utilizadas quando a função endotelial é o desfecho de interesse. Optamos por incluir pletismografia e exercícios resistidos, que não foram abordados em nossa metanálise anterior. Assim, realizamos uma revisão sistemática de estudos que mostram evidências das alterações da função endotelial em resposta a diferentes modalidades de treinamento físico em pré-hipertensos e hipertensos. Em seguida, examinamos as evidências sobre marcadores endoteliais, como mobilização de CPE e MPE.

## Materiais e métodos

### Seleção de estudos

Esta revisão sistemática seguiu as diretrizes PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses)<sup>21</sup> e foi conduzida até abril de 2019 por quatro revisores independentes (G.W., M.I.S., M.L.P. e B.E.) nas seguintes bases de dados: MEDLINE (acessado via PubMed), Cochrane Central Register of Controlled Trials (Cochrane);

Centro Latino-Americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde (LILACS); EMBASE e Scientific Electronic Library Online (SciELO). Não estabelecemos limites para a data de publicação, e artigos em português, inglês ou espanhol eram elegíveis para inclusão.

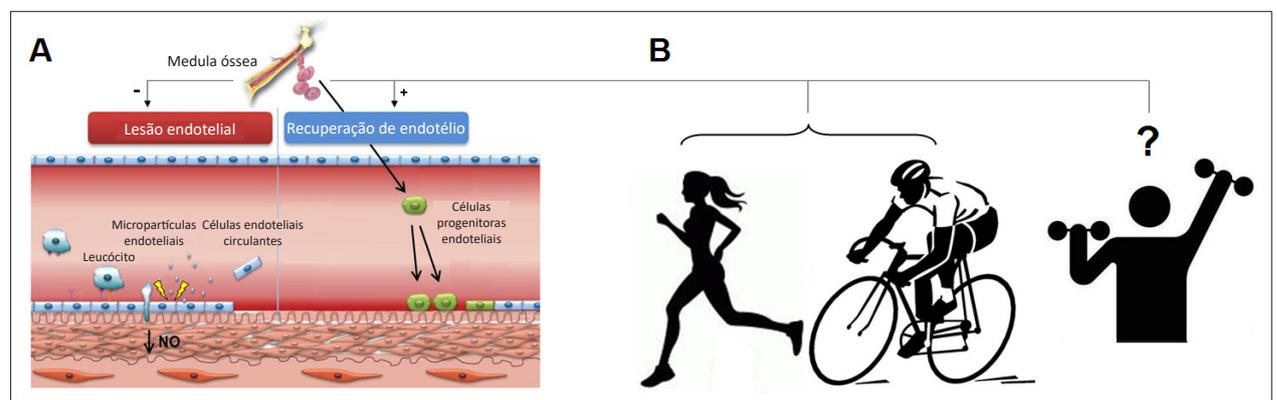
O conjunto de termos *exercise*, *systemic hypertension* e *endothelium* foi utilizado para a busca de estudos nas bases de dados Cochrane, LILACS, EMBASE e SciELO. Para a pesquisa MEDLINE, usamos três conjuntos diferentes de descritores MeSH (Figura 3). Para aumentar a precisão e a sensibilidade de nossa pesquisa de desenhos de estudo (*Randomized Controlled Trial*, RCTs) no banco de dados MEDLINE, adicionamos os termos de pesquisa para RCTs (Figura 3).<sup>22</sup> Além disso, utilizamos a estratégia PICO<sup>21</sup> (paciente/população, intervenção, comparação e desfechos) para inclusão dos estudos.

Os quatro revisores realizaram a seleção dos estudos e revisaram independentemente os títulos e resumos. Quando os resumos não forneciam informações suficientes, eles realizavam uma leitura completa dos artigos. Os revisores resolveram quaisquer discrepâncias por consenso; quaisquer discordâncias sobre os critérios de inclusão foram resolvidas por outro revisor (A.M.L.). As informações sobre o número de artigos envolvendo treinamento aeróbico, resistido e combinado, bem como as intensidades dos exercícios e técnicas utilizadas para medir a função endotelial, foram definidas por grupos: pré-hipertensão e hipertensão.

### Crítérios de inclusão e exclusão

Os critérios de inclusão foram: (a) adultos com 18 anos ou mais; (b) indivíduos com pré-hipertensão ou hipertensão sistêmica; (c) treino regular de exercícios como parte do protocolo de intervenção; (d) mobilização de CPE ou MPE como resultado do estudo; (e) avaliação endotelial por DFM ou pletismografia, número de CPE avaliado por citometria de fluxo ou cultura de células e número de MPE avaliados por citometria de fluxo.

Foram excluídos estudos sobre intervenções medicamentosas, intervenções dietéticas ou uma única sessão de exercícios, bem como estudos envolvendo animais,



**Figura 2** – Painel A-B: Hipótese do processo adaptativo modulado pelo treinamento físico para restaurar o equilíbrio dano/reparo do tecido endotelial e a manutenção de sua função vasomotora.

**Exercise training:**(*exercise OR exercises, isometric OR isometric exercises OR warm-up exercise OR exercise, warm-up OR exercises, warm-up OR warm up exercise OR warm-up exercises OR exercise, aerobic OR aerobic exercises OR exercises, aerobic OR aerobic exercise OR endurance, physical OR endurance, physical OR physical endurance OR training, resistance OR strength training OR training, strength OR weight-lifting OR strengthening program OR strengthening program, weight-lifting OR strengthening programs, weight-lifting OR weight lifting strengthening program OR weight-lifting strengthening programs OR weight-lifting exercise program OR exercise program, weight-lifting OR exercise programs, weight-lifting OR weight lifting exercise program OR weight-lifting exercise programs OR weight-bearing strengthening program OR strengthening program, weight-bearing OR strengthening programs, weight-bearing OR weight bearing strengthening program OR weight-bearing strengthening programs OR weight-bearing exercise program OR exercise program, weight-bearing OR exercise programs, weight-bearing OR weight bearing exercise program OR weight-bearing exercise programs OR activities, motor OR activity, motor OR motor activities OR physical activity OR activities, physical OR activity, physical OR physical activities OR locomotor activity OR activities, locomotor OR activity, locomotor OR locomotor activities OR exercise tests OR test, exercise OR tests, exercise OR stress test OR stress tests OR test, stress OR tests, stress OR treadmill test OR test, treadmill OR tests, treadmill OR treadmill tests OR step test OR step tests OR test, step OR tests, step OR arm ergometry test OR arm ergometry tests OR ergometry test, arm OR ergometry tests, arm OR test, arm ergometry OR tests, arm ergometry OR bicycle ergometry test OR bicycle ergometry tests OR ergometry test, bicycle OR ergometry tests, bicycle OR test, bicycle ergometry OR tests, bicycle ergometry*) AND

**Systemic hypertension:**(*blood pressure, high OR blood pressures, high OR high blood pressure OR high blood pressures OR hypertension OR pre-hypertension OR pre hypertension OR prehypertension*) AND

**Endothelium:**(*vascular endothelium OR endothelium, vascular OR vascular endothelium OR capillary endothelium OR capillary endothelium OR endothelium, capillary OR endothelium, capillary OR endothelial progenitor cell OR endothelial progenitor OR cell, endothelial OR cells, endothelium endothelial cells OR endothelial progenitor OR vascular endothelial cells OR cell, vascular endothelial OR cells, vascular endothelial OR endothelial cell, vascular OR endothelial cells, vascular OR vascular endothelial cell OR capillary endothelial cells OR capillary endothelial cell or cell, capillary endothelial OR cells, capillary endothelial OR endothelial cell, capillary OR endothelial cells, capillary OR Cell Derived Microparticles OR Cell-Derived Microparticle OR Microparticle, Cell-Derived OR Microparticles, Cell-Derived OR Microparticles, Cell Derived OR Cell Membrane Microparticles OR Cell Membrane Microparticle OR Membrane Microparticle, Cell OR Membrane Microparticles, Cell OR Microparticle, Cell Membrane OR Microparticles, Cell Membrane OR Circulating Cell-Derived Microparticles OR Cell-Derived Microparticle, Circulating OR Cell-Derived Microparticles, Circulating OR Circulating Cell Derived Microparticles OR Circulating Cell-Derived Microparticle OR Microparticle, Circulating Cell-Derived OR Microparticles, Circulating Cell-Derived OR vasorelaxation OR vasodilatation OR vascular endothelium-dependent relaxation OR endothelium-dependent relaxation, vascular OR relaxation, vascular endothelium-dependent OR vascular endothelium dependent relaxation OR hyperemia OR reactive hyperemia OR hyperemia, reactive OR hyperemia, reactive OR reactive hyperemia OR active hyperemia OR hyperemia, active OR arterial hyperemia OR hyperemia, arterial OR venous engorgement OR engorgement, venous OR venous congestion OR congestion, venous OR passive hyperemia OR hyperemia, passive OR flow-mediated dilation*).

**Randomized controlled trial:***randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized controlled trials[mh] OR random allocation[mh] OR double-blind method[mh] OR single-blind method[mh] OR clinical trial[pt] OR clinical trials[mh] OR (“clinical trial”[tw]) OR ((singl\*[tw] OR doubl\*[tw] OR trebl\*[tw] OR tripl\*[tw]) AND (mask\*[tw] OR blind\*[tw])) OR (“latin square”[tw]) OR placebos[mh] OR placebo\*[tw] OR random\*[tw] OR research design[mh:noexp] OR follow-up studies[mh] OR prospective studies[mh] OR cross-over studies[mh] OR control\*[tw] OR prospectiv\*[tw] OR volunteer\*[tw].*

Figura 3 – Descritores MeSH (Medical Subject Headings for PubMed) para busca no MEDLINE.

crianças/adolescentes e apenas indivíduos normotensos, ensaios clínicos não randomizados e publicações duplicadas. Também foram excluídos estudos cujos participantes tinham doenças metabólicas e outras doenças cardiovasculares além da hipertensão.

A avaliação da qualidade dos estudos foi baseada na escala Physiotherapy Evidence Database (PEDro)<sup>23</sup> (Tabela 1S, material suplementar).

### Análise estatística

Todos os dados foram tabulados como variáveis categóricas no Microsoft Excel e uma análise descritiva no SPSS for Windows, versão 24 (Chicago, IL), foi realizada por um dos pesquisadores (G.W.).

## Resultados

Esta revisão sistemática teve como objetivo avaliar as evidências de alterações na função endotelial em resposta ao treinamento físico aeróbico, resistido e combinado (pré- vs. pós-treinamento) em indivíduos pré-hipertensos e hipertensos. Encontramos em nossa busca 598 resumos (297 na MEDLINE; 43 na Cochrane; 47 na LILACS; 200 na EMBASE; e 11 na SciELO). Todos os títulos e resumos foram revisados e, em seguida, 46 artigos foram lidos na íntegra e revisados para checagem de elegibilidade. Dez artigos foram selecionados para revisão (Figura 4).

Dentre os dez estudos, quatro somaram 7 pontos, outros quatro somaram 6 pontos e apenas dois estudos somaram 5 pontos na escala PEDro. No entanto, é importante destacar que a abordagem cega (treinamento físico) não foi fornecida, pois não é aplicável neste tipo de intervenção. Assim, consideramos todos os estudos incluídos de qualidade aceitável de acordo com a escala PEDro.

A Tabela 2S (material suplementar) mostra informações detalhadas dos estudos revisados. Resumidamente, dos dez estudos selecionados, sete envolveram treinamento aeróbico, um abordou o treinamento resistido isométrico, dois o treinamento aeróbico e o treinamento resistido dinâmico separadamente e nenhum envolveu a combinação de exercícios aeróbicos e resistido na mesma sessão (treinamento combinado). Destes, apenas três estudos compararam os efeitos de diferentes tipos de treinamento físico na função endotelial (treinamento contínuo e intervalado; resistido dinâmico e treinamento intervalado). O tamanho da amostra variou de 16 a 155, totalizando 519 pré-hipertensos e hipertensos.

Dos estudos selecionados, as amostras de sangue foram analisadas em busca de marcadores de saúde vascular em apenas dois deles. CPE e MPE não foram avaliados em nenhum dos RCTs com pré-hipertensos ou hipertensos. A função vasomotora endotelial foi avaliada por DFM (dilatação fluxo-mediada da artéria braquial avaliada por ultrassom) em sete estudos e pletismografia (vasodilatação total do antebraço ou panturrilha capturada por medições de fluxo por um extensor de elástico local) em três estudos (descrição detalhada da pletismografia pode ser vista em Bystrom et al.<sup>24</sup> e Waclawovsky et al.<sup>25</sup>).

De acordo com a classificação de intensidade de exercício do American College of Sports Medicine,<sup>26</sup> o treinamento aeróbico de baixa intensidade foi avaliado em três estudos, o exercício moderado em quatro estudos e o exercício vigoroso em três estudos. Para o treinamento de resistência isométrica, selecionamos apenas um estudo de baixa intensidade. Para o treinamento de resistência dinâmico, a intensidade moderada foi examinada em dois estudos, enquanto o treinamento de intensidades baixa e vigorosa não foi avaliado em nenhum deles.

A duração do treinamento físico foi na maioria das vezes de 12 semanas (seis estudos), seguida de 8 semanas (três estudos) e 24 semanas (um estudo). O número de sessões de variou: 3 vezes por semana (sete estudos); 4 vezes por semana (um estudo); e 5 ou mais vezes por semana (dois estudos).

## Discussão

Esta revisão sistemática teve como objetivo avaliar quaisquer evidências de alterações na função endotelial em resposta a diferentes modalidades de treinamento físico em indivíduos pré-hipertensos e hipertensos. Os resultados mostraram que o treinamento aeróbico contínuo em intensidade moderada (50% VO<sub>2</sub>máx), por 30-40 minutos por sessão pelo menos 3 vezes por semana, parece ser a intervenção mais adequada para melhorar a vasodilatação endotélio-dependente em hipertensos. Em pré-hipertensos, o treinamento aeróbico intervalado vigoroso (3 min/caminhada e 2 min/corrida; 65% e 85% da FCmáx), em sessões de 45 minutos, 3 vezes por semana parece ser uma alternativa para beneficiar a saúde vascular. Em relação ao treinamento resistido, encontramos um estudo relatando os efeitos do treinamento isométrico de baixa intensidade (30% do esforço máximo, 4 vezes por 2 minutos, 3 vezes por semana) na função endotelial em indivíduos hipertensos; e o treinamento resistido de intensidade moderada (8 exercícios, 60 min/sessão, 3 vezes por semana, 2x8-12 repetições até a fadiga muscular local) foi examinado em dois estudos conduzidos com indivíduos pré-hipertensos. Com base nos ensaios clínicos randomizados envolvendo treinamento isométrico avaliado, podemos especular que o treinamento de baixa intensidade pode melhorar a função endotelial localizada. Já o treinamento resistido dinâmico pode ser uma alternativa para melhorar a função endotelial em pré-hipertensos quando realizado em intensidade moderada.

### Treinamento aeróbico

Westhoff et al.,<sup>27</sup> desenvolveu um protocolo de treinamento de exercício aeróbico de baixa intensidade (sessões 2 vezes por semana durante 12 semanas) usando um cicloergômetro de membros superiores para avaliar a resposta vascular em pacientes com hipertensão e não encontrou melhora na vasodilatação dependente do endotélio dos vasos do braço. Uma explicação pode ser a intensidade do exercício: o lactato sanguíneo era 2,0 mmol/L, que é um nível próximo ao de repouso. A associação com a intensidade do exercício é ainda suportada pelo fato de que os indivíduos com hipertensão estágio I-II apresentaram melhora da vasodilatação endotélio-dependente dos vasos do braço após treinamento aeróbico em

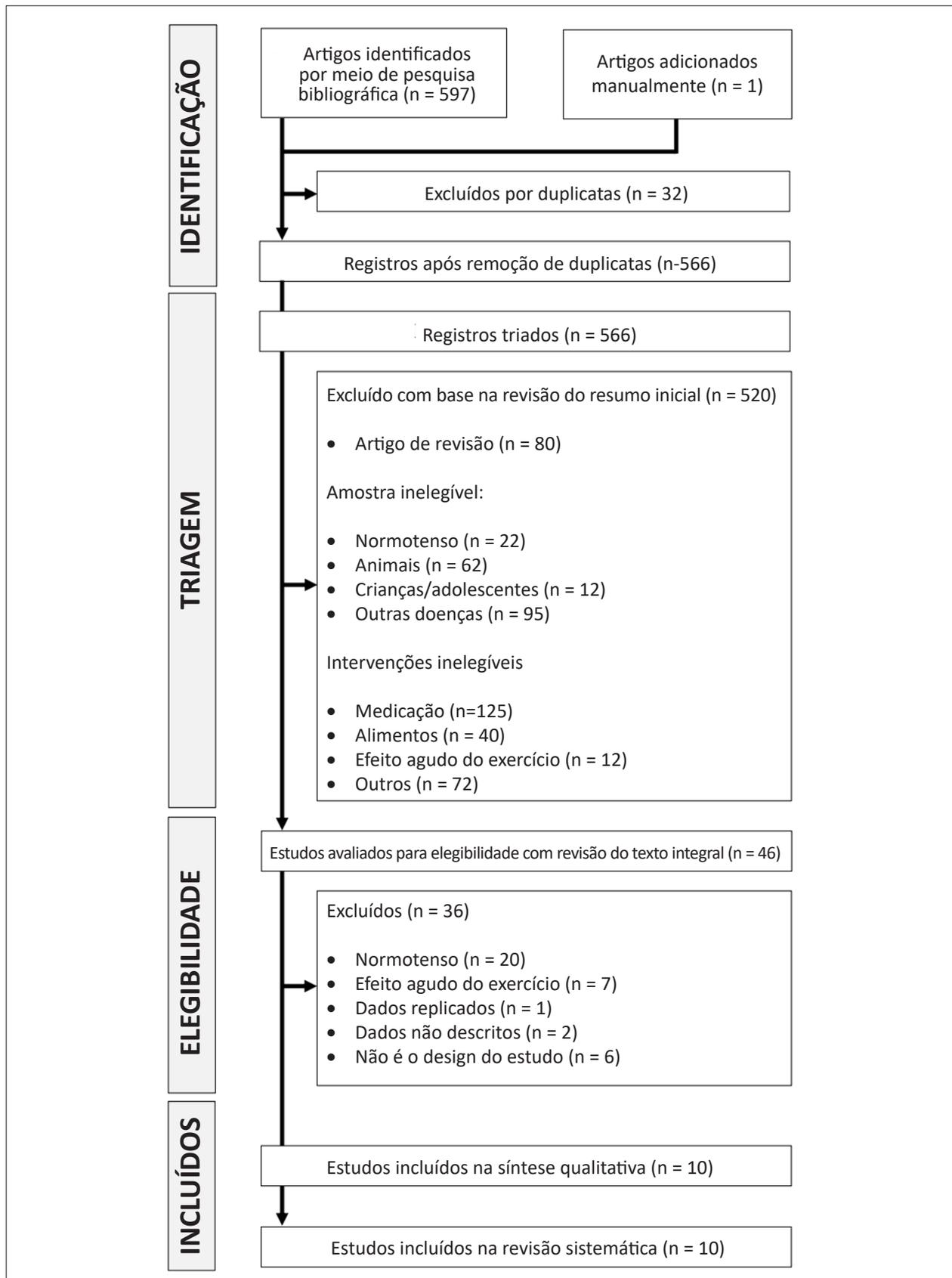


Figura 4 – Fluxograma da seleção dos ensaios clínicos randomizados incluídos nesta revisão sistemática.

exercícios de intensidade quase máxima.<sup>28</sup> Além do exercício de baixa intensidade neste estudo, o uso de betabloqueadores pode ter causado diminuição do volume sistólico e do débito cardíaco e redução da liberação de NO mediada pelo estresse de cisalhamento das células endoteliais, causando, portanto, menor vasodilatação.<sup>29</sup>

A intensidade do exercício aeróbico parece influenciar a resposta vasomotora em indivíduos hipertensos. O treinamento aeróbico por uma hora em bicicleta ergométrica, 3 vezes por semana por 6 meses em intensidade moderada (50% FCreserva), demonstrou aumentar os níveis plasmáticos de NO em mulheres hipertensas.<sup>30</sup> Molmen-Hansen et al.<sup>28</sup> relatou que um treinamento aeróbico de 3 meses melhorou a vasodilatação endotélio-dependente dos vasos do braço em indivíduos hipertensos apenas em altas intensidades (exercícios alternados a 60-70% e 90-95% da FCmáx). Levanta-se a questão de quais outros fatores além do aumento dos níveis de NO poderiam contribuir para a melhora da função vasomotora em resposta ao treinamento aeróbico em indivíduos hipertensos.

A hipertensão arterial está associada ao aumento da atividade simpática, que é intensificada durante o exercício. Em indivíduos normotensos, o exercício causa uma atenuação da atividade simpática nos músculos ativos com consequente vasodilatação local.<sup>31</sup> Essa vasodilatação local tardia é paralela ao aumento da intensidade do trabalho muscular, e esse fenômeno envolve alterações nos metabólitos musculares e outras substâncias para reduzir a resposta vascular à ativação de receptores  $\alpha$ -adrenérgicos envolvidos na regulação do tônus vascular.<sup>32</sup> Por outro lado, esse mecanismo é atenuado em indivíduos hipertensos<sup>31</sup> e, junto com o aumento da rigidez arterial, leva à redução do fluxo sanguíneo e menor estresse de cisalhamento durante o exercício.<sup>33</sup> Esses fatores podem atuar em conjunto, impossibilitando a melhora na capacidade vasomotora em hipertensos após exercício aeróbico em intensidade moderada ou próxima a moderada, mesmo com síntese de NO preservada.<sup>30</sup>

O treinamento intervalado parece ser benéfico para a saúde vascular de indivíduos pré-hipertensos. Conforme demonstrado por Beck et al.,<sup>34</sup> um programa de treinamento de exercícios que consiste em caminhar por 3 minutos em intensidade moderada, alternando com corrida por 2 minutos em intensidade vigorosa (exercícios alternados em 65-85% da FCmáx), 3 vezes por semana e durante 8 semanas pode aumentar a vasodilatação dependente do endotélio em jovens pré-hipertensos.<sup>35</sup>

Ao contrário do corpo de evidências sobre exercícios de alta intensidade, alguns estudos relataram melhorias na vasodilatação dependente do endotélio dos vasos do braço em pacientes idosos hipertensos após 12 semanas de treinamento aeróbico de baixa intensidade (nível de lactato sanguíneo  $\leq 2,5$  mmol/L).<sup>36,37</sup> No entanto, um fator importante que afeta a melhora da função endotelial após exercício aeróbico em indivíduos com hipertensão é a disfunção endotelial, ou seja, vasodilatação endotélio-dependente avaliada por DFM menor que 5,5%.<sup>38</sup> Assim, a variação dos resultados de estudos envolvendo exercícios aeróbicos em intensidade baixa e moderada também pode ser explicada pela disfunção endotelial basal dos participantes.

A saúde vascular em hipertensos em resposta ao treinamento aeróbico pode ser influenciada pelo perfil lipídico. Em dois estudos, Higashi et al.,<sup>39,40</sup> demonstraram que um treinamento de 3 meses, consistindo em caminhada não supervisionada 5-7 vezes por semana em intensidade moderada (50% VO<sub>2</sub>máx) por 30 minutos, melhorou a vasodilatação dos vasos do antebraço em indivíduos hipertensos não tratados.<sup>39,40</sup> Curiosamente, a melhora na vasodilatação dos vasos do antebraço foi negativamente correlacionada com os níveis de colesterol LDL. Assim, como a hipertensão está comumente associada a níveis baixos de HDL e níveis elevados de LDL, a não modificação do perfil lipídico nessa população pode contribuir para uma melhora insatisfatória da função endotelial.

Os níveis circulantes de MPE no sangue periférico estão associados à integridade endotelial. MPE são pequenas vesículas de membrana liberadas das células endoteliais em resposta à ativação, lesão e apoptose celular. Os principais marcadores de superfície celular incluem CD144+, CD31+/CD41-, CD31+/CD42b-, CD31+/anexina V+ e CD62E.<sup>41</sup> Os MPE têm sido associados ao escore de risco de Framingham,<sup>3</sup> hipertensão,<sup>42</sup> entre outras condições. Fairheller et al.,<sup>43</sup> avaliaram, em afroamericanos, os efeitos do treinamento aeróbico vigoroso (até 65% do VO<sub>2</sub>máx) por 6 meses.<sup>43</sup> Eles relataram que a DFM aumentou 60% e os níveis plasmáticos de NO aumentaram 77%, junto com uma redução de 50% nas contagens de MPE. Porém, dos 25 indivíduos da amostra, 10 eram normotensos, 9 pré-hipertensos e apenas 7 eram hipertensos, dificultando a extrapolação dos dados para as três populações. Parece que o estresse de cisalhamento induzido pelo exercício pode preservar a função endotelial por meio de um mecanismo que potencializa as funções metabólicas das células vasculares.

O equilíbrio entre lesão endotelial e reparo é o evento mais significativo na patogênese da aterosclerose. Os CPE desempenham um papel importante na reparação de células endoteliais lesadas e na manutenção da integridade endotelial. Um baixo número de CPE expressando o fenótipo CD34+/KDR+ é preditivo de eventos cardiovasculares e morte,<sup>44</sup> e baixos níveis de CPE expressando o fenótipo CD34+/KDR+/CD45dim é um forte preditor de progressão da doença aterosclerótica.<sup>4</sup> Está bem estabelecido que os indivíduos hipertensos apresentam baixo número de CPE funcionais.<sup>5</sup> Por sua vez, o treinamento aeróbico aumenta os níveis de CPE em pacientes com risco cardiovascular ou doença cardiovascular estabelecida,<sup>45</sup> equilibrando lesão e reparo endotelial. No entanto, não encontramos estudos associando treinamento aeróbico e CPE em pré-hipertensos e hipertensos. Mais investigações sobre esse tema são necessárias.

### Treinamento resistido

Até o momento, apenas um RCT relatou os resultados do treinamento isométrico sobre a função endotelial em hipertensos. Os autores avaliaram a vasodilatação endotélio-dependente dos vasos do braço em indivíduos hipertensos após treinamento de preensão manual isométrica unilateral e bilateral.<sup>46</sup> Curiosamente, a vasodilatação dependente do endotélio melhorou apenas no braço treinado (o DFM do braço treinado aumentou de 2,4 para 6,6%,  $p < 0,001$ ;

sem alteração observada no braço não treinado).<sup>46</sup> Portanto, pode-se supor que uma maior massa muscular submetida ao treinamento seja necessária para alcançar benefícios globais da função endotelial nessa população. É importante ressaltar que a maioria dos artigos incluídos realizava a técnica DFM de Corretti et al.,<sup>47</sup> mesmo os publicados após 2011, período em que a técnica já havia sido atualizada. Isso nos permite questionar como a técnica atual, mais precisa, poderia alterar os resultados vasculares encontrados, otimizando-os.

Beck et al.,<sup>34</sup> examinaram os efeitos do treinamento resistido em indivíduos pré-hipertensos e descobriram que o treinamento de uma hora, 3 vezes por semana durante 2 meses, consistindo de 2x8 a 12 repetições máximas (intensidade moderada), aumentou a vasodilatação dependente do endotélio dos vasos do braço e reduziu os níveis de ET-1. Esse mesmo protocolo foi repetido para avaliação da função vascular em membros superiores e inferiores por pletismografia de oclusão venosa.<sup>35</sup> Foi reportada uma melhora na vasodilatação dos vasos do antebraço e das pernas, bem como maior equilíbrio oxidante-antioxidante ao final de dois meses de treinamento. O aumento da vasodilatação endotélio-dependente pode ser explicado pela oclusão mecânica dos vasos durante o exercício, que causa períodos contínuos de isquemia e reperfusão nos membros treinados, aumenta o estresse de cisalhamento e leva a alterações adaptativas endoteliais locais que aumentam cronicamente a capacidade vasodilatadora.<sup>33</sup> Outra explicação possível é o aumento do fluxo sanguíneo para os músculos treinados. Essa redistribuição do fluxo sanguíneo durante o exercício aumenta o fluxo sanguíneo sistólico anterógrado e diastólico retrógrado, que pode induzir aumento do estresse de cisalhamento nos vasos dos membros destreinados.<sup>29</sup>

Ao contrário do exercício resistido, o exercício aeróbico aumenta continuamente o fluxo sanguíneo, o que pode levar a um aumento no estresse de cisalhamento<sup>48</sup> e maiores adaptações vasculares induzidas pelo exercício quando comparado a outras modalidades. No entanto, melhorias na função endotelial em membros não treinados parecem ser semelhantes em indivíduos jovens saudáveis e indivíduos com diabetes tipo 1 após uma sessão de exercícios aeróbicos e resistido com duração, intensidade e grupos musculares treinados semelhantes.<sup>25</sup> Esse achado levanta a possibilidade de que essas variáveis possam ter impactado os resultados e possam explicar inconsistências entre os estudos.

Não encontramos estudos envolvendo treinamento isométrico ou dinâmico que medissem MPE e CPE em pré-hipertensos e hipertensos. Requer mais investigação.

Nosso estudo apresenta algumas limitações que precisam ser consideradas. Diferentes estratégias de treinamento aeróbico (caminhada rápida, ciclismo e esteira), idades dos participantes e tempos de intervenção avaliados nos RCTs dificultam a inferência do efeito de cada fator na função

endotelial. Dado o corpo limitado de evidências para o treinamento resistido, mais investigações são necessárias para que possamos delinear os efeitos da melhora na função endotelial em indivíduos com pressão arterial alterada, uma vez que até agora são especulativos.

### Conclusão

Nos estudos incluídos em nossa revisão sistemática, o treinamento aeróbico de intensidade moderada por 30–40 minutos/sessão e pelo menos 3 vezes por semana é eficaz para melhorar a função endotelial em indivíduos hipertensos. Em pré-hipertensos, o treinamento aeróbico intervalado de intensidade vigorosa, 45 minutos/sessão e 3 vezes por semana parece ser uma alternativa para trazer benefícios à saúde vascular. Em perspectiva, o treinamento resistido, seja isométrico ou dinâmico, pode ser utilizado como estratégia secundária para melhorar a função endotelial de indivíduos com medidas alteradas da pressão arterial. Com relação aos dados de CPE e MPE, nenhum estudo envolvendo treinamento de força isométrico ou dinâmico mediu MPE e CPE em pré-hipertensos e hipertensos.

### Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Redação do manuscrito e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Waclawovsky G, Schaun MI, Lehnen AM; Obtenção de dados: Waclawovsky G, Pedralli ML, Eibel B, Schaun MI; Análise e interpretação dos dados: Waclawovsky G, Pedralli ML, Eibel B, Schaun MI, Lehnen AM.

### Potencial conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses pertinentes.

### Fontes de financiamento

O presente estudo não contou com fontes de financiamento externas.

### Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de tese de Doutorado de Gustavo Waclawovsky pelo Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul / Fundação Universitária de Cardiologia.

### Aprovação ética e consentimento informado

Este artigo não contém estudos com humanos ou animais realizados por nenhum dos autores.

## Referências

- Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R, Collaboration PS. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. 2002; 360(9349): 1903-13.
- Furchgott RF, Vanhoutte PM. Endothelium-derived relaxing and contracting factors. *FASEB J*. 1989; 3(9): 2007-18.
- Amabile N, Cheng S, Renard JM, Larson MG, Ghorbani A, McCabe E et al. Association of circulating endothelial microparticles with cardiometabolic risk factors in the Framingham Heart Study. *Eur Heart J*. 2014; 35(42): 2972-9.
- Schmidt-Lucke C, Fichtlscherer S, Aicher A, Tschöpe C, Schultheiss HP, Zeiher AM et al. Quantification of circulating endothelial progenitor cells using the modified ISHAGE protocol. *PLoS One*. 2010; 5(11): e13790.
- Skrzypkowska M, Myśliwska J, Słomiński B, Siebert J, Gutknecht P, Ryba-Stanisławowska M. Quantitative and functional characteristics of endothelial progenitor cells in newly diagnosed hypertensive patients. *J Hum Hypertens*. 2014.
- Shimbo D, Muntner P, Mann D, Viera AJ, Homma S, Polak JF et al. Endothelial dysfunction and the risk of hypertension: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Hypertension*. 2010; 55(5): 1210-6.
- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M et al. 2013 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). *Eur Heart J*. 2013; 34(28): 2159-219.
- James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA*. 2014; 311(5): 507-20.
- Martinez DG, Nicolau JC, Lage RL, Toschi-Dias E, de Matos LD, Alves MJ et al. Effects of long-term exercise training on autonomic control in myocardial infarction patients. *Hypertension*. 2011; 58(6): 1049-56.
- Hansen AH, Nyberg M, Bangsbo J, Saltin B, Hellsten Y. Exercise training alters the balance between vasoactive compounds in skeletal muscle of individuals with essential hypertension. *Hypertension*. 2011; 58(5): 943-9.
- Nyberg M, Mortensen SP, Hellsten Y. Physical activity opposes the age-related increase in skeletal muscle and plasma endothelin-1 levels and normalizes plasma endothelin-1 levels in individuals with essential hypertension. *Acta Physiol (Oxf)*. 2013; 207(3): 524-35.
- DeSouza CA, Shapiro LF, Clevenger CM, Dineno FA, Monahan KD, Tanaka H et al. Regular aerobic exercise prevents and restores age-related declines in endothelium-dependent vasodilation in healthy men. *Circulation*. 2000; 102(12): 1351-7.
- Higashi Y, Yoshizumi M. Exercise and endothelial function: role of endothelium-derived nitric oxide and oxidative stress in healthy subjects and hypertensive patients. *Pharmacol Ther*. 2004; 102(1): 87-96.
- Ashor AW, Lara J, Siervo M, Celis-Morales C, Oggioni C, Jakovljevic DG et al. Exercise modalities and endothelial function: a systematic review and dose-response meta-analysis of randomized controlled trials. *Sports Med*. 2015; 45(2): 279-96.
- Palmefors H, Dutta Roy S, Rundqvist B, Börjesson M. The effect of physical activity or exercise on key biomarkers in atherosclerosis—a systematic review. *Atherosclerosis*. 2014; 235(1): 150-61.
- Volaklis KA, Tokmakidis SP, Halle M. Acute and chronic effects of exercise on circulating endothelial progenitor cells in healthy and diseased patients. *Clin Res Cardiol*. 2013; 102(4): 249-57.
- Pedralli ML, Eibel B, Waclawovsky G, Schaun MI, Nisa-Castro-Neto W, Umpierre D et al. Effects of exercise training on endothelial function in individuals with hypertension: a systematic review with meta-analysis. *J Am Soc Hypertens*. 2018; 12(12): e65-e75.
- Green DJ, Jones H, Thijssen D, Cable NT, Atkinson G. Flow-mediated dilation and cardiovascular event prediction: does nitric oxide matter? *Hypertension*. 2011; 57(3): 363-9.
- Gilligan DM, Panza JA, Kilcoyne CM, Waclawiw MA, Casino PR, Quyyumi AA. Contribution of endothelium-derived nitric oxide to exercise-induced vasodilation. *Circulation*. 1994; 90(6): 2853-8.
- Dyke CK, Proctor DN, Dietz NM, Joyner MJ. Role of nitric oxide in exercise hyperaemia during prolonged rhythmic handgripping in humans. *J Physiol*. 1995; 488 (Pt 1): 259-65.
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Group P. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med*. 2009; 6(7): e1000097.
- Robinson KA, Dickersin K. Development of a highly sensitive search strategy for the retrieval of reports of controlled trials using PubMed. *Int J Epidemiol*. 2002; 31(1): 150-3.
- Maher CG, Sherrington C, Herbert RD, Moseley AM, Elkins M. Reliability of the PEDro scale for rating quality of randomized controlled trials. *Phys Ther*. 2003; 83(8): 713-21.
- Bystrom S, Jensen B, Jensen-Urstad M, Lindblad LE, Kilbom A. Ultrasound-Doppler technique for monitoring blood flow in the brachial artery compared with occlusion plethysmography of the forearm. *Scand J Clin Lab Invest*. 1998; 58(7): 569-76.
- Waclawovsky G, Umpierre D, Figueira FR, de Lima ES, Alegratti AP, Schneider L et al. Exercise on Progenitor Cells in Healthy Subjects and Patients with Type 1 Diabetes. *Med Sci Sports Exerc*. 2016; 48(2): 190-9.
- Garber CE, Blissmer B, Deschenes MR, Franklin BA, Lamonte MJ, Lee IM et al. American College of Sports Medicine position stand. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise. *Med Sci Sports Exerc*. 2011; 43(7): 1334-59.
- Westhoff TH, Schmidt S, Gross V, Joppke M, Zidek W, van der Giet M et al. The cardiovascular effects of upper-limb aerobic exercise in hypertensive patients. *J Hypertens*. 2008; 26(7): 1336-42.
- Molmen-Hansen HE, Stolen T, Tjonaa AE, Aamot IL, Ekeberg IS, Tyldum GA et al. Aerobic interval training reduces blood pressure and improves myocardial function in hypertensive patients. *Eur J Prev Cardiol*. 2012; 19(2): 151-60.
- Tinken TM, Thijssen DH, Hopkins N, Black MA, Dawson EA, Minson CT et al. Impact of shear rate modulation on vascular function in humans. *Hypertension*. 2009; 54(2): 278-85.
- Zaros PR, Pires CE, Bacci M, Moraes C, Zanesco A. Effect of 6-months of physical exercise on the nitrate/nitrite levels in hypertensive postmenopausal women. *BMC Womens Health*. 2009; 9: 17.
- Vongpatanasin W, Wang Z, Arbique D, Arbique G, Adams-Huet B, Mitchell JH et al. Functional sympatholysis is impaired in hypertensive humans. *J Physiol*. 2011; 589(Pt 5): 1209-20.
- Thomas GD. Functional sympatholysis in hypertension. *Auton Neurosci*. 2015; 188: 64-8.
- Tinken TM, Thijssen DH, Hopkins N, Dawson EA, Cable NT, Green DJ. Shear stress mediates endothelial adaptations to exercise training in humans. *Hypertension*. 2010; 55(2): 312-8.
- Beck DT, Casey DP, Martin JS, Emerson BD, Braith RW. Exercise training improves endothelial function in young prehypertensives. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2013; 238(4): 433-41.
- Beck DT, Martin JS, Casey DP, Braith RW. Exercise training improves endothelial function in resistance arteries of young prehypertensives. *J Hum Hypertens*. 2014; 28(5): 303-9.

36. Westhoff TH, Franke N, Schmidt S, Vallbracht-Israng K, Meissner R, Yildirim H, et al. Too old to benefit from sports? The cardiovascular effects of exercise training in elderly subjects treated for isolated systolic hypertension. *Kidney Blood Press Res*. 2007; 30(4): 240-7.
37. Westhoff TH, Franke N, Schmidt S, Vallbracht-Israng K, Zidek W, Dimeo F et al. Beta-blockers do not impair the cardiovascular benefits of endurance training in hypertensives. *J Hum Hypertens*. 2007; 21(6): 486-93.
38. Swift DL, Earnest CP, Blair SN, Church TS. The effect of different doses of aerobic exercise training on endothelial function in postmenopausal women with elevated blood pressure: results from the DREW study. *Br J Sports Med*. 2012; 46(10): 753-8.
39. Higashi Y, Sasaki S, Kurisu S, Yoshimizu A, Sasaki N, Matsuura H et al. Regular aerobic exercise augments endothelium-dependent vascular relaxation in normotensive as well as hypertensive subjects: role of endothelium-derived nitric oxide. *Circulation*. 1999; 100(11): 1194-202.
40. Higashi Y, Sasaki S, Sasaki N, Nakagawa K, Ueda T, Yoshimizu A et al. Daily aerobic exercise improves reactive hyperemia in patients with essential hypertension. *Hypertension*. 1999; 33(1 Pt 2): 591-7.
41. Berezin A, Zulli A, Kerrigan S, Petrovic D, Kruzliak P. Predictive role of circulating endothelial-derived microparticles in cardiovascular diseases. *Clin Biochem*. 2015; 48(9): 562-8.
42. Tang EH, Vanhoutte PM. Endothelial dysfunction: a strategic target in the treatment of hypertension? *Pflugers Arch*. 2010; 459(6): 995-1004.
43. Fearheller DL, Diaz KM, Kashem MA, Thakkar SR, Veerabhadrapa P, Sturgeon KM et al. Effects of moderate aerobic exercise training on vascular health and blood pressure in African Americans. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2014; 16(7): 504-10.
44. Werner N, Kosiol S, Schiegl T, Ahlers P, Walenta K, Link A et al. Circulating endothelial progenitor cells and cardiovascular outcomes. *N Engl J Med*. 2005; 353(10): 999-1007.
45. Ribeiro F, Ribeiro IP, Alves AJ, do Céu Monteiro M, Oliveira NL, Oliveira J et al. Effects of exercise training on endothelial progenitor cells in cardiovascular disease: a systematic review. *Am J Phys Med Rehabil*. 2013; 92(11): 1020-30.
46. McGowan CL, Visocchi A, Faulkner M, Verduyn R, Rakobowchuk M, Levy AS et al. Isometric handgrip training improves local flow-mediated dilation in medicated hypertensives. *Eur J Appl Physiol*. 2006; 98(4): 355-62.
47. 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.
48. Thijssen DH, Dawson EA, Black MA, Hopman MT, Cable NT, Green DJ. Brachial artery blood flow responses to different modalities of lower limb exercise. *Med Sci Sports Exerc*. 2009; 41(5): 1072-9.

### \*Material suplementar

Para informação adicional, por favor, clique aqui.



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons