

UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALFENAS
Programa de Pós-graduação em Ciências da Reabilitação

JOÃO PAULO PRADO

**EFEITO DE UM PROGRAMA DE EXERCÍCIO AERÓBICO SOBRE OS
NÍVEIS PLASMÁTICOS DE CITOCINAS EM INDIVÍDUOS
HIPERTENSOS**

Alfenas - MG

2020

JOÃO PAULO PRADO

**EFEITO DE UM PROGRAMA DE EXERCÍCIO AERÓBICO SOBRE OS
NÍVEIS DE PLASMÁTICOS DE CITOCINAS EM INDIVÍDUOS
HIPERTENSOS**

Dissertação apresentada como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Ciências da Reabilitação pelo Programa de Pós-graduação em Ciências da Reabilitação da Universidade Federal de Alfenas.

Área de concentração: Ciências da Reabilitação.
Linha de Pesquisa: Processo de avaliação, prevenção e reabilitação das disfunções neurológicas, cardiorrespiratórias, vasculares e metabólicas.

Orientador: Prof. Dr. Giovane Galdino de Souza

Alfenas-MG

2020

Dados Internacionais de Catalogação-na-Publicação (CIP)
Sistema de Bibliotecas da Universidade Federal de Alfenas
Biblioteca Central – Campus Sede

Prado, João Paulo

P896e Efeito de um programa de exercício aeróbico sobre os níveis
plasmáticos de citocinas em indivíduos hipertensos / João Paulo Prado
– Alfenas, MG, 2020.
104 f.: il. –

Orientador: Giovane Galdino de Souza.
Dissertação (Mestrado em Ciências da Reabilitação) – Universidade
Federal de Alfenas, 2020.
Bibliografia.

1. Hipertensão arterial sistêmica. 2. Exercício Físico. 3. Citocinas.
4. Reabilitação. I. Souza, Giovane Galdino de. II. Título.

CDD- 616

Ficha Catalográfica elaborada por Marlom Cesar da Silva
Bibliotecário-Documentalista CRB6/2735

JOÃO PAULO PRADO

EFEITO DE UM PROGRAMA DE EXERCÍCIO AERÓBICO SOBRE OS NÍVEIS PLASMÁTICOS DE CITOCINAS EM INDIVÍDUOS HIPERTENSOS

A Banca examinadora abaixo-assinada aprova a Dissertação apresentada como parte dos requisitos para a obtenção do título de Mestre em Ciências da Reabilitação pela Universidade Federal de Alfenas. Área de concentração: Avaliação e Intervenção em Ciências da Reabilitação.

Aprovada em: 15 de setembro de 2020

Prof. Dr. Giovane Galdino de Souza
Instituição: Universidade Federal de Alfenas - UNIFAL-MG

Prof. Dr. Wonder Higino Passoni
Instituição: IFsuldeminas - Campus Muzambinho

Prof. Dr. José Felipe Pinho da Silva
Instituição: Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais - FCMMG



Documento assinado eletronicamente por **Giovane Galdino de Souza, Professor do Magistério Superior**, em 16/09/2020, às 21:58, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **José Felipe Pinho da Silva, Usuário Externo**, em 17/09/2020, às 15:53, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **WONDER PASSONI HIGINO, Usuário Externo**, em 18/09/2020, às 15:25, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.unifal-mg.edu.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **0379519** e o código CRC **D298199D**.

AGRADECIMENTOS

Nestes anos de mestrado, gostaria de enaltecer agradecimentos especiais as pessoas que foram fundamentais para a realização deste sonho, pois foi uma caminhada de farto aprendizado, momentos únicos e conquistas almeçadas.

Primeiramente a **Deus**, que mesmo com grandes desafios sempre me nutriu de força, sabedoria e serenidade para conduzir esta caminhada com êxito.

Ao meu nobre orientador, **Prof. Dr. Giovane Galdino de Souza**, no qual exerce com maestria seu profissionalismo, dedicação, paciência e que por inúmeras vezes, deixou de lado seus momentos de lazer para auxiliar nas orientações. Obrigado por ter acreditado e confiado em mim, seus conselhos foram primorosos no fortalecimento deste sonho.

À minha esposa **Andressa** e meu filho **Enzo** pela paciência ténue nos momentos difíceis e por não me deixarem desistir deste sonho.

Aos meus pais e irmãos **Reinaldo, Regina, Simone e Paulo César** e demais familiares pelo apoio e incentivo.

À minha sogra **Edwiges** e meu sogro **Célio** por cuidarem do meu filho com amor e carinho incondicional nos dias árduos de estudos, pela motivação em concluir este mestrado.

À Faculdade de Fisioterapia da Universidade Federal de Alfenas pelo acolhimento e atenção no qual obtive oportunidade de galgar degraus na realização deste sonho.

Aos professores que exercem a nobre missão de ensinar e demais colegas que auxiliaram nas avaliações dos pacientes.

Aos técnicos **Luiz Tomás** e **Luciana Costa** pela atenção, dedicação e colaboração no desenvolvimento da pesquisa.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de financiamento 001 e a Universidade Federal de Alfenas – UNIFAL – MG.

RESUMO

Introdução: As Doenças Cardiovasculares (DCV) causaram 17,9 milhões de óbitos no mundo no ano de 2016, representando 31% de todas as mortes globais por doenças não transmissíveis. Considerada como uma DCV, a Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) constitui também um importante fator de risco para complicações cardiovasculares. Diversos marcadores estão relacionados à HAS, principalmente marcadores inflamatórios, tais como citocinas. A prática regular de exercícios físico pode diminuir expressivamente o risco de mortalidade cardiovascular em até 60%. **Objetivo:** Avaliar o efeito do treinamento aeróbico nas concentrações plasmáticas de citocinas em indivíduos hipertensos. **Método:** Ensaio clínico controlado. Aprovado pelo CEP da Universidade Federal de Alfenas–MG com Registro Brasileiro de Ensaio Clínico. Período de recrutamento setembro de 2018 a fevereiro de 2020. Alocados 100 participantes e divididos em grupo intervenção que foi submetido a 36 sessões de atividade aeróbica, 3 vezes por semana e grupo controle, finalizando com 77 indivíduos. No início e no final do estudo, os participantes foram submetidos a avaliação e coleta de sangue para posterior análise dos níveis plasmáticos de citocinas. Para a análise estatística, inicialmente foi realizado o teste de normalidade através da análise de Shapiro – Wilk e em seguida, para as variáveis paramétricas foi utilizado os testes T pareado e teste T, para as variáveis não paramétricas os Testes de Wilcoxon e Mann-Whitney. **Resultados:** Os resultados deste estudo mostram uma redução significativa na PAS [95% IC -8,33 (133,05 a 124,72)] e PAD [95% IC -5,27 (82,22 a 76,94)], aumento da força muscular expiratória [95% IC 15,08 (92,61 a 107,69)] e da distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos [95% IC 85,56 (406,26 a 491,82)] no grupo exercitado quando comparado a valores basais e quando comparado ao GC. Além disso, os indivíduos que realizaram treinamento aeróbico apresentaram uma melhora na qualidade de vida quando comparado ao GC. A análise de citocinas plasmáticas demonstrou que não houve diferença intra grupo quando comparado a valores basais e entre os grupos. **Conclusão:** O presente estudo demonstrou que o treinamento aeróbico além de promover benefícios para a qualidade de vida de indivíduos hipertensos, reduziu os níveis pressóricos e beneficiou com o condicionamento físico, não alterando os níveis de citocinas inflamatórias. Além disso as citocinas não demonstraram estarem envolvidas com a gênese da HAS, bem como, o treinamento aeróbico não interferiu em seus níveis.

Palavras-chave: Hipertensão arterial sistêmica. Treinamento físico. Citocinas. Reabilitação.

ABSTRAT

Introduction: Cardiovascular Diseases (CVD) caused 17.9 million deaths worldwide in 2016, representing 31% of all global deaths from non-communicable diseases. Considered as a CVD, Systemic Arterial Hypertension (SAH) is also an important risk factor for cardiovascular complications. Several markers are related to SAH, mainly inflammatory markers, such as cytokines. Regular physical exercise can significantly reduce the risk of cardiovascular mortality by up to 60%. **Objective:** To evaluate the effect of aerobic training on plasma cytokine concentrations in hypertensive individuals. **Methods:** Controlled clinical trial. Approved by the CEP of the Federal University of Alfenas – MG with Brazilian Registry of Clinical Trial. Recruitment period September 2018 to February 2020. 100 participants were allocated and divided into intervention group and control group, ending with 77 individuals. At the beginning and at the end of the study, participants underwent blood collection and evaluation for further analysis of plasma cytokine levels. For the statistical analysis, the normality test was initially performed through the Shapiro - Wilk analysis and then, for the parametric variables, the paired T tests and the T test were used and for the nonparametric variables the Wilcoxon and Mann-Whitney tests. **Results:** The results of this study show a significant reduction in SBP [95% CI - 8.33 (133.05 to 124.72)] and DBP [95% CI -5.27 (82.22 to 76.94)], increased expiratory muscle strength [95% CI 15.08 (92.61 to 107.69)] and the distance covered in the 6-minute walk test minutes [95% CI 85.56 (406.26 to 491.82)] in the exercised group when compared to baseline values and when compared to the CG. In addition, the individuals who underwent aerobic training showed an improvement in quality of life when compared to CG. Plasma cytokine analysis demonstrated that there was no difference within groups when compared to baseline values and between groups. **Conclusion:** The present study demonstrated that aerobic training in addition to promoting benefits for quality of life hypertensive individuals, reduced blood pressure levels and benefited from physical conditioning, without altering the levels of inflammatory cytokines. Inas did not demonstrate to be involved with the genesis of SAH, as well, the aerobic training did not interfere in its levels.

Keywords: Systemic arterial hypertension. Physical training. Cytokines. Rehabilitation.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Fluxograma de inclusão, alocação e análise da amostra conforme diretrizes CONSORT 2010.....	43
---	----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Caracterização clínica e antropométrica da amostra do estudo.....	44
Tabela 2 - Análise do Perfil de Atividade Humana dos participantes do estudo.....	45
Tabela 3 - Variáveis antropométricas e clínicas do estudo.....	47
Tabela 4 - Dados de Qualidade de Vida dos participantes do estudo.....	49
Tabela 5 - Valores plasmáticos de citocinas dos participantes do estudo.....	50

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AF:	Atividade Física
Ang II:	Angiotensina II
ARA II:	Antagonista do Receptor da Angiotensina II
AVE:	Acidente Vascular Encefálico
Ca⁺:	Cálcio
CA:	Circunferência Abdominal
CD4 + T:	Células Auxiliares <i>Helper</i>
CF:	Capacidade Funcional
CONSORT:	<i>Consolidated Standards of Reporting Trials</i>
CRVM:	Cirurgia Revascularização Miocárdio
DAC:	Doença Arterial Coronária
DC:	Débito Cardíaco
DCV:	Doença Cardiovascular
ECA:	Enzima Conversora de Angiotensina
FC:	Frequência Cardíaca
FR:	Frequência Respiratória
FPP:	Força de Preensão Palmar
FTC β:	Fator Transformador de Crescimento beta
GI	Grupo Intervenção
GC	Grupo Controle
HA:	Hipertensão Arterial
HAS:	Hipertensão Arterial Sistêmica

IAM:	Infarto Agudo Miocárdio
IC:	Insuficiência cardíaca
IECA:	Inibidores de Enzima Conversora da Angiotensina
IFN-γ:	Interferon γ
IL 1β:	Interleucinas 1 Beta
IL-2	Interleucina 2
IL-4	Interleucina 4
IL-6	Interleucina 6
IL-8	Interleucina 8
IL-10	Interleucina 10
IL-17	Interleucina 17
IL-23	Interleucina 23
IMC:	Índice de Massa Corporal
INMETRO	Instituto Nacional de Metrologia, Normalização e Qualidade Industrial
MC:	Massa corpórea
M1	Macrófago tipo 1
M2	Macrófago tipo 2
MOS SF-36:	<i>Medical Outcome Study – Item Short Form Health Survey 36</i>
NO:	Óxido Nítrico
NK:	Células <i>natural Killer</i>
PA:	Pressão Arterial
PAS:	Pressão Arterial Sistólica
PAD:	Pressão Arterial Diastólica

QV:	Qualidade de Vida
ROS:	Espécies Reativas de Oxigênio
RVP:	Resistência Vascular Periférica
PAH	Perfil Atividade Humana
PEmax	Pressão Expiratória Máxima
PImax	Pressão Inspiratória Máxima
SpO₂	Saturação Periférica de Oxigênio
SNC:	Sistema Nervoso Central
SRA:	Sistema Renina-Angiotensina
TCLE:	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TC6:	Teste Caminhada de 6 minutos
TGF-β:	Fator de Crescimento e Transmutação Beta
TNF-α:	Fator de Necrose Tumoral Alfa
Th1:	Linfócitos T <i>helper</i> 1
Th2:	Linfócitos T <i>helper</i> 2
UBSs:	Unidade Básica de Saúde
UNIFAL:	Universidade Federal de Alfenas
VO₂:	Consumo Máximo de Oxigênio

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	15
2	OBJETIVOS	18
2.1	OBJETIVO GERAL	18
2.2	OBJETIVO ESPECÍFICO	18
3	REVISÃO DA LITERATURA.....	19
3.1	HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTEMICA	19
3.2	CITOCINAS PRÓ-INFAMATÓRIAS.....	23
3.3	CITOCINAS ANTI-INFLAMATÓRIAS.....	26
3.4	CITOCINAS E HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA.....	26
3.5	EXERCÍCIO FÍSICO E HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA.....	29
3.6	EXERCÍCIO, CITOCINAS E HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA	31
4	MÉTODO	33
4.1	DESENHO DO ESTUDO E ASPECTOS ÉTICOS.....	33
4.2	LOCAL DO ESTUDO	33
4.3	PARTICIPANTES DO ESTUDO E CÁLCULO DA AMOSTRA	34
4.4	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO	34
4.5	PROCEDIMENTOS DE AVALIAÇÃO.....	35
4.5.1	Índice de massa corporal e circunferência abdominal	35
4.5.2	Avaliação da pressão arterial sistólica e diastólica	36
4.5.3	Frequência cardíaca	36
4.5.4	Qualidade de Vida	37
4.5.5	Avaliação do Perfil de Atividade Humana	37
4.5.6	Avaliação da Força Muscular Respiratória	38
4.5.7	Avaliação da Força Muscular Periférica	38
4.5.8	Avaliação da Capacidade Funcional	38
4.6	DOSAGEM SANGUÍNEA	39
4.7	PROTOCOLO EXPERIMENTAL	40
4.8	ANÁLISE ESTATÍSTICA	41
5	RESULTADOS.....	43
6	DISCUSSÃO	51

7	CONCLUSÃO	63
	REFERÊNCIAS	64
	ANEXO I – FOLHA COMITÊ ÉTICA	94
	ANEXO II – FICHA DE AVALIAÇÃO	95
	ANEXO III - ESCALA DE AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE VIDA	98
	ANEXO IV – PERFIL DE ATIVIDADE HUMANA	101
	APÊNDICE I – TERMO DE CONCENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	103

1 INTRODUÇÃO

De acordo com a Organização Pan-Americana de Saúde, as Doenças Cardiovasculares (DCV) causaram 17,9 milhões de óbitos no mundo no ano de 2016, representando 31% de todas as mortes globais por doenças não transmissíveis (OPAS, 2017). Estudo publicado recentemente mostrou que no Brasil apenas quatro das DCV, como a hipertensão arterial (HA), o infarto do miocárdio, a fibrilação atrial e a insuficiência cardíaca (IC), somaram um custo financeiro estimado de 56,2 bilhões de reais no ano de 2015 (STEVENS *et al.*, 2018).

Dentre as DCV, a Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) constitui importante fator de risco para complicações cardiovasculares (OPARIL, 2014). No ano 2000, a prevalência de HAS na população mundial era de 25% e a estimativa para o ano 2025 é que seja próximo de 29%. Países como o Brasil, está próximo de atingir 32,5%, ou seja, acometer aproximadamente 36 milhões de indivíduos adultos (TALAEI *et al.*, 2014).

Além dos fatores de risco, estudos relacionam a HAS com a inflamação crônica. Este processo inflamatório acontece através da geração de citocinas inflamatórias e espécies reativas de oxigênio (JUSTIN RUCKER; CROWLEY, 2017; NOSALSKI *et al.*, 2017). Em adição, os macrófagos desencadeiam disfunção na vasculatura endotelial, alterando a função vascular, levando a vasoconstrição pelo aumento da contração dos vasos em resposta a inflamação e conseqüente hipertensão (JUSTIN RUCKER; CROWLEY, 2017; NOSALSKI *et al.*, 2017).

Estudos deparam a resposta inflamatória em acompanhamento da ativação das respostas inata e adaptativa do sistema imunológico, as quais são responsáveis pela ativação de citocinas pró-inflamatórias, que estão relacionadas ao desenvolvimento de distúrbios hipertensivos (CAILLON; SCHIFFRIN, 2016).

Estudos transversais mostraram que, comparados aos indivíduos normotensos, os níveis plasmáticos das citocinas marcadores inflamatórios, interleucina 1 (IL-1 β), interleucina 6 (IL-6), interleucina 8 (IL-8), interleucina 17 (IL-17), interleucina 23 (IL-23), fator de crescimento e transformação beta (TGF- β) e fator de necrose tumoral (TNF- α) são mais altos em pacientes hipertensos (MIGUEL *et al.*, 2015).

Dessa forma, as citocinas influenciam a atividade, a diferenciação, a proliferação e a sobrevivência da célula imunológica, assim como regulam a produção e a atividade de outras citocinas, que podem aumentar (pró-inflamatórias) ou atenuar (anti-inflamatórias) a resposta inflamatória (SOMMER; WHITE, 2010). Algumas citocinas podem ter ações pró ou anti-inflamatórias, de acordo com o microambiente no qual estão localizadas. Dentre as

consideradas pró-inflamatórias, temos as interleucinas do tipo 1, 2, 6, 7 (IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-7) e o TNF- α (fator de necrose tumoral alfa). As anti-inflamatórias são as interleucinas do tipo 4, 10, 13 (IL-4, IL-10, IL-13) e FTC- β (fator transformador de crescimento β) (SOMMER; WHITE, 2010).

Durante a progressão da hipertensão, as células imunes se acumulam em órgãos-alvo, dos quais os rins e a vasculatura são particularmente vulneráveis (NOSALSKI; GUZIK, 2017; MIKOLAJCZYK *et al.*, 2016; ITANI *et al.*, 2016). Essas células produzem citocinas potentes que afetam a função vascular e renal, essenciais para o desenvolvimento da hipertensão (NOSALSKI *et al.*, 2017). Há evidências de que o sistema nervoso simpático e angiotensina II (Ang II) podem estimular a liberação de IL-6 e que a IL-6 pode causar ou facilitar a vasoconstrição elevando a pressão arterial (PA) (LEE *et al.*, 2004).

O tratamento para os pacientes hipertensos deve associar medidas farmacológicas aliadas a não farmacológicas. No entanto, evidências científicas têm revelado que a falta de adesão ao tratamento é um dos principais fatores que dificultam o efetivo controle da HAS, pois cerca de 40% a 60% dos pacientes não fazem uso da medicação prescrita e essa porcentagem aumenta quando a falta de adesão se relaciona ao estilo de vida, fato convergente com os resultados de pesquisas recentes que apontam que apenas metade das pessoas com HAS conseguem manter os níveis pressóricos controlados (MOTTER; OLINTO; PANIZ, 2015; DOUGADOS *et al.*, 2015; SILVA *et al.*, 2017).

Em adição, Hortencio (2018) descreveu que a adesão à prática regular de exercícios pode diminuir expressivamente o risco de mortalidade cardiovascular em até 60%. Porém, a prescrição deve considerar a avaliação do risco cardiovascular global, às condições sociais e o interesse do paciente, objetivando assim, promover boa aderência, além de mudanças no estilo de vida. Assim, protocolos estabelecidos de exercício físico aeróbico demonstraram ser eficazes na redução da incidência de HAS, na redução da PA nos hipertensos, os quais podem produzir uma diminuição de 5 a 15mmHg na PAS (HAGBERG; PARK; BROWN, 2000).

O efeito crônico do exercício físico sobre os processos inflamatório é reflexo do somatório de diversas ações anti-inflamatórias promovidas pelas sessões de exercícios (PETERSEN; PEDERSEN, 2005). Classicamente, acredita-se que em resposta ao exercício físico, ocorram incrementos na produção de citocinas como a IL-6, com conseqüente disparo de uma cascata anti-inflamatória, efetivada pela elevação nos níveis circulantes de IL-10, do receptor da IL-1 e do receptor solúvel do TNF- α (TNFR), com concomitante redução de fatores pró-inflamatórios (GOEBEL *et al.*, 2000; KELLER *et al.*, 2005).

Nesse contexto, o treinamento físico aeróbico é uma importante intervenção para modificar fatores de risco para DCV e também para otimizar a função endotelial (MARTENS; KIRKMAN; EDWARDS, 2016).

Diante dessas evidências, é possível verificar forte associação entre citocinas pró-inflamatórias com a gênese da HAS. Embora alguns estudos têm demonstrado que o treinamento aeróbico pode auxiliar no controle da hipertensão arterial, bem como, promover benéfico remodelamento cardíaco, além de aumentar a força de contratibilidade ventricular, poucos estudos foram realizados investigando e associando marcadores inflamatórios, HAS e atividades física. Diante deste exposto, o presente estudo propõe-se investigar o efeito do exercício físico sobre os níveis de marcadores pró e anti-inflamatórios em indivíduos hipertensos.

2 OBJETIVOS

O presente estudo tem os seguintes objetivos:

2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar o efeito do treinamento aeróbico nas concentrações plasmáticas de citocinas em indivíduos hipertensos.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) Avaliar o efeito do treinamento aeróbico nos níveis pressóricos de indivíduos hipertensos;
- b) Verificar o efeito do treinamento aeróbico no ganho de condicionamento físico em indivíduos hipertensos;
- c) Avaliar o efeito do treinamento aeróbico na qualidade de vida de indivíduos hipertensos;

3 REVISÃO DA LITERATURA

Será apresentada em cada seção deste capítulo a revisão de literatura de acordo com cada temática abordada.

3.1 HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA

O aumento da ocorrência das DCV instituiu a necessidade de se conhecer mais sobre os diversos fatores envolvidos na etiologia dessas morbidades. Do ponto de vista epidemiológico, observa-se um aumento da prevalência dos fatores de risco cardiovascular na população em geral. Entretanto, além do conhecimento dos riscos envolvidos, é pertinente o desenvolvimento de estratégias preventivas e adotar hábitos de vida saudáveis (NAJAFIPOUR; AFSHARI; ROSTAMZADEH, 2018; PIEPOLI *et al.*, 2016).

Embora tenha ocorrido declínio constante na incidência da DCV nos últimos anos, a prevalência de fatores de risco para estas doenças como a HAS, hipercolesterolemia e a obesidade, tem aumentado. Estes fatores de risco contemplado pelo sedentarismo, tabagismo, etilismo, níveis elevados de colesterol total e de lipoproteína de baixa densidade, baixos níveis de lipoproteína de alta densidade, diabetes, idade avançada, fatores genéticos e etnias são os principais fatores de risco para DCV (MEHTA, 2017).

Neste contexto, destaca-se papel relevante da HAS como um dos fatores de risco cardiovascular, sendo doença de caráter crônico, silenciosa e não transmissível, geralmente assintomática principalmente no estágio inicial. É caracterizada pelo aumento da pressão sanguínea dentro das artérias, causando lesões nas paredes desses vasos que são responsáveis por levar o sangue até os órgãos do corpo (CASTRO *et al.*, 2017; NOGUEIRA; OLIVEIRA, 2015).

A 7ª Diretriz de HAS publicada na Revista da Sociedade Brasileira de Cardiologia (2016), considera a hipertensão em estágio 1, como elevação sustentada de níveis pressóricos como uma pressão arterial sistólica PAS \geq 140 mmHg e/ou pressão arterial diastólica PAD \geq 90 mmHg

O sistema vascular funciona basicamente como câmaras elásticas que amortece a descarga expelida pelo músculo cardíaco. Durante a sístole ventricular a pressão aumenta até o ápice pressórico, determinando dessa forma, a pressão arterial sistólica (PAS). Por outro lado,

ao passo que, o sangue vai sendo encaminhado aos capilares, a pressão declina de forma progressiva até atingir o valor mínimo, determinando, dessa forma, a pressão arterial diastólica (PAD). Nesse contexto, as descargas da bomba cardíaca e a elasticidade das artérias matam a irrigação aos órgãos e tecidos. Assim, o calibre e elasticidade dos vasos sanguíneos arteriais é também um fator que influencia na PA, e a redução de ambos os fatores acarretará o aumento da PA (DUARTE, 2014).

Sendo considerado uma patologia silenciosa, cerca de 30% da população mundial desconhece que possuem a HAS (ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE, 2017). Segunda a Sociedade Brasileira de Cardiologia, a pressão arterial (PA) elevada é um dos fatores de risco para DCV. Estudos demonstram que aproximadamente 600 milhões de pessoas possui HAS em todo o planeta (MALTA *et al.*, 2018). Ainda de acordo com a Organização Pan-americana da Saúde (2017), estima-se que 17,7 milhões de pessoas morreram por DCV em 2015, representando 31% de todas as mortes em nível global. Desses óbitos, estima-se que 7,4 milhões ocorrem devido as DCV e 6,7 milhões devido a acidentes vasculares encefálico (AVE) consequência da elevação da PA, além disso, mais de três quartos das mortes por doenças cardiovasculares ocorrem em países de baixa e média renda.

No Brasil, a HAS é uma patologia considerada como problema de saúde pública devido ao aumento no número de pessoas acometidas todos os anos, cerca de 36 milhões de indivíduos brasileiros. Esse fato causa um impacto significativo na renda familiar, gastos com hospitalizações e na redução da produtividade no trabalho, valores estimados em R\$ 4,18 bilhões no período de 2006 a 2015 (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2016).

Mesmo sendo uma doença impactante na saúde dos brasileiros, existem poucas pesquisas de base populacional que se refere à prevalência de HAS no Brasil, pois a maioria dos estudos possui compatibilidade limitada em decorrência da função da abrangência local e regional, bem como diferenças nas questões e nos méritos de pesquisa (MALTA *et al.*, 2017).

Segundo pesquisa realizada pelo Ministério da Saúde publicada em (2019), no sistema Vigitel (Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico), entre os meses de fevereiro e dezembro de 2018, 24,7% da população que vive nas capitais brasileiras afirmaram ter diagnóstico de HA. Os novos dados mostram também que a parcela da sociedade mais afetada é formada por idosos: 60,9% dos entrevistados com idade acima de 65 anos disseram ser hipertensos, assim como 49,5% na faixa etária de 55 a 64 anos, essa última edição da pesquisa foi realizada por telefone com 52.395 pessoas maiores de 18 anos.

Apesar do impacto da HAS na saúde pública ser grave, ainda são baixas as taxas de adesão e controle pela população, dessa forma é importante a atuação dos trabalhadores e serviços de saúde na indução de práticas de prevenção, promoção e recuperação da saúde (ZANGIROLANI et al., 2018). Estudos demonstram que no mundo 7,6 milhões de mortes foram atribuídas à hipertensão, sendo que 54% por AVE e 47% por doença isquêmica do coração (MALTA *et al.*, 2015).

Existe uma associação na abordagem terapêutica para o paciente hipertenso, o tratamento não farmacológico e o exercício físico tem se destacado e tende a minimizar em até 60% os riscos cardiovasculares, assim como reduzir o uso de medicamentos anti-hipertensivos (SHARMAN; GERCHE; COOMBES, 2015; HORTENCIO *et al.*, 2018; MOURA *et al.*, 2016).

Na fisiopatologia da HAS, o sistema vascular é composto por estruturas denominadas: artérias; arteríolas; veias e vênulas, todas formadas em sua essência por musculatura lisa, cuja contração e relaxamento são determinados por alguns mediadores locais, e hormônios circulantes oriundos de nervos simpáticos e endotélio vascular, como por exemplo, os prostanóides (precursor de Prostaglandinas) e o óxido nítrico (NO), que, em conjunto atuam principalmente por intermédio da regulação do íon Ca^{+} assim, o processo de contração e relaxamento dessa musculatura arterial, determina à resistência vascular modulando a PA (RANG, 2011).

Em geral, a PA é definida como a força exercida pelo sangue contra qualquer unidade de área da parede arterial na circulação sistêmica. Esse número se divide em PAS e PAD. Pressão sistólica refere-se à pressão máxima dentro das grandes artérias quando o músculo cardíaco se contrai para impulsionar o sangue através do corpo. A pressão diastólica descreve a pressão mais baixa nas grandes artérias durante o relaxamento dos músculos cardíacos entre as batidas, assim a PA corresponde diretamente ao débito cardíaco, elasticidade arterial e resistência vascular periférica (SHAHOUD; AEDDULA, 2019).

Os mecanismos envolvidos na patogênese da HA incluem a retenção de sódio, aumento da atividade do sistema nervoso simpático, ativação do eixo renina-angiotensina-aldosterona e alteração da função vascular que favorece o desenvolvimento e a manutenção desta patologia (CASILIMAS *et al.*, 2017).

O sistema nervoso simpático tem um papel fundamental na HAS, sua estimulação pode causar constrição arteriolar e dilatação arteriolar. Assim, o sistema nervoso autônomo tem um papel importante na manutenção de uma pressão sanguínea normal. Também é importante na mediação de mudanças de curto prazo na PA em resposta ao estresse e ao exercício físico (BEEVERS; LIP; O'BRIEN, 2001).

Assim como o SNC, o sistema renina angiotensina (SRA) possui um papel importante na regulação da PA como também no equilíbrio eletrolítico. Em sua definição clássica, este sistema, desempenha um controle da PA através da angiotensina II, resultante na circulação de uma cascata enzimática iniciada pela renina. A renina liberada pelas células justaglomerulares, cliva o angiotensinogênio produzido pelo fígado, resultando no decapeptídeo inativo angiotensina I, que por sua vez, é degradado pela enzima conversora de angiotensina (ECA), formando a angiotensina II. A angiotensina II faz com que as glândulas adrenais secretem o hormônio aldosterona (IRIGOYEN; CONSOLIM-COLOMBO; KRIEGER, 2001; RIGATTO; BÖHLKE; IRIGOYEN, 2004). A renina circulante é derivada no rim, assim o angiotensinogênio se origina no fígado. Conversão de angiotensina enzima (ECA) está localizada nas células endoteliais (MATSUSAKA *et al.*, 2012).

Cabe destacar que uma característica da hipertensão é a hiperatividade do SRA, que contribui para várias alterações funcionais e estruturais em vários órgãos-alvo. Um dos produtos deste sistema, a Ang II promove lesão vascular por induzir vasoconstrição, proliferação e hipertrofia de células musculares lisas e inflamação vascular, bem como a degradação da matriz extracelular. Além disso, contribui com o aumento da contratilidade miocárdica, retenção de sódio e água e elevação da PA (SANTOS *et al.*, 2012; THIEME *et al.*, 2017).

A angiotensina II modula a expressão de fatores de crescimento, citocinas e moléculas de adesão, e estas, estão envolvidas na fibrose e inflamação. Na condição de hiperplasia e hipertrofia das células dos vasos sanguíneos a ação da angiotensina II está diretamente correlacionada com a formação de radicais livres, que desencadeia o processo inflamatório vascular com disfunção endotelial (RIGATTO *et al.*, 2004).

Muitos estudos demonstraram que níveis elevados circulantes e teciduais de Ang II são estímulos potentes para aumentar a produção de espécies reativas de oxigênio (ROS) e elevar a expressão de citocinas pró-inflamatórias que ativam ainda mais o estresse oxidativo, contribuindo para o desenvolvimento e manutenção da hipertensão (SILVA *et al.*, 2017).

Sabe-se que a HA ativa a resposta imune adaptativa, que por sua vez, estimula a produção de citocinas pró-inflamatórias. Assim, as populações de células imunes ativadas contribuem para a hipertensão, em parte, incitando danos aos rins e provocando reabsorção inadequada de sódio no néfron. Mediadores inflamatórios produzidos por linfócitos T e macrófagos também agem sobre transportadores de sódio específicos no rim, aumentando sua atividade ou expressão, com conseqüente expansão do volume de líquido intravascular e do débito cardíaco, influenciando assim nos níveis de PA (MIKOLAJCZYK; GUZIK, 2019).

3.2 CITOCINAS PRÓ-INFLAMATÓRIAS

A ligação entre citocinas e HA esta associada com a resposta imune. Como a inflamação está intimamente relacionada à patogênese da hipertensão e outras DCV, o vínculo entre angiotensina II (Ang II) e citocinas pró-inflamatórias pode ser um mecanismo importante na modulação da resposta hipertensiva (MIKOLAJCZYK; GUZIK, 2019).

As citocinas são produzidas por muitos tipos diferentes de células e geralmente mostram atividades sobrepostas que regulam a proliferação ou diferenciação, dependendo do tipo e do estado de desenvolvimento das células alvo envolvidas (SCHELLER *et al.*, 2011). Assim, as citocinas com efeitos pró-inflamatórios temos o TNF- α que foi relatada pela primeira vez em 1975 por CARSWELL *et al.*, sendo classificada como determinante aos processos inflamatórios do sistema imunológico, atuando em diversas partes do corpo.

O TNF- α é produzido predominantemente por glóbulos brancos (monócitos e macrófagos), no entanto, pode ser gerado por células endoteliais, bem como por células epiteliais e mesangiais tubulares no rim, particularmente após inflamação e lesão tecidual (RUIZ-ORTEGA *et al.*, 2006; DONG *et al.*, 2007). Após ser produzido e liberado, o TNF- α irá ligar-se a receptores específicos denominados de receptores de TNF do tipo 1 e do tipo 2 (TNF-R I e II), para que possa produzir o seu efeito fisiológico como a promoção de resposta imune e inflamatória por meio do recrutamento de neutrófilos e monócitos para o local da infecção, além de ativá-los (ABBAS; LICHTMAN; POBER, 1998).

Sendo assim, a produção pró-inflamatória do TNF- α é realizada por células imunes, principalmente linfócitos T e pertence a uma família de citocinas solúveis e ligadas a células que possui uma ampla gama de funções, como inflamação, desenvolvimento linfóide e apoptose (SCHIFFRIN, 2013; MAJID, 2011; NUMANAMI, *et al.*, 2003). Porém, o TNF- α é indetectável ou encontrado em baixas concentrações na circulação em condições normais, mas sua produção e secreção aumentam no cenário da inflamação vascular (MEHAFFEY; MAJID, 2017).

Assim como a TNF- α , a interleucina 2 (IL-2) é pertencente da família das citocinas pró-inflamatórias e foi descoberta como um fator de crescimento autócrino para células T (células do sistema imunológico responsável pela defesa do organismo contra antígenos). Ela foi a primeira citocina clonada em 1983 (TANIGUCHI *et al.*, 1983). Seu papel em estimular a proliferação de células T e a geração de células T efectoras e de memória foi logo estabelecido em camundongos e seres humanos (ROSENBERG, 2014).

Além da estimulação da proliferação e diferenciação de células, a IL-2 possui ação como elevação da citotoxicidade de linfócitos, ativação de monócitos/macrófago e a liberação de outras citocinas como TNF- α e Interferon-gama (IFN- γ) (STEENBERG *et al.*, 2001).

Por outro lado, a IL-2 exerce efeitos regulatórios sobre a maioria das células corporais, especialmente sobre as células imunes e exerce um importante papel nas respostas celulares humorais e inflamatórias (JANEWAY; TRAVERS, 1996).

Também considerada citocina pró-inflamatória, a IL-6 é essencial porque transmite sinais de defesa de invasão de patógenos ou local de dano tecidual para estimular reações de fase aguda, respostas imunes e hematopoiese (KISHIMOTO, 2010).

A IL-6 é uma molécula de sinalização secretada por macrófagos e linfócitos em resposta a infecção, assim, tem demonstrado apresentar dual efeito tanto anti-inflamatório, quanto pró-inflamatório. Ela está envolvida na regulação de processos metabólicos, regenerativos e neurais, sendo produzida e secretada por células T, células musculares, células endoteliais, células musculares lisas, além de ser molécula de sinalização intercelular tradicionalmente associada com o controle e a coordenação de respostas imune, podendo ser primeiramente secretada pelos macrófagos e linfócitos em resposta à lesão ou infecção (TANAKA; NARAZAKI; KISHIMOTO, 2014; SCHELLER *et al.*, 2011). Em 1989 Kishimoto nomeou a IL-6 com base em suas atividades biológicas, a qual é um mediador solúvel com efeito na inflamação, resposta imune e hematopoiese (KISHIMOTO, 1989).

O interferon (IFN- γ) é caracterizado como uma citocina fundamental para resposta imune inata e adaptativa contra infecções bacterianas e virais intracelulares, diversas células secretam o IFN- γ , como linfócitos T (CD4+ e CD8+), células *natural killer* (do inglês NK), células B e células profissionais apresentadoras de antígenos como os monócitos, macrófagos e células dendríticas (SCHRODER *et al.*, 2004). A produção do IFN- γ é controlada por citocinas secretadas por estas células, principalmente as interleucinas IL-12 e IL-18. Além disso, essa produção é inibida pela IL-4, IL-10, TGF- β e glicocorticoides (SCHOENBORN; WILSON, 2007).

Além do IFN- γ , há mais de 20 anos, dois subconjuntos principais de células T CD4+ auxiliares, com diferentes funções e padrões de secreção de citocinas, foram identificados em camundongos e humanos, denominados linfócitos tipo 1 (Th1) responsável pela produção de IL-2, IL-12, INF- γ e TNF- α ; e linfócitos tipo 2 (Th2) responsável pela produção de IL-4, IL-5, IL-10, IL-13 e IL-25 (ANNUNZIATO; COSMI; ROMAGNANI, 2010; ROMAGNANI, 1994).

3.3 CITOCINAS ANTI-INFLAMATÓRIAS

Dentre as citocinas inflamatórias, iremos destacar a IL-4. Identificada pela primeira vez em 1982 como um fator solúvel derivado de células T que estimula a proliferação de células B (HOWARD *et al.*, 1982; ISAKSON *et al.*, 1982).

Além disso, a IL-4 é considerada a primeira citocina encontrada para ser produzida pelos mastócitos, possuindo diversas funções fisiopatológicas, conhecida inicialmente seu efeito anti-inflamatório, ativando vários fatores de transcrição, reduzindo a expressão de citocinas pró-inflamatórias e induzindo a troca de fenótipos de macrófagos (McLEOD; BAKER; RYAN, 2015; KWON *et al.*, 2017).

Apesar de ser considerada, quase que exclusivamente, como uma citocina pró-inflamatória, a IL-6 também apresenta atividade anti-inflamatória, sua ação foi apresentado em um experimento utilizando ratos da linhagem Sprague-Dawley submetidos ao procedimento de hepatectomia ou cirurgia similar e observou um papel importante da IL-6 na regeneração do fígado, esta hipótese foi sugerida pelos altos níveis de IL-6 secretados após o procedimento (TRAUTWEIN *et al.*, 1996).

Assim como a IL-6 possui ações anti-inflamatória, a IL-10 também caracteriza esta mesma ação. Produzida por células T e tem como alvo respostas imunes inatas e adaptativas, além de exercer funções imunossupressoras com o intuito reduzir os danos nos tecidos causados por respostas efetoras inflamatórias excessivas e descontroladas, especialmente durante a fase de resolução de infecção e inflamação (ENGELHARDT; GRIMBACHER, 2014; GABRY_SOVÁ *et al.*, 2014; WANG *et al.*, 2019).

A família da IL-10 foi originalmente descrita como uma atividade purificada a partir de células auxiliares CD4 + T (chamadas de células auxiliares Helper), que uma vez ativadas, induz a produção de Th1 e Th2, onde o Th2 denominadas fator inibidor da síntese de citocinas produz a IL-10 (FIORENTINO *et al.*, 1989). Após sua clonagem, verificou-se adicionalmente que a IL-10 estimula mastócitos, timócitos (células presentes no timo, onde se diferenciam em linfócitos – T) e células B, além de ter importantes efeitos imunossupressores nas células mielóides (MOORE *et al.*, 2001; VIEIRA *et al.*, 1991). Estas citocinas são reguladas positivamente em várias doenças humanas e potencialmente contribuem para o controle da patogênese (WANG *et al.*, 2019).

Embora a IL-10 seja geralmente considerada uma citocina imunossupressora, na verdade promove a proliferação e função de células B (MOORE *et al.*, 2001; ROUSSET *et al.*,

1992). As células B produzidas por via IL-10 foram descritas na década de 1990 e acredita-se que elas desempenham um papel imunorregulador de *feedback* positivo no controle da inflamação (LINO *et al.*, 2018; ROSSER; MAURI, 2015; O'GARRA *et al.*, 1992).

3.4 CITOCINAS E HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA

As citocinas estão envolvidas em vários processos celulares, variando de inflamação a danos nos tecidos e regeneração. Eles induzem recrutamento de células imunes e ativação e desempenham um papel importante no desenvolvimento da aterosclerose (MA *et al.*, 2014; SPINAS *et al.*, 2014). Os estímulos pró-inflamatórios determinam a produção de citocinas nos mastócitos, desencadeando a expressão endotelial da molécula de adesão, como a proteína de adesão celular 1 (VCAM-1), a seletina-P e o fator de ativação plaquetário (MULVANY, 2012). O recrutamento e adesão de leucócitos promovem o remodelamento da matriz vascular e extracelular através do aumento da fibrose e hipertrofia, com uma subsequente redução no diâmetro do lúmen vascular (SINGH *et al.*, 2014; ISHIBASHI *et al.*, 2014).

Considera-se que a inflamação tem papel no desenvolvimento e prognóstico da doença, e altos níveis de marcadores inflamatórios estão associados a um risco aumentado de desenvolvimento de DCV como a HAS (ALLIN *et al.*, 2010; TOTH *et al.*, 2006; WENSLEY *et al.*, 2011).

Estudo transversal investigou 2432 indivíduos com fatores de riscos para DCV, dos quais 205 eram hipertensos e destes 79 foram selecionados aleatoriamente para avaliação de marcadores inflamatórios no plasma. Assim, nesses participantes em que os marcadores foram avaliados, foi verificada a presença elevada de TNF- α e IL-6 em comparação a 117 indivíduos caracterizados como controle (normotensos). Além disso, outro estudo encontrou um resultado semelhante, no qual os níveis plasmáticos de IL-6 e TNF- α foram duas a quatro vezes maiores em hipertensos, quando comparado a um grupo controle (sem HAS) (BAUTISTA *et al.*, 2005).

Em adição à associação de citocinas inflamatórias com a fisiopatologia da hipertensão, YU *et al.* (2010), realizaram um estudo com 102 indivíduos hipertensos, correlacionando níveis séricos de TNF- α e IL-6 com lesão renal hipertensiva. Nesse estudo, foi coletado sangue venoso para análise plasmática, além da diurese de 24 horas para avaliar a taxa de excreção urinária de albumina (marcador de lesão renal). Os resultados demonstraram que os níveis séricos das citocinas foram significativamente maiores nos indivíduos hipertensos comparados ao grupo controle normotenso. Assim, os autores concluíram que ambas citocinas podem desempenhar um papel importante na patogênese e no desenvolvimento de danos renais hipertensivos.

Em adição ao TNF- α e IL-6, a IL-2 também pode estar envolvida na gênese da HAS. Dzielak (1991), realizou um experimento, no qual investigou se a administração de IL-2 influenciaria nos níveis pressóricos de ratos espontaneamente hipertensos. Nesse estudo os animais receberam uma infusão subcutânea de IL-2 em dose única de 5.000 unidades/Kg. Os resultados demonstraram que a IL-2 não apresentou nenhum efeito sobre os níveis pressóricos de ratos hipertensos.

Embora alguns estudos relacionam o papel da IL-2 com a HAS, poucos desmostraram esta citocina presente em outras cardiopatias. Na doença arterial coronariana (DAC), a ativação de fatores inflamatórios também pode influenciar vários estágios do desenvolvimento e progressão das lesões nos vasos coronários (CREA; LIUZZI, 2013; ROSS, 1999).

Assim, Hooman *et al.* (2020) realizaram um estudo investigando a associação de dois principais biomarcadores inflamatórios, o receptor TNF- α R1, que representa a resposta imune inata e o receptor sIL-2R α , que representa a resposta imune adaptativa, com o desenvolvimento de IC sintomática em uma população multiétnica. Os autores concluíram que os níveis de TNF- α R1 e sIL-2R α estavam associados o desenvolvimento de IC, independentemente dos fatores de risco cardiovascular tradicionais, como a HAS, aterosclerose coronariana subclínica e doença cardíaca coronariana clínica.

No caso de citocina anti-inflamatória, um estudo avaliou a IL-4 com a HAS em pacientes portadores de diabetes mellitus tipo II. Os resultados demonstraram uma correlação positiva significativa entre a expressão do gene para IL-4 e os níveis de HDL-c e uma correlação negativa entre os níveis séricos de IL-4 e LDLc. Além disso, foi encontrada uma correlação negativa entre a expressão gênica de IL-4 com os níveis de PAS e PAD. Conclui-se que a expressão do gene para IL-4 têm relação com dislipidemia e não com DCV e HAS em indivíduos com diabetes mellitus tipo 2 (BADR *et al.*, 2018).

Pouco se sabe sobre influência da interleucina IL-4 em humanos com hipertensão. Um estudo inicial conduzido por Heuven *et al.* (1999), investigou o efeito de anticorpos neutralizantes para IL-4 e IFN- γ , administrados intraperitonealmente, no desenvolvimento de hipertensão em camundongos hipertensos comparado a normotensos. Após a administração, resultou em níveis significativos de anticorpo no soro, a PA foi registrada sob anestesia constatando aumento da pressão arterial média nos híbridos hipertensos, o tratamento com IFN- γ aumentou a PA nos camundongos normotensos, sendo que este aumento foi inibido pelo tratamento simultâneo com IL-4. Em conclusão, os presentes resultados indicam que a IL-4 contribui para o desenvolvimento hipertensão, enquanto o IFN- γ é importante para a manutenção dos valores normais da pressão arterial.

No que diz respeito a citocinas, a IL-6 promove diferenciação de células B, expansão e ativação de células T e regulação da resposta em fase aguda. Devido aos seus efeitos, agora é considerado um importante biomarcador de risco cardiovascular (STENVINKEL *et al.*, 2002; HUNTER; JONES, 2015).

A IL-6 tem sido descrita como uma possível chave no desenvolvimento da DCV através de diversos mecanismos, como alterações metabólicas, endoteliais e da coagulação (YUDKIN *et al.*, 2000). Essa citocina pode também atuar em diferentes tipos celulares, principalmente no que se diz respeito aos efeitos imunes e humorais relacionados à inflamação (FRANCISCO *et al.*, 2006). Entretanto, evidências mostraram um papel fundamental no estágio inicial da HAS, onde a Ang II circulante induz ativação de leucócitos que transmigram a parede vascular, induzindo a produção de citocinas pró-inflamatórias, como a IL-1 β , IL - 6 e TNF- α , que são conhecidas por modularem a função neuronal, levando a uma excitação do sistema nervoso autônomo simpático (WAKI *et al.*, 2011).

Embora estudos evidenciam a importância da IL-6 nas DCV, elas também podem estar envolvidas na patogênese do HAS por seus efeitos na inflamação vascular, rigidez e disfunção endotelial (MAO *et al.*, 2017; GIBAS-DORNA *et al.*, 2015). Além disso, estimula a síntese de colágeno da parede arterial, inibe sua degradação e estimula a produção de fibrinogênio (BAUTISTA *et al.*, 2005). Curiosamente, níveis elevados de IL-6 foram encontrados em placas ateroscleróticas (LAKOWSKI *et al.*, 2011), caracterizando ainda mais por ser promissora como biomarcador, vários estudos propuseram aumento dos níveis séricos de IL-6 e TNF- α como fatores de risco independentes para o desenvolvimento de pressão alta em pacientes aparentemente saudáveis. Foi encontrada uma correlação entre os níveis plasmáticos de IL-6 e TNF- α com disfunção endotelial coronariana em pacientes hipertensos (RIDKER *et al.*, 2000; NAYA *et al.*, 2007).

Caracterizada como uma citocina multifatorial, a IL-10 apresenta propriedades anti-inflamatórias. A principal função da IL-10 é limitar e terminar as respostas inflamatórias, inibindo uma ampla gama de parâmetros imunes. Durante o curso da inflamação, a IL-10 é produzida pelas células T auxiliares do tipo 2 (Th2), células B, monócitos e macrófagos (THUSEN *et al.*, 2003; ZHOU *et al.*, 2005).

Poucos estudos relacionam o papel da citocina IL-10 na patogênese da HAS. Nevers *et al.* (2011), realizaram uma revisão de conceitos inovadores para entender o papel da IL-10 na gravidez de camundongos hipertensos sem o gene para a IL-10, associando o conceito a humanos com risco de hipertensão gestacional. A administração de IL-10 recombinante nos camundongos reverteu a hipertensão, a proteinúria e a restrição de crescimento intrauterino,

que foi encontrado nos animais não tratados com essa citocina. Em geral, esse resultado sugere que a IL-10 provavelmente desempenha papéis protetores importantes contra a pré-eclâmpsia (LAI; KALKUNTE; SHARMA, 2011).

Em adição, um estudo realizado por Gilowski *et al.* (2018) analisou o efeito farmacológico dos anti-hipertensivos perindopril (inibidor da enzima conversora de angiotensina) e telmisartan (antagonista dos receptores de angiotensina) nos níveis circulantes de citocinas anti-inflamatórias em pacientes hipertensos. Os resultados concluíram que os fármacos reduziram a PAS e PAD e esse efeito foi associado com um aumento nos níveis séricos de IL-10, principalmente nos participantes tratados com telmisartan. Sendo assim, os resultados obtidos indicam que os inibidores da enzima de conversão da angiotensina e os bloqueadores dos receptores da angiotensina II podem controlar a HAS com o envolvimento da citocina IL-10.

3.5 EXERCÍCIO FÍSICO E HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA

Sabe-se que o exercício físico representa desafios na homeostase corporal, o qual influencia diretamente nos diversos mecanismos que colaboram com a manutenção da condição estável e adequada para o seu funcionamento. Dentre estes mecanismos se destaca o sistema imunológico, que além de ser responsável por eliminar substâncias estranhas do corpo, infecciosas ou não, também participa do controle da homeostase desde os processos embriogênicos (ABBAS; LICHTMAN; POBER, 2003; HEADLAND; NORLING, 2015).

Além disso, a prática regular de exercício físico deve ser indicada para a prevenção e o tratamento alternativo da HAS. Segundo diretrizes nacionais e internacionais de cardiologia, todos os pacientes hipertensivos devem colocar na sua rotina diária as práticas de exercícios aeróbicos e completar com exercícios resistidos, como forma isolada do tratamento medicamentoso (MEDINA *et al.*, 2010). A participação regular em exercícios aeróbicos (caminhada, corrida e ciclismo contínuos) reduz a HAS e promove saúde geral e melhora dos fatores de risco cardiovascular (SHARMAN; LA GERCHE; COOMBES, 2015).

Muitos estudos têm associado a prática de exercício físico com a saúde de indivíduos hipertensos. Monteiro *et al.* (2007), identificaram em seu estudo, redução da PAS depois do exercício em hipertensos, assim como dos normotensos, entretanto, alguns fatores, como o tempo da sessão e o nível inicial da PA podem influenciar nessa resposta precoce. Exercícios

aeróbicos prolongados tendem a provocar diminuição mais duradoura e maior do que exercício de curta duração. O efeito hipotensor do exercício tende a ser mais expressivo em pessoas que partem de valores iniciais de PA mais elevados, no caso dos pacientes hipertensos, entretanto, a prática foi igualmente benéfica para todos os indivíduos da pesquisa (MONTEIRO *et al.*, 2007).

A Sociedade Brasileira de Cardiologia descreve na 7ª Diretriz de Hipertensão Arterial (2016), que a prática da AF promove a diminuição da PAS e PAD em 6,9 mmHg e 4,9 mmHg, respectivamente. Isso ocorre por mecanismos fisiológicos, que acontecem pós-exercício físico, esses mecanismos fisiológicos se caracterizam por hipotensão pós-exercício, que é a diminuição da PA, no período de repouso, fazendo que os valores aferidos da PA depois sejam mais baixos em relação aos aferidos antes do exercício físico, esta resposta fisiológica acontece após o esforço físico sobre a PA, que podem perdurar minutos ou até mesmo horas (BRUM *et al.*, 2004; POLITO, 2015).

Durante o exercício aeróbico, ocorre aumento do débito cardíaco (DC), aumentando a chegada de sangue para os músculos. Esta resposta deve-se a mecanismos neuro-hormonais, já no início da atividade devido ao aumento da frequência cardíaca e do volume sistólico (URATA *et al.*, 1987).

Estes mecanismos neurogenicos também influenciam no aumento da PA e a redução da resistencia vascular periférica (RVP) durante o exercício aeróbico. Varias respostas acontecem durante o exercício aeróbico, a aumento do DC relacionado com a frequência cardíaca que é aumentada e o volume sistólico, além disso, isso vai influenciar diretamente na PA que é o aumento do DC pela RVP. Todos estes mecanismos são influenciados diretamente tanto pelo sistema nervoso quanto por hormônios circulantes.

Sendo assim, a baixa da PA pode durar até cerca de 22 horas após o exercício (MacDOUGALL *et al.*, 1985). O principal mecanismo em relação à ocorrência da diminuição da PA após o exercício prende-se com a inibição da atividade simpática (noradrenalina), a redução de Ang II, adenosina e endotelina circulantes, e dos seus receptores no sistema nervoso central, favorecendo globalmente a redução da RVP e aumentando a sensibilidade barorreflexa. O efeito vasodilatador das prostaglandinas e óxido nítrico, libertados durante o exercício, também contribui parcialmente (CASONATTO; DOEDERLEIN, 2009).

Desse modo, a prática de AF tende a minimizar em até 60% os riscos cardiovasculares, assim como, reduzir o uso de medicamentos anti-hipertensivos e gastos com o tratamento. No entanto, estudos descrevem a baixa adesão à prática de atividade física aeróbica por parte dos

indivíduos com HAS (HORTENCIO *et al.*, 2018; MOURA *et al.*, 2016; NETO CORRÊA; PALMA, 2015; OLIVEIRA-FILHO *et al.*, 2015).

3.6 EXERCÍCIO, CITOCINAS E HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA

Os efeitos benéficos da prática de exercício regular sobre as DCV são associados, principalmente, à maior produção de agentes vasodilatadores derivados do endotélio, com consequente redução da resistência vascular periférica, diminuição dos níveis de LDL colesterol, inibição da agregação plaquetária e efeitos anti-inflamatórios (ADMS *et al.*, 2017; BUTTNER *et al.*, 2007; LAUFS *et al.*, 2005).

Neste sentido, os efeitos anti-inflamatórios dos exercícios podem ocorrer por meio de três mecanismos: redução da gordura visceral, liberação de citocinas anti-inflamatórias produzidas pela contração do músculo esquelético e redução da expressão de receptores em monócitos e macrófagos (GLEESON *et al.*, 2011). Desta forma, a prática continuada de atividade física parece estar associada à redução dos índices plasmáticos de mediadores inflamatórios (OLIVEIRA, 2006).

O exercício deve ser considerado como estratégia não farmacológica capaz de diminuir o desenvolvimento e a incidência de fatores de risco para várias DCV. Normalmente, a IL-6 é a primeira citocina presente na circulação durante o exercício. O nível de IL-6 circulante aumenta de maneira exponencial (até 100 vezes) em resposta ao exercício e diminui no período pós-exercício (PEDERSEN; STEENBERG; SCHJERLING, 2001; SUZUKI *et al.*, 2002). No músculo esquelético, a elevação de citocinas pró-inflamatórias, como a IL-6, está associada à incidência de lesão no tecido muscular induzida por atividades de alta intensidade ou ações excêntricas (KELLER *et al.*, 2001).

O exercício regular garante adequada expressão de antioxidantes endógenos, como catalase, e a enzima Mn-SOD, anti-inflamatórios, de citocinas IL-10, IL-4 e de TGF- β em vários tecidos para evitar a aterosclerose e proteger o indivíduo contra as DVC. Nesse contexto, a capacidade do exercício em suprimir a produção de reagente de proteína C reativa na fase aguda é interessante porque ele demonstra ser um marcador subclínico da inflamação, que é elevada em indivíduos com obesidade, HAS, diabetes melito tipo 2, doença assintomática do miocárdio, aterosclerose e resistência à insulina (DAS, 2004).

Sendo assim, o exercício aeróbico regular reduz a circulação de concentrações de proteína C reativa, Geffken *et al.* (2001), como a IL-6 e TNF- α e possivelmente do fator inibidor

da migração de macrófagos, outro fator pró-citocina inflamatória, e aumenta a enzima antioxidante Mn-SOD, citocinas anti-inflamatórias IL-4, IL-10 e TGF- β , portanto, mostra ação anti-inflamatória (DAS, 2004). Ainda para este mesmo autor, a capacidade do exercício de aumentar o tônus parassimpático e a variabilidade da frequência cardíaca e de aumentar os níveis de acetilcolina no cérebro podem ser também meio próprio de benefício adicional, por exemplo, aumento significativo de acetilcolina atenua a liberação de citocinas pró-inflamatórias.

De maneira geral, o exercício aeróbico atua tanto na prevenção, quanto no tratamento da aterosclerose e DCV. Em relação à intensidade do esforço, ainda não há consenso sobre qual intensidade leva a melhores resultados no processo aterosclerótico. Essa falta de consenso pode existir pela falta de padronização da intensidade do esforço, classificando-se o esforço por variados fatores, como pelo percentual do VO_{2max} ; pela frequência cardíaca máxima; pela frequência cardíaca de reserva; ou pela percepção subjetiva de esforço (escala de Borg) (FERNANDES *et al.*, 2011).

Estudo experimental realizado por Jia *et al.* (2014), demonstrou redução dos níveis plasmáticos das citocinas pró-inflamatórias IL-1 β e IL-6 em ratos espontaneamente hipertensos comparados a normotensos, após implantação de protocolo de treinamento com exercícios de intensidade moderada (cerca de 60% da velocidade aeróbia máxima), realizado por 5 dias por semana, em intervalo de tempo de 60 min/dia em esteira ergométrica durante um período de 16 semanas. Portanto, esses resultados, associados a resultados de outros estudos indicam que o treinamento de exercício atenua tanto a HAS quanto a hipertrofia cardíaca patológica, restaurando os equilíbrios entre os neurotransmissores excitatórios e inibitórios e entre as citocinas pró-inflamatórias (AGARWAL *et al.*, 2011).

Pensando em estratégia de controle e prevenção da HA, estudo relatou a prática da atividade física no controle de níveis das citocinas pró-inflamatória, principalmente nas DCV (AREM *et al.*, 2015). Em adição a isso, Schmidt *et al.* (2015) avaliou o perfil de várias citocinas pró e anti-inflamatórias e o impacto da atividade física em indivíduos hipertensos obesos. Os resultados confirmam a regulação positiva de certas citocinas, a atividade física pode diminuir os níveis e, assim, reduzir os efeitos pró-inflamatórios e elevando as citocinas anti-inflamatórias IL-4, IL-10 e IL-13 na obesidade e conseqüentemente na hipertensão.

4 MÉTODO

Neste capítulo será abordado o método utilizado para a realização deste estudo.

4.1 DESENHO DO ESTUDO E ASPECTOS ÉTICOS

Trata-se de ensaio clínico controlado, onde participaram do estudo indivíduos com Hipertensão Arterial Sistêmica.

Todos os procedimentos adotados neste estudo estavam de acordo com as “Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisas Envolvendo Seres Humanos” do Conselho Nacional da Saúde (Res. 466/2012) envolvendo pesquisas com seres humanos. Este estudo foi aprovado pelo comitê de ética e pesquisa da Universidade Federal de Alfenas–MG (protocolo nº 3.262.183); CAAE 09381018.6.0000.5142 (ANEXO I) e inscrição no Registro Brasileiro de Ensaio Clínico (REBEC: RBR-2vk9t4).

Os indivíduos foram informados quanto aos objetivos, ao processo metodológico, da garantia do anonimato e autonomia para aceitar ou não em participar do estudo, bem como, os possíveis riscos e benefícios de sua participação antes de iniciarem qualquer atividade neste projeto. Foi assinado o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (APÊNDICE I), em duas vias no qual tomaram ciência de que a qualquer momento poderiam deixar de participar da pesquisa. Foram tomadas precauções no intuito de preservar a privacidade dos voluntários, sendo que a sua saúde e o seu bem-estar estiveram sempre acima de qualquer outro interesse.

O estudo seguiu as diretrizes do CONSORT (*Consolidated Standards of Reporting Trials*). CONSORT são diretrizes criadas por um grupo de cientistas para melhorar a qualidade dos ensaios clínicos desenvolvidos e é composto por uma lista de itens essenciais que devem ser apresentados em relato de ensaios clínicos (MOHER *et al.*, 2010).

4.2 LOCAL DO ESTUDO

O estudo foi desenvolvido na Clínica Escola de Fisioterapia da Universidade Federal de Alfenas, Minas Gerais, Brasil (UNIFAL-MG), situada no município de Alfenas, Minas Gerais. A seleção da amostra foi realizada na cidade de Alfenas por meio de folhetos informativos,

cartazes, contato pessoal e encaminhamentos das Unidades Básicas de Saúde (UBSs) do município de Alfenas-MG.

4.3 PARTICIPANTES DO ESTUDO E CÁLCULO DA AMOSTRA

Participaram do estudo indivíduos hipertensos, em tratamento medicamentoso, com diagnóstico de hipertensão arterial sistêmica estabelecido por um profissional médico. Os participantes foram divididos por conveniência em grupos intervenção (GI) e grupo controle (GC) (descritos abaixo). Além disso, após o estudo, os participantes do GC que preencheram os critérios de elegibilidade e desejarem, poderão iniciar o tratamento fisioterapêutico na clínica de Fisioterapia da UNIFAL-MG, o GI será mantido no programa de condicionamento cardiovascular.

O cálculo amostral foi baseado nos resultados de um estudo prévio adotando a variável PAS, com valores da média de $135,3 \pm 11,1$, considerando-se um nível de confiança de 95%, margem de erro de 5% (MILLER et al., 2002). Para a realização do cálculo, foi utilizado a Fórmula para cálculo do tamanho de amostras para descrição de variáveis quantitativas em uma população (CHOW; SHAO; WANG, 2003), no qual chegou ao número de 77 participantes.

$$n = \left(\frac{Z_{\alpha/2} \cdot \delta}{E} \right)^2$$

n – tamanho da amostra; $Z_{\alpha/2}$ – valor crítico para o grau de confiança desejado, usualmente: 1,96 (95%); δ , desvio padrão populacional da variável; E, erro padrão, usualmente: $\pm 5\%$ da proporção dos casos (precisão absoluta).

$$\text{Onde: } n = \left(\frac{1,96 \times 11,1}{2,4} \right)^2 \quad n = 77$$

4.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Os critérios de inclusão adotados no presente estudo foram: participantes que tenham entre 40 a 80 anos, de ambos os sexos, não realizaram atividade física há pelo menos três meses, aptos a realizar atividade física aeróbica e com diagnóstico de hipertensão arterial sistêmica primária e secundária, conforme a 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial (2016).

Mediante estes critérios, do total de 108 indivíduos elegíveis, quatro não atenderam ao critério de inclusão e quatro recusaram-se a participar do estudo, totalizando, assim, 100 participantes.

Os seguintes critérios de exclusão foram adotados: presença de distúrbios musculoesqueléticos, neurológicos ou outras doenças associadas que impedem ou interferem a realização do exercício aeróbico, pacientes com doença inflamatória ou infecciosa em fase aguda; dores crônicas; neoplasia nos últimos cinco anos; pacientes que faziam uso de drogas imunossupressoras; pacientes que tiveram alguma amputação em membros inferiores; pacientes que foram submetidos a algum procedimento cirúrgico ou tiveram fraturas nos membros inferiores nos últimos seis meses; pacientes com presença de doenças ou sequelas neurológicas, diagnóstico de angina instável, tromboflebite, tromboembolismo recente, bloqueio atrioventricular de 3º grau, miocardite, pericardite, arritmia cardíaca descontrolada, IC descompensada, hipertensão arterial descontrolada e assiduidade menor que 80% durante o estudo.

4.5 PROCEDIMENTOS DE AVALIAÇÃO

Os grupos foram avaliados na clínica de fisioterapia da UNIFAL, no período das 7:00 h às 11:00 h por profissionais fisioterapeutas capacitados e treinados. Para o procedimento de avaliação, foi utilizado a ficha de avaliação, na qual são coletadas informações pessoais e clínicas, bem como, a história pregressa, história da moléstia atual, hábitos de vida e medicamentos em uso. Além disso, durante a avaliação, foi realizada a mensuração do peso corporal, altura corporal, índice de massa corporal (IMC), circunferência abdominal (CA), pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD), frequência cardíaca (FC) e força muscular respiratória. Também foram aplicados o teste de caminhada de 6 minutos (TC6), o questionário Perfil de Atividade Humana e o questionário de avaliação da qualidade de vida SF36. Alguns desses pontos que foram avaliados e estão descritos abaixo e outros se encontram no ANEXO II.

4.5.1 Índice de massa corporal e circunferência abdominal

O Índice de Massa Corporal (IMC) é usado para calcular o peso da pessoa, são coletados a Altura, o Peso e através de fórmula se tira o IMC, que se trata de medida internacional que foi adotado pela Organização Mundial da Saúde (OMS, 1995).

As medidas antropométricas foram feitas de acordo com as recomendações de Lohman (1988). Os participantes foram pesados descalços e com roupas leves, utilizando balança analógica (Filizola, São Paulo, SP). A estatura pelo estadiômetro foi medida em pé, sem sapatos, com os braços frouxos para o lado, costas retas, calcanhares contra medida vertical e a cabeça no plano de Frankfort. Após esta coleta dos dados de estatura e peso corporal, o IMC foi calculado de acordo com a seguinte fórmula: $\text{Peso corporal (Kg)}/\text{Estatura (m)}^2$ e classificado de acordo com $< 18,5 \text{ kg/m}^2$ (baixo peso); $18,5$ a $24,9 \text{ kg/m}^2$ (normal); 25 a $29,9 \text{ kg/m}^2$ (sobrepeso); e $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ (obesidade) (MARINS; GIANNICHI, 2003; WHO, 1997).

A circunferência abdominal foi medida com fita métrica inelástica (Cardiomed, Curitiba, Brasil) no nível natural da cintura, ponto médio entre a crista ilíaca anterior superior e a última costela, com precisão de 0,1 cm (PEIXOTO *et al.*, 2006).

4.5.2 Avaliação da pressão arterial sistólica e diastólica

O procedimento de aferição da PA seguiu as normas da 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial (2016), onde o participante foi orientado a ficar 5 min sentado em repouso, instruído a não conversar durante a mensuração, não estar com a bexiga cheia, estar calmo, sem ansiedade, pernas não podem estar cruzadas, não ter fumado ou ingerido café próximo aos 30 minutos que antecede a verificação, não ter realizado exercício físico há pelo menos 60 minutos.

A técnica foi pelo método auscultatório utilizado os aparelhos estetoscópio e esfigmomanômetros (Premium, Ibité, Minas Gerais) validados e calibrados de acordo com as orientações do Instituto Nacional de Metrologia, Normalização e Qualidade Industrial (INMETRO), os aparelhos foram constantemente avaliados quanto a calibração da coluna de mercúrio durante a pesquisa.

4.5.3 Frequência cardíaca

A verificação da frequência cardíaca foi realizada por meio de oxímetro de pulso, no momento dessa avaliação o participante se encontrava em repouso, sentado, com o membro

superior esquerdo levemente elevado a altura do coração onde o sensor com o infravermelho foi colocado no dedo indicador, a avaliação foi realizada antes da mensuração da pressão arterial.

A oximetria de pulso depende da detecção da luz passada pelo tecido, geralmente um dedo ou dedo do pé. Para funcionar corretamente, o emissor deve ser alinhado diretamente com o sensor, com o tecido sendo medido imprensado entre eles. A luz detectada é então analisada usando algoritmos proprietários dentro do dispositivo e a saturação de oxigênio no pulso do paciente (SpO₂) é relatado. Os algoritmos de oximetria de pulso pressupõem que todo o fluxo pulsátil seja devido ao sangue arterial (CLARKE, 2015).

4.5.4 Qualidade de Vida

A qualidade de vida (QV) foi avaliada por meio do questionário MOS SF-36 (do inglês *Medical Outcomes Study 36 – Item Short-Form Health Survey*), validado para a língua portuguesa (CICONELLI *et al.*, 1999). Este questionário é de fácil administração e compreensão, composto por 36 itens, englobados em oito escalas ou componentes: capacidade funcional, aspectos físicos, dor, estado geral da saúde, vitalidade, aspectos sociais, aspectos emocionais e saúde mental (ANEXO III). Cada componente apresenta um escore final de 0 a 100, no qual zero corresponde ao pior estado geral de saúde, e 100 ao melhor estado geral de saúde (CICONELLI *et al.*, 1999).

4.5.5 Avaliação do Perfil de Atividade Humana

O perfil de atividade humana foi avaliado pelo questionário para análise do perfil de atividade humana (PAH). Esse questionário é de fácil aplicabilidade e desenvolvido para a avaliação do nível de capacidade ou desempenho funcional (ANEXO IV). Para evitar dificuldades no preenchimento e garantir a presença de vários níveis de dificuldade, o questionário apresenta as atividades rotineiras, que variam de nível funcional baixo (ex: “levantar e sentar em cadeira ou cama sem ajuda”) a nível funcional alto (ex: “correr 4,8 quilômetros em menos de 30 minutos”). O questionário é composto por 94 itens e foi aplicado por entrevista sendo categorizados a somatória de acordo com a classificação internacional de

funcionalidade com Escore de Atividade Ajustada: Debilitado (inativo) < 53; Moderadamente ativo: 53 – 74; Ativo: > 74 (FIX; DAUGHTON, 1998).

4.5.6 Avaliação da Força Muscular Respiratória

Para a avaliação da força muscular respiratória, foi utilizada a manovacuumetria, a qual mensura a Pressão Inspiratória Máxima (PIMax) e Pressão Expiratória Máxima (PEMax). Assim, para esse teste foi utilizado manovacuumetro calibrado, que apresenta um intervalo operacional de 0 a +120 cmH₂O para pressões expiratórias, e de 0 a -120 cmH₂O para pressões inspiratórias (Médica modelo M120, Ibiribeira, Brasil). Para realizar a avaliação da força muscular respiratório por meio do manovacuumetro, os indivíduos foram orientados a permanecer na posição sentada, com o clipe nasal e o bucal entre os dentes com os lábios pressionados em torno do mesmo para não permitir escape de ar. Para a avaliação da força muscular inspiratória (por meio da PIMax), os participantes realizaram inspiração forçada até o limite máximo que conseguiram, a partir do volume residual. Já, para avaliação da força muscular expiratória (PEMax), eles realizaram expiração forçada máxima a partir da capacidade pulmonar total. Os procedimentos foram repetidos três vezes, sendo registrado o de maior valor. Em cada avaliação, as pressões foram sustentadas aproximadamente por um segundo, sob comando verbal, permitindo um minuto de repouso entre cada repetição (BLACK; HYATT, 1969). Todo o teste foi previamente orientado para o participante.

4.5.7 Avaliação da Força Muscular Periférica

A força muscular periférica foi avaliada por meio do teste de força de preensão palmar (FPP), utilizando o dinamômetro modelo NC 701/42 (JAMAR, Chicago, EUA). O paciente deve estar em posição sentado, com os braços aduzidos e em rotação neutra, cotovelo em flexão de 90°, com o antebraço e punho em posição neutra e deve realizar ao máximo a preensão palmar (FESS, 1992). Foram obtidas três medidas, apresentadas em quilograma/força (Kgf), da mão dominante e considerado o maior valor das três medidas.

4.5.8 Avaliação da Capacidade Funcional

A análise da CF se deu por meio do teste de caminhada de 6 minutos (TC6). Este teste avalia a distância que a pessoa pode percorrer sobre superfície plana e rígida em seis minutos e tem como principal objetivo a determinação da tolerância ao exercício bem como avaliar o nível de condicionamento físico após alguma intervenção (MORALES-BIANHIR *et al.*, 2011).

O TC6 foi realizado em corredor plano e à sombra, com 30 metros de comprimento. Os indivíduos foram orientados a caminhar de acordo com sua tolerância, o mais rápido possível, sem correr, durante seis minutos, com incentivo verbal a cada minuto (ATS, 2002).

Antes e logo após o término da caminhada foram verificados os valores de PA, FC, FR e nível de dispneia e tolerância ao esforço pela Escala de Percepção do Esforço de Borg (BORG, 2000). Tanto o tempo de execução do teste, que é cronometrado em minutos, bem como, a distância percorrida em metros, foram anotados na ficha de avaliação, assim como a distância prevista.

4.6 DOSAGEM SANGUÍNEA

Para a dosagem plasmática do Fator de Necrose Tumoral (TNF- α), Interleucina IL2, Interleucina IL 4, Interleucina IL6, Interleucina IL10, Dosagem de IFN- γ , os participantes foram encaminhados a sala de coleta onde permaneceram sentados por 5 minutos, após orientações, o membro a ser puncionado (membro superior, na veia mediana localizada na fossa cubital do antebraço ou em veia dorsal metacarpial) foi avaliado por meio de garroteamento e retirado aproximadamente 4 ml de sangue venoso por profissional qualificado utilizando-se tubos à vácuo comercial com anticoagulante citrato onde retirou sangue venoso (Vacutainer, BD Biosciences, Franklin Lakes, Nova Jersey, EUA), a qual seguindo as normas de biossegurança para descarte de materiais perfurocortantes. Após a coleta, as amostras contidas nos tubos foram centrifugadas (4000 rpm) por 15 minutos. (Modelo Fanem, Carandiru, Brasil).

Logo em seguida, dentro de um fluxo laminar, o plasma (sobrenadante) foi removido e armazenado em microtubos estéreis, e então estocado em um biofreezer a - 80°C. Para minimizar possíveis efeitos de mudanças circadianas, as coletas no GI e GC foram realizadas no período entre 7:00h e 10:00h e sempre com os pacientes apresentando-se no mínimo com 10 minutos de repouso, sem ter realizado nenhum tipo de atividade física.

A análise das concentrações plasmáticas foi realizada no Instituto René Rachou (Fiocruz Minas, Belo Horizonte, MG). Para avaliar os níveis das citocinas TNF- α , IL-2, IL-4, IL-6, IL-10 e INF-y no plasma de sangue periférico, o kit Cytometric Bead Array (n: 551809, BD

Biosciences, Califórnia, EUA) foi utilizado de acordo com o protocolo do fabricante e adaptado conforme descrito por Peruhype-Magalhães et al. (2006). Os plasmas e os padrões (fornecidos pelo kit CBA) foram homogeneizados em 15 µl de microesferas de poliestireno revestidas com anticorpos para as citocinas descritas previamente, e incubadas por 90 minutos em temperatura ambiente.

Em seguida, foram adicionados 20 µl de reagente revelador (coquetel de anticorpos monoclonais anti-citocina humanos, conjugados com a fitoeritrina) e os tubos foram incubados por 3 horas à temperatura ambiente. As amostras foram lavadas com 500 mL de solução tampão de lavagem, seguida de centrifugação a 600 X g, por 10 minutos em temperatura ambiente. A seguir, as amostras foram analisadas imediatamente no citômetro de fluxo inverso FACSVerse (BD Biosciences, Califórnia, EUA).

Foram obtidos 300 eventos/região (R1) para cada biomarcador avaliado. A análise dos dados foi realizada no *software* FCAP 3.0 Array (BD Biosciences, Califórnia, EUA). As concentrações plasmáticas dos biomarcadores foram expressas em pg/ml usando uma escala logarítmica. A análise de citocinas foi realizado por um pesquisador cegado.

4.7 PROTOCOLO EXPERIMENTAL

Após a avaliação e coleta inicial como descrito previamente, os participantes do estudo foram divididos em dois grupos: Grupo controle (GC), constituído por participantes que não realizaram nenhum tipo de atividade física e grupo intervenção (GI), composto por indivíduos, que realizaram protocolo de treinamento aeróbico contínuo de 36 sessões, divididas em 3 sessões semanais de 50 min. Esse protocolo foi realizado de acordo com as Diretrizes do Colégio Americano de Medicina do Esporte (ACSM, 2015), em que cada participante realizou um período de aquecimento de 5-10 min em velocidade baixa, seguido período de condicionamento de 20-30 min com velocidade leve a moderada, de acordo com a FC alvo e finalizou com um período de desaquecimento de 5-10 min a uma velocidade baixa que foi reduzida regressivamente. O exercício aeróbico foi realizado no período manhã (7:00 às 10:00 h) em esteira ergométrica (Movement RT 250, São Paulo, Brasil) sem inclinação. Além disso, durante o protocolo de exercício, monitorização como PA, FC, e percepção de esforço foram verificados a cada 10 min e ao final de cada sessão.

A intensidade do exercício foi determinada pela equação de Karvonen: $FC_t = [(FC_{m\acute{a}x} - FC_{repouso}) \times (\% \text{ treinamento})] + FC_{repouso}$. A porcentagem de treinamento utilizada era entre 50% (FC mínima de treino) e 70% (FC máxima de treino), respeitando a capacidade de

cada participante. A equipe que realizou as intervenções é composta por profissionais qualificados e treinados, descaracterizando da equipe de avaliação.

Após completarem as 36 sessões, os indivíduos do GI foram submetidos a nova avaliação e coleta de sangue. No caso do GC, uma nova avaliação e coleta de sangue foi realizada após o mesmo período de treinamento realizado pelo GI, ou seja, após 12 semanas.

4.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para análise intragrupos, onde os desfechos foram comparados dentro dos grupos GI e GC antes e depois de 12 semanas, foi realizado teste de normalidade Shapiro – Wilk das variáveis dentro de cada grupo. As variáveis antropométricas e clínicas: Massa Corporal, Índice de Massa Corporal, Circunferência Abdominal, Pressão Arterial Sistólica, Frequência Cardíaca, Dinamometria Direita e Esquerda, Pressões Expiratória Máxima e Teste de Caminhada de 6 minutos e os domínios do SF36 Capacidade Funcional, Dor, Estado Geral de Saúde, Vitalidade e Saúde Mental apresentaram distribuição normal e foram comparadas pelo Teste T pareado. A Pressão Arterial Diastólica, o domínio Aspectos Emocionais do SF36 e as citocinas INF-y, TNF- α , IL-10, IL-6, IL-4 e IL-2 apresentaram distribuição não normal e foram comparadas pelo Teste de Wilcoxon. A Pressão Inspiratória Máxima e os domínios do SF36 Aspectos Físicos e Aspectos Sociais apresentaram distribuição não normal dos valores referentes à umas das avaliações, e também foram comparadas pelo teste de Wilcoxon.

Para análise intergrupos, foi calculado o Delta (avaliação – reavaliação) de cada desfecho antropométrico e variável clínica, domínio do SF36 e citocina, o valor a ser comparado entre os grupos GI e GC. A normalidade dos valores de Delta foram avaliados pelo Teste de Shapiro-Wilk. Os Deltas das variáveis Massa Corporal, Índice de Massa Corporal, Circunferência Abdominal, Pressão Arterial Sistólica, Frequência Cardíaca, Pressões Expiratória Máxima e Teste de Caminhada de 6 minutos e os domínios do SF36 Aspectos Físicos, Dor, Estado Geral de Saúde, Vitalidade, Aspectos Sociais e Saúde Mental apresentaram distribuição normal e foram comparados entre os grupos pelo Teste T para amostras independentes. Os deltas das variáveis Pressão Arterial Diastólica, o domínio Aspectos Emocionais e as citocinas INF-y, TNF- α , IL-10, IL-6, IL-4 e IL-2 apresentaram distribuição não-normal e foram comparados pelo teste não paramétrico de Mann-Whitney. Por fim, pelo menos um dos deltas das variáveis Dinamometria Direita e Esquerda, Pressão Inspiratória Máxima e o domínio Capacidade Funcional apresentaram distribuição não normal e também foram comparados pelo Teste de Mann-Whitney.

Em todas as análises das variáveis com distribuição normal, intra e inter grupos, a significância estatística foi avaliada pelo Intervalo de Confiança de 95% da diferença entre as médias dos valores comparados. Já nas análises intra e inter grupos das variáveis com distribuição não normal, em pelo menos uma avaliação, a significância foi avaliada pelo valor $p < 0,05$. Todas as análises foram realizadas no *software* estatístico SPSS (versão 20, Chicago, EUA) e o experimentador que realizou as análises estava cegado sobre cada grupo experimental.

5 RESULTADOS

A coleta de dados e o recrutamento dos participantes deste estudo ocorreram no período de setembro de 2018 a fevereiro de 2020. Neste período, foram avaliados 108 participantes para critério de elegibilidade, foram excluídos 8 participantes sendo que, 4 não atenderam ao critério de inclusão e 4 desistiram de participar do estudo sendo inseridos 100 participantes foram avaliados e divididos em GI e GC, que em ambos os grupos tiveram perdas, sendo que no GI duas perdas foram por baixa assiduidade, nove por desistência, quatro por interrupção médica, uma por óbito e 5 devido a pandemia Covid-19. Já no GC 1 por interrupções médicas e 1 por amputação de membro, totalizando assim 77 participantes no final do estudo (Figura 1).

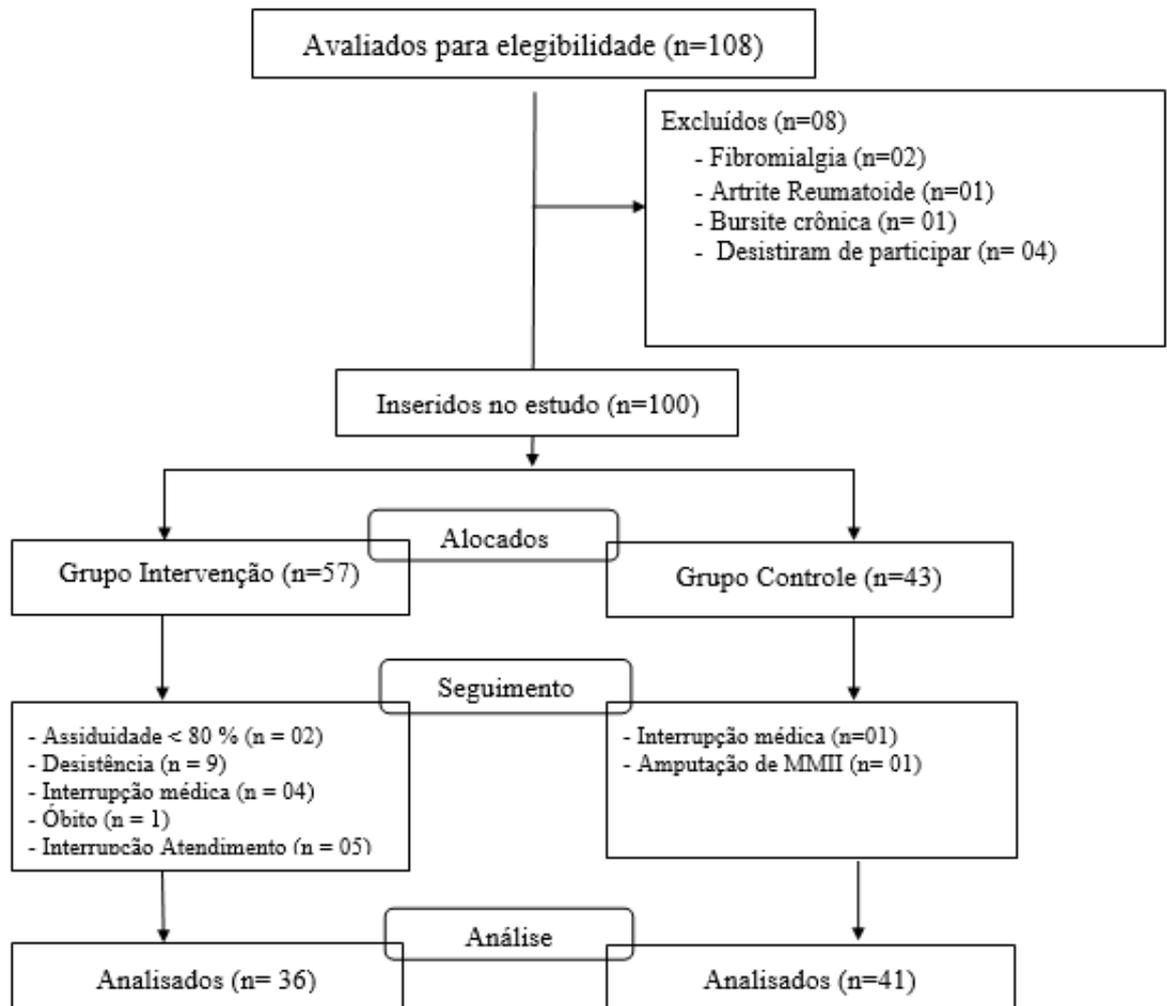


Figura 1 – Fluxograma de inclusão, alocação e análise da amostra conforme diretrizes CONSORT 2010 (SCHULZ; ALTMAN; MOHER, 2010).

Fonte: Do Autor

A descrição da amostra foi feita por valores de média e erro-padrão para as variáveis contínuas e medidas de frequência relativa e absoluta para as variáveis categóricas (Faixa Etária (anos), Sexo, Dados Antropométricos, Hábito de Vida, Medicamentos e Patologias Associadas).

De acordo com a Tabela 1, verifica-se que a faixa etária da amostra é de $66,51 \pm 7,53$ anos, onde o número de mulheres (46) foi maior que de homens (31). Em relação aos valores basais dos dados antropométricos, o IMC da amostra foi apresentado como sobrepeso $29,50 \pm 4,51$ Kg/m². Na variável hábitos de vida, pode-se verificar que o GC apresentou um maior número de participantes não-etilistas (26), etilistas (10), ex-tabagistas (22) e tabagistas (8). Já a maior parte da amostra total foi composta por ex-tabagistas e ex-etilistas. Em relação às classes de medicamentos e comorbidades associadas, os principais fármacos usados pela amostra foi o ARA II (68,83%) seguido de diuréticos (45,45%) e a comorbidade mais presente em ambos os grupos foi o Diabetes Mellitus (61,03%).

Tabela 1 - Caracterização clínica e antropométrica da amostra do estudo.

Variáveis Linha de base	GI n = 36	GC n = 41	Todos os Participantes n = 77
Faixa etária			
Idade (anos)	66,97±6,99	66,12±8,03	66,51±7,53
Sexo			
Homens	15 (41,7%)	16 (39,0%)	31 (40,30%)
Mulheres	21 (58,3%)	25 (61,0%)	46 (59,70%)
Dados antropométricos			
MC (Kg)	76,15±13,89	76,18±14,62	76,17±14,19
IMC (Kg/m ²)	29,65±3,47	29,37±5,30	29,50±4,51
Altura (cm)	1,60±0,10	1,61±0,80	1,60±0,09
Hábitos de vida			
Etilismo			
Etilista	8 (22,2%)	10 (24,4%)	18 (23,40%)
Não Etilista	17 (47,2%)	26 (63,4%)	43 (55,80%)
Ex-Etilista	11 (30,6%)	5 (12,2%)	16 (20,80%)
Tabagismo			
Tabagista	6 (16,7%)	8 (19,5%)	14 (18,20%)
Ex-Tabagista	19 (52,8%)	22 (53,7%)	41 (53,20%)
Não Tabagista	11 (30,6)	11 (26,8%)	22 (28,60%)
Medicamentos			
ARA II	22 (61,11%)	31 (75,60%)	53 (68,83%)
β-Bloqueador	15 (41,66%)	16 (39,02%)	31 (40,25%)
Diuréticos	21 (58,33%)	14 (34,14%)	35 (45,45%)
IECA	7 (19,44%)	7 (17,07%)	14 (18,18%)

Bloqueador de canal Ca ⁺	8 (22,22%)	14 (34,14%)	22 (28,57%)
Patologias Associadas			
Diabetes Mellitus	21 (58,33%)	26 (63,41%)	47 (61,03%)
Dislipidemia	5 (13,88%)	9 (21,95%)	14 (18,18%)
CRVM	2 (5,55%)	0	2 (2,59%)
IAM	8 (22,22%)	1 (2,43%)	9 (11,68%)
Hipotireoidismo	6 (16,66%)	8 (19,51%)	14 (18,18%)
Angina Estável	1 (2,77%)	0	1 (1,29%)

Fonte: Do Autor.

Legenda: Massa Corporal; Quilograma; Índice de Massa Corporal; Quilogramas por metro quadrado de superfície corporal; Altura., ARA II: Antagonista do Receptor da Angiotensina II; β -Bloqueador: beta bloqueador; IECA: Inibidores de Enzima Conversora da Angiotensina; Ca⁺: Cálcio; CRVM: Cirurgia Revascularização Miocárdio; IAM: Infarto Agudo Miocárdio; GI: grupo intervenção; GC: grupo controle.

Associado à caracterização da amostra, avaliamos o perfil de atividade física dos participantes do estudo. Assim, a tabela 2 demonstra que o escore médio avaliado pelo perfil de atividade humana foi de (59,26 \pm 1,99), classificado como moderadamente ativos, sendo essa mesma classificação em cada grupo e não apresentado diferença entre eles.

Tabela 2 - Nível de atividade física dos participantes do estudo.

Total (n=77)		GI (n=36)		GC (n=41)		Sig
Média	e.p.m	Média	e.p.m	Média	e.p.m	
59,26	1,99	59,11	3,22	59,39	2,49	-8,29 a -7,73

Fonte: Do autor.

Teste T (IC95%).

Legenda: GI: Grupo Intervenção; GC: Grupo Controle; e.p.m: Erro Padrão Média; Sig: Significância estatística.

Quando avaliada as variáveis clínicas, podemos verificar que em relação aos dados antropométricos não foi encontrada diferença significativa entre os participantes do estudo (Tabela 3). Em relação a pressão arterial, o GI apresentou diminuição significativa na PAS [95% IC -8,33 (133,05 a 124,72)] e PAD [95% IC -5,27 (82,22 a 76,94)], quando comparado aos seus valores iniciais. Entretanto, quando avaliado os valores finais do GC (após 12 semanas), foi verificado aumento significativo da PAS (Tabela 3). Quando comparado os 2 grupos, podemos observar que o GI apresentou maior redução na PAS e PAD que o GC (Tabela 3). Resultados similares foram encontrados com a força muscular expiratória (PEmáx) [95% IC 15,08 (92,61 a 107,69)] e pela distância caminhada no TC6 [95% IC 85,56 (406,26 a 491,82)],

em que o GI apresentou valores aumentados após o treinamento aeróbico e também quando comparado ao GC (Tabela 3).

Tabela 3 - Variáveis clínicas dos participantes do estudo.

Variável	Intra - Grupos GI (n=36)					Intra – Grupos GC (n=41)					Inter – Grupos Pós – Pré Delta GI				
	Pré		Pós		Sig	Pré		Pós		Sig	Média	e.p.m	Média	e.p.m	Sig
MC (Kg)	Media 76,15	e.p.m 2,31	Media 76,05	e.p.m 2,32	-1,01 – 1,21 ^a	Média 76,18	e.p.m 2,28	Média 75,75	e.p.m 2,40	-0,58 – 1,46 ^a	Média -0,10	e.p.m 0,55	Média -0,43	e.p.m 0,50	-1,15 – 1,82 ^c
IMC (Kg/m²)	29,65	0,57	29,37	0,62	-0,40 – 0,94 ^a	29,37	0,82	29,29	0,89	-0,31 – 0,46 ^a	-0,27	0,33	-0,07	0,19	-0,94 – 0,54 ^c
CA (cm)	100,63	1,71	100,06	2,24	-2,42 – 3,56 ^a	98,78	1,82	99,80	1,95	-0,28 – 2,33 ^a	-0,56	1,47	-1,02	0,64	-2,62 – 3,53 ^c
PAS (mmHg)	133,05	2,38	124,72	1,66	2,93 – 13,72 ^{a,*}	133,41	2,48	134,85	2,56	-6,44 – 3,57 ^a	-8,33	2,65	1,43	2,47	-17,00 – -2,53 ^{c,*}
PAD (mmHg)	82,22	1,44	76,94	1,48	0,034 ^{b,**}	81,70	1,43	86,07	1,47	0,010 ^{b,**}	-5,27	2,30	4,36	1,56	0,02 ^{d,**}
FC (bpm)	70,86	1,97	68,83	1,90	-1,48 – 5,53 ^a	72,24	1,74	71,95	2,07	-2,97 – 3,56 ^a	-2,20	1,72	-0,29	1,61	-6,45 – 2,98 ^c
Dinamometria Direita (Kgf)	32,83	1,76	35,47	2,44	-7,05 – 1,77 ^a	27,92	1,62	27,92	1,47	-1,05 – 1,05 ^a	2,63	2,17	0,00	0,52	0,543 ^d
Dinamometria Esquerda (Kgf)	30,19	1,63	32,72	2,37	-7,34 – 2,17 ^a	26,92	1,73	25,26	1,50	-0,18 – 3,45 ^a	2,58	2,34	-1,63	0,89	0,227 ^d
PIMax (cmH₂O)	-91,33	4,74	-99,11	3,88	-16,86 – 1,31 ^a	-94,46	4,21	-91,24	4,28	0,41 ^b	7,77	4,47	-3,22	3,61	0,137 ^d
PEMax (cmH₂O)	92,61	4,57	107,69	2,78	-23,95 - - 6,21 ^{a,*}	94,31	2,96	94,61	3,54	-6,26 – 5,67 ^a	15,08	4,36	0,29	2,95	4,50 – 25,07 ^{c,*}
TC6 (m)	406,26	17,95	491,82	18,71	-118,70 – -52,41 ^{a,*}	424,02	9,86	416,92	9,69	-5,00 - 19,20 ^a	85,56	16,32	-7,09	38,35	59,65 – 126,66 ^{c,*}

Fonte: Do autor.

^a Teste T Pareado (IC95%); ^b Teste de Wilcoxon (valor p); ^c Teste T Independente (IC95%); ^d Teste Mann – Whitney (valor p). * Significativo IC95% ** ; Significativo p<0,05.

Legenda: e.p.m: Erro Padrão Média; MC: massa corpórea; IMC: índice de massa corpórea; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; PIMax: pressão inspiratória máxima; PEmax: pressão expiratória máxima; TC6: teste caminhada de 6 minutos; GI: Grupo Intervenção; GC: Grupo Controle.

Em relação a qualidade de vida, nota-se que no GI, que os domínios “Aspectos Físicos”, “Dor”, “Estado Geral de Saúde” “Vitalidade” “Aspectos Sociais” e “Saúde Mental” apresentaram valores de média que representaram melhora significativa comparado aos níveis basais (Tabela 4). Sendo que o GC apresentou piora no domínio “Estado Geral de Saúde” ($63,22 \pm 2,82$ vs $56,51 \pm 3,32$) e melhor no domínio “Aspectos Emocionais”, ambos comparados a valores basais (Tabela 4). Quando comparado os grupos, o GI apresentou valores superiores em relação ao GC nos domínios “Estado Geral de saúde”, “Vitalidade” e “Saúde mental” (Tabela 4).

Tabela 4 - Dados de qualidade de vida dos participantes do estudo.

Domínios	Intra – Grupos GI (n=36)					Intra – Grupos GC (n=41)					Inter - Grupos Pós – Pré				
	Pré		Pós		Sig	Pré		Pós		Sig	Delta GI		Delta GC		Sig
Media	e.p.m	Media	e.p.m	Média		e.p.m	Média	e.p.m	Média		e.p.m	Média	e.p.m	Média	
Capacidade Funcional	67,22	3,63	75,02	3,98	-15,77 – 0,16 ^a	75,97	3,23	76,58	3,56	-7,38 – 6,16 ^a	7,80	3,92	0,61	3,35	0,78 ^d
Aspectos Físicos	50,02	6,05	72,19	5,53	0,006 ^{b,**}	56,78	5,73	63,29	6,00	0,26 ^b	22,16	7,24	6,51	6,69	-3,97 – 35,28 ^c
Dor	54,69	3,95	68,38	4,36	-24,27 – 3,11 ^{a,*}	54,29	4,33	57,58	4,09	-10,49 – 3,91 ^a	13,69	5,21	3,29	3,56	-1,92 – 22,73 ^c
Estado Geral de Saúde	66,02	3,32	76,91	2,94	-18,32 – 3,45 ^{a,*}	63,22	2,82	56,51	3,32	0,59 – 12,82 ^{a,*}	10,88	3,66	-6,70	3,02	8,20 – 26,98 ^{c,*}
Vitalidade	59,75	3,89	75,13	2,74	-23,09 – 7,68 ^{a,*}	59,63	3,92	59,92	3,81	-6,09 – 5,50 ^a	15,38	3,79	0,29	2,86	5,75 – 24,44 ^{c,*}
Aspectos Sociais	67,69	5,09	83,02	3,77	-25,00 – 5,65 ^{a,*}	77,58	3,28	80,90	4,24	0,27 ^b	15,33	4,76	3,31	4,39	-0,88 – 24,91 ^c
Aspectos Emocionais	48,88	7,18	65,72	6,30	0,067 ^b	40,65	6,21	60,48	6,75	0,00 ^{b,**}	16,83	8,34	19,82	6,85	0,98 ^d
Saúde Mental	68,19	3,87	77,94	3,18	-16,30 – 3,19 ^{a,*}	68,12	3,43	68,58	3,08	-5,19 – 4,26 ^a	9,75	3,23	0,46	2,34	1,47 – 17,10 ^{c,*}

Fonte: Do autor.

^a Teste T Pareado (IC95%); ^b Teste de Wilcoxon (valor p); ^c Teste T Independente (IC95%); ^d Teste Mann – Whitney (valor p). * Significativo IC95%; ** Significativo p<0,05.

Legenda: e.p.m: Erro Padrão Média. GI: Grupo Intervenção; GC: Grupo Controle

A análise de citocinas plasmáticas demonstrou que não houve nenhuma diferença em cada grupo em relação aos valores basais e quando comparados os grupos (Tabela 5).

Tabela 5 – Valores dos níveis de citocinas plasmáticas dos participantes do estudo

Variável	Intra - Grupo GI (n=36)					Intra - Grupo GC (n=31)					Inter - Grupos Pós - Pré				
	Pré		Pós			Pré		Pós			Delta GI		Delta GC		
	Mediana	IQT	Mediana	IQT	P	Mediana	IQT	Mediana	IQT	p	Mediana	IQT	Mediana	IQT	p
INF-y	0,00	2,48	0,00	2,63	0,87 ^a	0,00	0,00	0,00	0,00	0,43 ^a	0,00	0,00	0,00	0,00	0,618 ^b
TNF-α	0,16	0,31	0,16	0,36	0,54 ^a	0,00	0,16	0,16	0,20	0,07 ^a	0,00	0,08	0,16	0,20	0,204 ^b
IL-10	0,23	0,49	0,10	0,32	0,05 ^a	0,10	0,23	0,10	0,23	0,14 ^a	0,00	-0,16	0,00	-0,13	0,948 ^b
IL-6	1,66	2,01	1,53	1,19	0,63 ^a	1,53	1,69	0,81	1,59	0,31 ^a	0,08	-0,41	0,00	-0,27	0,576 ^b
IL-4	0,12	0,62	0,06	0,62	0,25 ^a	0,12	0,44	0,00	0,12	0,13 ^a	0,00	-0,14	0,00	-0,12	0,882 ^b
IL-2	0,00	0,32	0,32	0,32	0,17 ^a	0,00	0,32	0,32	0,32	0,25 ^a	0,00	0,32	0,00	0,32	0,929 ^b

Fonte: Do autor.

^a Teste de Wilcoxon (valor p); ^b Teste Mann – Whitney (valor p).

Legenda: IQT: Intervalo interquartilico; GI: Grupo Intervenção; GC: Grupo Controle; INF-y: Interferon y; TNF- α : Fator de Necrose Tumoral; IL-10: Interleucina 10; IL-6: Interleucina 6; IL-4: Interleucina 4; IL-2: Interleucina 2.

6 DISCUSSÃO

O presente estudo demonstrou que o treinamento aeróbico foi eficaz em aumentar a capacidade funcional, a força muscular expiratória, a qualidade de vida, reduzir os níveis pressóricos de indivíduos portadores de HAS, porém estes resultados não evidenciaram alteração no perfil das citocinas quando comparados os grupos.

A média de idade ($66,51 \pm 7,53$) dos participantes deste estudo, caracteriza-o como idosos. Esses resultados estão de acordo com um estudo de metanálise realizado no Brasil, onde demonstrou que o número de pessoas com diagnóstico de HAS aproxima-se de 68% da população idosa (GUO *et al.*, 2018; SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2016). Estes resultados também foram encontrados em outro estudo realizado no Brasil e em comparação com estudos de outros países, tem verificado a elevada prevalência de hipertensos na população idosa (ZATTAR *et al.*, 2013; LESSA *et al.*, 2006; JADDOU *et al.*, 2011; CUTLER *et al.*, 2008). O aumento da PA tem sido considerado uma das consequências do envelhecimento e, por muitos anos, ela foi descrita como uma das mudanças “fisiológicas” desse processo (ABERNETHY; ANDRAWIS, 1997). Este aumento da PAS deve-se à rigidez vascular relacionada à idade causada pelo acúmulo de cálcio, hiperplasia da musculatura lisa na camada média arterial e às alterações quantitativas e qualitativas do colágeno da parede vascular (MANCIA *et al.*, 2007).

Dados da OMS (2013) descrevem que as prevalências de HAS entre os homens são maiores do que entre as mulheres, tanto no mundo (29,2% para os homens e 24,8% para as mulheres) quanto no continente americano (26,3% para o sexo masculino e 19,7% para o feminino). Porém, as diferenças segundo sexo em nosso estudo foi apresentado por 59,70 % sendo do sexo feminino e também estão em conformidade com a literatura. Corroborando com nossos achados, um estudo realizado em Salvador observou que a prevalência de HAS nos idosos foi maior entre as mulheres (72,81%) quando comparadas aos homens (64,58%) (LESSA *et al.*, 2006), esta mesma proporção foi observada no estudo de Menezes *et al.* (2016) com uma prevalência de 69,10% entre as mulheres com diagnóstico de HAS.

Em geral, o diagnóstico entre mulheres tende a aumentar, para isso, uma explicação possível pode ser a maior procura pelos serviços de saúde por parte de mulheres, o que leva a maior oportunidade de diagnósticos, também identificada no Programa Nacional de Saúde (MALTA *et al.*, 2017).

A obesidade é um importante fator de risco para a hipertensão, em relação aos valores basais dos dados antropométricos, o IMC da amostra foi apresentado como sobrepeso (WHO, 1997).

Estudo de Barbosa *et al.* (2013), destaca-se que o aumento do IMC nas faixas de sobrepeso e obesidade tem sua magnitude caracterizada por se constituir em fator de risco, tanto para hipertensão quanto para diabetes mellitus. Ambas doenças contribuem para o aparecimento de problemas cardiovasculares que representam a principal causa de morbidade e mortalidade no país. Estudo desenvolvido com a mesma base de dados da pesquisa SABE (Saúde e Bem-Estar no Envelhecimento) demonstrou uma prevalência de 40,5% de obesidade entre as mulheres acima de 60 anos (BARBOSA *et al.*, 2013).

No estudo de Oliveira *et al.* (2009), os autores não observaram alteração no IMC durante a aptidão física em uma população idosa e hipertensa, sendo representado acima de 25 Kg/m² (sobrepeso), isso se deve ao fato do envelhecimento abranger modificações no estado fisiológico dos idosos, propiciando diminuição da massa livre de gordura, como também o aumento da massa adiposa. Dados semelhantes foram encontrados no estudo conduzido por Malta e Silva Júnior (2014) onde a prevalência de sobrepeso e obesidade em hipertensos com idade 40 a 60 anos contribui para a elevação da PA e desenvolvimento das complicações cardiovasculares. Neste sentido Esteves *et al.* (2012), avaliaram idosos hipertensos que realizam atividade física em academias de terceira idade do município de Maringá, os quais apresentaram classificação de IMC sobrepeso, não demonstrando alterações dos aspectos morfuncionais entre duas avaliações. Ran *et al.*, (2020), realizaram estudo de metanálise com 19 estudos avaliando o efeito do exercício aeróbico sobre os lipídios séricos, peso corporal e índice de massa corporal em adultos com hipertensão arterial. Após análise estatística, o grupo intervenção não apresentou diferença no IMC permanecendo te como sobre-peso quando comparado com o grupos controles. Resultados semelhante foi encontrado em estudo randomizado controlado (DAIMO *et al.*, 2020).

Esses resultados mostraram que as pessoas hipertensas estavam acima do peso ideal, facilitando, assim, o aumento progressivo da PA, pois o sobrepeso é uma variável muito sensível nos hipertensos (DOURADO *et al.*, 2011). O excesso de peso aumenta de duas a seis vezes o risco e complicações para HAS (MALACHIAS *et al.*, 2016).

Esse fator ressalta a importância de ações de orientação nutricional, visto que a prática de atividade física isoladamente é pouco eficiente para a redução da gordura corporal (SOUZA. VIRTUOSO JUNIOR, 2005).

A Diretriz Brasileira de Obesidade referencia a circunferência abdominal e a obesidade como fatores de risco aumentados para as DCV, apresentado como valores de referencia 95 cm para homens e 80 cm mulheres (ABESO, 2016). A média da variável circunferência abdominal tanto no GI (100,63 cm para 100,06 cm) e GC (98,78 cm para 99,80 cm), não apresentou diferença significativa comparado aos valores basais, porém segundo a diretriz, ambos os grupos possuem risco elevado para DVC.

Outro achado, no presente estudo, foi que a maioria dos participantes apresentaram hábito importante de tabagismo, etilismo ou que foram tabagistas e etilista, corroborando os dados encontrados em outros estudos, o elevado consumo de álcool está associado à elevação dos níveis de PAS e PAD, bem como ao aumento dos níveis de colesterol e dos valores de IMC. Tais efeitos são importantes fatores que levam a danos ao sistema cardiovascular, podendo levar ao quadro hipertensivo (ALMEIDA, FOOK; MARIZ, 2016). O excesso no consumo de álcool, além de aumentar a PA, constitui uma das causas de resistência à terapêutica anti-hipertensiva (BRIVIBA *et al.*, 2001). Calcula-se que a ingestão superior a 30 ml de álcool por dia pode aumentar a PAS (5 a 6 mmHg) e a PAD (2 a 4 mmHg) (MUTO *et al.*, 1995; SANTOS *et al.*, 1996). Para os hipertensos que fazem uso de bebidas alcoólicas, o consumo não deve ultrapassar mais do que 30 ml de etanol/dia (720 ml de cerveja, 240 ml de vinho ou 60 ml de bebidas destiladas). A utilização de tabaco e seu efeito é bastante deletério sobre o sistema cardiovascular. Ele constitui um importante fator de risco no mesmo grau das dislipidemias para o desenvolvimento da HA. Os pacientes hipertensos, que também são fumantes, têm risco de morte muito mais alto para certo nível de PA (PALOZZA *et al.*, 2002; BRIVIBA *et al.*, 2001).

Estas mudanças em abandonar estes maus hábitos de vida podem ser adotadas visando não apenas a prevenção, mas o controle da HAS.

Nosso estudo mostrou que a grande maioria dos participantes receberam prescrição de anti-hipertensivos antagonistas do receptor de angiotensina II (ARA II) seguido de diuréticos. O uso combinado, de várias classes de fármacos anti-hipertensivos, comprovou ser eficaz em vários estudos clínicos e estão descritos em várias Sociedades e Diretrizes específicas (SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA, 2016; SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2016; PERES, 2014; BARROSO *et al.*, 2012).

O objetivo do tratamento farmacológico é diminuir os riscos de DCV, minimizando os principais mecanismos que elevam a PA (BARROSO *et al.*, 2012). A retenção de líquidos e a expansão volumétrica são características dos pacientes com hipertensão resistente e o uso de diuréticos tiazídicos, de longa duração, é efetivo e bem tolerado na maioria dos pacientes

(PERES; PEREIRA, 2015). Moreira e Araújo (2012) enfatizam que a não adesão ao tratamento medicamentoso se aprofunda em complexidades, envolvendo aspectos biológicos, psicológicos, culturais e sociais. A importância do tratamento para a hipertensão está vinculada a evitar danos neurológicos, vasculares e cardíacos.

A comorbidade associada à HAS mais presente em ambos os grupos do estudo foi o diabetes mellitus. Esta mesma relação foi encontrada no estudo de Soares *et al.* (2017) que demonstrou 33,04% dos pacientes tinham as duas patologias. Como fator complicador na hipertensão, o diabetes pode levar a disfunção renal, sendo descrita como nefropatia diabética e doença renal crônica, é multifatorial, sendo os fatores mais importantes como genéticos, ambientais, metabólicos e hemodinâmicos, que, atuando em conjunto, promovem o enfraquecimento da membrana basal glomerular, a expansão da matriz mesangial, a diminuição do número de podócitos, glomeruloesclerose e fibrose tubulointersticial (AMODEO, 2008). Assim, é evidente que as lesões microvasculares oriundas da hipertensão impactando a nefropatia diabética são o principal fator que leva à progressão da doença renal, independentemente de outros fatores de risco (AMODEO *et al.*, 2008), demonstrando, assim, íntima relação entre as duas comorbidades e a insuficiência renal (SOARES *et al.*, 2017).

O presente estudo avaliou o perfil de atividade física inicial dos participantes, o escore médio do GI foi de 59,11 ($\pm 3,22$) e do GC 59,39 ($\pm 2,49$) apresentou estarem semelhantes, não foi observada diferença significativa. Quando avaliada a amostra total, o escore médio foi 59,26, que classifica os participantes como moderadamente ativos. Estudo de Macedo (2018), encontrou resultado semelhante ao avaliar a capacidade funcional através do questionário Perfil Atividade Humana em hipertensos com idade entre 45 e 80 anos.

De acordo com a literatura, o escore de atividade ajustada classificou 67 pacientes como debilitados ou inativos, 88 moderadamente ativos e apenas 21 ativos, sendo a maioria mulheres (COSTA *et al.*, 2017). Figueiredo *et al.* (2013), realizaram um estudo constituído por 76% de mulheres idosas e verificaram que o gênero feminino pode influenciar positivamente no escore do Perfil de Atividade Humana, já que as mulheres desenvolvem no seu dia-a-dia mais atividades consideradas como domésticas, que na maioria das vezes são de médio a alto nível funcional, deixando de realizar atividades de baixo nível funcional como “ouvir rádio”, “ler livros ou revistas”.

Dados estes similares a esse estudo, no qual o número de mulheres foi maior que homens apresentando moderadamente mais ativos significando que os participantes preocupam com a saúde. Além de ser um questionário simples e de baixo custo, têm valor prático, porque dizem respeito à visão das pessoas acerca do seu desempenho nas atividades da vida diária,

independência e funcionalidade, sendo capaz de retratar o que o indivíduo consegue realizar no seu dia a dia (PITTA *et al.*, 2006).

Os resultados da avaliação clínica dos participantes do estudo relacionados aos dados antropométricos, como a massa corporal, índice de massa corporal e circunferência abdominal, não apresentaram diferença estatística significativa, sugerindo que mesmo com a prática de atividade física aeróbica e orientações constante sobre dieta, a falta de controle alimentar nessas 12 semanas de intervenção, pode ter sido um fator que interferiu nesses dados.

Nesse contexto, a avaliação do consumo alimentar se constitui atualmente em instrumento extremamente valioso para a análise do estado de saúde da população e controle de doenças crônicas não transmissíveis, é bem estabelecido que a qualidade da dieta tem papel importante na ocorrência de agravos a saúde (MANCIA *et al.*, 2007). Um estudo de meta-análise examinou o impacto de um índice de massa corporal (IMC) elevado no risco de mortalidade em homens e mulheres idosos (≥ 65 anos). Após análise em 54 estudos, concluíram que esses os cálculos indicam que um IMC na faixa de sobrepeso não está associado a um risco significativamente aumentado de mortalidade em idosos, enquanto um IMC na faixa de obesidade moderada está associado apenas a um aumento modesto no risco de mortalidade (JANSSEN; MARK, 2007).

Estima-se que 79% dos casos de hipertensão em homens e 65% em mulheres são consequência direta do excesso de peso. A redução de 10 kg no peso corporal pode diminuir a pressão arterial sistólica (PAS) em 5-20 mmHg (OLIVEIRA; BUBACH; FLEGELER, 2009). Um estudo de intervenção realizado por Ribeiro *et al.* (2011) observou a importância de mudanças no estilo de vida, principalmente na dieta alimentar para redução de peso e PA. O aumento da atividade física é uma estratégia viável para melhorar a saúde e a qualidade de vida dos idosos (REJESKI; MIHALKO, 2001).

É sempre importante manter orientações de dieta, atividade física para manutenção do peso corporal e beneficiando assim a associação de um tratamento não medicamentoso nos pacientes hipertensos.

Outro resultado importante encontrado no estudo, foi nos níveis pressóricos onde grupo intervenção apresentou uma diminuição significativa na PAS (-8,33 mmHg) e PAD (-5,25 mmHg) quando comparado aos seus valores iniciais. Relacionando os valores basais inicial e final dos grupos e ampla redução dos valores do GI, de acordo com as diretrizes nacionais de cardiologia, os grupos do estudo se enquadravam na categoria pré-hipertensos (SBC, 2016). Os grupos apresentaram nesta categoria possivelmente porque a maioria dos participantes, faziam uso de medicamento anti-hipertensivo. Entretanto, de acordo com o Colégio Americano de

Cardiologia, o grupo intervenção diminuiu 1 nível, o qual era classificado como pré-hipertensos e passou a ser elevado, representando a importância do treinamento na redução dos valores pressóricos e conseqüentemente do risco de eventos cardiovasculares, como IAM e AVC (WHELTON *et al.*, 2017). Carvalho *et al.* (2019), avaliaram a influência do treinamento resistido e do treinamento aeróbico realizados 3 vezes por semana durante 12 semanas em indivíduos hipertensos. Após 12 semanas o grupo que realizou treinamento aeróbico com intensidade leve a moderada e apresentou redução significativa na PAS comprovada pela monitorização ambulatorial da pressão arterial em 24 horas caindo em 14 mmHg, 7 mmHg e 10 mmHg, respectivamente, esta redução também foi apretnada no período de vigília, o grupo de treinamento de resistência não apresentou alteração significativa na PA. Neste mesmo sentido, outro estudo utilizando um programa de exercício físico e resistência por 12 semanas, 3 vezes por semana em 14 mulheres hipertensas sedentárias com idade entre 44 a 74 anos e que realizavam tratamento farmacológico, encontraram um resultado significativo após 12 de treinamento nos valores de PAS (-7,96 mmHg) e na PAD (-3,96 mmHg) com significância $p < 0,05$ (KNEUBUEHLER; MULLER, 2016). Dados estes similares aos encontrados em nosso estudo.

Estudos têm demonstrado que o treinamento aeróbio promove maior redução da PA e são recomendados para auxiliar no controle da HAS (BRITO *et al.*, 2014; CORNELISSEN *et al.*, 2011). Um dos principais mecanismos postulados em relação a ocorrência do controle da PA pelo exercício prende-se com a inibição da atividade simpática, a redução dos níveis de angiotensina II, adenosina e endotelina circulante, e de seus receptores, favorecendo a redução da resistência vascular periférica. O efeito vasodilatador das prostaglandinas e do óxido nítrico, liberados durante o exercício, também podem contribuir parcialmente para a redução da PA (CASONATTO; DOEDERLEIN, 2009).

Os resultados da frequência cardíaca dos participantes do estudo não apresentaram diferença estatística intra e inter grupos. Um aumento na frequência cardíaca de repouso pode ser prejudicial ao coração porque pode encurtar o período diastólico no ciclo cardíaco, aumentar a carga de trabalho cardíaca devido à diminuição do fluxo coronariano, aumentar a PA (PERSKI, *et al.*, 1988). Estudo de metanálise avaliou a frequência cardíaca em repouso e o risco de mortalidade cardiovascular, avaliados pela média de 60 a 80 batimentos por minuto, o risco de mortalidade cardiovascular apresentou aumento quando observado valores acima 90 batimentos / minuto para frequência de repouso (ZHANG; SHEN; QI, 2016). Entretanto, nesse estudo os valores de FC apresentaram normais, podendo esse fato também ser devido ao uso de beta-bloqueadores por grande parte dos participantes.

Quando avaliada a força de preensão palmar pela dinamometria, os resultados também não apresentaram diferença estatística intra e inter grupos. Porém, a média do GI na pré avaliação foi de 32,83 Kgf para mão direita e 30,19 Kgf mão esquerda, comparado com as médias no pós intervenção, não encontramos melhora, pois os valores pré estavam apresentados elevados. Esses valores aproximam aos encontrados no estudo de Caporrino *et al.* (1998) que demonstra valores de referência para adultos saudáveis na população brasileira nos homens 42,9 Kgf e mulheres 31,7 Kgf. Comparando ao nosso resultado, os homens estão abaixo, mas para as mulheres, os valores estão bem próximos. No estudo nacional realizado por Amaral *et al.* (2019) após análise de 300 homens e 413 mulheres com faixa etária entre 60 e 79 anos onde a maioria caracterizou como hipertensos, os resultados constataram médias para homem de $33,75 \pm 7,6$ e mulheres em $21,65 \pm 5,3$ kgf. Valores similares foram encontrados em nosso estudo onde pessoas hipertensas apresentam menos força.

Reforçando que a atividade física está diretamente relacionada à força muscular. Ademais, o sedentarismo pode contribuir para a perda funcional dos idosos, propiciada pelo próprio déficit de massa muscular e força, diminuindo a aptidão e desempenho físico, o que os torna ainda mais inativos (MARTINS; NEBULONI; NAJAS, 2012).

Os resultados obtidos no presente estudo encontraram uma melhora significativa na força muscular expiratória da PEmax com aumento de 15,08 cmH₂O após 12 semanas de intervenção, sendo que a PImax não apresentou diferença estatística. Esse resultado é similar a um recente estudo (SANTOS; LUCENA; ORMOND, 2020), que encontrou um aumento da força muscular expiratória em idosos hipertensos ativos, quando comparados com os idosos hipertensos não-ativos, sendo que ambos os grupos não alcançaram os seus valores preditos. Além disso, nosso estudo demonstra que o exercício aeróbico pode ser importante em aumentar a força muscular expiratória, mesmo sem algum exercício específico para essa musculatura. Os valores de PImax não foram alterados comparados a valores basais e entre os grupos, tais valores já apresentavam aumentados na avaliação basal (SARAH *et al.*, 2020), o que justifica esses achados.

Em adição, pacientes hipertensos é possível visualizar um declínio da irrigação sanguínea principalmente para os músculos respiratórios ocasionando desta forma, a fraqueza de toda a musculatura envolvida que refletirá diretamente no comprometimento das trocas gasosas, bem como, na atrofia muscular difusa (PEDROSA; HOLANDA, 2010). Assim, dados do nosso estudo comprovam que a atividade aeróbica contribuiu para a melhoria da força respiratória dos participantes. Este fato também foi comprovado no estudo de Alves *et al.*

(2016), onde os idosos praticantes de atividade física possuem uma maior força muscular respiratória.

Dentre as diferentes ferramentas disponíveis para avaliar o condicionamento físico de pacientes com DCV, o teste de caminhada de 6 minutos (TC6) é simples, não invasivo, barato e reprodutível, sendo frequentemente utilizado na prática clínica diária (VANDECASTEELE *et al.*, 2016). Apesar da fácil aplicação do teste, devem ser seguidas as normas recomendadas pelo *Guidelines da American Thoracic Society* (ATS, 2002).

Sobre a avaliação do TC6, este estudo encontrou um aumento na distância caminhada em média de 85,56 metros após o treinamento aeróbico. Enright; Sherrill (1998) apresenta como referência média 576 m para os homens e de 494 m para as mulheres saudáveis. Apesar dos valores médios do presente estudo estarem abaixo, mas comparado com outros estudos envolvendo outras patologias, têm mostrado que valores menores que 250 metros estão relacionados a maior mortalidade (BOIS *et al.*, 2014). Por conseguinte, o TC6 é ideal para avaliação da capacidade funcional e avaliação de alterações pós intervenção, sendo também considerado um preditor de morbidade e mortalidade em pacientes com doenças respiratórias e cardiovasculares (FERRREIRA *et al.*, 2015).

O estudo de Farag *et al.* (2017) apresentaram resultados negativos quando avaliou a distância percorrida através do TC6 em pacientes com HAS crônica que desenvolveram disfunção diastólica do ventrículo esquerda, o qual verificou um desempenho funcional inferior ao predito. Por outro lado, o paciente hipertenso com condicionamento físico diminuiu o risco de desenvolver complicações futuras cardiovasculares.

Avaliar a qualidade de vida (QV) dos pacientes é de extrema importância, pois esse conceito serve como um indicador nos julgamentos clínicos de doenças específicas, o qual avalia o impacto físico e psicossocial que as enfermidades podem acarretar para as pessoas acometidas, permitindo melhor conhecimento acerca do paciente e de sua adaptação à condição de estar doente (CARVALHO *et al.*, 2012). Roca-Cusachs *et al.* (2001) relataram que pacientes hipertensos possuem diminuição significativa da QV quando comparados com normotensos. Um instrumento largamente utilizado com a finalidade de refletir a QV dos pacientes em uma ampla variedade de populações, incluindo aspectos como função, disfunção e bem-estar emocional e físico, é o MOS SF-36 (*The Medical Outcomes Study 36-item Short-Form Health Survey*) (CAVALCANTE, 2007; SILQUEIRA, 2005).

Uma meta-análise relacionando QV mensurada pelo MOS SF-36 em pacientes hipertensos identificou na maioria dos estudos uma menor QV em pacientes portadores de HA em relação a indivíduos normotensos (TREVISOL *et al.*, 2001).

Mesmo que nosso achado no GC apresentou uma piora nos domínios “Estado de Saúde Geral”, de acordo com Brito *et al.* (2008), esse resultado provavelmente se deu em decorrência de comorbidades e manifestações clínicas relacionadas à etiologia da HAS. Essa evidencia justifica o nosso achado, já que no domínio “Aspecto Físico Emocional” este mesmo grupo apresentou melhores resultados.

Alguns fatores podem justificar, pelo menos em parte, a melhora da qualidade de vida relacionada à saúde provocada pela prática de atividade física nos domínios físicos, psicológicos e entre relações sociais (SILVA *et al.*, 2010). Está bem documentado que pessoas fisicamente ativas, mesmo que não estejam engajadas em programa de treinamento físico sistematizado, possuem maior percentagem de massa muscular esquelética e, conseqüente, maior nível de força muscular que seus pares sedentários (TAYLOR *et al.*, 2004; STRAIGHT; BRADY; EVANS, 2016). Em conjunto com a melhora da flexibilidade, esses fatores podem promover melhora na quantidade e na qualidade de execução das atividades físicas diárias após período de atividade física (CAYCO; LABRO; GORGON, 2019; MARTINS *et al.*, 2017).

Nossos achados também comprovaram que a QV apresentou valores médios positivos com melhora no grupo exercitados nos domínios “Aspectos Físicos”, “Dor”, “Estado Geral de Saúde” “Vitalidade” “Aspectos Sociais” e Saúde Mental” comparados a seus valores basais, comprovando que a atividade aeróbica aumentou a autoestima dos participantes. Resultados semelhantes foram encontrados no estudo de Jiao *et al.* (2015), que avaliou a QV de pacientes hipertensos empregando o questionário MOS SF-36 e verificou melhoras em todos os domínios. O estudo realizado por Suzano *et al.* (2016) avaliou a qualidade de vida em pacientes hipertensos, no qual o domínio dor apresentou baixa pontuação indicando prejuízo na QV dos pacientes. Porém em nossos achados, o domínio dor no grupo exercitado, apresentou resultado positivos. Resultados também encontrados no estudo de Rangel *et al.* (2013) onde domínio dor teve melhor pontuação após a prática de exercício físico.

A prática regular de atividades físicas não interferiu nos domínios aspectos sociais e limitação por aspectos emocionais no presente estudo (PEREIRA *et al.*, 2019). Nossos achados não apresentaram diferença significativa no domínio aspecto emocional, podendo ser justificado pelo estudo de Carris *et al.* (2016), que demonstrou que as comorbidades associadas podem afetar negativamente o aspecto emocional de hipertensos. Porém, no domínio saúde mental, nosso estudo apresentou valores positivos. Assim, estudos também comprovam que a prática regular de atividade física promovem melhora nos domínios "capacidade funcional", "estado geral de saúde", "vitalidade", "aspectos sociais" e "saúde mental", reforçando que a

atividade física a uma melhora da qualidade de vida (CASPERSEN; PEREIRA; CURRAN, 2000; VALDERRÁBANO, 2000).

Os resultados encontrados em nosso estudo após 12 semanas de atividade aeróbica foram similares do estudo de Arija *et al.* (2018), que utilizou um programa de intervenção de atividade física aeróbica direcionado a usuários hipertensos e encontrou aumento do condicionamento físico e melhora da saúde em relação a presença de riscos cardiovasculares (diminuição do risco de DCV pela redução da PAS) e da QV por alguns domínios do SF-36 (componente físico, papel físico e dor corporal). Tais achados demonstram a importância do exercício física para a melhora da QV de indivíduos com HAS.

Um componente chave na fisiopatologia da HAS é a inflamação (HARRISON; MARVAR; TITZE, 2012; BAUTISTA *et al.*, 2005). Agressões metabólicas, químicas, mecânicas como estiramento da parede dos vasos ou infecções endoteliais desencadeiam reações imunes complexas, levando a um estado pró-inflamatório (TSOUPRAS; LORDAN; ZABETAKIS, 2018; PETICLER; POULOEE; MARCEAU, 1994). Durante a progressão da HAS, as células imunes se acumulam em órgãos-alvo, dos quais os rins, coração e a vasculatura são particularmente vulneráveis (MIKOLAJCZYK *et al.*, 2016; NOSALSKI; GUZIK, 2017). Essas células produzem citocinas potentes que afetam a função vascular e renal, essenciais para o desenvolvimento da hipertensão (NOSALSKI *et al.*, 2017).

Dentre as citocinas pró-inflamatórias ligadas a hipertensão, estudos têm demonstrado que o INF- γ , produzido por várias células T do sistema imunológico, desempenha um papel na HAS experimental induzida por Ang II (KOSSMANN *et al.*, 2013; WU *et al.*, 2016; SALEH *et al.*, 2015). Além disso, outro estudo investigou o TNF- α com hipertensão arterial resistente em 32 pacientes e encontrou que os hipertensos apresentaram maior rigidez arterial e aumentados níveis plasmáticos de TNF- α em comparação com indivíduos normotensos (BARBARO *et al.*, 2015). Outro estudo realizado com 102 pacientes hipertensos e 30 normotensos demonstrou que em condições similares de idade, IMC, glicose, lipídios, nitrogênio ureico e creatinina, os pacientes com hipertensão tinham níveis mais elevados de TNF- α e IL-6 comparados aos normotensos (YU; YANG; YU, 2010). Além disso, a concentração da IL-6 foi avaliada em 20 pacientes do sexo masculino diagnosticados com HAS antes de iniciar o tratamento medicamentoso em comparação a 22 pacientes normotensos. Os níveis de IL-6 estavam significativamente mais elevados nos hipertensos (GIBAS-DORNA *et al.*, 2015). Esse achado está de acordo a outro estudo que indicou a IL-6 como um marcador-chave de inflamação sistêmica, e hipertensão em humanos (CHAMARTHI *et al.*, 2011). Fortalecendo o papel essencial da IL-6 na gênese da HAS (NOSALSKI *et al.*, 2017). Em relação

a citocinas anti-inflamatórias, um estudo experimental demonstrou que a neutralização de IL-4 com a administração de anticorpos anti-IL-4 favoreceu o desenvolvimento de hipertensão em camundongos (HEUVEN-NOLSEN *et al.*, 1999). Apesar desse achado, poucos estudos têm correlacionado a IL-4 com a HAS. Bakhit *et al.* (2009) avaliaram 33 mulheres grávidas com hipertensão gestacional, nas quais os níveis de IL-4 não apresentaram elevados durante a gestação e tiveram redução após 7 dias do parto, sugerindo um provável aumento com efeito protetor dessa citocina contra a HAS gestacional.

Por outro lado, há evidências que a IL-10, exerce proteção vascular por sua ação anti-inflamatória a IL-10 inibe a liberação de mediadores inflamatórios realizada por macrófagos e monócitos, e assim, impede a secreção de citocinas pró-inflamatórias como IL-6, TNF- α e IL-1 β (WAAL MALEFYT *et al.*, 1991; FIORENTINO *et al.*, 1991). Há evidências que a IL-10 exerce proteção vascular, como foi demonstrado em camundongos deficientes de IL-10 que na ausência desta citocina, o tratamento com Ang II promoveu alteração na função vascular, demonstrado através da piora no relaxamento da carótida. Também foi avaliada a quantidade de espécies reativas de oxigênio (EROs) após a infusão de Ang II, sendo que os animais deficientes de IL-10 apresentaram o dobro de aumento de EROs quando comparados aos animais controles. Esses resultados sugerem que a IL-10 exerça efeitos protetores através da inibição de estresse oxidativo causado pela Ang II (DIDION *et al.*, 2009). Schieffer *et al.*, (2004) verificaram que pacientes hipertensos tratados com bloqueadores do receptor AT1 ou inibidores da ECA apresentaram um nível sérico elevado de IL-10, ou seja, essa citocina pode estar envolvida com o controle da HAS.

Nenhum achado em literatura evidenciou diretamente a IL-2 em HAS. Mas estudos correlacionaram a presença elevada da IL-2 em pacientes com cardiopatias. (LIMAS; GOLDBERG; LIMAS, 1995). Damluji *et al.* (2015) descobriram que concentrações basais elevadas de IL-2 estão altamente associadas a DCV. O estudo de Testa *et al.* (1996) encontrou níveis elevados de IL-2 em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva. Além disso, níveis elevados de IL-2-sR, um indicador de ativação de células T, foram relatados em pacientes com cardiomiopatia dilatada idiopática (TORRE-AMIONE *et al.*, 1996).

Apesar das evidências relacionadas a citocinas na patogênese da HAS, o resultado desse estudo com a análise de citocinas plasmáticas, não apresentou diferença e em cada grupo e entre grupos quando verificados nos valores basais.

Estudo semelhante verificou o efeito do treinamento aeróbio nos marcadores inflamatórios e oxidativos de 12 pacientes coronariopatas, o GI foram submetidos ao treinamento físico aeróbio de moderada intensidade, três vezes por semana, com duração de

uma hora, durante 12 semanas, o GC manteve suas atividades rotineiras, sem prática de atividade física. Os resultados também não encontraram alteração nos níveis de citocinas inflamatórias entre os grupos (DIOGO, 2017).

A literatura tem apontado para uma relação causal inversa entre exercícios físicos e marcadores inflamatórios em pacientes com DCV (THOMPSON *et al.*, 2010). Porém, observa-se que os achados de estudos envolvendo este grupo específico com cardiopatias ora evidenciam o efeito anti-inflamatório do exercício (MILANI *et al.*, 2004; BALEN *et al.*, 2008; WALTHER *et al.*, 2008) e ora apontam para ausência destes efeitos (KOP *et al.*, 2008), o que pode ser explicado pelos diferentes mecanismos moleculares envolvidos na geração da resposta anti-inflamatória, os quais, por sua vez, são provavelmente dose-dependente da atividade física (isto, é depende da modalidade, frequência, intensidade e duração do exercício realizado) (BUTTINER *et al.*, 2007; THOMPSON *et al.*, 2010; GLEESON *et al.*, 2011; CHEN *et al.*, 2014).

Neste mesmo sentido, Haahr *et al.* (1991) relataram que o exercício aeróbico em esteira ergométrica não afetou a expressão de IL-2 e INF- γ . Um estudo experimental, os valores de IL-2 e INF- γ também não foram alterados pelo exercício aeróbico de baixa intensidade (CHOI *et al.*, 2018).

Como as citocinas desencadeiam a inflamação endotelial durante a hipertensão, o objetivo do tratamento medicamentoso é deixar os níveis pressóricos dentro dos parâmetros normalizados, sendo assim, justificado pelos valores reduzidos das citocinas, confirmados nos valores basais do nosso estudo. Estudos mostram que drogas anti-hipertensivas, tais como candesartana e enalapril são capazes de reverter o aumento de citocinas pró-inflamatórias (KOH *et al.*, 2003; TREVELYAN *et al.*, 2004; GUO *et al.*, 2008).

Sendo assim, é necessário realizar mais estudos correlacionando humanos, tempo da HAS com citocinas inflamatórias.

7 CONCLUSÃO

Os resultados do estudo demonstram que o protocolo proposto de treinamento aeróbico foi eficaz em promover a melhora da capacidade funcional, da força muscular expiratória e da qualidade de vida para indivíduos com HAS, podendo assim reduzir o aparecimento de futuros eventos e outras patologias CDV. Além disso as citocinas não demonstraram estarem envolvidas com a HAS, bem como, o treinamento aeróbico não interferiu em seus níveis.

REFERÊNCIAS

ABBAS, A. K.; LICHTMAN, A. H.; POBER, J. S. Citocinas. In: **Imunologia celular e molecular**. 2. ed. Rio de Janeiro: Revinter, 1998, p. 253 – 276. In: STEEVE, K. T. et al. IL-6, RANKL, TNF-alpha/IL-1: interrelations in bone resorption pathophysiology. **Cytokine Growth Factor Reviews**. Holanda; Amsterdã, 2004, v. 15, n. 1. p. 49-60. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1359610103001011?via%3Dihub>>.

Acesso em: 20 mai. 2020.

ABBAS, A.K.; LICHTMAN, A.H.; POBER, J.S. **Imunologia Celular e Molecular**. Editora Revinter,São Paulo: Qyarta Ed., 2003.

ABERNETHY, D. R.; ANDRAWIS.; N. **Hipertensão no idoso**. In: CALKINS, E.; FORD, A. B.; KATZ, P. R. **Geriatría prática**. Rio de Janeiro: Revinter. 1997, p. 483 - 490.

ADAMS, V. et al. Molecular effects of exercise training in patients with cardiovascular disease: Focus on skeletal muscle, endothelium and myocardium. **American Journal of Physiology Heart and Circulatory Physiology**, Estados Unidos da América, v. 313, n. 1, p. 72 – 88, jul. 2017.

AGARWAL, D. et al. Chronic exercise modulates RAS components and improves balance between pro- and anti-inflammatory cytokines in the brain of SHR. **Basic Research in Cardiology**. Estados Unidos da América, v.106, n.6, p. 1069 - 1085, nov. 2011.

ALLIN, K. H. et al. Creactive protein and the risk of cancer: a mendelian randomization study. **Journal oh the National Cancer Institute**. Estados Unidos: Bethesda, v. 102, n. 3, p. 202 – 206, feb. 2010.

ALMEIDA, T. S.O.; FOOK, S. M. L.; MARIZ, S. R. Associação entre etilismo e subsequente Hipertensão Arterial Sistêmica: uma revisão sistemática. **Revista Saúde Ciência OnLine**. Brasil: Campina Grande, v.5, n. 1, p. 76 - 90, jan. 2016.

ALVES, C. M. S. et al. Força muscular respiratória e o impacto na saúde dos idosos: revisão integrativa. **Revista Enfermagem UFPE Online**. Brasil: Pernambuco, v. 10, n. 3, p. 1517 - 1522, jan. 2016.

AMARAL, C. A. et al. Hand grip strength: reference values for adults and elderly people of Rio Branco, Acre, Brazil. **PLoS ONE**. Austrália, v. 14, n.1. p. 1 - 13, jan. 2019.

AMODEO, C. Diabetes mellitus, hipertensão arterial e doença renal crônica: estratégias terapêuticas e suas limitações. **Revista Brasileira de Hipertensão**. Brasil: Rio de Janeiro, v.15, n. 2, p. 111 - 116, 2008.

ANNUNZIATO, F.; COSMI, L.; ROMAGNANI, S. Human and Murine Th17. **Current Opinion in HIV AIDS**. Estados Unidos, v. 5, n. 2, p. 114 - 119, mar. 2010.

AREM, H. et al. Leisure time physical activity and mortality. **JAMA International Medicine**. Inglaterra, v. 175, n. 6, p. 959 – 967, jun. 2015.

ARIJA, V. et al. Physical activity, cardiovascular health, quality of life and blood pressure control in hypertensive subjects: randomized clinical trial. **Health and Quality of Life Outcomes**. Reino Unido, v. 16, n, 184, sep. 2018.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA PARA O ESTUDO DA OBESIDADE E DA SÍNDROME METABÓLICA DIRETRIZES BRASILEIRAS DE OBESIDADE - **ABESO - Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica**. – 4.ed. - São Paulo, 2016.

ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS Statement: guidelines for the six-minute walk test. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, United States: New York, v. 166, n. 1, p. 111 - 117, jul. 2002.

BADR, E. et al. A preliminary study of the relation between IL-4 and hypertension in type II diabetes mellitus. **Molecular Biology Reports**. United States: New York, v. 45, n. 1, p. 1967 – 1972, sep. 2018.

BAKHIT, K. H. et al. Cytokines Profiles in Sudanese Women with Preeclampsia. **Journal Hypertension in Pregnancy**. Holanda; Amsterdã, v. 28, n. 2 p. 224 - 229, jul. 2009.

BALEN, S. et al. Anti-inflammatory effects of exercise training in the early period after myocardial infarction. **Collegium Antropologicum**. Croácia, v. 32, n. 1, p. 285 - 291, mar. 2008.

BARBOSA, A. R. et al. Estado nutricional e desempenho motor de idosos de São Paulo. **Revista Associação Médica Brasileira**. São Paulo, v. 53, n. 1, p. 75 - 79, jan. 2007.

BAUTISTA, L. E. et al. Independent association between inflammatory markers (C-reactive protein, interleukin-6, and TNF-alpha) and essential hypertension. **Journal of Human Hypertension**. Grã-Bretanha, v. 19, n. 2, p. 149 – 154, feb. 2005.

BEEVERS, G.; LIP, G. Y. H.; O'BRIEN, E. The pathophysiology of hypertension. **ABC of hypertension**. São Paulo, v. 322, n. 7291, p. 912 – 916, apr. 2001

BLACK L. F.; HYATT R. E. Maximal respiratory pressures: normal values and relationship to age and sex. **The American Review of Respiratory Disease**, United States: New York, v. 99, n. 5, p. 696 - 702, may. 1969.

BOIS, R. M. et al. 6-minute walk distance is an independent predictor of mortality in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. **European Respiratory Journal**. Dinamarca: Copenhagen, v. 43, n. p. 1421 - 1429, 2014.

BORG, G. **Escalas de Borg para a dor e o esforço percebido**. São Paulo: Manole, 2000.

BRITO, A. F. et al. Resistance exercise with different volumes: blood pressure response and forearm blood flow in the hypertensive elderly. **Clinical Intervention in Aging**. Nova Zelândia, v. 9, n. 1, p. 2151 - 2158, dec. 2014.

BRITO, D.M. et al. Qualidade de vida e percepção da doença entre portadores de hipertensão arterial. **Caderno de Saúde Pública**. São Paulo, v. 24, n. 4, p. 933 - 940, abr. 2008.

BRIVIBA K. et al. Beta-carotene inhibits growth of human colon carcinoma cells *in vitro* by induction of apoptosis. **Biological Chemistry**. Holanda; Amsterdã, v. 382, n. 12, p. 1663 - 1668, dec. 2001.

BRUM, P. C. et al. Adaptações agudas e crônicas do exercício físico no sistema cardiovascular. **Revista Paulista de Educação Física**. São Paulo, vol. 18, n. 1, p. 21 – 31, ago. 2004.

BUTTNER, P. et al. Exercise affects the gene expression. Profiles on human white blood cells. **Journal of Applied Physiology**. Estados Unidos, v. 102, n. 1. P. 26 - 36, jan. 2007.

CAILLON, A.; SCHIFFRIN, E.L. Role of inflammation and immunity in hypertension: recent epidemiological, laboratory, and clinical evidence. **Current Hypertension Reports**. Grã-Bretanha, v. 18, n. 3, p. 18 - 21, mar. 2016.

CAPORRINO, F. A. et al. Estudo populacional da força de preensão palmar com dinamômetro JAMAR. **Revista Brasileira de Ortopedia**. São Paulo, v. 33, n.2. p. 150 - 154, 1998.

CARVALHO, C. J. et al. Aerobic and resistance exercise in patients with resistant hypertension. **Brazilian Journal of Sports Medicine**. São Paulo, v. 25, n. 2, p. 107 - 111, apr. 2019.

CARVALHO, M. A. N. et al. Qualidade de Vida de pacientes hipertensos e comparação entre dois instrumentos de medida de QVRS. **Arquivo Brasileiro de Cardiologia**. São Paulo, v. 98, n. 5, p. 442 - 451, abr. 2012.

CARRIS, N. W. et al. Health related quality of life in persons with apparent treatment resistant hypertension on at least four antihypertensives. **Journal of Human Hypertension**. Grã-Bretanha, v. 30, n. 3, p. 191 – 196, jun. 2016.

CARSWELL, E. A. et al. An endotoxin-induced serum factor that causes necrosis of tumors. **Proceedings National Academy Sciences – USA**. v. 72, n. 9, p. 3666 – 3670, sep. 1975.

CASILIMAS, G. A. G. et al. Fisiopatología de la hipertensión arterial secundaria a obesidad. **Archivos de Cardiología México**. México: Cidade do México, v. 87, n. 4, p. 336 - 344, fev. 2017.

CASONATTO, J.; DOEDERLEIN, M. Post-exercise Hypotension: a Systematic Review. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**. Rio de Janeiro, v. 15, n. p. 151 - 157, mar. 2009.

CASPERSEN, C. J.; PEREIRA, M. A.; CURRAN, K. M. Changes in physical activity patterns in the United States, by sex and cross-sectional age. **Medicine and Science in Sports and Exercise**. Austrália, v. 32, n. 9, p. 1601 - 1609, sep. 2000.

CASTRO, J. M. et al; Relação entre nível de atividade física e hipertensão arterial em adolescentes; **Revista Brasileira de Prescrição e Fisiologia do Exercício**. São Paulo, v.11, n. 71, p. 973 – 981, jan. 2017.

CAVALCANTE, M. A. **Qualidade de vida de pacientes hipertensos em tratamento ambulatorial. [dissertação]**. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo; 2007.

CAYCO, C. S.; LABRO, A. V.; GORGON, E. J. R. Hold-relax and contract relax stretching for hamstrings flexibility: a systematic review with meta-analysis. **Physical Therapy in Sport**. Holanda: Amsterdã, v, 35, n. 1, p. 42 - 55, jan. 2019.

CHAMARTHI, et al. Inflammation and hypertension: the interplay of interleukin-6, dietary sodium and the renin-angiotensin system in humans. **American Journal of Hypertensive**. Estados Unidos, v. 24, n. 10, p. 1143 - 1148, oct. 2011.

CHEN, Y. W. et al. Exercise-induced changes in inflammatory processes: Implications for thrombogenesis in cardiovascular disease. **Annals of Medicine**. Reino Unido, v. 46, n. 7, p. 439 - 455, nov. 2014.

CHOI, E. J. et al. Effect of 12-week low-intensity exercise on interleukin-2, interferon-gamma and interleukin-4 cytokine production in rat spleens. **Journal of Men's Health**. Estados Unidos, v. 14, n. 3, p. 14 – 19, jun. 2018.

CHOW, S.; SHAO, J.; WANG, H. (Eds.). **Sample size calculations in clinical research**. New York: Marcel Dekker. 2003.

CICONELLI, R. M. et al. Tradução para a língua portuguesa e validação do questionário genérico de avaliação de qualidade de vida SF-36 (Brasil SF-36). **Revista Brasileira de Reumatologia**. São Paulo, v. 39, n. 3, p. 143 – 150, 1999.

CLARKE, G. Signal Quality Analysis in Pulse Oximetry: Modelling and Detection of Motion Artifact. [master's thesis]. Ottawa, ON: Ottawa-Carleton Institute for Biomedical Engineering. **Carleton University**. Canadá: Ottawa, 2015.

CORNELISSEN, V. A. et al. Impact of resistance training on blood pressure and other cardiovascular risk factors. **Hypertension**. Inglaterra, v. 58, n. 5, p. 950 - 958, nov. 2011.

COSTA, R. M. et al. Avaliação do perfil de atividade de pacientes idosos frequentadores de centros de reabilitação. **Fisioterapia Brasil**. São Paulo, v. 8, n. 2, p. 154 - 164, jan. 2017.

CREA, F.; LIUZZI, G. Pathogenesis of acute coronary syndromes. **Journal of the American College of Cardiology**. Estados Unidos, v. 6, n. 01, p. 1 – 11, jan. 2013.

CUTLER, J. A. et al. Trends in hypertension prevalence, awareness, treatment, and control rates in United States adults between 1988- 1994 and 1999- 2004. **Hypertension**. Estados Unidos, v. 52, n. 5, p. 818 - 827, nov. 2008.

DAIMO, M. et al. Effect of aerobic exercise on blood pressure in men with hypertension: A randomized controlled study. **Turkish Journal of Kinesiology**. Turquia, v. 6, n. 1, p. 32 - 39, feb. 2020.

DAMLUJI, A. A. et al. Association between anti-human heat shock protein-60 and interleukin-2 with coronary artery calcium score. **The BMJ Heart**. Reino Unido, v. 101, n. p. 436 - 441, may. 2015.

DAS, U. N. Anti-inflammatory nature of exercise. **Nutrition**. Brasil: São Paulo, v. 20, n. 3, p. 323 – 326, mar. 2004.

DIDION, S. P. et al., Endogenous interleukin-10 inhibits angiotensin II-induced vascular dysfunction. **Hypertension**. Estados Unidos, v. 54, n. 3, p. 619 - 624, sep. 2009.

DIOGO, L. C. **Efeito do treinamento aeróbio nos marcadores inflamatórios e oxidativos de coronariopatas em reabilitação**. 2017. Tese (Doutorado em Ciências de Saúde) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Enfermagem, Campinas, São Paulo, 2017.

DOUGADOS, M. et al. Impact of a nurse-led programme on comorbidity management and impact of a patient selfassessment of disease activity on the management of rheumatoid arthritis: results of a prospective, multicentre, randomised, controlled trial (COMEDRA). **Annals of the Rheumatic Diseases**. Suíça: Zurique, v. 74, n. 1, p. 1725 - 1733, may. 2015.

DOURADO, C. S et al. Adesão ao tratamento de idosos com hipertensão em uma unidade básica de saúde de João Pessoa, Estado da Paraíba. **Acta Scientiarum Health Sciences**. Brasil: Paraná, v. 33, n. 1, p. 9 - 18, mai. 2011.

DUARTE, O. O. et al. Tratamento ambulatorial da hipertensão arterial sistêmica - Revisão de literatura. **Revista UNINGÁ Review**. Brasil: Paraná, v. 17, n. 2, p. 22 – 29, mar. 2014.

DZIELAK, D. J. Interleukin-2 and Spontaneous Hypertension. **Hypertension**. Estados Unidos, v. 18, n. 2, p. 171 - 175, aug. 1991.

ENGELHARDT, K. R.; GRIMBACHER, B. IL-10 in humans: lessons from the gut, IL-10/IL-10 receptor deficiencies, and IL-10 polymorphisms. **Current Topics in Microbiology and Immunology**. Reino Unido, v. 380, n. 1, p. 1 – 18, jul. 2014.

ENRIGHT, PL.; SHERRILL, DL. Reference equations for the six-minute walk in healthy adults. **American Journal of Respiratory Critical Care Medicine**. New York, v. 158, n. 5, p. 1384 - 1387, nov. 1998.

ESTEVES, J. V. D. C. et al. O uso de academias da terceira idade por idosos modifica parâmetros morfofuncionais? **Acta Scientiarum Health Sciences**. v. 34, n. 1, p. 31 - 38, jan. 2012.

FARAG, E. S. M. et al. What is the association between left ventricular diastolic dysfunction and 6-minute walk test in hypertensive patients? **Journal of the American Society of Hypertension**. Brasil: Paraná, v.11, n. 3. p. 158 - 164, mar. 2017.

FERNANDES, S. A. T. et al. Effects of exercise in the inflammatory process of atherogenesis. **Brasília Medica**. Brasil: Distrito Federal, v. 48, n. 2, p. 163 - 174, jun. 2011.

FERRREIRA, P. A. et al. Safety of the Six-Minute Walk Test in Hospitalized Cardiac Patients. **Intitute Journal Cardiovascular Sciences [Internet]**. Brasil, v. 28, n. 1, p. 70 - 77, 2015. Available from: www.onlineijcs.org/english/sumario/28/pdf/v28n1a10.pdf

FESS, E.E. Grip strength. In: American Society of Hand Therapists, ed. Clinical assessment recommendations. 2nd ed. Garner, NC: **American Society of Hand Therapists**. Estados Unidos, p. 41 - 45, 1992.

FIGUEIREDO, V. F. et al. Incapacidade funcional, sintomas depressivos e dor lombar em idosos. **Fisioterapia em Movimento**. Brasil: Paraná, v. 26, 3, p. 549 - 557, set. 2013.

FIorentino, D. F. et al. Two types of mouse T helper cell. IV. Th2 clones secrete a factor that inhibits cytokine production by Th1 clones. **Journal of Experimental Medicine**. Brasil: São Paulo, v. 170, n. 6, p. 2081 – 2095, dec. 1989.

FIX, A. J.; DAUGHTON, D. M. **Human activity profile – professional manual**. Nebraska: Psychological Assessment Resources. Estados Unidos: Nebraska, 1988.

FRANCISCO G. et al. Serum markers of vascular inflammation in dyslipidemia. **Clinical Chimica Acta**. Estados Unidos, v. 369, n.1, p. 1 - 16, jul. 2006.

GABRY_SOVÁ, L. et al. The regulation of IL-10 expression. **Current Topics in Microbiology and Immunology**. Estados Unidos, v. 380, n. 1, p. 157 – 190, jul. 2014.

GEFFKEN, D. et al. Association between physical activity and markers of inflammation in healthy elderly population. **American Journal of Epidemiology**. Estados Unidos, v. 153, p. 242 - 250, feb. 2001.

GIBAS-DORNA, M. et al. Plasma ghrelin and interleukin-6 levels correlate with body mass index and arterial blood pressure in males with essential hypertension. **Journal of Physiology and Pharmacology**. Irã, v. 66, n. 3, p. 367 – 372, jan. 2015.

GILOWSKI, W. et al. The effect of short-term perindopril and telmisartan treatment on circulating levels of anti-inflammatory cytokines in hypertensive patients. **Endokrynologia Polska**. Polônia, v. 69, n. 6, p. 667 - 674, sep. 2018.

GLEESON, M. et al. The anti-inflammatory effects of exercise: mechanisms and implications for the prevention and treatment of disease. **Nature Reviews Immunology**. Grã-Bretanhã, v. 11, n. 9, p. 607 - 615, aug. 2011.

GOEBEL, M. U. et al. Interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha production after acute psychological stress, exercise, and infused isoproterenol: differential effects and pathways. **Psychosomatic Medicine**. Inglaterra, v. 62, n. 4, p. 591 - 598, aug. 2000.

GUO, X, et al. Association of systolic blood pressure with cardiovascular outcomes in elderly patients with hypertension in Northern China. **Blood Pressure Monitoring**. Inglaterra, v. 23, n. 5, p. 271 – 276, oct. 2018.

GUO, C. et al. Mineralocorticoid receptor blockade reverses obesity-related changes in expression of adiponectin, peroxisome proliferator-activated receptor-gamma, and proinflammatory adipokines. **Circulation**. Estados Unidos, v. 117, n. 17, p. 2253 - 2261, apr. 2008.

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

HAAHR, P. M. et al. Effect of physical exercise on in vitro production of interleukin 1, interleukin 6, tumour necrosis factor-alpha, interleukin 2 and interferon-gamma. **International Journal of Sports Medicine**. Estados Unidos, v. 12, n. 2, p. 223 – 227, apr. 1991.

HAN, G. et al. Effect of exercise therapy on elasticity of the blood vessels. **Journal of Physical Therapy Science**. Canadá, v. 24, n. 1, p. 401 - 403, dec. 2012.

HARRISON, D. G.; MARVAR, P. J.; TITZE, J. M. Vascular inflammatory cells in hypertension. **Frontiers in Physiology**. Canadá, v. 3, n. 128, p. 0 – 8, may. 2012.

HEADLAND, S. E.; NORLING, L. V. The resolution of inflammation: Principles and challenges. **Seminars Immunology**. Amsterdã, v. 27, n. 3, p. 149 – 160, may. 2015.

HEUVEN, D. V. N. et al. Opposite Role of Interferon-g and Interleukin-4 on the Regulation of Blood Pressure in Mice. **Biochemical and Biophysical Research Communications**. Inglaterra, v. 254, n. 3, p. 816 – 820, jan. 1999.

HOOMAN, B. et al. Association of soluble interleukin- 2 receptor α and tumour necrosis factor receptor 1 with heart failure: The Multi- Ethnic Study of Atherosclerosis. **ESC Heart Failure**. Canadá, v. 7, n. 2, p. 639 – 644, apr. 2020.

HORTENCIO, M.N.S. et al. Efeitos de exercícios físicos sobre fatores de risco cardiovascular em idosos hipertensos. **Revista Brasileira de Promoção de Saúde**. São Paulo, v. 31, n. 2, p. 1 - 9, abr. 2018.

HOWARD, M. et al. Identification of a T cell-derived b cell growth factor distinct from interleukin 2. **The Journal of Experimental Medicine**. Reino Unido, v. 155, n. 3, p. 914 – 923, mar. 1982.

HUNTER, C. A.; JONES, S. A. IL-6 as a keystone cytokine in health and disease. **Nature Immunology**. Grã Bretanhã, v. 16, n. 5, p. 448 – 457, 2015.

IRIGOYEN, M. C.; CONSOLIM-COLOMBO, F. M.; KRIEGER, E. M. Controle cardiovascular: regulação reflexa e papel do sistema nervoso simpático. **Revista Brasileira de Hipertensão**, Rio de Janeiro, v. 8, n. 1, p. 55 - 62, jan. 2001.

ISAKSON, P. C. et al. T cell-derived B cell differentiation factor(s). Effect on the isotype switch of murine B cells. **The Journal of Experimental Medicine**. Estados Unidos, v. 155, n. 3, p. 734 – 748, mar. 1982.

ISHIBASHI, M. et al. Critical role of monocyte chemoattractant protein-1 receptor CCR2 on monocytes in hypertension-induced vascular inflammation and remodeling. **Circulation Research**. Inglaterra, v. 94, n. 9, p. 1203 – 1210, apr. 2014.

ITANI, H. A. et al. Activation of human T cells in hypertension: studies of humanized mice and hypertensive humans. **Hypertension**. Estados Unidos, v. 68, n. 1, p. 123 – 132, jul. 2016.

JADDOU, H. Y. et al. Hypertension prevalence, awareness, treatment and control, and associated factors: Results from a national survey, Jordan. **International Journal of Hypertension**. Inglaterra, v. 2011, n. 1, p. 8, jan. 2011.

JANSSEN, I; MARK, A. E. Elevated body mass index and mortality risk in the elderly. **Obesity Reviews**. Estados Unidos, v. 8, n. 1, p. 41 – 59, nov. 2007.

JANEWAY, C. A.; TRAVERS, P. **Immunobiology: The Immune System in Health and Disease**. 2nd ed. London: Current Biology Ltd., 1996.

JIA, L. L. et al. Exercise Training Attenuates Hypertension and Cardiac Hypertrophy by Modulating Neurotransmitters and Cytokines in Hypothalamic Paraventricular Nucleus. **PLoS ONE**. Reino Unido, v. 9, n.1, p. 854 - 881, jan. 2014.

JIAO, H. C. Efficacy of Chinese herbal medicine on health-related quality of life (SF-36) in hypertensive patients: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **Complementary Therapies in Medicine**. Estados Unidos, v. 23, n. 3, p. 494 - 504, jun. 2015.

JUSTIN RUCKER, A.; CROWLEY, S. D. The role of macrophages in hypertension and its complications. **Pflugers Archiv - European Journal of Physiology**. Reino Unido, v. 469, n. 3, p. 419 - 430, mar. 2017.

KELLER, C. et al. Transcriptional activation of the IL-6 gene in human contracting skeletal muscle: influence of muscle glycogen content. **Faseb Journal**. Reino Unido, v. 15, n. 14, p. 2748 - 2750, dec. 2001.

KELLER, C. et al. Effect of exercise, training, and glycogen availability on IL-6 receptor expression in human skeletal muscle. **Journal of Applied Physiology**. Estados Unidos, v. 99, n. 6, p. 2075 - 2079, 2005.

KNEUBUEHLER, P. A.; MULLER, D. Aplicação e análise dos efeitos de sessões de exercício físico aeróbico e de resistência aplicada na academia ao ar livre no controle da hipertensão arterial. **Revista Brasileira de Prescrição e Fisiologia do Exercício**. São Paulo, v.10, n.61, p. 663 – 669, out. 2016.

KISHIMOTO, T. **The biology of interleukin-6**. Amsterdã, Blood. v. 74, p. 1 – 10. 1989.

KISHIMOTO, T. IL-6: From its discovery to clinical applications. **International Immunology**. Grã-Bretanha, v. 22, n. 5, p. 347 – 352, may. 2010.

KOH, K.K. et al. Pleiotropic effects of angiotensin II receptor blocker in hypertensive patients. **Journal of American College of Cardiology**. Estados Unidos, v. 42, n. 5, p. 905 - 910, sep. 2003.

KOP, et al. Effects of acute mental stress and exercise on inflammatory markers in patients with coronary artery disease and healthy controls. **The American Journal of Cardiology**. Estados Unidos, v. 101, n. 6, p. 767 - 773, mar. 2008.

KOSSMANN, S. et al. Angiotensin II-induced vascular dysfunction depends on interferon-gamma-driven immune cell recruitment and mutual activation of monocytes and NK-cells. **Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology**. Estados Unidos, v. 33, n. 6, p. 1313 - 1319, mar. 2013.

KWON, D. et al. Extra-large pore mesoporous silica nanoparticles for directing in vivo M2 macrophage polarization by delivering IL-4. **Nano Letters**. Estados Unidos, v. 17, n. 5, p. 2747 - 2756, may. 2017.

LABOTT, B. K. et al. Effects of Exercise Training on Handgrip Strength in Older Adults: A Meta-Analytical Review. **Gerontology**. Inglaterra, v. 65, n. p. 686 - 698, 2019.

LAI, Z.; KALKUNTE, S.; SHARMA, S. A critical role for IL-10 in modulating hypoxia-induced preeclampsia-like disease in mice. **Hypertension**. Estados Unidos, v. 57, n. 3, p. 505 – 514, mar. 2011.

LAKOWSKI, S. G. et al. The relationship between inflammation, obesity and risk for hypertension in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). **Journal of Human Hypertension**. Inglaterra, v. 25, n. 2, p. 73 – 79, jun. 2011.

LAUFS, U. et al. Physical inactivity increases oxidative stress, endothelial dysfunction, and atherosclerosis. **Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology**. Estados Unidos, v. 25, n. 4, p. 809 – 814, feb. 2005.

LEE, D. L. et al. The hypertensive response to acute stress is attenuated in interleukin-6 knockout mice. **Hypertension**. Estados Unidos, v. 44, n. 3, p. 259 - 263, aug. 2004.

LESSA, I. et al. Hipertensão arterial na população adulta de Salvador (BA), Brasil. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**. São Paulo, v. 87, n. 6, p. 747 – 756, mai. 2006.

LIMAS, C. J.; GOLDBERGER, I. F.; LIMAS, C. Soluble interleukin-2 receptor levels in patients with dilated cardiomyopathy: correlation with disease severity and cardiac autoantibodies. **Circulation**. Grã-Bretanha, v. 91, n. 1, p. 631 – 634, 1995.

LINO, A. C. et al. LAG-3 Inhibitory Receptor Expression Identifies Immunosuppressive Natural Regulatory Plasma Cells. **Immunity**. Estados Unidos, v. 49, n. 1, p. 120 – 133, jul. 2018.

LIRA, F. S.; PANISSA, V. L. G.; JULIO, U. F. Differences in metabolic and inflammatory responses in lower and upper body high-intensity intermittent exercise. **European Journal of Applied Physiology**. União Européia, v. 115, n. 7, p.1467 – 1474, jul. 2015.

LOHMAN, T. G.; ROCHE, A. F.; MARTOEL, R. **Anthropometric standardization reference manual**. Illinois: Human Kinetics Books, 1988.

MA, J. et al. The immunostimulatory effects of retinoblastoma cell supernatant on dendritic cells. **Protein & Cell**. Canadá, v.5, n. 4, p. 307 – 316, mar. 2014.

MACEDO, G. K. B. **Capacidade funcional de indivíduos com doenças cardiovasculares: correlação entre testes de campo e questionários**. 2018. 24f. Trabalho de Conclusão de Curso

(Graduação) - Curso de Fisioterapia, Faculdade de Ciências da Saúde do Trairi, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Santa Cruz-RN, 2018.

MacDOUGALL, J. D. et al. Arterial blood pressure response to heavy resistance exercise. **Journal Applied Physiology**. Estados Unidos, v. 58, n. 3, p. 785 - 790, mar. 1985.

MAJID, D. S. A. Tumor necrosis factor - and kidney function: experimental findings in mice. **Advances in Experimental Medicine and Biology**. Inglaterra, v. 691: n. 1 p. 471-480, jan. 2011.

MALACHIAS, M. V. B *et al.* Sociedade Brasileira de Cardiologia; Sociedade Brasileira de Hipertensão; Sociedade Brasileira de Nefrologia. 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, São Paulo, v. 107, n. 3, Supl. 3, set. 2016.

MALTA, D. C. et al. Prevalência da hipertensão arterial segundo diferentes critérios diagnósticos, Pesquisa Nacional de Saúde. **Revista Brasileira Epidemiologia**. São Paulo, v. 21, n. 1, nov. 2018. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1415-790X2018000200419. Acesso em: 07 jan. 2020.

MALTA, D. C. et al. Prevalence of and factors associated with self-reported high blood pressure in Brazilian adults. **Public Health Magazine**. Amsterdã, v.51, n. 1, jan. 2017.

MALTA, D. C. et al; Cuidado em saúde em adultos com Hipertensão Arterial autorreferida no Brasil segundo dados da Pesquisa Nacional de Saúde, 2013; **Revista Brasileira de Epidemiologia**. São Paulo, v.18, n. 2, dez. 2015.

MALTA, D. C.; SILVA JÚNIOR, J. B. Plano de Ações Estratégicas para o Enfrentamento das Doenças Crônicas Não Transmissíveis no Brasil após três anos de implantação, 2011-2013. **Epidemiologia e Serviço Saúde**. São Paulo, v. 23, n. 3, p. 389 - 395, set. 2014.

MAO, S.Q. et al. Hypomethylation of interleukin-6 (IL-6) gene increases the risk of essential hypertension: a matched case-control study. **Journal of Human Hypertension**. Inglaterra, v. 31, n. 8, p. 530 – 536, mar. 2017.

MANCIA, G. et al. 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). **Journal of Hypertension**. Inglaterra, v. 25, n. 6, p. 1105 - 1187, jun. 2007.

MARINS, J. C. B.; GIANNICHI, R. S. **Avaliação e prescrição de atividade física: guia prático**. 3ª edição. Rio de Janeiro. Shape. 2003.

MARTINS, A. V. V. et al. As atitudes e o conhecimento sobre práticas de vida saudáveis de uma amostra da população de Juiz de Fora. **HU Revista**. São Paulo, v. 43, n. 1, p. 51 - 60, ago. 2017.

MARTINS, F. G.; NEBULONI, C. C.; NAJAS, M. S. Correlação entre estado nutricional e força de preensão palmar em idosos. **Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia**. São Paulo, v. 15, n. 3, p. 493 - 504, set. 2012.

MARTENS, C. R.; KIRKMAN, D. L.; EDWARDS, D.G. The Vascular Endothelium in Chronic Kidney Disease: A Novel Target For Aerobic Exercise. **Exercise and Sport Sciences Reviews**. Estados Unidos, v. 44, n. 1, p. 12 - 19, jan. 2016.

MATSUSAKA T. et al. Liver angiotensinogen is the primary source of renal angiotensin II. **Journal of the American Society of Nephrology**. v. 23, n. 7, p. 1181 – 1189, jul. 2012.

McLEOD, J. J.; BAKER, B.; RYAN, J. J. Mast cell production and response to IL-4 and IL-13. **Cytokine**. Amsterdã, v. 75, n. 1, p. 57 - 61, sep. 2015.

MEDINA, F. L. et al. Atividade física: impacto sobre a pressão. Arterial Physical activity: impact on blood pressure. **Revista Brasileira de Hipertensão**. São Paulo, v. 17, n. 2, p. 103 - 106, mai. 2010.

MEHAFFEY, E.; MAJID, D S A. Tumor necrosis factor- α , kidney function, and hypertension. **American Journal of Physiology Renal Physiology**. Estados Unidos, v. 313, n. 4, p. 1005 – 1008. oct. 2017.

MEHTA, D. Integrative Medicine and Cardiovascular Disorders. **Primary Care**. Estados Unidos, v. 44, n. 2, p. 351 – 67, jun. 2017.

MENEZES, T. N. et al. Prevalência e controle da hipertensão arterial em idosos: um estudo populacional. **Revista Portuguesa de Saúde Pública**. Portugal, v. 4, n. 2, p. 117 – 124, mar. 2016.

MIGUEL, C. et al. Inflammation and hypertension: new understandings and potential therapeutic targets. **Current Hypertension Reports**. Inglaterra, v. 17, n. 1, p. 507, jan. 2015.

MILANI, R. V. et al. Reduction in C-reactive protein through cardiac rehabilitation and exercise training. **Journal of the American College of Cardiology**. Estados Unidos, v. 43, n. 6, p. 1056 - 1061, mar. 2004.

MIKOLAJCZYK, T. P. et al. Role of chemokine RANTES in the regulation of perivascular inflammation, T-cell accumulation, and vascular dysfunction in hypertension. **FASEB - Journal of the Federation American Societies Experimental Biology**. Estados Unidos, v. 30, n. 5, p. 1987 – 1999, may. 2016.

MIKOLAJCZYK, T. P.; GUZIK, T. J. Adaptive immunity in hypertension. **Current Hypertension Reports**. Estados Unidos, v. 21, n. 9, p. 68, jul. 2019.

MILLER, E. R. et al, Results of the Diet, Exercise, and Weight Loss Intervention Trial (DEW-IT). **Hypertension**. Estados Unidos, v. 40, n. 5, p. 612 – 618, nov. 2002.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Hipertensão é diagnosticada em 24,7% da população, segundo a pesquisa Vigitel - 2019**. Brasília. Disponível em: <http://www.saude.gov.br/noticias/agencia-saude/45446-no-brasil-388-pessoas-morrem-por-dia-por-hipertensao>. Acesso em: 02 jan. de 2020.

MOHER, D. et al. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trial. **The BMJ**. London, v. 340, p. 1 – 28, mar. 2010.

MONTEIRO, L. H. et al. Efetividade de um programa de exercícios no condicionamento físico, perfil metabólico e pressão arterial de pacientes hipertensos. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**. Rio de Janeiro, v. 13, n. 2, p. 107 - 112, mar. 2007.

MOORE, K. W. et al. Interleukin-10 and the interleukin-10 receptor. **Annual Review of Immunology**. v. 19, n. 1, p. 683 – 765, apr. 2001.

MORALES-BLANHIR, J. E. et al. Teste da caminhada de seis minutos na doença respiratória crônica: simples de realizar, nem sempre fácil de interpretar. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, São Paulo, v. 37, n. 1, p. 110 - 117, jan. 2011.

MOREIRA, T. M. M.; ARAÚJO, T. L. Sistema interpessoal de Imogene King: as relações entre pacientes com hipertensão não aderente ao tratamento e profissionais de saúde. **Acta Paulista de Enfermagem**. São Paulo, v. 15, n. 3, p. 35 - 45, set. 2020.

MOTTER, F. R.; OLINTO, M. T. A.; PANIZ, V. M. V. Avaliação do conhecimento sobre níveis tensionais e cronicidade da hipertensão: estudo com usuários de uma Farmácia Básica no sul do Brasil. **Caderno de Saúde Pública**. São Paulo, v. 31, n. 2, p. 395 - 404, fev. 2015.

MOURA, A. A. et al. Fatores da não adesão ao tratamento da hipertensão arterial. **Enfermagem Global**. Rio Grande do Sul, n. 43, p. 14 - 27, jul. 2016.

MULVANY, M. J. Small artery remodelling in hypertension. **Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology**. Estados Unidos, v. 110, n. 1, p. 49 – 55, jan. 2012.

MUTO, Y. et al. Growth retardation in human cervical dysplasia-derived cell lines by beta-carotene through down-regulation of epidermal growth factor receptor. **American Journal of Clinical Nutrition**. Estados Unidos, v. 62, n. 6, p. 1535 – 1540, dec. 1995.

NAJAFIPOUR, H.; AFSHARI, M.; ROSTAMZADEH, F. Prevalence of multiple coronary artery disease risk factors in kerman: A population-based study in Southeast Iran. **Iranian Journal of Medical Sciences**, Irã, v. 43, n. 2, p. 140, mar. 2018.

NAYA, M. et al. Plasma interleukin-6 and tumor necrosis factor- α can predict coronary endothelial dysfunction in hypertensive patients. **Hypertension Research**. Estados Unidos, v. 30, n. 6, p. 541 – 548, jun. 2007.

NETO CORRÊA, V. G.; PALMA, A. Impacto da atividade física na hipertensão arterial em adolescentes com sobrepeso e obesidade. **ConScientiae Saúde**. São Paulo, v. 14, n. 1, p. 32 - 39, mar. 2015.

NEVERS, T.; KALKUNTE, S.; SHARMA, S. Regulatory uterine T cells, IL-10 and hypertension. **American Journal of Reproductive Immunology**. Estados Unidos, v. 66, n. 1, p. 88 – 92. Jul. 2011.

NOGUERA, D.; OLIVEIRA L. Estudos preliminares dos mecanismos fisiológicos da hipertensão arterial e estruturas anatômicas envolvidas por meio de revisão; **Revista Científica da FAPI (Fundação de Ensino e Pesquisa de Itajubá)**, Minas Gerais: Itajubá, 2015.

NOSALSKI, R. et al. Novel Immune Mechanisms in Hypertension and Cardiovascular Risk. **Current Cardiovascular Risk Reports**. Amsterdão, v. 11, n. 4, p. 12, mar. 2017.

NOSALSKI, R.; GUZIK, T. J. Inflammation of perivascular adipose tissue in vascular disease. **British Journal of Pharmacology**. v. 174, n. 20, p. 3496 – 3513, jan. 2017.

NUMANAMI, et al. Peroxynitrite enhances interleukin-10 reduction in the release of neutrophil chemotactic activity. **American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology**. Estados Unidos, v. 29, n. 2, p. 239 - 244, aug. 2003.

O’GARRA, A et al. Ly-1 B (B-1) cells are the main source of B cell-derived interleukin 10. **European Journal of Immunology**. Reino Unido, v. 22, n. 3, p. 711 – 717, mar. 1992.

OLIVEIRA-FILHO, A. D. et al. Hipertensão pseudo-resistente causada por baixa adesão terapêutica. **Revista Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**. Rio de Janeiro, v. 36, n. 1, p. 97 - 102, jan. 2015.

OLIVEIRA, D. M. G. **Índices plasmáticos de Interleucina-6, força muscular e capacidade funcional em idosas da comunidade.** 2006. Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2006.

OLIVEIRA, E. A.; BUBACH, S.; FLEGELER, D. S. Perfil de Hipertensos em uma Unidade de Saúde da Família. **Revista Enfermagem.** São Paulo, v. 17, n. 3, p. 383 - 387, jan. 2009.

ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD. **El estado físico: uso e interpretación de la antropometría.** Ginebra. p.452. OMS, Serie de Informes Técnicos, 854, 1995.

OPARIL, S. et al. Blood pressure-lowering treatment based on cardiovascular risk: a meta-analysis of individual patient data. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. **The Lancet.** Estados Unidos, v. 16, n. 384, p. 591 - 598, aug. 2014.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. **Doenças cardiovasculares.** Brasília, DF: OMS Brasil, 2017. Bruxelas. Disponível em:https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5253:doencas-cardiovasculares&Itemid=1096. Acesso em: 02 jan. 2020.

PALOZZA, P. et al. Regulation of cell cycle progression and apoptosis by beta-carotene in undifferentiated and differentiated HL-60 leukemia cells: possible involvement of a redox mechanism. **International Journal of Cancer.** Inglaterra, v. 97, n. 5, p. 593 - 600, feb. 2002.

PEDERSEN, B. K.; STEENBERG, A.; SCHJERLING, P. Muscle-derived interleukin-6: possible biological effects. **The Journal of Physiology.** Reino Unido, v. 536, n. 2, p. 329 – 337, oct. 2001.

PEDROSA, R.; HOLANDA, G. Força muscular respiratória e capacidade funcional em idosas hipertensas com sonolência diurna excessiva. **Fisioterapia e Pesquisa.** Rio de Janeiro, v. 17, n. 2, p. 118 - 123, jul. 2010.

PEIXOTO, M. R. G. et al. Circunferência da cintura e índice de massa corporal como preditores da hipertensão arterial. **Arquivo Brasileiro de Cardiologia.** São Paulo, v. 87, n. 4, out. 2006.

PEREIRA, N. P. et al. Efeito da prática regular de atividade física na qualidade de vida relacionada à saúde de hipertensos resistentes. **HU Revista**. São Paulo, v. 45, n. 3, p. 270 - 275, out. 2019.

PERES, H. A. **Associação dos polimorfismos do gene do receptor de mineralocorticoide com o risco de hipertensão arterial resistente**. 2014. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, SP, 2014.

PERES, H. A.; PEREIRA, L. R. L. Hipertensão Arterial Resistente: Uma oportunidade para o farmacêutico desenvolver o cuidado farmacêutico. **Revista Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**. São Paulo, v. 36, n. 4, p. 483 – 489, jan. 2015.

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

PERSKI, A. et al. Heart rate correlates with severity of coronary atherosclerosis in young postinfarction patients. **American Heart Journal**. Estados Unidos, v. 116, n. 5, p. 1369 – 1373, nov. 1988.

PETERSEN, A. M.; PEDERSEN, B. K. The anti-inflammatory effect of exercise. **Journal of Applied Physiology**. Estados Unidos, v. 98, n. 4, p. 1154 - 1162, apr. 2005.

PETICLER, E.; POULOEE, P. E.; MARCEAU, F. Rapid protein synthesis and turnover is involved in interleukin-1 induced relaxation of the rabbit isolated mesenteric artery. Analysis of the arachidonate cascade. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**. Estados Unidos, v. 268, p. 1419 - 1425, 1994.

PIEPOLI, M. F. et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). **European Heart Journal**, Reino Unido, v. 37, n. 29, p. 2315 - 2381, 2016.

PITTA, F. et al. Quantifying physical activity in daily life with questionnaires and motion sensors in COPD. **European Respiratory Journal**. Reino Unido, v. 27, n. 5, p. 1040 - 1055, may. 2006.

POLITO, M.D. Força muscular *versus* pressão arterial de repouso: uma revisão baseada no treinamento com pesos. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**. São Paulo, v.15, n.4, jul. 2015.

RAMSEYER, V. D.; GARVIN, J. L. Tumor necrosis factor- α : regulation of renal function and blood pressure. **American Journal of Physiology Renal Physiology**. Estados Unidos, v. 304, n. 10, p. 1231 - 1242, mar. 2013.

RAN, C. Y. et al. Effect of Aerobic Exercise on Serum Lipids, Weight and Body Mass Index in Patients with Hypertension: A Systematic Review and Meta-analysis **Journal of Korean Biological Nursing Science**. Coréia do Norte, v. 22, n. 1, p. 11 – 22, 2020.

RANG, H. P. et al. **Farmacologia**. 7. ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2011.

RIDKER, P. M. et al. Plasma concentration of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. **Circulation**. Inglaterra, v. 101, n. 15, p. 1767 – 1772, apr. 2000.

RIGATTO, K, V.; BÖHLKE, M. IRIGOYEN, M. C. Sistema Renina Angiotensina: da Fisiologia ao Tratamento. **Revista da Sociedade Brasileira de Cardiologia do Rio Grande do Sul**, Porto Alegre, Ano XIII, n° 3, 2004.

ROMAGNANI, S. Lymphokine Production by Human T Cells in Disease States. **Annual Review of Immunology**. Estados Unidos, v. 12, n. 1, p. 227 - 257, apr. 1994.

RANGEL, E. S. S. et al. Qualidade de vida de pacientes com acidente vascular cerebral em reabilitação. **Acta Paulista Enfermagem**. São Paulo, v. 26, n. 2, p. 205 - 212, 2013.

REJESKI, W. J.; MIHALKO, S. L. Physical activity and quality of life in older adults. **The Journal of Gerontology Biology Sciences and Medical Sciences**. Estados Unidos, v. 56, n. 2, p. 23 – 35, oct. 2001.

RIBEIRO, A.G. et al. Non-pharmacological treatment of hypertension in primary health care: A comparative clinical trial of two education strategies in health and nutrition. **BMC Public Health**. São Paulo, v. 11, n. 1, p. 637 - 647, aug. 2011.

ROCA-CUSACHS. A. et al. Relation between clinical and therapeutic variables and quality of life in hypertension. **Journal of Hypertension**. Estados Unidos, v. 19, n. 10, p. 1913 – 1919, nov. 2001.

ROSENBERG, S. A. IL-2: The first effective immunotherapy for human cancer. **Journal of Immunology**. Amsterdã, v. 192, n. 12, p. 5451 – 5458, jun. 2014.

ROSS, P. Atherosclerosis an inflammatory disease. **The New England Journal of Medicine**. Inglaterra, v. 340, p. 115 – 126, dec. 1999.

ROSSER, E. C.; MAURI, C. Regulatory B cells: origin, phenotype, and function. **Immunity**. Estados Unidos, v. 42, n. 4, p. 607 – 612, apr. 2015.

ROUSSET, F. et al. Interleukin 10 is a potent growth and differentiation factor for activated human B lymphocytes. **Proceedings of the National Academy of Sciences USA**. Estados Unidos, v. 89, n. 5, p. 1890 – 1893, mar. 1992.

RUIZ-ORTEGA, M et al. Renal and vascular hypertension-induced inflammation: role of angiotensin II. **Current Opinion in Nephrology Hypertension**. Inglaterra, v. 15, n. 2, p. 159 – 166, mar. 2006.

SALEH, M. A. et al. Lymphocyte adaptor protein LNK deficiency exacerbates hypertension and end-organ inflammation. **The Journal of Clinical Investigation**. Inglaterra, v. 125, n. 3, p. 1189 - 1202, mar. 2015.

SANTOS, M. S. et al. Natural killer cell activity in elderly men is enhanced by beta-carotene supplementation. **American Journal of Clinical Nutrition**. Estados Unidos, v. 64, n. 5, p. 772 - 777, nov. 1996.

SANTOS, F. C.; LUCENA, J. J. G.; ORMOND, L. S. Influência do nível de atividade física na força muscular respiratória em idosos frequentadores de uma instituição social de Barreiras-Ba. **Revista das Ciências da Saúde e Ciências aplicadas do Oeste Baiano-Higia**. Brasil: Bahia. v. 5, n. 1, p. 148 - 163, jan. 2020.

SANTOS, P. C. J. L. et al. Renin–angiotensin system, hypertension, and chronic kidney disease: pharmacogenetic implications. **Journal of pharmacological sciences**. Inglaterra, v. 120, n. 2, p. 77 – 88, jan. 2012.

SARAH, M. R. et al. Evaluation of Respiratory Muscular Strength Compared to Predicted Values in Patients with Stroke. **International Journal of Environmental Research and Public Health**. Estados Unidos, v. 17, n. 3, p. 1091, feb. 2020.

SHELLER, J. et al. The pro- and anti-inflammatory properties of the cytokine interleukin-6. **Biochimica et Biophysica Acta**. Amsterdã, v. 1813, n. 5, p. 878 – 888, may. 2011.

SCHIFFRIN, E. L. The immune system: role in hypertension. **Canadian Journal of Cardiology**. Canadá, v. 29, n. 5, p. 543 - 548, may. 2013.

SCHIEFFER, B. et al. Comparative effects of AT1-antagonism and angiotensin-converting enzyme inhibition on markers of inflammation and platelet aggregation in patients with coronary artery disease. **Journal of American College Cardiology**. Estados Unidos, v. 44, n. 2, p. 362 - 368, jul. 2004.

SCHMIDT, F. M. et al. Inflammatory Cytokines in General and Central Obesity and Modulating Effects of Physical Activity. **PLoS ONE**. Estados Unidos, v. 10, n. 3, p. 1 – 17, mar. 2015.

SCHOENBORN, J. R.; WILSON, C. B. Regulation of interferon-gamma during innate and adaptive immune responses. **Advances in Immunology**. Austria, v. 96, n. 1, p. 41 - 101, jan. 2007.

SCHRODER, K. et al. Interferon-gamma: an overview of signals, mechanisms and functions. **Journal of Leukocyte Biology**. Amsterdã, v.75, n. 2, p. 163 - 189, feb. 2004.

SCHULZ, K. F.; ALTMAN, D. G.; MOHER, D. CONSORT Group. CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. **BMC Medicine**, Grã-Bretanha, v. 8, n. 18, 2010.

SHAHOU, J. S.; AEDDULA, N. R. **Physiology, Arterial Pressure Regulation**. Grã-Bretanha, fev. 2019.

SHARMAN, J. E.; LA GERCHE, A.; COOMBES, J. S. Exercise and cardiovascular risk in patients with hypertension. **American Journal of Hypertension**. Estados Unidos, v. 28, n. 2, p. 147 – 158, feb. 2015.

SIQUEIRA, S. M. **O questionário genérico SF-36 como instrumento de mensuração da qualidade de vida relacionada à saúde de pacientes hipertensos**. 2005. Tese (Doutorado em Enfermagem em Saúde Pública) - Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, SP, 2005.

SILVA, S. D. et al. Temporal changes in cardiac oxidative stress, inflammation and remodeling induced by exercise in hypertension: Role for local angiotensin II reduction. **PloS One**. Amsterdã, v. 12, n. 12, dec. 2017.

SILVA, R. S. et al. Atividade física e qualidade de vida. **Ciências & Saúde Coletiva**. São Paulo, v. 15, n. 1, p. 115 - 120, ago. 2010.

SINGH, M. V. et al. The immune system and hypertension. **Immunologic Research**. Estados Unidos, v. 59, n. 1, p. 243 – 253, aug. 2014.

SOARES, F. C. et al. Prevalência de hipertensão arterial e diabetes mellitus em portadores de doença renal crônica em tratamento conservador do serviço ubaense de nefrologia. **Revista Científica Fagoc – Saúde**. Paulo, v. 2, n. 2, p. 21 – 26, jan. 2017.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. VII Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial. **Revista Brasileira de Cardiologia**. v. 107, n. 3, 2016. São Paulo, Disponível em: http://publicacoes.cardiol.br/2014/diretrizes/2016/05_HIPERTENSAO_ARTERIAL.pdf. Acesso em: 07 de jan. 2020.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA; Arquivos Brasileiros de Cardiologia; 7ª **Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial Sistêmica**. São Paulo, v. 3, n. 3, set. 2016.

São Paulo, V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**. 2007.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**. São Paulo, v. 95, n. 1, p. 1 - 51, 2010.

SOMMER, C.; WHITE, F. Cytokines, Chemokines, and Pain, em: BEAULIEU, P. et al. **Pharmacology of Pain**. IASP: Press, ed. 1, p. 279 - 302, 2010.

SOUZA, L. M.; VIRTUOSO JUNIOR, J. S. A efetividade de programas de exercício físico no controle do peso corporal. **Revista Saúde**. São Paulo, v. 1, n. 1, p. 71 - 78, jan. 2005.

SPINAS, E. et al. Role of mast cells in atherosclerosis: a classical inflammatory disease. **International Journal of Immunopathology and Pharmacology**. Estados Unidos, v. 27, n. 4, p. 517 – 521, sep. 2014.

STEENBERG, A. et al. Plasma interleukin-6 during strenuous exercise: role of adrenaline. **American Journal of Physiology. Cell Physiology**. Estados Unidos, v. 281, n. 3, p. 1001 – 1004, sep. 2001.

STENDONG, X et al. Resident dendritic cells are the predominant TNF-secreting cell in early renal ischemia-reperfusion injury. **Kidney International**. França: Paris, v. 71, n. 7, p. 619 – 628, apr. 2007.

STEVENS, B. et al. The economic burden of heart conditions in Brazil. **Brazilian Archive of cardiology**. São Paulo, v. 111, n. 1, p. 29-36, jul. 2018.

STRAIGHT, C. R.; BRADY, A. O.; EVANS, E. M. Moderate-intensity physical activity is independently associated with lower-extremity muscle power in older women. **Women Health**. Estados Unidos, v. 56, n. 8, p. 871 - 184, dec. 2016.

KRAYSTENVINKEL, P. et al. Mortality, malnutrition, and atherosclerosis in ESRD: what is the role of interleukin-6? **Kidney International**. França: Paris, v. 61, n. 80, p. 103 – 108, may. 2002.

SUZANO, D. S. et al. A importância da qualidade de vida em pacientes hipertensos. **Saúde em Redes**. São Paulo, v. 2, n. 1, p. 53 - 63, 2016.

SUZUKI, K. et al. Systemic inflammatory response to exhaustive exercise. Cytokine kinetics. **Exercise Immunology Review**. Estados Unidos, v. 8, n. p. 06 – 48, 2002.

TALAEI, M. et al. Incident hypertension and its predictors: the Isfahan Cohort Study. **Journal of Hypertension**. Estados Unidos, v.32, n.1, p. 30 - 38, jan. 2014.

TANAKA, T.; NARAZAKI, M.; KISHIMOTO, T. IL-6 in inflammation, immunity and disease. **Cold Spring Harbor Perspectives in Biology**. Grã-Bretanha, v. 6, n. 10, sep. 2014.

TANIGUCHI, T. et al. Structure and expression of a cloned cDNA for human interleukin-2. **Nature**. Grã-Bretanha, v. 302, p. 305 – 310, mar. 1983.

TAYLOR, A. H. et al. Physical activity and older adults: a review of health benefits and the effectiveness of interventions. **Journal of Sports Sciences**. Grã-Bretanha, v. 22, n. 8, p. 703 - 725, aug. 2004.

TESTA, M. et al. Circulating Levels of Cytokines and Their Endogenous Modulators in Patients With Mild to Severe Congestive Heart Failure Due to Coronary Artery Disease or Hypertension. **Journal of the American College of Cardiology**. Estados Unidos, v. 28, n. 1, p. 964 - 971, oct. 1996.

THIEME, M. et al. Phosphodiesterase 5 inhibition ameliorates angiotensin II-dependent hypertension and renal vascular dysfunction. **American Journal of Physiology-Renal Physiology**. Estados Unidos, v. 12, n. 3, p. 474 – 481, mar. 2017.

THOMPSON, D. et al. Time course of changes in inflammatory markers during a 6-mo exercise intervention in sedentary middleaged men: a randomized-controlled trial. **Journal of Applied Physiology**. Inglaterra, v. 108, n. 4, p. 769 - 779, apr. 2010.

THUSEN, J. H. et al. Interleukins in atherosclerosis: molecular pathways and therapeutic potential. **Pharmacological Reviews**. v. 55, n. 1, p. 133 - 166, mar. 2003.

TORRE-AMIONE, G. et al. Proinflammatory cytokine levels in patients with depressed left ventricular ejection fraction: a report from the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). **Journal of the American College of Cardiology**. Estados Unidos, v. 27, p. 1201 – 1206, 1996.

TOTH, M.J. et al. Immune activation is associated with reduced skeletal muscle mass and physical function in chronic heart failure. **International Journal of Cardiology**. Estados Unidos, v. 109, n. 2, p. 179 – 187, may. 2006.

TRAUTWEIN, C. et al. Acute-phase response factor, increased binding, and target gene transcription during liver regeneration. **Gastroenterology**. Amsterdã, v. 110, n. 6, p. 1854 – 1862, jun. 1996.

TREVELYAN, J. et al. Effect of enalapril and losartan on cytokines in patients with stable angina pectoris awaiting coronary artery bypass grafting and their interaction with polymorphisms in the interleukin-6 gene. **Journal American College Cardiology**. Estados Unidos, v. 94, n. 5, p. 564 - 569, sep. 2004.

TREVISOL, D. J. et al. Health-related quality of life and hypertension: a systematic review and meta-analysis of observational studies. **Journal of Hypertension**. Inglaterra, v. 29, n. 1, p. 179 – 188, sep. 2001.

TSOUPRAS, A.; LORDAN, R.; ZABETAKIS, I. Inflammation, not cholesterol, is a cause of chronic disease. **Nutrients**. Espanha, v. 10, n. 5, p. 604, may. 2018.

URATA, H. et al. Antihypertensive and volume-depleting effects of mild exercise on essential hypertension. **Hypertension**. Estados Unidos, v. 9, p. 245 - 252, 1987.

VALDERRÁBANO, F. Quality of life benefits of early anaemia treatment. **Nephrology Dialysis Transplantation**. Canadá, v. 15, n. p. 23 - 28, 2000.

VANDECASTEELE, E et al. Six-minute walk test in systemic sclerosis: a systematic review and meta-analysis. **International Journal of Cardiology**. Espanha, v. 212, n. 1, p. 265 - 273, jun. 2016.

VIEIRA, P. et al. Isolation and expression of human cytokine synthesis inhibitory factor cDNA clones: homology to Epstein-Barr virus open reading frame BCRF1. **Proceedings of the National Academy of Sciences USA**. Estados Unidos, v. 88, n. 4, p. 1172 – 1176, feb. 1991.

WAAL MALEFYT, R. et al. Interleukin 10 (IL-10) inhibits cytokine synthesis by human monocytes: an autoregulatory role of IL-10 produced by monocytes. **Journal of Experimental Medicine**. Estados Unidos, v. 174, n. 5, p. 1209 - 1220, nov. 1991.

WALTHER, C. et al. Regular exercise training compared with percutaneous intervention leads to a reduction of inflammatory markers and cardiovascular events in patients with coronary artery disease. **European Journal Cardiovascular Prevention and Rehabilitation**. Reino Unido, v. 15, n. 1, p. 107 - 112, feb. 2008.

WHELTON, P. K. 2017.CC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task

Force on Clinical Practice Guidelines. **Journal American College Cardiology**. v. 71, p: 127 - 248, 2018.

WANG, X. et al. Targeting IL-10 Family Cytokines for the Treatment of Human Diseases. **Cold Spring Harbor Perspectives in Biology**. v. 11, n. 1, feb. 2019.

WANG, J.; WICKER, L. S.; SANTAMARIA, P. IL-2 and its highaffinity receptor: genetic control of immunoregulation and autoimmunity. **Seminars in Immunology**. Grã-Bretanha,v. 21, n. 6, p. 363 – 371, may. 2009.

WAKI, H. et al. Contributions of vascular inflammation in the brainstem for neurogenic hypertension. **Respiratory Physiology and Neurobiology**. Amsterdã, v. 178, n. 3, p. 422 – 428, sep. 2011.

WENSLEY, F. et al. Association between C reactive protein and coronary heart disease: mendelian randomisation analysis based on individual participant data. **The BMJ**. Inglaterra, v. 342, p. 01 – 08, feb. 2011.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic**. Report. Geneva, 1997.

WORD HEALTH ORGANIZATION. A global brief on hypertension: silent killer, global public health crisis. World Health Day 2013. Geneva: **World Health Organization**, 2013.

WU, J. et al. Immune activation caused by vascular oxidation promotes fibrosis and hypertension. **The Journal of Clinical Investigation**. Grã-Bretanha, v. 126, n. 1, p. 50 - 67, nov. 2016.

YU, X; YANG, Z; YU, M. Correlation of tumor necrosis factor alpha and interleukin 6 with hypertensive renal damage, **Renal Failure**. Reino Unido, v.32, n. 4, p. 475 - 479, 2010.

YUDKIN J.S. et al. Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease: is interleukin-6 the link? **Atherosclerosis**. Reino Unido, v. 148, n. 2, p. 209 - 214, 2000.

ZANGIROLANI, L. T. O. et al; Hipertensão Arterial Autorreferida em adultos residentes em Campinas, São Paulo, Brasil: prevalência, fatores associados e práticas de controle em estudo de base populacional; **Ciências e Saúde Coletiva**; São Paulo, v.23, n. 4, p.1221 - 1232, abr. 2018.

ZATTAR, L. C. ET AL. Prevalência e fatores associados à pressão arterial elevada, seu conhecimento e tratamento em idosos no sul do Brasil. **Caderno & Saúde Pública**. São Paulo, v. 29, n. 3, p. 507 – 521, mar. 2013.

ZHANG, D.; SHEN, X.; QI, X. Resting heart rate and all-cause and cardiovascular mortality in the general population: a meta-analysis. **CMAJ Best Evidence**. Reino Unido, v. 188, n. 3, p. 53 - 63, feb. 2016.

ZHOU, X. et al. Boosting interleukin-10 production: therapeutic effects and mechanisms. **Current Drug Targets. Immune Endocrine Metabolic Disorders**. Reino Unido, v. 5, n. 4, p. 465 - 475, dec. 2005.

ANEXO I – FOLHA COMITÊ DE ÉTICA**UNIVERSIDADE FEDERAL DE
ALFENAS****PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA****Título da Pesquisa:** EFEITO DE UM PROGRAMA DE EXERCÍCIO AERÓBICO SOBRE OS NÍVEIS DE CITOCINAS PRÓ-INFLAMATÓRIAS EM INDIVÍDUOS HIPERTENSOS**Pesquisador:** Giovane Galdino de Souza**Área Temática:****Versão:** 1**CAAE:** 09381018.6.0000.5142**Instituição Proponente:** UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALFENAS - UNIFAL-MG**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio**DADOS DO PARECER****Número do Parecer:** 3.262.183**Apresentação do Projeto:**

Projeto com financiamento próprio sem conflito de interesse

Objetivo da Pesquisa:Avaliar o efeito do treinamento aeróbico sobre as concentrações plasmáticas das citocinas pró-inflamatórias TNF- α , IL-1 e IL-6 em indivíduos com hipertensão arterial sistêmica.**Situação do Parecer:**

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

ALFENAS, 12 de Abril de 2019

Assinado por:**Angel Mauricio Castro Gamero
(Coordenador(a))****Endereço:** Rua Gabriel Monteiro da Silva, 700**Bairro:** centro**CEP:** 37.130-001**UF:** MG**Município:** ALFENAS**Telefone:** (35)3701-9153**Fax:** (35)3701-9153**E-mail:** comite.etica@unifal-mg.edu.br

ANEXO II – FICHA DE AVALIAÇÃO

Ficha de avaliação Setor de Fisioterapia Cardiovascular

Data: ____/____/____

Nome do paciente: _____ n^o

SUS: _____

Data de Nascimento: _____ Telefone _____

(s): _____

Endereço: _____

Profissão

(ões): _____

Diagnóstico principal:-

Queixa principal: _____

Anamnese

História de moléstia atual: (descreva todas as informações atuais que estão relacionadas à patologia do paciente, fatores que risco que podem levar à patologia, tipo de cirurgia, como ocorreu etc...).

História da moléstia progressa (descreva todas as informações do passado que possam se correlacionar com a patologia cardiovascular do paciente).

Patologias associadas: (descreva outras patologias que o paciente apresenta e tenta verificar com atenção aquelas que poderão influenciar na reabilitação cardiovascular).

Medicamentos utilizados

Nome do medicamento	Classe (Ex: betabloqueador, diurético etc)	Mecanismo de ação (ex: bloqueia os receptores β_1 no coração, aumenta a eliminação de água e sódio pelo bloqueio da bomba de sódio no túbulo distal do néfron)	Como ele pode influenciar na reabilitação cardiovascular (Ex: diminui o fluxo sanguíneo muscular causando fadiga)

Fatores de riscos para DCV

Sedentário Obeso Fumante Diabético
 Dislipidêmico Hipertenso Estressado Doença do sono
 Inger bebida alcoólica História de DCV na família
 Observações (descrever frequência, ex: bebida; tempo da doença ou fator para DCV: _____

Antecedentes Familiares (se falecidos, indicar a idade que faleceram e a causa e tente correlacionar com a patologia do paciente)

a) Idade do Pai: _____ Idade da Mãe: _____

b) Apresenta antecedentes das seguintes doenças?

	Grau Parentesco	Tipo ou tempo
DCV		
Alterações da Tireoide		
Diabetes		
Dislipemia		
Obesidade		
Renais		
Pulmonares		

Avaliação física

Peso: _____
 Altura: _____
 IMC: _____ classificação: _____
 Circunferência abdominal: _____ Classificação: _____
 Pressão arterial: Pé: _____ Sentado: _____ Classificação: _____
 PA: _____
 Frequência cardíaca: _____ SaO₂: _____ FR: _____
 Inspeção: Pele: _____ Alterações ortopédicas: _____
 Dor retroesternal: _____

Avaliação funcional

Avaliação da força muscular respiratória / manuvacuometria

1.1 OBTIDO: P_Imax (VR) _____ cmH₂O P_Emax (CPT) _____ cmH₂O
 1.2 PREVISTO⁴: P_Imax (VR) _____ cmH₂O P_Emax (CPT) _____ cmH₂O

HOMENS	$P_{I\max} = -0,8 (\text{idade}) + 155,3$	$P_{E\max} = -0,81 (\text{idade}) + 165,3$
MULHERES	$P_{I\max} = -0,49 (\text{idade}) + 110,4$	$P_{E\max} = -0,61 (\text{idade}) + 115,6$

⁴NEDER, J. A. et al. Reference values for lung function tests II. Maximal respiratory pressure and voluntary ventilation. Braz J Med Biol Res, v. 32, p. 719-727, 1999.

Dinamometria

membro dominante: ____

Braço direito	Braço esquerdo
Maior força:	Maior força:

Avaliação da qualidade de vida (SF-36)

Domínios SF-36	Escores
Capacidade funcional	
Aspectos físicos	
Dor	
Estado geral da saúde	
Vitalidade	
Aspectos sociais	
Aspectos emocionais	
Saúde mental	

Teste de caminhada de 6 minutos

	FC	PA	SpO ₂	Borg MMII	Borg respiratório
Antes					
Após (imediato)					
Após (5 min)					

Distância caminhada: _____

Distância prevista, de acordo com a fórmula abaixo: _____

HOMENS	$DP = (7,57 \times \text{altura cm}) - (5,02 \times \text{idade}) - (1,76 \times \text{peso kg}) - 309 \text{ m}$
MULHERES	$DP = (2,11 \times \text{altura cm}) - (5,78 \times \text{idade}) - (2,29 \times \text{peso kg}) + 667 \text{ m}$

⁶ ENRIGHT, PL.; SHERRILL, DL. Reference equations for the six-minute walk in healthy adults. Am J Resp Crit Care Med 1998; 158:1384-87.

ANEXO III - ESCALA DE AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE VIDA

NOME:	IDADE:	SEXO
DIAGNÓSTICO:		
SEQUELAS:		

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

Função exercida no trabalho: _____

Há quanto tempo exerce essa função: _____

Instruções: Esta pesquisa questiona você sobre sua saúde. Estas informações nos manterão informados de como você se sente e quão bem você é capaz de fazer atividades de vida diária. Responda cada questão marcando a resposta como indicado. Caso você esteja inseguro em como responder, por favor, tente responder o melhor que puder.

1- Em geral você diria que sua saúde é:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

	Todo Tempo	A maior parte do tempo	Uma boa parte do tempo	Algum a parte do tempo	Uma <u>pequen</u> a parte do tempo	Nunca
a) Quanto tempo você tem se sentindo cheio de vigor, de vontade, de força?	1	2	3	4	5	6
b) Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa muito Nervosa?	1	2	3	4	5	6
c) Quanto tempo você tem se sentido tão deprimido que nada pode anima-lo?	1	2	3	4	5	6

d) Quanto tempo você tem se sentido calmo ou tranquilo?	1	2	3	4	5	6

e) Quanto tempo você tem se sentido com muita energia?	1	2	3	4	5	6
f) Quanto tempo você tem se sentido desanimado ou abatido?	1	2	3	4	5	6
g) Quanto tempo você tem se sentido esgotado?	1	2	3	4	5	6
h) Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa feliz?	1	2	3	4	5	6
i) Quanto tempo você tem se sentido cansado?	1	2	3	4	5	6

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

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

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

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

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

PONTUAÇÃO: ____/100

Ass. Terapeuta Ocupacional: _____ Data: ____/____/____.

ANEXO IV – PERFIL DE ATIVIDADE HUMANA

UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALFENAS

PERFIL DE ATIVIDADE HUMANA			
NOME:	Sexo:	Prontuário:	
	Idade:	Data da Avaliação:	
		Data da reavaliação:	
Diagnóstico:		Avaliador:	
	Ainda faço	Parei de fazer	Nunca fiz
1. Levantar e sentar na cadeira ou cama (sem ajuda)			
2. Ouvir rádio			
3. Ler livros, revista ou jornais			
4. Escrever cartas ou bilhetes			
5. Trabalhar numa mesa ou escrivaninha			
6. Ficar de pé por mais de 1 minuto			
7. Ficar de pé por mais de 5 minutos			
8. Vestir e tirar a roupa sem ajuda			
9. Tirar roupas de gavetas ou armários			
10. Entrar e sair do carro sem ajuda			
11. Jantar num restaurante			
12. Jogar baralho ou qualquer jogo de mesa			
12. Jogar baralho ou qualquer jogo de mesa			
13. Tomar banho de banheira ou chuveiro (sem ajuda)			
14. Calçar sapatos e meias sem parar para descansar			
15. Ir ao cinema, teatro ou a eventos religiosos ou esportivos			
16. Caminhar 27 metros			
17. Caminhar 27 metros sem parar			
18. Vestir e tirar a roupa sem parar para descansar			
19. Utilizar transporte público ou dirigir por 1 hora e meia (158 km ou mais)			
20. Utilizar transporte público ou dirigir por 2 horas (160 km ou mais)			
21. Cozinhar a sua própria refeição			
22. Lavar ou secar vasilhas			
23. Guardar mantimentos em armários			
24. Passar ou dobrar roupas			
25. Tirar poeira, lustrar móveis ou carro			
26. Tomar banho			
27. Subir 6 degraus			
28. Subir 6 degraus (sem parar)			
29. Subir 9 degraus			
30. Subir 12 degraus			
31. Caminhar metade de um quarteirão plano			
32. Caminhar metade de um quarteirão plano sem parar			
33. Arrumar a cama (sem trocar os lençóis)			
34. Limpar janelas			
35. Ajoelhar ou agachar para fazer trabalhos leves			
36. Carregar uma sacola leve de compras			
37. Subir 9 degraus sem parar			
38. Subir 12 degraus sem parar			
39. Caminhar metade de um quarteirão em ladeira			
40. Caminhar metade de um quarteirão em ladeira sem parar			
41. Fazer compras sozinho			
42. Lavar roupa sem ajuda (pode ser com máquina)			
43. Caminhar 1 quarteirão no plano			
44. Caminhar 2 quarteirões no plano			
45. Caminhar 1 quarteirão no plano sem parar			
46. Caminhar 2 quarteirões no plano sem parar			
47. Limpar chão, paredes ou lavar carros			
48. Arrumar a cama trocando os lençóis			
49. Varrer o chão			
50. Varrer o chão por 5 minutos sem parar			

51. Carregar uma mala pesada ou jogar uma partida de boliche			
52. Aspirar o pó de carpetes ou tapetes			
53. Aspirar o pó de carpetes ou tapetes por 5 minutos sem parar			
54. Pintar o interior e exterior da casa			
55. Caminhar 6 quarteirões no plano			
56. Caminhar 6 quarteirões no plano sem parar			
57. Colocar o lixo para fora			
58. Carregar uma sacola pesada de compras ou mantimentos			
59. Subir 24 degraus (1 andar)			
60. Subir 36 degraus (1 andar e meio)			
61. Subir 24 degraus sem parar			
62. Subir 36 degraus sem parar			
63. Caminhar +/- por 20 minutos (1.6km)			
64. Caminhar +/- por 20 minutos (1.6km sem parar)			
65. Correr 100 metros ou jogar peteca ou voley			
66. Dançar socialmente			
67. Fazer ginástica aeróbica por 5 minutos sem parar			
68. Cortar grama com cortadeira elétrica			
69. Caminhar +/- por 40 minutos (3.2km)			
70. Caminhar +/- por 40 minutos (3.2km sem parar)			
71. Subir 50 degraus (2 andares e meio)			
72. Usar ou cavar com a pá			
73. Usar ou cavar com a pá sem parar			
74. Subir 50 degraus (2 andares e meio) sem parar			
75. Caminhar +/- por 1 hora e 15 minutos (4.8km)			
76. Caminhar +/- por 1 hora e 15 minutos (4.8km) sem parar			
77. Nadar 25 metros (piscina semi-olímpica)			
78. Nadar 25 metros sem parar			
79. Pedalar 1.6km de bicicleta (1 quarteirão e meio)			
80. Pedalar 3.2 km (3 quarteirões)			
81. Pedalar 1.6km de bicicleta sem parar			
82. Pedalar 3.2 km sem parar			
83. Correr 400 metros (meio quarteirão)			
84. Correr 800 metros (1 quarteirão)			
85. Jogar tênis/ frescobol ou peteca			
86. Jogar basquete ou uma partida de futebol			
87. Correr 400 metros sem parar			
88. Correr 800 metros sem parar			
89. Correr 1.6 km (1 quarteirão e meio) sem parar			
90. Correr 3.2 km (3 quarteirões)			
91. Correr 4.8 km (5 quarteirões)			
92. Correr 1.6 km em 12 minutos ou menos			
93. Correr 3.2 km em 20 minutos ou menos			
94. Correr 4.8 km em 30 minutos ou menos			
TOTAL			

FONTE: SOUZA, A. C.; MAGALHÃES, L. D. C.; TEIXEIRA-SALMELA, L. F. Cross-cultural adaptation and analysis of the psychometric properties in the Brazilian version of the Human Activity Profile. Caderno Saúde Pública, v. 22, p. 2623-2636, 2006.

APÊNDICE I – TERMO DE CONCENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TERMO DE CONSENTIMENTO

Nome da pesquisa:

Pesquisador responsável: Giovane Galdino de Souza

Local da pesquisa: Universidade Federal de Alfenas-UNIFAL

Este termo de consentimento pode conter palavras que você não entenda. Peça ao pesquisador que explique as palavras ou informações não compreendidas completamente.

Introdução e objetivos: O presente termo está propondo a você uma participação voluntária em uma pesquisa que será realizada no campus Santa Clara da UNIFAL-MG do curso de Fisioterapia. A pesquisa objetiva avaliar o efeito do exercício físico sobre as concentrações plasmáticas das citocinas inflamatórias em indivíduos com hipertensão arterial sistêmica.

Procedimento de Estudo: durante esta pesquisa você será orientado a realizar uma avaliação por um enfermeiro especializado. Na avaliação será aferida a pressão arterial, a frequência cardíaca e logo em seguida, será realizada uma coleta de sangue por um enfermeiro. Caso você sinta algum desconforto, cansaço ou constrangimento poderá interromper sua participação. Lembrando que, todos os procedimentos são seguros e sua imagem não será divulgada. Logo após a reavaliação todos os pacientes serão encaminhados para o programa de reabilitação cardíaca da UNIFAL.

Privacidade e segurança: sua participação é voluntária. Assim, poderá retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem qualquer penalização ou prejuízo a sua pessoa. Todas as dúvidas e esclarecimentos que desejar serão respondidos pelos pesquisadores, durante o estudo. Seus dados ficarão seguros e serão utilizados de forma anônima no momento em que os resultados forem divulgados. Os exames serão previamente marcados e sem despesas. Em qualquer fase do estudo você terá acesso ao Projeto na íntegra.

Declaro ter lido e concordado com o consentimento acima.

Dados referentes ao participante:

Nome: _____

RG: _____

Endereço: _____

Data: ____/____/20____

Assinatura do voluntário: _____

Assinatura dos pesquisadores: _____

Giovane Galdino de Souza

Telefone do responsável pela pesquisa: (31) 99207 6049