



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PARÁ  
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM GENÉTICA E BIOLOGIA  
MOLECULAR

**Polimorfismo do gene da ECA e os efeitos do treinamento resistido e aeróbio na responsividade da pressão arterial de idosos hipertensos.**

Odilon Salim Costa Abrahim

Belém-PA

2022



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PARÁ  
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM GENÉTICA E BIOLOGIA  
MOLECULAR

**Polimorfismo do gene da ECA e os efeitos do treinamento resistido e aeróbio na responsividade da pressão arterial de idosos hipertensos.**

Odilon Salim Costa Abrahin

Tese de doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Genética e Biologia Molecular da Universidade Federal do Pará como requisito para obtenção do grau de Doutor em Genética e Biologia Molecular

Orientador: Prof. Dr. João Farias Guerreiro

Belém-PA

2022

**Instituições e fontes financiadoras:**

1) Universidade Federal do Pará

- Laboratório de Genética Humana e Médica (LGHM) do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal do Pará.

2) Universidade do Estado do Pará

- Laboratório de Exercício Resistido e Saúde (LERES) do curso de Educação Física.

## Dedicatória

Para Deus, família, professores e pais, por terem ensinado tudo que sei hoje, vocês são meus exemplos de caráter, dedicação e perseverança. MUITO OBRIGADO!

## Agradecimentos

A minha MÃE Eliceia, pelo seu amor, carinho e compreensão nos momentos difíceis, TE AMO.

Ao meu AMOR Rejane Abrahin, sua companhia é essencial na minha vida.

A minha família por TODOS os momentos, sem vocês nada disso valeria à pena.

Aos AMIGOS do Laboratório de Exercício Resistido e Saúde.

Ao meu avô Odilon das Chagas Costa (*in memoriam*), eterno amor.

A minha irmã por todos os anos de companheirismo.

Aos professores do Programa de Pós-graduação em Genética e Biologia Molecular.

A DEUS por estar sempre ao meu lado. O SENHOR NUNCA nos abandona! OBRIGADO.

## SUMÁRIO

I – Introdução.....	9
II – Objetivos.....	11
2.1 Geral.....	11
2.2 Específicos.....	11
III – Revisão de Literatura.....	12
3.1 Epidemiologia da hipertensão arterial.....	12
3.2 Fisiopatologia da hipertensão arterial.....	13
3.3 Classificação da hipertensão arterial.....	15
3.4 Uma nova classificação: hipertenso resistente.....	17
3.5 Genética e hipertensão arterial.....	18
3.6 Inflamação, estresse oxidativo e hipertensão arterial.....	19
3.7 Atividade física e hipertensão arterial.....	21
3.8 Genômica e atividade física: uma nova ciência?.....	23
3.9 Responsividade ao exercício e hipertensão arterial.....	24
IV – Material e métodos/resultados.....	27
V – Discussão.....	54
5.1 Perspectivas.....	57
VI – Conclusão.....	58
Referências.....	59
Anexos.....	66

## **Lista de abreviaturas**

AGT - angiotensinogênio

AGTR1 - receptor AT1 da angiotensina II

AGTR2 - receptor AT2 da angiotensina II

DNA - ácido desoxirribonucleico

ECA - enzima conversora da angiotensina

EDN1 - endotelina-1

ERO - espécies reativas de oxigênio

GLUT-4 -transportador de glicose 4

MAPA - monitoramento ambulatorial da pressão arterial

NO - óxido nítrico

PAS - pressão arterial sistólica

RNA - ácido ribonucleico

SRAA - sistema renina-angiotensina-aldosterona

TNF - fator de necrose tumoral alfa

## RESUMO

As respostas hemodinâmicas ao treinamento físico não são homogêneas e uniformes, e variações interindividuais consideráveis na pressão arterial de indivíduos hipertensos são observadas em protocolos de treinamento aeróbico e resistido. Assim, a genômica do exercício poderia explicar em parte, as mudanças ocasionadas pelo exercício físico. Os objetivos principais desta tese foram: (a) avaliar a influência do polimorfismo da enzima conversora da angiotensina (ECA) sobre a pressão arterial após o treinamento resistido e aeróbico em idosos hipertensos; b) avaliar heterogeneidade e responsividade de um programa de treinamento resistido e aeróbico em idosos com hipertensão arterial. Os grupos foram divididos aleatoriamente em: a) treinamento resistido (TR); b) treinamento aeróbico (TA); c) grupo controle (GC). Após o primeiro período de intervenção (12 semanas), os indivíduos foram submetidos a um período de *washout* (6 semanas de destreinamento), seguido de uma segunda intervenção. Esse processo é chamado de modelo *cross-over*, onde os indivíduos que realizaram o protocolo de exercícios aeróbicos também realizaram o treinamento resistido e vice-versa, perfazendo mais 12 semanas de intervenção. Os principais resultados evidenciaram que independentemente do alelo do polimorfismo da ECA (DD ou ID/II) o exercício físico foi capaz de reduzir a pressão arterial sistólica de idosos com hipertensão arterial. O treinamento resistido (pré  $133,2 \pm 14,1$ ; pós  $122,4 \pm 7,3$ ;  $p < 0,05$ ) e treinamento aeróbico (pré  $134,2 \pm 14,4$ ; pós  $123 \pm 9,4$ ;  $p < 0,05$ ) reduziram a pressão arterial sistólica. Em relação à responsividade baseada na mínima diferença válida importante, dez e nove respondedores reduziram a pressão arterial sistólica nos grupos TA e TR, respectivamente. Por fim, é possível concluir que existe uma ampla variabilidade da resposta da pressão arterial desencadeada pelo treinamento aeróbico e resistido em idosos hipertensos. Ainda assim, ambos os protocolos reduziram a pressão arterial sistólica de idosos hipertensos e a existência de diferentes alelos do polimorfismo da ECA (II, ID, DD) não influenciou na resposta da pressão arterial após o treinamento resistido ou aeróbico em idosos hipertensos

**Palavras-chave:** responsividade, treinamento de força, aeróbico, genômica do exercício, pressão alta.



## **Abstract**

Hemodynamic responses to physical training are not homogeneous and uniform, and considerable inter-individual variations in the blood pressure of hypertensive individuals are noted in both aerobic and resistance training protocols. Thus, “exercise genomics” could partially explain the changes caused by exercise. The main objectives of this thesis were (a) to evaluate the influence of angiotensin-converting enzyme (ACE) polymorphism on blood pressure after resistance and aerobic training in hypertensive elderly people; b) to evaluate heterogeneity and responsiveness of a resistance and aerobic training program in elderly with arterial hypertension. The groups were randomly divided into a) resistance training (RT); b) aerobic training (AT); c) control group (CG). After the first intervention period (12 weeks), individuals underwent a washout period (6 detraining weeks), followed by a second intervention. This process is called the “cross-over” model, where individuals who performed the aerobic exercise protocol also performed resistance training and vice-versa, comprising another 12 weeks of intervention. The main results showed that, regardless of the ACE polymorphism allele (DD or ID/II), physical exercise was able to reduce systolic blood pressure in elderly patients with arterial hypertension. The resistance training (pre  $133.2 \pm 14.1$ ; post  $122.4 \pm 7.3$ ;  $p < 0.05$ ) and aerobic training (pre  $134.2 \pm 14.4$ ; post  $123 \pm 9.4$ ;  $p < 0.05$ ) reduced systolic blood pressure. Regarding responsiveness based on the minimal clinically important difference, ten and nine responders reduced systolic blood pressure in the AT and RT groups, respectively. Furthermore, only the AT group (pre  $9955.3 \pm 1769.4$ ; post  $8800.9 \pm 1316.1$ ;  $p < 0.05$ ) decreased the double product, and only the RT group improved functional performance. Finally, it is possible to conclude that there is a wide variability in the blood pressure response triggered by aerobic and resistance training in hypertensive elderly. Both protocols reduced the systolic blood pressure of elderly hypertensive patients and the existence of different ACE polymorphism alleles (II, ID, DD) did not influence the blood pressure response after resistance or aerobic training in hypertensive elderly

**Keywords:** responsiveness, strength training, aerobic, exercise genomics, high blood pressure

## I – INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial é uma doença multifatorial, complexa e poligênica, que apresenta baixa taxa de controle e alta prevalência, sobretudo em sedentários e idosos. A hipertensão é considerada o principal fator de risco para diversas doenças cardiovasculares, doença renal crônica e morte prematura. Além disso, na última década, milhões de mortes foram associadas à hipertensão, a maioria ocorrendo em países em desenvolvimento (BARROSO et al., 2020; WHELTON et al., 2018).

Intervenções farmacológicas e não farmacológicas podem ser usadas para tratar e/ou minimizar o desenvolvimento da hipertensão arterial. Entre as intervenções não farmacológicas, o exercício é a ferramenta mais promissora, uma vez que, é de baixo custo, não patenteável e capaz de melhorar vários indicadores de saúde: força muscular, aptidão cardiorrespiratória, percentual de gordura, massa muscular, entre outros (ABRAHIN et al., 2021; BOOTH; ROBERTS; LAYE, 2012).

As alterações hemodinâmicas induzidas pelo exercício físico: redução do duplo produto em repouso, redução da rigidez arterial e redução da pressão arterial sistólica e diastólica não são regulares e uniformes, e alguns sujeitos não apresentam responsividade ao treinamento aeróbio ou resistido (AHTIAINEN et al., 2020; BONAFIGLIA; PREOBRAZENSKI; GURD, 2021; MANN; LAMBERTS; LAMBERT, 2014; NASCIMENTO et al., 2018). Bouchard et al., (2012) exibiram pela primeira vez a existência de respondedores adversos para a pressão arterial sistólica (PAS) (incrementos de 10 mmHg ou mais para PAS).

Diferentes tipos de exercícios (aeróbio, treinamento resistido dinâmico e isométrico, combinado) têm sido utilizados para melhorar o quadro clínico da hipertensão arterial (ABRAHIN et al., 2021; CORSO et al., 2016; HANSFORD et al., 2021). Por outro lado, há uma gama de indivíduos que mostram respostas excepcionalmente grandes e indivíduos que apresenta respostas pequenas em uma intervenção de treinamento físico (MANN; LAMBERTS; LAMBERT, 2014). Esses indivíduos são comumente chamados de “respondedores” e “não respondedores” e novos estudos destacaram a importância da capacidade de resposta ao exercício (AHTIAINEN et al., 2020; MIYAMOTO-MIKAMI et al., 2018).

Curiosamente, a baixa ou alta responsividade ao exercício físico pode ter relação com os aspectos genéticos, ou seja, a interação gene-exercício (*genomics sports*) pode explicar em parte as adaptações morfofuncionais e fisiológicas induzidas pelos diferentes tipos de exercícios: metilação e acetilação de histonas, metilação de DNA, polimorfismo e expressão gênica (FERRARI et al., 2019; MONTREZOL et al., 2019; PITSILADIS et al., 2016).

Moker et al. (2014) examinaram a relação entre as respostas da pressão arterial após seis meses de treinamento seguido por duas semanas de destreinamento em indivíduos com pré-hipertensão. No entanto, quando os indivíduos foram separados por responsividade, os “respondedores” diminuíram a PAS após o exercício regular, enquanto os “não respondedores” aumentaram a PAS em resposta ao exercício regular.

Outro estudo avaliou a influência do polimorfismo do gene da enzima conversora da angiotensina (ECA) sobre os efeitos do treinamento resistido na pressão arterial de idosos hipertensos. Os resultados evidenciaram que somente o grupo alelo I/I (inserção) do polimorfismo da ECA reduziu cronicamente a PAS e diastólica após 16 semanas de intervenção. Em contrapartida, os grupos D/D (deleção) e D/I do polimorfismo da ECA não apresentaram reduções significativas da pressão arterial, e estes resultados sugerem que alguns sujeitos podem ser menos responsivos ao efeito hipotensor do treinamento resistido (MONTREZOL et al., 2019).

Considerando a variabilidade interindividual na melhoria do fator de risco cardiovascular de uma pessoa para a intervenção de exercício regular. Parece prudente analisar a responsividade por meio de diferentes polimorfismos e estímulos de treinamento (aeróbio e resistido) em hipertensos. A hipótese central é que existe considerável variação interindividual na pressão arterial entre os polimorfismos e o protocolo de treinamento resistido e aeróbio em idosos hipertensos.

## **II - OBJETIVOS**

### **2.1 Geral**

- Avaliar a influência do polimorfismo da enzima conversora da angiotensina sobre a pressão arterial após o treinamento resistido e aeróbio em idosos hipertensos.
- Avaliar heterogeneidade e responsividade de um programa de treinamento resistido e aeróbio em idosos hipertensos.

### **2.2 Específicos**

- Identificar a frequência dos alelos (II, ID, DD) do polimorfismo da enzima conversora da angiotensina em idosos hipertensos
- Avaliar os efeitos do treinamento resistido e aeróbio na capacidade funcional de idosos hipertensos.
- Avaliar os efeitos do treinamento resistido e aeróbio na hemoglobina glicada e perfil lipídico de idosos hipertensos
- Avaliar os efeitos do treinamento resistido e aeróbio na pressão arterial de idosos hipertensos.
- Verificar a presença de idosos responsivos e não responsivos ao treinamento resistido e aeróbio.
- Identificar as mudanças que são clinicamente importantes das modificações que são resultados do erro de medida por meio de procedimentos estatísticos.

### III - Revisão de Literatura

#### 3.1 Epidemiologia da hipertensão arterial

A hipertensão arterial é uma doença multifatorial caracterizada por níveis elevados e sustentados de pressão em repouso ( $\geq 140$  e/ou 90 mmHg). A hipertensão arterial é uma das principais causas de morte prematura em todo o mundo (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2021), uma vez que, está associada com maior risco de acidente vascular encefálico, infarto agudo do miocárdio, insuficiência cardíaca, doença arterial periférica, doença renal crônica e morte súbita (BARROSO et al., 2020).

Dados da Organização Mundial da Saúde (2021) estimam que 1,13 bilhão de pessoas em todo o mundo têm hipertensão arterial, a maioria (2/3) em países de baixa e média renda. Outro dado impactante, estima que 1 em cada 4 homens e 1 em cada 5 mulheres têm hipertensão arterial no mundo (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2021). Nos Estados Unidos aproximadamente 32% da população é considerada hipertensa, ou seja, de cada três estadunidenses, um é hipertenso (WHELTON et al., 2018).

Segundo a diretriz da *American Heart Association*, a prevalência da hipertensão arterial aumenta drasticamente com o avanço da idade, e ainda é mais frequente em negros, quando comparado com asiáticos e americanos hispânicos (WHELTON et al., 2018). Estudos observacionais estimam incidência relativamente alta de hipertensão arterial durante período de 5 a 10 anos de acompanhamento (CARSON et al., 2011; VASAN et al., 2002). Além disso, existe uma associação direta e linear entre idade e pressão arterial, ou seja, quanto maior a idade, maior o nível pressórico.

Dados da Sociedade Brasileira de Hipertensão estimam que a hipertensão arterial afeta cerca de 32,5% (36 milhões) de adultos, mais de 60% dos idosos, contribuindo direta ou indiretamente para 50% das mortes por doença cardiovasculares (BARROSO et al., 2020; MALACHIAS et al., 2016). Recentemente, o Ministério da Saúde (2019) estimou que no Brasil, 388 pessoas morrem por dia em decorrência da hipertensão arterial. Além disso, a mortalidade por hipertensão arterial aumentou no Brasil nos últimos anos, independentemente do sexo (tabela 1).

**Tabela 1.** Mortalidade por hipertensão arterial no Brasil.

<b>Ano do óbito</b>	<b>Masculino</b>	<b>Feminino</b>	<b>Total</b>
2006	17.164	19.543	36.707
2007	18.468	20.859	39.327
2008	20.303	22.724	43.027
2009	21.082	23.180	44.262
2010	21.190	23.862	45.052
2011	21.699	24.967	46.666
2012	21.212	24.085	45.297
2013	22.031	24.796	46.827
2014	21.382	24.386	45.768
2015	21.893	25.387	47.280
2016	23.529	26.106	49.635
<b>Total</b>	<b>229.953</b>	<b>259.895</b>	<b>489.848</b>

Fonte: Ministério da Saúde (2019).

Dentre os principais fatores de risco para mortalidade cardiovascular, a hipertensão arterial pode explicar 45% das mortes por isquemia cardíaca e 51% por acidente vascular encefálico. Além disso, um estudo publicado na revista *Lancet*, evidenciou que a hipertensão arterial representou a principal causa de morte no mundo em 2010 (LIM et al., 2012).

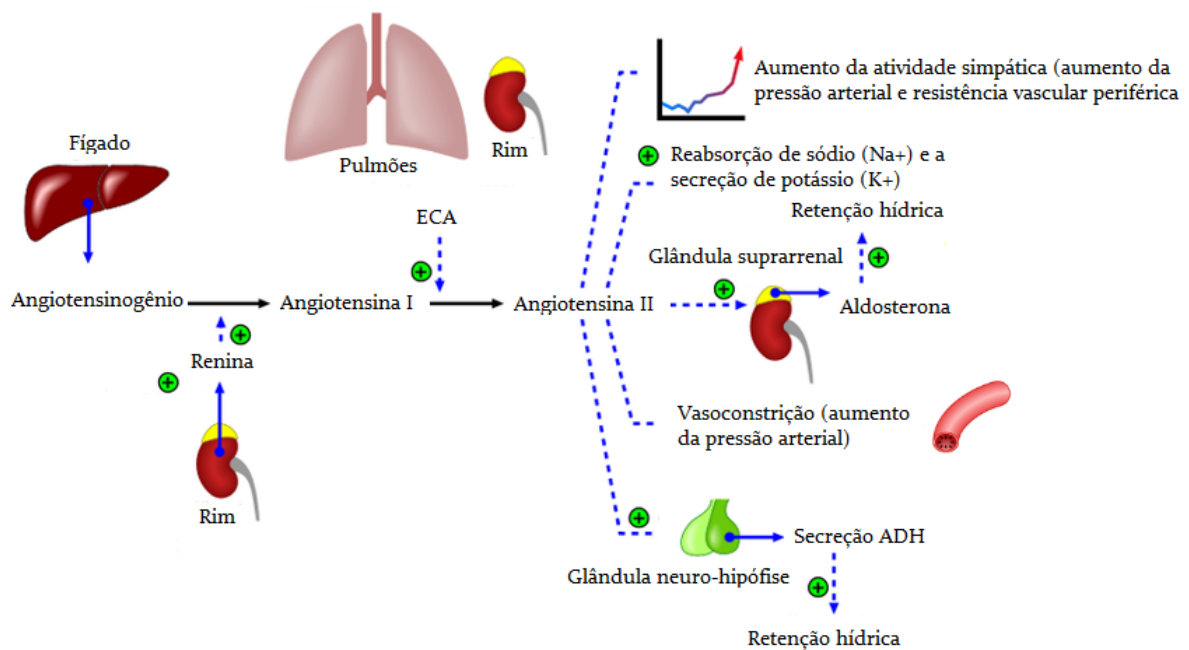
### **3.2 Fisiopatologia da hipertensão arterial**

A pressão arterial é o produto do débito cardíaco e resistência vascular periférica, regulada por diferentes células e tecidos. Assim, os mecanismos e sistemas que podem influenciar no débito cardíaco e/ou a resistência vascular periférica e, por conseguinte na pressão arterial, contribuem para a construção de uma complexa rede de interrelações na fisiopatologia da hipertensão arterial (DE LIMA; HATAGIMA; DA SILVA, 2007).

Alterações homeostáticas crônicas no sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), no sistema nervoso simpático, retenção renal de sódio (GONSALEZ et al., 2018), hipertrofia dos adipócitos (considerado um órgão endócrino), hiperinsulinemia, entre outros, fazem parte desta complexa e multifatorial doença, a hipertensão arterial.

Neste sentido, o SRAA é regulado por diversas células e órgãos. Por exemplo, quando a pressão arterial diminui abaixo dos níveis considerados normais, os rins secretam uma enzima: a renina. A renina quando entra na circulação é capaz de converter o angiotensinogênio (proteína secretada pelo fígado) em angiotensina I. Porém, a medida que a angiotensina I entra na circulação e flui pelos pulmões, esta enzima será convertida em angiotensina II, por um enzima, denominada de enzima conversora da angiotensina (ECA). A angiotensina II possui um efeito vasoconstritor, uma vez que, este hormônio se ligará ao seu receptor na membrana, aumentando consequentemente a pressão arterial (figura 1).

A angiotensina II também atua nas suprarrenais, atuando na síntese e secreção da aldosterona, cuja função é estimular a reabsorção de sódio e água. Este complexo sistema está relacionado com o controle da pressão arterial, e uma disfunção aumenta o risco do paciente se tornar hipertenso (GONSALEZ et al., 2018).



**Figura 1.** Esquema de funcionamento do sistema renina-angiotensina-aldosterona. Adaptado de Rad (2006).

**Legenda:** ECA =enzima conversora da angiotensina; ADH = hormônio antidiurético.

O SRAA é apontado como uma via fundamental para o controle da pressão sanguínea e funções renais. Fisiologicamente, o SRAA auxilia na regulação da pressão arterial, bem como, na homeostase de sódio e água. Por este motivo, diferentes genes deste sistema têm sido extensivamente estudados, como: ECA, angiotensinogênio (AGT), receptor AT1 da angiotensina II (AGTR1), receptor AT2 da angiotensina II (AGTR2), entre outros. Uma vez que, podem estar associados com doenças cardioneurometabólicas (DE LIMA; HATAGIMA; DA SILVA, 2007; MIYAMOTO-MIKAMI et al., 2018).

Inclusive diversos fármacos para o tratamento e controle da pressão arterial afetam o SRAA. Por exemplo, os inibidores de ECA bloqueiam os efeitos angiotensina II, impedindo a conversão da angiotensina I em angiotensina II, de ação vasoconstritora (BARROSO et al., 2020), e também são responsáveis pela degradação da bradicinina, desempenhando um papel fisiológico independente da angiotensina II. Neste sentido, a bradicinina é capaz de secretar óxido nítrico (NO) pelo endotélio, promovendo ação vasodilatadora (CUNHA; FERREIRA, 2000).

### **3.3 Classificação da hipertensão arterial**

Segundo a Sociedade Brasileira de Hipertensão, o paciente hipertenso pode ser classificado em diferentes estágios e estratificação de risco (BARROSO et al., 2020). Esses valores podem variar de acordo com o método usado, categoria (pressão arterial de consultório, vigília, sono ou 24 horas) e idade (ponto de corte para crianças e adultos são diferentes, por exemplo).

No Brasil, um paciente adulto pode ser classificado hipertenso, desde que apresente valores  $\geq 140$  mmHg na pressão arterial sistólica e/ou  $\geq 90$  mmHg na pressão arterial diastólica em consultório (tabela 2). Vale destacar, que nas medidas de consultório, o diagnóstico deverá ser sempre validado por medições repetidas (reprodutibilidade), em condições ideais, em duas ou mais ocasiões, e confirmado por medições fora do consultório, como monitoramento ambulatorial ou residencial da pressão arterial (BARROSO et al., 2020; MALACHIAS et al., 2016).



**Tabela 2.** Classificação da pressão arterial de acordo com a medição casual ou no consultório a partir de 18 anos de idade.

<b>Classificação</b>	<b>PAS (mmHg)</b>	<b>PAD (mmHg)</b>
PA ótima	< 120	≤ 80
PA normal	120-129	80-84
Pré-hipertenso	130-139	85-89
Hipertensão estágio 1	140-159	90-99
Hipertensão estágio 2	160-179	100-109
Hipertensão estágio 3	≥ 180	≥ 110

**Fonte:** Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial (2020)

**Legenda:** PA = pressão arterial; PAS = pressão arterial sistólica; PAD = pressão arterial diastólica.

Por outro lado, os valores de referência e a classificação podem ser diferentes, com base na diretriz utilizada e/ou país de referência. Um exemplo seria a diretriz da *American Heart Association/American College of Cardiology* (WHELTON et al., 2018), baseada na prática clínica do Estados Unidos que classifica adultos a partir de 18 anos em hipertensão estágio 1 com valores de referência entre 130-139 mmHg na pressão arterial sistólica e/ou 80-89 mmHg na diastólica (tabela 3).

**Tabela 3.** Classificação da pressão arterial em adultos, com bases na diretriz da *American Heart Association/American College of Cardiology*.

<b>Classificação</b>	<b>PAS</b>	<b>PAD</b>
Normal	< 120 mmHg	< 80 mmHg
Elevada	120-129 mmHg	< 80 mmHg
Hipertenso estágio 1	130-139 mmHg	80-89 mmHg
Hipertenso estágio 2	≥ 140	≥ 90 mmHg

**Fonte:** Whelton et al. (2018)

**Legenda:** PAS = pressão arterial sistólica; PAD = pressão arterial diastólica

Os valores mencionados acima (tabela 3) indicam que o ponto de corte para o diagnóstico da hipertensão está reduzindo, com o objetivo de alertar a sociedade e incentivar a saúde cardiovascular em todas as fases da vida.

Segundo a *American Heart Association*, a hipertensão estágio 1 ainda não requer tratamento farmacológico, mas já serve como sinal de alerta, pois indica risco duas vezes maior de infarto agudo do miocárdio ou acidente cerebrovascular em comparação ao indivíduo com valores normais (WHELTON et al., 2018).

A *American Heart Association/American College of Cardiology* (WHELTON et al., 2018) e a Diretrizes Brasileira de Hipertensão (BARROSO et al., 2020), relatam que a recomendação primária para os pacientes que forem diagnosticados com hipertensão estágio 1 é a adoção de hábitos saudáveis, incluindo a prática regular de atividade física. Outra recomendação é o uso de anti-hipertensivos combinados com a adoção de hábitos saudáveis para indivíduos com pressão arterial  $\geq 160/100$  mmHg e/ou portadores de hipertensão em estágio 1 com alto risco cardiovascular.

### **3.4 Uma nova classificação: hipertenso resistente**

A hipertensão resistente é definida pela pressão arterial de consultório não controlada, mesmo recebendo o tratamento com três ou mais medicamentos anti-hipertensivos em doses adequadas, incluindo, se tolerado, um diurético (BUENO et al., 2020; NOUBIAP et al., 2019). Para o diagnóstico da hipertensão resistente é necessário o monitoramento ambulatorial da pressão arterial (MAPA) e verificação sistemática de adesão (BARROSO et al., 2020).

Uma metanálise com 91 estudos publicada no periódico *Heart* estimou a prevalência de hipertensos resistentes no mundo. Os resultados estimaram que dos 3.207.911 de pacientes incluídos 10,3% (95% IC 7,6% a 13,2%) foram classificados como hipertensos resistentes verdadeiros. Os autores concluíram que atualmente existe uma alta prevalência hipertensos resistentes, e novas técnicas e estratégias devem ser divulgadas para abordar eficientemente esse aumento global (NOUBIAP et al., 2019).

Os hipertensos resistentes apresentam maior risco de hiperativação simpática e do SRAA, maior retenção de sódio, ativação de fatores pró-inflamatórios (BARROSO et al., 2020), lesão de órgãos-alvo, incluindo espessamento médio-íntimo da carótida, hipertrofia ventricular esquerda, retinopatia e insuficiência cardíaca, infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral, função renal comprometida e morte (NOUBIAP et al., 2019).

Devido ao aumento global de pacientes hipertensos resistentes e maior risco de morbimortalidade, alguns pesquisadores têm atribuído a ancestralidade e variações genéticas como causas primárias ou secundárias para a hipertensão resistente. Neste contexto, um estudo brasileiro avaliou a associação entre ancestralidade genética e hipertensão resistente em uma amostra representativa e multicêntrica de hipertensão em estágio II (BUENO et al., 2020). Os resultados evidenciaram que 1.358 pacientes avaliados, 167 foram definidos como hipertensivos resistentes. Porém, os autores não encontraram relação entre a ancestralidade africana e a hipertensão resistente.

### **3.5 Genética e hipertensão arterial**

Toda a informação genética necessária para constituir o funcionamento e desenvolvimento de um indivíduo está armazenado em nossa sequência de bases, o ácido desoxirribonucleico (DNA). Este material genético está localizado nos núcleos das células, embora exista também DNA nas matrizes mitocondriais (DNAm) (SCHAEFER, G. B; THOMPSON, 2015). O DNA organiza-se sob a forma de cromossomos, dependendo da fase do ciclo celular.

Após a conclusão do projeto genoma em 2001, foram sequenciados cerca de 3 bilhões de pares de bases que compõem o genoma humano. Os pesquisadores estimaram que deste total, apenas 5% contenha sequências com informação para a formação de proteínas, predizendo entre 20 mil a 25 mil genes, espalhados pelos 23 pares de cromossomos e DNAm (MENCK; SLUYS, 2017). Além disso, muitos genes ainda são desconhecidos ou pouco sabemos sobre suas funções.

Neste sentido, as pesquisas têm avaliado a interação de genes candidatos, pois podem estar relacionados com o desenvolvimento ou fisiologia de determinada característica, por exemplo: aumento da produção de renina, aumento da expressão da ECA, vasoconstrição e conseqüentemente aumento da pressão arterial. No campo da genética humana, os genes candidatos do SRAA têm recebido uma atenção e avaliação criteriosa.

Os níveis circulantes de ECA em humanos estão associados ao polimorfismo de inserção (I) ou deleção (D) do gene da ECA. Este gene está localizado no cromossomo 17q23.3 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/1636>) e codifica uma enzima envolvida na conversão da angiotensina I em um peptídeo

fisiologicamente ativo angiotensina II. A deleção de uma sequência de pares de base no íntron 16 do gene da ECA está associada com maiores níveis de transcrição do RNA mensageiro e maior expressão da ECA (FONSECA; IZAR, 2004; MONTREZOL et al., 2019). Desta forma, portadores do alelo DD do polimorfismo da ECA têm maiores níveis de ECA do que os portadores do alelo II ou ID do polimorfismo da ECA, podendo influenciar nos níveis pressóricos.

Outro gene do SRAA é AGT, localizado no cromossomo 1q42-q43 cujo a função é a manutenção da pressão arterial e homeostase dos líquidos (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/183>). Dentre os polimorfismos já estudados: M235T e o T174M. O polimorfismo M235T consiste em uma transição de timina para citosina no nucleotídeo 704 no éxon 2 do gene AGT, levando a uma substituição de metionina para treonina no códon 235 (JI et al., 2010; RAURAMAA et al., 2002).

O polimorfismo A1166C do gene do receptor do AT<sub>1</sub> da angiotensina (AGTR1) também do SRAA parece que está associado ao aumento da pressão arterial e volume no sistema cardiovascular. Este gene está localizado no cromossomo 3q24 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/185>), e até o momento duas isoformas de receptores endoteliais para a angiotensina II são conhecidas: AT1 e AT2. Contudo, a maioria dos seus efeitos fisiológicos parece ser mediada pela ativação de receptores do subtipo AT1 (ARAÚJO et al., 2004). Porém, vale ressaltar que outros genes e suas variantes têm sido extensivamente estudadas: NO2, UCP2, GNB3 e GRK4.

### **3.6 Inflamação, estresse oxidativo e hipertensão arterial**

Evidências científicas têm destacado que a fisiopatologia da hipertensão arterial está relacionada com a inflamação, danos vasculares e estresse oxidativo (ex: NADPH oxidases vasculares), tais mudanças moleculares parecem anteceder o diagnóstico da doença, ou seja, pode ser o gatilho para o desenvolvimento da hipertensão arterial (BOUSTANY et al., 2004; OISHI et al., 2018).

Um estudo pré-clínico (ratos *Wistar* machos) avaliou a sequência de eventos relacionados a marcadores inflamatórios, disfunção endotelial e pressão arterial sistólica na obesidade em um modelo experimental (OISHI et al., 2018). Os ratos foram divididos aleatoriamente em dois grupos: dieta padrão e

hiperlipídica por 24 semanas. Os resultados evidenciaram que inflamação e a disfunção endotelial precedem o desenvolvimento de hipertensão induzida por dieta hiperlipídica.

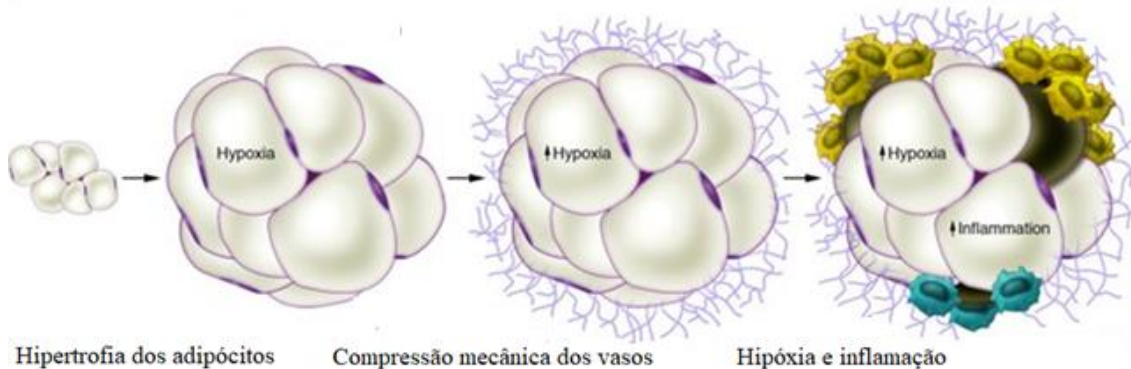
Outro estudo pré-clínico em ratos *Sprague-Dawley* machos observou aumento da pressão arterial e na atividade do SRA sistêmico (aumento da angiotensina II e expressão de mRNA para angiotensinogênio) e tecido adiposo após 11 semanas de dieta hiperlipídica (BOUSTANY et al., 2004). A obesidade por ser uma doença cardiometabólica que aumenta a expressão de adipocitocinas (citocinas pró-inflamatórias) e inflamação, pode ser considerada um preditor para hipertensão arterial.

Os radicais livres atuam como ativadores da inflamação e um dos principais mecanismo seria o SRAA aumentando a produção de espécies reativas de oxigênio (ERO). Além disso, o excesso da produção de ERO no sistema cardiovascular induz a disfunção endotelial e injúria celular, uma vez que, os radicais livres inativam o NO, convertendo-o em peroxinitrito, levando a um prejuízo na resposta vasodilatadora, com possível aumento pressórico (KASAL; NEVES, 2011).

Diversas situações podem desencadear o estresse oxidativo: uso de cigarros (ELLEGAARD; POULSEN, 2016), obesidade (RAMALINGAM et al., 2017), má alimentação, envelhecimento e inatividade física (PEDERSEN; FEBBRAIO, 2008). Neste sentido, evidências científicas têm relatado que o tecido musculo esquelético (PEDERSEN; FEBBRAIO, 2008) e adiposo (PEDERSEN; FEBBRAIO, 2012) são considerados órgãos endócrinos/parácrinos. Por exemplo, em situações de sedentarismo o corpo deixa de estimular umas das principais glândulas do corpo humano, o músculo. Ações musculares auxiliam na secreção de substâncias bioativas, denominadas de miocinas, que apresentam ações anti-inflamatórias.

Por outro lado, o excesso de tecido adiposo aumenta a secreção de adipocitocinas (resistina, visfatina, leptina, IL-6, TNF-alfa) que estão relacionados com o estado inflamatório basal. Além disso, o excesso de adipócitos aumenta o estresse mecânico nas estruturas vasculares, desencadeando menor aporte de sangue e oxigênio (SUN; KUSMINSKI; SCHERER, 2011). Esta condição favorece a hipóxia e inflamação, ou seja, a

obesidade pode ser o gatilho para a inflamação, e consequente estresse oxidativo no sistema cardiovascular.



**Figura 2.** Esquema obesidade, hipóxia e inflamação. Adaptado de Sun; Kusminski e Scherer (2011).

### 3.7 Atividade física e hipertensão arterial

Existe uma relação direta entre o sedentarismo e o aumento da pressão arterial, ou seja, pessoas sedentárias apresentam maior chance de desenvolver a hipertensão arterial. Não obstante, a inatividade física é uma das principais causas de morbimortalidade mundial, e um grande problema de saúde pública (BLAIR, 2009). Neste contexto, diferentes diretrizes (brasileira, australiana, japonesa) recomendam a prática regular de atividade física como medida primária na prevenção e tratamento da hipertensão arterial (BARROSO et al., 2020; SHARMAN et al., 2019; UMEMURA et al., 2019).

A prática regular de atividade física promove diversos benefícios hemodinâmicos: reduz a pressão arterial sistólica e diastólica, reduz a frequência cardíaca em repouso, o duplo produto em repouso, a resistência vascular periférica e aumenta o volume sistólico. Além disso, a atividade física melhora o condicionamento físico: flexibilidade, aptidão cardiorrespiratória e força muscular.

Um estudo publicado no *Journal of the American College of Cardiology* acompanhou 1.506 homens hipertensos durante 18 anos (ARTERO et al., 2011). Os resultados evidenciaram que altos níveis de força e aptidão cardiorrespiratória reduziram em 51% o risco de morte por todas as causas em

relação ao grupo de referência (baixa força e aptidão cardiorrespiratória). Em síntese, o condicionamento físico proporciona efeitos cardioprotetores.

Diferentes atividades físicas (caminhada, corrida, musculação, ciclismo, treinamento intervalado de alta intensidade, treinamento resistido isométrico) podem causar a redução aguda da pressão arterial, chamada de hipotensão pós exercício, e também a redução crônica da pressão arterial. A seleção do tipo de atividade física é dependente de uma série de fatores: experiência prévia do paciente, nível de condicionamento físico, estágio e estratificação de risco do paciente, comorbidades, preferências do paciente, responsividade ao exercício, entre outros.

Diversas metanálises evidenciaram que o treinamento aeróbico (corrida, ciclismo, caminhada) reduziu a pressão arterial sistólica e diastólica de pré-hipertensos (COSTA et al., 2018) e hipertensos (CORNELISSEN; SMART, 2013; SACO-LEDO et al., 2020). Não obstante, pacientes hipertensos medicados reduzem a pressão arterial (SACO-LEDO et al., 2020) com a prática regular de exercício aeróbico (pressão arterial sistólica -5.4 mm Hg; 95% IC, -9.2 a -1.6; diastólica, -3.0 mm Hg -5.4 a -0.6).

Outras metanálises evidenciaram que o treinamento resistido dinâmico (ABRAHIN et al., 2021; DE SOUSA et al., 2017) e isométricos (HANSFORD et al., 2021) também reduzem a pressão arterial de pré-hipertensos e hipertensos. Abrahin et al (2021) evidenciaram que o treinamento resistido dinâmico reduziu a pressão arterial sistólica (-6.16 mm Hg; 95% IC, -8.27 a -4.04) e diastólica (-3.70 mm Hg IC, -5.1 a -2.2) quando comparado com o grupo controle.

Diante das evidências apresentadas e discutidas, diferentes modalidades podem reduzir a pressão arterial de hipertensos. Por outro lado, nem todos os pacientes responderam de maneira homogênea ao programa de treinamento (MANN; LAMBERTS; LAMBERT, 2014; MONTREZOL et al., 2019). Por exemplo, alguns praticantes podem apresentar maior resposta hipertrófica muscular, mesmo quando seus pares tenham realizado o mesmo programa de treinamento (intensidade, volume total de treinamento, intervalo entre séries, exercícios), inclusive nas mesmas condições nutricionais. Parte destes resultados podem ser atribuídos a interação gene-exercício. Este fenômeno, pode explicar o motivo pelo qual alguns praticantes podem responder melhor

para determinada atividade física: maior expressão gênica, metilação de DNA e histonas.

### **3.8 Genômica e atividade física: uma nova ciência?**

A ciência que estuda os genes e sua interação com os efeitos do treinamento físico, modulando a treinabilidade, levando em conta a variabilidade fenotípica nos ajustes morfofisiológicos é denominada de *exercise genomics* ou *sports genomics* (TANISAWA et al., 2020). Um aspecto relevante a ser ressaltado é que o exercício altera a maquinaria epigenética independentemente da fase do desenvolvimento, modificando marcadores como: metilação de histonas, metilação de DNA e acetilação de histonas em diferentes tecidos.

O estudo pioneiro envolvendo a genômica do exercício envolveu 742 sujeitos (Famílias HERITAGE) sedentários (considerados saudáveis) que realizaram um programa idêntico de exercício aeróbio durante 20 semanas. Os resultados demonstraram que o consumo máximo de oxigênio (Vo2max) variou de nenhuma alteração até ganhos superiores a 1L/min. Os autores atribuíram parte destes resultados as variações genotípicas e sua relação com a responsividade ao exercício. Além disso, a baixa ou alta responsividade ao exercício no Estudo Familiar HERITAGE foi relacionada com a agregação familiar, uma vez que, algumas famílias pareciam responder de maneira superior a outras (BOUCHARD et al., 2000).

Estudos prévios (BOUCHARD et al., 2000; DE MOOR et al., 2007; MIYAMOTO-MIKAMI et al., 2018) com gêmeos e familiares sugerem que existe herdabilidade moderada de características esportivas e relacionadas ao exercício (por exemplo, resposta ao treinamento de exercício, nível de condicionamento, desempenho atlético). Tal fenômeno, pode explicar em parte porque alguns praticantes apresentam resultados mais expressivos em variáveis, como: força muscular, aptidão cardiorrespiratória, hipertrofia muscular, entre outras. Além disso, a identificação de variantes genéticas que determinam as variabilidades no esporte e relacionadas ao exercício podem oferecer benefícios significativos para os atletas e a população em geral que visa a saúde.

Curiosamente, existem projetos engajados em sequenciar o genoma de atletas, com o objetivo de compreender a relação gene-exercício, a adaptação aos programas de exercício e até lesões musculoesqueléticas relacionadas ao



exercício. A pesquisa *1000 Athlomes Project*, visa sequenciar 1000 genomas de velocistas e corredores de descendência africana ocidental e oriental para esclarecer a arquitetura genética do desempenho atlético extremo (PITSILADIS et al., 2016).

Outro projeto em andamento é *Genetic-Biological Physical Activity Consortium* (GenBioPAC) que visa o entendimento de fatores genéticos e biológicos na regulação da atividade física. E ainda existem as pesquisas que avaliam os efeitos epigenéticos do exercício agudo e cronicamente: hipometilação e hipermetilação de DNA, expressão gênica, a acetilação e a metilação de histonas (ABRAHIN et al., 2022; TANISAWA et al., 2020).

Um estudo avaliou as modificações epigenéticas (biópsia muscular) após três meses de treinamento aeróbio (45min; 4 sessões por semana) em adultos jovens (uma perna treinava e a outra foi controle). Os resultados demonstraram que o aumento da metilação de DNA estava associado ao metabolismo da glicose e remodelamento da fibra muscular, por outro lado, uma diminuição da metilação foi associada à sinalização de elementos envolvidos em processos inflamatórios. Os autores ainda concluíram que o treinamento aeróbio induziu em alterações significativas na metilação em quase 5000 locais no genoma e expressão significativa de aproximadamente 4000 genes (LINDHOLM et al., 2014).

### **3.9 Responsividade ao exercício e hipertensão arterial**

Existem mecanismos genéticos e epigenéticos que combinados com um estilo de vida não saudável (má alimentação, sedentarismo, estresse, ingestão excessiva de sódio, obesidade) podem acelerar o desenvolvimento da hipertensão arterial. Inclusive, dados epidemiológicos estimam que o número de crianças e adolescentes diagnosticados com hipertensão arterial dobrou nas últimas décadas (MUNTNER et al., 2004; RAO, 2016).

Neste contexto, os benefícios hemodinâmicos induzidos pelo exercício podem ser mediados por variações genéticas (MONTREZOL et al., 2019; SARZYNSKI et al., 2016). Ou seja, a interação gene-exercício pode ser responsável em parte pelo êxito em um programa de exercícios: redução da pressão arterial sistólica e diastólica, redução da resistência vascular periférica,

redução da frequência cardíaca, aumento da expressão do óxido nítrico e vasodilatação.

O estudo pioneiro sobre responsividade da pressão arterial e exercício físico foi publicado por Bouchard et al (2012) que analisaram 1,687 voluntários. Os resultados demonstraram que 8, 13, 10 e 12% dessa amostra não responderam na direção esperada, ou seja, não experimentaram efeitos positivos induzidos pelo exercício físico para a insulina em jejum, lipoproteína de alta densidade, triglicerídeos e pressão arterial sistólica, respectivamente. Além disso, os autores exibiram pela primeira vez a existência de não respondedores e até respondedores adversos para a pressão arterial sistólica (incrementos de 10 mmHg ou mais).

Outro estudo avaliou a variação interindividual na resposta ao treinamento resistido nos indicadores de saúde cardiometabólica (insulina, glicemia, perfil lipídico e pressão arterial) em homens e mulheres (135 grupo intervenção vs 73 grupo controle). Os resultados demonstraram que no grupo intervenção, 15 sujeitos (11%) não apresentaram respostas em nenhuma variável analisada, e 95 indivíduos (70%) mostraram respostas positivas em pelo menos uma variável. No grupo controle, os valores correspondentes foram 8% e 73%, respectivamente (AHTIAINEN et al., 2020).

De fato, os praticantes de exercício físico respondem de maneira heterogênea para uma variável clínica (glicemia, pressão arterial), física ou morfológica. E alguns fatores precisam ser discutidos, antes de alegar que o paciente “não responde ao exercício”, até porque diversas variáveis compõem um programa de exercício, assim como o tipo de exercício: aeróbio, resistido dinâmico ou isométrico, intervalado de moderada ou alta intensidade.

Pickering e Kiely (2019) alegam que o termo “não responsivo” ao exercício é um termo pejorativo, que ainda pode ocasionar uma percepção enganosa de que o exercício não é universalmente benéfico em termos de saúde. O termo “não responsivo” ao exercício físico, ainda pode desmotivar os praticantes, sendo extremamente prejudicial do ponto de vista da saúde pública, dados os efeitos positivos bem estabelecidos e abrangentes do exercício físico na saúde cardiovascular (VALENZUELA et al., 2020), musculoesquelética e mental, melhora da função cognitiva (KARSSEMEIJER et al., 2017) e funcionalidade

(PETERSON; GORDON, 2011), e ainda redução do risco de várias doenças crônicas (BOOTH; ROBERTS; LAYE, 2012).

Por fim, os estudos exemplificam a complexidade que envolve a interação gene-exercício e responsividade ao exercício. A aplicação dessas informações genéticas pode ser um caminho para uma melhor compreensão da eficácia do exercício como medida preventiva para doenças crônicas.

**IV - MATERIAL E MÉTODOS/RESULTADOS (quinto artigo referente a tese do doutorado).** Aceito: Journal of Hypertension.

**Inter-individual variations in response to aerobic and resistance training in hypertensive older adults**

**Brief short title: responsiveness, exercise and hypertension.**

Odilon Abrahin<sup>a</sup>

Rejane Pequeno Abrahin<sup>a,b</sup>

Evitom Corrêa de Sousa<sup>b</sup>

Erik Artur Cortinhas-Alves<sup>b</sup>

Dahan da Cunha Nascimento<sup>c</sup>

João Farias Guerreiro<sup>a</sup>

A. Universidade Federal do Pará - UFPA, Pós-Graduação em Genética e Biologia Molecular, Belém, PA, Brazil.

B. Universidade do Estado Pará – UEPA, Laboratório de Exercício Resistido e Saúde (LERES), Belém, PA, Brazil.

C. Universidade Católica de Brasília (UCB) – Departamento de Educação Física, Brasília, DF, Brazil.

Correspondence to: Augusto Corrêa 1, Belém 66075-110, PA, Brazil.

odilonsalim@hotmail.com

Word count: 3583

Table: 2

Figure: 6

## **Inter-individual variations in response to aerobic and resistance training in hypertensive older adults**

### **Abstract**

**Background:** Hemodynamic responses to physical training are not homogeneous and uniform, and considerable inter-individual variations in the blood pressure of hypertensive individuals are noted in both aerobic and resistance training protocols. In this context, this study aimed: a) to evaluate the influence of ECA polymorphism on blood pressure after strength and aerobic training on hypertensive elderly; b) to evaluate the effects of resistance and aerobic exercise on the blood pressure responses of hypertensive older adults. **Methods:** Groups were randomly divided into a) resistance training (RT), n = 20; b) aerobic training (AT), n = 20; c) control group (CG), n = 21). After the first intervention period (12 weeks), individuals underwent a washout period (6 detraining weeks), followed by a second intervention. This process is called the “cross-over” model, where individuals who performed the aerobic exercise protocol also performed resistance training and vice-versa, comprising another 12 weeks of intervention. Blood pressure, functional performance, glycated hemoglobin and lipid profiles were evaluated pre- and post-intervention. **Results:** Regardless of the ACE allele (DD or ID/II), physical exercise was able to reduce systolic blood pressure. Varying responses to RT or AT stimuli were observed in the hypertensive older adult participants. Both RT (pre  $133.2 \pm 14.1$ ; post  $122.4 \pm 7.3$ ;  $p < 0.05$ ) and AT (pre  $134.2 \pm 14.4$ ; post  $123 \pm 9.4$ ;  $p < 0.05$ ) were effective in decreasing systolic blood pressure, but only AT (pre  $9955.3 \pm 1769.4$ ; post  $8800.9 \pm 1316.1$ ;  $p < 0.05$ ) resulted in a decreased double product, and only the RT group improved functional performance. **Conclusion:** Regardless of the ACE allele (DD or ID/II), physical exercise was able to reduce systolic blood pressure in elderly patients with hypertension. Responses to RT or AT stimuli varied noticeably between hypertensive older adults and both RT and AT were effective in reducing systolic blood pressure. This knowledge may be useful in providing individually tailored exercise prescriptions for hypertensive older adults.

**Keywords:** blood pressure; aged; strength training; endurance training; responders; individual variation

## INTRODUCTION

Hypertension is a highly prevalent chronic disease with low control rates, especially in sedentary and older adults. This condition is considered the leading risk factor for several cardiovascular diseases, chronic kidney disease, and premature death. Furthermore, millions of deaths have been associated with high blood pressure in the last decade, mostly in developing countries (BARROSO et al., 2020; WHELTON et al., 2018).

High blood pressure is the most common cardiovascular disease in the older adults (BARROSO et al., 2020; KAZEMINIA et al., 2020), claiming high health costs (KAZEMINIA et al., 2020). Furthermore, hypertension becomes a more significant problem with age, the result of the progressive hardening and decreased compliance of the great arteries. Approximately 65 percent of people age 60 or older have hypertension (BARROSO et al., 2020; VALENZUELA et al., 2020).

Pharmacological and non-pharmacological interventions can be employed to reduce or minimize hypertension development. Exercise is the most promising tool among non-pharmacological interventions, since it is low-cost and can improve different health indicators, such as muscle strength and cardiorespiratory fitness (BOOTH; ROBERTS; LAYE, 2012).

Different types of exercise (*i.e.*, aerobic, resistance training, isometric, combined) have been employed to improve clinical hypertension (ABRAHIN, 2020; ABRAHIN et al., 2021; CORSO et al., 2016; HANSFORD et al., 2021). In this regard, a range of individuals may display exceptionally wide- or low-ranging responses to training interventions (MANN; LAMBERTS; LAMBERT, 2014), commonly termed “responders” and “non-responders”, respectively, and recent studies have highlighted the importance of exercise responsiveness.

Hemodynamic adaptations, such as decreased double product at rest and reduced arterial stiffness, as well as systolic and diastolic blood pressures during regular exercise, are not uniform, and non-responsiveness to both aerobic training or resistance training has been reported in some studies (MOKER et al., 2014; NASCIMENTO et al., 2018). In one study, Bouchard et al. (BOUCHARD et al., 2012) reported adverse responders concerning systolic blood pressure (SBP) (10 mmHg increments or more) for the first time, with responses beyond two technical errors (TE) used to classify responsiveness. In another assessment, Moker et al. (MOKER et al., 2014) examined the relationship between blood pressure responses after six months of training followed by two weeks of

detraining in prehypertensive subjects. When individuals were separated by responsiveness, responders were shown to decrease their SBP after regular exercise, while increased SBP was observed in non-responders. However, no statistical criteria were employed for responsiveness classifications in this assessment.

In order to reduce the risk of misclassifying participants, responders should be classified as individuals whose observed change in a given outcome exceeds the minimal clinically important difference (MCID) after accounting for random measurements (a.k.a. technical errors) (BONAFI GLIA; PREOBRAZENSKI; GURD, 2021). Methods that do not consider MCID and TE may, therefore, inflate response rates (BONAFI GLIA; PREOBRAZENSKI; GURD, 2021). The MCID can be established based on evidence of clinically relevant alterations such as 10 mmHg systolic blood pressure decreases, as this change is associated with a 34% lower chance of having a stroke (LAWES et al., 2004) or may be calculated when an evidence-based MCID is not available (BONAFI GLIA; PREOBRAZENSKI; GURD, 2021).

Interindividual variabilities should be considered when attempting to improve cardiovascular risk factors employing regular exercise intervention. Thus, it seems prudent to analyze responsiveness through different training stimuli in older hypertensive adults. In this context, this study aimed: a) to evaluate the effects of resistance and aerobic exercise on blood pressure responses in hypertensive older adults; b) to evaluate the influence of ECA polymorphism on blood pressure after strength and aerobic training on hypertensive elderly. The hypothesis for this study is that considerable inter-individual blood pressure variations occur in hypertensive older adults undergoing aerobic and resistance training protocols.

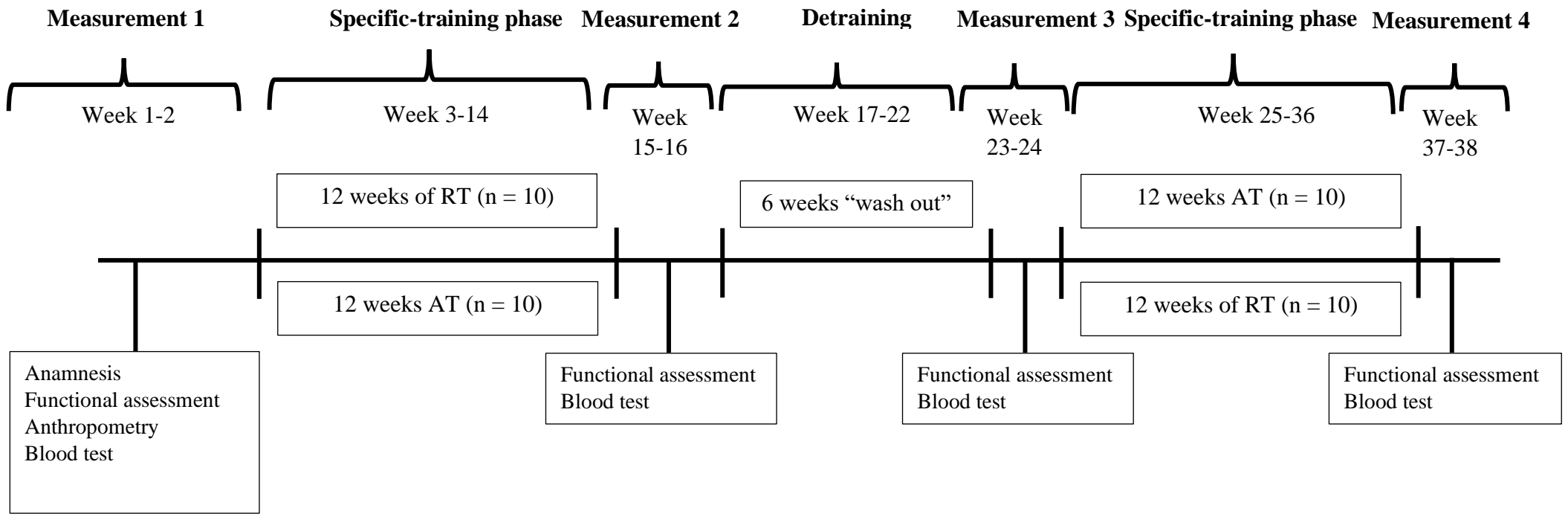
## **METHODS**

This research was approved by an ethics research committee (CAAE: 04239518.5.0000.5701) according to resolution 466/2012 of the National Council of Research Involving Human Beings. All participants signed a Free and Informed Consent Form. The study was conducted for 38 weeks (Figure 1). Participants were submitted to initial assessments during weeks 1-2, including anamneses, functional assessments, anthropometric and blood tests, and genetic analyses. All participants were subsequently randomized into three groups, termed the resistance training group (RT), aerobic training group (AT), and control group (CG). The RT and AT groups performed 12 weeks of

training (weeks 3 to 14) followed by a functional reassessment and blood test (weeks 15 to 16).

Subsequently, the RT and AT groups performed a six-week “wash out” (detraining, weeks 17 to 22) followed by a functional reassessment and blood test (weeks 23 to 24). Both groups in the crossover study performed an additional 12 weeks of training (weeks 25 to 36) followed by a reassessment after completing the experimental protocol (weeks 37 to 38).





**Figure 1.** Study design.

## **Subjects**

According to a call for information in this city (hospitals, pharmacies, and health centers), 56 volunteers registered, with 51 of them selected (nine men and 42 women) for participation. Inclusion criteria comprised patients presenting hypertension stage 1 or 2 as diagnosed by a physician, older adults ( $\geq 60$  years) with a Body Mass Index (BMI) classified as eutrophic or overweight, non-smokers that did not make use of ergogenic resources (*e.g.*, caffeine) or hormones (androgenic anabolic steroids) that might affect blood pressure at rest, during the exercise and post-exercise periods, physically independent individuals not involved in the practice of regular physical activity performed more than once a week over the previous six months prior to the start of the study and finally, an 80% training attendance minimum.

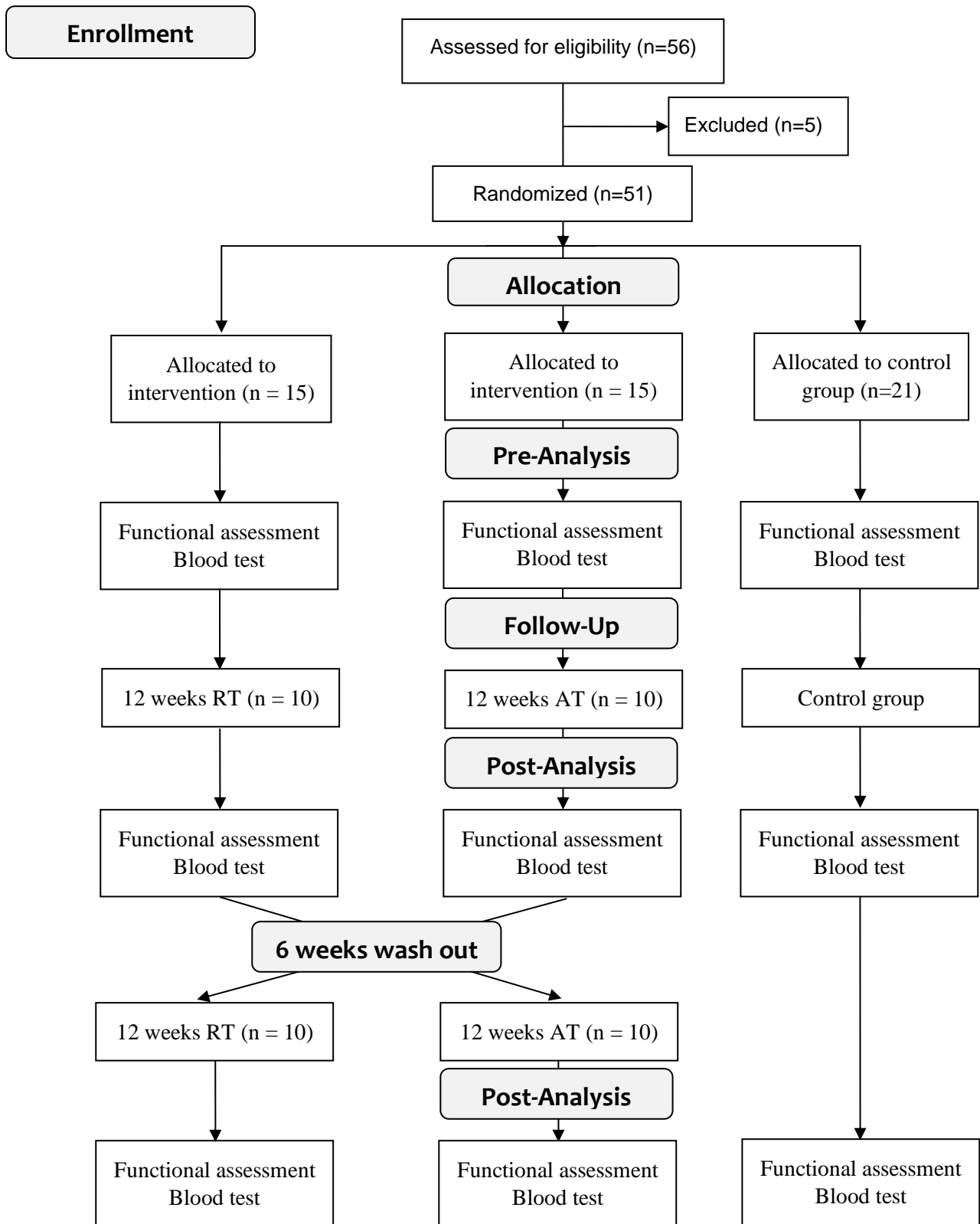
Participants were excluded if they changed their medication during the study or participated in additional exercise training programs. Ten participants dropped out during the study, four due to medication changes and six due to personal problems. All participants presented hypertensive stage 1 or 2 and exhibited comorbidities that did not preclude the performed protocols and training, including dyslipidemia ( $n = 5$ ), type II diabetes mellitus ( $n = 7$ ), and osteoarthritis ( $n=3$ )

## **Patient drug therapy**

All subjects were undergoing treatment with antihypertensive drugs, including angiotensin receptor blockers,  $\beta$  adrenergic blockers, diuretics and calcium channel blockers, at the time of the study.

## **Study design**

The groups were randomly categorized into three groups (<https://www.randomizer.org>), comprising the RT group,  $n = 10$ , AT group,  $n = 10$ , and CG,  $n = 21$ . The washout period (6 weeks of detraining) was performed following the first intervention period (12 weeks). The second intervention, termed the “cross-over” model, was then initiated, where whoever performed AT ( $n = 10$ ) then performed RT ( $n = 10$ ) and vice-versa (another 12 weeks of intervention). A flowchart of the study design is provided in Figure 2.



**Figure 2.** Flowchart of study.

## **Blood pressure and resting heart rate**

Systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP), resting heart rate (HR) and the double product at rest (DP) were determined three times a week (Monday, Wednesday and Friday) from the beginning to the end of the study. All variables were measured after 10 and 12 minutes of rest. The average of the two measurements was then considered as the resting values. These variables were assessed monthly in the control group. All measurements were taken by the same evaluator.

Systemic blood pressure was determined by an automatic blood pressure device (Microlife 3AC1-1, Widnau, Sweden) validated by the British Hypertension Society, INMETRO-ML 275/09 and ANVISA following Brazilian Hypertension Guideline recommendations (BARROSO et al., 2020). The determinations were performed in a quiet environment, and cuff sizes were adapted to the arm circumference of each subject. All blood pressure determinations were taken between 8:00 AM and 10:00 AM. Subjects were advised to refrain from programmed exercise and caffeine consumption before the measurements.

## **Functional performance**

One familiarization session was carried out to reduce the learning effect. After 48 h, a retest was carried out in the same order, employing the timed up and go (TUG) test, handgrip strength, biceps curl (30 s arm curl), and sit-to-stand in 30 seconds assessments.

### *Timed up and go (TUG) test*

In this test, a cone was placed 3 m from a chair fixed to the ground. The participant began the test sitting on the chair with his/her feet on the floor and their back against the chair. At the “Go” sign, the individual stood up and first moved right and around the cone, back to the chair and sat down again. Without any hesitation, the individual then carried out the same movement to the left. This test was carried out in triplicate, and the shortest time was recorded (RIKLI; JONES, 2013).

### *Handgrip strength*

Handgrip strength was assessed using a dynamometer (Saehan Corporation, Yangdeok-Dong, Korea). All participants carried out the test while sitting, and the dynamometer handle was adjusted if necessary. When ready, the volunteer squeezed the dynamometer with maximum isometric effort, maintaining a grip for approximately 5 s.

No other body movement was allowed. This test was carried out in triplicate for each hand, and the best value was recorded. Participant were encouraged to give their maximum effort (TSENG et al., 2019).

#### *Biceps curl (30 s Arm Curl)*

Each volunteer moved one dumbbell (2 kg and 4 kg for women and men, respectively) through a full elbow range of motion, starting from a fully extended arm position as many times as possible in 30 seconds. The score for this test comprised the number of full curls completed in 30 seconds counted by the test administrator (RIKLI; JONES, 2013).

#### *Sit-to-stand in 30 seconds*

This assessment employed a 43 cm-high chair and was performed as described by Rikli and Jones (RIKLI; JONES, 2013). The volunteer sat in the middle of the seat, with a straight spinal column, feet resting on the ground and arms crossed against the chest. When signaled, the volunteer was encouraged to fully sit and stand as many times as possible in 30 seconds.

### **Blood examination**

Venous blood samples were taken after a 12-h overnight fast and glycated hemoglobin, fasting plasma glucose, lipid levels: low density lipoprotein (LDL) cholesterol, high-density lipoprotein (HDL) cholesterol, total cholesterol and triglycerides were determined in both pre- and post-exercise patients (12 weeks).

### **Genotyping of the ACE gene I/D polymorphism**

Genomic DNA extraction from whole-blood samples was conducted using the salting out procedure. We managed polymerase chain reaction (PCR) to genotype DNA samples. The sequences of the sense and the antisense primers were 5'- CTG GAG ACC ACT CCC ATC CTT TCT-3' and 5'-GAT GTG GCC ATC ACA TTC GTC AGA T-3'. respectively. The PCR program used was as follows: denaturation at 95°C for 3 min, annealing at 30 cycles of 91°C for 2 min, 59°C for 1 min, 70°C for 2 min, and extension at 70°C for 30 min. The PCR product was analyzed by electrophoresis at 100 V for 50 min using 1.0% agarose gel. In the blind experiments, the reliability of genotyping was

evaluated. The reactions confirmed the presence of the D (190 bp) and I (490 bp) alleles which clarify three profiles: II (490 pb), ID (490 and 190 bp), and DD (190 pb).

### **Resistance training (RT) protocol**

The exercise intervention program consisted of 30 to 40 min RT sessions on three non-consecutive days per week, under the supervision of an exercise specialist (1:5 coach to volunteer ratio) and using a combination of free weights and machines. All sessions consisted of two sets of 6 to 10 repetitions of each of the following exercises: bench press (machine), deadlift (barbell), unilateral rowing (machine), standing calf raise (machine), leg curl (machine) and abdominal reverse crunch. These exercises involve the major muscle groups of both the lower and upper limbs and simulate the basic daily activity movements. Intervals between sets and exercises ranged from 90 to 120 seconds.

Exercise familiarization (motor learning) was carried out during the first 2 weeks. After this phase, training loads were adjusted following American College of Sports Medicine recommendations,<sup>19</sup> and increased 2–10% when the participant was able to carry out 10 repetitions in all sets of a given exercise during two consecutive training sessions presenting a full motion range. In addition, the following characteristics were observed: tendency for concentric muscle failure and co-contraction, rhythm reduction, apnea and Omni scale (score 7–8, hard).

### **Aerobic training (AT) protocol**

The AT protocol was performed for 12 weeks on three non-consecutive days per week. The protocols were completed on a cycle ergometer and intensity was prescribed on an individual basis and grading was used when necessary. Intensity was assessed and controlled using the maximal heart rate (HR<sub>max</sub>) and Borg scale (score 14-17, hard). The HR<sub>max</sub> was determined by the following formula:  $205 - (0.42 \times \text{age})$ , as proposed by Sheffield, Holt and Reeves (1965). The following formula was adopted for beta-blocker users:  $164 - (0.7 \times \text{age})$ .

A cardiac monitor (PolarTeamS810i, Finland) was used to monitor and ensure the required HR. All participants underwent 5 min warm-up and cool-down periods, each at 55% of the HR<sub>max</sub>. The main portion of the AT was characterized by 30 min of moderate-intensity continuous training at 60–75% HR<sub>max</sub>. A 5% HR<sub>max</sub> intensity increase every three weeks was applied.

## Statistical analyses

Data were analyzed employing the statistical SPSS v.20 software package. An alpha level of  $<0.05$  was considered as statistically significant. The Shapiro-Wilk test was used to assess data normality. Data are presented as means  $\pm$  standard deviation. Effect sizes were determined by Cohen values, classified as trivial ( $d, \leq .19$ ), small ( $d, .20-.49$ ), average ( $d, .50-.79$ ), and large ( $d \geq .80$ ). A repeated measures ANOVA test (Mixed model – 3 groups [Aerobic group  $\times$  Resistance training group  $\times$  control group]  $\times$  2 time points [pre  $\times$  post-test]) was used to assess intervention effects. Significant ANOVA differences were analyzed by the post hoc Bonferroni test.

The technical error (TE) for SBP was of 7.58 mmHg, based on a test-retest. For the minimal clinical important difference (MCID) analyses, 0.80 (large effect) was multiplied by the SD of the pre-exercise SBP values of all groups (COPAY et al., 2007; SAMSA et al., 1999; SWINTON et al., 2018), as recommended when evidence-based MCID is not available (SAMSA et al., 1999). Thus, the MCID for SBP was set as 10.91 mmHg. It is important to note that the SBP was used to establish the MCID as it is more appropriate than the DBP as a cardiovascular morbidity and mortality predictor (LAWES et al., 2004; LEWINGTON et al., 2002; WANG et al., 2005). Considering the information previously reported, to be considered as MCID, the participant was required to present SBP declines  $\geq -10.91$  mmHg. SBP responders were then classified based on their MCID, and high responders were classified as SBP declines  $\geq 10.91$  mmHg. SBP declines below or equal 7.58 mmHg was considered a TE.

## RESULTS

No differences between variables were observed at the baseline for either group (Table 1). No intercurrent, *i.e.*, excessive late-onset muscle pain or joint and muscle injuries, was reported after the exercise intervention period.

### *ACE gene characteristics of the subjects*

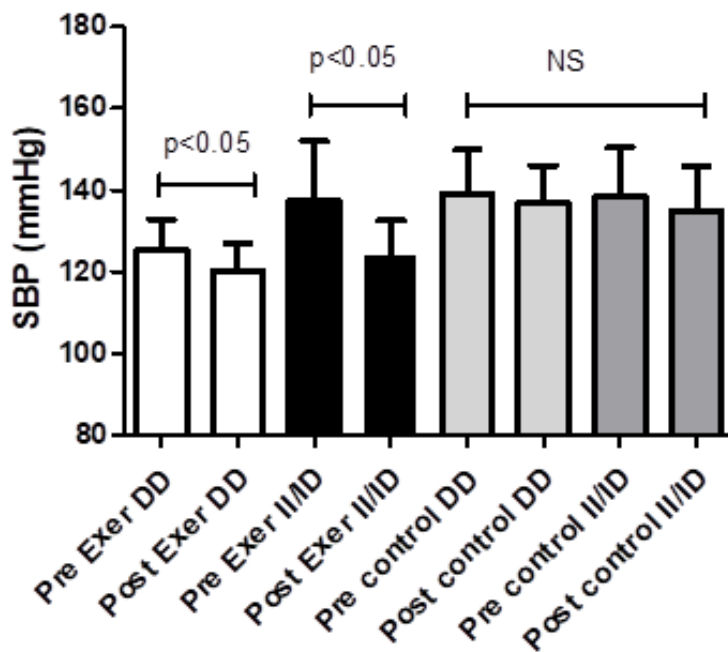
Overall, the frequencies of the ACE genotypes were 24.3, 44 and 31.7% for II, ID and DD. There were no differences in age, gender, or baseline BMI between genotypes groups.

### Blood pressure

The SBP decreased in both the RT and AT groups after 12 weeks of intervention, and statistically significant interactions between groups ( $F=31.492$ ;  $p<0.001$ ), time ( $F=7.223$ ;  $p=0.008$ ) and group x time ( $F=3.549$ ;  $p=0.02$ ) were observed. Only The double product ( $p=0.001$ ;  $ES= -0.34$ ) and HbA1C ( $p=0.008$ ;  $ES= -0.08$ ) were only reduced in the AT group, and no differences between groups after training (Table 2) were noted for the other investigated variables.

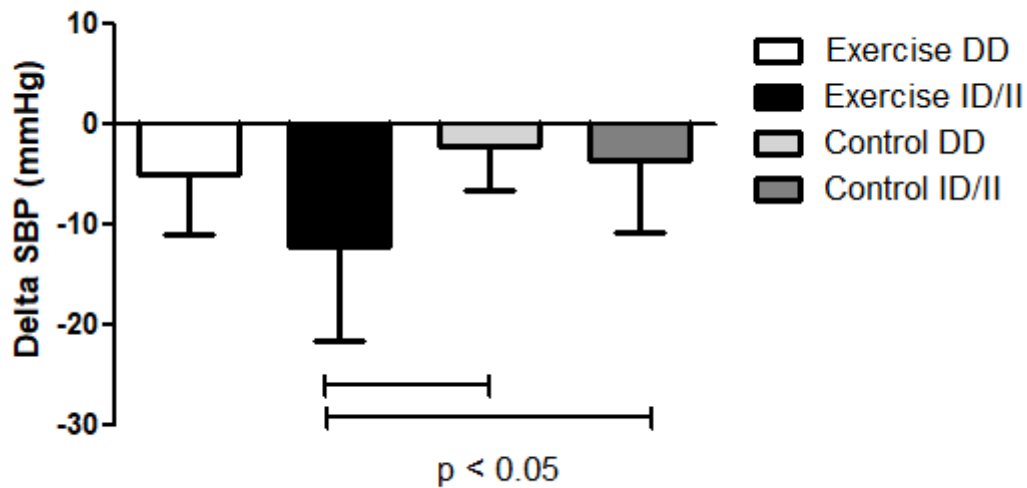
### Blood pressure and ACE gene

Regardless of ACE allele (DD or ID/II), the exercise group reduced systolic blood pressure. The control group did not reduce systolic blood pressure independent of ACE allele (Figure 3). There was a significant difference between the delta of variation of systolic blood pressure for ID/II allele exercise group compared to the control group DD and ID/II (Figure 4).



**Figure 3.** Changes in systolic blood pressure for each ACE allele after 12 weeks of interventions on hypertensive older adults.





**Figure 4.** Delta of variation of systolic blood pressure for each ACE allele after 12 weeks of interventions on hypertensive older adults.

#### *Functional performance*

Significant changes were observed for the TUG (pre= $6.8 \pm 1.4$ ; post= $6.4 \pm 1.2$ ; ES= -0.15) and sit-to-stand (pre=  $17.8 \pm 5.9$ ; post =  $20.6 \pm 5.5$ , ES = 0.23) tests in the RT group. No significant changes were observed for the control and AT group following the applied interventions (Figure 3).

#### *Responsiveness MCID-based*

Regarding MCID-based responsiveness (Figure 3), ten and nine responders displayed an SBP MCID in the AT and RT groups, respectively. In addition, one CG responder displayed an SBP MCID. SBP declines below 7.58 mmHg represented a TE.

**Table 1.** Patients characteristics at the baseline.

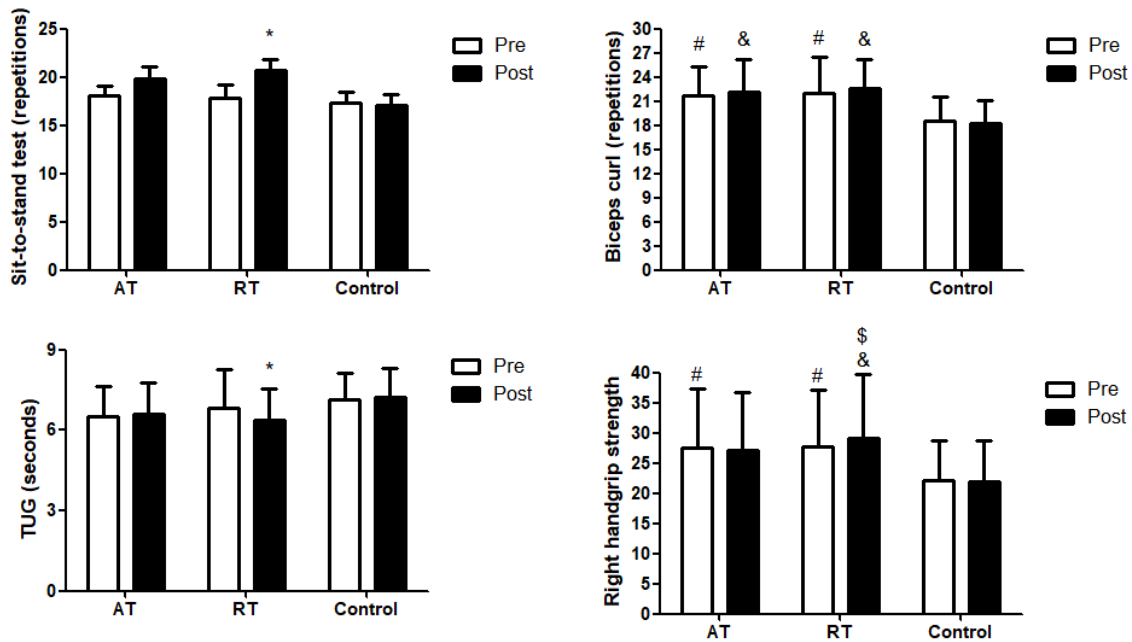
<b>Characteristics</b>	<b>Control (n=21)</b>	<b>95% CI</b>	<b>Exercise (n=20)</b>	<b>95% CI</b>	<b>P-value</b>
Sex, n (%)					
Male	5		5		1.000
Female	16		15		1.000
Age (years)	67.2 ± 6.2	64.2-69.8	65.8 ± 5.2	62.5-67.4	0.4431
Body mass (kg)	66.6 ± 11.0	60.9-71.0	68.2 ± 14.8	61.1-74.9	0.6909
Height (cm)	154.7 ± 9.2	149.8-158.2	155.3 ± 8.5	151.0-159.0	0.8324
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	27.8 ± 4.4	25.0-29.0	28.0 ± 4.3	25.9-30.0	0.8989
SBP (mmHg)	138.7 ± 11.5	132.8-143.1	133.7 ± 14.1	126.4-139.6	0.1926
DBP (mmHg)	80.1 ± 8.5	76.0-83.9	80.5 ± 9.8	75.4-84.6	0.8879
<b>Medical history</b>					
Type 2 diabetes, n (%)	3 (14.2)		4 (20)		0.6965
Dyslipidemia, n (%)	2 (9.5)		3 (15)		0.6628
Osteoarthritis, n (%)	2 (9.5)		1 (5)		1.0000
<b>Antihypertensive drugs</b>					
ARBs, n (%)	14 (66.6)		15 (75)		0.7337
ACE inhibitor, n (%)	4 (19)		2 (10)		0.6628
Beta-blocker, n (%)	5 (23.8)		6 (30)		0.7337
Diuretics, n (%)	5 (23.8)		8 (40)		0.3264
T1 blocker, n (%)	2 (9.5)		2 (10)		1.0000

**Legend:** ARBs = angiotensin II receptor blockers; ACE: angiotensin-converting-enzyme; BMI = body mass index; DBP = diastolic blood pressure; SBP = systolic blood pressure.

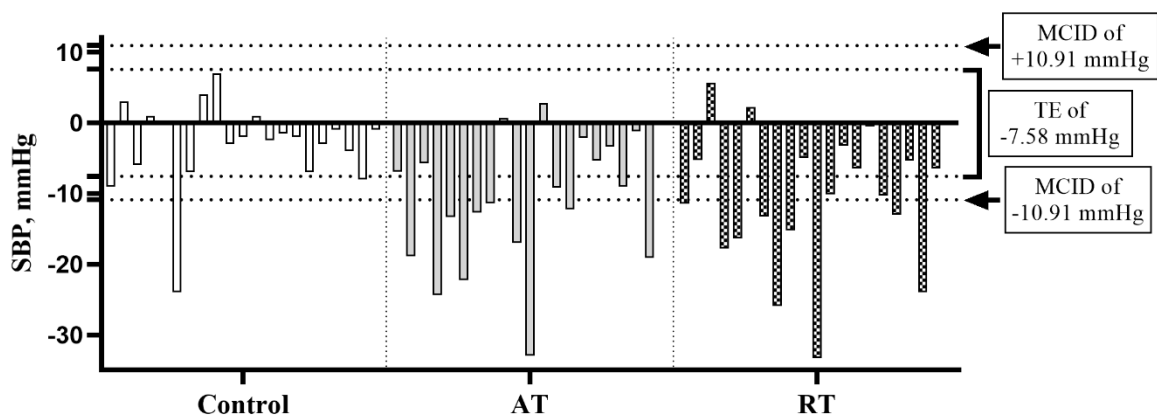
**Table 2.** Changes in clinic and hemodynamic measures after 12 weeks of intervention. The differences between initial and final measurements in the same group are represented by \*(p<0.05).

	Resistance training (n = 20)			Aerobic Training (n = 20)			Control group (n = 21)			F P value (group)	F p (time)	F p (interaction)
	Pre	Post	ES	Pre	Post	ES	Pre	Post	ES			
SBP (mmHg)	133.2 ± 14.1	122.4 ± 7.3*	-0.43	134.2 ± 14.4	123 ± 9.4*	-0.41	138.7 ± 11.5	135.6 ± 10.5	-0.13	31.492 <0.001	7.223 0.008	3.549 0.02
DBP (mmHg)	80.9 ± 10.4	77.8 ± 6.8	-0.17	80.2 ± 9.3	77.1 ± 6.9	-0.18	80.1 ± 8.5	78.4 ± 9.7	-0.09	6.180 0.01	0.165 0.754	0.657 0.604
Double product	10149.5 ± 2082.4	9170.4 ± 1256.2	-0.27	9955.3 ± 1769.4	8800.9 ± 1316.1*	-0.34	10554.4 ± 2079.3	10375.6 ± 1877.8	-0.04	4.413 0.033	17.359 <0.001	2.079 0.129
Heart rate (bpm)	76 ± 10.9	74.8 ± 8.8	-0.06	73.9 ± 8.9	71.4 ± 8.6	-0.14	75.9 ± 13.1	76.5 ± 12.7	0.02	1.026 0.352	1.407 0.250	0.612 0.562
Fasting Glucose (mg/dL)	100.6 ± 22.8	99.1 ± 16.7	-0.03	103.6 ± 29.2	100.0 ± 15.3	-0.07	110.5 ± 27.9	108.1 ± 28.1	-0.04	0.898 0.381	1.343 0.262	0.118 0.889
HbA1C (%)	5.9 ± 0.8	5.8 ± 0.7	-0.06	6.1 ± 1.2	5.9 ± 1.1*	-0.08	6.2 ± 0.8	6.1 ± 0.7	-0.06	0.758 0.476	6.773 0.018	0.313 0.656
Total- Cholesterol (mg/dL)	202.4 ± 37.6	191.9 ± 30.6	-0.15	213.6 ± 47.2	192.8 ± 47.4	-0.21	200.4 ± 51.7	201.2 ± 44.5	0.01	0.145 0.865	4.414 0.05	1.179 0.319
HDL Cholesterol (mg/dL)	51.8 ± 12.4	50.7 ± 11.7	-0.04	53 ± 14.1	49.1 ± 11*	-0.15	48 ± 13.4	49.8 ± 13.4	0.06	0.199 0.735	1.837 0.192	2.704 0.081
LDL Cholesterol (mg/dL)	120.5 ± 36.7	113.5 ± 27.9	-0.10	131.4 ± 45.9	117.8 ± 39.6	-0.15	122.3 ± 45.6	121.2 ± 41	-0.01	0.312 0.734	2.430 0.136	0.422 0.659
Triglycerides (mg/dL)	150.1 ± 68.3	138.5 ± 67.8	-0.08	145.8 ± 68.3	129.1 ± 62.4	-0.12	150.4 ± 77	150.7 ± 71.5	0.0	0.175 0.840	3.116 0.094	0.693 0.506
Ratio TG/HDL	3.3 ± 2.7	3.0 ± 1.8	-0.06	3.1 ± 2.2	2.8 ± 1.9	-0.07	3.4 ± 2.0	3.2 ± 1.8	-0.05	0.168 0.792	2.284 0.148	0.063 0.927

**Abbreviations:** SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; HbA1C, glycated hemoglobin, HDL, high-density lipoprotein; LDL, low-density lipoprotein; ES, effect size.



**Figure 5.** Changes in functional performance after 12 weeks of intervention. The differences between initial and final measurements in the same group are represented by \*  $p < 0.05$ ; #  $p < 0.05$  vs. control baseline; &  $p < 0.05$  vs. control post; \$  $p < 0.05$  vs AT post.



**Figure 6.** Heterogeneity of systolic blood pressure after intervention. The dashed horizontal line represents the magnitude of technical errors of measurement. TE, technical errors; MCID, minimal clinically important difference.

## DISCUSSION

The current study provides several new findings. First, responses to RT or AT stimuli varied noticeably between hypertensive older adults. For example, some hypertensive people did not respond to the RT protocol but responded to the AT protocol and vice versa. Furthermore, both RT and AT were effective in reducing SBP, although only the AT group displayed a double product reduction. In addition, only the AT group displayed glycated hemoglobin and HDL decreases. Finally, only the RT group displayed improved functional performance assessed by the sit-to-stand and TUG tests.

To reduce the possibility of a carry-over effect, the detraining period adopted herein of six weeks was higher than that applied in a previous study also conducted on hypertensive participants (MORAES et al., 2012), which employed four weeks. However, this previous study used a medication wash-out period prior to the RT protocol. Furthermore, previous research indicates a sustained RT effect in hypertensive participants after 14 weeks of detraining, although participants were allowed to maintain any recreational activities, they were currently involved with during the detraining period [22], which might explain the observed sustained effect. Our study indicates that a six-week detraining period is sufficient for hemodynamic variables to return to baseline values for each participant, and participants were requested to avoid any regular physical training for six weeks.

Adverse responses to cardiovascular risk factors have been previously reported in the literature (BOUCHARD et al., 2012; LOENNEKE et al., 2014; NASCIMENTO et al., 2018). In this study, however, no participant displayed SBP responses in the hypertensive direction. These differences may be due to the fact that the two studies (MORAES et al., 2012; NASCIMENTO et al., 2014) did not calculate TE, and as noted previously, methods not considering MCID and TE may inflate response rates (BONAFIGLIA; PREOBRAZENSKI; GURD, 2021). Furthermore, the method employed by Bouchard to classify responsiveness as two times the TE was arbitrarily employed. Thus, these discrepancies regarding the presence or not of adverse responders observed in the literature may be explained by the different methodologies applied in each study.

Our findings, however, are in agreement with the recommendations established by the American Heart Association (WHELTON et al., 2018) and Brazilian Guideline of Arterial Hypertension (BARROSO et al., 2020), of prescribing aerobic and resistance exercises to hypertensive people. Curiously, regarding MCID-based responsiveness, 10

and nine responders displayed SBP MCID in the AT and RT groups, respectively. This is particularly relevant considering how people respond to RT or AT programs based on physical activity health recommendations. Furthermore, some participants displayed an SBP within the TE range of 7.58 mmHg. This corroborates other reported findings that measurement errors should be controlled to determine whether SBP changes reflect actual physiological responses or originate from a type 1 error (DA CUNHA NASCIMENTO et al., 2021).

The reasons for the inter-individual variations in adaptations to AT and RT are still poorly understood. In previous studies with hypertensive people e.g., several genetic variations, polymorphism (MONTREZOL et al., 2019), global levels of DNA methylation (FERRARI et al., 2019) and microRNA expression (NEVES et al., 2014) may explain in part the exercise responsiveness. A previous study found (FERRARI et al., 2019) DNA methylation related to changes in phenotype and vascular function in response to physical exercise in hypertensive patients. The main results were the methylation of specific genes: Endothelin-1 (EDN1), Inducible Nitric Oxide Synthase (NOS2), and Tumour Necrosis Factor Alpha (TNF). These genes are related to endothelial function, vasodilation and reduction of subclinical inflammation, respectively.

A noteworthy finding in our study is the observed double product decrease at rest after AT. A decreased double product plays a significant role in reducing cardiovascular problem (e.g., encephalic vascular injury and acute heart infarction) risks (TERRA et al., 2008) and exhibits a cardioprotective effect (BARBOZA et al., 2016). The observed decrease seems to be mediated by SBP decreases, as no significant heart rate changes were observed.

In our study, the AT group displayed decreased double product and HbA1C values. On the other hand, improved functional performance was only observed in the RT group, assessed by the sit-to-stand and TUG test. These results can be explained by the specificity and characteristics of the applied exercises. It has been hypothesized that increased gait speed and sit-to-stand test results may be linked to improved intramuscular (synchronization, frequency and number of recruited motor units) and intermuscular (more coordinated activation of agonist muscles and less activation of antagonist muscles) coordination (RADAELLI et al., 2013).

To the best of our knowledge, this is the first study to assess the effects of RT and AT responsiveness employing the cross-over model in older hypertensive adults. Our

results demonstrate that RT and AT stimuli responses vary noticeably between older hypertensive adults and that both RT and AT were effective in reducing SBP, although only the AT group exhibited a decreased double product and glycated hemoglobin. Regarding MCID-responsiveness, 10 and nine responders displayed SBP MCID in the AT and RT groups, respectively. This is particularly relevant considering how coaches and healthcare professional prescribe exercise programs for hypertensive patients.

### **Limitations**

Our study presents some limitations. For example, it is important to note that responsiveness may also be explained by nutritional and training statuses, sleep, stress and medication, (MANN; LAMBERTS; LAMBERT, 2014; MOREIRA et al., 2018) Thus, further assessments are required to evaluate the effects of these variables on blood pressure response variability in AT and RT programs. Furthermore, blood pressure responsiveness may also be the result of inappropriate statistical analyses concerning SBP, and training time may be able to predict post-SBP responses (DA CUNHA NASCIMENTO et al., 2021). In addition, in accordance to our applied inclusion criteria, study participants were hypertensive stage 1 or 2 individuals, and thus may not be fully representative of the general hypertensive elderly population (*e.g.*, individuals presenting resistant or stage 3 hypertension) or normotensive subjects. Lastly, our sample was not large enough to analyze potential differences between men and women.

In conclusion, the present investigation provides novel information on individual blood pressure differences in response to RT and AT in hypertensive older adults. Our study indicates that responses to RT and AT stimuli varied noticeably between hypertensive individuals and that both training programs were effective in reducing systolic blood pressure, although only AT led to decreased double product and glycated hemoglobin values. Furthermore, improved functional performance was only observed in the RT group.

## Conflicts of interest

There are no conflicts of interest.

## References

- ABRAHIN, O. Comment on “Prescription of exercise training for hypertensives”. **Hypertension Research**, 2020.
- ABRAHIN, O. et al. Is resistance training alone an antihypertensive therapy? A meta-analysis. **Journal of human hypertension**, v. 35, n. 9, p. 769–775, set. 2021.
- ABRAHIN, O. et al. The human genome requires physical activity: What are we learning from COVID-19? **Motriz: Revista de Educação Física**, v. 28, 2022.
- ADA. Lifestyle Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. **Diabetes care**, v. 42, n. Suppl 1, p. S46–S60, jan. 2019.
- AHTIAINEN, J. P. et al. Inter-individual variation in response to resistance training in cardiometabolic health indicators. **Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports**, v. 30, n. 6, p. 1040–1053, 6 jun. 2020.
- ARAÚJO, M. A. DE et al. O polimorfismo A1166C do receptor tipo 1 da angiotensina II no infarto agudo do miocárdio. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 83, n. 5, p. 404–408, nov. 2004.
- ARTERO, E. G. et al. A prospective study of muscular strength and all-cause mortality in men with hypertension. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 57, n. 18, p. 1831–1837, 2011.
- BARBOZA, C. A. et al. Cardioprotective Properties of Aerobic and Resistance Training Against Myocardial Infarction. **International journal of sports medicine**, v. 37, n. 6, p. 421–430, jun. 2016.
- BARROSO, W. et al. Diretrizes Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial – 2020. **Arq Bras Cardiol**, 2020.
- BLAIR, S. N. Physical inactivity: the biggest public health problem of the 21st century. **British journal of sports medicine**, v. 43, n. 1, p. 1–2, jan. 2009.
- BONAFI GLIA, J. T.; PREOBRAZENSKI, N.; GURD, B. J. A Systematic Review Examining the Approaches Used to Estimate Interindividual Differences in Trainability and Classify Individual Responses to Exercise Training. **Frontiers in physiology**, v. 12, p. 665044, 2021.
- BOOTH, F. W.; ROBERTS, C. K.; LAYE, M. J. Lack of exercise is a major cause of chronic diseases. **Comprehensive Physiology**, v. 2, n. 2, p. 1143–1211, 2012.
- BOUCHARD, C. et al. Genomic scan for maximal oxygen uptake and its response to training in the HERITAGE Family Study. **Journal of applied physiology (Bethesda, Md. : 1985)**, v. 88, n. 2, p. 551–559, fev. 2000.
- BOUCHARD, C. et al. Adverse metabolic response to regular exercise: is it a rare or common occurrence? **PloS one**, v. 7, n. 5, p. e37887, 2012.
- BOUSTANY, C. M. et al. Activation of the systemic and adipose renin-angiotensin



- system in rats with diet-induced obesity and hypertension. **American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology**, v. 287, n. 4, p. R943-9, out. 2004.
- BUENO, C. T. et al. Association of the genetic ancestry with resistant hypertension in the ReHOT (Resistant Hypertension Optimal Treatment) randomized study. **Scientific reports**, v. 10, n. 1, p. 1476, jan. 2020.
- CARSON, A. P. et al. Ethnic differences in hypertension incidence among middle-aged and older adults: the multi-ethnic study of atherosclerosis. **Hypertension (Dallas, Tex. : 1979)**, v. 57, n. 6, p. 1101–1107, jun. 2011.
- CONSITT, L. A.; DUDLEY, C.; SAXENA, G. Impact of Endurance and Resistance Training on Skeletal Muscle Glucose Metabolism in Older Adults. **Nutrients**, v. 11, n. 11, nov. 2019.
- COPAY, A. G. et al. Understanding the minimum clinically important difference: a review of concepts and methods. **The spine journal : official journal of the North American Spine Society**, v. 7, n. 5, p. 541–546, 2007.
- CORNELISSEN, V. A.; SMART, N. A. Exercise training for blood pressure: a systematic review and meta-analysis. **Journal of the American Heart Association**, v. 2, n. 1, p. e004473, fev. 2013.
- CORSO, L. M. L. et al. Is Concurrent Training Efficacious Antihypertensive Therapy? A Meta-analysis. **Medicine and science in sports and exercise**, v. 48, n. 12, p. 2398–2406, dez. 2016.
- COSTA, E. C. et al. Effects of High-Intensity Interval Training Versus Moderate-Intensity Continuous Training On Blood Pressure in Adults with Pre- to Established Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials. **Sports medicine (Auckland, N.Z.)**, v. 48, n. 9, p. 2127–2142, set. 2018.
- CUNHA, R. DE S.; FERREIRA, A. L. Sistema renina-angiotensina-aldosterona e lesão vascular hipertensiva. **Rev Bras Hipertens**, v. 3, n. 3, p. 282–92, 2000.
- DA CUNHA NASCIMENTO, D. et al. Advancements and critical steps for statistical analyses in blood pressure response to resistance training in hypertensive older women: a methodological approach. **Blood pressure monitoring**, v. 26, n. 2, p. 135–145, abr. 2021.
- DE LIMA, S. G.; HATAGIMA, A.; DA SILVA, N. L. C. L. Sistema renina-angiotensina: É possível identificar genes de suscetibilidade à hipertensão? **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 89, n. 6, p. 427–433, 2007.
- DE MOOR, M. H. M. et al. Genome-wide linkage scan for athlete status in 700 British female DZ twin pairs. **Twin research and human genetics : the official journal of the International Society for Twin Studies**, v. 10, n. 6, p. 812–820, dez. 2007.
- DE SOUSA, E. C. et al. Resistance training alone reduces systolic and diastolic blood pressure in prehypertensive and hypertensive individuals: Meta-analysis. **Hypertension Research**, v. 40, n. 11, p. 927–931, 2017.
- EGAN, B.; ZIERATH, J. R. Exercise metabolism and the molecular regulation of skeletal muscle adaptation. **Cell metabolism**, v. 17, n. 2, p. 162–184, fev. 2013.

ELLEGAARD, P. K.; POULSEN, H. E. Tobacco smoking and oxidative stress to DNA: a meta-analysis of studies using chromatographic and immunological methods. **Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation**, v. 76, n. 2, p. 151–158, 2016.

FERRARI, L. et al. Effects of Physical Exercise on Endothelial Function and DNA Methylation. **International journal of environmental research and public health**, v. 16, n. 14, jul. 2019.

FONSECA, F. A. H.; IZAR, M. C. DE O. Polimorfismos em genes relacionados ao sistema renina-angiotensina-aldosterona, associação com a doença arterial coronariana e suas características anatômicas. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 83, n. 5, nov. 2004.

GONSALEZ, S. R. et al. Inappropriate activity of local renin-angiotensin-aldosterone system during high salt intake: impact on the cardio-renal axis. **Brazilian Journal of Nephrology**, v. 40, n. 2, p. 170–178, 18 jun. 2018.

HANSEN, D.; DE STRIJCKER, D.; CALDERS, P. Impact of Endurance Exercise Training in the Fasted State on Muscle Biochemistry and Metabolism in Healthy Subjects: Can These Effects be of Particular Clinical Benefit to Type 2 Diabetes Mellitus and Insulin-Resistant Patients? **Sports medicine (Auckland, N.Z.)**, v. 47, n. 3, p. 415–428, mar. 2017.

HANSFORD, H. J. et al. The effectiveness and safety of isometric resistance training for adults with high blood pressure: a systematic review and meta-analysis. **Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension**, ago. 2021.

HERMIDA, R. C. et al. Circadian rhythm of double (rate-pressure) product in healthy normotensive young subjects. **Chronobiology international**, v. 18, n. 3, p. 475–489, maio 2001.

IVERS, N. M. et al. Diabetes Canada 2018 clinical practice guidelines: Key messages for family physicians caring for patients living with type 2 diabetes. **Canadian family physician Medecin de famille canadien**, v. 65, n. 1, p. 14–24, jan. 2019.

Ji, L. et al. Association of angiotensinogen gene M235T and angiotensin-converting enzyme gene I/D polymorphisms with essential hypertension in Han Chinese population: a meta-analysis. **Journal of hypertension**, v. 28, n. 3, p. 419–428, mar. 2010.

KARSSEMEIJER, E. G. A. et al. Positive effects of combined cognitive and physical exercise training on cognitive function in older adults with mild cognitive impairment or dementia: A meta-analysis. **Ageing research reviews**, v. 40, p. 75–83, nov. 2017.

KASAL, D.; NEVES, M. Inflamação como mecanismo patogênico na hipertensão arterial. **Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto**, v. 10, n. 3, p. 12–19, 2011.

KAZEMINIA, M. et al. The Effect of Exercise on the Older Adult's Blood Pressure Suffering Hypertension: Systematic Review and Meta-Analysis on Clinical Trial Studies. **International journal of hypertension**, v. 2020, p. 2786120, 2020.

KRAUSE, M. et al. The effects of a combined bodyweight-based and elastic bands resistance training, with or without protein supplementation, on muscle mass, signaling

and heat shock response in healthy older people. **Experimental gerontology**, v. 115, p. 104–113, jan. 2019.

LAWES, C. M. M. et al. Blood pressure and stroke: an overview of published reviews. **Stroke**, v. 35, n. 4, p. 1024, abr. 2004.

LEAL, L. C. et al. Low-volume resistance training improves the functional capacity of older individuals with Parkinson's disease. **Geriatrics & gerontology international**, v. 19, n. 7, p. 635–640, jul. 2019.

LEAL, L. G.; LOPES, M. A.; BATISTA, M. L. Physical exercise-induced myokines and muscle-adipose tissue crosstalk: A review of current knowledge and the implications for health and metabolic diseases. **Frontiers in Physiology**, v. 9, n. SEP, p. 1–17, 2018.

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

LIM, S. S. et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. **The Lancet**, v. 380, n. 9859, 2012.

LINDHOLM, M. E. et al. An integrative analysis reveals coordinated reprogramming of the epigenome and the transcriptome in human skeletal muscle after training. **Epigenetics**, v. 9, n. 12, p. 1557–1569, dez. 2014.

LOENNEKE, J. P. et al. Hypertension risk: exercise is medicine\* for most but not all. **Clinical physiology and functional imaging**, v. 34, n. 1, p. 77–81, jan. 2014.

LYRA, R. et al. **Sociedade Brasileira de Diabetes**. [s.l.: s.n.]. v. 5

MALACHIAS MVB, SOUZA WKS, P. F. 7 TH Brazilian Guideline of Arterial Hypertension. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 107, n. 3, 2016.

MANN, T. N.; LAMBERTS, R. P.; LAMBERT, M. I. High responders and low responders: factors associated with individual variation in response to standardized training. **Sports medicine (Auckland, N.Z.)**, v. 44, n. 8, p. 1113–1124, ago. 2014.

MCLEOD, J. C.; STOKES, T.; PHILLIPS, S. M. Resistance Exercise Training as a Primary Countermeasure to Age-Related Chronic Disease. **Frontiers in physiology**, v. 10, p. 645, 2019.

MIYAMOTO-MIKAMI, E. et al. Heritability estimates of endurance-related phenotypes: A systematic review and meta-analysis. **Scandinavian journal of medicine & science in sports**, v. 28, n. 3, p. 834–845, mar. 2018.

MOKER, E. A. et al. The relationship between the blood pressure responses to exercise following training and detraining periods. **PLoS ONE**, v. 9, n. 9, 2014.

MONTREZOL, F. T. et al. ACE Gene Plays a Key Role in Reducing Blood Pressure in The Hypertensive Elderly After Resistance Training. **Journal of strength and conditioning research**, v. 33, n. 4, p. 1119–1129, abr. 2019.

MORAES, M. R. et al. Chronic conventional resistance exercise reduces blood pressure in stage 1 hypertensive men. **Journal of strength and conditioning research**, v. 26, n.

4, p. 1122–9, abr. 2012.

MOREIRA, S. R. et al. Impacto del polimorfismo I/D del gen de la Enzima Conversora de la Angiotensina en la presión sanguínea, variación de la frecuencia cardíaca y óxido nítrico en respuesta a ejercicios aeróbicos en mayores hipertensos. **Revista Andaluza de Medicina del Deporte**, v. 11, n. 2, p. 57–62, 2018.

MUNTNER, P. et al. Trends in blood pressure among children and adolescents. **JAMA**, v. 291, n. 17, p. 2107–2113, maio 2004.

NASCIMENTO, D. DA C. et al. Sustained effect of resistance training on blood pressure and hand grip strength following a detraining period in elderly hypertensive women: a pilot study. **Clinical interventions in aging**, v. 9, p. 219–225, 2014.

NASCIMENTO, D. DA C. et al. Blood pressure response to resistance training in hypertensive and normotensive older women. **Clinical interventions in aging**, v. 13, p. 541–553, 2018.

NEVES, V. J. DAS et al. Exercise training in hypertension: Role of microRNAs. **World journal of cardiology**, v. 6, n. 8, p. 713–727, ago. 2014.

NOUBIAP, J. J. et al. Global prevalence of resistant hypertension: A meta-analysis of data from 3.2 million patients. **Heart**, v. 105, n. 2, p. 98–105, 2019.

OISHI, J. C. et al. **Endothelial Dysfunction and Inflammation Precedes Elevations in Blood Pressure Induced by a High-Fat Diet** *Arquivos Brasileiros de Cardiologia scielo* , , 2018.

PEDERSEN, B. K.; FEBBRAIO, M. A. Muscle as an endocrine organ: focus on muscle-derived interleukin-6. **Physiological reviews**, v. 88, n. 4, p. 1379–1406, out. 2008.

PEDERSEN, B. K.; FEBBRAIO, M. A. Muscles, exercise and obesity: skeletal muscle as a secretory organ. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 8, n. 8, p. 457–465, 2012.

PETERSON, M. D.; GORDON, P. M. Resistance exercise for the aging adult: clinical implications and prescription guidelines. **The American journal of medicine**, v. 124, n. 3, p. 194–8, mar. 2011.

PITSILADIS, Y. P. et al. Athlome Project Consortium: a concerted effort to discover genomic and other “omic” markers of athletic performance. **Physiological genomics**, v. 48, n. 3, p. 183–190, mar. 2016.

RADAELLI, R. et al. Low- and high-volume strength training induces similar neuromuscular improvements in muscle quality in elderly women. **Experimental gerontology**, v. 48, n. 8, p. 710–6, ago. 2013.

RAMALINGAM, L. et al. The renin angiotensin system, oxidative stress and mitochondrial function in obesity and insulin resistance. **Biochimica et biophysica acta. Molecular basis of disease**, v. 1863, n. 5, p. 1106–1114, maio 2017.

RAO, G. Diagnosis, Epidemiology, and Management of Hypertension in Children. **Pediatrics**, v. 138, n. 2, ago. 2016.

RAURAMAA, R. et al. Physical exercise and blood pressure with reference to the angiotensinogen M235T polymorphism. **Physiological genomics**, v. 10, n. 2, p. 71–77, ago. 2002.

- RIKLI, R. E.; JONES, C. J. Development and validation of criterion-referenced clinically relevant fitness standards for maintaining physical independence in later years. **The Gerontologist**, v. 53, n. 2, p. 255–267, abr. 2013.
- SACO-LEDO, G. et al. Exercise Reduces Ambulatory Blood Pressure in Patients With Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. **Journal of the American Heart Association**, v. 9, n. 24, p. e018487, dez. 2020.
- SAMSA, G. et al. Determining clinically important differences in health status measures: a general approach with illustration to the Health Utilities Index Mark II. **PharmacoEconomics**, v. 15, n. 2, p. 141–155, fev. 1999.
- SARZYNSKI, M. A. et al. Advances in Exercise, Fitness, and Performance Genomics in 2015. **Medicine and science in sports and exercise**, v. 48, n. 10, p. 1906–1916, out. 2016.
- SCHAEFER, G. B; THOMPSON, J. N. **Genética médica: uma abordagem integrada**. Porto Alegre: AMGH, 2015.
- SHARMAN, J. E. et al. Exercise and sport science australia position stand update on exercise and hypertension. **Journal of human hypertension**, v. 33, n. 12, p. 837–843, dez. 2019.
- SMITH, M. P. Independent cardioprotective effects of resistance and aerobic exercise training in adults. **European journal of preventive cardiology**, v. 27, n. 19, p. 2226–2228, dez. 2020.
- SUN, K.; KUSMINSKI, C. M.; SCHERER, P. E. Adipose tissue remodeling and obesity. **The Journal of clinical investigation**, v. 121, n. 6, p. 2094–2101, jun. 2011.
- SWINTON, P. A. et al. A Statistical Framework to Interpret Individual Response to Intervention: Paving the Way for Personalized Nutrition and Exercise Prescription. **Frontiers in nutrition**, v. 5, p. 41, 2018.
- TANISAWA, K. et al. Sport and exercise genomics: the FIMS 2019 consensus statement update. **British Journal of Sports Medicine**, v. 54, n. 16, p. 969 LP – 975, 1 ago. 2020.
- TERRA, D. F. et al. Reduction of arterial pressure and double product at rest after resistance exercise training in elderly hypertensive women. **Arquivos brasileiros de cardiologia**, v. 91, n. 5, p. 299–305, nov. 2008.
- TSENG, S.-H. et al. Development and Validation of a Tool to Screen for Cognitive Frailty among Community-Dwelling Elders. **The journal of nutrition, health & aging**, v. 23, n. 9, p. 904–909, 2019.
- UMEMURA, S. et al. The Japanese Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension (JSH 2019). **Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension**, v. 42, n. 9, p. 1235–1481, set. 2019.
- VALENZUELA, P. L. et al. Lifestyle interventions for the prevention and treatment of hypertension. **Nature Reviews Cardiology**, n. Cvd, 2020.
- VASAN, R. S. et al. Residual lifetime risk for developing hypertension in middle-aged women and men: The Framingham Heart Study. **JAMA**, v. 287, n. 8, p. 1003–1010, fev. 2002.

WANG, J.-G. et al. Systolic and diastolic blood pressure lowering as determinants of cardiovascular outcome. **Hypertension (Dallas, Tex. : 1979)**, v. 45, n. 5, p. 907–913, maio 2005.

WHELTON, P. K. et al. 2017

ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Pr. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 71, n. 19, p. e127–e248, 2018.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Hypertension**. Disponível em:  
<<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hypertension>>.

## V - DISCUSSÃO

Esse foi o primeiro estudo que avaliou a variabilidade da resposta da pressão arterial em idosos hipertensos em diferentes alelos do polimorfismo da ECA após um programa de treinamento resistido e aeróbio, seguindo um modelo *cross-over* (cruzado). Ou seja, a proposta foi comparar se um paciente hipertenso responderia clinicamente para o treinamento resistido e/ou aeróbio.

O estudo atual fornece várias novas descobertas: (1) a resposta ao estímulo do treinamento resistido ou aeróbio variou notavelmente entre idosos hipertensos. Por exemplo, alguns hipertensos não responderam ao protocolo de treinamento resistido, mas responderam ao protocolo aeróbio e vice-versa; (2) A existência de diferentes alelos do polimorfismo da ECA (II, ID, DD) não influenciou na resposta da pressão arterial após o treinamento resistido ou aeróbio em idosos hipertensos; (3) Ambos os programas de treinamento foram eficazes na redução da PAS, mas apenas o treinamento aeróbio apresentou redução para o duplo produto; (4) Apenas o treinamento aeróbio reduziu a hemoglobina glicada; (5) Somente o grupo treinamento resistido melhorou o desempenho funcional (teste de sentar e levantar e teste de TUG).

O termo responsividade ao exercício tem sido pesquisado a partir do estudo pioneiro *Health, Risk Factors, Exercise Training and Genetics Family Study* coordenado pelo professor Bouchard *et al.* (2000). Neste estudo, indivíduos “não-responsivos, pouco-responsivos e altamente-responsivos” foram identificados para a variável consumo máximo de oxigênio. E parte destes resultados foram atribuídos a variantes genéticas, tal fenômeno, explicaria em parte, o motivo para alguns praticantes desenvolverem mais algumas variáveis: físicas, cardiometabólica e morfológicas.

Curiosamente, a ciência que estuda os genes e sua interação com os efeitos do treinamento físico, modulando a treinabilidade, levando em conta a variabilidade fenotípica nos ajustes morfofisiológicos é denominada de “*exercise genomics*” ou “*sports genomics*” (TANISAWA *et al.*, 2020). Um aspecto relevante a ser ressaltado é que o exercício altera a maquinaria epigenética independentemente da fase do desenvolvimento, modificando marcadores como: metilação de histonas, metilação de DNA e acetilação de histonas em diferentes tecidos.

Nesse sentido, pode se especular que os pacientes “responsivos ao exercício” tiveram: maior expressão gênica, metilação do DNA, imprinting, mudanças na conformação da cromatina e o silenciamento mediado por RNA. Esses fenômenos epigenéticos poderiam explicar parcialmente a resposta de maior ou menor magnitude ao exercício. Estudo prévio (FERRARI *et al.*, 2019) encontrou metilação do DNA relacionada com alteração do fenótipo e da função vascular em resposta ao exercício físico em hipertensos. Os principais resultados foram a metilação de genes específicos: endotelina-1 (EDN1), óxido nítrico sintase induzível (NOS2) e fator de necrose tumoral alfa (TNF). Estes genes estão relacionados com a função endotelial, vasodilatação e até redução da inflamação subclínica. Por fim, os autores concluíram que existe um possível papel da metilação do DNA para diminuir a pressão arterial sistêmica induzida pelo programa de treinamento físico (FERRARI *et al.*, 2019).

Outra variável genética que possui relação com a responsividade ao exercício físico é o polimorfismo. Por exemplo, um estudo avaliou a influência do polimorfismo do gene da enzima conversora da angiotensina (ECA) sobre os efeitos do treinamento resistido na pressão arterial de idosas hipertensas. Os resultados evidenciaram que somente o grupo I/I (inserção) reduziu cronicamente a PAS e diastólica após 16 semanas de intervenção. Em contrapartida, os grupos D/D (deleção) e D/I não apresentaram reduções significativas da pressão arterial, e estes resultados sugerem que alguns sujeitos podem ser menos responsivos ao efeito hipotensor do treinamento resistido (MONTREZOL *et al.*, 2019). Não obstante, analisar um único polimorfismo, é um fator limitante e que deve ser interpretado com cautela.

Os resultados desta tese indicam que independentemente do alelo (DD vs ID/II) foi evidenciada a redução da PAS em idosos hipertensos após o programa de treinamento. Neste sentido, parece que o exercício tem efeito hipotensor mesmo em indivíduos portadores do alelo DD do polimorfismo da ECA. Além disso, parece sensato que quando um paciente não reduz a pressão arterial após um programa de treinamento, o profissional de educação física poderá manejar as variáveis do programa de treinamento ou modificar o tipo de intervenção (isométrico, aeróbio, dinâmico).

Um resultado importante desta tese foi a redução do duplo produto em repouso (PAS x FC) no grupo treinamento aeróbio. Afinal, o duplo produto é



marcador hemodinâmico associado com eventos coronarianos (TERRA *et al.*, 2008), estresse cardíaco (HERMIDA *et al.*, 2001) e morbimortalidade. Essa resposta do treinamento aeróbio parece ser desencadeada tanto pela redução da PAS, redução da frequência cardíaca em repouso e intensificação parassimpática.

O grupo treinamento resistido não apresentou redução significativa no duplo produto em repouso, porém a força muscular é uma capacidade física importante que reduz a sobrecarga cardíaca em atividades do dia-a-dia (subir escadas, carregar um objeto, sentar e levantar). E somente o grupo treinamento resistido melhorou o desempenho funcional (teste de sentar e levantar e TUG). Além disso, as pesquisas têm enfatizado o efeito cardioprotetor desencadeada pelo treinamento resistido independente do treinamento aeróbio (BARBOZA *et al.*, 2016; MCLEOD; STOKES; PHILLIPS, 2019; SMITH, 2020)

Os principais mecanismo cardioprotetores mediados pelo treinamento resistido: expressão de miocinas (LEAL; LOPES; BATISTA, 2018) (citocinas anti-inflamatórias), expressão de proteínas do choque térmico (KRAUSE *et al.*, 2019), aumento da força e capacidade funcional reduzindo (LEAL *et al.*, 2019) o estresse cardíaco em atividade diárias, aumento da lipólise e oxidação de ácidos graxos. Todos os fatores citados anteriormente contribuem para a redução do risco de eventos cardiovasculares.

Outro resultado importante clinicamente foi a redução da hemoglobina glicada somente no grupo treinamento aeróbio. Durante o processo do envelhecimento, os idosos são mais propensos ao desenvolvimento de doenças metabólicas, como diabetes tipo 2. Estudos prévios (CONSITT; DUDLEY; SAXENA, 2019; HANSEN; DE STRIJCKER; CALDERS, 2017; LYRA *et al.*, 2020) têm evidenciado que a prática do treinamento aeróbio: melhora a sensibilidade insulínica, reduz a hemoglobina glicada e glicemia em jejum em pacientes com diabetes.

Neste sentido, os estudos evidenciam tanto efeitos epigenéticos quanto moleculares mediados pelo exercício sobre o metabolismo da glicose: aumento na expressão gênica do GLUT-4 (HANSEN; DE STRIJCKER; CALDERS, 2017), do índice de translocação do GLUT-4 à superfície celular, e até aumento do conteúdo/atividade da enzima glicogênio sintase (EGAN; ZIERATH, 2013). Estas

proteínas estão envolvidas diretamente na captação de glicose e síntese de glicogênio, respectivamente.

Por fim, diversas diretrizes (ADA, 2019; IVERS et al., 2019; LYRA et al., 2020) e organizações de saúde recomendam a prática regular de atividade aeróbia, e recentemente o treinamento resistido, visando melhorar os aspectos clínicos e funcionais dos pacientes com diabetes.

## 5.1 Perspectivas

Este estudo apresenta algumas limitações: 1) a responsividade também pode ser explicada por estados nutricionais e de treinamento, sono e estresse, medicação (MANN; LAMBERTS; LAMBERT, 2014; MOREIRA et al., 2018), entre outras variáveis. Assim, mais estudos são necessários para avaliar os efeitos destas variáveis na variabilidade da resposta da pressão arterial em programas de treinamento físico; 2) a expressão de genes candidatos (ECA, NOS3, EDN1, NOS2, ICAM1, TLR2, TNF) explicam em parte a fisiopatologia da hipertensão arterial, além disso, a inflamação e a disfunção endotelial são mecanismo que antecedem o desenvolvimento da hipertensão (FERRARI et al., 2019), e futuro estudos envolvendo o exercício e a expressão gênica devem ser realizados.

3) foram incluídos hipertensos estágios 1 e 2, desta forma os resultados do presente estudo não podem ser extrapolados para outros estágios (hipertenso estágio 3 e hipertenso resistente); 4) a genômica do esporte ou genômica do exercício (*exercise genomics*) é uma ciência relativamente nova, e associar a responsividade ao exercício em um único gene pode ocasionar limitações.

## **VI - Conclusão**

Existe uma ampla variabilidade da resposta da pressão arterial desencadeada pelo treinamento aeróbio e resistido em idosos hipertensos, e parte desta responsividade pode ser atribuída aos mecanismos genéticos/epigenéticos. Ainda assim, ambos os protocolos reduziram a pressão arterial sistólica de idosos hipertensos.

A existência de diferentes alelos do polimorfismo da ECA (II, ID, DD) não influenciou na resposta da pressão arterial após o treinamento resistido ou aeróbio em idosos hipertensos. Somente o programa de treinamento aeróbio reduziu o duplo produto e a hemoglobina glicada de idosos hipertensos, por outro lado, apenas o programa de treinamento resistido melhorou a capacidade funcional da população estudada.

## Referências

ABRAHIN, O. Comment on “Prescription of exercise training for hypertensives”. **Hypertension Research**, 2020.

ABRAHIN, O. et al. Is resistance training alone an antihypertensive therapy? A meta-analysis. **Journal of human hypertension**, v. 35, n. 9, p. 769–775, set. 2021.

ABRAHIN, O. et al. The human genome requires physical activity: What are we learning from COVID-19? **Motriz: Revista de Educação Física**, v. 28, 2022.

ADA. Lifestyle Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. **Diabetes care**, v. 42, n. Suppl 1, p. S46–S60, jan. 2019.

AHTIAINEN, J. P. et al. Inter-individual variation in response to resistance training in cardiometabolic health indicators. **Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports**, v. 30, n. 6, p. 1040–1053, 6 jun. 2020.

ARAÚJO, M. A. DE et al. O polimorfismo A1166C do receptor tipo 1 da angiotensina II no infarto agudo do miocárdio. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 83, n. 5, p. 404–408, nov. 2004.

ARTERO, E. G. et al. A prospective study of muscular strength and all-cause mortality in men with hypertension. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 57, n. 18, p. 1831–1837, 2011.

BARBOZA, C. A. et al. Cardioprotective Properties of Aerobic and Resistance Training Against Myocardial Infarction. **International journal of sports medicine**, v. 37, n. 6, p. 421–430, jun. 2016.

BARROSO, W. et al. Diretrizes Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial – 2020. **Arq Bras Cardiol**, 2020.

BLAIR, S. N. Physical inactivity: the biggest public health problem of the 21st century. **British journal of sports medicine**, v. 43, n. 1, p. 1–2, jan. 2009.

BONAFIGLIA, J. T.; PREOBRAZENSKI, N.; GURD, B. J. A Systematic Review Examining the Approaches Used to Estimate Interindividual Differences in Trainability and Classify Individual Responses to Exercise Training. **Frontiers in physiology**, v. 12, p. 665044, 2021.

BOOTH, F. W.; ROBERTS, C. K.; LAYE, M. J. Lack of exercise is a major cause of chronic diseases. **Comprehensive Physiology**, v. 2, n. 2, p. 1143–1211, 2012.

BOUCHARD, C. et al. Genomic scan for maximal oxygen uptake and its response to training in the HERITAGE Family Study. **Journal of applied physiology (Bethesda, Md. : 1985)**, v. 88, n. 2, p. 551–559, fev. 2000.

BOUCHARD, C. et al. Adverse metabolic response to regular exercise: is it a rare or common occurrence? **PloS one**, v. 7, n. 5, p. e37887, 2012.

BOUSTANY, C. M. et al. Activation of the systemic and adipose renin-angiotensin system in rats with diet-induced obesity and hypertension. **American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology**, v. 287, n. 4, p. R943-9, out. 2004.

- BUENO, C. T. et al. Association of the genetic ancestry with resistant hypertension in the ReHOT (Resistant Hypertension Optimal Treatment) randomized study. **Scientific reports**, v. 10, n. 1, p. 1476, jan. 2020.
- CARSON, A. P. et al. Ethnic differences in hypertension incidence among middle-aged and older adults: the multi-ethnic study of atherosclerosis. **Hypertension (Dallas, Tex. : 1979)**, v. 57, n. 6, p. 1101–1107, jun. 2011.
- CONSITT, L. A.; DUDLEY, C.; SAXENA, G. Impact of Endurance and Resistance Training on Skeletal Muscle Glucose Metabolism in Older Adults. **Nutrients**, v. 11, n. 11, nov. 2019.
- COPAY, A. G. et al. Understanding the minimum clinically important difference: a review of concepts and methods. **The spine journal : official journal of the North American Spine Society**, v. 7, n. 5, p. 541–546, 2007.
- CORNELISSEN, V. A.; SMART, N. A. Exercise training for blood pressure: a systematic review and meta-analysis. **Journal of the American Heart Association**, v. 2, n. 1, p. e004473, fev. 2013.
- CORSO, L. M. L. et al. Is Concurrent Training Efficacious Antihypertensive Therapy? A Meta-analysis. **Medicine and science in sports and exercise**, v. 48, n. 12, p. 2398–2406, dez. 2016.
- COSTA, E. C. et al. Effects of High-Intensity Interval Training Versus Moderate-Intensity Continuous Training On Blood Pressure in Adults with Pre- to Established Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials. **Sports medicine (Auckland, N.Z.)**, v. 48, n. 9, p. 2127–2142, set. 2018.
- CUNHA, R. DE S.; FERREIRA, A. L. Sistema renina-angiotensina-aldosterona e lesão vascular hipertensiva. **Rev Bras Hipertens**, v. 3, n. 3, p. 282–92, 2000.
- DA CUNHA NASCIMENTO, D. et al. Advancements and critical steps for statistical analyses in blood pressure response to resistance training in hypertensive older women: a methodological approach. **Blood pressure monitoring**, v. 26, n. 2, p. 135–145, abr. 2021.
- DE LIMA, S. G.; HATAGIMA, A.; DA SILVA, N. L. C. L. Sistema renina-angiotensina: É possível identificar genes de suscetibilidade à hipertensão? **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 89, n. 6, p. 427–433, 2007.
- DE MOOR, M. H. M. et al. Genome-wide linkage scan for athlete status in 700 British female DZ twin pairs. **Twin research and human genetics : the official journal of the International Society for Twin Studies**, v. 10, n. 6, p. 812–820, dez. 2007.
- DE SOUSA, E. C. et al. Resistance training alone reduces systolic and diastolic blood pressure in prehypertensive and hypertensive individuals: Meta-analysis. **Hypertension Research**, v. 40, n. 11, p. 927–931, 2017.
- EGAN, B.; ZIERATH, J. R. Exercise metabolism and the molecular regulation of skeletal muscle adaptation. **Cell metabolism**, v. 17, n. 2, p. 162–184, fev. 2013.
- ELLEGAARD, P. K.; POULSEN, H. E. Tobacco smoking and oxidative stress to

DNA: a meta-analysis of studies using chromatographic and immunological methods. **Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation**, v. 76, n. 2, p. 151–158, 2016.

FERRARI, L. et al. Effects of Physical Exercise on Endothelial Function and DNA Methylation. **International journal of environmental research and public health**, v. 16, n. 14, jul. 2019.

FONSECA, F. A. H.; IZAR, M. C. DE O. Polimorfismos em genes relacionados ao sistema renina-angiotensina-aldosterona, associação com a doença arterial coronariana e suas características anatômicas. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 83, n. 5, nov. 2004.

GONSALEZ, S. R. et al. Inappropriate activity of local renin-angiotensin-aldosterone system during high salt intake: impact on the cardio-renal axis. **Brazilian Journal of Nephrology**, v. 40, n. 2, p. 170–178, 18 jun. 2018.

HANSEN, D.; DE STRIJCKER, D.; CALDERS, P. Impact of Endurance Exercise Training in the Fasted State on Muscle Biochemistry and Metabolism in Healthy Subjects: Can These Effects be of Particular Clinical Benefit to Type 2 Diabetes Mellitus and Insulin-Resistant Patients? **Sports medicine (Auckland, N.Z.)**, v. 47, n. 3, p. 415–428, mar. 2017.

HANSFORD, H. J. et al. The effectiveness and safety of isometric resistance training for adults with high blood pressure: a systematic review and meta-analysis. **Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension**, ago. 2021.

HERMIDA, R. C. et al. Circadian rhythm of double (rate-pressure) product in healthy normotensive young subjects. **Chronobiology international**, v. 18, n. 3, p. 475–489, maio 2001.

IVERS, N. M. et al. Diabetes Canada 2018 clinical practice guidelines: Key messages for family physicians caring for patients living with type 2 diabetes. **Canadian family physician Medecin de famille canadien**, v. 65, n. 1, p. 14–24, jan. 2019.

Ji, L. et al. Association of angiotensinogen gene M235T and angiotensin-converting enzyme gene I/D polymorphisms with essential hypertension in Han Chinese population: a meta-analysis. **Journal of hypertension**, v. 28, n. 3, p. 419–428, mar. 2010.

KARSSEMEIJER, E. G. A. et al. Positive effects of combined cognitive and physical exercise training on cognitive function in older adults with mild cognitive impairment or dementia: A meta-analysis. **Ageing research reviews**, v. 40, p. 75–83, nov. 2017.

KASAL, D.; NEVES, M. Inflamação como mecanismo patogênico na hipertensão arterial. **Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto**, v. 10, n. 3, p. 12–19, 2011.

KAZEMINIA, M. et al. The Effect of Exercise on the Older Adult's Blood Pressure Suffering Hypertension: Systematic Review and Meta-Analysis on Clinical Trial Studies. **International journal of hypertension**, v. 2020, p. 2786120, 2020.

- KRAUSE, M. et al. The effects of a combined bodyweight-based and elastic bands resistance training, with or without protein supplementation, on muscle mass, signaling and heat shock response in healthy older people. **Experimental gerontology**, v. 115, p. 104–113, jan. 2019.
- LAWES, C. M. M. et al. Blood pressure and stroke: an overview of published reviews. **Stroke**, v. 35, n. 4, p. 1024, abr. 2004.
- LEAL, L. C. et al. Low-volume resistance training improves the functional capacity of older individuals with Parkinson's disease. **Geriatrics & gerontology international**, v. 19, n. 7, p. 635–640, jul. 2019.
- LEAL, L. G.; LOPES, M. A.; BATISTA, M. L. Physical exercise-induced myokines and muscle-adipose tissue crosstalk: A review of current knowledge and the implications for health and metabolic diseases. **Frontiers in Physiology**, v. 9, n. SEP, p. 1–17, 2018.
- LEWINGTON, S. et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. **Lancet (London, England)**, v. 360, n. 9349, p. 1903–1913, dez. 2002.
- LIM, S. S. et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. **The Lancet**, v. 380, n. 9859, 2012.
- LINDHOLM, M. E. et al. An integrative analysis reveals coordinated reprogramming of the epigenome and the transcriptome in human skeletal muscle after training. **Epigenetics**, v. 9, n. 12, p. 1557–1569, dez. 2014.
- LOENNEKE, J. P. et al. Hypertension risk: exercise is medicine\* for most but not all. **Clinical physiology and functional imaging**, v. 34, n. 1, p. 77–81, jan. 2014.
- LYRA, R. et al. **Sociedade Brasileira de Diabetes**. [s.l: s.n.]. v. 5
- MALACHIAS MVB, SOUZA WKS, P. F. 7 TH Brazilian Guideline of Arterial Hypertension. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 107, n. 3, 2016.
- MANN, T. N.; LAMBERTS, R. P.; LAMBERT, M. I. High responders and low responders: factors associated with individual variation in response to standardized training. **Sports medicine (Auckland, N.Z.)**, v. 44, n. 8, p. 1113–1124, ago. 2014.
- MCLEOD, J. C.; STOKES, T.; PHILLIPS, S. M. Resistance Exercise Training as a Primary Countermeasure to Age-Related Chronic Disease. **Frontiers in physiology**, v. 10, p. 645, 2019.
- MIYAMOTO-MIKAMI, E. et al. Heritability estimates of endurance-related phenotypes: A systematic review and meta-analysis. **Scandinavian journal of medicine & science in sports**, v. 28, n. 3, p. 834–845, mar. 2018.
- MOKER, E. A. et al. The relationship between the blood pressure responses to exercise following training and detraining periods. **PLoS ONE**, v. 9, n. 9, 2014.

- MONTREZOL, F. T. et al. ACE Gene Plays a Key Role in Reducing Blood Pressure in The Hyperintensive Elderly After Resistance Training. **Journal of strength and conditioning research**, v. 33, n. 4, p. 1119–1129, abr. 2019.
- MORAES, M. R. et al. Chronic conventional resistance exercise reduces blood pressure in stage 1 hypertensive men. **Journal of strength and conditioning research**, v. 26, n. 4, p. 1122–9, abr. 2012.
- MOREIRA, S. R. et al. Impacto del polimorfismo I/D del gen de la Enzima Conversora de la Angiotensina en la presión sanguínea, variación de la frecuencia cardíaca y óxido nítrico en respuesta a ejercicios aeróbicos en mayores hipertensos. **Revista Andaluza de Medicina del Deporte**, v. 11, n. 2, p. 57–62, 2018.
- MUNTNER, P. et al. Trends in blood pressure among children and adolescents. **JAMA**, v. 291, n. 17, p. 2107–2113, maio 2004.
- NASCIMENTO, D. DA C. et al. Sustained effect of resistance training on blood pressure and hand grip strength following a detraining period in elderly hypertensive women: a pilot study. **Clinical interventions in aging**, v. 9, p. 219–225, 2014.
- NASCIMENTO, D. DA C. et al. Blood pressure response to resistance training in hypertensive and normotensive older women. **Clinical interventions in aging**, v. 13, p. 541–553, 2018.
- NEVES, V. J. DAS et al. Exercise training in hypertension: Role of microRNAs. **World journal of cardiology**, v. 6, n. 8, p. 713–727, ago. 2014.
- NOUBIAP, J. J. et al. Global prevalence of resistant hypertension: A meta-analysis of data from 3.2 million patients. **Heart**, v. 105, n. 2, p. 98–105, 2019.
- OISHI, J. C. et al. **Endothelial Dysfunction and Inflammation Precedes Elevations in Blood Pressure Induced by a High-Fat Diet Arquivos Brasileiros de Cardiologia scielo** , , 2018.
- PEDERSEN, B. K.; FEBBRAIO, M. A. Muscle as an endocrine organ: focus on muscle-derived interleukin-6. **Physiological reviews**, v. 88, n. 4, p. 1379–1406, out. 2008.
- PEDERSEN, B. K.; FEBBRAIO, M. A. Muscles, exercise and obesity: skeletal muscle as a secretory organ. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 8, n. 8, p. 457–465, 2012.
- PETERSON, M. D.; GORDON, P. M. Resistance exercise for the aging adult: clinical implications and prescription guidelines. **The American journal of medicine**, v. 124, n. 3, p. 194–8, mar. 2011.
- PITSILADIS, Y. P. et al. Athlome Project Consortium: a concerted effort to discover genomic and other “omic” markers of athletic performance. **Physiological genomics**, v. 48, n. 3, p. 183–190, mar. 2016.
- RADAELLI, R. et al. Low- and high-volume strength training induces similar neuromuscular improvements in muscle quality in elderly women. **Experimental gerontology**, v. 48, n. 8, p. 710–6, ago. 2013.



- RAMALINGAM, L. et al. The renin angiotensin system, oxidative stress and mitochondrial function in obesity and insulin resistance. **Biochimica et biophysica acta. Molecular basis of disease**, v. 1863, n. 5, p. 1106–1114, maio 2017.
- RAO, G. Diagnosis, Epidemiology, and Management of Hypertension in Children. **Pediatrics**, v. 138, n. 2, ago. 2016.
- RAURAMAA, R. et al. Physical exercise and blood pressure with reference to the angiotensinogen M235T polymorphism. **Physiological genomics**, v. 10, n. 2, p. 71–77, ago. 2002.
- RIKLI, R. E.; JONES, C. J. Development and validation of criterion-referenced clinically relevant fitness standards for maintaining physical independence in later years. **The Gerontologist**, v. 53, n. 2, p. 255–267, abr. 2013.
- SACO-LEDO, G. et al. Exercise Reduces Ambulatory Blood Pressure in Patients With Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. **Journal of the American Heart Association**, v. 9, n. 24, p. e018487, dez. 2020.
- SAMSA, G. et al. Determining clinically important differences in health status measures: a general approach with illustration to the Health Utilities Index Mark II. **PharmacoEconomics**, v. 15, n. 2, p. 141–155, fev. 1999.
- SARZYNSKI, M. A. et al. Advances in Exercise, Fitness, and Performance Genomics in 2015. **Medicine and science in sports and exercise**, v. 48, n. 10, p. 1906–1916, out. 2016.
- SCHAEFER, G. B; THOMPSON, J. N. **Genética médica: uma abordagem integrada**. Porto Alegre: AMGH, 2015.
- SHARMAN, J. E. et al. Exercise and sport science australia position stand update on exercise and hypertension. **Journal of human hypertension**, v. 33, n. 12, p. 837–843, dez. 2019.
- SMITH, M. P. Independent cardioprotective effects of resistance and aerobic exercise training in adults. **European journal of preventive cardiology**, v. 27, n. 19, p. 2226–2228, dez. 2020.
- SUN, K.; KUSMINSKI, C. M.; SCHERER, P. E. Adipose tissue remodeling and obesity. **The Journal of clinical investigation**, v. 121, n. 6, p. 2094–2101, jun. 2011.
- SWINTON, P. A. et al. A Statistical Framework to Interpret Individual Response to Intervention: Paving the Way for Personalized Nutrition and Exercise Prescription. **Frontiers in nutrition**, v. 5, p. 41, 2018.
- TANISAWA, K. et al. Sport and exercise genomics: the FIMS 2019 consensus statement update. **British Journal of Sports Medicine**, v. 54, n. 16, p. 969 LP – 975, 1 ago. 2020.
- TERRA, D. F. et al. Reduction of arterial pressure and double product at rest after resistance exercise training in elderly hypertensive women. **Arquivos brasileiros de cardiologia**, v. 91, n. 5, p. 299–305, nov. 2008.

TSENG, S.-H. et al. Development and Validation of a Tool to Screen for Cognitive Frailty among Community-Dwelling Elders. **The journal of nutrition, health & aging**, v. 23, n. 9, p. 904–909, 2019.

UMEMURA, S. et al. The Japanese Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension (JSH 2019). **Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension**, v. 42, n. 9, p. 1235–1481, set. 2019.

VALENZUELA, P. L. et al. Lifestyle interventions for the prevention and treatment of hypertension. **Nature Reviews Cardiology**, n. Cvd, 2020.

VASAN, R. S. et al. Residual lifetime risk for developing hypertension in middle-aged women and men: The Framingham Heart Study. **JAMA**, v. 287, n. 8, p. 1003–1010, fev. 2002.

WANG, J.-G. et al. Systolic and diastolic blood pressure lowering as determinants of cardiovascular outcome. **Hypertension (Dallas, Tex. : 1979)**, v. 45, n. 5, p. 907–913, maio 2005.

WHELTON, P. K. et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Pr. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 71, n. 19, p. e127–e248, 2018.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Hypertension**. Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hypertension>>.

## **Anexos**

### **Artigos publicados**

- 1) Elite athletes have longer telomeres than sedentary subjects: A meta-analysis  
Revista: Experimental Gerontology  
Fator de impacto: 4.03  
Qualis: B1
  
- 2) Comment on “Prescription of exercise training for hypertensives”  
Revista: Hypertension Research  
Fator de impacto: 3.87  
Qualis: B1
  
- 3) Is resistance training alone an antihypertensive therapy? A meta-analysis  
Revista: Journal of Human Hypertension  
Fator de impacto: 3.01  
Qualis: B1
  
- 4) The human genome requires physical activity: What are we learning from COVID-19?  
Revista: Motriz  
Fator de impacto: 0.08  
Qualis: B5
  
- 5) Inter-individual variations in response to aerobic and resistance training in hypertensive older adults.  
Revista: Journal of Hypertension  
Fator de impacto: 4.8  
Qualis: A1