

LAÍS GALVANI DE BARROS CRUZ

**EFEITOS DO TREINAMENTO FÍSICO EM PISCINA AQUECIDA EM PACIENTES
COM HIPERTENSÃO ARTERIAL RESISTENTE**

Tese apresentada para a Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo
para obtenção do título de Doutora em
Ciências
Programa de Cardiologia
Orientador: Prof. Dr. Guilherme Veiga
Guimarães

**São Paulo
2017**

UNIDADE DE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

LAÍS GALVANI DE BARROS CRUZ

**EFEITOS DO TREINAMENTO FÍSICO EM PISCINA AQUECIDA EM PACIENTES
COM HIPERTENSÃO ARTERIAL RESISTENTE**

**São Paulo
2017**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Cruz, Laís Galvani de Barros

Efeitos do treinamento físico em piscina aquecida em pacientes com hipertensão arterial resistente / Laís Galvani de Barros Cruz. -- São Paulo, 2017.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Cardiologia.

Orientador: Guilherme Veiga Guimarães.

Descritores: 1.Pressão arterial 2.Hipertensão 3.Monitorização

AGRADECIMENTOS

Agradeço acima de tudo à minha família, pelo apoio incondicional e imensurável. Agradeço ao meu pai Manoel, por me fazer curiosa com perguntas sem respostas e respostas indagáveis, por me explicar como funciona a vida e me fazer questioná-la; agradeço à minha mãe Roseli, por me mover e me orientar, por me propulsionar e me proporcionar a discussão de todas as ideias, questões, dúvidas e hipóteses possíveis e imagináveis; agradeço à minha irmã Lívia, pela divisão, visão, ajuda e inspiração.

Agradeço aos pacientes, pela confiança, pelo comprometimento e pela disposição, e meu especial muito obrigada pelas suas presenças, pelos presentes, pelos sorrisos, e pelos mais sinceros agradecimentos, os resultados mais valiosos desse estudo não podem ser tabelados, mas comprovaram que a reabilitação vai muito além da pressão.

Agradeço à todos os envolvidos nessa pesquisa, que ajudaram direta ou indiretamente, todos foram fundamentais para que eu pudesse realizá-la.

Agradeço também à ciência, que me fez desenvolver nesses anos novos olhares, novas ideias e muito aprendizado, é ainda ela que me proporciona novas hipóteses e me faz acreditar que a melhor pesquisa é aquela sem fim, que dentre todos os objetivos, o mais importante, é a busca não de resultados, mas de novas perguntas.

À busca, à busca de cura, à cura, à arte de curar, ao corpo que cura, e que se deixa curar, ao movimento de buscar a cura dentro, ao prazer de se movimentar, aos mistérios do corpo, ao mistério das dúvidas, à dúvida de mudar, à alegria de poder mudar as respostas, para sempre ter que continuar a buscar.

RESUMO

CRUZ, L.G.B. Efeitos do treinamento físico em piscina aquecida em pacientes com hipertensão arterial resistente [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2017.

INTRODUÇÃO: O treinamento físico é uma intervenção eficaz para reduzir a pressão arterial (PA) na hipertensão, mas ainda há pouca evidência na literatura sobre os efeitos do treinamento físico em piscina aquecida. Este estudo examina os efeitos do treinamento em piscina aquecida sobre a PA, bem como sobre as respostas neuro-humorais e endoteliais em pacientes hipertensos resistentes.

MÉTODOS: Trata-se de um estudo paralelo, randomizado e controlado. Foram investigados 44 pacientes sedentários com hipertensão resistente, randomizados e alocados em dois grupos; 28 pacientes foram submetidos à um protocolo de treinamento, que consistiu de exercícios calistênicos e caminhada dentro de uma piscina aquecida (32°C), realizados por uma hora, três vezes por semana durante doze semanas; e 16 pacientes foram alocados no grupo controle, esses foram orientados a manter suas atividades habituais. As medições feitas antes e após doze semanas do protocolo incluíram: PA de consultório, monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA), níveis plasmáticos de óxido nítrico, endotelina-1, aldosterona, renina, noradrenalina, adrenalina e dopamina, assim como VO₂ pico e função endotelial (hiperemia reativa).

RESULTADOS: Após doze semanas, os pacientes do grupo treinamento apresentaram diminuição significativa na PA de consultório (Sistólica de 164,2 ± 3,3 para 128,9 ± 1,9 mmHg e Diastólica de 89,3 ± 1,7 para 78,0 ± 1,6 mmHg (P <0,01) e na MAPA de 24 horas (Sistólica de 144,8 ± 3,8 para 126,4 ± 2,3 mmHg, Diastólica de 83,8 ± 2,1 para 74,8 ± 1,6 mmHg (P <0,01), Vigília (Sistólica de 149,0 ± 4,0 para 129,0 ± 2,4 mmHg, Diastólica de 86,9 ± 2,2 para 75,6 ± 1,7 mmHg (P <0,01); Sono (Sistólica de 136,1 ± 3,6 mmHg para 115,9 ± 1,8 mmHg, Diastólica de 75,9 ± 2,0 para 70,1 ± 1,6 mmHg (P <0,01). Concomitantemente, o óxido nítrico aumentou significativamente (de 25±2,8 para 75±2,4 µmol/L (P <0,01), enquanto a endotelina-1 (de 41 ± 5 para 26 ± 3 pg / mL), a renina (de 35 ± 4 para 3,4 ± 1 ng / mL / h), a noradrenalina (de 720 ± 54 para 306 ± 35pg / mL), a adrenalina (353,1 ± 4,1 para 169± 2,2 ng/mL) e dopamina (de 145,1 ± 2,2 para 36,3 ± 3,1 ng/mL) diminuíram significativamente (P <0,01). A aldosterona plasmática também tendeu a diminuir, embora não significativamente (de 101 ± 9 para 76 ± 4 pg / mL, P = NS). O VO₂ pico aumentou, significativamente, após o treinamento (P <0,01), enquanto a função endotelial permaneceu inalterada, e não foram encontradas alterações significativas no grupo controle.

CONCLUSÕES: O treinamento em piscina aquecida reduziu os níveis de PA tanto ambulatorial quanto durante a MAPA de 24 horas em pacientes hipertensos resistentes e esta resposta da PA foi acompanhada por uma redução significativa da acentuada ativação neuro-humoral, que caracteriza essa condição clínica. Estes efeitos sugerem que o treinamento em piscina aquecida pode ser uma potencial nova abordagem terapêutica para estes pacientes.

Descritores: pressão arterial; hipertensão; monitorização ambulatorial da pressão arterial; exercício; terapia por exercício; técnicas de exercício e de movimento; hidroterapia.

ABSTRACT

CRUZ, LGB. Effects of physical training in a heated pool in patients with resistant hypertension [Thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2017.

BACKGROUND: Regular exercise is an effective intervention to decrease blood pressure (BP) in hypertension, but no data is available concerning the effects of Heated water-based Exercise (HEx). This study examines the effects of HEEx on BP as well as on the neurohumoral and endothelial responses in resistant hypertensive patients. **METHODS:** This is a parallel, randomized controlled trial. We investigated 44 sedentary patients with resistant hypertension, they were randomized and allocated into 2 groups; 28 patients to a HEEx training protocol, which was consisted of callisthenic exercises and walking inside a heated pool (32°C), performed for 1 hour, three times a week for 12 weeks; and 16 patients who were allocated on the control group were asked to maintain their habitual activities. The measurements made before and after 12 weeks of the protocol included clinic BP, ambulatory blood pressure monitoring (ABPM), plasma levels of nitric oxide, endothelin-1, aldosterone, renin, norepinephrine, epinephrine and dopamine, as well as peak VO₂, and endothelial function (reactive hyperemia). **RESULTS:** After 12 weeks of HEEx, patients showed a significant decrease in clinic BP (SBP from 164.2 ± 3.3 to 128.9 ± 1.9 mmHg; and DBP from 89.3 ± 1.7 to 78.0 ± 1.6 mmHg (P<0.01); and on 24-h ABPM (24-h (SBP from 144.8 ± 3.8 to 126.4 ± 2.3 mmHg, DBP from 83.8 ± 2.1 to 74.8 ± 1.6 mmHg (P<0.01); Daytime (SBP from 149.0 ± 4.0 to 129.0 ± 2.4 mmHg, DBP from 86.9 ± 2.2 to 75.6 ± 1.7 mmHg (P<0.01); Nighttime (SBP from 136.1 ± 3.6 mmHg to 115.9 ± 1.8 mmHg, DBP from 75.9 ± 2.0 to 70.1 ± 1.6 mmHg (P<0.01). Concomitantly, nitric oxide increased significantly (from 25 ± 2.8 to 75 ± 2.4 µmol/L, P<0.01), while endothelin-1 (from 41 ± 5 to 26 ± 3 pg/mL), renin (from 35 ± 4 to 3.4 ± 1 ng/mL/h), norepinephrine (from 720 ± 54 to 306 ± 35 pg/mL), epinephrine (from 353.1 ± 4.1 to 169 ± 2.2 ng/mL) and dopamine (from 145.1 ± 2.2 to 36.3 ± 3.1 ng/mL) decreased significantly (P<0.01). Plasma aldosterone also tended to decrease, although not significantly (from 101 ± 9 to 76 ± 4 pg/mL, P=NS). Peak VO₂ increased significantly after HEEx (P<0.01), while endothelial function was unchanged. No significant change was detected in the control group. **CONCLUSIONS:** HEEx reduced office BPs and 24-hour ABPM levels in resistant hypertensive patients and this BP response was accompanied by a significant reduction in the marked neurohumoral activation characterized in this clinical condition. These effects suggest that HEEx may be a potential new therapeutic approach in these patients.

Descriptors: arterial pressure; hypertension; blood pressure monitoring, ambulatory; exercise; exercise therapy; exercise movement techniques; hydrotherapy

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Esquema do Desenho do Estudo	18
Figura 2 - Pressão Arterial de consultório	27
Figura 3 – Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial - MAPA.....	28
Figura 4 - Exames Neuro-humorais	31

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características Basais	25
Tabela 2 - Número de medições válidas durante a MAPA	25
Tabela 3 - Parâmetros do teste cardiopulmonar	29
Tabela 4 - Parâmetros do exame de função endotelial Endo-PAT	30

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	10
2	OBJETIVOS	15
2.1	PRIMÁRIO	15
2.2	SECUNDÁRIO	15
3	MATERIAIS E MÉTODOS.....	16
3.1	POPULAÇÃO	16
3.2	CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO.....	16
3.3	DESENHO DO ESTUDO.....	17
3.4	TESTE ERGOESPIROMÉTRICO	18
3.5	PRESSÃO ARTERIAL DE CONSULTÓRIO	19
3.6	MONITORIZAÇÃO AMBULATORIAL DA PRESSÃO ARTERIAL (MAPA)	20
3.7	FUNÇÃO ENDOTELIAL	20
3.8	AMOSTRAS SANGUÍNEAS	21
3.9	PROGRAMA DE EXERCÍCIOS.....	22
3.10	ANÁLISE ESTATÍSTICA	22
4	RESULTADOS	24
5	DISCUSSÃO.....	35
6	LIMITAÇÕES DO ESTUDO	38
7	CONCLUSÕES.....	39
	ANEXO 1 - ILUSTRAÇÃO PRESSÃO HIDROSTÁTICA	40
	PRODUÇÃO CIENTÍFICA	41
	BIBLIOGRAFIA	43

1 INTRODUÇÃO

A Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) é uma condição clínica, multifatorial, caracterizada por níveis elevados e sustentados de pressão arterial (PA). É frequentemente associada à alterações funcionais, estruturais e metabólicas, com consequente aumento de risco de eventos cardiovasculares fatais ou não. A HAS tem alta prevalência e baixa taxa de controle, sendo considerada um dos principais fatores de risco para mortalidade em doenças cardiovasculares, chegando a ser responsável por 40% das mortes por acidente vascular encefálico e 25% por doenças coronarianas (1, 2).

A prevalência dessa doença na população brasileira é estimada em torno de 33% (3). Apesar da alta incidência, cerca de 50% dos pacientes diagnosticados com HAS em tratamento terapêutico otimizado, não atingem as metas pressóricas ideais (< 140/90 mmHg) (3, 4).

Pacientes que fazem uso de pelo menos três classes de fármacos anti-hipertensivos em doses otimizadas, incluindo um diurético e, mesmo assim, não atingem as metas pressóricas desejadas são diagnosticados com Hipertensão Arterial Resistente (HAR) (5).

Apesar de ser comumente confundida, a HAR não é sinônimo de hipertensão não controlada, pacientes hipertensos que não aderem, ou que não fazem uso de medicamentos em doses adequadas, podem apresentar valores de pressão arterial elevados, mas não são classificados como HAR (6, 7).

A prevalência da HAR ainda não foi bem definida, alguns estudos descrevem que a prevalência na população geral de hipertensos pode variar entre 5 a 20%(8), e em pacientes hipertensos em acompanhamento com nefrologistas, essa prevalência chega a 50% (9). Nos últimos dez anos tem se observado o aumento exponencial da incidência da HAR, o que tem chamado a atenção da comunidade médica, por conta disso, novos estudos têm sido feitos envolvendo essa população, a fim de desenvolver novas opções terapêuticas para esses indivíduos (10-12). Diagnósticos incorretos dificultam a descrição da real prevalência da HAR na população hipertensa. Muitas vezes, pacientes recebem o diagnóstico de HAR, porém eles apresentam a denominada “pseudo resistência”, que é a aparente falta de controle pressórico causada por aferição inadequada da PA, doses e

associações inapropriadas de medicações anti-hipertensivas, não adesão à terapia prescrita ou efeito do avental branco (6).

Vários fatores predisõem à resistência ao tratamento anti-hipertensivo, algumas são primárias e relacionadas ao estilo de vida como: sedentarismo, tabagismo, obesidade, consumo de álcool e excessivo consumo de sal, outras estão relacionadas com mudanças no perfil da população como maior expectativa de vida (13). Além disso, existem outros fatores contribuintes, como o uso de anti-inflamatórios não hormonais (AINH) e anticoncepcionais orais (14). A HAR também pode ter causas secundárias como: hiperaldosteronismo, doença renal crônica, estenose da artéria renal, apneia obstrutiva do sono, feocromocitoma, acromegalia, doenças tireoidianas, coarctação da aorta, tumores intracranianos e síndrome de Cushing (15).

O diagnóstico de HAR é ainda difícil de ser estabelecido e, por conta disso estes pacientes ficam expostos a níveis altos de PA por tempo prolongado, estudos recentes mostram que quando comparados aos pacientes hipertensos não resistentes, os pacientes com HAR apresentam índices maiores de comorbidades cardiovasculares e risco aumentado de morte (16), por apresentarem não apenas valores pressóricos mais elevados, mas também a exacerbação das alterações encontradas nos pacientes com hipertensão arterial primária (16), como a hiperatividade nervosa simpática. Os pacientes hipertensos resistentes apresentam uma produção ainda mais acentuada de catecolaminas, além de apresentarem uma maior reatividade vascular aos agonistas adrenérgicos (17). Além desse estímulo nervoso simpático aumentado, pacientes com HAR também têm disfunção endotelial mais acentuada do que pacientes com HAS, que ocorre por uma maior secreção de fatores constritores derivados do endotélio (EDCF) como as endotelinas, e uma menor resposta aos fatores de relaxamento derivados do endotélio (EDRF) como o óxido nítrico (NO). O efeito da pressão alta no leito vascular, além de provocar alterações endoteliais também leva a remodelação e hipertrofia dos vasos o que vai contribuir, ainda mais, para o aumento da resistência periférica (18-20).

O aumento da resistência vascular leva ao aumento da tensão sobre o ventrículo esquerdo, que se manifesta como rigidez e hipertrofia do ventrículo esquerdo, que leva à redução na capacidade vasodilatadora coronariana. A combinação do aumento da demanda e diminuição da oferta sanguínea eleva a probabilidade de isquemia do miocárdio, dessa forma existe uma maior incidência de

infarto agudo do miocárdio (IAM), arritmias, e de insuficiência cardíaca em pacientes com HAR (21, 22).

A indicação do treinamento físico para indivíduos hipertensos é muito disseminada na literatura (23-26). A prática regular de exercícios físicos pode reduzir a PA, por diminuir a atividade nervosa simpática, diminuindo assim a secreção de catecolaminas, levando a redução da resistência vascular periférica. O aumento de fluxo sanguíneo durante o exercício físico faz com que haja um aumento do estresse na parede vascular, conhecido como “shear stress”, que é o responsável pelo aumento da vasodilatação derivada do endotélio, da produção de NO e pela diminuição do estresse oxidativo, tais adaptações levam a uma hipotensão pós-exercício, que pode perdurar por até 24 horas(27-30). Além dos efeitos agudos, o treinamento em longo prazo promove, ainda, a melhora na sensibilidade barorreflexa arterial, que está diretamente associada com a redução dos níveis pressóricos. A melhora da sensibilidade barorreflexa ocorre pela diminuição dos níveis centrais de angiotensina II. Adicionalmente, no sistema nervoso central, o treinamento físico promove a diminuição do número de sinapses excitatórias que, juntamente com a diminuição dos níveis centrais de angiotensina II, leva a diminuição da atividade nervosa simpática. Além disso, a melhora no controle quimiorreflexo, mediada pelo aumento da disponibilidade do NO, após o treinamento físico, também contribui para a diminuição da atividade nervosa simpática (31).

Por conta de todos esses benefícios, o exercício físico tornou-se uma ferramenta fundamental para a prevenção, tratamento e controle da HAS, além de diminuir o risco de eventos e mortalidade cardiovascular (1, 2). Pesquisas do nosso grupo (32-36) e de outros pesquisadores (37) demonstram que o exercício físico reduz a pressão arterial de maneira aguda e crônica, com maiores reduções sendo observadas em indivíduos hipertensos, e quanto mais grave é a hipertensão, maiores são os efeitos benéficos do exercício.

Com isso, as diretrizes de HAS recomendam no mínimo 150 min de exercício aeróbio de moderada intensidade divididos, em pelo menos 3 a 5 dias por semana, suplementados com 2 a 3 dias semanais de exercício resistido, para o controle da PA (38).

Alguns estudos recentes têm avaliado as repostas cardiovasculares e renais do exercício físico em piscina aquecida. Esses estudos revelam que a imersão até o

processo xifoide, em água com a temperatura em torno dos 32°C é capaz de gerar benefícios hemodinâmicas importantes (39-42).

Um indivíduo imerso em água recebe uma pressão denominada hidrostática, que, ao nível da superfície é de 20mmHg, e a cada 30cm de profundidade essa pressão aumenta mais 20mmHg, ou seja, um indivíduo imerso, com o nível da água na altura do processo xifoide, a pressão hidrostática exercida na parede torácica é de 20mmHg, se levar em conta que os pés estão a uma distância de 1,2m do processo xifoide, então a pressão hidrostática exercida na altura dos tornozelos será de aproximadamente 100mmHg (Anexo 1.).

Essa diferença de pressão entre os membros inferiores e o tórax leva à translocação de sangue dos vasos periféricos para a vasculatura torácica, aumentando a pré carga e a pressão venosa central que, por sua vez, levam a uma distensão atrial por conta da hipervolemia, fazendo com que aumente o débito cardíaco (DC), a fração de ejeção (FE) e o volume sistólico (VS). Conseqüentemente a essas alterações hemodinâmicas causadas pela imersão, a frequência cardíaca (FC) reduz em média de 5 a 10 batimentos, entretanto não se observa aumento de PA, pelo fato da pressão hidrostática, em água aquecida, causar também a redução do tônus vascular, da resistência periférica, e da capacitância vascular (43-51). Além das repercussões cardiovasculares, a imersão aumenta o fluxo renal e a pressão intrarrenal, que leva à diminuição da resistência e dilatação da vasculatura renal, provocando o aumento da diurese e natriurese (52-57).

Estudos mostram que a hipervolemia causada pela translocação de sangue tem repercussões neuro-humorais importantes, tais como: aumento do peptídeo natriurético atrial (ANP), de monofosfato de guanosina cíclica (GMPc), nitrito (NO₂) e nitrato (NO₃) e a inibição da vasopressina ou hormônio antidiurético (ADH) (58-60). Além disso, a imersão em água aquecida também promove a inibição da atividade simpática, supressão do SRAA e a conseqüente supressão da atividade plasmática de renina (APR) e liberação de aldosterona (AP) (61-62). Entretanto, todas essas adaptações fisiológicas geradas, pela imersão em água aquecida, retornam aos valores basais após dez minutos em solo, além disso, ainda não se sabe se, submeter-se apenas à imersão em água aquecida com frequência promova adaptações fisiológicas em longo prazo. (54)

Alguns estudos sobre treinamento físico, em piscina aquecida, em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva (ICC) mostram que esses indivíduos

apresentam uma diminuição da frequência cardíaca (FC), aumento do DC, melhora da função ventricular, e aumento do “shear stress”, logo que submersos até a altura do processo xifoide (28, 31). E, mesmo em longo prazo, estudos apontam que, pacientes com ICC submetidos ao treinamento em piscina apresentam um maior aumento do consumo de oxigênio (VO_2), e melhora da função endotelial, quando comparado com o treinamento em solo (50, 51, 60, 63).

A hidroterapia, atualmente, é difundida como prática de exercício físico favorável por ser realizada em um meio agradável, em que o baixo impacto articular favorece a prática e possibilita o treinamento àqueles que não poderiam realizar um programa de treinamento em solo, dessa forma, o meio aquático se apresenta como uma alternativa atraente (38, 41,42, 63). Atualmente, se têm pesquisado métodos alternativos de treinamento físico, a fim de aumentar a adesão dos pacientes, visto que um dos grandes desafios da reabilitação é a prática em longo prazo. Dessa forma, a hidroterapia além de ser convidativa, apresenta vantagens que parecem estar relacionadas com a soma dos efeitos benéficos do treinamento físico em solo, aos benefícios promovidos pela imersão em água aquecida (38,41). Esses resultados sugerem que a hidroterapia possa ser um potencial tratamento adicional para a HAR, embora haja poucos estudos disponíveis.

Tendo em vista as potenciais vantagens da hidroterapia em relação ao treinamento físico convencional, o presente estudo pretendeu avaliar o efeito do treinamento físico em piscina aquecida sobre a pressão arterial em pacientes portadores de HAR.

2 OBJETIVOS

2.1 PRIMÁRIO

Avaliar os efeitos de um programa do treinamento físico em piscina aquecida no comportamento da pressão arterial durante a monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) de pacientes com HAR, antes e depois de doze semanas de treinamento.

2.2 SECUNDÁRIO

Avaliar os efeitos do treinamento físico em piscina aquecida na capacidade física, função endotelial e na concentração plasmática de catecolaminas, endotelina-1, óxido nítrico, aldosterona e atividade plasmática de renina, em pacientes com o diagnóstico de HAR.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 POPULAÇÃO

O tamanho da amostra foi calculado utilizando o programa OpenEpi Version 2, tendo por base os resultados do projeto piloto, em que foi observada redução de 5% no valor da PA média no exame de MAPA, após o treinamento físico, estimando-se uma perda de seguimento de 5%, para o cálculo da amostra adotou-se o nível de confiança de 95% ($\alpha=0,05$ e $Z_{\alpha/2}=1,96$), e poder de 80%, assim, chegou-se a uma amostra de 42 pacientes. Foram selecionados (entre agosto de 2011 a agosto de 2013) a partir do ambulatório de hipertensão do Hospital Universitário (HU) da Universidade de São Paulo, pacientes que preenchessem os seguintes critérios de inclusão:

- Idade entre 40 a 65 anos
- Sedentarismo
- Ambos os sexos
- Diagnóstico de HAR há pelo menos cinco anos
- Uso regular de pelo menos três classes de fármacos anti-hipertensivos incluindo um diurético em doses otimizadas por pelo menos seis meses
- PA de consultório \geq 140/90 mmHg.

Todos os pacientes que preencheram os critérios, passaram por uma avaliação inicial, onde foram convidados a participar do estudo e foram informados sobre os objetivos da pesquisa, exames aos quais seriam submetidos e tipo de atividade que iriam praticar, aqueles que concordaram, assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

3.2 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- HAR secundária a outras patologias:
 - o Hiperaldosteronismo
 - o Doença renal crônica (creatinina maior que 2,0mg/dl)
 - o Estenose da artéria renal
 - o Apneia obstrutiva do sono
 - o Feocromocitoma

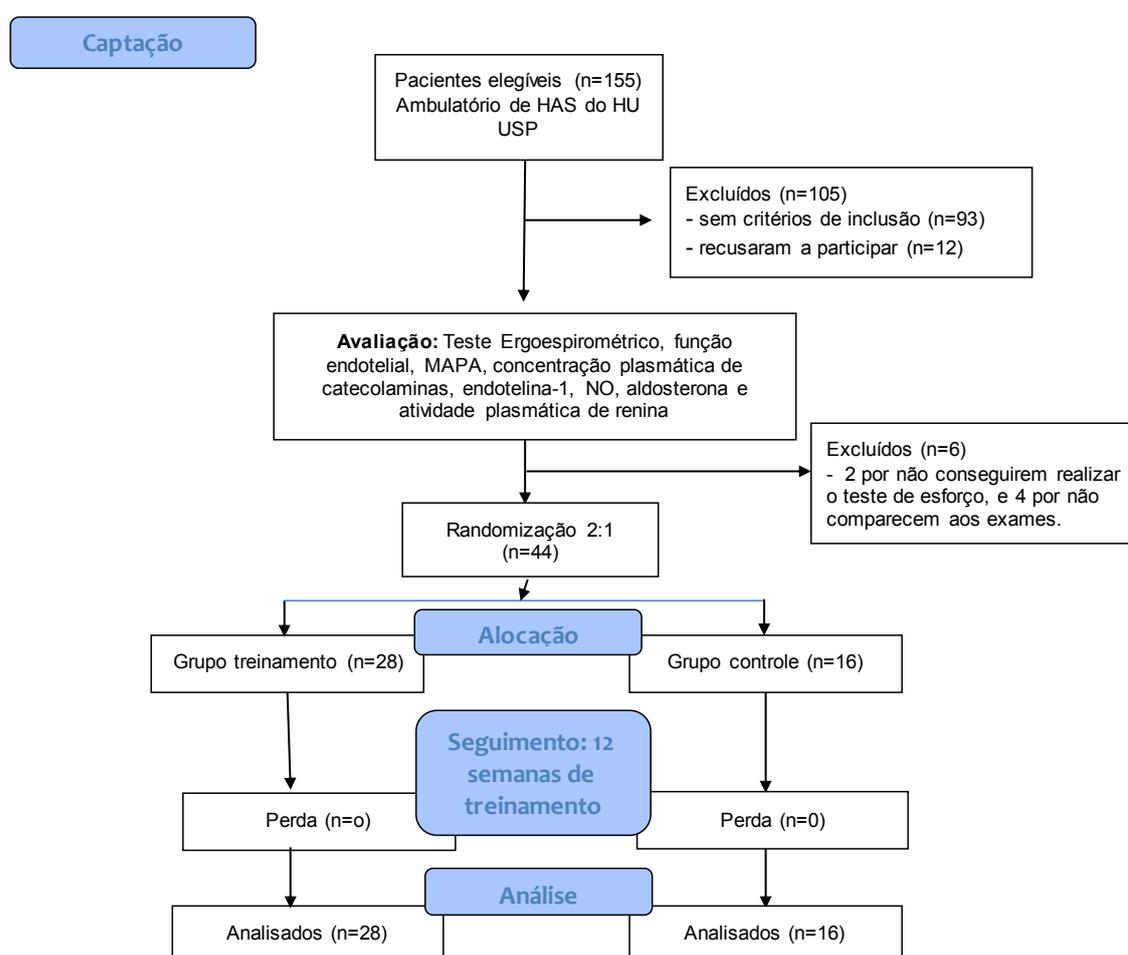
- Doenças tireoidianas
- Coarctação da aorta
- Tumores intracranianos
- Síndrome de cushing
- Lesão de órgãos alvo
- Doença arterial coronariana (DAC)
- Diabetes tipo I
- Diabetes tipo II (glicemia de jejum > 125 e hemoglobina glicada > 6.4%)
- Tabagismo
- Pneumopatias
- Obesidade grau III (IMC \geq 40kg/m²)
- Má adesão ao tratamento anti-hipertensivo
- Limitações ortopédicas
- Limitações ao esforço

3.3 DESENHO DO ESTUDO

- Estudo randomizado, controlado, paralelo.
- Os pacientes selecionados segundo os critérios de inclusão foram submetidos às avaliações iniciais:
 - Teste ergoespiométrico;
 - Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial (MAPA);
 - Avaliação da função endotelial (EndoPat);
 - Coleta de amostra sanguínea com a finalidade de dosar em repouso a produção de:
 - Catecolaminas;
 - Endotelina-1;
 - Óxido Nítrico;
 - Aldosterona;
 - Atividade plasmática de renina;
- Randomização em uma razão de 2:1
 - Grupo I (n=28): treinamento em piscina
 - Grupo II (n=16): controle

O grupo I foi submetido ao programa de treinamento físico por doze semanas, enquanto o grupo II foi orientado a manter as atividades habituais e a não começar nenhum tipo de treinamento físico durante as doze semanas do estudo. Todos os pacientes mantiveram o mesmo tratamento medicamentoso e dosagens ao qual já estavam habituados durante todo o período do estudo, ao final das doze semanas todos os pacientes foram reavaliados. O presente estudo está registrado no ClinicalTrials.gov (NCT01863082).

Figura 1 - Esquema do Desenho do Estudo



3.4 TESTE ERGOESPIROMÉTRICO

Os pacientes selecionados foram submetidos ao teste ergoespirométrico progressivo máximo em esteira rolante, antes e após doze semanas do protocolo. O

teste foi realizado em laboratório com temperatura controlada (21-23° C), no período da manhã (9 às 11 h). Todos os pacientes foram orientados a não ingerir álcool, chocolate, café, coca-cola, chá ou qualquer outra bebida que contivesse cafeína durante as 24 horas antecedentes ao teste. O exercício foi conduzido em esteira programável (Marquette series 2000, Marquette Eletronics, EUA), seguindo o protocolo de Balke modificado. Antes do início do teste, os pacientes permaneceram por dois minutos em repouso na posição ereta, e foram encorajados a realizar exercício progressivo máximo, até serem limitados por sintomas de dispneia, fadiga ou alterações significativas no traçado eletrocardiográfico. Foram realizadas a monitorização contínua de ritmo cardíaco, ventilação, concentração de oxigênio (O₂) e de dióxido de carbono (CO₂) no ar inspirado e expirado, assim como medidas intermitentes de pressão arterial sistêmica, durante o repouso, exercício e recuperação. O ritmo cardíaco foi monitorizado por meio de eletrocardiograma de doze derivações (Marquette MAX 1, Marquette Eletronics, EUA). A ventilação (VE) e as concentrações de O₂ e de CO₂ foram medidas respiração a respiração (Sensor Medics Vmax 229, EUA). O consumo de oxigênio de pico (VO₂pico) foi considerado como o valor mais alto atingido durante o exercício. A PA foi monitorizada através de monitor multiparamétrico HP 68S (Hewlett-Packard, EUA), empregando transdutor oscilométrico de pressão arterial HP M1008B (Hewlett-Packard, EUA), em que as medidas foram realizadas antes do início do teste de esforço, no último minuto de cada estágio de exercício, no exercício máximo, e no final do primeiro, segundo e quarto minuto de recuperação. O teste era considerado satisfatório quando os pacientes atingissem um pico de quociente respiratório (RQ) ≥ 1.05 e sintomas de esforço máximo.

3.5 PRESSÃO ARTERIAL DE CONSULTÓRIO

A medida da pressão arterial de todos os pacientes foi realizada antes e após as doze semanas de protocolo. A medida era realizada em consultório, por um profissional capacitado e cego aos resultados da pesquisa, pelo método indireto, técnica auscultatória com uso de esfigmomanômetro de coluna de mercúrio devidamente calibrado. Os pacientes estavam com a bexiga vazia, se abstinham de bebidas alcoólicas, café, chá e cigarro por pelo menos trinta minutos antes da aferição, eram deixados em repouso por pelo menos cinco minutos em ambiente

calmo, e eram instruídos a não conversar durante a medida. Os pacientes eram posicionados sentados, pernas descruzadas, pés apoiados no chão, com as costas recostadas na cadeira e relaxados, com o braço desnudo, posicionado na altura do ponto médio do esterno, apoiado, com a palma da mão voltada para cima e o cotovelo ligeiramente fletido. As medidas eram realizadas três vezes, com um intervalo de um minuto entre elas, sendo a média das três, considerada a PA real.

3.6 MONITORIZAÇÃO AMBULATORIAL DA PRESSÃO ARTERIAL (MAPA)

A MAPA foi feita em todos os pacientes antes, e ao final de doze semanas de estudo. O monitor era colocado sempre no mesmo horário (entre 13:00 e 14:00). Nos pacientes que foram submetidos ao treinamento físico, o exame final era realizado 72 horas após a última sessão de exercício. Foi utilizado o monitor SpaceLabs (Redmont, Washintong, USA), o manguito era colocado no braço não dominante para a realização de medidas de PA a cada quinze minutos no período de vigília, e a cada vinte minutos no período de sono. Os aparelhos eram programados de acordo com o horário no qual o paciente relatava que iria se deitar e se levantar, e para a realização da análise foram levadas em conta as anotações dos pacientes no diário, em que relatavam os horários que haviam de fato dormido e acordado, enquanto estavam sendo monitorizados. Todos os pacientes foram orientados a realizarem suas atividades regulares de vida diária e a não fazerem exercício durante o dia do exame, também foram orientados a relaxarem e esticarem o braço envolto pelo manguito, enquanto esse era inflado para a aferição da PA. Os dados analisados foram: a média de PA sistólica (PAS) e de PA diastólica (PAD) nos períodos de 24 horas, vigília e sono; os exames só eram considerados válidos se atingissem pelo menos 85% de medidas válidas.

3.7 FUNÇÃO ENDOTELIAL

Todos os pacientes foram submetidos à avaliação da função endotelial antes, e ao final das doze semanas do estudo. Para essa avaliação foi utilizado um método não invasivo que verifica o Tônus Arterial Periférico (Periferal Artery Tonometry- PAT), por meio de um aparelho chamado Endo-PAT. Esse método mede alterações endoteliais dependentes do tônus vascular por meio de bio-sensores

colocados nas pontas dos dedos. Essas alterações no tônus arterial são detectadas pela vasodilatação dependente pós-estímulo mecânico, que é uma hiperemia reativa induzida por cinco minutos de oclusão da artéria braquial. Medidas do braço contralateral também são usadas para controlar simultâneas mudanças no tônus vascular não dependentes do endotélio.

Com o paciente posicionado em decúbito dorsal, em ambiente calmo e com temperatura controlada (21-23°C), os bio-sensores são colocados em um dedo de cada mão, e o paciente permanece em repouso por cinco minutos, depois disso, no braço não dominante coloca-se um manguito que é insuflado até a oclusão total da artéria braquial, o paciente permanece com a oclusão por cinco minutos, depois a oclusão é retirada e o paciente permanece em repouso por mais cinco minutos.

Quando a pressão de oclusão é retirada, ocorre o aumento do fluxo sanguíneo que causa a dilatação vascular, manifestando-se como hiperemia reativa, que é detectada pelo Endo-PAT como um aumento na amplitude do sinal PAT. A relação pós-oclusão e pré-oclusão é calculada pelo software, fornecendo o índice de hiperemia reativa (Reactive Hiperemia Index - RHI), (função endotelial normal: $RHI > 1.67$, disfunção endotelial: $RHI < 1.67$). (64-66)

3.8 AMOSTRAS SANGUÍNEAS

As amostras sanguíneas foram coletadas antes e após as doze semanas de estudo, os pacientes estavam em jejum de doze horas, e se abstiveram de álcool, chocolate, café, coca-cola, chá ou qualquer outra bebida, que contivesse cafeína durante as 24 horas que antecederiam à coleta. Os pacientes permaneceram em repouso por pelo menos trinta minutos antes da coleta, as coletas foram realizadas em tubos de polietileno com anticoagulante (EDTA) inserido na veia antecubital. Após as coletas, as amostras foram centrifugadas para a obtenção do plasma, e depois foram armazenadas em freezer em -80°C até serem submetidas a análise por radioimunoensaio de catecolaminas, endotelina-1, NO, aldosterona e atividade plasmática de renina. (67)

3.9 PROGRAMA DE EXERCÍCIOS

O protocolo de treinamento físico na piscina aquecida com temperatura controlada de 32°C, foi realizado três vezes por semana, durante doze semanas, totalizando trinta e seis sessões, que foram realizadas no período da tarde (das 13:30 às 14:30). Os pacientes ficavam imersos até a altura do processo xifoide, as sessões eram compostas de sessenta minutos, em cada sessão eram realizados cinco minutos de aquecimento e adaptação ao meio aquático com movimentações amplas das articulações, vinte minutos de exercícios calistênicos contra a resistência da água em que foram trabalhados membros inferiores, superiores e tronco de forma alternada, trinta minutos de exercícios aeróbios, constituídos de caminhada, corridas e pequenos pulos dentro da piscina, a fim de manterem a intensidade de esforço entre relativamente fácil e ligeiramente cansativo, baseando-se no índice de Percepção de Esforço entre 11 e 13 da escala de Borg,(68) e por fim, cinco minutos de desaquecimento e relaxamento. Todas as sessões foram supervisionadas, não houve nenhum tipo de intercorrência, e nenhum paciente abandonou o protocolo. Os pacientes do grupo que foi submetido ao treinamento foram orientados a não realizarem nenhum outro tipo de treinamento físico além do estudo, durante essas doze semanas, e os pacientes do grupo controle foram orientados a seguirem suas atividades normais de vida diária e a não iniciarem nenhum tipo de treinamento físico durante as doze semanas do estudo.

3.10 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para avaliar a homogeneidade dos grupos no início do estudo, em relação às variáveis antropométricas e funcionais foi utilizado o teste t para amostras não emparelhadas. As variáveis quantitativas estão expressas em média \pm erro padrão nas tabelas e figuras, e comparadas antes e após doze semanas. Para as variáveis de distribuição não normal foi utilizado o teste não-paramétrico de Mann-Whitney, e para as de distribuição normal, o teste t para mostras não emparelhadas.

Para analisar as associações entre as variáveis categóricas foi utilizado o teste exato de Fisher e, para correlacioná-las, o coeficiente de correlação não-paramétrico de Spearman. Para investigar a correlação entre variáveis contínuas foi utilizado o coeficiente de correlação de Pearson. Foram considerados significativos

os resultados, cujos níveis descritivos (valores de p) apresentaram-se inferiores a 0,05.

Para comparar as variáveis relacionadas com os efeitos fisiológicos, antes e após o treinamento, foi utilizado análise de variância (ANOVA). Para avaliação das variáveis contínuas paramétricas e não-paramétricas foram utilizadas, respectivamente, análise de variância (ANOVA) e o teste de Kruskal-Wallis. No caso de diferenças entre as médias foram efetuadas comparações Post-hoc de Bonferroni e o teste de Mann-Whitney. Os dados foram analisados utilizando o programa estatístico Statistical Package for Social Sciences for Mac, 20.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, EU).

4 RESULTADOS

Foram encaminhados 155 pacientes com diagnóstico de HAR pelo ambulatório de HAS do Hospital Universitário da USP no período de agosto de 2011 a agosto de 2013. Desses pacientes, 111 foram excluídos, 93 por não preencherem os critérios de inclusão, e 12 não aceitaram participar do estudo. Dos 50 pacientes selecionados, dois foram excluídos por não terem completado o teste cardiopulmonar e quatro não compareceram às avaliações. Assim, foram randomizados (2:1) 44 pacientes da forma que, 28 pacientes foram alocados no grupo treinamento e 16 no grupo controle. Das 21 mulheres incluídas no estudo, apenas uma ainda não era menopausada e, também, não fazia uso de contraceptivo oral, entre as menopausadas, nenhuma fazia reposição hormonal.

A Tabela 1 mostra as características basais dos dois grupos, treinamento e controle, que foram semelhantes com relação aos valores de PA sistólica e diastólica de consultório, idade, índice de massa corporal e medicação anti-hipertensiva. Todos os pacientes mantiveram o mesmo tratamento medicamentoso, e doses, que já estavam habituados durante todo o período do estudo, nenhum paciente apresentou qualquer tipo de alteração de peso significativa após as doze semanas. O protocolo de treinamento físico foi bem tolerado e não ocorreu nenhum evento adverso durante o estudo, a adesão dos pacientes submetidos à hidroterapia foi de 100%. O grupo controle foi orientado a manter as atividades habituais e o mesmo regime terapêutico.

Na condição basal não houve diferença significativa na pressão arterial avaliada pela MAPA, durante os períodos de 24 horas, vigília e sono entre os grupos. Todos os dados coletados na MAPA foram de boa qualidade, (Tabela 2.), e realizados no mesmo período do dia em toda a amostra (das 13:30 às 14:30).

Tabela 1 - Características Basais

	Total (n=44)	Treinamento (n=28)	Controle (n=16)
Gênero F/M	21/23	14/14	7/9
Idade (anos)	53.3 ± 0.9	54.4 ± 1.2	52.4 ± 1.5
IMC (kg/m ²)	29.4 ± 0.7	29.1 ± 0.9	30.1 ± 1.1
Etnia B/N	15/29	9/19	6/10
PAS consultório (mmHg)	163.7 ± 17.2	164.2 ± 17.2	163.2 ± 14
PAD consultório (mmHg)	89.7 ± 9.4	89.3 ± 9.2	90.1 ± 9.2
Nº de anti-hipertensivos	4 (3-6)	4 (3-6)	4 (3-6)
Diuréticos	100%	100%	100%
BCC	78%	75%	81%
IECA	62%	62%	62%
BRA	27%	28%	25%
Betabloqueadores	63%	64%	62%
Vasodilatadores	42%	36%	50%
Antagonistas de Aldosterona	37%	30%	43%
Inibidores centrais	28%	29%	25%
Hipoglicemiantes Orais	29%	34%	25%
AAS	13%	22%	6%

F/M: feminino/masculino; IMC: índice de massa corporal; B/N: branca/negra; PAS e PAD: pressão arterial sistólica e diastólica; BCC: bloqueador de canal de cálcio; IECA: inibidor da enzima conversora de angiotensina; BRA: bloqueador do receptor de angiotensina; AAS: ácido acetilsalicílico. Média ± erro padrão.

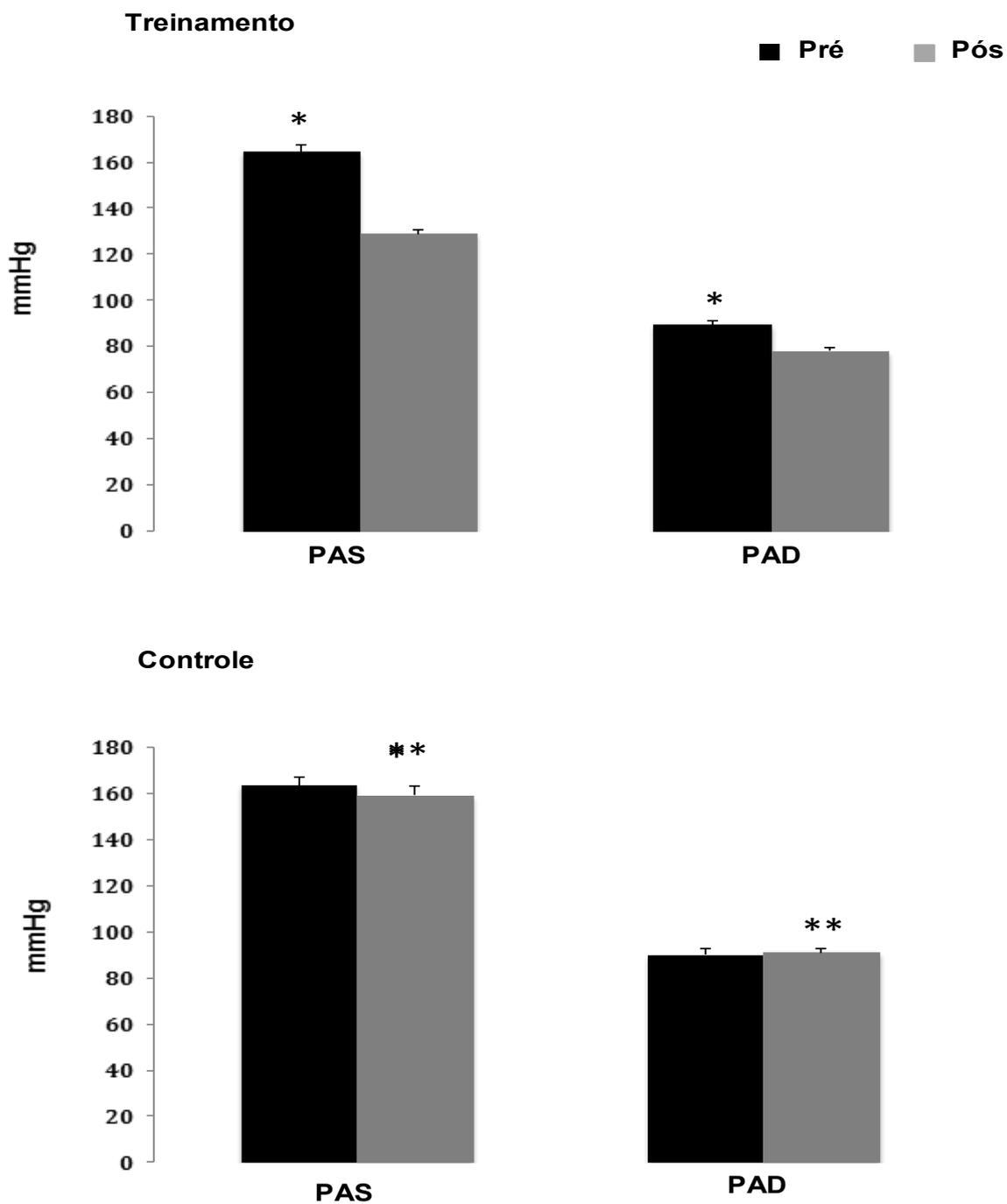
Tabela 2 - Número de medições válidas durante a MAPA

	Treinamento (n=28)		Controle (n=16)	
	Pré	Pós	Pré	Pós
24-horas	78.9 ± 8(89%)	78.1±7.1 (88%)	78.4±8.3 (89%)	77.4±7.6 (88%)
Vigília	58.1±6.5 (90%)	57.1±6.3 (89%)	58 ±6.5 (90%)	57.3±5.8 (89%)
Sono	21 ±2.9 (87%)	20.3±2.6 (86%)	20.9±4.1 (87%)	21.2±2.9 (88%)

Média ± erro padrão (percentual de medidas válidas %).

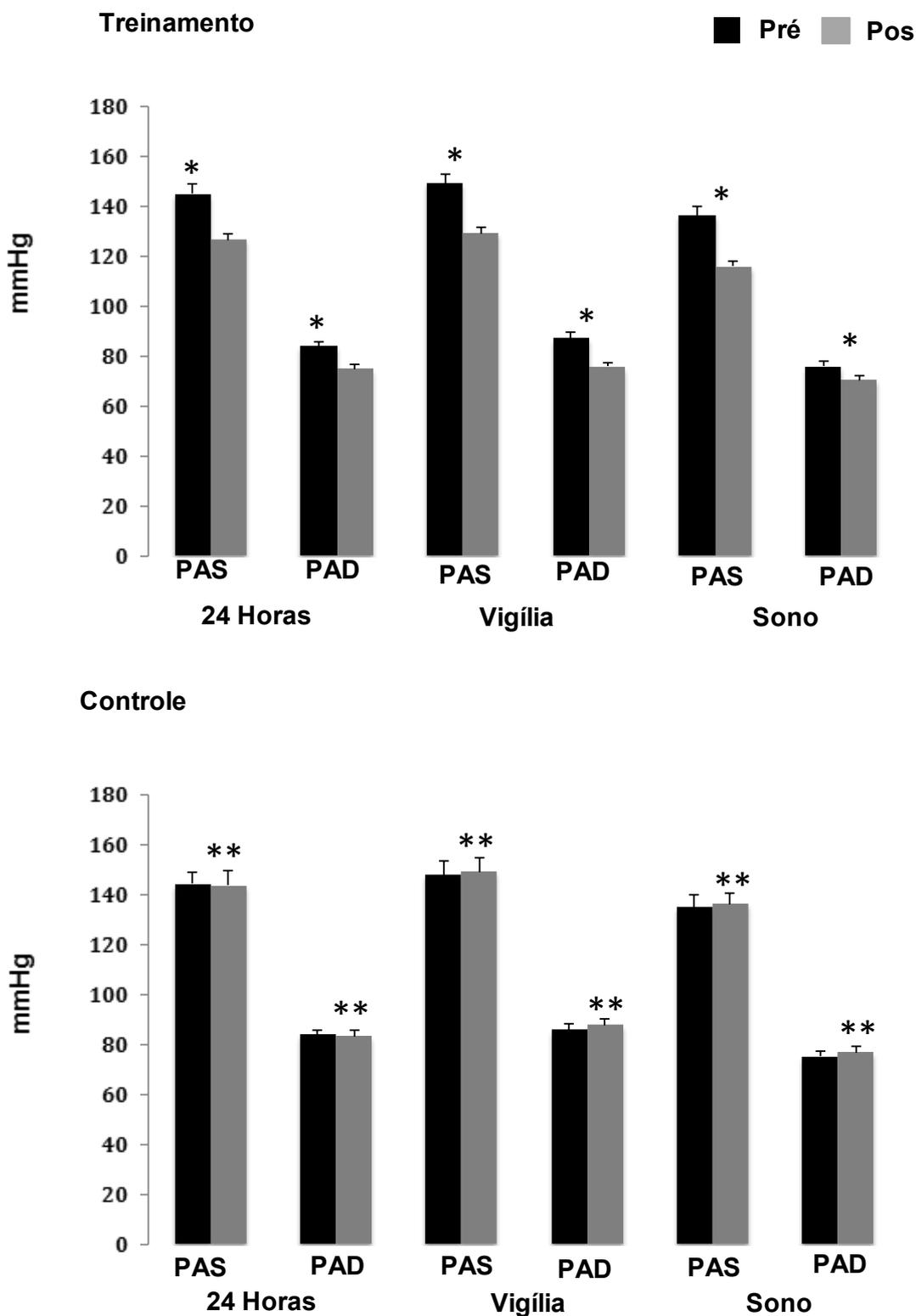
As PAS e PAD de consultório dos pacientes do grupo treinamento reduziram, significativamente, após o treinamento físico em piscina aquecida, enquanto o grupo controle não apresentou mudanças significativas. Durante a MAPA foram observadas reduções significativas apenas no grupo treinamento, da PAS e PAD, respectivamente, nos períodos de 24h: 18/9 mmHg, vigília: 20/11mmHg e sono: 20/5 mmHg.

Figura 2 - Pressão Arterial de consultório



Média da pressão arterial sistólica e diastólica de consultório, pré e pós 12 semanas de seguimento, no grupo treinamento e no grupo controle (*diferença intra grupo ($p < 0.05$), ** diferença entre os grupos ($p < 0.05$). Dados apresentados em média e erro padrão.

Figura 3 - Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial - MAPA



Média das pressões sistólica e diastólica nos períodos de 24 h, vigília e sono, medidas durante a MAPA pré e pós 12 semanas, nos grupos treinamento e controle (* diferença intra grupo ($p < 0.05$), ** diferença entre os grupos ($p < 0.05$). Dados apresentados em média e erro padrão.

Os parâmetros hemodinâmicos e ventilatórios analisados pelo teste de ergoespirometria não apresentaram diferenças significativas entre os dois grupos em condições basais. Após doze semanas de seguimento, o grupo treinamento apresentou reduções significativas da PAS em repouso, no esforço máximo e no 1º min da recuperação, e da PAD em repouso e no 1º min de recuperação. Adicionalmente, também apresentou maior tolerância ao esforço pós-treinamento, observado pelos aumentos significativos do tempo total e do VO₂ pico, para um mesmo RQ, (Tabela 3).

Tabela 3 - Parâmetros do teste cardiopulmonar

	Treinamento (n=28)		Controle (n=16)	
	Pré	Pós	Pré	pós
FC (bpm)				
Repouso	67.8±3.2	64.5 ±3.1	70.5±3.7	72.1±3.8**
Pico	139 ± 4.7	145.1±4.5	136.7±6.2	136.2±6.1
Recuperação1ºmin	116.8 ±4.8	112.1±4.2	116.3±5.9	115.7±4.3
Delta de FC de rec	22.2± 14.7	33 ± 17.7*	20,4±14.2	20.5± 13.2**
PAS (mmHg)	162.2±23.2	135.5±11*	157.6±17.6	157.8±16.6**
Repouso				
Pico	197.7±26.4	175±20.7*	193.7±17.3	194.1±17.2**
Recuperação1ºmin	183 ±23.2	160.6±17*	180.9±17.4	181.1±13.6**
PAD (mmHg)				
Repouso	83.8±2.5	76.7±2.1*	86.4±2.5	87.1±2.0**
Pico	95.5±2.9	86.8±3.3	100.9±4.6	101.5±4.4
Recuperação1ºmin	89.9±13.3	78±9.8*	93.4 ± 9.5	95.6±9.6**
VO ₂ (ml.kg.min)	23.9 ±4.6	29.8±3.9*	22.1±4.5	20.7±4.0**
Pico	9.5±1.6	12.7±1.7*	9.1±1.6	8.8±1.4**
Tempo de teste	1.2±0.1	1.2±0.1	1.1±0.1	1.1±0.1
(min)				
RQ				

FC: frequência cardíaca, Delta de FC de rec: diferença entre a FC de pico e a FC de recuperação no 1º min; PAS e PAD: pressão arterial sistólica e diastólica, VO₂: consumo de oxigênio; RQ: quociente respiratório *: diferença intra grupo (p<0.05) ** diferença entre os grupos (p<0.05). Média ± erro padrão.

A Tabela 4 mostra os resultados da avaliação da função endotelial, pré e pós, em que os grupos apresentaram valores semelhantes tanto nas condições basais quanto após doze semanas de seguimento. No entanto, as PAS e PAD reduziram, significativamente, pós-intervenção no grupo treinamento.

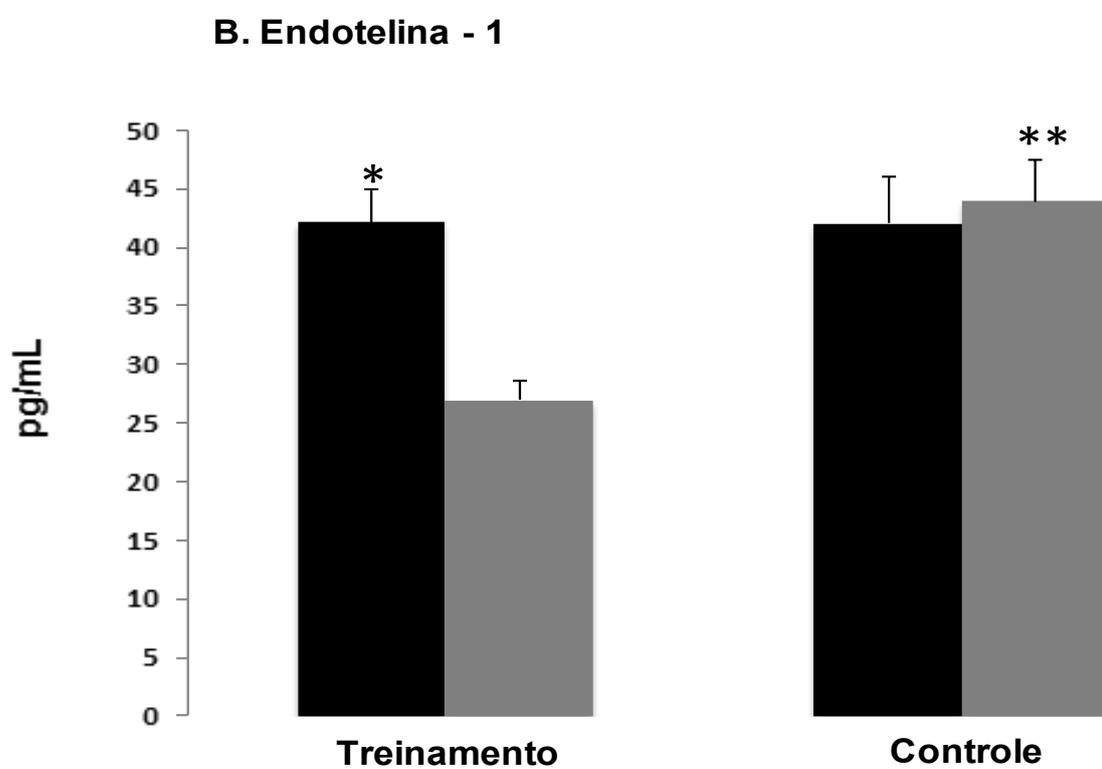
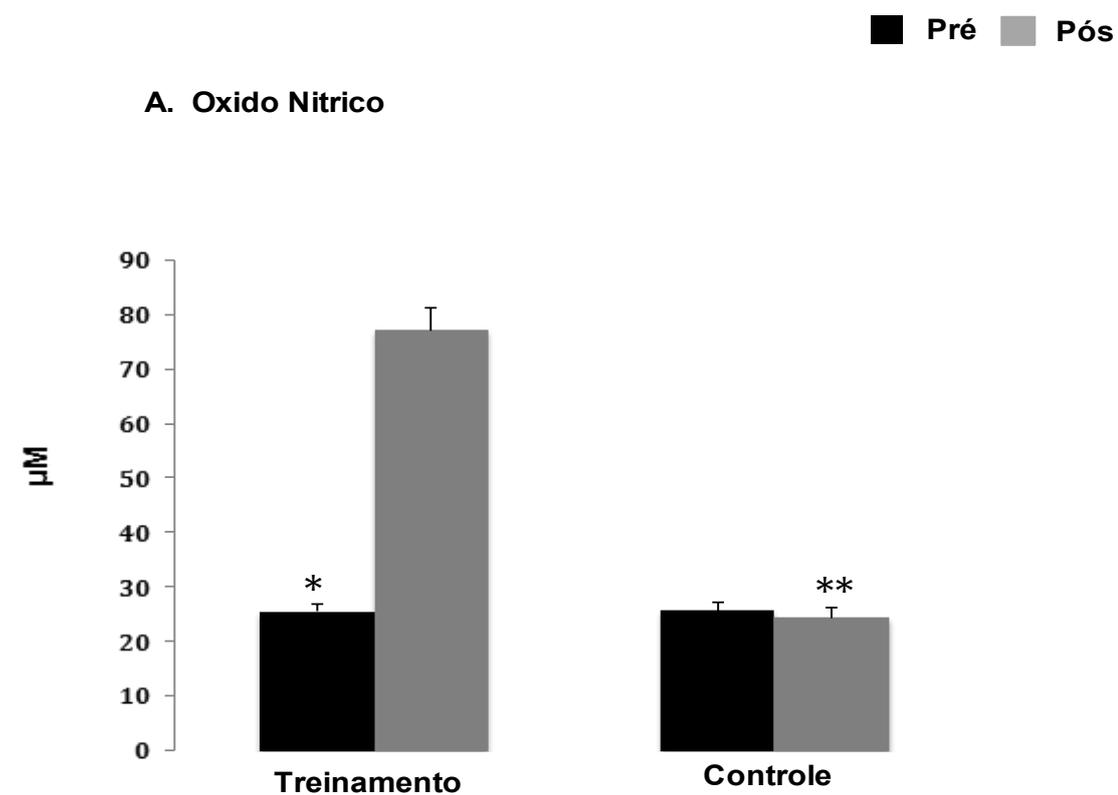
Tabela 4 - Parâmetros do exame de função endotelial Endo-PAT

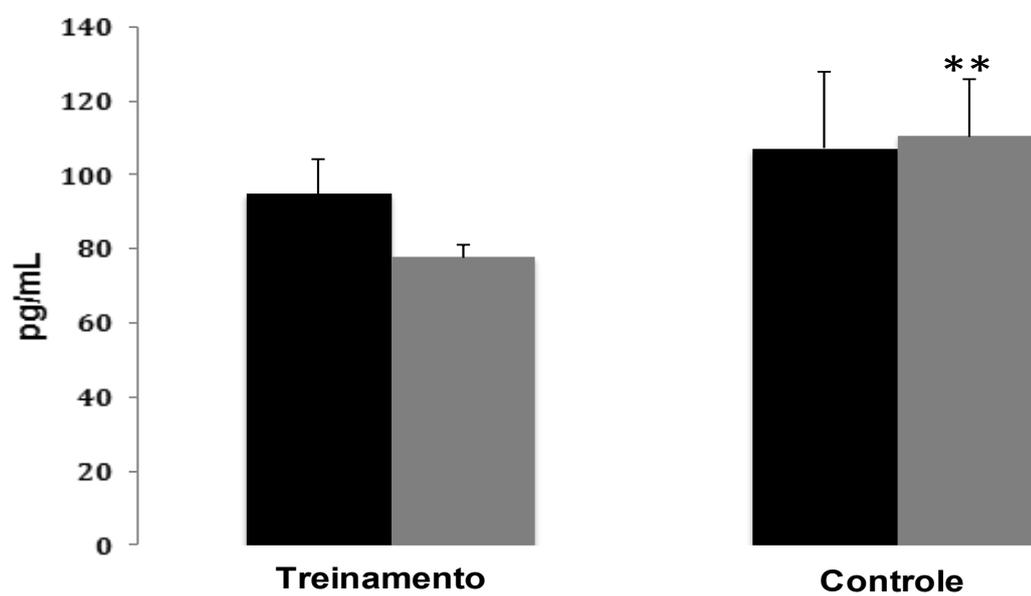
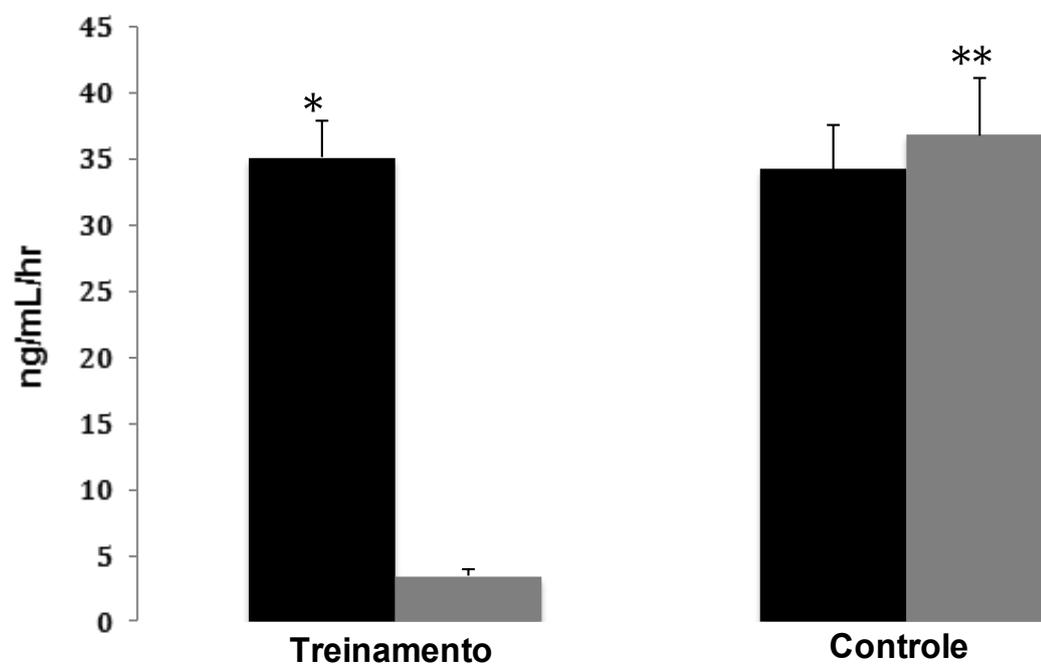
	Treinamento (n=28)		Controle (n=16)	
	Pré	pós	Pré	Pós
PAS (mmHg)	163.2 ±3.5	130.4±2.5*	162.2 ± 4.3	161.1±3.3**
PAD (mmHg)	95.1 ± 1.6	80.6 ± 1.9*	94.1 ± 1.5	93.9 ± 1.4**
RHI	2.0 ± 0.1	1.8 ± 0.1	2.1 ± 0.2	2.1 ± 0.1

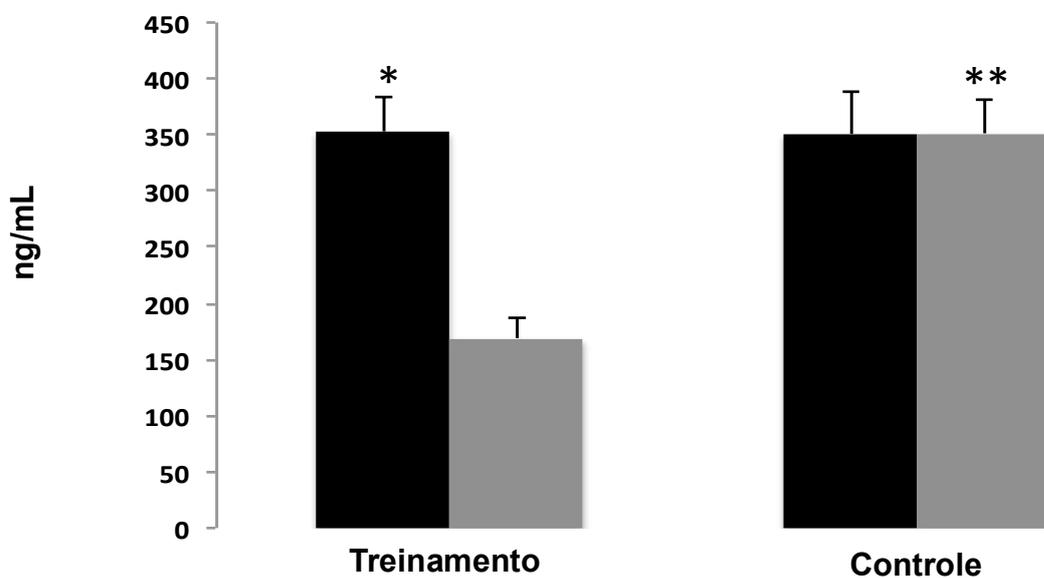
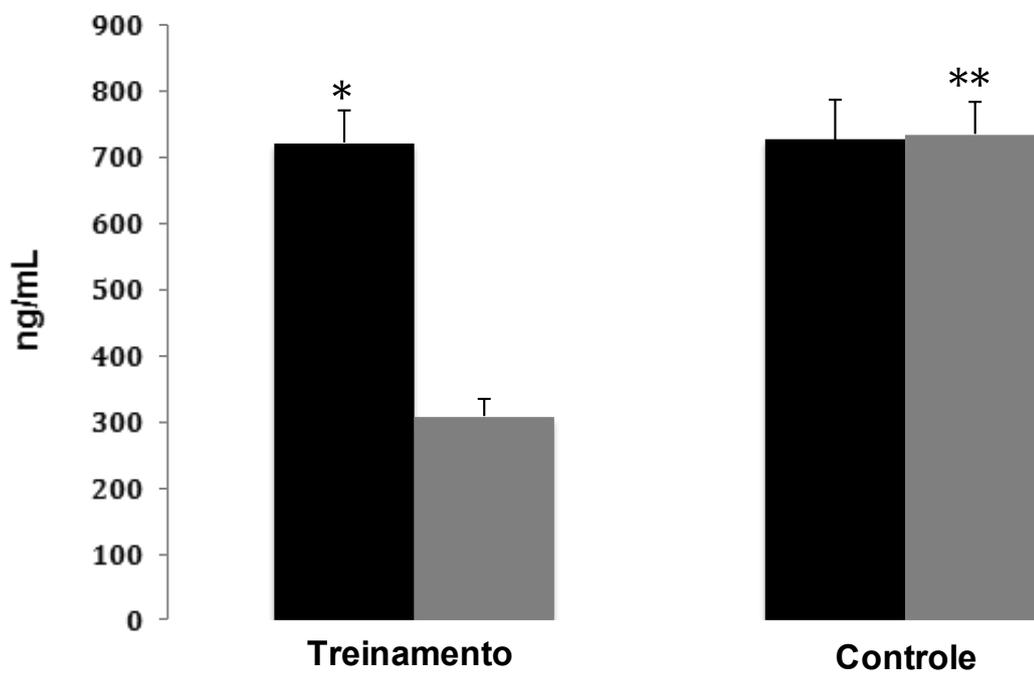
PAS e PAD: pressão arterial sistólica e diastólica; RHI: índice de hiperemia reativa; *: diferença intra grupo ($p < 0.05$) **: entre os grupos ($p < 0.05$). Média ± erro padrão diferença.

Nas Figuras 4. A, B, C, D, E, F e G estão demonstrados os resultados dos exames neuro-hormonais pré e após doze semanas de seguimento dos grupos treinamento e controle, os quais na condição basal não apresentavam diferenças entre os grupos. As concentrações de endotelina-1, adrenalina, noradrenalina, dopamina e a atividade plasmática de renina reduziram significativamente após doze semanas no grupo treinamento, enquanto a concentração de NO aumentou significativamente. O grupo controle não apresentou alterações neuro-hormonais entre os períodos pré e após doze semanas.

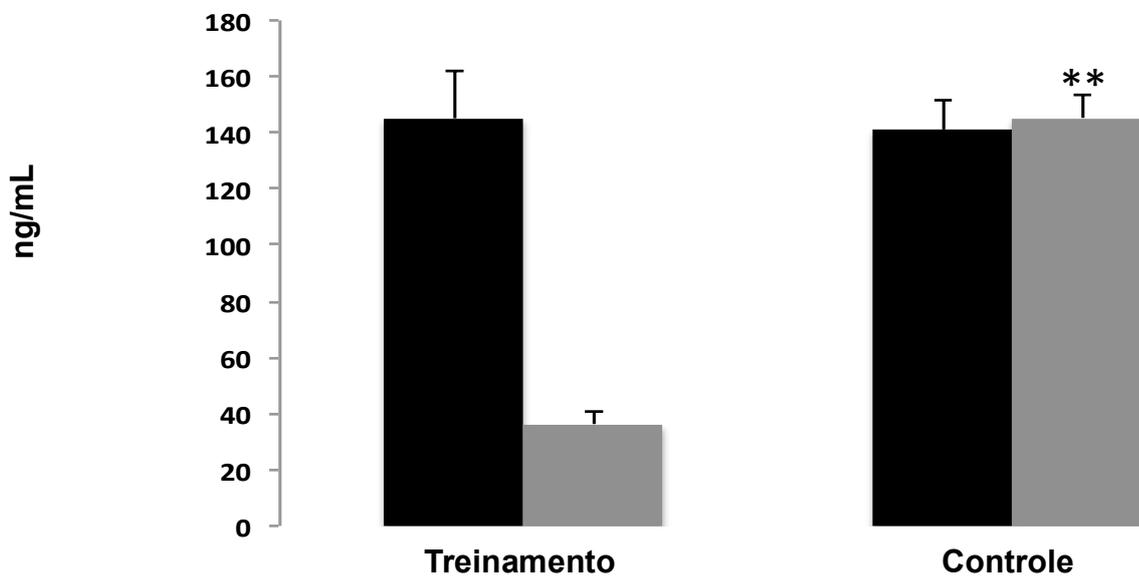
Figura 4 - Exames Neuro-humorais



C. Aldosterona**D. Atividade plasmatica de Renina**

E. Adrenalina**F. Noradrenalina**

G. Dopamina



Médias das concentrações de: óxido nítrico, endotelina-1, aldosterona, atividade plasmática de renina, adrenalina, noradrenalina e dopamina pré e pós doze semanas, nos grupos treinamento e controle (* diferença intra grupo ($p < 0.05$), ** diferença entre os grupos ($p < 0.05$). Dados apresentados em média e erro padrão.

5 DISCUSSÃO

Este é o primeiro estudo randomizado com grupo controle a avaliar o efeito do treinamento físico em piscina aquecida em pacientes com HAR. Os principais achados deste estudo demonstram que o treinamento em piscina aquecida foi efetivo para a redução das PA sistólica e diastólica de consultório e também durante MAPA, nas 24 horas, vigília e sono, levando também à diminuição da concentração plasmática de neurotransmissores adrenérgicos, adrenalina e noradrenalina; da atividade plasmática de renina, e de endotelina-1, associadas a um aumento da concentração plasmática de NO. Adicionalmente, houve melhora da capacidade física após doze semanas de seguimento.

O conjunto desses achados permite especular que as alterações neuro-humorais que caracterizam a HAR e que são responsáveis, em parte, pela vasoconstrição sistêmica e elevação da PA foram, favoravelmente reduzidas pelo treinamento em piscina aquecida, além disso, a melhora do VO₂ pico indica que a intensidade de treino foi adequada.

Sabe-se que o exercício físico realizado em solo tem efeitos benéficos na PA não apenas de consultório, mas também na MAPA (69). Porém, apenas um estudo avaliou os efeitos do treinamento, em solo, em pacientes hipertensos resistentes (70). Os autores mostraram que o exercício em solo reduz a PA sistólica e diastólica de vigília em 6/3 mmHg, respectivamente, após um programa de treinamento intervalado, realizado três vezes por semana, em um período de oito a doze semanas. Embora resultados em populações de estudos diferentes não sejam comparáveis, os resultados aqui expressos mostram uma redução mais acentuada da PA, sugerindo que a imersão em água aquecida a 32°C pode ter tido um efeito adicional nesses pacientes.

Pode-se apenas especular que, talvez, o fato do treinamento físico ter sido realizado em piscina aquecida possa ter uma maior influência nas alterações neuro-humorais, provocando uma maior vasodilatação, levando conseqüentemente a uma redução de resistência arterial periférica mais evidente, como já foi descrito por outros autores em pacientes com ICC e DRC (71, 72). Outro mecanismo provavelmente envolvido, é a sensibilização dos barorreceptores arteriais, cuja função está comprometida na HAR, o treinamento em piscina aquecida pode ter tido

efeito positivo na melhora da sensibilidade, associado à diminuição da atividade simpática (73).

Contrariamente a esta hipótese, ficou demonstrado que os efeitos agudos do exercício tanto em solo quanto em piscina sobre o comportamento da PA podem ser semelhantes (74). No entanto, esse estudo avalia apenas as respostas agudas ao exercício realizado em piscina com temperatura de 27°C, com pacientes pré-hipertensos e hipertensos primários. Assim, serão necessários outros ensaios clínicos randomizados comparando estas duas estratégias, exercícios em solo e em água em diferentes temperaturas para avaliar esta hipótese.

Ainda não está totalmente esclarecido se a temperatura da água tem uma influência no efeito hipotensivo. Poucos estudos analisaram os efeitos do calor sobre a pressão arterial em pacientes hipertensos (75,76). Por exemplo, o exercício aeróbio, seguido de sauna, em indivíduos com hipertensão não tratada, teve efeitos positivos sobre a PA sistólica nas 24 horas (77). No entanto, o benefício que se encontrou no presente estudo não parece ser resultado dos efeitos agudos, nem do calor e nem do treinamento, já que a MAPA foi realizada 72 h após a última sessão de treino.

Um estudo mostrou que o treinamento em piscina aquecida reduziu a PAS de consultório em pacientes com hipertensão essencial, que não recebiam terapia anti-hipertensiva (75). No entanto, esta intervenção não foi isolada, uma vez que esteve associada à recomendação de redução de peso e de consumo de sal, além da interrupção do uso de cigarro e álcool (75).

Outros resultados do presente estudo merecem ser discutidos. Foi possível verificar que embora o programa de treinamento em piscina aquecida, por doze semanas, tenha sido capaz de melhorar, significativamente, a produção de NO, não modificou a resposta de hiperemia reativa analisada pelo Endo-PAT, que é considerado um índice de função endotelial. A discrepância nesses resultados pode ser explicada, pois a resposta de hiperemia reativa à isquemia local não depende apenas do NO (78), mas depende também de alterações funcionais e estruturais vasculares, como hipertrofia e remodelação arterial, que são muito comuns em pacientes hipertensos (79,80), e não podem ser descartadas (81). Além disso, outros estudos recentes também demonstraram que o Endo-Pat não foi eficaz em apontar diferenças na função endotelial entre voluntários saudáveis e pacientes com doença

vascular conhecida, ou não foi útil para detectar efeitos de intervenções farmacêuticas (82, 83).

O presente estudo não permitiu esclarecer, exatamente, quais mecanismos podem ter causado as alterações neuro-humorais encontradas após o treinamento em piscina aquecida nos pacientes envolvidos. Porém, pode-se constatar que é uma terapia anti-hipertensiva eficaz em pacientes que não respondem à terapia medicamentosa. Deve-se considerar que, esse estudo não foi desenhado para comparar treinamento em solo com treinamento em piscina aquecida, ou para comparar as diferentes respostas hemodinâmicas e neuro-humorais entre os dois tipos de treinamentos, porém os resultados mostram que a redução de PA, em resposta ao treinamento em piscina aquecida, é de fato maior do que a redução de PA induzida pelo treinamento em solo descrito na literatura (70, 84). Várias hipóteses podem ser sugeridas, sendo possível especular que, como já mencionado, o treinamento físico causou aumento da atividade vagal, melhorou a sensibilidade do barorreflexo, diminuiu a atividade simpática, aumentou a produção de NO e diminuiu a concentração de endotelina-1, os quais estão todos ligados, direta ou indiretamente, com a função neuro-adrenérgica (85, 86). Adicionalmente, existem os efeitos da imersão em água aquecida sobre o sistema cardiovascular, como a vasodilatação arterial e a redução da volemia (71, 72). A diminuição da concentração de renina, angiotensina II, aldosterona, redução do estímulo simpático renal e aumento do óxido nítrico e da liberação de peptídeo natriurético atrial foram previamente demonstrados em indivíduos saudáveis e em pacientes com insuficiência cardíaca (87-89). Por outro lado, alterações na secreção neuro-hormonal, redução da resistência periférica e aumento da diurese, relatadas como resultado do treinamento físico, em piscina aquecida, em indivíduos saudáveis e pacientes com insuficiência cardíaca não foram associados a uma diminuição da PA [21,22, 29].

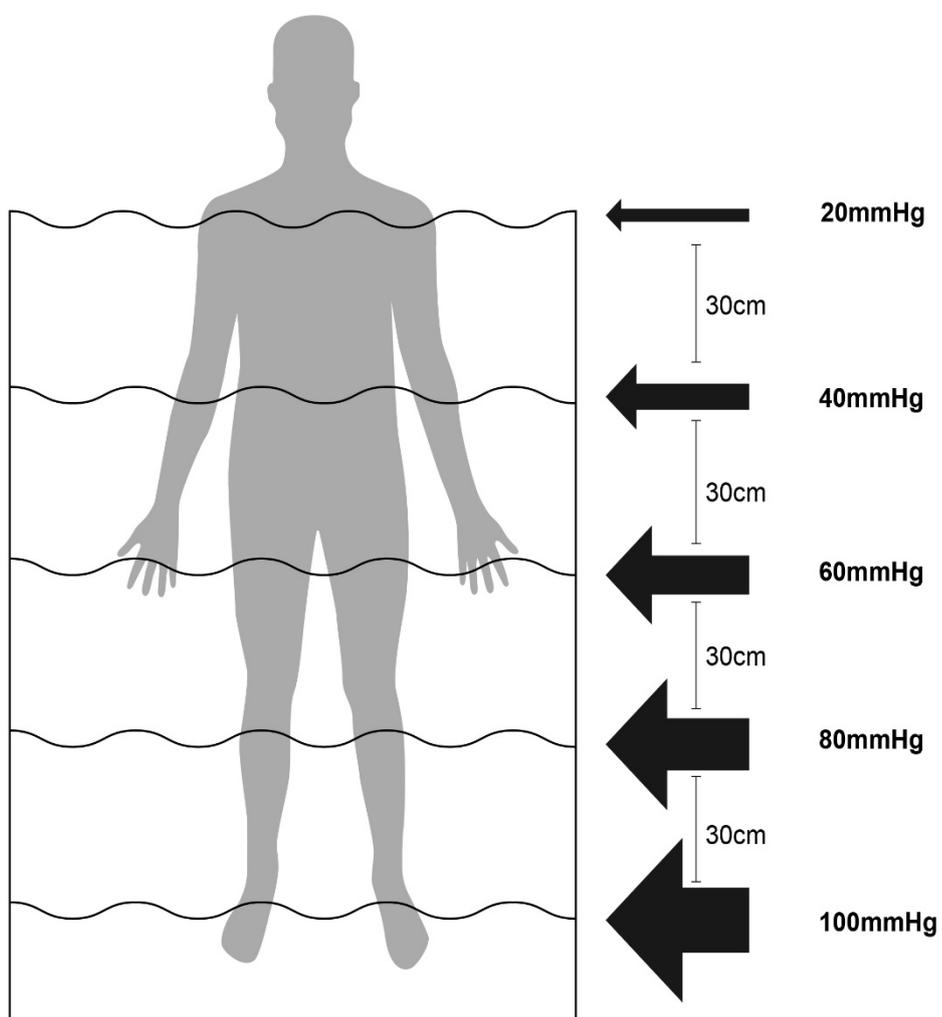
Com base nesses estudos, a redução da resistência periférica parece ser o principal mecanismo pelo qual a pressão arterial é reduzida, após o treinamento em piscina aquecida. Assim, o aumento do fluxo sanguíneo muscular, seguido de uma redução da resistência vascular periférica e uma redução do sistema vasoconstritor estão entre os prováveis mecanismos. Pode-se, assim, razoavelmente concluir que o componente água aquecida no programa treinamento foi uma determinante importante nas respostas de PA e neuro-humorais.

6 LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Todos os pacientes incluídos no presente estudo estavam sob múltiplo tratamento anti-hipertensivo, e por razões clínicas óbvias, este tratamento não pôde ser interrompido antes da intervenção ou no seguimento de doze semanas. Apesar dos dois grupos estarem em uso das mesmas classes de fármacos, e terem mantido as mesmas doses e medicações no seguimento de doze semanas não se pode descartar a possibilidade dos fármacos anti-hipertensivos terem interferido, exacerbando os resultados encontrados. Outro fato é que, apesar das alterações neuro-humorais terem sido significativamente alteradas de maneira favorável, não atingiram uma normalização completa, e permaneceram ainda bem acima dos valores de normalidade. Outra limitação foi, para avaliar os efeitos simpáticos do treinamento foram utilizadas catecolaminas plasmáticas como marcador de função neural adrenérgica. Este marcador tem sido reconhecido como tendo um número de limitações metodológicas e fisiológicas em comparação com a abordagem padrão-ouro para avaliar a função neural simpática que é a microneurografia. Outro fator que pode ser considerado como limitante é o efeito Hawthorne (em que pacientes que iniciam um protocolo de reabilitação tornam-se mais aderentes também ao regime terapêutico), de fato é difícil diferenciar o efeito sobre a PA, do treinamento físico, ou da melhora na adesão à medicação, contudo a melhora na adesão não deixa de ser mais um efeito consequente do processo de reabilitação e, independentemente da causa, os efeitos positivos sobre a PA têm um grande impacto nos fatores de riscos cardiovasculares, levando a crer que a reabilitação tem um efeito promissor no tratamento de pacientes com HAR.

7 CONCLUSÕES

Esse foi um estudo randomizado e controlado, que mostrou os efeitos benéficos do treinamento realizado em piscina aquecida em pacientes hipertensos resistentes. O achado principal foi que o treinamento em piscina aquecida mostrou ter efeitos positivos nos níveis pressóricos dos pacientes com HAR, com redução significativa das PA sistólica e diastólica de consultório e na MAPA. Além disso, também reduziu, significativamente, os níveis neuro-humorais, bem como apresentou uma melhora significativa na capacidade física nesses pacientes. O que não foi observado no grupo controle, após o período de doze semanas. Outros fatos positivos observados foram: a adesão de 100% dos pacientes nas sessões de treinamento, e a não ocorrência de eventos adversos. Dessa forma, o treinamento físico em piscina aquecida poderá ser indicado a esse grupo de pacientes como terapêutica adicional ao tratamento medicamentoso.

ANEXO 1 - ILUSTRAÇÃO PRESSÃO HIDROSTÁTICA

PRODUÇÃO CIENTÍFICA

Artigos publicados

1. Cruz LG, Bocchi EA, Grassi G, Guimaraes GV. **Neurohumoral and Endothelial Responses to Heated Water Based Exercise in Resistant Hypertensive Patients**. Circulation Journal 2017 Feb 24;81(3):339-345.

2. Guimaraes GV, de Barros Cruz LG, Fernandes-Silva MM, Dorea EL, Bocchi EA. **Heated water-based exercise training reduces 24-hour ambulatory blood pressure levels in resistant hypertensive patients: a randomized controlled trial (HEx trial)**. International Journal of Cardiology 2014 Mar 15;172(2):434-41.

3. Guimarães GV, Cruz LG, Tavares AC, Dorea EL, Fernandes-Silva MM, Bocchi EA. **Effects of short-term heated water-based exercise training on systemic blood pressure in patients with resistant hypertension: a pilot study**. Blood Pressure Monitoring 2013 Dec;18(6):342-5.

Trabalhos apresentados em Congressos

GUIMARAES, GV.; CRUZ, LGB; CIOLAC, EG; DOREA, EL,; NOVILHO, HEC; FERNANDES – SILVA, MM; BOCCHI, EA . Heated pool exercise training reduces office blood pressure in patients with resistant hypertension. (EuroPrevent –Roma, Italia – Abril 2013)

GUIMARAES, GV.; CRUZ, LGB; CIOLAC, EG; DOREA, EL,; NOVILHO, HEC; FERNANDES – SILVA, MM; BOCCHI, EA . Effects of Heated pool exercise training on blood pressure in patients with resistant hypertension. (American College Sports Medicine –Indianápolis, EUA – Junho 2013)

CRUZ, LGB; BOCCHI, EA; FERNADES-SILVA, MM; DOREA, EL; GUIMARAES, GV. Physical Capacity and Resistant Hypertension: a sub analysis of the heated water based exercise training trial (HEx Trial) (EuroPrevent 2014 – Amsterdam, Holanda – Abril 2014) Apresentação Oral **Esse trabalho concorreu ao prêmio de “Young Investigators Award”**

CRUZ, LGB; BOCCHI, EA; FERNADES-SILVA, MM; DOREA, EL; GUIMARAES, GV. Effect of Heated water-based exercise training on blood pressure in resistant arterial hypertension: a randomized controlled trial (HEx Tral) (EuroPrevent 2014- Amsterdam, Holanda – Abril 2014)

CRUZ, LGB; BOCCHI, EA; FERNADES-SILVA, MM; DOREA, EL; GUIMARAES GV. Heated Water-based Exercise Training Reduces 24 hour ambulatory Blood Pressure Levels in Resistant Hypertensive Patients: A Randomized Controlled Trial (HEx Trial) (American College of Sports Medicine – Orlando EUA- Maio 2014)

CRUZ, LGB; GUIMARAES, GV; BOCCHI EA. Neuroendocrine response to Heated water-based training on resistant hypertensive patients: a randomized controlled trial (HEx Trial) (EuroPREvent – Lisboa, Portugal- Maio 2015)

GUIMARAES, GV; CRUZ, LGB; FERNADES-SILVA, MM; CASTRO, R; BOCCHI, EA; Sustained effects of Heated water-based exercise training on blood pressure after detraining in patients with resistant hypertension (EuroPREvent – Lisboa, Portugal – Maio 2015)

CRUZ, LGB; GUIMARAES, GV; BOCCHI EA. Neuroendocrine response to Heated water-based training on resistant hypertensive patients: a randomized controlled trial (HEx Trial) (American College Sports Medicine – San Diego, EUA - Maio 2015)

CRUZ, LGB; GUIMARAES, GV; BOCCHI EA; Efeito sustentado do treinamento físico em piscina aquecida sobre a pressão arterial após o destreino em pacientes com hipertensão resistente. (SOCEP – São Paulo, Brasil, Junho 2015) Apresentação Oral, concorrendo ao **Prêmio de Melhor Trabalho**, na categoria **Clínica** do Departamento de Educação Física

Doutorado Sanduíche:

Doutorado Sanduíche realizado pelo Programa Ciências sem Fronteiras, por um ano (de 01.09.2015 a 31.08.2016) no grupo do Professor Giuseppe Mancina no Dipartimento di Ricerca in Ipertensione e Prevenzione del Rischio Cardiovascolare (Departamento de Pesquisa em hipertensão e prevenção de risco cardiovascular) em Milão na Itália na Università degli Studi di Milano - BICOCCA, (Universidade de Estudos de Milão - BICOCCA) onde fiz parte do Estudo PAMELA III (Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazione - Pressão Arterial Monitorada e suas associações)

BIBLIOGRAFIA

1. James PA, Oparil S, Carter BL. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA*. 2014 Feb 5; 311(5):507-20.
 2. Mancia G1, Fagard R, Narkiewicz 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J. Hypertens*. 2013 Jul; 31(7):1281-357.
 3. VI Brazilian Guidelines on Hypertension]. Sociedade Brasileira de Cardiologia; Sociedade Brasileira de Hipertensão; Sociedade Brasileira de Nefrologia. *Arq Bras Cardiol*. 2010
 4. Stern RH. The new hypertension guidelines. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2013 Oct
 5. Sarafidis P, Georgioanos P, Bakris G. Resistant hypertension: its identification and epidemiology. *Nat Rev Nephrol*. 2013 Jan; 9(1):51-8.
 6. Calhoun DA; Apparent and true resistant hypertension: why not the same *J Am Soc Hypertens* 2013 Nov-dec; 7(6): 509-11
 7. Calhoun D, Jones D, Textor S, Goff D, Murphy T, Toto R, et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment: a scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Circulation*. 2008 Jun;117(25):e510-26.
 8. Kaplan N. Resistant hypertension. *J Hypertens*. 2005 Aug;23(8):1441-4
 9. Pierdomenico S, Lapenna D, Bucci A, Di Tommaso R, Di Mascio R, Manente B, et al. Cardiovascular outcome in treated hypertensive patients with responder, masked, false resistant, and true resistant hypertension. *Am J Hypertens*. 2005 Nov;18(11):1422-8.
 10. Hamdidouche I, Jullien V, Boutouyrie P, Billaud E, Azizi M, Laurent S. Drug adherence in hypertension: from methodological issues to cardiovascular outcomes. *J Hypertens*. 2017 Mar 16.
-

11. Cai A, Feng Y, Zhou Y. A comprehensive review of an unmet public health issue: resistant hypertension. Clin Exp Hypertens. 2017;39(2):101-107.

12. Holzgreve H. [Guidelines for the treatment of hypertension: remarkable transatlantic consensus]. MMW Fortschr Med. 2017 Mar;159(4):65-67

13. Sim J, Bhandari S, Shi J, Characteristics of resistant hypertension in a large ethnically diverse hypertension population of an integrated health system. Mayo Clin Proc. 2013 Oct; 88(10):1099-107

14. Wilson S, Poulter N. The effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs and other commonly used non-narcotic analgesics on blood pressure level in adults. J Hypertens. 2006 Aug;24(8):1457-69.

15. Faselis C, Doumas M, Papademetriou V. Common secondary causes of resistant hypertension and rationale for treatment. Int J Hypertens 2011;

16. Pimenta E, Calhoun D, Oparil S. Mechanisms and treatment of resistant hypertension. Arq Bras Cardiol. 2007 Jun;88(6):683-92.

17. Muxfeldt E, Bloch K, Nogueira AR, Salles G. True resistant hypertension: is it possible to be recognized in the office? Am J Hypertens. 2005 Dec;18(12 Pt 1):1534-40.

18. Muxfeldt E, Bloch K, Nogueira A, Salles G. Twenty-four hour ambulatory blood pressure monitoring pattern of resistant hypertension. Blood Press Monit. 2003 Oct;8(5):181-5.

19. Oliveras A, Soler M, Martínez-Estrada O, Vázquez S, Marco-Feliu D, Vila J, et al. Endothelial progenitor cells are reduced in refractory hypertension. J Hum Hypertens. 2008 Mar;22(3):183-90.

20. Oliveras A, de la Sierra A, Martínez-Estrada O, Larrousse M, Vázquez S, Soler M, et al. Putative endothelial progenitor cells are associated with flow-mediated dilation in refractory hypertension. Blood Press. 2008;17(5-6):298-305.

21. Salles G, Fiszman R, Cardoso C, Muxfeldt E. Relation of left ventricular hypertrophy with systemic inflammation and endothelial damage in resistant hypertension. Hypertension. 2007 Oct;50(4):723-8.

22. Armario P, Oliveras A, Hernández Del Rey R, Poch E, Larrouse M, Roca-Cusachs A, et al. [Prevalence of target organ damage and factors associated with cardiovascular events in subjects with refractory hypertension.]. *Med Clin (Barc)*. 2009 Jun;133(4):127-31.
23. Tipton C. Exercise training for the treatment of hypertension: a review. *Clin J Sport Med*. 1999 Apr;9(2):104.
24. Zdrengeha D, Poantă L, Pop D, Zdrengeha V, Zdrengeha M. Physical training--beyond increasing exercise capacity. *Rom J Intern Med*. 2008;46(1):17-27.
25. Williams M. Exercise testing in cardiac rehabilitation. Exercise prescription and beyond. *Cardiol Clin*. 2001 Aug;19(3):415-31.
26. Guimaraes GV, Ciolac EG, Carvalho VO, D'Avila VM, Bortolotto LA, Bocchi EA. Effects of continuous vs. interval exercise training on blood pressure and arterial stiffness in treated hypertension. *Hypertens Res*. 2010 Apr 9.
27. Niebauer J, Cooke J. Cardiovascular effects of exercise: role of endothelial shear stress. *J Am Coll Cardiol*. 1996 Dec;28(7):1652-60.
28. Niebauer J. [Exercise training for the prevention and treatment of lifestyle-induced diseases]. *Wien Klin Wochenschr*. 2006 Sep;118(17-18):A30-8.
29. Ciolac EG, Guimaraes GV, D'Avila VM, Bortolotto LA, Doria EL, Bocchi EA. Acute aerobic exercise reduces 24-h ambulatory blood pressure levels in long-term-treated hypertensive patients. *Clinics (Sao Paulo)*. 2008 Dec;63(6):753-8.
30. Ciolac EG, Guimaraes GV, VM DA, Bortolotto LA, Doria EL, Bocchi EA. Acute effects of continuous and interval aerobic exercise on 24-h ambulatory blood pressure in long-term treated hypertensive patients. *Int J Cardiol*. 2009 Apr 17;133(3):381-7.
31. Laterza MC, de Matos LD, Trombetta IC, Braga AM, Roveda F, Alves MJ, Krieger EM, Negrão CE, Rondon MU. Exercise training restores baroreflex sensitivity in never-treated hypertensive patients. *Hypertension*. 2007
32. Castro RE, Guimarães GV, Da Silva JM, Bocchi EA, Ciolac EG. Postexercise Hypotension after Heart Transplant: Water- versus Land-Based Exercise. *Med Sci Sports Exerc*. 2016
-

33. Pascoalino LN, Ciolac EG, Tavares AC, Castro RE, Ayub-Ferreira SM, Bacal F, Issa VS, Bocchi EA, Guimarães GV. Exercise training improves ambulatory blood pressure but not arterial stiffness in heart transplant recipients. J Heart Lung Transplant. 2015
34. Ciolac EG, Bocchi EA, Greve JM, Guimarães GV. Heart rate response to exercise and cardiorespiratory fitness of young women at high familial risk for hypertension: effects of interval vs continuous training. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil. 2011
35. Ciolac EG, Bocchi EA, Bortolotto LA, Carvalho VO, Greve JM, Guimarães GV. Effects of high-intensity aerobic interval training vs. moderate exercise on hemodynamic, metabolic and neuro-humoral abnormalities of young normotensive women at high familial risk for hypertension. Hypertens Res. 2010
36. Carvalho VO, Ciolac EG, Guimarães GV, Bocchi EA. Effect of exercise training on 24-hour ambulatory blood pressure monitoring in heart failure patients. Congest Heart Fail. 2009
37. Wen H, Wang L. Reducing effect of aerobic exercise on blood pressure of essential hypertensive patients: A meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2017
38. Global Recommendations on Physical Activity for Health. Geneva: World Health Organization; 2010.
38. Laurent M, Daline T, Malika B, Fawzi O, Philippe V, Benoit D, et al. Training-induced increase in nitric oxide metabolites in chronic heart failure and coronary artery disease: an extra benefit of water-based exercises? Eur J Cardiovasc Prev Rehabil. 2009 Apr;16(2):215-21.
39. Goenka N, Kotonya C, Penney M, Randeve H, O'Hare J. Thiazolidinediones and the renal and hormonal response to water immersion-induced volume expansion in type 2 diabetes mellitus. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2008 Apr;294(4):E733-9.
40. Mourot L, Bouhaddi M, Gandelin E, Cappelle S, Dumoulin G, Wolf J, et al. Cardiovascular autonomic control during short-term thermoneutral and cool head-out immersion. Aviat Space Environ Med. 2008 Jan;79(1):14-20.
41. Schmid J, Noveanu M, Morger C, Gaillet R, Capoferri M, Anderegg M, et al. Influence of water immersion, water gymnastics and swimming on cardiac output in patients with heart failure. Heart. 2007 Jun;93(6):722-7.

42. Carvalho VO, Guimaraes GV. Hydrotherapy to heart failure patients. *Int J Cardiol.* 2010 Mar 5.
43. Christie J, Sheldahl L, Tristani F, Wann L, Sagar K, Levandoski S, et al. Cardiovascular regulation during head-out water immersion exercise. *J Appl Physiol.* 1990 Aug;69(2):657-64.
44. Schega L, Claus G, Almeling M, Niklas A, Daly D. Cardiovascular responses during thermoneutral, head-out water immersion in patients with coronary artery disease. *J Cardiopulm Rehabil Prev.* 27(2):76-80.
45. Shiraishi M, Schou M, Gybel M, Christensen N, Norsk P. Comparison of acute cardiovascular responses to water immersion and head-down tilt in humans. *J Appl Physiol.* 2002 Jan;92(1):264-8.
46. Gabrielsen A, Pump B, Bie P, Christensen N, Warberg J, Norsk P. Atrial distension, haemodilution, and acute control of renin release during water immersion in humans. *Acta Physiol Scand.* 2002 Feb;174(2):91-9.
47. Hanna R, Sheldahl L, Tristani F. Effect of enhanced preload with head-out water immersion on exercise response in men with healed myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 1993 May;71(12):1041-4.
48. Pump B, Shiraishi M, Gabrielsen A, Bie P, Christensen N, Norsk P. Cardiovascular effects of static carotid baroreceptor stimulation during water immersion in humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2001 Jun;280(6):H2607-15.
49. Arborelius MJ, Ballidin U, Lilja B, Lundgren C. Hemodynamic changes in man during immersion with the head above water. *Aerosp Med.* 1972 Jun;43(6):592-8.
50. Cider A, Sunnerhagen K, Schaufelberger M, Andersson B. Cardiorespiratory effects of warm water immersion in elderly patients with chronic heart failure. *Clin Physiol Funct Imaging.* 2005 Nov;25(6):313-7.
51. Cider A, Sveälv B, Täng M, Schaufelberger M, Andersson B. Immersion in warm water induces improvement in cardiac function in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2006 May;8(3):308-13.

52. Schou M, Gabrielsen A, Bruun N, Skøtt P, Pump B, Dige-Petersen H, et al. Angiotensin II attenuates the natriuresis of water immersion in humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2002 Jul;283(1):R187-96.
53. Johansen L, Foldager N, Stadeager C, Kristensen M, Bie P, Warberg J, et al. Plasma volume, fluid shifts, and renal responses in humans during 12 h of head-out water immersion. *J Appl Physiol*. 1992 Aug;73(2):539-44.
54. Coruzzi P, Parati G, Brambilla L, Brambilla V, Gualerzi M, Novarini A, et al. Renal and cardiovascular responses to water immersion in essential hypertension: is there a role for the opioidergic system? *Nephron Physiol*. 2003;94(3):p51-8.
55. Coruzzi P, Biggi A, Musiari L, Ravanetti C, Novarini A. Renin-aldosterone system suppression during water immersion in renovascular hypertension. *Clin Sci (Lond)*. 1985 May;68(5):609-12.
56. Coruzzi P, Biggi A, Musiari L, Ravanetti C, Novarini A. Renal hemodynamics and natriuresis during water immersion in normal humans. *Pflugers Arch*. 1986 Dec;407(6):638-42.
57. Epstein M. Renal effects of head-out water immersion in humans: a 15-year update. *Physiol Rev*. 1992 Jul;72(3):563-621.
58. Coruzzi P, Ravanetti C, Musiari L, Biggi A, Vescovi P, Novarini A. Circulating opioid peptides during water immersion in normal man. *Clin Sci (Lond)*. 1988 Feb;74(2):133-6.
59. Dijkhorst-Oei L, Boer P, Rabelink T, Koomans H. Nitric oxide synthesis inhibition does not impair water immersion-induced renal vasodilation in humans. *J Am Soc Nephrol*. 2000 Jul;11(7):1293-302.
60. Gabrielsen A, Sørensen V, Pump B, Galatius S, Videbaek R, Bie P, et al. Cardiovascular and neuroendocrine responses to water immersion in compensated heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2000 Oct;279(4):H1931-40.
61. Gabrielsen A, Videbaek R, Johansen L, Warberg J, Christensen N, Pump B, et al. Forearm vascular and neuroendocrine responses to graded water immersion in humans. *Acta Physiol Scand*. 2000 Jun;169(2):87-94.

62. Gabrielsen A, Warberg J, Christensen N, Bie P, Stadeager C, Pump B, et al. Arterial pulse pressure and vasopressin release during graded water immersion in humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2000 Jun;278(6):R1583-8.
63. Carvalho VO, Bocchi EA, Guimaraes GV. Hydrotherapy in heart failure: a case report. *Clinics (Sao Paulo)*. 2009;64(8):824-7. *Circ J*. 2009 Oct;73(10):1871-6.
64. Hamburg NM, Keyes MJ, Larson MG, Vasan RS, Schnabel R, Pryde MM, et al. Cross-sectional relations of digital vascular function to cardiovascular risk factors in the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2008 May 13;117(19):2467-74.
65. Kuvin JT, Patel AR, Sliney KA, Pandian NG, Sheffy J, Schnall RP, et al. Assessment of peripheral vascular endothelial function with finger arterial pulse wave amplitude. *Am Heart J*. 2003 Jul;146(1):168-74.
66. Andrea L. Axtell, Fatemeh A. Gomari, John P. Cooke. Assessing Endothelial Vasodilator Function with the Endo-PAT 2000 *J Vis Exp*. 2010; (44): 2167.
67. Hevel JM, Marletta MA. Nitric-oxide synthase assays. *Methods Enzymol*. 1994;233:250-8.
68. Carvalho VO, Bocchi EA, Guimaraes GV. The Borg scale as an important tool of self-monitoring and self-regulation of exercise prescription in heart failure patients during hydrotherapy. A randomized blinded controlled trial. *Circ J*. 2009 Oct;73(10):1871-6.
69. Tsai JC, Liu JC, Kao CC, et al. Beneficial effects on blood pressure and lipid profile of programmed exercise training in subjects with white coat hypertension. *Am J Hypertens* 2002;15:571-6.
70. Dimeo F, Pagonas N, Seibert F, et al. Aerobic exercise reduces blood pressure in resistant hypertension. Exercise reduces blood pressure in resistant hypertension. *Hypertension* 2012; 60:653-8.
71. Schmid JP, Noveanu M, Morger C, Gaillet R, Capoferri M, Anderegg M, et al. Influence of water immersion, water gymnastics and swimming on cardiac output in patients with heart failure. *Heart* 2007; 93: 722 – 727.
72. Pechter U, Otsa M, Mesikepp S, Zilmer K, Kullisaar T, Vihalemm T, et al.

Beneficial effects of water-based exercise in patients with chronic kidney disease. *Int J Rehabil Res* 2003; 26: 153 – 156.

73. Grassi G, Seravalle G, Brambilla G, Pini C, Alimento M, Facchetti R, et al. Marked sympathetic activation and barore ex dysfunction in true resistant hypertension. *Int J Cardiol* 2014; 177: 1020 – 1025.

74. Terblanche E, Millen AM. The magnitude and duration of post-exercise hypotension after land and water exercises. *Eur J Appl Physiol* 2012;112:4111

75. Farahani AV, Mansournia MA, Asheri H, et al. The effects of a 10-week water aerobic exercise on the resting blood pressure in patients with essential hypertension. *Asian J Sports Med* 2010;1:159–67.

76. Lazar JM, Morris M, Qureshi G, et al. The effects of head-out-of-water immersion on arterial wave reflection in healthy adults. *J Am Soc Hypertens* 2008;2:455–61.

77. Gayda M, Paillard F, Sosner P, et al. Effects of sauna alone and postexercise sauna baths on blood pressure and hemodynamic variables in patients with untreated hypertension. *J Clin Hypertens* 2012;14:553–60.

78. Nohria A, Gerhard-Herman M, Creager MA, Hurley S, Mitra D, Ganz P. Role of nitric oxide in the regulation of digital pulse volume amplitude in humans. *J Appl Physiol* 2006; 101: 545 – 548.

79. Pickering TG. Arterial sti ness as a cause of resistant hypertension. *J Clin Hypertens* 2007; 9: 390 – 305. 23. Pabuccu T, Baris N, Ozpelit E, Akdeniz B, Guneri S. The relationship between resistant hypertension and arterial sti ness. *Clin Exp Hypertens* 2012; 34: 57 – 62.

80. Pabuccu T, Baris N, Ozpelit E, Akdeniz B, Guneri S. The relationship between resistant hypertension and arterial sti ness. *Clin Exp Hypertens* 2012; 34: 57 – 62.

81. Flammer AJ, Anderson T, Celermajer DS, Creager MA, Dean eld J, Ganz P, et al. The assessment of endothelial function: From research into clinical practice. *Circulation* 2012; 126: 753 – 767.

82. M. Moerland, * A. J. Kales, L. Schrier, M. G. J. van Dongen, D.

Bradnock, and Burggraaf. Evaluation of the EndoPAT as a Tool to Assess Endothelial Function. *Int J Vasc Med*. 2012; 2012: 904141

83. Markus Nil, Daniela Schaefer, Thomas Radtke, Hugo Saner, Matthias Wilhelm, and Prisca Eser, "Reproducibility of peripheral arterial tonometry measurements in male cardiovascular patients," *European Journal of Clinical Investigation*, vol. 44, no. 11, pp. 1065–1071, 2014.

84. Santos R, Moraes RS, Vieira PJ, Ash GI, Waclawovsky G, Pescatello LS, et al. Effects of aerobic exercise intensity on ambulatory blood pressure and vascular responses in resistant hypertension: A crossover trial. *J Hypertens* 2016; 34: 1317 – 1324.

85. Grassi G, Mark AL, Esler M. The sympathetic nervous system alterations in human hypertension. *Circ Res* 2015; 116: 976 – 990.

86. Murray A, Delaney T, Bell C. Rapid onset and offset of circulatory adaptations to exercise training in men. *J Hum Hypertens* 2006;20:193–200.

87. Grassi G, Seravalle G, Calhoun D, Bolla GB, Mancia G. Physical exercise in essential hypertension. *Chest* 1992; 101(Suppl 5): 312S – 314S.

88. Kinugawa T, Endo A, Kato M, Kato T, Ahmmed GU, Omodani H, et al. Responses of plasma catecholamines, renin-angiotensin-aldosterone system, and atrial natriuretic peptide to exercise in patients with essential hypertension. *Cardiology* 1997; 88: 238 – 245.

89. Beck DT, Casey DP, Martin JS, Emerson BD, Braith RW. Exercise training improves endothelial function in young prehypertensives. *Exp Biol Med* 2013; 238: 433 – 441.