

Estratégias não farmacológicas contra a hipertensão arterial: efeito do treinamento resistido e aclimação na cardioproteção

Nonpharmacological strategies against hypertension: Effect of resistance training and acclimation on cardioprotection

Jéssica da Silva Santos^{ID}, Ronaldo André Castelo dos Santos de Almeida^{ID}, Letícia de Sousa Amorim^{ID}, Emerson Lopes Olivares^{ID}, Anderson Luiz Bezerra da Silveira^{ID}

Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Seropédica, Rio de Janeiro, Brasil

RESUMO

Introdução: A hipertensão arterial (HA) é o principal fator de risco para o infarto do miocárdio. Juntos, estes eventos são as principais causas de morte no mundo. O tratamento convencional é o farmacológico. Estratégias não farmacológicas, como o treinamento resistido (TR) e a aclimação ao calor (ACC), podem ter efeito na redução do risco cardiovascular. **Objetivo:** O presente estudo teve como objetivo avaliar os efeitos do TR e da ACC sobre a função ventricular, pressão arterial sistólica e cardioproteção de ratos espontaneamente hipertensos (SHR). **Métodos:** Os procedimentos experimentais foram autorizados sob registro nº 14/2022 (CEUA/ICBS/UFRRJ). SHR foram divididos em grupo controle (CTR, n = 7), grupo treinado 3x/semana/10 semanas (TR, n = 8) e grupo aclimatado em banho aquecido por 11 dias consecutivos (HWI, n = 9). A pressão arterial sistólica (PAS) foi avaliada por pletismografia de cauda. A função ventricular esquerda (FVE) foi avaliada pelo método de coração isolado. A avaliação de cardioproteção baseou-se na FVE nos 60min após isquemia global (IQ = 30 min) e na análise da área de infarto. **Resultados:** Após os ensaios, apenas CTR apresentou maior PAS ($p < 0,01$). A pressão desenvolvida pelo ventrículo esquerdo (PDVE) foi melhor durante a reperfusão nos grupos HWI comparados a CTR ($p < 0,05$) e TR ($p < 0,05$). A área de infarto após IQ foi menor apenas em HWI ($p < 0,05$). **Conclusão:** TR e HWI demonstraram efeito na manutenção e redução da PAS nos grupos experimentais, mas apenas HWI foi efetivo na promoção da cardioproteção.

Palavras-chave: hipertensão; treinamento resistido; aclimação ao calor; cardioproteção; saúde

ABSTRACT

Introduction: Hypertension (HT) is the main risk factor for myocardial infarction. Together, these events are the main causes of death worldwide. The conventional treatment is pharmacological. Non-pharmacological strategies, such as resistance training (RT) and heat acclimation (HA), may affect reducing cardiovascular risk. **Objective:** The present study aimed to evaluate the effects of RT and HA on ventricular function, systolic blood pressure (SBP), and cardioprotection of spontaneously hypertensive rats (SHR). **Methods:** The experimental procedures were authorized under registration number 14/2022 (CEUA/ICBS/UFRRJ). SHR were divided into a control group (CTR, n = 7), a group trained 3x/week/10 weeks (TG, n = 8), and a group acclimated in a heated bath for 11 consecutive days (HWI, n = 9). SBP was assessed by tail plethysmography. Left ventricular function (LVF) was evaluated by the isolated heart method. Cardioprotection assessment was based on LVF in the 60 min after global ischemia (IQ = 30 min) and on the analysis of the infarct area. **Results:** After the trials, only CTR showed higher SBP ($p < 0.01$). Left ventricular developed pressure (LVDP) was better during reperfusion in the HWI groups compared to CTR ($p < 0.05$) and TG ($p < 0.05$). The infarct area after IQ was smaller only in HWI ($p < 0.05$). **Conclusion:** TG and HWI demonstrated an effect on maintaining and reducing SBP in the experimental groups, but only HWI was effective in promoting cardioprotection.

Keywords: hypertension; resistance training; heat acclimation; cardioprotection; health

Introdução

Doenças cardiovasculares lideram o ranking de causas de morte no mundo [1]. A hipertensão arterial (HA) é um dos principais fatores de risco cardiovascular e pode resultar em consequências graves em diferentes órgãos (coração e vasos sanguíneos) [2–5]. A HA caracteriza-se por uma pressão arterial sistólica (PAS) maior ou igual a 140 mmHg e uma pressão diastólica acima de 90 mmHg [5]. Esses valores de pressão arterial (PA) elevados têm sido tradicionalmente associados ao risco para cardiopatia isquêmica [5].

O tratamento convencional contra HA é o farmacológico. Esse atua por diferentes mecanismos de ação (diuréticos, inibidores da enzima conversora de angiotensina, bloqueadores dos receptores AT1 da angiotensina II, entre outros). No entanto, o uso desses medicamentos gera efeitos negativos na saúde e qualidade de vida [6,7] dos pacientes. Este tipo de tratamento também apresenta impacto socioeconômico significativo devido aos altos custos médicos decorrentes das comorbidades, principalmente nos rins e no cérebro, órgãos adjacentes ao sistema cardiovascular que ficam sujeitos a eventos fatais ou não [5,8,9].

Buscando minimizar esses efeitos colaterais, novas terapias vêm sendo propostas para controlar e reduzir a PAS de maneira exclusiva ou como terapias coadjuvantes [7,10]. O treinamento resistido tem demonstrado eficácia na redução da PA [11–13], além de melhorar a função miocárdica [14]. A aclimação ao calor ou terapia térmica também é uma alternativa para mitigar os efeitos hipertensivos [15].

Isoladamente, cada uma dessas estratégias ainda não demonstrou seu efeito sobre o coração após lesão de isquemia e reperfusão (LIR), assim como sobre a extensão da área de infarto e cardioproteção. A impossibilidade de realizar procedimentos invasivos em humanos levou-nos a utilizar um modelo experimental para proceder a essas avaliações. Desta forma, utilizamos, neste estudo, ratos espontaneamente hipertensos (SHR), animais que apresentam o fenótipo hipertensivo análogo ao da hipertensão humana. Esse fenótipo deve-se à sua predisposição genética [16] e ao aumento da resistência periférica total sem expansão de volume [17].

Testou-se a hipótese de que o grupo treinado (TR) e o grupo aclimatado ao calor em banho aquecido (HWI) seriam capazes de melhorar a cardioproteção e melhor recuperação da função ventricular após LIR. O objetivo do estudo foi verificar o efeito do TR e HWI sobre a PAS e a área de infarto após 30min de isquemia em corações de SHR.

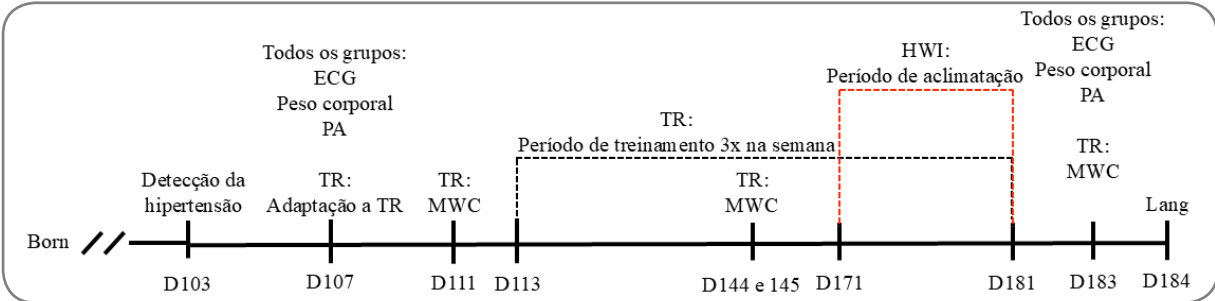
Métodos

Animais

Ratos espontaneamente hipertensos (SHR), machos, foram divididos aleatoriamente em grupos controle (CTR, n = 9), aclimatados ao calor (HWI, n = 9) e submetidos ao treinamento resistido (TR, n = 9). Os procedimentos experimentais foram

aprovados pelo Comitê de Ética para Uso de Animais do Instituto de Ciências Biomédicas e da Saúde da UFRRJ (CEUA 14/2022/ICBS/UFRRJ).

Desenho experimental



D = dia; TR = treinamento resistido; PA = Pressão arterial da cauda; ECG = eletrocardiograma; MWC = carga máxima carregada; TR = grupo treinado; HWI = grupo aclimatado ao calor; Lang = Protocolo de coração isolado de Langendorff

Figura 1 - Desenho experimental

Familiarização ao aparato de treinamento

Os ratos do grupo TR foram familiarizados ao aparato de treinamento resistido para minimizar falhas na execução do treinamento. A rotina de familiarização está descrita na tabela I.

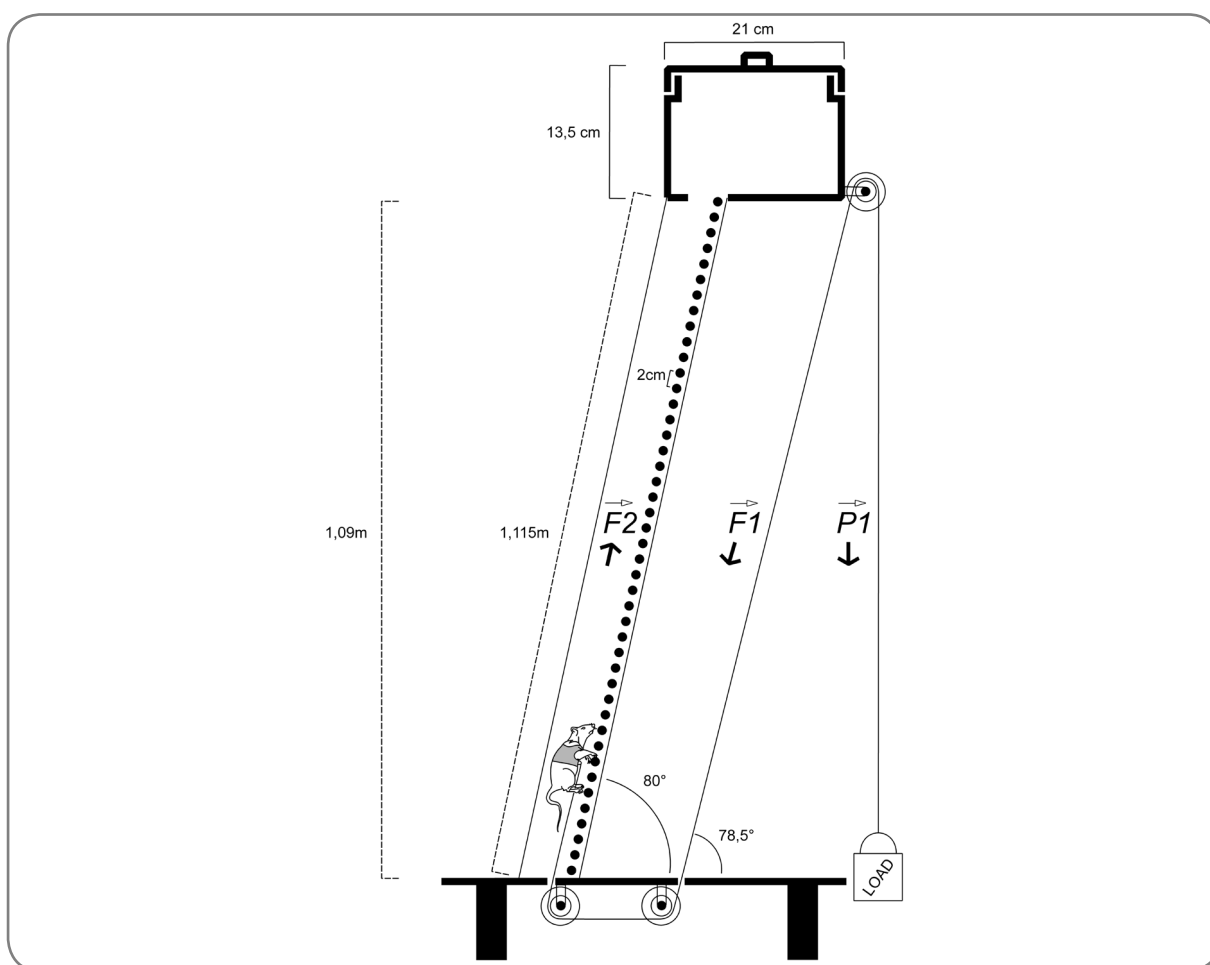
Tabela I - Protocolo de adaptação ao aparato de treinamento resistido

Dia	Descrição da adaptação
1	10 min na caixa posicionada no topo da escada 10 subidas consecutivas sem carga e sem colete. Intervalo livre entre as subidas
2	10 min na caixa posicionada no topo da escada 10 subidas consecutivas sem carga e sem colete. Intervalo livre entre as subidas
3	10 subidas consecutivas sem carga e com colete. Intervalo livre entre as subidas Ao final, deixar o animal 10 min na caixa posicionada no topo da escada
4	10 subidas consecutivas, 3 subidas sem carga e com colete seguidas de 7 subidas com carga (10 g) e com colete. Intervalo livre entre as subidas
5	10 subidas consecutivas, 3 subidas sem carga e com colete seguidas de 7 subidas com carga (10 g) e com colete. Intervalo livre entre as subidas
6	10 subidas consecutivas, 3 subidas sem carga e com colete seguidas de 7 subidas com carga (20 g) e com colete. Intervalo livre entre as subidas
7	10 subidas consecutivas, 3 subidas sem carga e com colete seguidas de 7 subidas com carga (10 g) e com colete. Intervalo livre entre as subidas

O TR foi realizado em uma escada com altura de 110 cm e 80° de inclinação [18] com um colete fixado ao tórax, desenvolvido pelo nosso laboratório. Os ratos foram posicionados na base da escada e foram adaptados para a subir até o topo, onde havia uma caixa para a acomodação dos animais no intervalo de 120 s entre as séries.

Teste de carga máxima carregada (TCMC)

O teste foi realizado em até dois dias seguidos. No primeiro dia, os animais foram submetidos a subida da escada carregando uma carga inicial de 50% da massa corporal (MC). A carga foi acoplada ao final de um cabo fixado ao colete peitoral. Caso fosse realizada a subida, a carga, para uma segunda tentativa, era aumentada em 10% da MC na tentativa de escalada subsequente. Em caso de novo sucesso, a carga era acrescida de mais 5% da MC. Se ainda fosse realizada com êxito nesta última tentativa do dia, o teste era reiniciado no dia subsequente acrescentando-se 5% à última carga transportada. Isso se repetia até, no máximo, a terceira tentativa no segundo dia. Todos os animais atingiram sua carga máxima até o segundo dia. A falha foi determinada quando o animal não conseguiu subir a escada após três estímulos consecutivos na cauda (com pinça), com intervalo de descanso de 120 s entre cada subida.



A carga puxada pelo animal corresponde a carga inicial (LOAD) na extremidade oposta da polia por serem polias fixas

Figura 2 - Aparato de treinamento com utilização de colete

Protocolo de treinamento

A carga de treinamento foi calculada a partir do valor da carga máxima individual (carga da última escalada completa) para cada rato. A carga de exercício foi ajustada na quinta semana de acordo com a nova carga máxima do teste. O TR foi realizado 3 dias/semana, durante 10 semanas com carga de 30-70 % da carga máxima. Os ratos realizaram de 6 a 8 escaladas, de acordo com a semana de treinamento. Foi utilizado o intervalo de 1 minuto entre escaladas [11,19]. Um novo teste de carga era realizado a cada 15 sessões de treinamento para reajuste de carga.

Tabela II - Protocolo de treinamento resistido na escada com polia e colete

Semana de treino	Subidas a escada	% da carga máxima
1	1-3	30
	4-6	50
2-3	1-2	30
	3-6	50
	7	60
4-10	1-2	30
	3-4	50
	5-6	60
	7-8	70

Protocolo de aclimação

Os ratos do grupo HWI foram submetidos ao banho quente por onze dias, iniciando o primeiro dia com 20 min de permanência e acrescentado 5 minutos a cada dia, até atingir 60 min do nono dia. Do nono ao décimo primeiro dia a sessão foi de 60 min. O banho quente foi feito em uma piscina para ratos com temperatura da água a 40°C.

Aferição da PAS

Foi utilizado um sistema de medição não invasivo do manguito de cauda para aquisição da pressão arterial (PA) (Pletismógrafo de cauda digital com aquecedor de dois canais, Bonther, Ribeirão Preto, SP, Brasil), previamente validado por Feng *et al.* (2008). Este sistema detecta a PAS com base nas alterações de volume na cauda [20]. Apesar de estar associada a um menor estresse causado pela contenção, a técnica do manguito de cauda é mais aceitável para atender o quesito “refinamento” no princípio dos 3Rs, pois é realizada sem a necessidade de anestesia ou cirurgia. Os experimentos de medição da pressão arterial foram conduzidos em um ambiente controlado, silencioso e com temperatura regulada ($22 \pm 1^\circ\text{C}$), onde os ratos se aqueceram por um período de 30 a 40 min antes do início dos experimentos. Em seguida, os ratos foram submetidos a protocolos experimentais adaptados dos descritos anteriormente [21] e brevemente relatados adiante. O manguito de oclusão foi colocado na base da cauda e o manguito do sensor foi colocado adjacente ao manguito de oclusão. A base

do aparelho consiste em uma plataforma de aquecimento que pré-aquece o animal até 37 °C. Para medir a PA, o manguito de oclusão foi insuflado até 210-280 mmHg e desinflado durante 20 s. Cada sessão de registro consistiu em 2 ciclos de insuflação e desinsuflação por conjunto de acordo com a recomendação padrão do fabricante, dos quais os primeiros 2 ciclos foram ciclos de “adaptações”, enquanto os ciclos seguintes foram utilizados para análise. Os ratos foram adaptados por 5 dias consecutivos antes das medições basais da pressão arterial.

Eletrcardiograma (ECG)

Os ECGs foram realizados antes e depois do protocolo experimental 3 dias antes do início do protocolo. Os animais permaneceram por 10-15 min com os eletrodos para que pudessem se adaptar ao equipamento e, desta forma, eventuais ruídos durante o ECG no início e no final do experimento seriam reduzidos. Para a coleta dos dados foi utilizada uma interface analógico-digital (Power Lab 400, ADInstruments, Estados Unidos da América - EUA) e os dados armazenados em um computador para análise posterior. A análise de dados foi feita através do software Lab Chart 8 Pro (ADInstruments, Estados Unidos da América). Os módulos complementares ECG Analysis 2.4 (ADInstruments, EUA) e Heart Rate Variability 2.0 (HRV 2.0, ADInstruments, EUA) foram utilizados para análise do ECG.

Protocolo de coração isolado

Os corações foram removidos e conectados ao aparato de Langendorff através da inserção de uma cânula com fluxo contínuo de 10 ml.min⁻¹ na artéria aorta, caracterizando fluxo retrógrado desta técnica. A solução de perfusão artificial utilizada foi a de Krebs-Henseleit (KHS) modificada contendo 118 Mm NaCl, 4,7 Mm KCl, 1,2 mM MgSO₄, 1,2 Mm KH₂PO₄, 25 Mm NaHCO₃, 10 Mm C₆H₁₂O₆, 1,8 Mm CaCl₂, saturada com mistura carbogênica (95% O₂ + 5% CO₂). A solução foi ajustada para o pH 7,4 e mantida aquecida em 37 °C, sendo bombeada com fluxo contínuo pelo circuito através da bomba de perfusão. Pelo átrio esquerdo foi inserido um balão de látex conectado a um transdutor de pressão. O balão foi enchido com água destilada e ajustada uma pressão de 10 mmHg. Através de um amplificador (ML110, ADInstruments, Estados Unidos da América) foi possível registrar a pressão intraventricular desenvolvida pelo ventrículo esquerdo por uma interface analógico-digital (PowerLab 400, ADInstruments, Estados Unidos da América) e armazenados com auxílio do software para análise de sinais biológicos (Lab Chart 8 Pro, ADInstruments, Estados Unidos da América).

O protocolo de coração isolado consistiu em remoção do coração e montagem no aparato seguidos de 20 min de acomodação. O primeiro registro foi de 10 min de desempenho basal. O passo seguinte foram 30 min de isquemia e 60 min de reperfusão.

Morfometria

Os ratos foram pesados (Toledo Prix 3, Toledo, Brasil) pré e pós-treinamento neste estudo. Após eutanásia e extração do coração, a tíbia direita foi coletada para mensuração e normalização da massa corporal e da massa cardíaca. Também foram coletadas amostras dos músculos sóleo e flexor longo do hálux, pois estão mais envolvidos durante este exercício de resistência. As amostras foram pesadas em uma microbalança (AD 500, Marte, Brasil) e, em seguida, congeladas em nitrogênio líquido para serem armazenadas em freezer a -80°C para futuras análises. Imediatamente após o protocolo do coração isolado, todos os corações foram pesados em balança analítica (AD 500, Marte, Brasil), removido o ápice e colocados por 10 minutos a -20°C para melhor preparar as fatias para coloração.

Aferição da área de infarto

Os ápices foram descartados e foram preparadas fatias em seções de aproximadamente 1 mm de espessura no sentido do ápice à base para montagem nas lâminas. Para melhorar o contraste entre tecidos viáveis e necróticos, as fatias foram incubadas em cloreto de trifeniltetrazólio a 1% em tampão fosfato (pH 7,4) por 5 min a 37°C e depois incubadas em solução de formaldeído 10 % por 24 horas. Os cortes foram colocados entre duas lâminas de vidro e suas imagens foram adquiridas digitalmente em scanner (Lide 300 USB, Cannon, Brasil). O tamanho do infarto foi determinado utilizando o software ImageJ (domínio público, versão 1.54k).

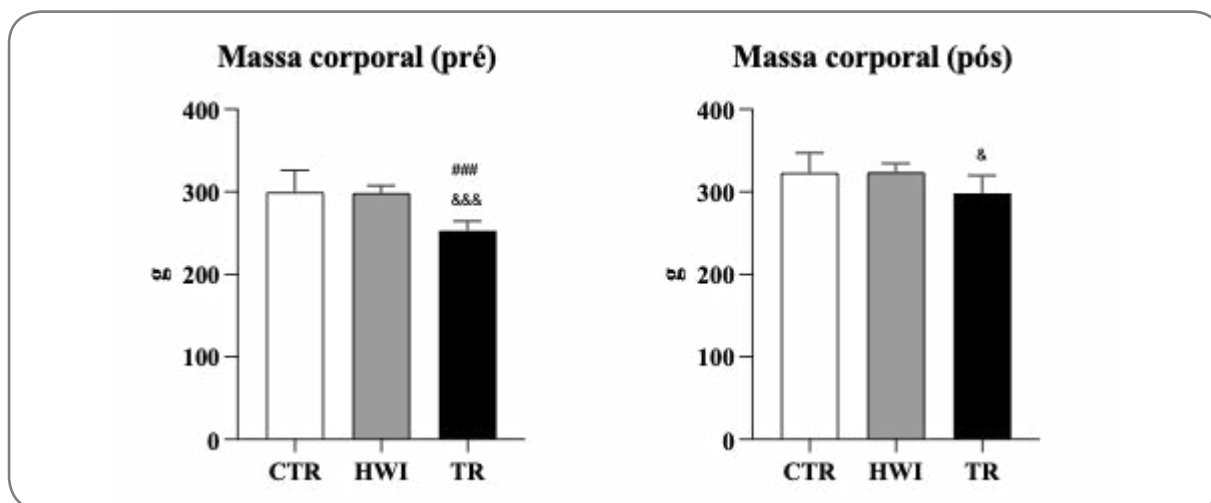
Análise estatística

Os dados foram apresentados como média $\pm$ erro padrão da média (EPM). Foi utilizado o teste de Shapiro-Wilk para verificação de normalidade das medidas. A análise de variância (ANOVA) de uma via foi utilizada para análise de variáveis respostas contínuas e as variáveis explanatórias categóricas. Já a ANOVA de duas vias com pós-teste de Sidak foi utilizada para análise temporal de dados ex-vivo. Quando não foi verificada normalidade na distribuição, utilizou-se o teste de classificação por pares de Wilcoxon. O software GraphPad Prism 10.1.1 (GraphPad Software, USA) foi utilizado para as análises. Diferenças estatísticas foram consideradas significativas quando o valor de significância foi menor do que 5 % ($p < 0,05$).

Resultados

Morfometria pré-experimental (in vivo)

A análise da massa corporal (MC) antes dos ensaios demonstrou menor massa no grupo TR (TR: $252,7 \pm 4,8$ g (IC95% = 240,2 até 265,1)) comparado a CTR (CTR: $299,8 \pm 9,3$ g (IC95% = 277,7 até 321,8 g)), $p < 0,001$ e HWI (HWI: $298,4 \pm 3,0$ g (IC95% = 291,5 até 305,4 g, $p < 0,001$)). Ao final do experimento, com acesso ao comprimento da tíbia, TR igualou-se à CTR e diminuiu a diferença de HWI ($F(2, 24) = 3,863$; $p = 0,0373$), demonstrando um ganho significativo da MC decorrente do treinamento realizado.

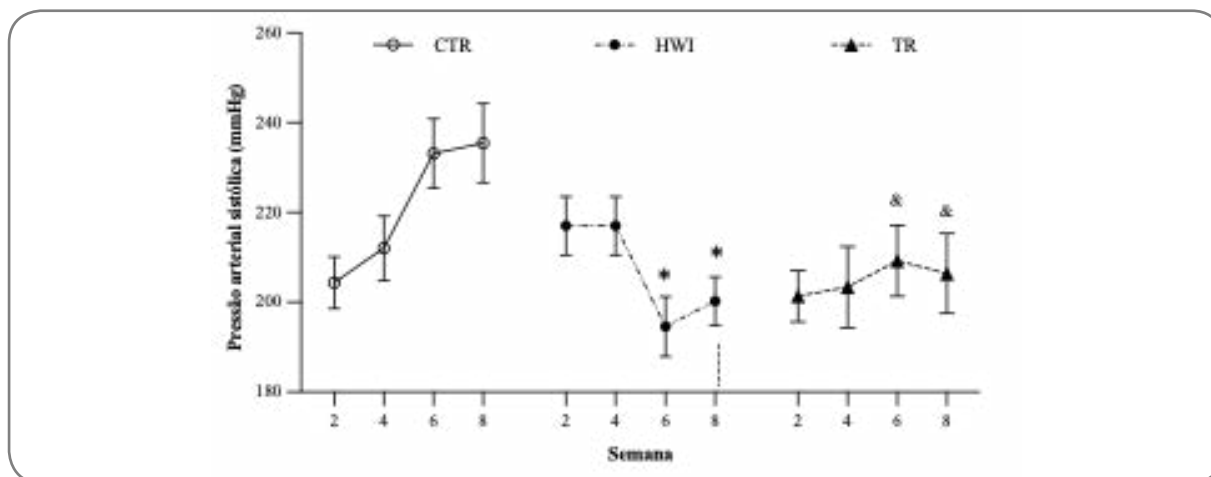


Os dados são expressos como média $\pm$ SEM. &TR vs HWI ($p = 0,0373$); &&&TR vs HWI ($p = 0,0002$); ###TR vs CTR ($p = 0,0002$). CTR = Controle; HWI = Aclimatando; TR = Treinamento Resistido

Figura 3 - Morfometria pré e pós-experimental entre grupos

Pressão arterial sistólica (PAS)

Ao final do protocolo experimental, a PAS nos grupos HWI ($200,2 \pm 5,4$ mmHg, IC95% = 187,7 até 212,7 mmHg) e TR ($206,4 \pm 8,9$ mmHg, IC95% = 185,9 até 226,9 mmHg) se manteve constante, enquanto o grupo CTR ($235,4 \pm 8,8$ mmHg, IC95% = 213,9 até 257) apresentou elevação da PAS, como era esperado para esta linhagem em particular ($F(2, 24) = 5,253$; $p = 0,0128$).

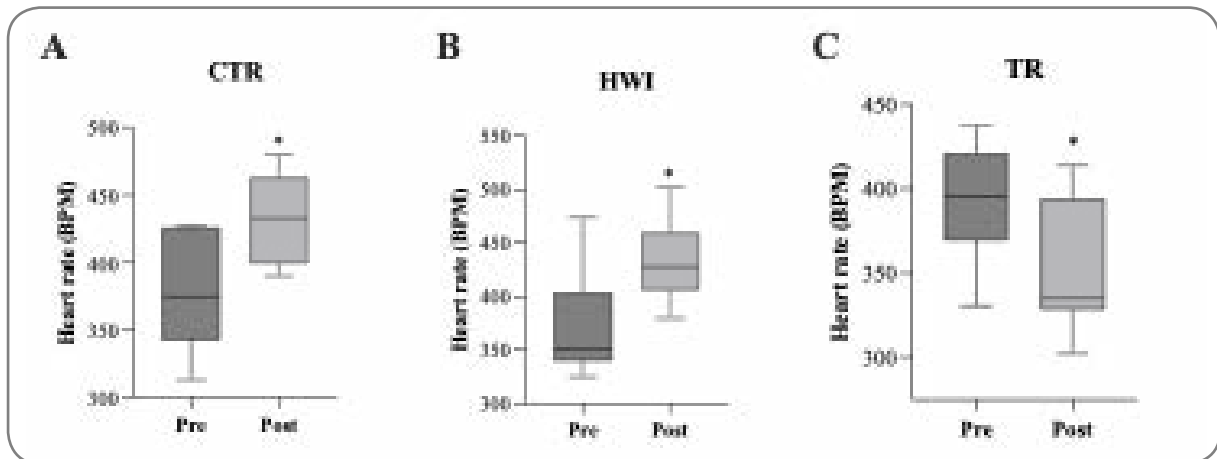


HWI reduziu PAS a partir da semana 8 comparado a CTR e a partir da semana 10 comparado a TR. *HWI vs CTR ($p = 0,0065$); &TR vs CTR ($p = 0,0364$). CTR = Controle; HWI = Aclimatando; TR = Treinamento Resistido

Figura 4 - Pressão arterial sistólica

ECG

O ECG foi utilizado para avaliar a frequência cardíaca (FC) antes e depois da intervenção experimental. Foi observado que tanto o CTR (pré: $378,0 \pm 18,4$ bpm, pós: $434,2 \pm 11,8$ bpm, $p = 0,0196$) quanto o HWI (pré: $370,8 \pm 15,9$ bpm, pós: $432,1 \pm 12,5$ bpm, $p = 0,0149$) tiveram aumento da FC comparando seus momentos pré vs pós. TR apresentou redução na FC após o protocolo experimental (pré: $393,3 \pm 11,4$ bpm, pós: $354,7 \pm 12,4$ bpm, $p = 0,0281$).



Os dados são expressos como média $\pm$ SEM. *(CTR: $p = 0,0196$; HWI: $p = 0,0149$; TR: $p = 0,0281$). CTR = Controle; HWI = Aclimatando; TR = Treinamento Resistido; Pre = pré-experimental; Post = pós-experimental

Figura 5 - Frequência cardíaca intragrupos

Hemodinâmica

O desempenho ventricular esquerdo não foi diferente entre os grupos no período basal ($p = 0,4601$). No período de isquemia (20-50 min), HWI e TR tiveram a redução de contratilidade atenuadas nos primeiros 5 min (HWI vs CTR: $p = 0,0451$; TR vs CTR: $p = 0,0324$), o que sugere uma economia energética celular. No período de reperfusão, apenas HWI teve melhor recuperação da função ventricular (LVDP) comparado a CTR e TR ($F(2, 24) = 4,631$; $p = 0,0216$).

Tabela III – Desempenho ventricular

	PDVE _{basal} (mmHg)	PDVE _{5minIG} (mmHg)	PDVE _{reperfusão} (mmHg)
CTR	78,13 $\pm$ 1,6	11,27	5,17 $\pm$ 0,08
HWI	71,19 $\pm$ 1,7	17,0	14,34 $\pm$ 0,3*
TR	62,24 $\pm$ 1,35	22,11	7,19 $\pm$ 0,2

PDVE_{basal} = Pressão desenvolvida pelo ventrículo esquerdo no período basal; PDVE_{5minIG} = Pressão desenvolvida pelo ventrículo esquerdo aos 5 minutos de IG; PDVE_{reperfusão} = Pressão desenvolvida pelo ventrículo esquerdo durante a reperfusão; Os dados são expressos como média $\pm$ SEM. CTR = Grupo controle; HWI = Grupo aclimatado ao calor; TR = Grupo treinado. * $p = 0,0216$

Morfometria ex-vivo

Ao final das 10 semanas de treinamento, o grupo TR apresentou massa cardíaca normalizada pela massa corporal maior do que CTR e HWI ($F(2, 24) = 21,90$; $p < 0,0001$).

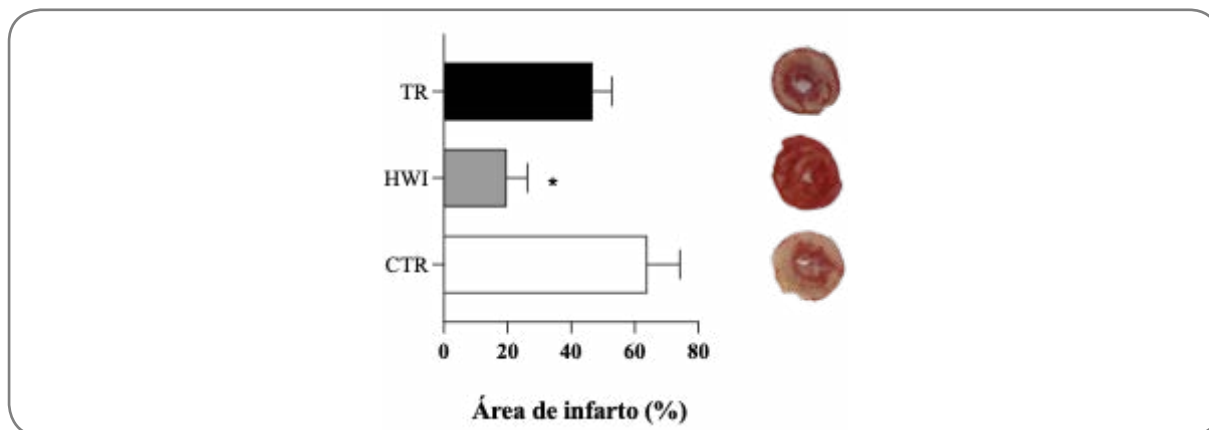
Tabela IV – Morfometria cardíaca ex-vivo

	Massa cardíaca / Massa corporal
CTR	0,005477 $\pm$ 0,0001116
TR	0,006388 $\pm$ 0,0001968 *#
HWI	0,005206 $\pm$ 3,647e-005

*CTR vs HWI; #CTR vs TR; $P < 0,0001$

Análise da área de infarto

Não se observaram diferenças no índice de contratilidade entre os grupos ($p = 0,2392$). A área de infarto foi menor em HWI comparado a CTR ($p = 0,0129$) e TR ($p = 0,0446$).



A = área de infarto. (B) Imagens representativas. Os dados são expressos como média $\pm$ SEM. * $p = 0,0110$. CTR = Controle; HWI = Aclimatando; TR = Treinamento Resistido

Figura 6 - HWI reduziu a área de infarto, representada como percentual da área total

Discussão

Dentre os grupos, TR foi o que apresentou menor massa corporal antes das intervenções. Após os ensaios, a massa corporal de TR não diferiu de CTR e HWI ($p > 0,05$). Esse aumento demonstrou o efeito do treinamento e sugere o efeito hipertrófico, mesmo não sendo o principal objetivo neste estudo.

Ratos SHR apresentam a característica de aumentar sua PAS gradativamente durante toda a sua vida [22]. O treinamento resistido foi capaz de estabilizar a PAS do grupo TR, corroborando os achados de estudos [19,23]. Constatamos também a diminuição da frequência cardíaca, observada anteriormente [19,23], que pode ser explicada por uma diminuição no tônus simpático [24]. O aumento do débito cardíaco durante o exercício físico aumenta o estresse de cisalhamento na parede dos vasos sanguíneos, estimulando o endotélio a liberar óxido nítrico (NO) [25]. O NO, ao se difundir nas células do músculo liso endotelial, promove vasodilatação [26,27] que diminui a resistência vascular periférica. Especialmente na fase inicial da HA, o treinamento resistido demonstrou diminuir a resistência periférica [27], o que facilita o retorno venoso, aumentando a pré-carga e maior PDVE decorrente do aumento da pré-carga e em consonância com o mecanismo de Frank-Starling [28]. Além disso, o TR gera hipertrofia cardíaca [29] e menor demanda por unidade contrátil, de acordo com a Lei de La Place [30]. Tomados em conjunto, esses fatores contribuíram para o aumento no volume sistólico e a diminuição na FC na manutenção do débito cardíaco.

A hipotensão pós-exercício em humanos já tem sido explicada pela retirada do tônus simpático e pela vasodilatação central através do NO [31]. Já a hipotensão pós-exercício de maneira sustentada, independente do aumento de NO [32], parece

envolver outros mecanismos e ser de causa multifatorial, entre os quais se destacam a ação da histamina, formada e liberada dentro do tecido muscular esquelético ativo [31], ativação do sistema caliceína-cinina, sistema dopaminérgico e sistema natriurético, bem como pela inibição do sistema nervoso simpático [33]. Todas essas adaptações fisiológicas podem gerar efeitos acumulativos resultando em uma menor PAS e redução na FC, não só imediatamente após o exercício, mas também de maneira sustentada.

A aclimação ao calor através do banho de sauna já foi descrita como terapia hipotensiva de efeito agudo [34–36]. Recentemente, estratégias exclusivas de adaptação ao calor têm sido descritas como potenciais terapias térmicas [37–38]. Essa abordagem terapêutica favorece principalmente a hipotensão, mas sobre citoproteção ainda não foram descritos os seus efeitos. Os efeitos cardioprotetores do treinamento resistido e da aclimação ao calor ainda não tinham sido descritos em ratos hipertensos. De maneira análoga à fisiologia humana, potenciais efeitos cardioprotetores observados refletem a ação de mecanismos que preservam a função cardíaca, especialmente após a ocorrência de um eventual episódio isquêmico, principal causa de morte cardiovascular que tem como o maior fator de risco a HA.

Os efeitos do protocolo de treinamento e da aclimação ao calor sobre a hemodinâmica ficaram evidentes nos primeiros 5 min do período de IG, quando TR e HWI apresentaram maior valor de PDVE. Esse fato demonstra que os miócitos de ambos os grupos sustentaram por mais tempo, sem nutrição, algum grau de contratilidade. Não houve diferença significativa no índice de contratilidade entre os grupos, logo a contratura isquêmica não foi atenuada pela aclimação ou pelo treinamento resistido. Já no período de reperfusão, HWI demonstrou melhor recuperação.

A massa cardíaca aumentada em TR reflete o efeito do treinamento. Essa adaptação esperada não resultou em melhor desempenho cardíaco ou sequer melhor recuperação após IG. Desta forma, indícios de cardioproteção neste grupo não foram observados. A análise da área de infarto demonstrou menor área de tecido infartado após 60 min de reperfusão em corações do grupo HWI. Essa observação somada à melhor recuperação da função ventricular esquerda no grupo HWI demonstra a cardioproteção conferida pelo protocolo de aclimação que os animais foram submetidos. O mecanismo relacionado com esta cardioproteção envolve a ação da resposta ao estresse térmico mediado pelas proteínas de choque térmico [39]. Essas atuam como chaperonas e agem principalmente na manutenção e reparação da função celular.

Limitações

Apesar de a PAS ser aferida pelo método de manguito insuflável, não invasivo e menos estressante para o animal, essa técnica ainda não apresenta uma medida confiável para aferição da pressão arterial diastólica, além de depender de um período de familiarização pré-experimental dos animais ao aparato, de modo a evitar ou, pelo menos, reduzir o estresse de contração durante a tomada de medidas. Optamos por essa técnica para atender a demanda do princípio dos 3Rs e reduzir o número de vidas animais no experimento realizado.

Utilizamos apenas animais machos, mas o uso de fêmeas seria de grande valor para ampliar as conclusões e esclarecer eventuais questões dependentes do sexo.

Outro fator que observamos ao longo dos experimentos em nosso laboratório e que ficou mais evidente neste estudo foi o uso de 30 min de IG. Acreditamos que esse período pode ser reduzido para que possamos avaliar melhor a recuperação dos corações no período de reperfusão e evitar que corações viáveis sejam perdidos pelo tempo excessivo de IG.

Conclusão

De acordo com os dados obtidos neste estudo, observamos que o protocolo de treinamento resistido diminuiu a frequência cardíaca e estabilizou a PAS em ratos SHR, enquanto a aclimação ao calor conferiu cardioproteção nos ratos SHR, o que ainda não havia sido demonstrado na literatura. Tomados em conjunto, esses dados demonstram o potencial efeito do treinamento e da aclimação, que, se realizados de maneira planejada, podem favorecer a saúde reduzindo o risco cardiovascular. Novos estudos são necessários para verificar os exatos mecanismos da cardioproteção observados.

Agradecimentos

Os autores agradecem o apoio do Departamento de Ciências Fisiológicas da UFRRJ por fornecer a infraestrutura para realização do estudo através do Laboratório de Fisiologia e Farmacologia Cardiovascular

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Fontes de financiamento

Santos JS é bolsista de iniciação científica CNPq (135961/2024-6). Almeida RACS é bolsista de doutorado CNPq (140562/2023-0). Amorim LS é bolsista de iniciação científica CNPq (135506/2024-7).

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Santos JS, Almeida RACS; **Coleta de dados:** Santos JS, Almeida RACS, Amorim LS; **Obtenção de dados:** Santos JS, Amorim LS; **Análise e interpretação dos dados:** Santos JS, Almeida RACS; **Análise estatística:** Almeida RACS; **Obtenção de financiamento:** Olivares EL; **Redação do manuscrito:** Santos JS, Almeida RACS; **Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante:** Silveira ALB, Olivares EL

Referências

1. Roth GA, Abate D, Abate KH, Abay SM, Abbafati C, Abbasi N, *et al.* Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet* [Internet]. 2018;392(10159):1736–88. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673618322037>
2. Carvalho MV, Siqueira LB, Sousa AL, Jardim PC. The influence of hypertension on quality of life. *Arq Bras Cardiol.* 2013;100(2):164–74. doi: 10.5935/abc.20130030
3. Kjeldsen SE *et al.* Hypertension and cardiovascular risk: General aspects. *Pharmacol Res.* 2018;129:95–99. doi: 10.1016/j.phrs.2017.11.003

4. Nosalski R, McGinnigle E, Siedlinski M, Guzik TJ. Novel immune mechanisms in hypertension and cardiovascular risk. *Curr Cardiovasc Risk Rep.* 2017;11(4):12. doi: 10.1007/s12170-017-0537-6
5. Barroso WKS, Rodrigues CIS, Bortolotto LA, Mota-Gomes MA, Brandão AA, Feitosa ADM, et al. Brazilian guidelines of hypertension - 2020. *Arq Bras Cardiol.* 2021;116(3):516-658. doi: 10.36660/abc.20201238
6. Heidari B, Avenatti E, Nasir K. Pharmacotherapy for essential hypertension: a brief review. *Methodist Debakey Cardiovasc J.* 2022;18(5):5-16. doi: 10.14797/mdcvj.1175
7. Mensah GA, Bakris G. Treatment and control of high blood pressure in adults. *Cardiol Clin.* 2010;28(4):609-22. doi: 10.1016/j.ccl.2010.08.002
8. Gheorghe A, Griffiths U, Murphy A, Legido-Quigley H, Lamptey P, Perel P. The economic burden of cardiovascular disease and hypertension in low- and middle-income countries: A systematic review. *BMC Public Health.* 2018;18(1):975. doi: 10.1186/s12889-018-5806-x
9. Dixon DL, Johnston K, Patterson J, Marra CA, Tsuyuki RT. Cost-Effectiveness of pharmacist prescribing for managing hypertension in the United States. *JAMA Netw Open.* 2023;6(11):E2341408. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.41408
10. Nogueira IC, Santos ZMSA, Gardano D, Mont'alverne B, Barbosa A. Effects of exercise on hypertension control in older adults: systematic review. *Rev Bras Geriatr Gerontol.* 2012;15:3. doi: 10.1590/S1809-98232012000300019
11. Gomes MFP, Borges ME, Rossi VA, Moura EOC, Medeiros A. The effect of physical resistance training on baroreflex sensitivity of hypertensive rats. *Arq Bras Cardiol.* 2017;108(6):539-45. doi: 10.5935/abc.20170065
12. Baffour-Awuah B, Pearson MJ, Dieberg G, Smart NA. Isometric resistance training to manage hypertension: systematic review and meta-analysis. *Curr Hypertens Rep.* 2023;25:35-49. doi: 10.1007/s11906-023-01232-w.
13. Henkin JS, Pinto RS, Machado CLF, Wilhelm EN. Chronic effect of resistance training on blood pressure in older adults with prehypertension and hypertension: A systematic review and meta-analysis. *Exp Geront.* 2023;177:112193. doi: 10.1016/j.exger.2023.112193
14. Fernandes AA, Faria TO, Júnior RFR, Costa GP, Marchezini B, Silveira EA, et al. A single resistance exercise session improves myocardial contractility in spontaneously hypertensive rats. *Braz J Med Biol Res.* 2015;48(9):813-21. doi: 10.1590/1414-431X20154355
15. Laukkanen JA, Jae SY, Kunutsor SK. The interplay between systolic blood pressure, sauna bathing, and cardiovascular mortality in middle-aged and older Finnish men- a cohort study. *J Nutr Health Aging.* 2023;348-53. doi: 10.1007/s12603-023-1895-1
16. Doris PA. Genomic and "Polyomic" Studies of Cardiovascular and Inflammatory Diseases Genetics of hypertension: an assessment of progress in the spontaneously hypertensive rat. *Physiol Genomics.* 2017;49:601-17. doi:10.1152/physiolgenomics.00065.2017
17. Fazan V, Kalil A, Alcântara A, Genari A, Tavares M, Rodrigues A, et al. *usp. Medicina (B Aires).* 2006;39:39-50. [cited 2024 Nov 12]. Available from: <https://repositorio.usp.br/item/001534448>
18. Duncan ND, Williams DA, Lynch GS. Adaptations in rat skeletal muscle following long-term resistance exercise training. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol.* 1998;77(4):372-8. doi: 10.1007/s004210050347
19. Neves RVP, Souza MK, Passos CS, Bacurau RFP, Simoes HG, Prestes J, et al. Resistance training in spontaneously hypertensive rats with severe hypertension. *Arq Bras Cardiol.* 2016;106(3):201-9. doi: 10.5935/abc.20160019
20. Feng M, Whitesall S, Zhang Y, Beibel M, D'Alecy L, DiPetrillo K. Validation of volume-pressure recording tail-cuff blood pressure measurements. *Am J Hypertens.* 2008 21(12):1288-91. doi: 10.1038/ajh.2008.301
21. Wilde E, Aubdool AA, Thakore P, Baldissera L, Alawi KM, Keeble J, et al. Tail-cuff technique and its influence on central blood pressure in the mouse. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(6). doi: 10.1038/ajh.2008.301
22. Okamoto K, Aoki K. Development of a Strain of Spontaneously Hypertensive Rats. *Jpn Circ J [Internet].* 1963;27(3):282-93. [cited 2024 Nov 12]. Available from: http://www.jstage.jst.go.jp/article/circj1960/27/3/27_3_282/_article
23. Melo RM, Martinho E, Michelini LC. Training-induced, pressure-lowering effect in SHR: wide effects on circulatory profile of exercised and nonexercised muscles. *Hypertension.* 2003;42(4):851-7. doi: 10.1161/01.HYP.0000086201.27420.33
24. Miura S. Evidence for exercise therapies including isometric handgrip training for hypertensive

patients. *Hyperten Res.* 2024;48:846-8. doi: 10.1038/s41440-024-02033-7

25. Moncada S, Higgs EA. The discovery of nitric oxide and its role in vascular biology. *Br J Pharmacol.* 2006;147(Suppl 1):S193-S201. doi: 10.1038/sj.bjp.0706458

26. Teodoro BG, Natali JA, Fernandes SAT, Peluzio MCG. A influência da intensidade do exercício físico aeróbio no processo aterosclerótico. *Rev Bras Med Esporte.* 2010;16(5). doi: 10.1590/S1517-86922010000500013

27. Banks NF, Rogers EM, Stanhewicz AE, Whitaker KM, Jenkins NDM. Resistance exercise lowers blood pressure and improves vascular endothelial function in individuals with elevated blood pressure or stage-1 hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2024;326(1):H256-69. doi: 10.1152/ajpheart.00386.2023

28. Philip L, Jose A, Basit H, Lappin SL. Physiology, Starling Relationships [Internet]. [cited 2024 Nov 14]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459390/?report=printable>

29. Barauna VG, Magalhaes FC, Krieger JE, De Oliveira EM. AT1 receptor participates in the cardiac hypertrophy induced by resistance training in rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2008;295(2). doi: 10.1152/ajpregu.00933.2007

30. Basford JR. The Law of Laplace and its relevance to contemporary medicine and rehabilitation. *Arch Phys Med Rehabil [Internet].* 2002;83(8):1165-70. [cited 2024 Nov 23]. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0003999302000436>

31. Romero SA, Minson CT, Halliwill JR. The cardiovascular system after exercise. *Exercise J Appl Physiol.* 2017;122:925-32. doi: 10.1152/jappphysiol.00802.2016

32. Halliwill JR, Minson CT, Joyner MJ, Joyner MCJ. Effect of systemic nitric oxide synthase inhibition on postexercise hypotension in humans. *J Appl Physiol.* 2000;89(5):1860-6. doi: 10.1152/jappphysiol.2000.89.5.1830

33. Arakawa K, Miura SI, Koga M, Kinoshita A, Urata H, Kiyonaga A. Activation of renal by physical dopamine system exercise. *Hypertens Res.* 1995;18(Suppl1): S73-7. doi: 10.1291/hypres.18.supplementi_s73

34. Hannuksela ML, Ellahham S. Benefits and risks of sauna bathing. *Am J Med.* 2001;110(2):118-26. doi: 10.1016/s0002-9343(00)00671-9

35. Gayda M, Bosquet L, Paillard F, Garzon M, Sosner P, Juneau M, et al. Effects of sauna alone versus postexercise sauna baths on short-term heart rate variability in patients with untreated hypertension. *J Cardiopulm Rehabil Prev.* 2012;32(3):147-54. doi: 10.1097/HCR.0b013e318251ffeb

36. Kunutsor SK, Jae SY, Kurl S, Laukkanen JA. Sauna bathing and mortality risk: unraveling the interaction with systolic blood pressure in a cohort of Finnish men. *Scand Cardiol J.* 2024;58(1). doi: 10.1080/14017431.2024.2302159

37. Rodrigues P, Orssatto LBR, Gagnon D, Dahhak A, Hecksteden A, Stewart IB, et al. Passive heat therapy: a promising preventive measure for people at risk of adverse health outcomes during heat extremes. *J Appl Physiol.* 2024;136:677-94. doi: 10.1152/jappphysiol.00701.2023

38. Brunt VE, Howard MJ, Francisco MA, Ely BR, Minson CT. Passive heat therapy improves endothelial function, arterial stiffness and blood pressure in sedentary humans. *J Physiol.* 2016;594(18):5329-42. doi: 10.1113/JP272453

39. Horowitz M, Assadi H. Heat acclimation-mediated cross-tolerance in cardioprotection: do HSP70 and HIF-1 α play a role? *Ann NY Acad Sci.* 2010;1188:199-206. doi: 10.1111/j.1749-6632.2009.05101.x

