



UNIVERSIDADE DO VALE DO TAQUARI
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO *STRICTO SENSU*
DOUTORADO EM BIOTECNOLOGIA

**EFEITOS DA INTERAÇÃO GENE-AMBIENTE NA PRESSÃO
ARTERIAL: SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA E TREINAMENTO
INTERVALADO DE ALTA INTENSIDADE**

Janine Giovanella

Lajeado, dezembro de 2020

Janine Giovanella

**EFEITOS DA INTERAÇÃO GENE-AMBIENTE NA PRESSÃO
ARTERIAL: SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA E TREINAMENTO
INTERVALADO DE ALTA INTENSIDADE**

Tese de doutorado apresentada ao programa de Pós-Graduação em Biotecnologia, da Universidade do Vale do Taquari- Univates, como parte da exigência para a obtenção do título de Doutora em Biotecnologia, na área de concentração aspectos moleculares em processos fisiopatológicos

Orientadora: Dr^a. Verônica Contini
Coorientador: Dr. Carlos Leandro
Tiggemann

Lajeado, dezembro de 2020

Janine Giovanella

**EFEITOS DA INTERAÇÃO GENE-AMBIENTE NA PRESSÃO
ARTERIAL: SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA E TREINAMENTO
INTERVALADO DE ALTA INTENSIDADE**

A Banca examinadora abaixo aprova a Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia, da Universidade do Vale do Taquari- Univates, como parte da exigência para a obtenção do grau de Doutora em Biotecnologia, na área de concentração de Biotecnologia em Saúde: Aspectos Moleculares em Processos Fisiopatológicos.

Prof. Dra. Verônica Contini - Orientadora
Universidade do Vale do Taquari- Univates

Prof. Dr. Carlos Leandro Tiggemann –Coorientador
Universidade do Vale do Taquari- Univates

Prof. Dr. Ivan Cunha Bustamante Filho
Universidade do Vale do Taquari- Univates

Prof. Dr. Vanderlei Biolchi
Universidade do Vale do Taquari- Univates

Prof. Dra. Júlia Pasqualini Genro
Univ. Fed. de Ciências da Saúde de Porto Alegre

Lajeado, dezembro de 2020

Dedico esta tese

À toda minha família, em especial a meus filhos, Douglas e Lucas, e a meu marido
Ricardo.

AGRADECIMENTOS

A sensação e os sentimentos enquanto escrevo estes agradecimentos, são inexplicáveis. Estar aqui não foi fácil, desde a seleção para entrar no programa, muitas escolhas tive que fazer. Muitos momentos de angústia e felicidade também. Muitas coisas aconteceram no decorrer deste doutorado, inclusive a perda de meu amado pai, que não foi, e não é, fácil. Um mundo novo se abriu. Novas aprendizagens. O que sabia ser certo, hoje já não mais tanto. Pois é, tudo isso não seria possível sem a participação de muitas pessoas.

Início meus agradecimentos à Deus. Foi Ele quem colocou pessoas tão especiais em meu caminho, como as que me auxiliaram, de alguma forma, nesta conquista muito almejada. Agradeço também:

À meus filhos, Douglas e Lucas. Meus amores e maiores tesouros. Me perdoem pelos momentos que tiveram que abdicar de minha presença para que fosse possível seguir.

À alma gêmea de minha vida, Ricardo, que me apoiou em mais essa empreitada de estudos, e me apoiará em quaisquer outras, porque sei o quanto deseja que eu alcance meus sonhos. Que me confortou quando passei por dificuldades, sempre me esperando com um abraço ou palavra carinhosa, ou ainda, me ajudando com o que podia.

Aos meus pais, Dionísio (tenho certeza de que, de onde estiver, se orgulha muito por eu ter chegado até aqui) e Ervina. Vocês me ensinaram a ser guerreira e dura na queda.

À todos meus irmãos e demais familiares. Vocês são meu porto seguro.

À todos os professores do programa de pós-graduação em Biotecnologia, em especial ao professor Ivan, que me acompanhou em todas as bancas no decorrer do doutorado e me fez perceber coisas que se tornaram lição de vida.

Ao grupo de pesquisa da neuro e nutrigenética, o grupo mais top e maravilhoso.

Às amigas queridas, Camile Wunsch, Diones Friedrich, Fabiane Dresch, Jéssica Dornelles, Luisa Capra e Samanta Moré, por me auxiliarem na coleta dos dados.

Às pessoas que se dispuseram a participar do estudo. Que estiveram presente em cada etapa desta pesquisa, dedicando seu tempo. Sem vocês isso não seria possível.

Ao professor Carlos Leandro Tiggemann, meu coorientador, por ter encarado esse desafio em uma área pouco explorada em nossa profissão. Também por ter me confortado em momentos essenciais e auxiliado com suas sugestões.

Não poderia deixar de agradecer, a minha orientadora, Verônica Contini, que encarou mais esse desafio comigo. Você é muito especial. Te devo muito do amadurecimento que sinto ter tido no decorrer deste doutorado. Ainda vou te incomodar muito, hehehe.

RESUMO

A pressão arterial (PA), quando elevada, aumenta os riscos de diversas doenças, inclusive as cardiovasculares, principais causas de morte em todo o mundo. Neste sentido, compreender os mecanismos de sua regulação, se tornam de suma importância para que medidas sejam tomadas a fim de poder controlá-la ou, ainda, preveni-la. O sistema renina-angiotensina (RAS) é um dos principais sistemas envolvidos com a regulação da PA, bem como a prática do treinamento físico tem se mostrado uma importante medida comportamental que tem auxiliado na regulação desta. Tendo em vista que os mecanismos de regulação da PA são uma complexa interação entre diversos fatores genéticos e ambientais, este ensaio clínico randomizado buscou analisar as interações de polimorfismos genéticos do sistema renina-angiotensina e a prática do treinamento intervalado de alta intensidade (HIIT) sobre os níveis de PA de uma amostra de indivíduos universitários. Trinta e seis indivíduos foram randomicamente separados em grupo HIIT (gHIIT) (18) e grupo controle (gCONT) (18), após serem avaliados por anamnese, antropometria, aferição da PA, frequência cardíaca (FC), ergoespirometria e coleta de sangue para as análises bioquímicas e para a genotipagem dos polimorfismos rs699, no gene do Angiotensinogênio (AGT), rs4340, no gene da Enzima Conversora da Angiotensina (ECA), e rs5186, no gene do receptor de angiotensina II de tipo 1 (AGTR1), classicamente associados ao aumento da PA. O gHIIT realizou um treinamento de oito semanas, três vezes na semana, de um protocolo de HIIT, 1min (75-95% volume máximo de oxigênio ($VO_{2m\acute{a}x}$)) X 1min (50% $VO_{2m\acute{a}x}$), enquanto o gCONT foi aconselhado a manter sua rotina. As análises estatísticas envolveram o Teste t e de Mann-Whitney, modelo linear geral (ANCOVA) e teste exato de Fisher, para as comparações realizadas entre os grupos. Para avaliar o efeito do treinamento ao longo do tempo sobre as variáveis, foram utilizadas as equações de estimativa generalizada (GEE). Foi observada uma interação entre os polimorfismos rs699, do gene AGT (alelo C), e rs4340, do gene ECA (alelo Del), e o HIIT ao longo do treinamento, para os valores da PA sistólica (PAS) e PA diastólica (PAD) (rs699 - $p=0,002$ e $p<0,001$, respectivamente; rs4340- $p=0,002$ e $p=0,003$, respectivamente). Também foi detectada uma influência do polimorfismo rs699 sobre os valores de PAS basal nos indivíduos do gHIIT, onde os portadores do alelo C possuíam os valores de PAS significativamente maiores, ao serem comparados com os homozigotos TT ($p=0,004$). Ainda, o HIIT mostrou aumentar os níveis de $VO_{2m\acute{a}x}$ após uma intervenção de oito semanas ($p < 0,001$), diferindo significativamente do gCONT ($p= 0,003$). Em conclusão, pode-se perceber uma interação entre os polimorfismos rs699 e rs4340 e o HIIT sobre os desfechos de PA. Entretanto, novos estudos com amostras maiores e composta por indivíduos de diversas classificações de PA devem ser realizadas para conclusões mais robustas.

Palavras-chave: Pressão arterial. Interação gene-ambiente. Treinamento intervalado de alta intensidade. Sistema renina-angiotensina.

ABSTRACT

Blood pressure (BP), when elevated, increases the risks of several diseases, including cardiovascular diseases, the main causes of death worldwide. In this sense, understanding the mechanisms of its regulation, become of paramount importance so that measures are taken to be able to control it or, even, prevent it. The renin-angiotensin system (RAS) is one of the main systems involved with BP regulation, as well as the practice of physical training has been shown to be an important behavioral measure that has helped in its regulation. Bearing in mind that the mechanisms of BP regulation are a complex interaction between several genetic and environmental factors, this randomized clinical trial sought to analyze the interactions of genetic polymorphisms of the renin-angiotensin system and the practice of high-intensity interval training (HIIT) on the BP levels of a sample of university subjects. Thirty-six individuals were randomly separated into a HIIT group (gHIIT) (18) and a Control group (gCONT) (18), after being assessed by anamnesis, anthropometry, BP measurement, heart rate (HR), ergospirometry and blood collection for biochemical analyzes and for the genotyping of rs699 polymorphisms, in the Angiotensinogen (AGT) gene, rs4340, in the Angiotensin-Converting Enzyme (ACE) gene, and rs5186, in the type 1 angiotensin II (AGTR1) gene, classically associated with increased BP. GHIIT carried out an eight-week training, three times a week, of an HIIT protocol, 1min (75-95% maximum oxygen volume (VO_2 máx)) X 1min (50% VO_2 máx), while gCONT was advised to maintain its routine. Statistical analyzes involved the t-test and the Mann-Whitney test, general linear model (ANCOVA) and Fisher's exact test, for comparisons between groups. To assess the effect of training over time on variables, generalized estimation (GHG) equations were used. An interaction was observed between the rs699 polymorphisms of the AGT gene (C allele) and rs4340 of the ECA gene (Del allele) and HIIT throughout training for the values of systolic BP (SBP) and diastolic BP (DBP)) (rs699 - $p = 0.002$ and $p < 0.001$, respectively; rs4340 - $p = 0.002$ and $p = 0.003$, respectively). An influence of the rs699 polymorphism was also detected on baseline SBP values in gHIIT individuals, where the allele C carriers had significantly higher SBP values, when compared with TT homozygotes ($p = 0.004$). In addition, HIIT has been shown to increase VO_2 max levels after an eight-week intervention ($p < 0.001$), differing significantly from gCONT ($p = 0.003$). In conclusion, one can perceive an interaction between the rs699 and rs4340 polymorphisms and HIIT on BP outcomes. However, new studies with larger samples and composed of individuals from different BP classifications should be carried out for more robust conclusions.

Keywords: Blood pressure. Gene-environment interaction. High intensity interval training. Renin-angiotensin system.

RESUMEN

La presión arterial (PA), cuando está elevada, aumenta los riesgos de diversas enfermedades, incluidas las cardiovasculares, las principales causas de muerte en todo el mundo. En este sentido, la comprensión de los mecanismos de su regulación, se vuelve de suma importancia para que se tomen medidas para poder controlarla o, incluso, prevenirla. El sistema renina-angiotensina (RAS) es uno de los principales sistemas involucrados en la regulación de la PA, así como la práctica del entrenamiento físico se ha mostrado como una importante medida conductual que ha ayudado en su regulación. Teniendo en cuenta que los mecanismos de regulación de la PA son una interacción compleja entre varios factores genéticos y ambientales, este ensayo clínico aleatorizado buscó analizar las interacciones de los polimorfismos genéticos del sistema renina-angiotensina y la práctica del entrenamiento intervalado de alta intensidad (HIIT) en los niveles de PA de una muestra de sujetos universitarios. Treinta y seis individuos fueron separados aleatoriamente en un grupo HIIT (gHIIT) (18) y un grupo de control (gCONT) (18), luego de ser evaluados por anamnesis, antropometría, medición de PA, frecuencia cardíaca (HR), ergoespirometría y recolección de sangre para análisis bioquímicos y para la genotipificación de polimorfismos rs699, en el gen del angiotensinógeno (AGT), rs4340, en el gen de la enzima convertidora de angiotensina (ACE), y rs5186, en el gen de la angiotensina II tipo 1 (AGTR1), clásicamente asociado con aumento de la PA. GHIIT realizó un entrenamiento de ocho semanas, tres veces por semana, de un protocolo HIIT, 1min (75-95% volumen máximo de oxígeno (VO_2 máx)) X 1min (50% VO_2 máx), mientras que se recomendó a gCONT mantener su rutina. Los análisis estadísticos involucraron la prueba t y la prueba de Mann-Whitney, modelo lineal general (ANCOVA) y prueba exacta de Fisher, para comparaciones entre grupos. Para evaluar el efecto del entrenamiento a lo largo del tiempo sobre las variables, se utilizaron ecuaciones de estimación generalizada (GEI). Se observó una interacción entre los polimorfismos rs699 del gen AGT (alelo C) y rs4340 del gen ECA (alelo Del) y HIIT a lo largo del entrenamiento para los valores de PA sistólica (PAS) y PA diastólica (PAD) (rs699 - $p = 0,002$ y $p < 0,001$, respectivamente; rs4340 - $p = 0,002$ y $p = 0,003$, respectivamente). También se detectó una influencia del polimorfismo rs699 en los valores iniciales de PAS en individuos gHIIT, donde los portadores del alelo C tenían valores de PAS significativamente más altos, en comparación con los homocigotos TT ($p = 0,004$). Además, se ha demostrado que HIIT aumenta los niveles de VO_2 máx. Después de una intervención de ocho semanas ($p < 0,001$), diferenciándose significativamente de gCONT ($p = 0,003$). En conclusión, se puede percibir una interacción entre los polimorfismos rs699 y rs4340 y el HIIT en los resultados de la PA. Sin embargo, se deben realizar nuevos estudios con muestras más grandes y compuestos por individuos de diferentes clasificaciones de PA para obtener conclusiones más sólidas.

Palabras-llaves: Presión arterial. Interacción gen-ambiente. Entrenamiento por intervalos de alta intensidad. Sistema renina-angiotensina.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

LISTA DE FIGURAS

| | |
|--|----|
| Figura 1 – Gênese e efeito da angiotensina II e 1,7 | 21 |
| Figura 2 – Desenho experimental do estudo..... | 30 |
| Figura 3 – Fluxograma do processo de recrutamento dos indivíduos para o estudo..... | 40 |
| Figura 4 – VO ₂ máx antes e depois da intervenção com HITT | 43 |
| Figura 5 – Modelos de equações de estimativas generalizadas significativos descritos na tabela 5..... | 45 |

LISTA DE QUADROS

| | |
|---|----|
| Quadro 1 – Descrição semanal do protocolo HIIT com volume e intensidade de treino..... | 35 |
|---|----|

LISTA DE TABELAS

| | |
|---|----|
| Tabela 1 – Características basais sociodemográficas e clínicas dos participantes..... | 41 |
| Tabela 2 – Frequências genótípicas dos polimorfismos genotipados..... | 42 |
| Tabela 3 – Efeito da intervenção nos parâmetros clínicos e laboratoriais avaliados | 42 |
| Tabela 4 – Efeito dos polimorfismos no % de mudança do VO ₂ máx (modelo alélico) | 43 |
| Tabela 5 – Efeito dos polimorfismos sobre a PA ao longo da intervenção com HITT..... | 44 |

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

| | |
|---------|---|
| ACR | Aptidão cardiorrespiratória |
| AGT | Angiotensinogênio |
| AGTR1 | Receptor de angiotensina II do tipo 1 |
| AGTR2 | Receptor de angiotensina II do tipo 2 |
| Ang I | Angiotensina I |
| Ang 1,7 | Angiotensina 1,7 |
| Ang II | Angiotensina II |
| DAC | Doença arterial coronariana |
| DCV | Doenças cardiovasculares |
| ECA | Enzima conversora da angiotensina I |
| ECA 2 | Enzima conversora da angiotensina II |
| FC | Frequência cardíaca |
| FCmáx | Frequência cardíaca máxima |
| FCRep | Frequência cardíaca de repouso |
| gCONT | Grupo Controle |
| gHIIT | Grupo HIIT |
| HA | Hipertensão arterial |
| HIIT | Treinamento intervalado de alta intensidade |
| IPAQ | Questionário internacional de atividade física |
| PA | Pressão arterial |
| PAD | Pressão arterial diastólica |
| PAS | Pressão arterial sistólica |
| PAR-q | Questionário de prontidão para atividade física |
| PAS | Pressão arterial sistólica |

| | |
|----------------------|--|
| PH | Pré-hipertensão |
| RAS | Sistema renina-angiotensina |
| SNP | <i>Single Nucleotide Polymorphism</i> |
| TCLE | Termo de Consentimento Livre e Esclarecido |
| VO ₂ máx | Volume máximo de oxigênio |
| VO ₂ pico | Pico do volume de oxigênio |

SUMÁRIO

| | |
|---|-----------|
| 1 INTRODUÇÃO | 14 |
| 1.1 Tema..... | 16 |
| 1.2 Problema | 16 |
| 1.3 Objetivos | 16 |
| 1.3.1 Objetivo geral..... | 16 |
| 1.3.2 Objetivos específicos | 17 |
| 1.4 Justificativa..... | 17 |
| 2 REFERENCIAL TEÓRICO | 19 |
| 2.1 Sistema renina-angiotensina | 19 |
| 2.2 Polimorfismos e pressão arterial | 21 |
| 2.3 Treinamento de intervalado de alta intensidade..... | 23 |
| 2.4 Influência dos polimorfismos nas respostas ao exercício físico | 26 |
| 3 PROCEDIMENTOS METODOLÓGICOS | 28 |
| 3.1 Desenho do estudo | 28 |
| 3.2 Amostra | 28 |
| 3.3 Cronologia..... | 29 |
| 3.4 Instrumentos e procedimentos de pesquisa | 31 |
| 3.4.1 Recordatório alimentar de 24 horas | 31 |
| 3.4.2 Antropometria..... | 31 |
| 3.4.3 Coleta de sangue..... | 32 |
| 3.4.4 Pressão arterial e frequência cardíaca de repouso..... | 32 |
| 3.4.5 Questionário internacional de atividade física e questionário de prontidão para atividade física. | 33 |
| 3.4.6 Volume máximo de oxigênio | 33 |

| | |
|--|----|
| 3.4.7 Protocolo de treinamento intervalado de alta intensidade | 34 |
| 3.5 Análise dos dados..... | 35 |
| 3.5.1 Avaliações bioquímicas | 35 |
| 3.5.2 Extração de DNA | 36 |
| 3.5.3 Genotipagem..... | 36 |
| 3.6 Análise estatística | 37 |
| 3.7 Cuidados éticos..... | 37 |
| | |
| 4 RESULTADOS..... | 39 |
| | |
| 5 DISCUSSÃO | 46 |
| 5.1 Polimorfismo rs699 do gene do <i>Angiotensinogênio</i> | 46 |
| 5.2 Polimorfismo rs4340 do gene da <i>Enzima Conversora da angiotensina I</i> | 48 |
| 5.3 Polimorfismo rs5186 do gene do <i>Receptor de angiotensina II do tipo 1</i> | 52 |
| 5.4 Associações do treinamento intervalado de alta intensidade com a aptidão cardiorrespiratória e a pressão arterial..... | 53 |
| | |
| 6 CONCLUSÃO..... | 56 |
| | |
| REFERÊNCIAS..... | 58 |
| | |
| ANEXOS..... | 75 |

1 INTRODUÇÃO

A pressão arterial (PA), pressão exercida pelo sangue contra as paredes dos vasos sanguíneos, quando elevada, aumenta os riscos de doenças cardiovasculares (DCV) (FRANKLIN; WONG, 2013), contribuindo para cerca de metade das mortes por estas doenças (EHRET; CAULFIELD, 2013). Em 2015, 17,7 milhões de pessoas morreram por DCV, representando 31% de todas as mortes globais (*WORLD HEALTH ORGANIZATION-WHO*, 2017). Assim, compreender os mecanismos de controle da PA torna possível realizar medidas preventivas de modo a evitar os problemas acarretados pela sua alteração. Neste sentido, é sabido que a PA possui características complexas, sendo seus valores determinados por interações entre múltiplos fatores moleculares e ambientais (RITCHIE et al., 2015; PAZOKI et al., 2018).

O sistema renina-angiotensina (RAS) desempenha papéis fisiológicos fundamentais na manutenção da homeostase em resposta à instabilidade hemodinâmica, sendo um mecanismo importante no equilíbrio eletrolítico e regulação da PA (UFUKTEPE; FACULTY, 2017). O sistema é iniciado a partir de uma diminuição da PA que irá estimular o aumento da síntese da enzima renal, a renina, que, por sua vez, irá clivar o substrato derivado do fígado, angiotensinogênio (AGT), para formar a angiotensina I (Ang I), sendo este produto convertido em angiotensina II (Ang II), pela ação da enzima conversora da angiotensina (ECA). A Ang II atua como um potente vasoconstritor e estimulante da síntese de Aldosterona e Vasopressina, contribuindo, dessa forma, para a regulação da pressão sanguínea, volume de fluidos, equilíbrio de eletrólitos, inflamação, aumentar a resposta cardiovascular e a sede,

sendo seus efeitos mediados pela ativação de dois tipos de receptores, receptor de Ang II do tipo 1 (AGTR1) e receptor de Ang II do tipo 2 (AGTR2). Os efeitos primários da Ang II, descritos anteriormente, são mediados por AGTR1. No entanto, a Ang II, ao ser clivada pela Enzima Conversora da Angiotensina II (ECA 2), dá origem a Ang 1,7 que, através de sua ligação com o receptor Mas (MasR), possui efeitos vasodilatadores e estimuladores da formação da bradicina, outra importante molécula vasodilatadora (IGÍĆ, 2017). Variações genéticas em genes deste sistema vêm sendo implicadas na modulação da PA, sendo que os polimorfismos classicamente estudados são o rs699, no gene *AGT* (JEUNEMAITRE et al., 1992; SETHI, 2003), o polimorfismo rs4340, no gene da *ECA* (RIGAT et al., 1990; SINGH et al., 2014), e o polimorfismo rs5186, no gene do *AGTR1* (BONNARDEAUX et al., 1994).

Em relação aos fatores ambientais, o exercício físico mostrou ser um componente efetivo e integral das intervenções não-farmacológicas para o controle da PA e, além dos efeitos sobre esta, o exercício aumenta a aptidão cardiorrespiratória (ACR), outro importante preditor de DCV (ARBOLEDA SERNA et al., 2016). Diferentes modalidades - aeróbica, força e treinamento combinado - contribuem de maneira diferente na redução da PA, resultando em uma multiplicidade de efeitos fisiológicos, com adaptações vasculares e autonômicas (SABBAHI et al., 2016). Ainda, uma nova abordagem de treinamento de exercício físico aeróbico de maior intensidade, o HIIT, tem tido efeitos sobre a regulação da PA (FLEG, 2016), inclusive, alguns estudos, observaram mais efeitos sobre esta, quando comparado ao treinamento de moderada intensidade (CIOLAC, 2012; KARLSEN et al., 2017). Assim, sendo os protocolos de HIIT realizados em menos tempo do que o treinamento de moderada intensidade, torna-se uma estratégia eficiente, em termos de tempo, para obter benefícios na regulação da PA (BOUTCHER; BOUTCHER, 2017)

Contudo, os efeitos do exercício físico sobre a PA diferem entre os indivíduos, inclusive, alguns estudos não observaram redução da PA após um período de treinamento (BOUCHARD; RANKINEN, 2001; BOUCHARD et al., 2012). Neste sentido, alguns polimorfismos genéticos também já foram associados a essa variabilidade (RANKINEN; BOUCHARD, 2002; BLANCHARD et al., 2006; GOMEZ-GALLEGO et al., 2009; BUFORD et al., 2014), evidenciando a complexidade dos mecanismos envolvidos no controle da PA. Assim, esses achados ilustram a necessidade de se investigar se fatores genéticos, bem como possíveis efeitos de

interações gene-ambiente, podem explicar, ao menos em parte, a variabilidade observada na resposta da PA ao exercício, para que o exercício possa ser efetivamente prescrito como terapia de estilo de vida.

1.1 Tema

Relação entre polimorfismos do sistema renina-angiotensina e o treinamento intervalado de alta intensidade sobre a variação nos níveis de pressão arterial.

1.2 Problema

As interações entre os polimorfismos selecionados do sistema renina-angiotensina e o treinamento intervalado de alta intensidade influenciam as variações nos níveis de pressão arterial?

1.3 Objetivos

1.3.1 Objetivo geral

Investigar se as interações de polimorfismos genéticos do sistema renina-angiotensina com a prática do treinamento intervalado de alta intensidade apresentam efeitos sobre os níveis de pressão arterial de uma amostra de indivíduos universitários.

1.3.2 Objetivos específicos

- Determinar as frequências alélicas e genotípicas dos polimorfismos rs699, no gene *AGT*, rs4340, no gene *ECA*, e rs5186, no gene *AGTR1* na amostra estudada;
- Verificar se há associação entre os polimorfismos selecionados e os níveis de pressão arterial nos indivíduos incluídos no estudo;
- Analisar os efeitos do treinamento intervalado de alta intensidade sobre os níveis de pressão arterial dos indivíduos incluídos no estudo.
- Verificar se existe associação entre os polimorfismos selecionados e a aptidão cardiorrespiratória inicial e final dos indivíduos;
- Verificar se existe interação entre os polimorfismos selecionados e a prática do treinamento intervalado de alta intensidade sobre os níveis de pressão arterial dos indivíduos incluídos no estudo.

1.4 Justificativa

Considerando a importância do RAS na regulação da PA, é plausível que alterações em genes-chave desse sistema possam estar influenciando seus valores. Ainda, sabe-se da redução nos níveis de PA obtida pela prática de exercício físico, entretanto, a magnitude desse efeito é variável de indivíduo para indivíduo, tornando-se importante analisar se essa variabilidade poderia estar relacionada a fatores genéticos. Nesse sentido, polimorfismos em genes envolvidos na regulação da PA, como os do RAS, tornam-se candidatos plausíveis para estudos que investiguem as relações entre a prática de exercícios físicos, a variabilidade genética e a PA. Espera-se que esses estudos possam contribuir para que condutas mais apropriadas e personalizadas sejam desenvolvidas para evitar os riscos causados pelo aumento da PA. Uma melhor compreensão dessas questões pode levar a uma integração mais eficaz do exercício, para otimizar o tratamento e o gerenciamento de indivíduos com doenças relacionadas ao estilo de vida, escolhendo o exercício mais indicado para aquele indivíduo e/ou população. Considerando que o HIIT é uma atividade que pode

ser realizada em curto espaço de tempo e, conforme alguns estudos, possui resultados semelhantes aos treinamentos de maior duração, pode ser uma opção para quem possui pouco tempo para prática de exercícios físicos. Ainda, tendo em vista que uma das linhas da biotecnologia em saúde busca investigar os mecanismos moleculares, dentre os quais os polimorfismos genéticos, ligados aos processos fisiológicos e patológicos, este estudo baseado nessa ciência, servirá de instrumento para mais informações sobre o complexo sistema de regulação da PA e sua relação com a prática de exercícios, considerando a variabilidade genética individual, dando subsídios para outros estudos.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Sistema renina-angiotensina

Os primeiros indícios do envolvimento do RAS com a regulação da PA foram descritos em 1898 pelo fisiologista Robert Tigerstedt e seu aluno Per Bergman, que injetaram no sangue de coelhos a renina, e observaram que esta substância aumentava a PA (TIGERSTEDT; BERGMAN, 1898). Outro fato importante, para o entendimento do envolvimento do sistema com a PA, foi quando, em 1940, Braun-Menezes et al. (1940) descobriram a Ang I. A partir de então, vários peptídeos, enzimas e receptores relacionados a esse complexo sistema foram identificados (SPARKS et al., 2014), sendo hoje conhecidas mais de vinte peptidases, quase vinte peptídeos de Ang e seis receptores (FERRAO; LARA; LOWE, 2014).

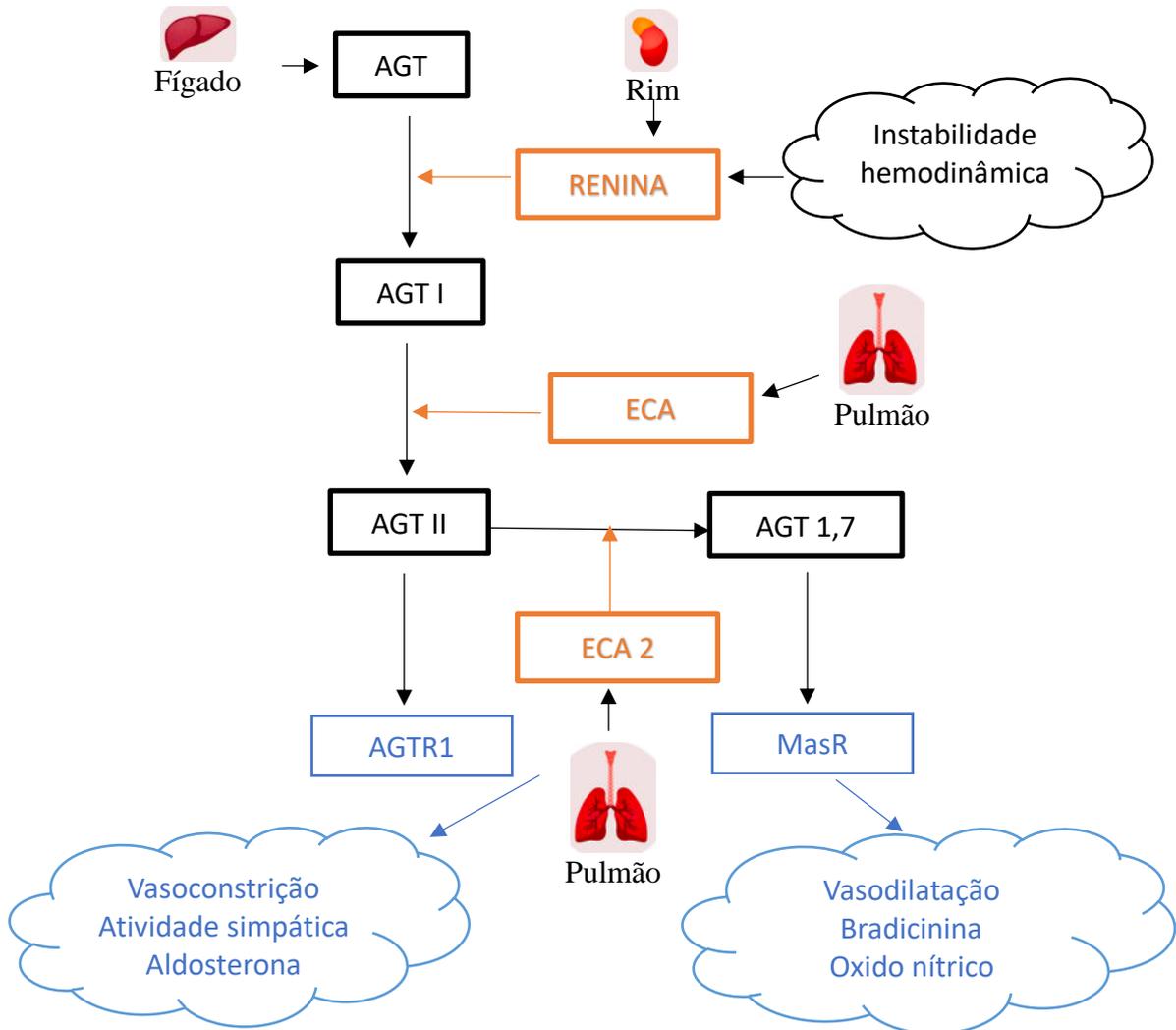
O RAS é um dos principais sistemas de controle de PA e equilíbrio de fluidos. O principal vasoconstritor, biologicamente ativo, gerado por este sistema, é a Ang II, produzida pela clivagem sequencial de peptídeos derivados da molécula do substrato AGT. A Ang II liga-se a receptores específicos, desencadeando uma ampla gama de ações biológicas que afetam praticamente todos os sistemas do corpo, incluindo o cérebro (KAWAMOTO et al., 2015), coração (MEHTA; GRIENGLING, 2007), músculo esquelético (COZZOLI et al., 2014), vasculatura (BROWN et al., 2014; SAVOIA et al., 2011) e sistema imunológico (BENIGNI; CASSIS; REMUZZI, 2010). A função primária do RAS é na homeostase circulatória e na proteção dos volumes de fluidos corporais, sendo que a ativação anormal do RAS pode contribuir para o desenvolvimento de

hipertensão arterial (HA), hipertrofia cardíaca, aterosclerose e insuficiência cardíaca (SPARKS et al., 2014; SATA; FUKUDA, 2010; UNGER; LI, 2004).

O RAS é formado por uma cascata de reações metabólicas que inicia a partir da liberação da enzima renina pelas células justaglomerulares do rim, em resposta a alterações fisiológicas como a diminuição da PA, a diminuição do fluxo sanguíneo ou a fatores neuro-hormonais como, por exemplo, o aumento da via simpática (EMDIN et al., 2015). O AGT, glicoproteína produzida principalmente pelos hepatócitos e que permanece estável na corrente sanguínea, é o único precursor conhecido de todos os peptídeos gerados pelo sistema, sendo clivado pela renina na região dos 10 aminoácidos N-terminais, formando a Ang (WU et al., 2011). O decapeptídeo inativo Ang I é hidrolisado pela ECA, que remove o C-terminal dipeptídeo para formar o octapeptídeo Ang II (ATLAS, 2007) e ainda cliva outras proteínas, como a bradicinina, um importante vasodilatador, assim, formando peptídeos inativos e favorecendo ainda mais o aumento da PA (MASUYER et al., 2012). A ang II, por sua vez, pode agir através de dois receptores, AGTR1 e AGTR2, entretanto, para efeito de vasoconstrição e demais funções de aumento da PA suas ações biológicas foram atribuídas via AGTR1 (IGIĆ, 2017; ALLEN; ZHUO; MENDELSON, 2000;).

A via clássica ECA/ Ang II / AGTR1 não é a única via de sinalização dentro do RAS, uma vez que outro eixo, com funções antagônicas foi sugerido, sendo esse composto pela ECA2 / Ang 1,7 / MasR (FRAGA-SILVA; FERREIRA; SANTOS, 2013) (FIGURA 1). A ECA2 desempenha um papel fundamental no corpo como um regulador endógeno do RAS, uma vez que pode degradar Ang II, um peptídeo vasoconstritor e produzir Ang 1,7, um peptídeo vasodilatador (FERREIRA et al., 2010). Neste sentido, essa via oposta se inicia devido aos níveis aumentados de Ang II, que faz com que a ECA2 aumente sua função (TIKELLIS; THOMAS, 2012), e, assim, clive a fenilalanina C-terminal da Ang II, levando a formação da Ang 1,7, principal contra-regulador endógeno dos efeitos cardiovasculares Ang II (FERREIRA et al., 2010). Ainda, os efeitos da Ang 1,7, como a vasodilatação (SAMPAIO; NASCIMENTO; SANTOS, 2003), são mediados via ativação do MasR (SANTOS et al., 2003).

Figura 1 – Síntese e efeito da angiotensina II e 1,7



Fonte: Próprio autor

2.2 Polimorfismos e pressão arterial

A PA, como já descrito anteriormente, possui características de regulação associadas a fatores genéticos e ambientais. Em relação aos fatores genéticos, Kolifarhood, et al, (2019) através de um estudo de revisão e meta-análise, buscou estimar a herdabilidade da PA em diferentes populações, incluindo a europeia, para a qual encontrou um índice de 20 a 50% e 27 a 39%, PAS e PAD, respectivamente. Apesar dessa herdabilidade associada a PA, os últimos estudos de associações genômicas (GWAS) não têm explicado toda essa herdabilidade, sendo sugerida a existência de obstáculos em relação a está metodologia de análise, como as

interações gene-ambiente (KOLIFARHOOD, et al. 2019). Assim, apesar de muitos polimorfismos em genes chaves do sistema RAS não aparecerem nestes GWAS, tendo em vista seu papel na regulação da PA, é plausível que sejam candidatos para análises de interações gene-ambiente. Ainda, muitos estudos já identificaram associações significativas entre a PA e polimorfismos em genes codificadores das proteínas chaves deste sistema, como o AGT, a ECA e o AGTR1 (JEUNEMAITRE et al., 1992; TAKEUCHI, 2012; CHANDRA et al., 2014).

O AGT, uma glicoproteína globular produzida pelo fígado, é codificado pelo gene *AGT*, localizado no cromossomo 1q42. Entre os muitos polimorfismos do gene, temos o polimorfismo rs699, um polimorfismo de nucleotídeo único (SNP), onde a troca de uma citosina (C) por uma timina (T) acarreta a troca de uma metionina por uma treonina, no códon 268 no éxon 2. Desde a primeira publicação, estudos originais e metanálises têm associado o polimorfismo rs699 com os diferentes níveis de PA e HA, onde o alelo C, na maioria dos estudos, está associado ao aumento no risco do desenvolvimento da HA (SHAMAA et al., 2013; SINGH et al., 2014; KOLOVOU et al., 2015). Ainda, Jeunemaitre et al. (1992) associaram o polimorfismo ao aumento de 10-20% nos níveis plasmáticos de AGT, em indivíduos homozigotos para o alelo C.

Rigat et al. (1990) identificaram no gene *ECA* um polimorfismo no íntron 16, o qual consiste na presença (Ins) ou ausência (Del) de um fragmento de DNA de 287 pares de base (pb) (rs4340), usando a sonda de cDNA de ECA endotelial em 80 indivíduos saudáveis, cujos níveis de ECA no soro foram medidos concomitantemente. Os autores observaram uma diferença nos níveis séricos de ECA entre os três genótipos, sugerindo uma variação fenotípica de 47% no total da ECA sérica. Os indivíduos homozigotos para o alelo Del tiveram 1,65 vezes maiores concentrações de ECA, quando comparados aos homozigotos Ins, sendo observado um efeito aditivo do alelo Del (RIGAT et al., 1990). Estudos originais e de meta-análises têm sugerido que o alelo Del está associado a valores aumentados de PA e ao aumento no risco do desenvolvimento de HA (LI, 2012; TAKEUCHI, 2012; SIMONYTE et al., 2017).

O gene *AGTR1* foi clonado por Murphy et al., em 1991, que sugeriram se tratar de um receptor com sete domínios transmembranares, pertencentes à superfamília dos receptores acoplados à proteína G (MURPHY et al., 1991). Bonnardeaux et al. (1994) identificaram a troca de uma Adenina (A) por uma Citosina (C), na região 3'

não codificante (UTR), no nucleotídeo 1166 (rs5186), que mostrou uma frequência significativamente mais elevada em 206 pacientes caucasianos com HA. Uma das hipóteses dessa associação entre o polimorfismo rs5186 e a PA é a de que a troca do alelo A pelo se C favorece o pareamento do miR-155 naquela região 3'UTR do mRNA do *AGTR1*, modulando sua tradução. Assim, o alelo C pode estar associado à hipertensão ao revogar a regulação do miR-155 e, como consequência, aumentar os níveis de proteína AGTR1 (MARTIN et al., 2007). Diante disso, muitos estudos têm investigado a associação entre este polimorfismo e a HA, sendo que os resultados ainda são bastante controversos (FREITAS et al., 2007; CHANDRA et al., 2014; ZOTOVA et al., 2016; YANG et al., 2017)

2.3 Treinamento de intervalado de alta intensidade

O exercício regular é uma intervenção bem estabelecida para a prevenção e tratamento de várias doenças crônicas, incluindo HA, embora níveis mais elevados de exercício físico demonstraram reduzir o risco desta (CHASE et al., 2009). Neste sentido, *World Health Organization* - WHO (2020) recomenda a atividade física aeróbica de intensidade moderada de 150-300 minutos; ou 75-150 minutos de atividade física aeróbica de intensidade vigorosa; ou uma combinação equivalente de atividade de intensidade moderada e vigorosa ao longo da semana; para benefícios adicionais à saúde.

O exercício físico aeróbico geralmente é executado de forma contínua com intensidade moderada, correndo, fazendo ciclismo ou nadando durante mais de 30 minutos (BOUTCHER; BOUTCHER, 2017). Entretanto, além dos fatores, frequência e volume semanal, a intensidade do exercício tem se mostrado um fator importante, resultando em maiores adaptações fisiológicas (MORAIS et al., 2015). Neste sentido, o HIIT vem sendo proposto, justamente por propiciar esses momentos de maior intensidade (ROSS; PORTER; DURSTINE, 2016). Este treinamento consiste em alternar períodos curtos de exercício intenso, referido como intervalo de trabalho, que duram de 15 segundos a 4 minutos, com períodos em intensidade leve ou moderado, referido como intervalo de recuperação, que duram o mesmo tempo ou um pouco mais do que o intenso, conforme o protocolo, sendo toda essa sequência repetida de

6 a 10 vezes. Ainda, considerando todas as variáveis descritas acima, a sessão de HIIT pode durar de 10 a 40 minutos (BOUTCHER; BOUTCHER, 2017). Apenas três sessões de HIIT por semana, envolvendo ≤ 10 min de exercício intenso em uma sessão de ≤ 30 min, incluindo aquecimento, recuperação entre intervalos e arrefecimento, mostraram melhorar a capacidade aeróbia, capacidade oxidativa do músculo esquelético, tolerância ao exercício e marcadores de risco de doença após apenas algumas semanas, em indivíduos saudáveis e em pessoas com transtornos cardiometabólicos (GILLEN; GIBALA, 2014).

O HIIT foi descrito pela primeira vez por Reindell e Roskamm e foi popularizado na década de 1950, quando Emil Zatopek, campeão olímpico de longa distância, ganhou a corrida olímpica de Helsinque de 1952, sendo treinado através desse método (BILLAT, 2001). Embora o HIIT tenha sido uma importante estratégia de treinamento para atletas de competição, estudos originais e de revisão vêm buscando identificar os benefícios desse treinamento para diversas populações, incluindo hipertensos e cardiopatas (CIOLAC, 2012; ROSS; PORTER; DURSTINE, 2016; GRACE et al., 2018). Comparado com o exercício aeróbio de intensidade moderada contínua, o HIIT resulta em aumento da ACR em menos tempo e produz maiores mudanças na rigidez arterial, função endotelial, resistência à insulina e biogênese mitocondrial (CIOLAC, 2012). Assim, torna-se uma estratégia eficiente em tempo para acumular adaptações e benefícios para PA (BOUTCHER; BOUTCHER, 2017). Ainda, Thompson (2019), na pesquisa mundial de tendências fitness para o ano de 2020, destaca o HIIT como uma das principais práticas de treinamento, sendo que, desde 2016, este encontra-se entre as cinco principais tendências.

Os protocolos de HIIT podem ser utilizados em diferentes modalidades, ciclismo, natação, corrida, entre outras (BOUTCHER; BOUTCHER, 2017). O HIIT engloba prescrições de exercícios adaptadas às necessidades individuais e podem ser usadas na maioria das configurações de exercícios (ROSS; PORTER; DURSTINE, 2016). A intensidade do exercício para o intervalo de trabalho e o intervalo de recuperação é medido durante o treinamento através da porcentagem de frequência cardíaca máxima (% FC_{máx}), volume máximo de oxigênio (%VO₂_{máx}), pico de VO₂ (%VO₂_{pico}), entre outros métodos. Um dos protocolos de HIIT mais comuns é de 60 segundos de intervalo de trabalho, seguido de 60 segundos de intervalo de recuperação (ROSS; PORTER; DURSTINE, 2016).

Gibala et al. (2012), preocupados em projetar um modelo mais prático de HIIT de baixo volume que seja eficiente no tempo, ao mesmo tempo que tenha uma aplicação mais ampla em diferentes populações, incluindo pessoas em risco de doenças crônicas, modificou seu protocolo, consistindo em 60 segundos de intervalo de trabalho, à aproximadamente 90% da FC_{máx}, e 60 segundos de intervalo de recuperação, sendo essa sequência repetida por 10 vezes. Este modelo foi aplicado em estudos de indivíduos jovens saudáveis (LITTLE et al., 2010), adultos sedentários (HOOD et al., 2011), indivíduos com diabetes tipo 2 (DT2) (LITTLE et al., 2011), mulheres com sobrepeso / obesidade (GILLEN et al., 2013) e pacientes com doença arterial coronariana (CAD) (CURRIE et al., 2013).

Apesar do protocolo de Gibala (2012) ser bastante utilizado, outros protocolos foram realizados com diferentes populações. Gunjal, Shinde e Kazi (2013) avaliaram os efeitos de 12 semanas de HIIT, realizadas em uma esteira, sobre a PA e a função do miocárdio de 30 pacientes hipertensos. O HIIT envolveu aquecimento de 10 minutos a 50% da frequência cardíaca máxima (FC_{máx}) e, em sequência, períodos de alta intensidade por 3-4 minutos a 80-85% da FC_{máx}, intercalados com recuperação ativa de 4 minutos, em 60-70% da FC_{máx}. Após 12 semanas, a PAS diminuiu 12mmHg e a PAD 8 mmHg, enquanto a função cardíaca obteve melhora de 17% no débito cardíaco e resistência vascular (GUNJAL; SHINDE; KAZI, 2013).

Skutnik et al. (2016) realizaram um estudo com indivíduos pré-hipertensos (PH) com o intuito de identificar se um protocolo de HIIT seria tão efetivo quanto o treinamento de resistência aeróbica contínua na pressão sanguínea em repouso destes indivíduos. Doze indivíduos PH realizaram oito semanas de treinamento ergométrico, sendo que um grupo realizou um treinamento contínuo durante 30 min/dia, 4 dias/ semana em 40% de reserva VO₂, enquanto o outro grupo realizou o HIIT em um trabalho de 10 repetições de 1min a 60% da reserva de VO₂ seguido por 1 min de recuperação, totalizando 20 min/dia, 3 dias/semana. No final, os autores sugeriram que ambos treinamentos diminuíram de forma semelhante a pressão sanguínea (11,5 mmHg) em repouso e aumentaram VO₂máx (25%).

2.4 Influência dos polimorfismos nas respostas ao exercício físico

Um acúmulo de evidências tem demonstrado que o exercício físico traz benefícios para a saúde, inclusive para a PA (BONSU; TERBLANCHE, 2016; RAMIREZ-JIMENEZ et al., 2017). Apesar disso, tem sido observado que mesmo ao seguirem o mesmo protocolo de treinamento, os efeitos diferem substancialmente entre indivíduos, sendo que alguns apresentam respostas positivas, enquanto outros podem não responder ao treinamento (não responsivos) (BOUCHARD; RANKINEN, 2001; MANN; LAMBERTS; LAMBERT, 2014; ALVAREZ et al., 2017). Nesse sentido, vem se buscando influências genéticas que contribuem de forma importante para a variação individual em resposta ao treinamento e, de fato, alguns estudos já vincularam a variação em algumas respostas de treinamento a polimorfismos específicos, dentre eles o rs699, o rs4340 e o rs5186 (MONTGOMERY et al., 1998; DELMONICO et al., 2005; GOMEZ-GALLEGO et al., 2009)

O polimorfismo rs699, além de influenciar os níveis de AGT plasmático e da PA, também mostrou influenciar as respostas ao exercício, como sugere o estudo conduzido por Gomez-Gallego et al. (2009), que avaliaram o rs699 em 119 controles não-atléticos, 100 atletas de resistência aeróbia de nível mundial (ciclistas profissionais, corredores de classe olímpica) e 63 atletas de potência (jumpers, atiradores e velocistas de alto nível), sendo todos do sexo masculino e da mesma ascendência (caucasiana). Os resultados demonstraram que a frequência do genótipo CC foi significativamente maior no grupo de potência, em comparação com o grupo controle e resistência, que não diferiram. Assim, os autores concluíram que os sujeitos que tivessem o genótipo CC teriam 1,68 vezes mais chances de ser um atleta de potência (GOMEZ-GALLEGO et al., 2009).

O primeiro estudo que associou um polimorfismo específico ao desempenho físico humano foi conduzido por Montgomery et al (1998), que demonstraram associação do alelo Ins do polimorfismo rs4340, no gene da *ECA*, com o desempenho de resistência à altitude em alpinistas de elite. Além disso, os autores observaram que, após o treinamento físico, o levantamento repetitivo de peso foi onze vezes melhor nos indivíduos homozigotos para o alelo Ins, em comparação com os homozigotos Del (MONTGOMERY et al., 1998). Corroborando com esses achados,

Gunel et al. (2014) também observaram que os indivíduos portadores do alelo Del possuíam mais força e, por sua vez, Ma et al., (2013) encontraram uma associação entre o alelo Ins e a resistência aeróbia. Contrastando como os achados anteriores, Heffernan et al. (2016) não encontraram associação entre o polimorfismo rs4340 e as capacidades dos atletas de Rugby nas diferentes posições.

Outro estudo que contribuiu para demonstrar a influência de polimorfismos genéticos na variabilidade das respostas ao treinamento foi conduzido por Delmonico et al. (2005). Os autores verificaram a influência de polimorfismos do sistema RAS na resposta da PA ao treinamento de força (TF), em homens e mulheres entre 52 e 81 anos. Concluíram que os genótipos do polimorfismo rs5186, localizado no gene *AGTR1*, podem influenciar a resposta da PA ao TF, de modo que os portadores do alelo C tem uma maior redução da PA em repouso, em resposta ao treinamento, quando comparados aos homozigotos AA.

Em relação a interação entre o HIIT e os polimorfismos estudados, Goddard et al., 2014 investigaram os efeitos de diferentes genótipos do rs4340, no gene da *ECA*, no impacto do HIIT na capacidade aeróbia e no estado de saúde geral. O estudo contou com 20 jovens adultos, sendo que 13 realizaram o treinamento HIIT e 7 foram os controles. O treinamento foi realizado durante 6 semanas, 3 vezes por semana. Os autores observaram que, ao analisarem individualmente, os indivíduos responderam diferentemente ao HIIT, sendo que o VO_2 máx variou de uma redução de 29% para um aumento de 60% em relação aos níveis pré-HIIT. Assim, separaram os grupos em duas categorias, os respondentes, aqueles que tiveram o aumento, e os não respondentes, aqueles que não tiveram mudanças ou tiveram uma diminuição dos valores de VO_2 máx. Ainda, ao separar os grupos nos modelos genéticos dominante (DD+ID) e recessivo (II+ID), os autores puderam verificar que o alelo Del estava relacionado com aumento significativo no VO_2 máx. Nesse sentido, se sugere que o alelo Ins estaria associado a maior resistência, em exercícios mais duradouros (CERIT et al., 2006; CAM et al., 2007), enquanto o alelo Del estaria associado às melhorias no desempenho em exercício de intensidade mais alta e em períodos mais curtos (CAM et al., 2007).

3 PROCEDIMENTOS METODOLÓGICOS

3.1 Desenho do estudo

Este ensaio clínico randomizado duplo cego analisou a influência de polimorfismos genéticos do RAS e a prática de HIIT, durante 8 semanas, na variação dos níveis de PA em uma amostra recrutada entre a comunidade acadêmica da Universidade do Vale do Taquari - Univates. Foram avaliados parâmetros bioquímicos, antropométricos, alimentares, ACR, PA, FCrep e FCmáx de todos os participantes da pesquisa. As avaliações foram realizadas na linha de base (agosto de 2018) e imediatamente após a intervenção (novembro de 2018).

3.2 Amostra

A amostra foi composta por alunos, diplomados, professores e funcionários da Universidade do Vale do Taquari - Univates, homens e mulheres, na faixa etária entre 18 e 60 anos, convidados oralmente ou por e-mail, de forma aleatória. Para serem incluídos no estudo, deveriam ser classificados como baixo volume de atividade física. Não puderam participar da pesquisa os indivíduos que relataram ou apresentaram impedimentos médicos, tais como: hipertensão, nefropatias, distúrbios de coagulação, doença infecto-contagiosa conhecida, doença renal, doença adrenal,

mulheres grávidas, indivíduos com câncer e usuários de medicamentos que interferissem nos níveis glicêmicos e lipídicos ou inibidores de apetite.

Os indivíduos passaram pelas etapas avaliativas do projeto e, em seguida, antes do início do treinamento HIIT, foram randomicamente separados em casos (HIIT), que praticaram o HIIT, e controles (CONT), que não praticaram o HIIT.

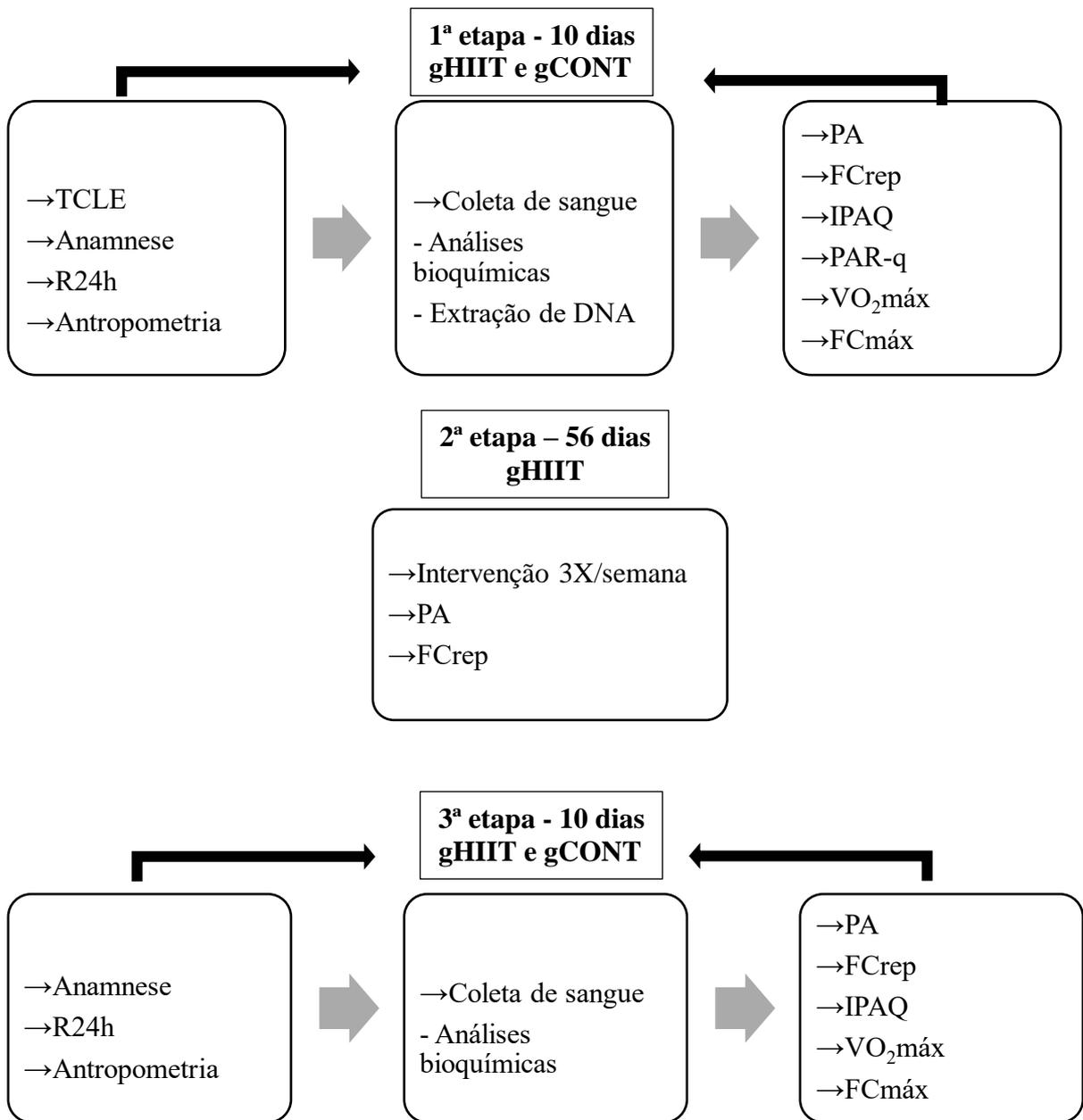
3.3 Cronologia

A figura 2 apresenta todas as etapas da pesquisa, sendo que cada agrupamento de atividades corresponde a um encontro previamente agendado. O recordatório alimentar de 24h, as medidas antropométricas e a coleta de sangue, para avaliação de parâmetros bioquímicos, foram realizadas antes do período do HIIT e repetidas após as oito semanas da intervenção. Após a coleta de sangue, foi agendado o dia do teste ergoespirométrico, também repetido após as 8 semanas de treinamento, em um terceiro encontro. A PA e a FCrep foram aferidas no terceiro encontro, antes do teste ergoespirométrico, no último dia de treino de cada semana e após o período de oito semanas da intervenção com o HIIT, também no dia da ergoespirometria.

Todas as avaliações descritas acima foram realizadas pelos indivíduos de ambos os grupos, HIIT (gHIIT) e CONT (gCONT). Apenas o gHIIT realizou o treinamento físico três vezes na semana, durante oito semanas. Ainda, apenas o gHIIT realizou a aferição da PA e a FCrep semanalmente.

Todos os indivíduos assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) no dia agendado para a realização da anamnese, avaliação antropométrica, preenchimento do questionário internacional de atividade física (IPAQ) versão curta e questionário de prontidão para prática de atividade física (PAR-q).

Figura 2 – Desenho experimental do estudo



Abreviaturas: TCLE= Termo de consentimento livre e esclarecido; R24h= recordatório de 24 horas; PA= Pressão arterial; FCrep= Frequência cardíaca de repouso; IPAQ= Questionário internacional de atividade física; PAR-q= Questionário de prontidão para atividade física; VO₂máx= volume máximo de oxigênio; FCmáx= Frequência cardíaca máxima.

3.4 Instrumentos e procedimentos de pesquisa

3.4.1 Recordatório alimentar de 24 horas

No primeiro encontro, os indivíduos responderam a uma anamnese (ANEXO A), cuja finalidade era levantar informações sobre hábitos alimentares, características familiares, histórico de doenças, entre outros dados pessoais. Além disso, os sujeitos preencheram o recordatório alimentar de 24 horas (R24h). No R24h o participante reporta todo o alimento (sólido e líquido) consumido nas 24 horas precedentes ao atendimento (BEATON, 1994). A avaliação dos dados de consumo alimentar, disponibilizados pelo R24h, foi realizada através do software Dietwin Profissional, versão 2008 que fornece uma estimativa da quantidade de micro e macronutrientes ingeridos.

3.4.2 Antropometria

Ainda no primeiro encontro, o participante realizou uma série de medidas antropométricas (massa corporal, estatura e perímetros), a fim de calcular as proporções do corpo (morfologia). A medida da massa corporal foi realizada em balança eletrônica, da marca Líder, modelo: P-200M, posicionada em uma superfície plana. Os participantes foram orientados a ficarem descalços, vestir bermuda, no caso dos homens, ou avental, no caso das mulheres. A estatura foi medida com a utilização de estadiômetro portátil, da marca Caumaq, modelo EST-22 com haste fixa, em parede, sem rodapé e com piso não acarpetado. O participante foi orientado a ficar descalço, com o peso distribuído igualmente nos membros inferiores, com os calcanhares unidos, braços estendidos ao lado do corpo, cabeça ereta, com os olhos no plano horizontal, sem qualquer adorno na cabeça. Com a utilização de uma trena e um plicômetro clínico da marca CERCORF serão medidas as circunferências da cintura, quadril, pescoço e braço e a dobras cutâneas tricipital, supra ilíaca, abdominal e coxa, respectivamente. O Índice de massa corporal (IMC) foi determinado pela divisão da massa corporal, em quilogramas (Kg), pelo quadrado da estatura, em

metros (kg/m^2). Ainda, o percentual de gordura (% gordura) foi calculado diretamente no programa *Dietwin* Profissional versão 2008, através do protocolo de Guedes para os homens e o protocolo de Pollock para mulheres.

3.4.3 Coleta de sangue

Para a mesma semana do primeiro encontro, foi agendado um segundo momento, pela manhã, para a coleta de 10 mL de sangue periférico (braço), para avaliações bioquímicas de glicose, colesterol total, lipoproteína de alta densidade (HDL-colesterol), triglicerídeos, entre outros, e também para a extração do ácido desoxirribonucleico (DNA). Os indivíduos, antes do horário marcado para a coleta de sangue, seguiram as seguintes recomendações: ficar 4 horas sem comer e beber; não praticar exercícios físicos durante 12 horas; não frequentar sauna 12 horas; não ingerir bebidas alcoólicas durante 24 horas; não ingerir café, chás, bebidas efervescentes ou bebidas energéticas 24 horas; não fumar 5 horas. Ao término, foi agendada uma nova data para a realização da aferição da PA e teste de ACR.

3.4.4 Pressão arterial e frequência cardíaca de repouso

A PA e frequência cardíaca de repouso (FCrep) dos participantes foi aferida no terceiro encontro, antes do teste ergoespirométrico, com o aparelho da marca Omron 7116. O participante permanecia sentado, em repouso de 5 minutos, com os pés apoiados no chão, braço esquerdo relaxado e na altura do seu coração. A braçadeira do equipamento foi colocada na parte superior do braço. A parte inferior da braçadeira estava, aproximadamente, de 1 a 2 cm acima do cotovelo. O participante recebeu a orientação de permanecer em repouso e sem falar durante a aferição. A PA foi aferida primeiramente do lado esquerdo e em seguida do lado direito, a fim de identificar o braço em que se obtivesse a maior PAS, sendo as demais aferições do estudo, realizadas apenas neste lado. Após cada aferição, a braçadeira era afrouxada e o participante poderia soltar o braço, mas sem se levantar. Após um minuto, o procedimento era repetido mantendo as recomendações e, assim, realizado

por mais uma vez, em um total de três aferições do lado com maior PAS. Os valores da PA e FCrep de cada participante foram determinados pela média destas 3 aferições. A PA e FCrep, para o gHIIT, também foram aferidas, semanalmente, no último dia de treinamento da semana, seguindo o mesmo protocolo.

3.4.5 Questionário internacional de atividade física e questionário de prontidão para atividade física.

Ainda no terceiro encontro, antes da ergoespirometria, o participante respondeu ao IPAQ, versão curta (ANEXO B). O questionário, com base em autorrelato, classificou o indivíduo conforme seu nível de atividade física, sendo que apenas os indivíduos classificados com baixo volume de atividade física, foram incluídos na amostra. Também responderam ao questionário PAR-q (ANEXO C), indicado antes de um protocolo de treinamento físico para avaliar se há a necessidade de autorização médica para a prática.

3.4.6 Volume máximo de oxigênio

A ergoespirometria, realizada no terceiro encontro, tinha como objetivo determinar o volume máximo de oxigênio ($VO_{2m\acute{a}x}$) de cada indivíduo. Essa medida foi utilizada para calcular as zonas de treinamento alvo e também como variável fisiológica associada a ACR avaliação essa que fornece importantes informações sobre as condições de saúde do sistema cardiorrespiratório.

O teste ergoespirométrico foi realizado no laboratório de fisiologia do exercício da Univates, com temperatura controlada (18-22 °C) e utilizando o equipamento VO2000, em uma esteira rolante programável (Ibramed-Master ATL). O teste ergoespirométrico avaliou as trocas gasosas de oxigênio (O_2) inspirado e dióxido de carbono (CO_2) expirado, através de uma máscara acoplada a um computador com software específico. Os gases expirados foram analisados em cada ciclo ventilatório e foi definido como $VO_{2m\acute{a}x}$ o volume de oxigênio mais alto registrado no teste. Ainda durante o teste, foi registrada a $FC_{m\acute{a}x}$ - valor mais alto da FC durante o último estágio

- com a utilização de um monitor cardíaco (Polar FT1), colocado em contato direto com a pele, logo abaixo do osso esterno.

Todos os sujeitos foram previamente orientados a abster-se, durante 24h antes do teste, de atividades físicas extenuantes e do consumo de qualquer estimulante (café, tabaco e álcool) e ainda de consumir alimentos 2h antes do início do teste.

O protocolo realizado compôs-se de um aquecimento na esteira rolante na velocidade de 4 km/h, sem inclinação, durante 3min. Após o aquecimento, a velocidade foi aumentada para 6 km/h pelo período de 1min, e assim, a cada 1 min, a velocidade era aumentada em 1 km/h, até que o indivíduo chegasse ao esforço máximo. A cada final de estágio (1 min em determinada velocidade) era verificada a frequência cardíaca (FC) e era solicitado ao participante que relatasse a sua percepção de esforço através da escala de Borg (2000) (ANEXO D). Por fim, após o término do teste, foi realizado 3 min de recuperação a uma velocidade de 4 km/h.

Durante o teste, os indivíduos eram incentivados a continuar até que alcançassem o esforço máximo, só interrompendo em situações de risco, conforme a III Diretriz da sociedade brasileira de cardiologia sobre testes ergométricos (MENEGHELO et al., 2011) ou ainda pela percepção máxima, identificada a partir da escala de Borg (2000).

Em consequência de um problema no equipamento VO2000 ocorrido nas recoletas, o $VO_{2\text{máx}}$ obtido de forma direta no teste ergoespirométrico foi utilizado somente para a prescrição do treinamento. Para as análises estatísticas o $VO_{2\text{máx}}$ foi calculado de forma indireta, através da fórmula prescrita pela ACSM (2014): $(0,2 * \text{velocidade (m/min)}) + (0,9 * \text{velocidade (m/min)} * \text{inclinação (0)}) + 3,5$ (ACSM, 2014). Ainda, para manter a fidedignidade dos resultados, os indivíduos mantiveram a utilização da máscara no teste de $VO_{2\text{máx}}$ que realizaram após intervenção.

3.4.7 Protocolo de treinamento intervalado de alta intensidade

O gHIIT realizou o treinamento três vezes por semana, em dias alternados, durante oito semanas, em grupos de no máximo quatro indivíduos por horário. O

treinamento foi realizado na academia de musculação da Univates, com autorização prévia do coordenador do local, em esteira rolante (EMBREX®, modelo 563 R1). O ambiente foi mantido a uma temperatura de 18 a 22 °C, monitorado com o uso de termômetro (PROTEMP®). Todos os participantes do estudo foram instruídos a não modificarem seus hábitos alimentares e de exercício físico durante o período de treinamento.

O controle das zonas alvo de treinamento durante todos os períodos da sessão (aquecimento, intervalo de trabalho, intervalo de recuperação e recuperação) foi definido a partir do $VO_2máx$, determinado através da ergoespirometria. Assim, foram utilizados percentuais para os diferentes momentos do protocolo HIIT, conforme pode ser observado no Quadro 1.

Quadro 1 – Descrição semanal do protocolo HIIT com volume e intensidade de treino

| Meso | Sem | Ciclos | Aq. (5min) | IT (60s) | IR (60s) | Rec. (5min) |
|------|-----|--------|------------|--------------------|---------------|-------------|
| 1 | 1-2 | 6 | 5 km/h | 75% $VO_2máx$ | 50% $VO_2máx$ | 5 km/h |
| 2 | 3-4 | 8 | 5 km/h | 85% $VO_2máx$ | 50% $VO_2máx$ | 5 km/h |
| 3 | 5-8 | 10 | 5 km/h | 90% -95% $VO_2máx$ | 50% $VO_2máx$ | 5 km/h |

Meso= Mesociclo; Sem= Semana; Aq.= aquecimento; IT= Intervalo de trabalho; IR= Intervalo de recuperação e Rec.= Recuperação

O gCONT realizou todas as etapas avaliativas e foram orientados a não alterar sua rotina alimentar e de exercício, de modo que todos os grupos tivessem o mesmo tratamento.

3.5 Análise dos dados

3.5.1 Avaliações bioquímicas

As avaliações bioquímicas foram realizadas no Laboratório de Bioquímica da Univates, em equipamento Automatizado de Bioquímica Mindray BS120, através do método cinético enzimático com os reagentes da Bioclin, sendo utilizados como

referências, para interpretação dos resultados, a bula de cada Kit. Serão determinados os níveis séricos de glicose, colesterol total, HDL-colesterol, triglicerídeos, creatinina, transaminase glutâmico oxalacética (TGO), transaminase glutâmico pirúvica (TGP) e Proteína C Reativa (PCR Ultrassensível) de todas as amostras. A interpretação dos resultados utilizou como referência os valores contidos na bula de cada *kit*.

3.5.2 Extração de DNA

A extração de DNA foi realizada no Laboratório de Biotecnologia da Univates. O DNA foi extraído a partir de 4 mL de sangue periférico, coletado e imediatamente colocado em tubo contendo ácido etilenodiamino tetra-acético (EDTA, 25 mM). O DNA foi extraído através de uma adaptação da técnica descrita por Lahiri e Nurnberger (1991). Após a extração, as amostras de DNA foram quantificadas utilizando espectrofotometria de densidade óptica, em equipamento L-Quant®, sendo posteriormente armazenadas a -4°C em freezers do Laboratório de Biotecnologia.

3.5.3 Genotipagem

Os polimorfismos rs699, no gene *AGT*, rs4340, no gene da *ECA*, e rs5186, no gene do *AGTR1*, foram amplificados pela técnica da reação em cadeia da polimerase (PCR), sendo que:

- O polimorfismo de ins/del (rs4340) foi amplificado pela PCR, utilizando os seguintes primers: 5'-CTGGAGACCACTCCCATCCTTTCT-3' e 5'-ATGTGGCCATCACATTCGTCGTCAGAT-3'. A amplificação foi realizada por 35 ciclos (94 ° C durante 1 min; 55 ° C durante 1 min; e 72 ° C por 1 min). Após a amplificação, os produtos de PCR foram separados em gel de agarose 1,5%, a 90 V, por 1 h. Por fim, os dois fragmentos de DNA, um fragmento de 190 pb indicando o alelo Del e um fragmento de 490 pb indicando o alelo In, foram visualizados por eletroforese.

- Os polimorfismos SNPs (rs699 e rs5186) foram genotipados pela técnica de discriminação alélica *TaqMan* (*Applied Biosystems*®), em equipamento de *Real Time PCR*, de acordo com o protocolo descrito pelo fabricante.

3.6 Análise estatística

As frequências alélicas dos polimorfismos foram estimadas por contagem direta e o Equilíbrio de Hardy-Weinberg, para as frequências genotípicas, foi testado pelo teste do qui-quadrado de Pearson. As variáveis quantitativas foram expressas como média e desvio padrão ou mediana e intervalo interquartilico, quando apropriado. As variáveis categóricas foram expressas em números e porcentagem. Teste t e de Mann-Whitney, modelo linear geral (ANCOVA) e teste exato de Fisher foram utilizados nas comparações realizadas.

O percentual de mudança após a última avaliação foi calculado para cada variável avaliada ao longo do tempo. Equações de estimativas generalizadas (GEE) foram utilizadas para analisar potenciais mudanças na PA a partir de 9 medidas repetidas. A matriz de correlação de trabalho mais adequada foi escolhida com base no critério de QIC mais baixo (quase-probabilidade nos critérios do modelo de independência). As análises estatísticas foram realizadas utilizando o programa *Statistical Package for the Social Sciences for Windows* 18.0 (IBM SPSS Inc., Chicago, IL) e PLINK v. 1.07 (PURCELL et al. 2007).

3.7 Cuidados éticos

Este estudo foi aprovado pelo comitê de ética e pesquisa (COEP) da Universidade do vale do Taquari-Univates, parecer 2.674.318, e pelo Registro Brasileiro de ensaios clínicos randomizados, registro RBR-9qvd2c.

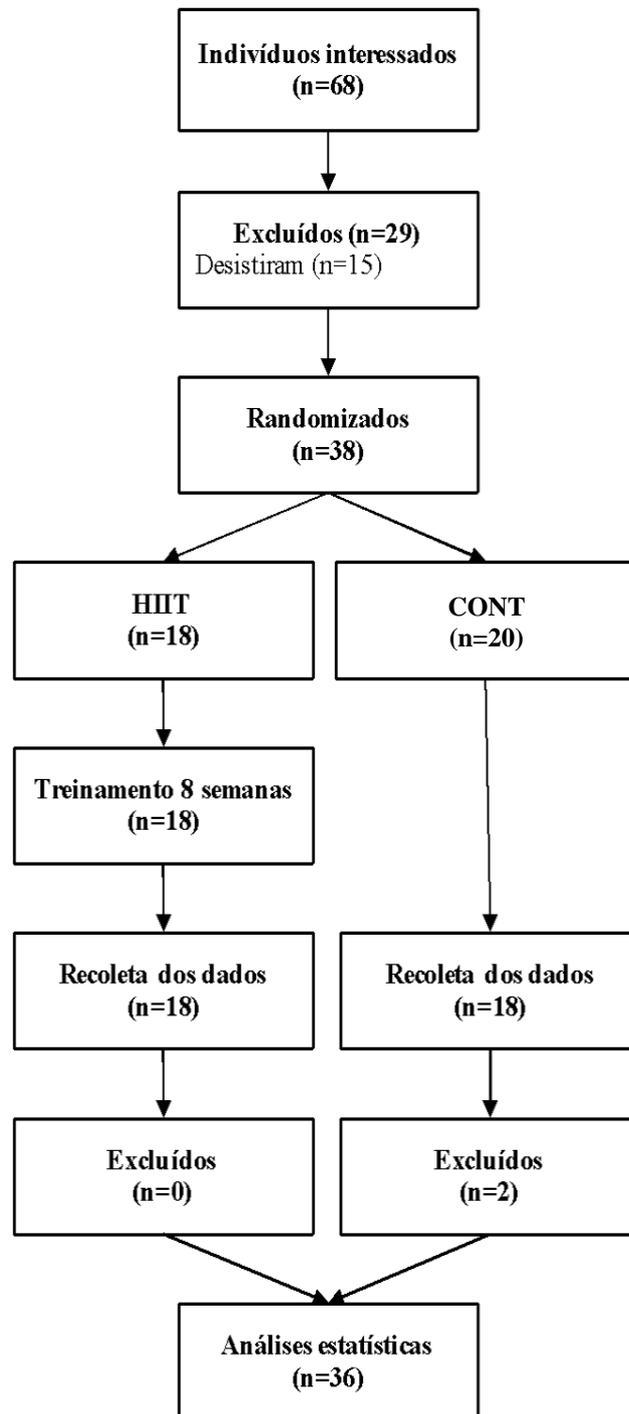
Os participantes, cuja identificação foi mantida em sigilo, não tiveram custos com a pesquisa e, ao final desta, receberam instruções de treinamento a partir dos

resultados de seu teste ergoespiométrico (ANEXO E). Também foram beneficiados com a realização e os resultados de exames bioquímicos gratuitamente.

4 RESULTADOS

Trinta e oito indivíduos foram randomizados durante o período do estudo, dezoito para cada grupo, HIIT e CONT. No entanto, a partir da reavaliação do IPAQ versão curta, foi identificado que dois indivíduos do gCONT aumentaram sua atividade física durante o período de treinamento, assim, trinta e seis foram mantidos nas análises estatísticas (FIGURA 3). Em relação as frequências dos sujeitos randomizados para o gHIIT nas 24 sessões de treinamento, três participaram de todas as sessões (100%), sete participaram de 22 sessões (96%) e oito participaram de 21 sessões (88%).

Figura 3 – Fluxograma do processo de recrutamento dos indivíduos para o estudo



O gHIIT apresentou valores basais significativamente maiores de massa corporal, IMC, % gordura, consumo de magnésio e proteína C reativa (PCR), em relação ao gCONT. Ainda, a partir do IPAQ versão curta, pôde-se observar que, ao nível basal, os indivíduos do gHIIT gastavam menos calorias em atividade física, quando comparados ao gCONT (TABELA 1).

Tabela 1 – Características basais sociodemográficas e clínicas dos participantes

| | gHITT | gCONT | Valor-P | N grupos |
|-------------------------------------|-----------------|-----------------|--------------|----------|
| Idade (anos)* | 28,4 (7,4) | 30,7 (7,3) | 0,346 | 18/18 |
| Sexo (feminino)* | 14 (77,8) | 13 (72,2) | 1 | 18/18 |
| Tabagismo (sim)* | 3 (16,7) | 1 (5,6) | 0,603 | 18/18 |
| Consumo de álcool (sim)* | 18 (100,0) | 17 (94,4) | 1 | |
| Massa corporal (Kg) | 72,4 (11,9) | 61,7 (11,9) | 0,011 | 18/18 |
| IMC (Kg/m ²) | 24,7 (3,1) | 22,1 (3,5) | 0,024 | 18/18 |
| % gordura (%) | 26,7 (3,4) | 22,1 (5,9) | 0,008 | 18/18 |
| PAS (mmHg) | 114,0 (10,4) | 113,4 (10,6) | 0,875 | 18/18 |
| PAD (mmHg) | 69,2 (7,5) | 67,3 (7,0) | 0,439 | 18/18 |
| FCrep (bpm) | 77,0 (9,5) | 75,6 (8,5) | 0,620 | 18/18 |
| FCmáx (bpm) | 185,9 (11,1) | 185,9 (8,2) | 0,987 | 18/18 |
| VO ₂ máx (mL/Kg.min) | 40,7 (5,5) | 41,6 (8,6) | 0,700 | 18/18 |
| Glicose (mg/dL) | 88,6 (7,9) | 91,5 (5,6) | 0,217 | 18/17 |
| Colesterol total (mg/dL) | 184,7 (27,1) | 186,9 (33,6) | 0,837 | 18/17 |
| Colesterol HDL (mg/dL) | 70,9 (14,2) | 69,9 (19,2) | 0,869 | 18/17 |
| Triglicerídeos (mg/dL)** | 94,5 (58,5) | 112,0 (77,0) | 0,961 | 18/17 |
| Ureia (mg/dL) | 23,5 (5,6) | 27,5 (7,9) | 0,089 | 18/17 |
| Creatinina (mg/dL) | 0,9 (0,1) | 0,9 (0,1) | 0,445 | 18/17 |
| Ácido úrico (mg/dL) | 4,6 (1,6) | 3,8 (1,3) | 0,106 | 18/18 |
| TGO (U/L) | 21,9 (6,7) | 20,4 (5,4) | 0,446 | 18/17 |
| TGP (U/L)** | 11,0 (17,3) | 14,0 (13,0) | 0,258 | 18/17 |
| Cálcio (mg/dL) | 9,7 (0,5) | 9,8 (0,7) | 0,695 | 18/17 |
| Magnésio (mg/dL) | 2,0 (0,2) | 1,9 (0,2) | 0,043 | 18/17 |
| Proteína total (g/dL) | 6,5 (0,7) | 6,7 (0,7) | 0,330 | 18/17 |
| Albumina (mg/dL) | 3,9 (0,4) | 4,0 (0,4) | 0,503 | 18/18 |
| CK (U/L)** | 71,0 (37,5) | 85,0 (48,5) | 0,207 | 18/17 |
| PCR (mg/dL)** | 2,3 (2,6) | 0,4 (0,7) | 0,009 | 18/15 |
| Consumo de sódio (mg) | 2053,9 (818,5) | 2341,2 (1508,9) | 0,483 | 18/18 |
| Consumo de potássio (mg) | 2240,7 (1500,5) | 1845,3 (437,1) | 0,291 | 18/18 |
| Consumo de cálcio (mg) | 514,8 (245,9) | 538,7 (227,0) | 0,764 | 18/18 |
| Consumo de magnésio (mg) | 193,2 (75,1) | 191,9 (70,1) | 0,957 | 18/18 |
| Calorias totais (Kcal) | 1883,4 (508,1) | 1787,0 (592,3) | 0,604 | 18/18 |
| Consumo de proteínas (g) | 85,8 (27,4) | 74,8 (28,6) | 0,246 | 18/18 |
| Consumo de lipídeos (g) | 66,2 (23,4) | 62,7 (23,2) | 0,653 | 18/18 |
| Consumo de carboidratos (g) | 232,6 (68,6) | 220,6 (81,2) | 0,635 | 18/18 |
| Gasto com Ativ. Física (Mets/sem)** | 140,3 (454,1) | 574,5 (523,5) | 0,003 | 18/18 |

Dados expressos como média e desvio padrão ou *n e percentual.

**Dados expressos como mediana e intervalo interquartilico (teste U de Mann-Whitney).

Abreviações: IMC= Índice de massa corporal; % gordura= percentual de gordura; PAS= Pressão arterial sistólica; PAD= Pressão arterial diastólica; FCrep= Frequência cardíaca de repouso; FCmáx= Frequência cardíaca máxima; VO₂ máx= volume máximo de oxigênio; Colesterol HDL = Colesterol lipoproteína de alta densidade; TGO=transaminase glutâmico oxalacética ; TGP=transaminase glutâmico pirúvica; CK= Creatinoquinase; PCR=Proteína C Reativa e Ativ. Física = atividade física.

As frequências genotípicas dos três polimorfismos investigados, bem como a comparação entre os dois grupos do estudo, estão descritas na Tabela 2.

Tabela 2 – Frequências genotípicas dos polimorfismos genotipados

| | gHITT | gCONT | Valor-P | Valor-HWE |
|---------------------|-----------|-----------|---------|-----------|
| <i>AGT rs699</i> | | | | |
| TT | 2 (11,1) | 3 (16,7) | | |
| TC | 13 (72,2) | 11 (61,1) | 0,791 | 0,040 |
| CC | 3 (16,7) | 4 (22,2) | | |
| <i>AGTR1 rs5186</i> | | | | |
| AA | 7 (38,9) | 7 (38,9) | | |
| AC | 7 (38,9) | 10 (55,6) | 0,360 | 0,965 |
| CC | 4 (22,2) | 1 (5,5) | | |
| <i>ECA rs4340</i> | | | | |
| Ins/Ins | 4 (22,2) | 5 (27,8) | | |
| Ins/Del | 11 (61,1) | 5 (27,8) | 0,107 | 0,516 |
| Del/Del | 3 (16,7) | 8 (44,4) | | |

Dados expressos em n e percentual.

Abreviações: AGT= Angiotensinogênio; AGTR1= Receptor de Angiotensina II de tipo 1; ECA= Enzima Conversora da Angiotensina I; HWE = Equilíbrio de Hardy-Weinberg.

Na tabela 3 estão descritos os efeitos da intervenção de oito semanas de HIIT sobre os parâmetros clínicos e laboratoriais avaliados, onde é apresentada a diferença quanto aos valores basais (antes da intervenção). Em relação aos parâmetros analisados, pode-se observar que houve diferença significativa entre os grupos (HIIT e CONT) apenas para o VO₂máx, após essas oito semanas de intervenção.

Tabela 3 – Efeito da intervenção nos parâmetros clínicos e laboratoriais avaliados

| | gHITT | gCONT | Valor-P | N grupos |
|----------------------------------|--------------|-------------|--------------|----------|
| Massa corporal (Kg)* | 0,1 (1,7) | 0,2 (1,5) | 0,987 | 18/18 |
| IMC (Kg/m ²) | -0,1 (0,4) | -0,1 (0,4) | 0,847 | 18/18 |
| Gordura (%) | -0,8 (2,1) | -0,7 (1,9) | 0,938 | 18/18 |
| PAS (mmHg) | -2,5 (7,0) | -2,4 (7,0) | 0,962 | 18/18 |
| PAD (mmHg) | -1,1 (6,2) | -1,1 (4,8) | 1 | 18/18 |
| FCrep (bpm) | -3,8 (7,4) | -1,3 (10,0) | 0,394 | 18/18 |
| FCmáx (bpm) | -0,5 (5,5) | -0,5 (6,1) | 0,791 | 18/18 |
| VO ₂ máx (mL/kg.min)* | 6,7 (3,3) | 0,0 (0,0) | 0,001 | 18/18 |
| Glicose (mg/dL) | -6,9 (9,7) | -6,0 (7,4) | 0,765 | 18/17 |
| Colesterol total (mg/dL) | -7,8 (15,3) | 3,2 (21,9) | 0,098 | 18/17 |
| Colesterol HDL (mg/dL) | -1,3 (10,0) | 2,7 (11,2) | 0,274 | 18/17 |
| Triglicerídeos (mg/dL)* | -2,5 (51,,2) | 10,0 (31,5) | 0,121 | 18/17 |
| Ureia (mg/dL) | -0,05 (8,9) | -1,6 (5,7) | 0,539 | 17/17 |
| Creatinina (mg/dL)* | 0,1 (0,2) | 0,1 (0,1) | 0,848 | 18/17 |
| Ácido úrico (mg/dL) | 0,2 (1,3) | 0,3 (1,0) | 0,820 | 18/18 |
| TGO (U/L) | -1,6 (5,7) | 0,8 (4,1) | 0,182 | 18/17 |
| TGP (U/L) | -2,4 (13,1) | -0,1 (4,0) | 0,499 | 18/17 |
| Cálcio (mg/dL)* | 0,0 (0,9) | - 0,3 (1,1) | 0,268 | 18/17 |
| Magnésio (mg/dL)* | -0,1 (0,1) | -0,1 (0,2) | 0,888 | 17/17 |
| Proteína total (g/dL)* | -0,3 (2,1) | -0,6 (1,9) | 0,552 | 17/17 |
| Albumina (g/dL)* | 0,3 (0,4) | 0,1 (0,7) | 0,642 | 18/18 |
| CK (U/L)* | 15,0 (32,7) | -3,0 (41,0) | 0,228 | 18/17 |
| PCR (mg/dL)* | 0,0 (1,6) | 0,0 (0,5) | 0,849 | 11/8 |

(continua)

(conclusão)

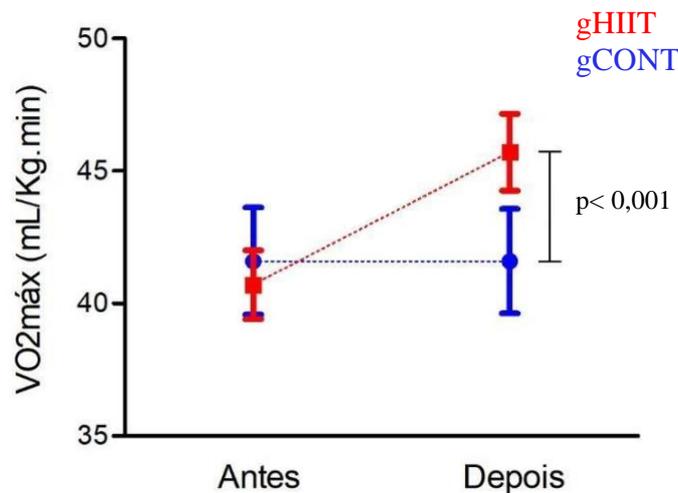
| | gHIIT | gCONT | Valor-P | N grupos |
|-----------------------------|--------------|--------------|---------|----------|
| Consumo de sódio (mg) | -1,0 (121,5) | -0,04 (58,1) | 0,888 | 18/18 |
| Consumo de potássio (mg) | 17,8 (68,9) | -1,7 (43,1) | 0,126 | 18/18 |
| Consumo de cálcio (mg) | 5,0 (100,7) | -3,3 (102,1) | 0,839 | 18/18 |
| Consumo de magnésio (mg) | 24,2 (90,3) | 9,2 (58,7) | 0,143 | 18/18 |
| Calorias totais (Kcal) | -7,4 (41,4) | -11,7 (52,0) | 0,988 | 18/18 |
| Consumo de proteínas (g) | 8,3 (102,9) | -11,9 (59,0) | 0,308 | 18/18 |
| Consumo de lipídeos (g) | -21,0 (49,3) | -2,8 (101,0) | 0,743 | 18/18 |
| Consumo de carboidratos (g) | -7,0 (59,2) | -4,1 (62,5) | 0,406 | 18/18 |

Dados expressos como média e desvio padrão (teste T de Student) ou * mediana e intervalo interquartilício (teste U de Mann-Whitney).

Abreviações: IMC= Índice de massa corporal; PAS= Pressão arterial sistólica; PAD= Pressão arterial diastólica; FCrep= Frequência cardíaca de repouso; FCmáx= Frequência cardíaca máxima; VO₂ máx= volume máximo de oxigênio; Colesterol HDL = Colesterol lipoproteína de alta densidade; TGO=transaminase glutâmico oxalacética; TGP=transaminase glutâmico pirúvica; CK= Creatinquinase; PCR=Proteína C Reativa e Ativ. Física = atividade física.

A Figura 4 mostra os ganhos de ACR, expressa através do VO₂máx, do gHIIT em comparação ao gCONT.

Figura 4 – VO₂máx antes e depois da intervenção com HIIT



A tabela 4 apresenta as análises de interação entre os polimorfismos investigados e as mudanças do VO₂máx. após o período de treinamento, para ambos os grupos, HIIT e CONT. Não foi detectado nenhum efeito significativo dos polimorfismos sobre o desfecho de VO₂máx.

Tabela 4 – Efeito dos polimorfismos no % de mudança do VO₂máx (modelo alélico)

| | A1 | gHIIT | | | | gCONT | | | |
|--------------|-----|-------|-----|-------|---------|-------|-----|-------|---------|
| | | Beta | SE | R2 | Valor P | Beta | SE | R2 | Valor P |
| AGT rs699 | C | 0,2 | 2,4 | 0,098 | 0,923 | 1,6 | 1,7 | 0,052 | 0,360 |
| AGTR1 rs5186 | A | -0,5 | 1,6 | 0,006 | 0,754 | 1,1 | 1,9 | 0,022 | 0,558 |
| ECA rs4340 | Ins | -3,0 | 1,9 | 0,137 | 0,131 | -0,5 | 1,3 | 0,010 | 0,700 |

Abreviações: AGT= Angiotensinogênio; AGTR1= Receptor de Angiotensina II de tipo 1; ECA= Enzima Conversora da Angiotensina I; R2= Rquadrado; SE = erro padrão; A1 = alelo testado.

A tabela 5, por sua vez, apresenta as análises de interação dos polimorfismos investigados com o treinamento HIIT para o desfecho dos níveis de PA. Não foi detectado nenhum efeito do polimorfismo rs5186 do gene *AGTR1*. Foram observadas associações significativas entre o polimorfismo rs699 do gene *AGT* e os valores de PAS ($p=0,004$) e, ainda, o polimorfismo mostrou influenciar os valores de PAS e PAD ao longo do tempo de treinamento ($p=0,002$ e $p<0,001$, respectivamente). Também foram detectadas interações significativas entre o polimorfismo rs4340 do gene *ECA* e o treinamento HIIT ao longo do tempo sobre os desfechos de PAS e PAD (PAS, $p=0,002$; PAD, $p=0,003$) (TABELA 5).

Tabela 5 – Efeito dos polimorfismos sobre a PA ao longo da intervenção com HITT

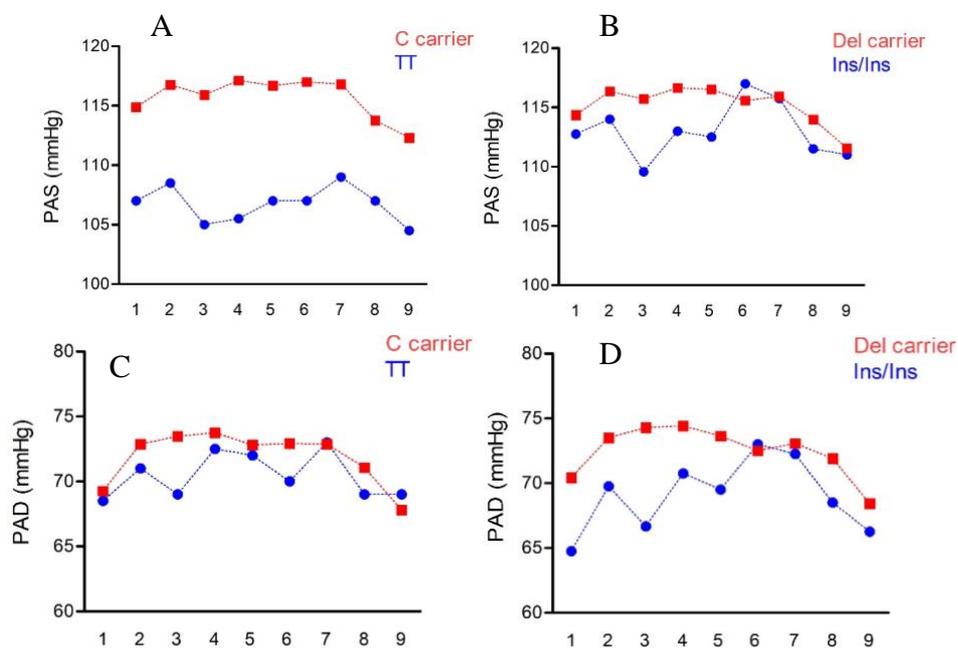
| | Wald Chi-square | df | Valor P |
|----------------|-----------------|----|------------------|
| PAS | | | |
| rs699 | 8,106 | 1 | 0,004 |
| Tempo | 158,268 | 8 | <0,001 |
| rs699 * Tempo | 24,583 | 8 | 0,002 |
| rs5186 | 0,052 | 1 | 0,819 |
| Tempo | 37,353 | 8 | <0,001 |
| rs5186 * Tempo | 13,094 | 8 | 0,109 |
| rs4330 | 0,181 | | 0,670 |
| Tempo | 21,133 | | 0,003 |
| rs4330 * Tempo | 24,249 | | 0,002 |
| PAD | | | |
| rs699 | 0,557 | 1 | 0,455 |
| Tempo | 80,289 | 8 | <0,001 |
| rs699 * Tempo | 37,744 | 8 | <0,001 |
| rs5186 | 0,036 | 1 | 0,849 |
| Tempo | 50,982 | 8 | <0,001 |
| rs5186 * Tempo | 14,068 | 8 | 0,080 |
| rs4330 | 1,574 | 1 | 0,210 |
| Tempo | 88,075 | 8 | <0,001 |
| rs4330 * Tempo | 23,117 | 8 | 0,003 |

PAS = pressão arterial sistólica. PAD = pressão arterial diastólica.

Na figura 5 estão representadas graficamente as associações e interações significativas descritas na tabela 5, para o modelo dominante (portadores do alelo de risco). Para o polimorfismo rs699 do gene *AGT*, podemos observar que entre os indivíduos que realizaram o treinamento (gHIIT), os portadores do alelo C apresentam níveis significativamente mais elevados de PAS, quando comparados aos homocigotos TT ($p=0,004$). (Figuras A e C). Também foi percebido que o polimorfismo mostrou interagir significativamente com o treinamento ao longo do tempo sobre os níveis de PAS e PAD ($p=0,002$ e $p<0,001$, respectivamente) dos indivíduos portadores

do alelo C, não sendo observada essa influência nos homozigotos TT (Figuras A e C). Em relação ao polimorfismo rs4340, não foi observada associação com o polimorfismo para o desfecho de PA, entretanto, também para esse polimorfismo foi observado que os indivíduos portadores do alelo Del apresentaram interação com o HIIT ao longo do tempo, tanto para PAS quanto PAD ($p=0,002$ e $p=0,003$, respectivamente), não sendo observada essa influência para os homozigotos Ins/Ins (Figuras B e D).

Figura 5 – Modelos de equações de estimativas generalizadas significativos descritos na tabela 5.



Figuras A e C: AGT rs699; Figuras B e D = ECA rs4340. PAS = pressão arterial sistólica. PAD = pressão arterial diastólica.

5 DISCUSSÃO

Alguns estudos investigaram e encontraram associações entre genes dos sistemas RAS e os níveis de PA/HA em diferentes populações (SAAB e OVERALL, 2011; TCHELOUGOU, 2015; BONFIM-SILVA et al., 2016). Entretanto, o papel deste sistema em interação com o exercício físico mostra-se pouco explorado, sendo encontrado pouco referencial teórico para explicar esses eventos. Assim sendo, este estudo possibilita uma maior compreensão das interações entre polimorfismos genéticos do sistema RAS e a prática do HIIT- uma metodologia de treinamento que vem se difundindo- para o desfecho de PA. Neste sentido, foi observado o efeito da interação entre os polimorfismos rs699, do gene *AGT*, e rs4340, do gene *ECA*, e o HIIT ao longo do treinamento, para os valores da PAS e PAD. Também foi detectada uma influência do polimorfismo rs699 para os valores de PAS antes do período de treinamento nos indivíduos do gHIIT. Ainda, o HIIT mostrou aumentar os níveis de $VO_2máx$ após uma intervenção de oito semanas.

5.1 Polimorfismo rs699 do gene do *Angiotensinogênio*

O AGT atua como um substrato precursor da Ang II, que eleva a pressão sanguínea, principalmente, por promover a retenção de sódio e o aumento da resistência vascular (FYHRQUIST, METSÄRINNE E TIKKANEN, 1995; YANG, SMOLDERS E DUPONT, 2011). Em relação ao polimorfismo rs699 do gene que

codifica o AGT, foi observado que a concentração plasmática deste substrato é maior nos indivíduos com o alelo C, em comparação com os portadores do alelo T (JEUNEMAITRE et al., 1992). Assim, tendo em vista a relação entre o AGT, Ang II e a PA se espera um aumento destas, na presença do alelo C, entretanto, os resultados ainda são controversos (BRAND et al., 1998; CONEN et al., 2008; BOMFIM et al., 2016). Neste sentido, o presente estudo corrobora com a hipótese de uma associação entre a PA e o rs699, uma vez que os indivíduos do gHITT portadores do alelo C apresentaram uma PAS basal maior do que os homozigotos TT. Lelis et al (2019), em um estudo realizado na região sudeste do Brasil com 1567 indivíduos, obteve resultados parecidos para as mulheres, visto que, na presença do alelo C, os valores de PAS eram maiores. Todavia, para os homens, apenas os homozigotos CC tinham a PAS aumentada em comparação aos demais grupos. Ainda, Bomfim-Silva et al. (2016), ao estudarem uma população brasileira com descendência caucasiana, observaram que as frequências do alelo C ou genótipo CC eram maiores entre os indivíduos hipertensos, não encontrando essa relação entre os indivíduos com descendência africana. Esses achados, portanto, evidenciam a complexidade do fenótipo, onde provavelmente diferentes fatores ambientais podem estar atuando nas diferentes populações.

O polimorfismo rs699 do gene *AGT* tem sido implicado em relação à interação com o exercício físico, sendo observadas influências sobre os fenótipos de desempenho físico (GOMEZ-GALLEGO et al., 2009; ZAREBSKA et al., 2013; ZAREBSKA et al., 2016) e de saúde (RANKINEN et al., 2000; BRUNEAU et al., 2015). Rauramaa et al. (2002), em um ensaio clínico randomizado (6 anos de duração) com 140 homens de idade média 57 anos, PAS e PAD médias de 141mmHg e 65 mmHg, respectivamente, investigaram o efeito do rs699 na determinação da PA perante a prática de exercícios físicos de intensidade moderada. Observaram que, para os homozigotos TT do grupo que praticou exercícios físicos, houve uma atenuação no aumento da PAS e uma diminuição na PAD no decorrer do estudo. Bruneau et al. (2015), em uma metanálise com 2190 indivíduos (homens e mulheres) com idade média de 44 anos, PAS e PAD médias de 134,7mmHg e 78,5 mmHg, respectivamente, que praticavam exercício físico de intensidade moderada, também identificaram um efeito do genótipo TT na diminuição da PAD. Este estudo mostrou que, para os indivíduos que carregavam um alelo C, a PAS e a PAD mantiveram um

padrão que sugere uma estabilização, enquanto para os homozigotos TT, a PA mostrou valores oscilatórios. Não foram encontrados outros estudos com interações entre exercícios mais intensos, como no caso do HIIT, e o rs699 para o desfecho de PA. No entanto, os estudos que buscavam desempenho em exercícios mais intensos, observaram melhores resultados para portadores do alelo C (GOMEZ-GALLEGO et al., 2009; ZAREBSKA et al., 2016), o que sugere maiores benefícios para desempenho e/ou saúde a prática de exercícios mais intensos em interação com este alelo. Ainda, deve ser considerado que a população deste estudo diferencia em relação à média de idade, PAS e PAD dos demais estudos, podendo estes fatores estarem influenciando as diferenças nos achados.

Além de estudos buscarem interações entre o polimorfismo rs699 e o exercício físico para o desfecho de PA, outras variáveis associadas à saúde foram testadas, como a ACR, por exemplo. Nesse sentido, um estudo conduzido por Alves et al. (2009), em 83 homens saudáveis, brasileiros, média de 26 anos (idade), que realizaram um treinamento aeróbico de moderada intensidade por 20 semanas (3 vezes na semana), não encontraram interações entre o polimorfismo e o treinamento para os resultados de ACR. Zarebska et al. (2016), em um estudo com 201 mulheres, europeias, média de idade de 21 anos, que realizaram 12 semanas de exercício aeróbico de baixa e alta intensidade, também não identificaram influências do polimorfismo para esse desfecho. O presente estudo também não encontrou interação entre o polimorfismo e o HIIT na modulação da ACR. Assim, corroborando a literatura, pode-se sugerir que esse polimorfismo não influencia os níveis de ACR em resposta ao treinamento físico.

5.2 Polimorfismo rs4340 do gene da *Enzima Conversora da angiotensina I*

O polimorfismo rs4340 do gene da *ECA* foi associado a maior atividade desta proteína (RIGAT et al., 1990), uma enzima que converte a Ang I em Ang II, resultando assim em níveis aumentados de Ang II e de PA, por conseguinte (LI, 2012; TAKEUCHI, 2012; SIMONYTE et al., 2017). Apesar disso, alguns estudos não corroboram com essas associações, como o desenvolvido por Pinheiro et al. (2019) em indivíduos brasileiros, homens e mulheres, de idade média 59 (anos), 117

hipertensos e 123 normotensos, que não encontrou efeito do polimorfismo sobre a PA. Da mesma forma, Bomfim-Silva et al. (2016) não encontraram associações entre o polimorfismo e a PA de 714 indivíduos brasileiros (266 negros e 448 brancos), predominantemente hipertensos, de idade média 54 (anos). Os estudos supracitados corroboram com este, que não mostrou influência do rs4340 para os desfechos de PA. Apesar dos estudos possuírem média de PA e idade superiores a deste estudo, os achados de ambos dizem respeito a uma população brasileira.

O polimorfismo rs4340 tem sido investigado em relação às mediações de fenótipos de desempenho e saúde em interações com o exercício físico aeróbico e de força (COELHO et al. 2016; VAUGHAN, et al. 2016; ALVES et al. 2018). Neste sentido, é sugerida uma modulação na eficiência metabólica e/ou mecânica do músculo esquelético, mostrando melhores resultados do alelo Ins associado ao treinamento físico de maior resistência e do alelo Del com o treinamento físico intenso, que envolve mais potência e velocidade (GUNEL et al, 2014; GINKEL et al., 2015; VAUGHAN et al, 2016; DIONÍSIO et al., 2017; HERBERT et al., 2017). Não foram encontrados estudos que analisaram os efeitos do polimorfismo rs4340 do gene da *ECA* sobre o HIIT para os desfechos de PA. Entretanto, Dionísio et al. (2017) avaliaram o efeito do polimorfismo sobre algumas variáveis hemodinâmicas e cardíacas, incluindo a PA, nos testes físicos de 220 jogadores de futebol de diversas categorias de um clube brasileiro. Observaram que os atletas de genótipo Del/Del possuíam maior massa ventricular esquerda e apresentaram maior fração de ejeção do ventrículo esquerdo, em comparação com atletas II e ID, mas não acharam associação com a PA. No caso do presente estudo, foi percebida uma interação do alelo Del com o treinamento, onde a PAS e PAD apresentam uma tendência à regulação no decorrer das semanas. Entretanto, ao comparar os níveis basais com o período após oito semanas, não se observa reduções significativas, o que poderia ser devido aos indivíduos já estarem dentro dos valores considerados normais. Talvez se fossem avaliados outros parâmetros associados à PA, como volume de ejeção, conforme o estudo de Dionísio et al. (2017), encontrando interação com esse parâmetro, poderia ser hipotetizado que o alelo Del, ao interagir com o HIIT, poderia diminuir os riscos do desenvolvimento da HAS por agir sobre variáveis que influenciam a PA, como o volume de ejeção, em indivíduos normotensos. Apesar dos achados de Dionísio et al. (2017) nortearem algumas questões sobre este estudo, deve ser enfatizado que as amostras estão em

faixas etárias e condições físicas diferentes. Ainda, a amostra de Dionísio et al. (2017) tratava-se de homens, enquanto no presente estudo a amostra era majoritariamente composta por mulheres, devendo esses fatores também serem considerados.

A função da Ang II em relação a prática de atividade física é promover a constrição dos vasos sanguíneos inativos, restringindo a entrada do sangue nestes locais, direcionando os substratos metabólicos para os tecidos ativos. No caso dos tecidos ativos, há a contração muscular que gera a vasodilatação para que ocorra a perfusão capilar e a entrada de substratos energéticos (importante nos exercícios de resistência). Por fim, esse processo estimula a angiogênese, ativando a população de células endoteliais que constituem a parede capilar (BROTHERS et al., 2006). Assim, a inibição da ação vasoconstritora da Ang II exerce uma contribuição importante ao grau de perfusão muscular, tendo em vista que os locais que não conseguem superar a vasoconstrição mediada por Ang II, diminuem a perfusão. Ainda, a intensidade dos exercícios parece estar associada com os níveis de Ang II, sendo que, exercícios mais intensos, acima do limiar anaeróbio, aumentam os níveis desta (GINDEL, et al., 2015).

No que diz respeito à influência dos diferentes genótipos do polimorfismo rs4340, do gene *ECA*, nos valores de Ang II na corrente sanguínea, Ginkel et al. (2015) perceberam que, de forma basal, os indivíduos Ins/Ins tinham menores valores de Ang II, enquanto que após o exercício mais intenso, os indivíduos sem o alelo Ins, obtiveram menores níveis, sugerindo que o alelo Del restringe a produção de Ang II após exercício intenso, o que assim, poderia sugerir menor vasoconstrição e diminuição da PA. Vaughan et al. (2016), em um estudo com caucasianos que realizaram uma maratona, ao compararem respostas de algumas variáveis fisiológicas em relação aos diferentes alelos, observaram redução da concentração de glicogênio muscular e uma troca respiratória inferior associada ao alelo Ins, enquanto para o alelo Del perceberam absorção reduzida de substratos para a oxidação mitocondrial devido à capilarização reduzida, potencial elevado de vasoconstrição e elevação da degradação de aminoácidos no músculo exercitado, mostrando uma utilização da via anaeróbia. Ainda, pensando na relação do polimorfismo com as vias metabólicas, é sugerida uma associação do polimorfismo à função da ECA de clivar a bradicinina, uma molécula vasodilatadora que modula a ação de insulina no músculo esquelético e no tecido adiposo, favorecendo a via aeróbica de produção de energia (PUTHUCHEARY, et al. 2011).

Outro aspecto que mostra melhores respostas do treinamento intenso com o alelo Del do polimorfismo rs4340 (*ECA*) tem relação com a hipertrofia muscular. Nesta perspectiva, Puthuchery, et al. (2011) conduziram uma revisão onde avaliaram o efeito dos diferentes genótipos e o treinamento de diferentes intensidades e modalidades de exercício físico sobre o músculo cardíaco e o músculo esquelético. Verificaram que, em relação ao músculo cardíaco, o alelo Del estava associado a maior hipertrofia do ventrículo esquerdo em resposta à doença (hipertensão, diabetes, etc.) e ao treinamento de maior intensidade, patológica e fisiológica, respectivamente. Também observaram uma interação do alelo Del com o treinamento de alta intensidade para a hipertrofia do músculo esquelético, sugerindo que o efeito do polimorfismo de aumentar a Ang II, aumentava uma de suas funções de transduzir a carga mecânica para produzir respostas de crescimento muscular e, conseqüentemente, maior potência. Corroborando com esses achados, Vaughan et al. (2016) mostraram que os indivíduos portadores do alelo Ins possuíam mais fibras do tipo I, em comparação com os portadores do alelo Del. Nesta perspectiva, é sugerida que a interação entre o HIIT e o polimorfismo nas mediações dos níveis de PA poderiam ser explicadas a partir da influência do rs4340 sobre a Ang II, que modula a PA por dois principais mecanismos, a vasoconstrição (associada a distribuição dos substratos energéticos) e o remodelamento vascular, ambos com propriedades que impactam nas vias energéticas (VAUGHAN et al., 2013; VAUGHAN et al., 2016).

Ao investigar interações entre o polimorfismo rs4340 e o HIIT para os fenótipos relacionados à ACR, este estudo não encontrou resultados significativos, divergindo dos achados de Goddard et al. (2014) que, ao avaliarem o impacto de 6 semanas de HIIT em interação com os diferentes genótipos sobre a ACR de 20 jovens europeus, observaram um aumento significativo no VO_2 máx após o HIIT, nos indivíduos portadores do alelo Del. Alves et al. (2018), em uma amostra de homens brasileiros, também não encontraram nenhuma interação significativa ao avaliarem a influência dos diferentes genótipos do rs4340, em interação com o treinamento aeróbico de moderada intensidade, para diferentes fenótipos fisiológicos, incluindo ACR. Cabe ressaltar que o estudo de Goddard et al. (2014) diverge em relação aos sujeitos da presente amostra, sendo que este era composto por indivíduos ativos, enquanto os deste estudo eram sedentários.

5.3 Polimorfismo rs5186 do gene do *Receptor de angiotensina II do tipo 1*

As funções exercidas pela Ang II em relação à PA ocorrem, principalmente, a partir de sua ligação ao AGTR1. O polimorfismo rs5186, que está localizado em uma região não codificadora do gene que transcreve o AGTR1, tem sido associado à HAS, sendo observado que o alelo C, e/ou genótipo CC, é mais frequente nos indivíduos hipertensos, em diferentes populações (PARCHWANI et al., 2018; BAYRAMOGLU et al., 2015). Ainda, tem sido observada maior expressão do gene *AGTR1* e um nível plasmático aumentado de AGTR1 em indivíduos portadores do alelo C (CHANDRA et al., 2014) e alguns autores têm sugerido uma influência do microRNA 155 (FAJAR et al., 2019, CELOLOTTO et al., 2011), visto que este microRNA poderia se ligar mais eficientemente ao alelo A que ao alelo C, tendo em vista sua complementariedade de bases com este local do gene (Sethupathy et al. 2007). Assim, com mais receptores disponíveis, a Ang II se ligaria mais eficientemente, o que poderia repercutir no aumento da PA. Parchwani et al. (2018) realizaram um estudo para determinar a frequência genotípica do polimorfismo rs5186 e avaliar os efeitos desta variante em 481 indivíduos (hipertensos e normotensos), asiáticos com idade média de 50 anos. Os autores observaram um aumento de 1,74 vezes no risco de desenvolver HAS nos portadores do genótipo CC. Corroboram com esses achados Bayramoglu et al (2015) que, ao estudarem 250 indivíduos de uma população euro-asiática da mesma faixa etária, observaram a maior frequência do alelo C nos indivíduos hipertensos. Musso et al. (2019), no que lhes concerne, em um estudo de coorte (9 anos de duração) com 346 indivíduos, homens e mulheres, europeus, de idade média 49 anos, não encontraram influência do polimorfismo sobre os níveis de PA no início do estudo, entretanto, no final, o alelo C foi associado a uma PAS e PAD elevadas. No presente estudo, o polimorfismo não mostrou influenciar a PA, podendo este resultado diferir dos estudos de Parchwani et al. (2018) e Bayramoglu et al. (2015) devido às diferenças das médias de idade e de níveis de PA. Musso et al. (2019) corroboram essa hipótese da influência da idade ao observarem somente no final do estudo, após 9 anos, que os indivíduos portadores do alelo C tinham a PAS e PAD significativamente maiores.

Poucos estudos verificaram a relação entre o polimorfismo rs5186, no gene *AGTR1*, o exercício físico e o desfecho de PA (SILVA et al., 2018; PESCATELLO et al., 2016). Ao incluir a interação com o HIIT, especificamente, não foi encontrada referência. Entretanto, Pescatello et al. (2016) buscaram identificar as respostas agudas de exercício em diferentes intensidades, em 23 indivíduos, homens e mulheres, de média 42 anos (idade), de população caucasiana ou afro-americana. Observaram uma interação entre o exercício intenso e alguns polimorfismos do sistema RAS, incluindo o gene *AGTR1*, para a hipotensão pós-exercício, apenas para a população afro-americana. Neste sentido, os resultados do estudo de Pescatello et al (2016), em parte, corroboram com os resultados do presente estudo, ao não observarem interações do rs5186 com o treinamento para a PA, em caucasianos. Apesar do estudo supracitado ter avaliado as respostas agudas do treinamento, enquanto este avaliou os efeitos crônicos, tem sido sugerido que a hipotensão pós-exercício (efeito agudo) é fortemente correlacionada com a resposta da PA ao treinamento físico (efeito crônico) (TIBANA et al. 2015). Ainda, Silva et al. (2018) avaliaram 155 brasileiros, de 66 anos (idade média), divididos em três grupos: normotenso, hipertenso ou hipertenso que utilizava medicamento. Os autores não encontraram nenhuma influência dos genótipos e/ou alelos quanto ao risco de desenvolver PA elevada e também não encontraram interação do rs5186 e do exercício físico para o desfecho da HAS. Contudo, pode ser percebida uma possível influência étnica, tendo em vista que a população afro-americana apresentou interação.

5.4 Associações do treinamento intervalado de alta intensidade com a aptidão cardiorrespiratória e a pressão arterial

A Associação americana de cardiologia enfatiza a importância de se avaliar a ACR, tendo em vista que seus baixos níveis estão associados ao aumento do risco de desenvolver diversas doenças, inclusive as DCV (AMERICAN HEART ASSOCIATION- AHA, 2016). Em relação a PA, Yoon e So (2013) mostraram que cada aumento de 1ml/kg/min de VO_2 máx (ACR é classificada a partir dos valores de VO_2 máx) reduzia 1,04 vezes a prevalência da HA. Carnethon et al. (2003), em um

estudo de coorte com 2478 indivíduos, homens e mulheres, de 18 a 30 anos (início do estudo), mostraram, após 15 anos de acompanhamento, que a cada redução de 1 minuto na duração do teste em esteira aumentava 19% o risco de desenvolver hipertensão, sugerindo, ainda, que 21% dos casos de hipertensão poderiam ser evitados com o aumento dos níveis de ACR.

Em relação ao ganho de ACR, é sugerido que o HIIT pode ser tão, ou mais, eficaz do que o treinamento contínuo de moderada intensidade no aumento do VO_2 máx (MILANOVIC et al., 2015; SULTANA et al., 2019; WEN et al., 2019). Wen et al. (2019) justificam esse efeito do treinamento tendo em vista que os protocolos de HIIT possibilitam um consumo mais próximo do máximo, exigindo adaptações centrais, para o maior transporte do oxigênio, e periféricas, para maior utilização deste. Milanović et al. (2015), em uma meta análise com 723 participantes, homens e mulheres, com idade média de 25,1 anos, mostraram que, quando comparado aos sujeitos que não se exercitavam, o HIIT aumentou em média 5.5 ml/Kg.min o VO_2 máx, e, quando comparado ao treinamento contínuo de intensidade moderada, teve um aumento de 1,2ml/Kg.min. Eather et al. (2019), em uma população universitária como deste estudo, mostrou que um período de 8 semanas utilizando um protocolo de HIIT aumenta a ACR, corroborando com os achados do presente estudo que também observou um ganho de VO_2 máx para os indivíduos do gHIIT em comparação ao gCONT.

Os benefícios da prática do exercício físico sobre a PA já são bastante descritos na literatura, sendo recomendada como uma terapia não farmacológica eficaz no combate ao seu aumento (AMERICAN COLLEGE OF SPORTS MEDICINE-ACSM, 2014). Enquanto a maioria das pesquisas anteriores enfatizava predominantemente os exercícios aeróbicos contínuos de moderada intensidade, estudos mais recentes têm buscado avaliar os efeitos do HIIT sobre a PA, dos quais têm se obtido resultados promissores para diferentes populações (GRACE et al., 2018; OLEA et al., 2017), inclusive, já se mostrou mais eficaz do que o treinamento de moderada intensidade (CLARK et al., 2020). Clark et al. (2020) investigaram os efeitos de 6 semanas HIIT, em comparação ao treinamento contínuo de intensidade moderada, na PA de 28 homens sedentários com sobrepeso. Os participantes foram alocados aleatoriamente para HIIT (treino de intervalos de 10 x 1 min a 90-100% da FC de pico) ou treinamento contínuo de moderada intensidade (30 min a 65-75% da

FC de pico). Os resultados demonstraram que ambos os grupos diminuíram a PAD significativamente, no entanto, encontram uma forte correlação negativa entre a magnitude da redução na PA após o treinamento e os níveis basais, sendo mais forte no HIIT. Os autores sugerem esse efeito do HIIT devido às adaptações endoteliais para HIIT, atribuídas ao maior estresse de cisalhamento vascular nessas células, induzidas pela intensidade do exercício. Este estudo não encontrou efeito do treinamento sobre a PAS e PAD. Apesar do estudo de Clark et al. (2020) ter mostrado efeito sobre a PAD, diferenças relevantes entre as amostras devem ser consideradas, como, por exemplo, o caso desta amostra ser composta majoritariamente por mulheres e, ainda, da diferença nas médias de PA. Neste sentido, Cornelissen e Smart (2013), em uma meta análise, verificaram o efeito do exercício aeróbico realizado, em média, em intensidade moderada a vigorosa por 40 min por sessão, 3 X/ sem. , de 1 a 16 semanas, perceberam que as reduções da PAS e PAD após o período de treinamento, era de $-8,3 / - 5,2$; $-4,3 / - 1,7$ e $-0,8 / - 1,1$ mm Hg entre adultos com hipertensão, pré-hipertensão e PA normal, respectivamente.

Algumas limitações devem ser consideradas no entendimento da presente tese. Primeiramente, este estudo teve um número amostral pequeno (36 indivíduos), o que pode ter impactado, principalmente, as análises genéticas. Além disso, se tratava de um grupo de indivíduos normotensos, majoritariamente mulheres, outro fato que também pode ter influenciado os achados, tendo em vista a resposta da PA à atividade física varia de acordo com o nível de PA em repouso, com maiores benefícios ocorrendo entre aqueles com maior repouso, sendo a magnitude da redução da PA maior para os hipertensos. Ainda, o remodelamento causado pelo exercício na parede dos vasos e que previne o aumento da PA, um possível efeito que se esperaria do treinamento, também não foi avaliado.

6 CONCLUSÃO

Este estudo buscou compreender as interações entre polimorfismos genéticos do sistema RAS e a prática do HIIT para o desfecho de PA. Os resultados sugeriram que os indivíduos do grupo que realizaram a intervenção e que possuíam um alelo de risco, alelo C, para o polimorfismo rs699 do gene *AGT*, tinham maiores níveis de PAS. Também o polimorfismo mostrou interagir significativamente com o treinamento ao longo do tempo sobre os níveis de PAS e PAD, sendo possível perceber uma tendência de estabilização destas variáveis para o mesmo alelo. Outra interação que o estudo mostrou foi para o polimorfismo rs4340, do gene *ECA*, com o HIIT ao longo do tempo, para o desfecho de PAS e PAD, sendo que os indivíduos portadores do alelo Del, alelo de risco, apresentaram um certo padrão, não sendo observada essa influência para os homozigotos Ins/Ins. A partir desses resultados, poderia ser sugerido que o exercício de maior intensidade potencializaria seus efeitos sobre a PA, ao serem associados aos alelos de risco, tendo em vista que essa modalidade exige maior vasoconstrição e utilização da via anaeróbia.

É importante destacar que os achados supracitados não permitem conclusões robustas e dizem respeito a uma amostra composta por homens e mulheres, caucasianos e jovens, podendo ser encontradas outras interações em amostras de diferentes faixas etárias, raças e gêneros. Ainda, por ser um estudo com associações e interações genéticas, deve ser considerado o baixo número de indivíduos. Também deve ser considerado que a PA dos indivíduos estava nos valores normais, podendo alguns mecanismos internos de regulação da homeostase só serem percebidos em situações patológicas, assim, em diferentes níveis de PA, se poderiam obter resultados diferentes entre a base e o final da intervenção.

Ensaio clínico randomizado adicional, em amostras maiores, são necessários para identificar programas de exercícios ideais para o controle PA, e o mecanismo através do qual exercícios regulares, em diferentes intensidades e volumes, exercem seus efeitos. Estudos futuros sobre interações gene-exercício poderão utilizar a mesma metodologia utilizada por este estudo, abrangendo, ainda, outros polimorfismos relevantes para a regulação da PA de modo a melhores explicações, tendo em vista a complexidade dos mecanismos de regulação desta variável e os diversos sistemas envolvidos. Isso melhoraria a padronização dos protocolos, que muitas vezes podem ser responsáveis pelos diferentes achados.

Os resultados encontrados por este estudo, contribuem para o entendimento do envolvimento dos polimorfismos classicamente associados a hipertensão e a interação com o HIIT. No entanto, há a preocupação em melhor elucidar esses achados para aplicações na prescrição do treinamento com base na interação genética, devendo se ter muita cautela ao analisar estes resultados.

REFERÊNCIAS

ALLEN, A. M.; ZHUO, J.; MENDELSON, F. A. Localization and function of angiotensin AT1 receptors. **American journal of hypertension**, v. 13, n. 1 Pt 2, p. 31S–38S, jan. 2000

ALVAREZ, C. et al. Effects and prevalence of nonresponders after 12 weeks of high-intensity interval or resistance training in women with insulin resistance: a randomized trial. **Journal of applied physiology (Bethesda, Md.: 1985)**, v. 122, n. 4, p. 985–996, abr. 2017.

ALVES, C.R. et al. Aerobic exercise training differentially affects ACE C- and N-domain activities in humans: Interactions with ACE I/D polymorphism and association with vascular reactivity. **Journal of the Renin- Angiotensin- Aldosterone System**, p. 1-10, 2018.

ALVES, G.B. et al. Influence of angiotensinogen and angiotensin-converting enzyme polymorphisms on cardiac hypertrophy and improvement on maximal aerobic capacity caused by exercise training. **European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation**, v.16, p. 487-492, 2009.

AMERICAN COLLEGE OF SPORTS MEDICINE-ACSM. **Diretrizes do ACSM para os testes de esforço e sua prescrição**. 9ª ed. 2014.

AMERICAN HEART ASSOCIATION-AHA. Importance of Assessing Cardiorespiratory Fitness in Clinical Practice : A Case for Fitness as a Clinical. **Circulation**. p.653-699. 2016

ARBOLEDA SERNA, V. H. et al. Effects of a high-intensity interval training program versus a moderate-intensity continuous training program on maximal oxygen uptake and blood pressure in healthy adults: study protocol for a randomized controlled trial. **Trials**, v. 17, n. 1, p. 413, 2016.

ATLAS, S. A. The Renin-Angiotensin Aldosterone System: Pathophysiological Role and Pharmacologic Inhibition. **Journal of Managed Care Pharmacy**, v. 13, n. 8 Supp B, p. 9–20, 2007.

BAYRAMOGLU, A. et al. Angiotensin II type 1 receptor (AT1) gene A1166C is associated with the risk of hypertension. **Genetic Testing and Molecular Biomarkers**, v. 19, p.14-17, 2015.

BEATON, George H. Approaches to analysis of dietary data: relationship between planned analyses and choice of methodology. **Am J Clin Nutr**, v. 59, p. 253-61, 1994.

BENIGNI, A.; CASSIS, P.; REMUZZI, G. Angiotensin II revisited: New roles in inflammation, immunology and aging. **EMBO Molecular Medicine**, v. 2, n. 7, p. 247–257, 2010.

BILLAT, L.V. Interval Training for Performance: A Scientific and Empirical Practice: Special Recommendations for Middle- and Long-Distance Running. Part I: Aerobic Interval Training. **Sport. Med.**, v. 31, n. 1, p. 13–31, 2001.

BLANCHARD, B. E. et al. RAAS polymorphisms alter the acute blood pressure response to aerobic exercise among men with hypertension. **European Journal of Applied Physiology**, v. 97, n. 1, p. 26–33, 2006.

BONFIM-SILVA, R. et al. Case-control association study of polymorphisms in the angiotensinogen and angiotensin-converting enzyme genes and coronary artery disease and systemic artery hypertension in African-Brazilians and Caucasian-Brazilians. **Journal of Genetics**, v. 95, n. 1, p. 63–69, 2016.

BONNARDEAUX, A. et al. Angiotensin II type 1 receptor gene polymorphisms in human essential hypertension. **Hypertension (Dallas, Tex. : 1979)**, v. 24, n. 1, p. 63–69, jul. 1994.

BONSU, B.; TERBLANCHE, E. The training and detraining effect of high-intensity interval training on post-exercise hypotension in young overweight/obese women. **European Journal of Applied Physiology**, v. 116, n. 1, p. 77–84, 2016.

BORG, G. **Escalas de Borg para a Dor e Esforço Percebido**. Manole: São Paulo, 2000.

BOUCHARD, C.; RANKINEN, T. Individual differences in response to regular physical activity. **Medicine and science in sports and exercise**, v. 33, n. 6 Suppl, p. S446-51–3, jun. 2001.

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

BOUTCHER, Y. N.; BOUTCHER, S. H. Exercise intensity and hypertension: what's new? **Journal of Human Hypertension**, v. 31, n. 3, p. 157–164, 2017.

BRAND, E. et al. Evaluation of the angiotensinogen locus in human essential hypertension: a European study. **Hypertension**, v. 31, p. 725–729, 1998.

BROTHERS, R.M.et al. Exercise-induced inhibition of angiotensin II vasoconstriction in human thigh muscle. **J Physiol.**, v. 577, p. 727-737, 2006.

BROWN, R. D. et al. Reduced sensitivity of the renal vasculature to angiotensin II in young rats: the role of the angiotensin type 2 receptor. **Pediatr Res**, v. 76, n. 5, p. 448–452, 2014

BRUNEAU, M. L. J. et al. The blood pressure response to acute and chronic aerobic exercise: A meta-analysis of candidate gene association studies. **Journal of science and medicine in sport**, v. 19, n. 5, p. 424–431, maio 2015.

BUFORD, T. W. et al. Genetic influence on exercise-induced changes in physical function among mobility-limited older adults. **Physiological Genomics**, v. 46, n. 5, p. 149–158, 2014.

BRAUN-MENENDEZ, E.; FASCIOLO, J.C.; LELOIR, L.F.; MUNOZ, J.M. The substance causing renal hypertension. **J Physiol**, v.98, ed. 3, p. 283-289,1940.

CABRAL-SANTOS, C.; et al.. Similar Anti-Inflammatory Acute Responses from Moderate-Intensity Continuous and High-Intensity Intermittent Exercise. **J. Sport. Sci. Med.**: p. 849–856, 2015.

CAM, S. et al. ACE I/D gene polymorphism and aerobic endurance development in response to training in a non-elite female cohort. **The Journal of sports medicine and physical fitness**, v. 47, n. 2, p. 234–238, jun. 2007.

CARNETHON, M.R. et al. Cardiorespiratory fitness in young adulthood and the development of cardiovascular disease risk factors. **JAMA**, v. 290, ed. 23, p. 3092-3100, 2003.

CELOLOTTO G. et al. Interplay between miR-155, AT1R A1166C polymorphism, and AT1R expression in young untreated hypertensives. **Am J Hypertens.**, v. 24, ed. 2, p. 241-246, 2011.

CERIT, M. et al. Relationship between ace genotype and short duration aerobic performance development. **European journal of applied physiology**, v. 98, n. 5, p. 461–465, nov. 2006.

CHANDRA, S. et al. Association of angiotensin II type 1 receptor (A1166C) gene polymorphism and its increased expression in essential hypertension: A case-control study. **PLoS ONE**, v. 9file:///U, n. 7, 2014.

CHASE, N. L. et al. The Association of Cardiorespiratory Fitness and Physical Activity With Incidence of Hypertension in Men. **American Journal of Hypertension**, v. 22, n. 4, p. 417–424, 2009.

CIOLAC, E. G. High-intensity interval training and hypertension: maximizing the benefits of exercise? **American journal of cardiovascular disease**, v. 2, n. 2, p. 102–10, 2012.

CLARK, T.; MOREY, R.; JONES, M.D. et al. High-intensity interval training for reducing blood pressure: a randomized trial vs. moderate-intensity continuous training in males with overweight or obesity. **Hypertens Res**, v. 43, pg. 396–403, 2020.

COELHO, D. et al. Angiotensin-converting enzyme (ACE-I/D) polymorphism frequency in Brazilian soccer players. **Applied Physiology Nutrition and Metabolism**, v. 41, ed. 6, 2016

CONEN, D.; GLYNN, R.J.; BURING, J.E.; RIDKER, P.M.; ZEE, R.Y. Association of renin-angiotensin and endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms with blood pressure progression and incident hypertension: prospective cohort study. **Journal of hypertension**, v. 26, p. 1780-1786, 2008.

CORNELISSEN, V.A; SMART, N.A. Exercise training for blood pressure: a systematic review and meta-analysis. **J AmHeartAssoc**, v. 2, n. 1, 2013.

COZZOLI, A. et al. Angiotensin II modulates mouse skeletal muscle resting conductance to chloride and potassium ions and calcium homeostasis via the AT1 receptor and NADPH oxidase. **AJP: Cell Physiology**, v. 307, n. 7, p. C634–C647, 2014

CURRIE, K. D. et al. Low-volume, high-intensity interval training in patients with CAD. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v. 45, n. 8, p. 1436–1442, 2013.

DELMONICO, M. J. et al. Blood pressure response to strength training may be influenced by angiotensinogen A-20C and angiotensin II type I receptor A1166C genotypes in older men and women. **Journal of the American Geriatrics Society**, v. 53, n. 2, p. 204–210, fev. 2005.

DIONÍSIO, T. J. et al. The influence of genetic polymorphisms on performance and cardiac and hemodynamic parameters among Brazilian soccer players. **Applied Physiology, Nutrition and Metabolism**, v. 42, n. 6, p. 596–604, 2017.

EATHER, N. et al. Efficacy and feasibility of HIIT training for university students: The Uni-HIIT RCT. **Journal of Science and Medicine in Sport**, v. 22, n. 5, p. 596–601, 1 maio 2019.

EHRET, G. B.; CAULFIELD, M. J. Genes for blood pressure: An opportunity to understand hypertension. **European Heart Journal**, v. 34, n. 13, p. 951–961, 2013.

EMDIN, M. et al. Biomarkers of activation of renin-angiotensin-aldosterone system in heart failure: How useful, how feasible? **Clinica Chimica Acta**, v. 443, p. 85–93, 2015.

ENSEMBLE. Disponível em:

https://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Variation/Population?db=core;r=3:148741701-148742701;v=rs5186;vdb=variation;vf=1869 Acesso em: 28 agosto 2020.

FAJAR, J.K. et al. The association between angiotensin II type 1 receptor A1166C gene polymorphism and the risk of essential hypertension: a meta-analysis. **Egypt J Med Hum Genet.**, v. 20, ed.14, 2019.

FERRAO, F.M.; LARA, L.S.; LOWE, J. Renin-angiotensin system in the kidney: What is new? **World J Nephrol**, v.3, ed. 3, p. 64-72, 2014.

FERREIRA, A. J. et al. Therapeutic Implications of the Vasoprotective Axis of the Ras in Cardiovascular Diseases. **Hipertension**, v. 55, n. 2, p. 207–213, 2010.

FLEG, J. L. Salutory effects of high-intensity interval training in persons with elevated cardiovascular risk. **F1000Research**, v. 5, n. 0, p. 2254, 2016.

FRANKLIN, S. S.; WONG, N. D. Hypertension and cardiovascular disease: Contributions of the Framingham Heart Study. **Global Heart**, v. 8, n. 1, p. 49–57, 2013.

FRAGA-SILVA, R. A.; FERREIRA, A. J.; SANTOS, R. A. S. Opportunities for targeting the angiotensin-converting enzyme 2/angiotensin-(1-7)/mas receptor pathway in hypertension. **Current hypertension reports**, v. 15, n. 1, p. 31–38, fev. 2013

FREITAS, S. R. S. et al. Analysis of renin-angiotensin-aldosterone system gene polymorphisms in resistant hypertension. **Brazilian journal of medical and biological research**. v. 40, n. 3, p. 309–316, mar. 2007.

FYHRQUIST F, METSÄRINNE K, TIKKANEN I. Role of angiotensin II in blood pressure regulation and in the pathophysiology of cardiovascular disorders. **J Hum Hypertens**. Suppl 5:S19–S24. 1995.

GIBALA, M. J. et al. Physiological adaptations to low-volume, high-intensity interval training in health and disease. **The Journal of Physiology**, v. 590, n. 5, p. 1077–1084, 2012.

GILLEN, J. B. et al. Interval training in the fed or fasted state improves body composition and muscle oxidative capacity in overweight women. **Obesity**, v. 21, n. 11, p. 2249–2255, 2013.

GILLEN, J. B.; GIBALA, M. J. Is high-intensity interval training a time-efficient exercise strategy to improve health and fitness? **Applied physiology, nutrition, and metabolism**. v. 39, n. 3, p. 409–412, mar. 2014.

GINKEL, S. V. et al. Exercise intensity modulates capillary perfusion in correspondence with ACE I/D modulated serum angiotensin II levels. **Applied & Translational Genomics**, v. 4, 2015.

GODDARD, N. et al. The Effect of Angiotensin Converting Enzyme Genotype on Aerobic Capacity Following High Intensity Interval Training. **International Journal of Exercise Science**, v. 7, n. 3, p. 250–259, 2014.

GOMEZ-GALLEGO, F. et al. The C allele of the AGT Met235Thr polymorphism is associated with power sports performance. **Applied physiology, nutrition, and metabolism**. v. 34, n. 6, p. 1108–1111, dez. 2009.

GRACE, F. et al. High intensity interval training (HIIT) improves resting blood pressure, metabolic (MET) capacity and heart rate reserve without compromising cardiac function in sedentary aging men. **Experimental Gerontology**, pg. 75-81, 2018.

GUEDES, D.P. **Composição corporal: princípios, técnicas e aplicações**. 2^a ed., Londrina: APEF, 124p. 1994.

GUNEL, T. et al. Effect of angiotensin I-converting enzyme and alpha-actinin-3 gene polymorphisms on sport performance. **Molecular medicine reports**, v. 9, n. 4, p. 1422–1426, abr. 2014.

GUNJAL, S.; SHINDE, N.; KAZI, A. Effect of Aerobic Interval Training on Blood Pressure and Myocardial function in Hypertensive Patients . v. 2, n. 6, p. 27–31, 2013.

HEFFERNAN, S. M. et al. Association of ACTN3 R577X but not ACE I/D gene variants with elite rugby union player status and playing position. **Physiological genomics**, v. 48, n. 3, p. 196–201, mar. 2016.

HERBERT, P.; HAYES, L.D.; SCULTHORPE, N.F.; GRACE, F.M. HIIT produces increases in muscle power and free testosterone in male masters athletes. **Endocrine Connections**, v. 6, p. 430 - 436, 2017.

HOOD, M. S. et al. Low-volume interval training improves muscle oxidative capacity in sedentary adults. **Medicine and science in sports and exercise**, v. 43, n. 10, p. 1849–1856, out. 2011.

IGIĆ, R. Four decades of ocular renin-angiotensin and kallikrein-kinin systems (1977–2017). *Experimental Eye Research*, 2017.

JACKSON, A.S.; POLLOCK, M.L. Generalized equations for predicting body density of women. **Med Sci Sports Exerc.**, v.12,n. 3, p.175-181, 1980.

JEUNEMAITRE, X. et al. Molecular basis of human hypertension: role of angiotensinogen. **Cell**, v. 71, p. 169–180, 1992.

KARLSEN, T. et al. High Intensity Interval Training for Maximizing Health Outcomes. **Progress in Cardiovascular Diseases**, 2017.

KAWAMOTO B.; et al. Angiotensin II centrally induces frequent detrusor contractility of the bladder by acting on brain angiotensin II type 1 receptors in rats. **Scientific reports**, v.6, p.22213 2015.

KOLIFARHOOD G. et al. Heritability of blood pressure traits in diverse populations: a systematic review and meta-analysis. **J Hum Hypertens.**, v. 33, n. 11, p. 775-785, 2019.

KOLOVOU, V. et al. Angiotensinogen (AGT) M235T, AGT T174M and Angiotensin-1-Converting Enzyme (ACE) I/D Gene Polymorphisms in Essential Hypertension: Effects on Ramipril Efficacy. **The Open Cardiovascular Medicine Journal**, v. 9, p. 118–126, 2015.

LELIS, D. DE F. et al. Polymorphisms of the renin-angiotensin system are not associated with overweight and obesity in a general adult population. **Archives of Endocrinology and Metabolism**, v. 63, n. 4, p. 402–410, 2019.

LI, Y. Angiotensin-converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism and essential hypertension in the Chinese population: A meta-analysis including 21058 participants. **Internal Medicine Journal**, v. 42, n. 4, p. 439–444, 2012.

LITTLE, J. P. et al. A practical model of low-volume high-intensity interval training induces mitochondrial biogenesis in human skeletal muscle: potential mechanisms. **The Journal of Physiology**, v. 588, n. 6, p. 1011–1022, 2010.

LITTLE, J. P. et al. Low-volume high-intensity interval training reduces hyperglycemia and increases muscle mitochondrial capacity in patients with type 2 diabetes. **Journal of Applied Physiology**, v. 111, n. 6, p. 1554–1560, 2011.

MA, F. et al. The Association of Sport Performance with ACE and ACTN3 Genetic Polymorphisms: A Systematic Review and Meta-Analysis. **PLoS ONE**, v. 8, n. 1, p. 1–9, 2013.

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

MASUYER, G. et al. Molecular recognition and regulation of human angiotensin-I converting enzyme (ACE) activity by natural inhibitory peptides. **Scientific Reports**, v. 2, n. 1, p. 717, 2012.

MARTIN, M. M. et al. The human angiotensin II type 1 receptor +1166 A/C polymorphism attenuates microRNA-155 binding. **The Journal of biological chemistry**, v. 282, n. 33, p. 24262–24269, ago. 2007.

MEHTA, P. K.; GRIENGLING, K. K. Angiotensin II cell signaling: physiological and pathological effects in the cardiovascular system. **American Journal of Physiology - Cell Physiology**, v. 292, n. 1, p. C82–C97, 2007.

MENEGHELO, R. S. et al. III Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia Sobre Teste Ergométrico. **Revista Brasileira de Fisioterapia**, v. 95, n. 5, p. 1–26, 2011.

MILANOVIC, Z.; SPORIS, G.; WESTON, M. Effectiveness of high-intensity interval training (HIT) and continuous endurance training for VO₂max improvements: a systematic review and meta-analysis of controlled trials. **Sports Medicine**, v. 45, p.1469-1481, 2015.

MONDAL, H.; MISHRA, S. P. Effect of BMI, body fat percentage and fat free mass on maximal oxygen consumption in healthy young adults. **Journal of Clinical and Diagnostic Research**, v. 11, n. 6, p. CC17–CC20, 2017.

MONTGOMERY, H. E. et al. Human gene for physical performance. **Nature**, v. 393, p. 221, 21 maio 1998.

MORAIS, P.K. et al. Effects of aerobic exercise intensity on 24-h ambulatory blood pressure in individuals with type 2 diabetes and prehypertension. **Journal of Physical Therapy Science**, v. 27, n. 1, p. 51–56, 2015

MORI, M. et al. Genetic basis of inter-individual variability in the effects of exercise on the alleviation of lifestyle-related diseases. **The Journal of physiology**, v. 587, n. Pt 23, p. 5577–84, 2009.

MURPHY, T. J. et al. Isolation of a cDNA encoding the vascular type-1 angiotensin II receptor. **Nature**, v. 351, n. 6323, p. 233–236, maio 1991.

MUSSO, G. et al. Angiotensin II Type 1 Receptor rs5186 Gene Variant Predicts Incident NAFLD and Associated Hypertension: Role of Dietary Fat-Induced Pro-Inflammatory Cell Activation. **Am J Gastroenterol**. V. 114, ed. 4, p.607-619, 2019.

OLEA, M. A. et al. Entrenamiento interválico de alta intensidad contribuye a la normalización de la hipertensión arterial. **Rev. méd. Chile** [online], v. 145, n. 9, 2017.

PARCHWANI, D.N.; PATEL, D.D. RAWTANI, J.; YADAV, D. Analysis of association of angiotensin II type 1 receptor gene A1166C gene polymorphism with essential hypertension. **Indian J Clin Biochem**, v.33, n. 1, p. 53-60, 2018.

PAZOKI, R. et al. Genetic Predisposition to High Blood Pressure and Lifestyle Factors. **Circulation**, v. 137, n. 7, p. 653–661, 2018.

PESCATELLO, L. S. et al. Deep-targeted exon sequencing reveals renal polymorphisms associate with postexercise hypotension among African Americans. **Physiological reports**, v. 4, n. 19, 2016.

PINHEIRO, D.S. et al. The combination of ACE I/D and ACE2 G8790A polymorphisms reveals susceptibility to hypertension: A genetic association study in Brazilian patients. **PLoS One**. v. 14. 2019.

PURCELL, S. et al. PLINK: a tool set for whole-genome association and population-based linkage analyses. **Am J Hum Genet.** , v.81, n. 3, p. 559-575, 2007.

PUTUTHUCHEARY, Z. et al. The ACE gene and human performance: 12 Years on. **Sports Med**, v. 41, p. 433–448, 2011 <https://doi.org/10.2165/11588720-000000000-00000>

RAMIREZ-JIMENEZ, M. et al. Ambulatory blood pressure response to a bout of HIIT in metabolic syndrome patients. **European journal of applied physiology**, v. 117, n. 7, p. 1403–1411, jul. 2017.

RANKINEN, T. et al. AGT M235T and ACE ID polymorphisms and exercise blood pressure in the HERITAGE Family Study. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**, v. 279, p. 368- 374, 2000.

RANKINEN, T.; BOUCHARD, C. Genetics and blood pressure response to exercise, and its interactions with adiposity. **Prev Cardiol**, v. 5, n. 3, p. 138–144, 2002.

RAURAMAA, R.; KUHANEN, R.; LAKKA, T.A.; VÄISÄNEN, S.B.; HALONEN, P.; ALÉN, M.; RANKINEN, T.; BOUCHARD, C. Physical exercise and blood pressure with reference to the angiotensinogen M235T polymorphism. **Physiol Genomics**, v. 10, n. 2, p. 71-77, 2002.

REICHERT, F. F. et al. The role of perceived personal barriers to engagement in leisure-time physical activity. **American Journal of Public Health**, v. 97, n. 3, p. 515–519, 2007.

RIGAT, B. et al. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzymostrane levels. **The Journal of clinical investigation**, v. 86, n. 4, p. 1343–6, 1990.

RITCHIE, M. D. et al. Methods of integrating data to uncover genotype–phenotype interactions. **Nature Reviews Genetics**, v. 16, n. 2, p. 85–97, 2015.

ROSS, L. M.; PORTER, R. R.; DURSTINE, J. L. High-intensity interval training (HIIT) for patients with chronic diseases. **Journal of Sport and Health Science**, v. 5, n. 2, p. 139–144, 2016.

SABBAHI, A. et al. Exercise and Hypertension: Uncovering the Mechanisms of Vascular Control. **Progress in Cardiovascular Diseases**, v. 59, n. 3, p. 226–234, 2016.

SAAB, Y.B.; OVERALL, A.D.J. The association of hypertension with renin–angiotensin system gene polymorphisms in the Lebanese population. **Journal of the Renin-angiotensin- Aldosterone System**, v.12, n. 12, p. 588-599, 2011.

SALMON, J. et al. Physical activity and sedentary behavior: A population-based study of barriers, enjoyment, and preference. **Health Psychology**, v. 22, n. 2, p. 178–188, 2003.

SAMPAIO, W. O.; NASCIMENTO, A. A. S.; SANTOS, R. A. S. Systemic and regional hemodynamic effects of angiotensin-(1-7) in rats. **American journal of physiology. Heart and circulatory physiology**, v. 284, n. 6, p. H1985-94, jun. 2003.

SANTOS, R. A. S. et al. Angiotensin-(1-7) is an endogenous ligand for the G protein-coupled receptor Mas. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 100, n. 14, p. 8258–8263, jul. 2003.

SATA, M.; FUKUDA, D. Crucial role of renin-angiotensin system in the patho-. **The Journal of Medical Investigation**, v. 57, p. 12–25, 2010.

SAVOIA, C. et al. Angiotensin II and the vascular phenotype in hypertension. **Expert reviews in molecular medicine**, v. 13, p.e11, 2011.

SETHI, A. A. Angiotensinogen Gene Polymorphism, Plasma Angiotensinogen, and Risk of Hypertension and Ischemic Heart Disease: A Meta-Analysis. **Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology**, v. 23, n. 7, p. 1269–1275, 2003.

SETHUPATHY, P. et al. Human microRNA-155 on chromosome 21 differentially interacts with its polymorphic target in the AGTR1 3' untranslated region: a mechanism for functional single-nucleotide polymorphisms related to phenotypes. **Am J Hum Genet.**, v. 81, n. 2, p. 405-413, 2007.

SHAMAA, M. M. et al. Association between the Angiotensinogen (AGT) gene (M235T) polymorphism and Essential Hypertension in Egyptian patients. **Egyptian Heart Journal**, v. 67, n. 1, p. 1–5, 2013.

SILVA, R.F.D. et al. Preliminary study about the relationship between estimated training status and RAS polymorphisms on blood pressure and ACE activity in the elderly. **J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.**, v. 19, n. 2, 2018.

SIMONYTE, S. et al. Renin-angiotensin system gene polymorphisms and high blood pressure in Lithuanian children and adolescents. **BMC medical genetics**, v. 18, n. 1, p. 100, set. 2017.

SINGH, K. D. et al. Gender specific association of RAS gene polymorphism with essential hypertension – a case control study. **BioMed Research International**, v. 2014, p. 1–27, 2014.

SKUTNIK, B. C. et al. The Effect of Low Volume Interval Training on Resting Blood Pressure in Pre-hypertensive Subjects: A Preliminary Study. **The Physician and Sports medicine**, v. 44, n. 2, p. 177–183, 2016.

SPARKS, M.A. et al. Classical Renin-Angiotensin System in Kidney Physiology. **Comprehensive Physiology**, v. 4, n. 3, p.1201 -1228, 2014.

SULTANA, R.N.; SABAG, A.; KEATING, S.E.; JOHNSON, N.A. The Effect of Low-Volume High-Intensity Interval Training on Body Composition and Cardiorespiratory Fitness: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Sports Medicine**, v. 49, p. 1687-1721, 2019.

TAKEUCHI, F. et al. Reevaluation of the association of seven candidate genes with blood pressure and hypertension : a replication study and meta-analysis with a larger sample size. **Hypertension Research**, v. 35, n. 8, p. 825–831, 2012.

TCHELOUGOU, D. et al. Renin-Angiotensin System Genes Polymorphisms and Essential Hypertension in Burkina Faso, West Africa. **International journal of hypertension**. 2015.

THOMPSON, Walter R. Worldwide survey of fitness trends for 2020. **Health & Fitness Journal da ACSM**: V. 23, n. 6, p. 10-18, 2019.

TIBANA, R. A. et al. Correlation between acute and chronic 24-hour blood pressure response to resistance training in adult women. **Int. J. Sports Med.**, v. 36, p. 82–89, 2015.

TIGERSTEDT, R; BERGMAN, P.G. Niere und Kreislauf. **Acts Physiologica**, v.8, n. 1, p. 223-271, jan.1898.

TIKELLIS, C.; THOMAS, M. C. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) is a key modulator of the renin angiotensin system in health and disease. **International Journal of Peptides**, 2012.

TUCKER, P. S.; SCANLAN, A. T.; DALBO, V. J. High Intensity Interval Training Favourably Affects Angiotensinogen mRNA Expression and Markers of Cardiorenal Health in a Rat Model of Early-Stage Chronic Kidney Disease. **BioMed Research International**, v. 2015, p. 156584, 2015.

UFUKTEPE, B.; FACULTY, I. Evaluating the relationship of blood pressure , plasma angiotensin peptides and aldosterone with. **EXCLI Journal**, p. 245–255, 2017.

UNGER, T.; LI, J. The role of the renin-angiotensin-aldosterone system in heart failure. **Journal of the renin-angiotensin-aldosterone system** . v. 5 Suppl 1, p. S7-10, set. 2004.

VAUGHAN, D. et al. The angiotensin converting enzyme insertion/deletion polymorphism alters the response of muscle energy supply lines to exercise. **Europ J Appl Physiol**, v. 113, p. 1719-1729, 2013.

VAUGHAN, D. et al. The Angiotensin Converting Enzyme Insertion/Deletion Polymorphism Modifies Exercise-Induced Muscle Metabolism. **PLoS One**, v. 11, n. 3 2016.

WEN D. et al.. Effects of different protocols of high intensity interval training for VO₂max improvements in adults: A meta-analysis of randomised controlled trials. **Journal of Science and Medicine in Sport**, v. 22, p. 941-947, 2019.

WHELTON, P.K.et al. ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/

PCNA. 2017 Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. **Hypertension**: v.71 2018.

WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. **Cardiovascular diseases (CVDs): Key facts**. Disponível em: <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/>>. Acesso em: 1 jan. 2017.

WORLD HEALTH ORGANIZATION – WHO. Guidelines on physical activity and sedentary behaviour. 2020. Disponível em://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/336656/9789240015128-eng.pdt. Acesso em: 25, nov. 2020.

WU, C. et al. Molecular and Pathophysiological Features of Angiotensinogen: A Mini Review. **North American Journal of Medicine & Science**, v. 4, n. 4, p. 183–190, 2011.

YANG, R.; SMOLDERS, I; DUPONT, A. Blood pressure and renal hemodynamic effects of angiotensin fragments. **Hypertens Research**, v. 34, p. 674–683, 2011.

YANG, Y. et al. A1166C polymorphism of the angiotensin II type 1 receptor gene contributes to hypertension susceptibility: evidence from a meta-analysis. **Acta cardiologica**, v. 72, n. 2, p. 205–215, abr. 2017.

YOON, J.H.; SO, W.Y. Associations of hypertension status with physical fitness variables in Korean women. **Iran J Public Health**, v. 42, p. 673-680, 2013.

ZAREBSKA, A. et al. Association of rs699 (M235T) polymorphism in the AGT gene with power but not endurance athlete status. **The Journal of Strength and Conditioning Research**, V. 27, pg. 2898-2903, out. 2013.

ZAREBSKA, A. et al. The AGT Gene M235T Polymorphism and Response of Power-Related Variables to Aerobic Training. **Journal of sports science & medicine**, v. 15, n. 4, p. 616–624, dez. 2016.

ZOTOVA, T. Y. et al. Analysis of Polymorphism of Angiotensin System Genes (ACE, AGTR1, and AGT) and Gene ITGB3 in Patients with Arterial Hypertension in Combination with Metabolic Syndrome. **Bulletin of experimental biology and medicine**, v. 161, n. 3, p. 334–338, jul. 2016.

ANEXOS

Anexo A- Anamnese

DADOS DEMOGRÁFICOS:

Nome: _____ PROTOCOLO (número): _____
 Sexo: () feminino () masculino
 Vínculo com a UNIVATES: () aluno () funcionário() professor
 Idade: _____ Data de nascimento: _____
 Telefone (cel): () Telefone (fixo): () Ramal (Univates): _____
 E-mail: _____
 Naturalidade (cidade nascimento): _____
 Nacionalidade: () brasileira() estrangeira
 Cor (IBGE): () branca() preta() amarela() parda() indígena
 Estado civil: () solteiro (a)() casado (a)() divorciado (a)() viúvo (a)
 Algum parente (irmãos, pais, primos, ...) já participou da pesquisa?
 () não () não sei () sim, qual: _____
 Renda individual (em reais): () sim: () não (mesada não conta!)
 Renda familiar mensal (me reais): _____
 Quantas pessoas vivem da renda familiar (quantas moram na casa): _____
 Gasto familiar mensal com a alimentação:() Não sei
PARA MULHERES: Está em período menstrual? () sim () Não () pré-menstrual
 Escolaridade:
 () ensino fundamental (1º grau) (8 ou 9 séries): () completo () incompleto.
 Anos: _____
 () ensino médio (2º grau) (3 séries): () completo () incompleto.
 Anos: _____
 () ensino técnico: () completo () incompleto. Curso/Anos: _____
 () ensino superior: () completo () incompleto. Curso/Anos: _____
 () especialização: () completo () incompleto. Curso/Anos: _____
 () mestrado: () completo () incompleto. Curso/Anos: _____
 () doutorado: () completo () incompleto. Curso/Anos: _____
 () pós-doutorado : () completo () incompleto. Curso/Anos: _____

Número total de anos de estudo:

Observação: Não computar anos de repetência ou segunda graduação (mesmo que tenha demorado mais, computar os anos curriculares do curso e, em caso de supletivo, computar os anos de equivalência: fundamental = 9, médio = 3).

NÍVEL SOCIOECONÔMICO (Segundo ABEP 2015)

Somar pontos obtidos nas tabelas **A-C:**

| A | Quantidade | | | | | ^a Considerar lavabos como banheiros; ^b Entenda-se “Empregados domésticos” como aqueles que trabalham pelo menos 5 dias/semana; ^c NÃO considerar automóveis usados para atividades profissionais; |
|------------------------|------------|---|---|----|--------|---|
| | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 ou + | |
| Banheiros ^a | 0 | 3 | 7 | 10 | 14 | |

| | | | | | | |
|------------------------------------|---|---|---|----|----|---|
| Empregados domésticos ^b | 0 | 3 | 7 | 10 | 13 | ^a Incluir computadores de mesa, notebooks e netbooks, mas NÃO incluir tablets, smartphones, etc; ^e Incluir pontuação correspondente caso a geladeira tenha um freezer incorporado ou exista freezer independente na casa; ^f Considere também videogames, microcomputadores e outros aparelhos capazes de reproduzir mídias em DVDs ou formatos mais modernos; ^g NÃO considerar aquelas exclusivamente para atividades profissionais (pontuar apenas as de uso pessoal ou misto); ^h Máquinas com dupla função (lavar e secar) pontuam nas duas variáveis. |
| Automóveis ^c | 0 | 3 | 5 | 8 | 11 | |
| Microcomputador ^d | 0 | 3 | 6 | 8 | 11 | |
| Lava louça | 0 | 3 | 6 | 6 | 6 | |
| Geladeira | 0 | 2 | 3 | 5 | 5 | |
| Freezer ^e | 0 | 2 | 4 | 6 | 6 | |
| Lava roupa | 0 | 2 | 4 | 6 | 6 | |
| DVD ^f | 0 | 1 | 3 | 4 | 6 | |
| Micro-ondas | 0 | 2 | 4 | 4 | 4 | |
| Motocicleta ^g | 0 | 1 | 3 | 3 | 3 | |
| Secadora de roupa ^h | 0 | 2 | 2 | 2 | 2 | |

GRAU DE INSTRUÇÃO DO CHEFE DA FAMÍLIA E ACESSO A SERVIÇOS PÚBLICOS

| B- Escolaridade da pessoa de referência | |
|---|---|
| Analfabeto/ fundamental I incompleto | 0 |
| Fundamental I completo/ Fundamental II incompleto | 1 |
| Fundamental II completo/ Médio incompleto | 2 |
| Médio completo/ superior incompleto | 4 |
| Superior completo | 7 |

(Fundamental I= 1ª a 4ª séries; Fundamental II= antiga 5ª a 8ª séries)

| C- Serviços públicos | Não | Sim |
|-----------------------------|------------|------------|
| Água encanada | 0 | 4 |
| Rua pavimentada | 0 | 2 |

Pontos de corte:

A: 45-100

B: 38-44

B1: 29-37

C1: 23-28

C2: 17-22

D-E: 0-16

Tabagismo (fumar ao menos 1 cigarro/dia por no mínimo 30 dias seguidos):

() não() nunca experimentou() uso eventual () ex-fumante
Quantidade?

Durante quanto tempo fumou?: Há quanto tempo parou?:

Número de cigarros/dia:

() simIdade da primeira experimentação:Idade de início do uso contínuo:

Número de cigarros/dia:Há quanto tempo?:

Uso de álcool:

() sim() não () raramente

Tipo de bebida:

() vinhoFrequência de ingestão (quantas vezes/semana):Quantidade (ml/dia):

() cervejaFrequência de ingestão (quantas vezes/semana):Quantidade (ml/dia):

() destilados (especificar qual tipo):

Tipo: Frequência de ingestão:Quantidade:

Tipo: Frequência de ingestão:Quantidade:

Ingestão de líquidos:

() águaQuantidade (ml) por dia:

() chá Quantidade (ml) por dia:

() chimarrão Quantidade (ml) por dia:

() refrigerantes Quantidade (ml) por dia:

() sucos Quantidade (ml) por dia:

() café Quantidade (ml) por dia:

() outro (especificar): Quantidade (ml) por dia:

Quantidade de líquido total do dia:

Hábitos alimentares:

Utiliza para adoçar: () açúcar () adoçanteQual tipo/ quantidade:

Consome leite: () sim() não Quantidade (copos/dia)

Tipo de leite: () desnatado() semidesnatado () integral

Ingestão de doces: () não () sim, especificar abaixo:

Tipo:Quantidade: Quantas vezes na semana:

Tipo:Quantidade: Quantas vezes na semana:

Tipo:Quantidade: Quantas vezes na semana:

Consumo de frituras: () 1x/ semana () 2x na semana () 3x na semana () 4 ou + x
na semana () não

Consumo de carnes: () não () sim, especificar abaixo o tipo, frequência e modo
de preparo:

() Gado. Frequência na semana: Modo de preparo:

() Porco. Frequência na semana: Modo de preparo:

() Peixe. Frequência na semana: Modo de preparo:

() Ave. Frequência na semana: Modo de preparo:

Utilização de sal adicional na comida: () sim() não

Utilização de condimentos:

() Caldo de carnes. Frequência:

() Catchup. Frequência:

() Mostarda. Frequência:

() Maionese. Frequência:

() Pimenta. Frequência:

Intolerâncias alimentares: () não () sim, quais:

Alergias alimentares: () não () sim, quais:

Utilização de suplementos alimentares: () não () sim, listar quais tipos abaixo:

Tipos:

Utilização de vitaminas suplementares: () não () sim, listar quais tipos abaixo:

Tipos:

História clínica:

Diabetes mellitus: () não() sim, qual, tipo (I ou II):

Hipertensão arterial: () não() sim

Cardiopatia: () não() sim, qual:

Colesterol elevado: () não() sim

Triglicerídeos elevados: () não() sim

Trato gastrointestinal: () úlcera() gastrite

Alguma doença conhecida? () não() sim, qual:

Funcionamento do intestino: () regular() preso Frequência de evacuação na semana:

Utilização de medicamentos: () não () sim, listar os tipos de medicamentos e a finalidade:

Tipo:Finalidade:Tempo uso:

Tipo:Finalidade:Tempo uso:

Tipo:Finalidade:Tempo uso:

História familiar:

Diabetes mellitus: () não() sim, qual tipo (I ou II):

() Parentesco primário (pais, irmãos e filhos). Quem:

() Parentesco secundário (avós, tios e primos). Quem:

Hipertensão arterial: () não() sim

() Parentesco primário (pais, irmãos e filhos). Quem:

() Parentesco secundário (avós, tios e primos). Quem:

Cardiopatia: () não() sim, qual:

() Parentesco primário (pais, irmãos e filhos). Quem:

() Parentesco secundário (avós, tios e primos). Quem:

Colesterol elevado: () não() sim

() Parentesco primário (pais, irmãos e filhos). Quem:

() Parentesco secundário (avós, tios e primos). Quem:

Triglicerídeos elevados: () não() sim

() Parentesco primário (pais, irmãos e filhos). Quem:

() Parentesco secundário (avós, tios e primos). Quem:

Obesidade: () não() sim

() Parentesco primário (pais, irmãos e filhos). Quem:

() Parentesco secundário (avós, tios e primos). Quem:

Alguma doença conhecida (câncer)? () não() sim, qual, quem:

Anexo B- Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ) -Versão Curta

Nome: _____
Data: ___/___/___ Idade : _____ Sexo: F () M ()
Você trabalha de forma remunerada: () Sim () Não
Quantas horas você trabalha por dia: _____
Quantos anos completos você estudou: _____
De forma geral sua saúde está:
() Excelente () Muito boa () Boa () Regular () Ruim

Nós estamos interessados em saber que tipos de atividade física as pessoas fazem como parte do seu dia a dia. Este projeto faz parte de um grande estudo que está sendo feito em diferentes países ao redor do mundo. Suas respostas nos ajudarão a entender que tão ativos nós somos em relação à pessoas de outros países. As perguntas estão relacionadas ao tempo que você gasta fazendo atividade física em uma semana **NORMAL, USUAL** ou **HABITUAL**. As perguntas incluem as atividades que você faz no trabalho, para ir de um lugar a outro, por lazer, por esporte, por exercício ou como parte das suas atividades em casa ou no jardim. Suas respostas são **MUITO** importantes. Por favor responda cada questão mesmo que considere que não seja ativo. Obrigado pela sua participação !

Para responder as questões lembre que:

- atividades físicas **VIGOROSAS** são aquelas que precisam de um grande esforço físico e que fazem respirar **MUITO** mais forte que o normal
- atividades físicas **MODERADAS** são aquelas que precisam de algum esforço físico e que fazem respirar **UM POUCO** mais forte que o normal

Para responder as perguntas pense somente nas atividades que você realiza **por pelo menos 10 minutos contínuos** de cada vez:

1a. Em quantos dias de uma semana normal, você realiza atividades **VIGOROSAS** por pelo menos 10 minutos contínuos, como por exemplo correr, fazer ginástica aeróbica, jogar futebol, pedalar rápido na bicicleta, jogar basquete, fazer serviços domésticos pesados em casa, no quintal ou no jardim, carregar pesos elevados ou qualquer atividade que faça você suar **BASTANTE** ou aumentem **MUITO** sua respiração ou batimentos do coração.

dias _____ por **SEMANA** () Nenhum

1b. Nos dias em que você faz essas atividades vigorosas por pelo menos 10 minutos contínuos, quanto tempo no total você gasta fazendo essas atividades **por dia**?

horas: _____ Minutos: _____

2a. Em quantos dias de uma semana normal, você realiza atividades **MODERADAS** por pelo menos 10 minutos contínuos, como por exemplo pedalar leve na bicicleta, nadar, dançar, fazer ginástica aeróbica leve, jogar vôlei recreativo, carregar pesos leves, fazer serviços domésticos na casa, no quintal ou no jardim como varrer, aspirar, cuidar do jardim, ou qualquer atividade que faça você suar leve ou aumentem **moderadamente** sua respiração ou batimentos do coração (**POR FAVOR NÃO INCLUA CAMINHADA**)

dias _____ por **SEMANA** () Nenhum

2b. Nos dias em que você faz essas atividades moderadas por pelo menos 10 minutos contínuos quanto tempo no total você gasta fazendo essas atividades **por dia**?

horas: _____ Minutos: _____

3a. Em quantos dias de uma semana normal você caminha por pelo menos 10 minutos contínuos em casa ou no trabalho, como forma de transporte para ir de um lugar para outro, por lazer, por prazer ou como forma de exercício?

dias _____ por **SEMANA** () Nenhum

3b. Nos dias em que você caminha por pelo menos 10 minutos contínuos quanto tempo no total você gasta caminhando **por dia**?

horas: _____ Minutos: _____

4a. Estas últimas perguntas são em relação ao tempo que você gasta sentado ao todo no trabalho, em casa, na escola ou faculdade e durante o tempo livre. Isto inclui o tempo que você gasta sentado no escritório ou estudando, fazendo lição de casa, visitando amigos, lendo e sentado ou deitado assistindo televisão.

Quanto tempo **por dia** você fica sentado em um dia da semana?

horas: _____ Minutos: _____

4b. Quanto tempo **por dia** você fica sentado no final de semana?

horas: _____ Minutos: _____

Anexo C- Questionário de Prontidão para Atividade Física (PAR-q)

Este questionário tem objetivo de identificar a necessidade de avaliação clínica antes do início da atividade física. Caso você marque mais de um sim, é aconselhável a realização da avaliação clínica. As seguintes perguntas ajudarão a garantir que você tenha uma atividade física segura. Responda SIM ou NÃO a cada pergunta e, caso não tenha certeza em uma das perguntas, responda SIM.

Responda:

1. Alguma vez seu médico disse que você possui algum problema de coração e recomendou que você só praticasse atividade física sob prescrição médica?
 sim não
2. Você sente dor no peito causada pela prática de atividade física?
 sim não
3. Você sentiu dor no peito no último mês? sim não
4. Você tende a perder a consciência ou cair como resultado do treinamento?
 sim não
5. Você tem algum problema ósseo ou muscular que poderia ser agravado com a prática de atividades físicas?
 sim não
6. Seu médico já recomendou o uso de medicamentos para controle de sua pressão arterial ou condição cardiovascular?
 sim não
7. Você tem consciência, através de sua própria experiência e/ou de aconselhamento médico, de alguma outra razão física que impeça a realização de atividades físicas?
 sim não

Gostaria de comentar algum outro problema de saúde seja de ordem física ou psicológica que impeça a sua participação na atividade proposta?

Declaração de Responsabilidade

Estou ciente das propostas do Projeto de doutorado “Efeitos da interação gene-ambiente na pressão arterial: foco no HIIT e RAS.”

Assumo a veracidade das informações prestadas no questionário “PAR Q” e afirmo estar liberado pelo meu médico para participação na atividade citada acima. Nome do participante: _____

ANEXO D- Escala de percepção subjetiva de esforço (BORG, 2000)

6 Sem nenhum esforço

7

Extremamente leve

8

9 Muito leve

10

11 Leve

12

13 Um pouco intenso

14

15 Intenso (pesado)

16

17 Muito intenso

18

19 Extremamente intenso

20 Máximo esforço

ANEXO E- Retorno dos testes de VO₂máx aos indivíduos da amostra

Universidade do Vale do Taquari- Univates
Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia
Projeto: Efeitos da interação gene-ambiente na pressão arterial: Sistema renina-angiotensina e treinamento intervalado de alta intensidade

Nome:

Data do teste:

Teste ergoespirométrico

O teste ergoespirométrico é um procedimento que avalia o desempenho físico do indivíduo através de um teste de esteira máximo (no caso). A partir da análise de todo o ar inspirado e expirado, o teste traz informações referentes a parâmetros respiratórios, como consumo de oxigênio, produção de gás carbônico, frequência respiratória, ventilação pulmonar, entre outros. A partir dessas informações, pode-se prescrever exercícios de forma mais individualizada, de acordo com a aptidão atual do indivíduo, além de poder ser utilizado como parâmetro para identificação de alterações cardiovasculares e respiratórias.

O teste foi realizado através do protocolo de rampa, sob temperatura controlada entre 18-22°C., com a utilização do equipamento VO2000, em uma esteira rolante programável (Imbramed-Master ATL).

Resultado do VO₂pico

Tabela de classificação para mulheres, conforme o VO₂pico (American Heart Association).

| Classificação/Idade | 20-29 | 30-39 | 40-49 | 50-59 | 60-69 |
|----------------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| Muito Fraca | <24 | <20 | <17 | <15 | <13 |
| Fraca | 24-30 | 20-27 | 17-23 | 15-30 | 13-17 |
| Regular | 31-37 | 28-33 | 24-30 | 21-27 | 18-23 |
| Boa | 38-48 | 34-44 | 31-41 | 28-37 | 24-34 |
| Excelente | >49 | >45 | >42 | >38 | >35 |

Tabela de classificação para homens, conforme o VO₂ pico: (American Heart Association).

| Classificação/Idade | 20-29 | 30-39 | 40-49 | 50-59 | 60-69 |
|----------------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| Muito Fraca | <25 | <23 | <20 | <18 | <16 |
| Fraca | 25-33 | 23-30 | 20-26 | 18-24 | 16-22 |
| Regular | 34-42 | 31-38 | 27-35 | 25-33 | 23-30 |
| Boa | 43-52 | 39-48 | 36-44 | 34-42 | 31-40 |
| Excelente | >53 | >49 | >45 | >43 | >41 |

Pressão Arterial

| Classificação | Sistólica | | Diastólica |
|--|------------------|----|-------------------|
| Normal | <120 | e | <80 |
| Pré-hipertensão | 120-139 | ou | 80-89 |
| Hipertensão Estágio 1 | 140 - 159 | ou | 90-99 |
| Hipertensão Estágio 2 | >160 | ou | >100 |
| Crise de hipertensão (Cuidados emergenciais são necessários) | >180 | ou | >110 |

Treinamento físico

Como saber sua Frequência Cardíaca de Treinamento (FCT)

FCT: $FC_{rep} + (FCR\%/100) \times (FC_{m\acute{a}x} - FC_{rep})$

FC_{rep}:

FC_{máx}:

| Intensidade | FCR % | FCMáx% |
|--------------------|--------------|---------------|
| Muito leve | <20 | <50 |
| Leve | 20 – 40 | 50– 64 |
| Moderada | 40 – 60 | 64– 77 |

| | | |
|------------------------|----------|---------|
| Vigorosa (forte) | 60 – 85 | 77– 94 |
| Vigorosa (muito forte) | 85 – 100 | 94– 100 |
| Máxima | 100 | 100 |

Lembrando:

→ A Sociedade Americana de Medicina do Esporte (ACSM) e a Associação Americana do Coração (AHA) recomendam a prática de atividade física regular com intensidade moderada por 30 minutos em ≥ 5 dias da semana ou com intensidade vigorosa 20 min ≥ 3 dias da semana. Ainda, podem ser realizadas combinações entre exercícios moderados e vigorosos que alcancem essas recomendações e em relação a atividade de intensidade moderada, pode se realizar o mínimo de 30 min somando sessões, no entanto essas devem durar ≥ 10 min.

→ Pratique exercícios físicos sob orientação de um profissional habilitado, a fim de garantir os benefícios à sua saúde.

Obrigada por sua participação!

Ma. Janine Giovanella
Profissional de Educação Física
CREF-RS 015638