

Médias de Grupos e Análise Interindividual na Hipotensão Pós-exercício: Efeitos da Suplementação Oral com Citrulina Malato

Group Means and Inter-Individual Analysis in Post-exercise Hypotension: Effects of Citrulline Malate Oral Supplementation

Leandro C. Brito 

Universidade de São Paulo - Escola de Educação Física e Esporte, São Paulo, SP – Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Respostas Interindividuais à Suplementação Oral de Citrulina Malato na Hipotensão Pós-Exercício em Hipertensos: Uma Análise de 24 Horas

A hipertensão é apontada como um dos fatores de risco mais agressivos para morbidade e mortalidade cardiovascular, estando diretamente associada a quase 8 milhões de mortes por ano relacionadas a doenças cardiovasculares, como parada cardíaca ou acidente vascular cerebral.¹ Hipertensos com baixos níveis de atividade física apresentam maior risco de morbidade e mortalidade cardiovascular, mesmo quando recebem medicação anti-hipertensiva.² A prática regular de exercícios, principalmente aeróbicos, é altamente recomendada por seu efeito hipotensor.³ De fato, uma única sessão de exercício já é capaz de promover uma redução sustentada da pressão arterial. Este fenômeno é chamado de hipotensão pós-exercício (HPE).⁴⁻⁶

Kenney e Seals⁶ foram os primeiros a definir a versão mais aceita da HPE como um fenômeno – diminuição da pressão arterial sistólica e/ou diastólica para níveis abaixo do valor de controle após uma única sessão de exercícios seguido pela falta de sintomas clínicos de hipotensão. A HPE vem sendo considerada uma ferramenta clinicamente relevante, particularmente por sua conhecida magnitude e por durar muitas horas.⁵ Neste contexto, uma metanálise recente com 65 estudos revelou reduções médias da pressão arterial sistólica/diastólica de 6 e 4 mmHg, respectivamente, após uma sessão de exercício aeróbico,⁷ enquanto uma análise hora-a-hora relatou diminuição por 16 horas.⁸

Apesar de estabelecida, a HPE apresenta uma grande variação de magnitude e duração na literatura, o que sugere o envolvimento de diversos fatores de influência e de mecanismos diferentes na promoção da HPE.⁴ Nesta mesma linha, Casonatto et al.,⁹ sugeriram que a suplementação oral com citrulina malato pode favorecer uma maior HPE em hipertensos de meia-idade em tratamento. Os autores chegaram a esta conclusão após realizarem um estudo randomizado duplo-cego controlado por placebo, no qual os participantes recebiam uma suplementação com citrulina

malato. A suplementação com citrulina malato eleva os níveis plasmáticos de arginina, ajudando a aumentar o óxido nítrico por meio do ciclo citrulina-óxido nítrico.¹⁰ Assim, os autores indicaram que os níveis mais altos de óxido nítrico foram responsáveis pela maior diminuição da resistência vascular periférica e posteriormente da HPE. No entanto, em indivíduos saudáveis, Halliwill et al.,¹¹ não observaram qualquer influência na pressão arterial ou na resistência vascular do antebraço e da perna pós-exercício após a inibição sistêmica de óxido nítrico sintase. Também é importante salientar que a citrulina malato não gerou um efeito hipotensor independente, sugerindo que seu efeito é maior apenas quando associada ao exercício. Tais resultados abrem caminho para que futuros estudos investiguem como a citrulina malato e o exercício aeróbico podem promover juntos uma HPE mais elevada e os mecanismos por trás deste processo.

Embora a reprodutibilidade da HPE seja boa,¹² os participantes não apresentaram respostas uniformes de pressão arterial pós-exercício. Tal padrão tem incentivado os pesquisadores a explorar a análise individual como uma forma adicional de reportar dados e não apenas a diferença estatística das médias de grupo.^{13,14} Os autores do estudo discutido neste minieditorial destacaram também a análise interindividual, categorizada em "respondentes" (indivíduos que tiveram diminuição da pressão arterial pós-exercício) e "não-respondentes" (aqueles cuja pressão arterial não sofreu alteração ou aumentou pós-exercício). Apesar de não se observar diferença entre as médias, este tipo de análise permite observar que a maioria dos indivíduos apresenta diminuição clinicamente relevante da pressão arterial pós-exercício, o que ocorreu em algumas variáveis do estudo discutido. Contudo, a melhor maneira de interpretar dados interindividuais ainda não foi totalmente estabelecida e os pesquisadores devem ser cautelosos com hipóteses e conclusões ao introduzir esta análise.

A estratégia mais adequada para definir o conceito de "respondente" e "não-respondente" ainda precisa ser determinada, continuando o debate sobre se estes termos devem ser baseados em alterações clinicamente relevantes ou representarem uma medida estabelecida por uma abordagem matemática. A influência da magnitude na determinação de mudanças clinicamente relevantes da HPE também não foi definida; uma opção aceitável seria adotar o erro da medida da pressão arterial a ser superado pelo exercício e reduzir a pressão arterial abaixo desses valores.¹⁵ Entretanto, poucos estudos bem elaborados investigaram adequadamente a reprodutibilidade da HPE para caracterizar uma medição

Palavras-chave

Doenças Cardiovasculares; Pressão Arterial; Hipertensão; Mortalidade & Morbidade; Exercício; Hipotensão Pós-Exercício; Citrulina.

Correspondência: Leandro Brito •

Universidade de São Paulo - Escola de Educação Física e Esporte - Av. Prof. Mello Moraes, 65. CEP: 05508-030, Cidade Universitária, São Paulo, SP – Brasil
E-mail: leandrobrito@usp.br

DOI: 10.5935/abc.20190152

universal de erro. Portanto, calcular o erro em cada estudo seria a melhor opção, medindo a pressão arterial dos sujeitos em repouso em dois dias diferentes e com o mesmo avaliador envolvido no estudo.

Assim, os resultados apresentados por Casonatto et al.⁹ indicam um possível efeito associado da suplementação oral com citrulina malato em promover maior HPE em hipertensos, e os mecanismos envolvidos nessa resposta deveriam ser explorados no futuro. Outra questão foi levantada no estudo: a suplementação oral com citrulina malato associada ao

exercício aeróbico é uma ferramenta promissora na promoção de outros benefícios cardiovasculares, como na função vascular em casos tanto agudos quanto crônicos?

Quanto à análise para o relatório de dados, estudos que investigaram os dados médios de grupos mostraram as consequências clínicas da HPE, mas a análise interindividual pode ser um passo adiante na compreensão deste fenômeno. Subsequentemente, seria realizada a identificação de quais são os significados clínicos para "responsivos" e "não-responsivos".

Referências

1. Lawes CM, Vander Hoorn S, Rodgers A, International Society of H. Global burden of blood-pressure-related disease, 2001. *Lancet*. 2008;371(9623):1513-8.
2. Ratnaparkhe V, Bhangale A. Left Ventricular Diastolic Dysfunction in Primary Hypertension and its Relation with Leisure Time Physical Activity. *J Assoc Physicians India*. 2015;63(7):20-4.
3. Malachias MVB, Jardim PCV, Almeida FA, Lima EJ, Feitosa GS. 7th Brazilian Guideline of Arterial Hypertension: Chapter 7 - Pharmacological Treatment. *Arq Bras Cardiol*. 2016;107(3 Suppl 3):35-43.
4. Brito L, Fecchio R, Pecanha T, Andrade-Lima A, Halliwill J, Forjaz C. Recommendations in Post-Exercise Hypotension: Concerns, Best Practices and Interpretation. *Int J Sports Med*. 2019;40:487-497.
5. Brito LC, Fecchio RY, Pecanha T, Andrade-Lima A, Halliwill JR, Forjaz CLM. Postexercise hypotension as a clinical tool: a "single brick" in the wall. *J Am Soc Hypertens*. 2018;12(12):e59-e64.
6. Kenney MJ, Seals DR. Postexercise hypotension. Key features, mechanisms, and clinical significance. *Hypertension*. 1993;22(5):653-64.
7. Carpio-Rivera E, Moncada-Jimenez J, Salazar-Rojas W, Solera-Herrera A. Acute Effects of Exercise on Blood Pressure: A Meta-Analytic Investigation. *Arq Bras Cardiol*. 2016;106(5):422-33.
8. Taylor-Tolbert NS, Dengel DR, Brown MD, McCole SD, Pratley RE, Ferrell RE, et al. Ambulatory blood pressure after acute exercise in older men with essential hypertension. *Am J Hypertens*. 2000;13(1 Pt 1):44-51.
9. Casonatto J, Enokida D, Grandolfi K. Inter-Individual Responses to Citrulline Malate Oral Supplementation on Post-Exercise Hypotension in Hypertensives: A 24-Hour Analysis. *Arq Bras Cardiol*. 2019;113(2):218-228.
10. Schwedhelm E, Maas R, Freese R, Jung D, Lukacs Z, Jambrecina A, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of oral L-citrulline and L-arginine: impact on nitric oxide metabolism. *Br J Clin Pharmacol*. 2008;65(1):51-9.
11. Halliwill JR, Minson CT, Joyner MJ. Effect of systemic nitric oxide synthase inhibition on postexercise hypotension in humans. *J Appl Physiol*. (1985). 2000;89(5):1830-6.
12. Fecchio RY, Chehuen M, Brito LC, Pecanha T, Queiroz ACC, de Moraes Forjaz CL. Reproducibility (Reliability and Agreement) of Post-exercise Hypotension. *Int J Sports Med*. 2017;38(13):1029-34.
13. Cavalcante BR, Ritti-Dias RM, Soares AH, Lima AH, Correia MA, De Matos LD, et al. A Single Bout of Arm-crank Exercise Promotes Positive Emotions and Post-Exercise Hypotension in Patients with Symptomatic Peripheral Artery Disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2017;53(2):223-8.
14. Costa EC, Dantas TC, de Farias Junior LF, Frazao DT, Prestes J, Moreira SR, et al. Inter- and Intra-Individual Analysis of Post-Exercise Hypotension Following a Single Bout of High-Intensity Interval Exercise and Continuous Exercise: A Pilot Study. *Int J Sports Med*. 2016;37(13):1038-43.
15. Swinton PA, Hemingway BS, Saunders B, Gualano B, Dolan E. A Statistical Framework to Interpret Individual Response to Intervention: Paving the Way for Personalized Nutrition and Exercise Prescription. *Front Nutr*. 2018 May;5:41.

