



**Fundação Universidade Federal de Mato Grosso do Sul
Instituto Integrado de Saúde
Programa de Pós-Graduação em Ciências do Movimento**



GABRIELA TINOCO DA SILVEIRA

**EFEITOS DA CLOREXIDINA SOBRE A PRESSÃO ARTERIAL DE JOVENS
SUBMETIDOS AO EXERCÍCIO FÍSICO INTENSO**

CAMPO GRANDE

2022

GABRIELA TINOCO DA SILVEIRA

**EFEITOS DA CLOREXIDINA SOBRE A PRESSÃO ARTERIAL DE JOVENS
SUBMETIDOS AO EXERCÍCIO FÍSICO INTENSO**

Projeto de pesquisa apresentado como requisito para Defesa do Programa de Pós Graduação em Ciências do Movimento (PPGCMov), do Instituto Integrado de Saúde (INISA) Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS).

Linha de Pesquisa: Processos de avaliação e modelos de intervenção aplicadas ao desempenho físico e esportivo.

Orientador: Prof. Dr. Jeaser Alves de Almeida.

CAMPO GRANDE

2022

GABRIELA TINOCO DA SILVEIRA

**EFEITOS DA CLOREXIDINA SOBRE A PRESSÃO ARTERIAL DE JOVENS
SUBMETIDOS AO EXERCÍCIO FÍSICO INTENSO**

Texto apresentado como requisito para Defesa do Programa de Pós-Graduação em Ciências do Movimento (PPGCMov), do Instituto Integrado de Saúde (INISA) Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS).

Linha de Pesquisa: Processos de avaliação e modelos de intervenção aplicadas ao desempenho físico e esportivo.

Campo Grande, 19 de agosto de 2022.

BANCA EXAMINADORA:

Prof. Dr. Jeaser Alves de Almeida (Orientador)
Universidade Federal de Mato Grosso do Sul - UFMS

Prof. Dr. Hugo Alexandre de Paula Santana
Universidade Federal de Mato Grosso do Sul - UFMS

Profa. Dra. Dayanne Sarah Lima Borges(Membro Externo)
Faculdade Estácio de Sá

Profa. Dra. Christianne Coelho Ravagnani (Suplente Interno)
Universidade Federal de Mato Grosso do Sul - UFMS

RESUMO

A hipotensão pós-exercício (HPE) é uma resposta fisiológica natural, que pode ocorrer tanto em indivíduos normotensos quanto em hipertensos. Ela provoca uma redução da pressão arterial (PA) após o exercício, em relação ao repouso prévio. Contudo, diversos fatores parecem influenciar a ocorrência da HPE. Dentre eles, destaca-se o óxido nítrico (NO), que é responsável pela vasodilatação. Além disso, a biodisponibilidade de NO está associada com a cavidade oral e a existência de bactérias responsáveis pela redução de nitrato em nitrito por meio da circulação enterosalivar. Assim, enxaguantes bucais antibacterianos apresentam a inibição da atividade do nitrito, o que pode impactar na pressão arterial em repouso. Portanto, baseado em evidências anteriores, o presente estudo teve por objetivo verificar a influência de um bochecho a base de clorexidina antes de uma sessão de exercício incremental intenso, a fim de analisar o comportamento da HPE em homens e mulheres. 30 participantes jovens e normotensos concluíram o estudo (15 homens e 15 mulheres). Os avaliados realizaram um bochecho de 1 min com enxaguante contendo clorexidina (0,2%) ou placebo em dias diferentes com delineamento cruzado. Após as medições iniciais de PA, foram submetidos ao exercício incremental, com velocidade inicial de 6km/h com incrementos de 1,5km/h a cada dois minutos até a exaustão. Após os voluntários foram posicionados em uma sala silenciosa e a PA foi verificada a cada 15 minutos no período de 1h. Homens apresentaram HPE para PAS independentemente do bochecho (~10mmHg, $p < 0,05$). Entretanto, mulheres tiveram a HPE atenuada quando da condição experimental com clorexidina ($p > 0,05$). Por fim, um único bochecho com clorexidina parece atenuar a HPE em mulheres, mas sem efeitos em homens.

Palavras-chave: Clorexidina. Exercício Físico. Hipotensão Pós-Exercício.

ABSTRACT

Post-exercise hypotension (PEH) is a natural physiological response, which can occur in both normotensive and hypertensive individuals. It causes a reduction in blood pressure (BP) after exercise, in relation to previous rest. However, several factors seem to influence the occurrence of PEH. Among them, nitric oxide (NO) stands out, which is responsible for vasodilation. Furthermore, the bioavailability of NO is associated with the oral cavity and the existence of bacteria responsible for the reduction of nitrate to nitrite through the enterosalivary circulation. Thus, antibacterial mouthwashes exhibit inhibition of nitrite activity, which can impact resting blood pressure. Therefore, based on previous evidence, the present study aimed to verify the influence of a chlorhexidine-based mouthwash before a session of intense incremental exercise, in order to analyze the behavior of PEH in men and women. 30 young normotensive participants completed the study (15 men and 15 women). The subjects performed a 1-minute rinse with a mouthwash containing chlorhexidine (0.2%) or placebo on different days with a crossover design. After the initial BP measurements, they were submitted to incremental exercise, with an initial speed of 6 km/h with increments of 1.5 km/h every two minutes until exhaustion. Afterwards, the volunteers were positioned in a quiet room and BP was checked every 15 minutes for 1 h. Men had PEH for SBP regardless of mouthwash (~10mmHg, $p < 0.05$). However, women had attenuated PEH in the experimental condition with chlorhexidine ($p > 0.05$). Finally, a single chlorhexidine mouthwash appears to attenuate PEH in women, but without effects in men.

Keywords: Chlorexidine, post-exercise hypotension, blood pressure

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	11
2. REVISÃO DE LITERATURA	11
2.1 Hipotensão Pós Exercício (HPE)	12
2.2 Mecanismos Envolvidos na hipotensão Pós-Exercício	12
2.3 Via Óxido Nítrico	15
2.4 Clorexidina	15
3. OBJETIVOS	17
Geral	17
Específicos	17
4. MÉTODOS	18
4.1 TIPO DE PESQUISA	18
4.2 AMOSTRA	18
4.3 PROCEDIMENTOS	19
4.4 DESENHO EXPERIMENTAL	19
4.5 PROCEDIMENTO DE COLETA DE DADOS	20
4.5.1 Mensurações da Pressão Arterial (PA) e Frequência Cardíaca (FC)	20
4.5.2 Protocolo de Exercício	20
4.5.3 Dados Antropométricos	21
5. ANÁLISE ESTATÍSTICA	21
6. ANÁLISE DE RISCOS E BENEFÍCIOS	21
7. RESULTADOS	22
7.1 Pressão Arterial	22
7.1.2 Frequência Cardíaca e Percepção Subjetiva de Esforço	23
8. DISCUSSÃO	24
9. CONSIDERAÇÕES FINAIS	27
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	28
ANEXOS I	34
TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	34

LISTA DE SIGLAS

CLOREX- Clorexidina

EF- Exercício Físico

HPE- Hipotensão Pós Exercício

NO- Óxido Nítrico

NO₂- Nitrato

NO₃- Nitrito

PA- Pressão Arterial

PAS- Pressão Arterial Sistólica

PAD- Pressão Arterial Diastólica

PAM- Pressão Arterial Média

IC- exercício constante

EI- Exercício intervalado intenso

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Caracterização da amostra masculina	23
Tabela 2- Caracterização da amostra feminina	23

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1-** Desenho experimental do estudo19
- Figura 2-** Alterações na pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica a (PAD) durante 60 minutos pós-exercício.....24
- Figura 3:** Alterações na frequência cardíaca (FC), percepção subjetiva de esforço (PSE), durante 60 minutos pós-exercício em comparação com os valores pré-exercício26

1. INTRODUÇÃO

A redução da pressão arterial (PA) após uma sessão de exercício físico (EF) é denominada como hipotensão pós-exercício (HPE) (PESCATELLO *et al.*, 2004). Promovida pelo esforço, a HPE pode ocorrer em diferentes intensidades de EF tanto de característica aeróbia quanto resistido (BRITO *et al.*, 2018). Contudo, intensidades mais elevadas têm sido associadas com a melhora de parâmetros cardiovasculares, tais como pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD), pressão arterial média (PAM), frequência cardíaca (FC) (MILANOVIC *et al.*, 2015). Além disso, exercícios mais intensos podem resultar, conseqüentemente, em uma maior magnitude e duração de HPE (ACERBI *et al.*, 2012).

Ainda em relação à redução da PA, o EF em intensidade mais elevada (ex. 85% $VO_{2máx}$) provoca o aumento significativo do fluxo sanguíneo (LABRECQUE, 2020), resultando em uma maior liberação de óxido nítrico (NO) (ZANESCO, 2005). Embora muitos fatores possam influenciar a HPE, o NO parece exercer influência significativa neste processo (SHIVA *et al.*, 2010). Assim, alimentos ricos em nitrato (NO_3) têm sido fonte de biodisponibilidade de NO, sendo este absorvido pela saliva via bactérias anaeróbias apresentando papel importante na redução de NO_3 a nitrito NO_2 (WEBB, 2010). Por fim, pode ser transformado em NO, no trato digestivo, ou absorvido pela circulação sistêmica (LUNDBERG *et al.*, 2008).

Curiosamente, a via NO_3 - NO_2 -NO pode ser neutralizada pelo uso de enxaguantes bucais com a presença de clorexidina, a qual reduz a biodisponibilidade de NO na circulação (WOESSNER *et al.*, 2016; BONDONNO *et al.*, 2015; KAPIL *et al.*, 2013). O uso de clorexidina, pelo caráter antibacteriano, pode reduzir em até 90% as bactérias orais, incluindo as que reduzem o nitrato salivar (GOVONI *et al.*, 2008). Desse modo, de acordo com Bescos *et al.*, (2020), a alteração no microbioma oral promove significantes alterações da PA.

Nesse sentido, Kapil *et al.* (2013) confirmaram que o uso de enxaguante bucal à base de clorexidina (0,2%) reduziu a produção de NO_3 oral em 90% e NO_2 em 25% em relação ao placebo (sem clorexidina). Por conseguinte, a PA apresentou um aumento de 2-3,5 mmHg, persistindo durante sete dias de intervenção com a clorexidina. Recentemente, Cutler *et al.*, (2019) verificaram que a clorexidina impediu a redução da PA após o exercício de baixa intensidade, o que não foi observado na condição placebo.

Portanto, a proposta do presente estudo foi verificar se um único bochecho com enxaguante bucal à base de clorexidina foi capaz de influenciar a resposta da PA após exercício de alta intensidade.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Hipotensão Pós Exercício (HPE)

A hipotensão pós-exercício (HPE) pode ser entendida como um fenômeno fisiológico comum que resulta na redução da pressão arterial (PA) após uma única sessão de exercício físico. O exercício físico vem sendo usado como uma alternativa de tratamento não farmacológica para a cura de diversas doenças crônicas, dentre elas a hipertensão. Estudos tem verificado a diminuição acentuada na pressão arterial, quando comparada ao estado pré-exercício, imediatamente após um período de exercício físico dinâmico (HALLIWILL, 2001).

A redução na PA de repouso pelo exercício pode ocorrer de forma crônica ou aguda. A redução crônica provém do treinamento sistematizado, tendo o modelo aeróbio como um dos mais eficientes. Já em relação à redução aguda, ela ocorre nos minutos ou horas subsequentes à prática, por meio do efeito denominado hipotensão pós-exercício. (CORNELISSEN, 2005; FAGARD, 2005). A forma crônica é consequência do treinamento sistematizado, sendo o exercício físico aeróbio um dos mais eficientes (PESCATELLO, 2004; CORNELISSEN, 2005). A aguda ocorre nos minutos subsequentes à prática, e pode durar por algumas horas devido ao efeito da HPE (PESCATELLO, 2004). A HPE possui elevada relevância clínica, principalmente para indivíduos hipertensos, pois pode atuar como um hipotensor não farmacológico. Guidry *et al.*, (2006) demonstraram que a HPE é mais prolongada após uma sessão de exercício aeróbio com maior duração, enquanto outro estudo dos mesmos autores Blanchard *et al.*,(2006) verificou que a HPE se manifesta da mesma maneira, independentemente da duração do exercício. Jones *et al.*, (2007) verificaram que a relação entre intensidade e duração parece ser mais determinante na HPE de normotensos do que de tais variáveis analisadas isoladamente. Ou seja, uma sessão de exercício com baixa intensidade e longa duração ocasionaria mais resultados semelhantes de HPE do que uma sessão de alta intensidade e curta duração. Esse fato pode possibilitar a aplicação do exercício independentemente do indivíduo.

2.2 Mecanismos Envolvidos na hipotensão Pós-Exercício

Os efeitos fisiológicos envolvidos na queda pressórica pós-exercício físico estão relacionados a fatores hemodinâmicos, neurais e humorais. Os efeitos fisiológicos do exercício físico podem ser classificados em imediatos, tardios e crônicos. Os efeitos imediatos são os que ocorrem durante e pós-imediato do exercício físico, como aumento da frequência cardíaca, ventilação

pulmonar e sudorese. Os efeitos tardios ocorrem ao longo das primeiras 24 ou 48 horas após a sessão de exercício e podem ser demonstrados por uma discreta redução dos níveis tensionais, na expansão do volume plasmático, na melhoria da função endotelial assim como, na potencialização da ação e aumento da sensibilidade insulínica na musculatura esquelética (BRUM *et al.*, 2004).

Os efeitos crônicos resultam da exposição frequente e regular às sessões de exercícios e representam aspectos morfofuncionais que diferenciam um indivíduo fisicamente treinado de um sedentário, tendo como exemplos típicos a bradicardia relativa de repouso, a hipertrofia muscular, a hipertrofia ventricular esquerda fisiológica e o aumento do consumo máximo de oxigênio (WILMORE *et al.*, 2003). O treinamento aeróbico são exercícios que envolvem grandes grupos musculares, contraídos de forma cíclica e contínua, com intensidade leve a moderada e longa duração (Diretrizes do ACMS para os testes de esforço e sua prescrição, 2007).

Um estudo de Halliwill (2001) indicou que o exercício físico eleva a taxa metabólica e a temperatura corporal interna. Para dissipar esse calor o organismo utiliza a transpiração e a dilatação dos vasos sanguíneos da pele. A ativação destes mecanismos eleva a condutância vascular cutânea, diminui a resistência vascular sistêmica, e, portanto, pode ter papel importante na redução da pressão arterial induzida pelo exercício. Assim, segundo Halliwill (2001) um possível mecanismo para a hipotensão pós-exercício consiste em uma maior liberação dos fatores relaxantes derivados do endotélio, tais como o óxido nítrico na promoção dessa hipotensão.

A PA constitui-se como o produto do débito cardíaco e da resistência vascular periférica, assim, após a realização de um exercício físico, deve ocorrer uma diminuição do débito cardíaco, da resistência vascular periférica ou dos dois.

2.2.1 Resposta da Frequência Cardíaca no Período Pós-Exercício

As variadas respostas cronotrópicas que se pode observar após uma sessão de exercícios de intensidades diferentes, supõem que a intensidade do exercício é um fator importante na modulação do barorreflexo. Como a variação na frequência cardíaca é regulada principalmente pelo controle barorreflexo e controle cardiopulmonar, as diferentes respostas dessa variável após o exercício sugere que a intensidade do exercício possa influenciar na regulação desses reflexos pós-exercício.

Contudo, embora a diminuição da pressão arterial pós-exercício já tenha sido descrita na literatura especializada, a resposta da frequência cardíaca vem apresentando resultados controversos. Um estudo de Chendler Apud Nunes *et al.*, (2008), observou a diminuição da frequência cardíaca após uma sessão de 45 minutos de exercício físico, realizado em cicloergômetro de 30 a 80% do consumo máximo de oxigênio, e essa diminuição pressórica observada, não diferiu entre as intensidades, mas a frequência cardíaca sofreu diminuição, após o exercício a 30% do consumo máximo de oxigênio, e houve um aumento após o exercício mais intenso, entre 50 e 80% do consumo máximo de oxigênio, sendo esse efeito taquicárdico maior, após o exercício mais intenso.

2.2.2 Barorreflexo Arterial e Exercício Físico

As respostas de frequência cardíaca, pressão arterial e resistência vascular periférica pós-exercício não apresentam um padrão pré-definido pelo controle barorreflexo. Desse modo, torna-se importante verificar o efeito do exercício físico no controle barorreflexo cardiopulmonar. Foi observado no estudo de Halliwill (2001), que após sessão de exercício físico intenso, ocorreu uma considerável diminuição na atividade nervosa simpática muscular, com consequente diminuição na resistência vascular periférica. Isto aponta para uma alteração no controle barorreflexo arterial, visto que o fluxo simpático está diminuído para um nível de pressão arterial idêntico. Por consequência, essas modificações na sensibilidade dos barorreceptores arteriais estão diretamente relacionadas com os mecanismos vasculares e neurais (NUNES *et al.*, 2008).

Ocorre de fato um aumento na pressão arterial média e na atividade nervosa simpática quando se inicia um exercício físico, visto ser necessário um rápido ajuste no ponto de operação do barorreflexo arterial. Além disso, foi observado no estudo de Nunes *et al.*,(2008) que o barorreflexo arterial é necessário para que ocorra a redução na pressão arterial média pós-exercício. Nunes *et al.*,(2008) observou ainda que, em uma sessão aguda de exercício físico intenso, com 40 minutos de duração em ratos espontaneamente hipertensos, houve redução na pressão arterial média, contudo, em ratos com desnervação sinoaórtica não houve hipotensão pós-exercício. Este estudo demonstrou que o barorreflexo arterial é determinante no período pós-exercício, para que ocorram as reduções na pressão arterial média e no tônus simpático. Estas reduções derivam de um novo ajuste no ponto de operação dos barorreceptores, ou seja, há um novo ponto inferior de referência, e assim ocorre a diminuição do barorreflexo arterial.

Estas alterações ocasionam uma inibição do sistema simpático e a hipotensão pós-exercício (NUNES *et al.*, 2008).

2.3 Via Óxido Nítrico

O NO é uma molécula relevante e sua composição principal é o nitrato, e esta pode ser encontrada em alguns vegetais e alimentos, como o espinafre, beterraba, melancia, chocolate amargo, sementes e nozes. Assim, o NO tem ação de relaxamento dos vasos sanguíneos e regulação da pressão arterial, resultando em um maior fluxo de sangue, oxigênio e nutrientes por todo o corpo. Além disso, outros efeitos vasculares benéficos são observados, tais como inibir a agregação plaquetária, preservar a disfunção endotelial e melhorar o desempenho no exercício em indivíduos saudáveis (GHIARONE *et al.*, 2014).

McDonagh *et al.*, (2015) corroboram com esse conceito, ao destacar que uma dieta rica em vegetais, particularmente aqueles com alta concentração de nitrato inorgânico, NO₃, é favorável à saúde cardiovascular e está associada à longevidade. Este estudo propôs uma intervenção na qual indivíduos foram submetidos a teste de esforço na esteira, após suplementação alimentar de beterraba, e durante um período de oito semanas. O estudo consistiu em formar dois grupos aleatoriamente distribuídos de modo duplo-cego, cruzado. Um grupo foi submetido ao uso de enxágue bucal à base de clorexidina (0,2%) e outro ao uso de enxaguante sem clorexidina. O principal achado reforça a hipótese de que a suplementação com suco de beterraba (70 mL), juntamente com o enxaguante bucal à base de clorexidina ao longo de um período de seis dias, atenuou significativamente o aumento no plasma salivar NO₂ quando comparado com enxaguatório bucal não contendo clorexidina. No entanto, a PA tendeu a ser maior após o uso do enxaguante bucal à base de clorexidina. Verificou-se também que a PAS e a PAM tiveram um aumento significativo após quatro horas do teste de esforço físico.

2.4 Clorexidina

A clorexidina é bastante utilizada como enxaguante bucal desde 1970, e apresenta uma atividade antibacteriana duradoura e de amplo espectro de ação (LOE *et al.*, 1970). Foi demonstrado que o uso de clorexidina em indivíduos saudáveis pode atenuar a atividade redutora de nitrato das bactérias orais em pelo menos 80%, ocasionando uma redução dos níveis de NO₂ na cavidade oral. Essa queda dos níveis de NO₂ ocasiona um aumento na pressão arterial, sugerindo que a microbiota oral regularia a saúde cardiovascular em indivíduos

saudáveis (BESCOS *et al.*, 2020). Cutler *et al.*, (2019) buscaram investigar se a atividade de redução de nitrato de bactérias orais seria um mecanismo chave para a ocorrência da HPE, cuja conclusão principal apontou para inibição das bactérias orais após o uso do antisséptico bucal à base de clorexidina. Esse fenômeno foi associado a uma menor disponibilidade de nitrato salivar e plasmático após o exercício. Esta é a primeira evidência que demonstra a atividade de redução de nitrato de bactérias orais como mecanismo para induzir a resposta cardiovascular aguda durante o período de recuperação em indivíduos saudáveis após a realização do esforço físico.

Kapil *et al.*, (2013) demonstraram que bochechos com a utilização de antissépticos são eficazes em inibir a atividade de bactérias bucais que reduzem o nitrato a nitrito na cavidade oral. Além disso, um achado de Bondonno *et al.*, (2015) de identificaram aumentos na pressão arterial sistólica, sob condições de repouso absoluto, quando esses bochechos com enxaguante bucal antisséptico foram utilizados por mais alguns dias (BONDONNO, *et al.*, 2015). Esse fator foi associado a uma quantidade menor de nitrito na saliva e no plasma, sugerindo que a síntese de nitrito oral pode ser importante regulador da pressão sanguínea em seres humanos.

Outros estudos, que foram realizados de forma similar (GOVONI *et al.*, 2008; KAPIL *et al.*, 2013; WOESSNER *et al.*, 2016), demonstraram uma redução nas concentrações de nitrito ou de NO quando enxaguantes bucais com clorexidina são utilizados, embora Cortelli *et al.*, (2015) não tenha observado tal relação.

De forma interessante, Kapil *et al.*, (2013), avaliaram o quanto a redução da microbiota oral poderia afetar os níveis sistêmicos de nitrito e a pressão sanguínea em indivíduos saudáveis, submetidos a utilização de clorexidina (0,2%). Os níveis de nitrito foram monitorados e, durante o período de utilização do enxaguante a redução na produção de nitrito pela cavidade bucal foi de 90% e, no plasma sanguíneo, foi de 25%, quando comparados com o período sem uso de clorexidina. A pressão sanguínea teve um aumento entre 2 a 3,5 mmHg durante a semana de utilização. Entretanto, em um estudo similar de Bondonno *et al.*, (2015), não houve um monitoramento da microbiota oral capaz de sustentar que o papel das bactérias bucais é relevante. De toda forma, Bondonno *et al.*, (2015) avaliaram os efeitos do uso de antisséptico bucal sobre os marcadores NO₂, NO₃ e NO na pressão arterial em hipertensos. Verificou-se que o uso de antisséptico por mais de três dias também resultou em um aumento da pressão arterial sistólica, mas não houve aumento da pressão arterial diastólica.

Woessner *et al.*, (2016) se propuseram a analisar os efeitos da combinação de cloreto de cetilpiridíneo e clorexidina na concentração de NO₂ e de NO₃ na saliva e no plasma. Os resultados mostraram que o NO₃ plasmático e salivar foram aumentados ao longo do tempo

para todas as condições. Encontraram resultados semelhantes Cutler *et al.*, (2019), contando com 23 participantes normotensos, em estudo cujo objetivo foi observar se a síntese oral nitrato/nitrito era um mecanismo responsável por promover a HPE após o exercício físico. Verificou-se que houve um significativo aumento da pressão arterial diastólica ente 60 e 120 minutos após o exercício físico, para o grupo que utilizou o bochecho com o enxaguante bucal à base de clorexidina em relação ao grupo placebo. Observou-se uma redução acentuada na pressão arterial sistólica no grupo placebo 60 minutos após o exercício físico. Uma maior concentração de nitrito no plasma foi encontrada no grupo que fez uso do placebo, em relação ao grupo que utilizou o enxaguatório bucal antibacteriano. A principal conclusão desse estudo foi que os níveis de oxigenação tecidual foram significativamente menores no grupo que fez o bochecho com o enxaguante bucal à base de clorexidina. Este é um indício que mostra que a atividade de redução de nitrato das bactérias orais pode ser um mecanismo chave para induzir a resposta cardiovascular aguda durante uma série de exercício físico em indivíduos saudáveis.

Weitzberg *et al.*, (2016) investigaram se a diminuição da microflora oral afeta os níveis de nitrito sistêmico, causando, portanto, alteração na pressão arterial em indivíduos saudáveis, não fumantes e que não relataram uso prévio de enxaguante bucal. Outra pesquisa, sugere que o nitrito também pode servir como um precursor para os níveis sistêmicos de óxido nítrico, e que a administração exógena de nitrato reduz a pressão arterial em humanos (KAPIL *et al.*, 2013).

3. OBJETIVOS

Geral

- Verificar o efeito na HPE de um único bochecho com enxaguante bucal à base de clorexidina após uma sessão de exercício físico incremental até a exaustão.

Específicos

- Verificar o comportamento da pressão arterial em diferentes condições de enxaguantes bucais (clorexidina e placebo)
- Comparar o comportamento da PA entre homens e mulheres;
- Verificar se a clorexidina interfere na HPE após exercício intenso.

4. MÉTODOS

4.1 TIPO DE PESQUISA

Trata-se de uma pesquisa no campo quantitativo que buscou avaliar a resposta de diferentes condições por meio de dados e informações numéricas que responderam e auxiliaram no entendimento de um fenômeno específico, do tipo quase-experimental, com seleção da amostra por conveniência e específica de usuários da UFMS comunidade externa. Assim, não houve garantia de uma distribuição aleatória nos participantes incluídos no estudo. Além disso, o estudo foi randomizado e cruzado enquanto proposta de delineamento, uma vez que tivemos condições de placebo e experimental. A randomização ocorreu por sorteio simples por um pesquisador do projeto a fim de garantir a realização da observação (placebo x enxaguante). O cruzamento se deu pela participação dos mesmos indivíduos nas diferentes condições de experimento. Ou seja, os que fizeram a condição placebo em um dia, realizaram a condição experimental em outra visita, garantindo o efeito pareado dos desfechos e observações quantitativas do ponto de vista estatístico.

4.2 AMOSTRA

Foram convidados adultos fisicamente ativos, homens e mulheres entre 18 e 45 anos. Como critério de inclusão, os participantes não fizeram o uso de enxaguante bucal ou raspador de língua e não utilizaram antibióticos nos últimos três meses. Os critérios usados para exclusão no estudo foram: 1) índice de massa corporal (IMC) acima de 30kg/m^2 ; 2) fumantes; 3) uso de medicação que interfira diretamente na pressão arterial (ex. anti-hipertensivos); 4) presença de doenças crônicas como hipertensão, diabetes do tipo 2, asma, e demais doenças cardiovasculares; 5) Presença de cárie ou doença periodontal confirmada nos últimos três meses e 6) quaisquer condições que impeçam o indivíduo de realizar os testes sugeridos. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos (n. 4.823.305). Ao final, foram incluídos 15 homens ($29,4 \pm 4,3$ anos, $85,5 \pm 8,6$ kgs, $1,83 \pm 0,06$ m, $17,9 \pm 2,5\%$ gordura corporal) e 15 mulheres ($32,3 \pm 5,5$ anos, $64,2 \pm 4,3$ kgs, $1,68 \pm 0,06$ m, $21,7 \pm 1,6\%$ gordura corporal).

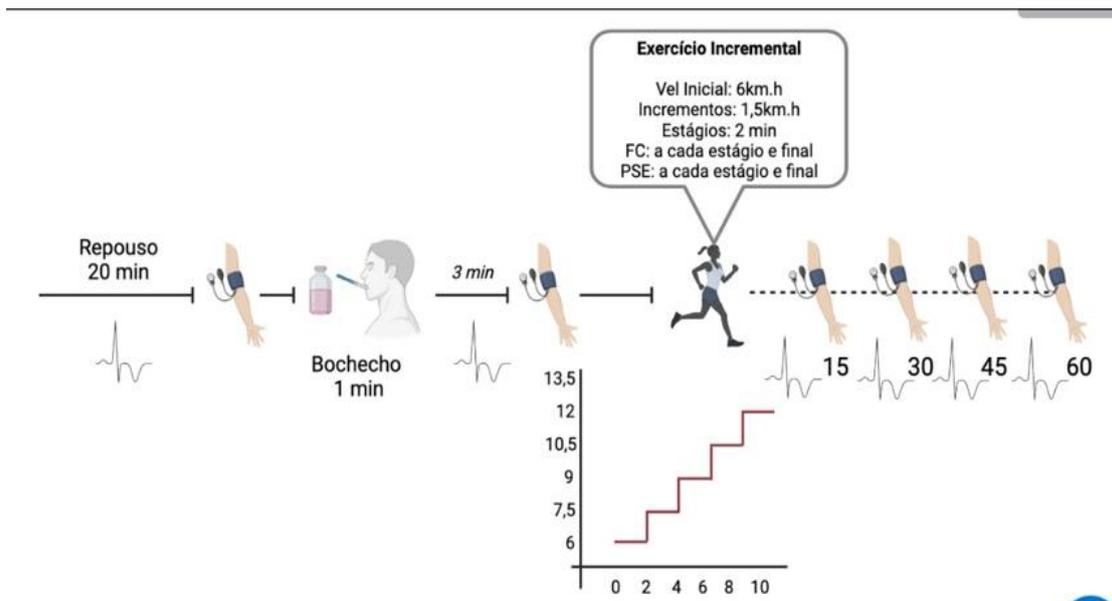
4.3 PROCEDIMENTOS

Inicialmente todos os sujeitos foram instruídos acerca de sua participação, bem como informados dos benefícios (ex., avaliação física completa, medida de pressão arterial, orientações de saúde) e dos riscos (ex., dor muscular tardia após o exercício, ânsia de vômito pelo uso do enxaguante), os quais poderiam não ocorrer, mas, caso ocorressem, seriam decorrentes de respostas fisiológicas esperadas e passageiras. Todos os participantes foram instruídos e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido em duas vias. Os participantes foram cuidadosamente informados a respeito de todos os procedimentos do estudo, bem como dos riscos e benefícios de sua participação. Cientes disso, assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) para fins protocolares de idoneidade da pesquisa e aprovação pelo Comitê de Ética para pesquisa em seres humanos (CEP). O telefone para contato da pesquisadora responsável e do CEP foram fixados e entregues a todos participantes. Após a inclusão, os participantes foram avaliados para caracterização da amostra e nível de condicionamento físico e avaliação da composição corporal.

4.4 DESENHO EXPERIMENTAL

Realizou-se um delineamento cruzado usando um enxaguante bucal contendo 0,2% de clorexidina ou placebo. O enxaguante bucal ativo usado no estudo contém 2g de clorexidina, 0,55g de mentol, 70mL de etanol a 95% e 930 mL de água destilada por 1000 mL de volume total. O enxaguante bucal com placebo foi o mesmo, mas sem a adição de clorexidina. Tal composto é comum e foi amplamente utilizado em estudos anteriores (KAPIL *et al.* 2013; BESCOS *et al.* 2020). Além disso, não foram observados efeitos adversos com o uso do enxaguante bucal, sendo de ampla utilização como meio de assepsia oral.

Por se tratar de um estudo agudo, foram realizadas duas visitas ao laboratório com intervalo mínimo de 48h e máximo de 72h. A primeira visita teve como objetivo realizar avaliação física, o bochecho de enxaguante bucal (1 min), as medidas de pressão arterial e a frequência cardíaca e o teste de acordo com a randomização foi condição de esforço (exercício/controle). Na segunda visita, houve o bochecho de enxaguante bucal (1 min), realizaram-se as medidas de pressão arterial e a frequência cardíaca e o teste de acordo com a randomização foi condição de esforço (exercício/controle). Durante o período de 1 hora houve um monitoramento da de pressão arterial e a frequência cardíaca. A figura 1 demonstra o desenho experimental do estudo.

Figura 1. Desenho experimental

Legendas: Frequência Cardíaca (FC). Pressão Arterial (PA). Percepção Subjetiva de Esforço (PSE).

4.5 PROCEDIMENTO DE COLETA DE DADOS

4.5.1 Mensurações da Pressão Arterial (PA) e Frequência Cardíaca (FC)

Os voluntários permaneceram sentados em repouso por 20 minutos, em um ambiente tranquilo com temperatura agradável, o braço esquerdo ficou apoiado na altura do coração com a palma da mão voltada para cima e o cotovelo levemente fletido. Foi orientado aos voluntários não cruzar as pernas e não conversar durante a verificação da PA. A pressão arterial foi mensurada com o equipamento da *Omron*® Hem-7320 validado pelo European Society of Hypertension (ESH), e a frequência cardíaca foi mensurada com frequencímetro da marca Puma Modelo PU911361001. O controle de mensurações de ambas variáveis obedeceu a seguinte sequência: pré-exercício, pós-exercício e após 15, 30, 45 e 60 minutos.

4.5.2 Protocolo de Exercício

Teste Incremental em Esteira

Foi ajustado ao tórax dos participantes, ao nível do terço distal do externo, um receptor de frequência cardíaca (PUMA PU911361001), equipamento previamente validado para captação de frequência cardíaca batimento-a-batimento (GAMELIN *et al.* 2008; VANDERLEI

et al. 2008), enquanto um relógio de captação foi afixado ao pulso de forma simultânea. Após a colocação da cinta e do relógio, o teste foi iniciado, a partir de um repouso de vinte minutos, no qual os indivíduos permaneceram sentados, com o intuito de os participantes estarem em uma condição de repouso, sem interferências externas. Em seguida, realizou-se a primeira medição da pressão arterial. O grupo foi submetido a um bochecho composto de clorexidina ou placebo com duração de um minuto. Após o bochecho, fez-se um intervalo de três minutos, sendo medida novamente a PA, e dado início ao teste incremental. Os participantes foram conduzidos à esteira (LX160 GII Movement), com protocolo de velocidade inicial de 6km.h⁻¹ com estágios de dois minutos, com incrementos de 1,5 km.h⁻¹ até a exaustão voluntária dos participantes. Ao final de cada estágio, a frequência cardíaca e a percepção subjetiva de esforço eram anotadas. Após o teste incremental, em intervalos de 15, 30, 45 e 60 minutos, houve a medida da pressão arterial e da frequência cardíaca.

4.5.3 Dados Antropométricos

Na avaliação antropométrica, foram realizadas mensurações de massa corporal, estatura, perímetros corporais (circunferência da cintura e quadril) e dobras cutâneas (tríceps, subescapular, panturrilha e suprailíaca) (STEWART *et al.*, 2011).

Para a determinação da massa corporal, foi utilizada uma balança digital, calibrada e aferida, com resolução de 0,01g e escala de 0 a 150 kg (Welmy®, W200A). Na medição da estatura será utilizado o estadiômetro portátil (Sanny®).

5. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram expressos em média e desvio-padrão. A priori, o nível de significância foi estabelecido em 5% com beta em 10%. ANOVA *two-way* para medidas repetidas, com teste, a *posteriori* de Bonferroni foram utilizados para verificar os efeitos do exercício e enxaguante sobre a pressão arterial. Os dados foram tratados e analisados utilizando o pacote estatístico *Graphpad Prism*.

6. ANÁLISE DE RISCOS E BENEFÍCIOS

Em compreensão e respeito aos princípios éticos da pesquisa realizada com seres humanos, este estudo procurou minimizar qualquer tipo de desconforto e/ou riscos

desnecessários dentro de seu delineamento experimental. A razão risco-benefício do estudo é favorável pelos seguintes motivos: os participantes não passaram por nenhum procedimento invasivo; foram monitorados por profissionais especializados; estavam suscetíveis aos efeitos agudos e benéficos validados pela literatura científica; receberam a avaliação física completa e medida de pressão arterial além de orientações de saúde. Os participantes tiveram sigilo da sua identidade garantido e protegido por lei. Os resultados da pesquisa poderão ser utilizados apenas para finalidades acadêmicas e de auxílio ao sistema de saúde.

Assim, tratou-se de pesquisa transversal, com testes únicos e apenas duas visitas, as quais elucidaram o uso de enxaguante bucal livremente comercializado e o processo da hipotensão pós-exercício proveniente dos efeitos do exercício físico para este grupo, sem exposição dos participantes a situações invasivas. Contudo, como toda e qualquer pesquisa, alguns riscos podem ocorrer, como dores articulares e/ou musculares decorrentes do exercício intenso; incômodo ou ânsia de vômito pelo uso do enxaguante. Os efeitos dos exercícios foram os esperados, pois tratou-se de dor muscular tardia, não de processo patológico. Se ocorreu, essa dor muscular cessou em torno de 24h. Ressaltamos que nenhum evento, exceto os mencionados como risco neste projeto, ocorreu na presente pesquisa.

7. RESULTADOS

O estudo contou com trinta e um participantes saudáveis e normotensos. Durante o início dos testes, um participante do sexo masculino realizou apenas o primeiro teste incremental e, com a não continuidade, foi excluído do estudo. Todos os trinta participantes foram informados de cada etapa e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

Após a caracterização da amostra, o protocolo experimental foi testado e os resultados sobre os desfechos principais (pressão arterial) seguem nas figuras 2,3.

7.1 Pressão Arterial

Os resultados da pressão arterial sistólica (PAS), e pressão arterial diastólica (PAD) são representados **na Figura 2**. A HPE foi observada pela redução de ~4mmHg para PAS, a qual foi o ponto de significância estatística para o modelo. Assim, verificou-se que homens apresentaram HPE independente da condição experimental. Entretanto, para mulheres, a condição experimental (clorexidina) atenuou a HPE. Não foi observada HPE para a PAD.

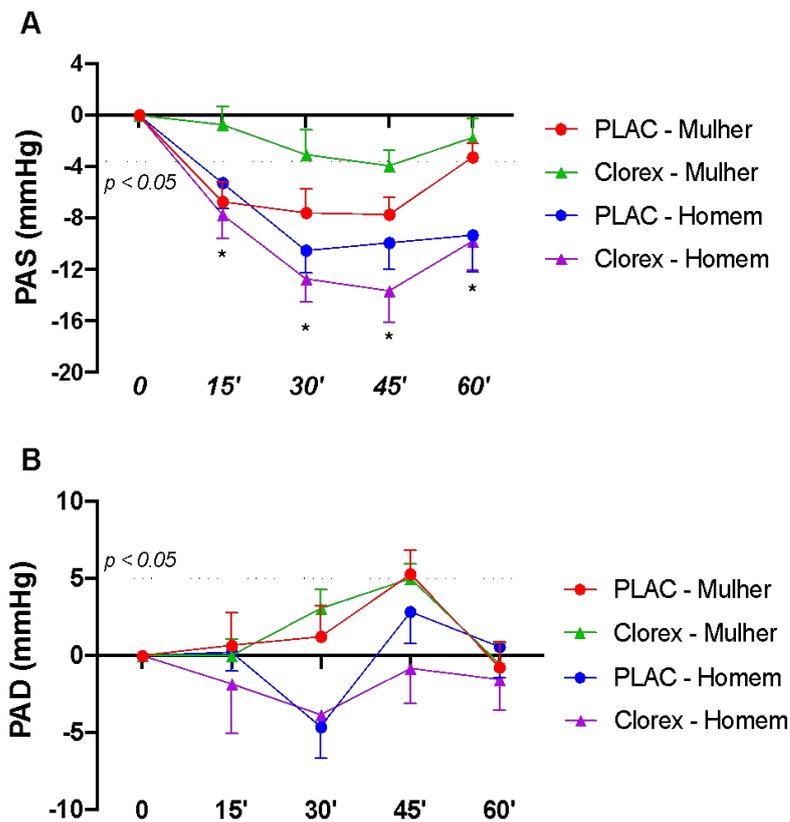


Figura 2: Alterações na pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica a (PAD) durante 60 minutos pós-exercício. A linha pontilhada indica diferença significativa ($p < 0,05$) em relação ao momento pré-exercício, ou tempo 0. * indica diferença significativa em comparação com a condição Clorex-Mulher.

7.1.2 Frequência Cardíaca e Percepção Subjetiva de Esforço

Os resultados da frequência cardíaca (FC) e percepção subjetiva de esforço (PSE) estão representados **na Figura 3**. Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos e condições durante o exercício intenso.

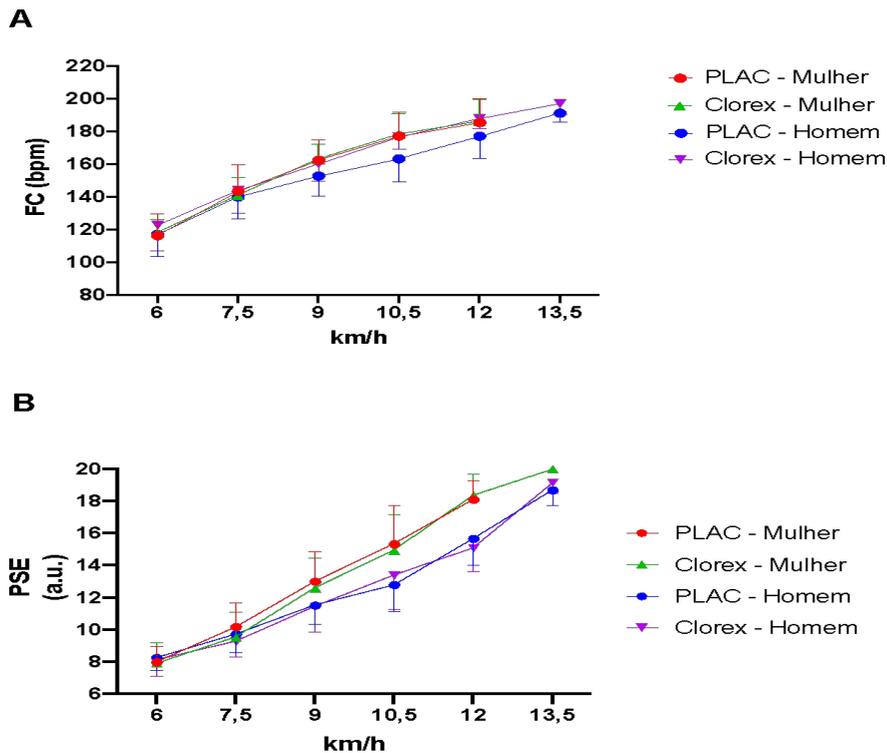


Figura 3: Alterações na frequência cardíaca (FC), percepção subjetiva de esforço (PSE), durante 60 minutos pós-exercício em comparação com os valores pré-exercício.

8. DISCUSSÃO

A cavidade oral apresenta importante papel na redução de nitrato, principalmente obtido pela dieta, em nitrito. O nitrito por sua vez é convertido em óxido nítrico (NO) e está associado com a regulação da pressão arterial em diferentes populações (WEBB *et al.*, 2018). Desta forma, a utilização de enxaguantes bucais à base de clorexidina pode desordenar a microflora oral, impactando na relação nitrato-nitrito salivar, promovendo o aumento da pressão arterial (KAPIL *et al.*, 2012). Nesta perspectiva, o objetivo desta pesquisa foi verificar o efeito de um único bochecho com enxaguante a base de clorexidina na HPE de jovens saudáveis submetidos ao exercício incremental até a exaustão. O principal achado demonstrou que para os participantes do sexo feminino, um único bochecho do enxaguante bucal com clorexidina inibiu a resposta hipotensora na PAS (Figura 2A), demonstrando ser um agente que pode atenuar os benefícios de uma sessão de exercício físico intenso. O estudo verificou ainda que os homens apresentaram HPE independente da condição experimental.

Evidências mostram que a preservação do endotélio saudável está relacionada à saúde cardiovascular, dessa forma, qualquer disfunção endotelial desencadeia uma série de

mecanismos-chave envolvidos na patogênese de muitas doenças cardiovasculares, tais como hipertensão arterial, danos de isquemia-reperfusão miocárdica e infarto agudo do miocárdio (OLIVEIRA *et al.*, 2016). Um importante agente mediador da regulação do tônus vascular é a via nitrato-nitrito-NO. Existem mecanismos potenciais que auxiliam a resposta pressórica relacionadas a esse eixo nitrito-nitrato-NO. A princípio, um mecanismo que impede a redução da pressão arterial é a presença de estresse oxidativo, que por consequência reduz a biodisponibilidade de NO. Assim, a presença de nitrato na dieta bem como a ativação de nitrito pela xantina oxidoreductase, refletem o aumento da biodisponibilidade de NO (OLIVEIRA *et al.*, 2019). A absorção de nitrato inorgânico a partir de dietas ricas em alimentos como beterraba, espinafre e rúcula alcança em torno de 25% de concentração na saliva. Contudo, o mecanismo exato para esse efeito de concentração ainda é desconhecido. A principal consequência é o fornecimento de substrato para as redutases de nitrato expressas por bactéria que colonizam a superfície dorsal da língua resultando na redução de nitrato a nitrito (TANNENBAUM *et al.*, 1967; LUDENBERG *et al.*, 2004).

Enxaguantes bucais a base de clorexidina são amplamente comercializados e, estão acessíveis para a maioria dos consumidores. Estima-se que até um terço da população adulta do Reino Unido e dos EUA fazem uso regular de antissépticos bucais a base de clorexidina (CHADWICK, *et al.*, 2011). McDonagh *et al.*, (2015) identificaram que o bochecho com enxaguante contendo clorexidina resultou no aumento da PAS (6 ± 10 mmHg) durante exercício de baixa intensidade com duração de 4-6 minutos (medido pela variação de FC) de caminhada em esteira quando comparado ao grupo controle, mesmo com a suplementação de nitrato (suco de beterraba). Similarmente, Kapil *et al.*, (2013) e Bondonno *et al.*, (2015), verificaram em seus estudos com homens e mulheres, que o uso de enxaguante bucal contendo clorexidina, conseguiu reduzir a concentração de nitrato e com isso resultou em uma diminuição do nitrito salivar e circulante além de provocar um aumento na pressão arterial, indicando um desbalanço da via nitrato-nitrito-NO.

Kapil *et al.*, (2018) descobriram que mulheres apresentam uma concentração de nitrito salivar em repouso maior que homens, o que pode exercer influência na pressão arterial em diferentes sexos, ou seja, a resposta é afetada por este fator biológico. Assim, a PA em repouso também demonstrou ser diferente, sendo menor em mulheres. Nossos resultados são semelhantes aos de Kapil *et al.*, (2018), embora as medidas de nitrito não tenham sido realizadas, encontramos diferenças na PA de repouso entre homens e mulheres. Após o exercício intenso, os homens apresentaram HPE em ambas as condições (experimental e placebo), confirmando a hipótese inicial. No entanto, o mesmo comportamento não foi observado no sexo feminino,

pois o uso de clorexidina atenuou a resposta da pressão arterial, prevenindo a ocorrência de HPE.

Os participantes do sexo masculino do presente estudo apresentaram valores de PA de repouso mais elevados quando comparado ao grupo do sexo feminino, o que, segundo Queiroz *et al.*, (2015) pode impactar nas respostas do HPE. Portanto, duas possibilidades podem explicar os achados do presente estudo, embora se complementem. A primeira é a maior produção e concentração de nitrito salivar entre as mulheres, o que pode indicar a diferença da pressão arterial em repouso em relação aos homens. Complementarmente, o segundo mecanismo é o fato de a HPE ser mais responsiva à medida que a pressão arterial de repouso é maior.

A HPE caracteriza-se pela diminuição na PA após uma sessão de exercícios físicos, comparada aos valores pré-exercício (repouso), está diretamente relacionada ao modo de realização desses exercícios, pois devem ser levados em consideração a duração, a intensidade e o tipo de exercício (MOTA, 2006; SIMÕES *et al.*, 2010; DUTRA *et al.*, 2013).

Considerando a intensidade do exercício, Perrier-Melo *et al.*, (2020) apresentaram um estudo que comparou diretamente a magnitude da HPE após uma sessão de exercício constante (EC) e exercício intervalado intenso (EI) em indivíduos adultos. Neste caso, o EI apresentou redução da PA respectivamente, maior que o EC no decorrer de 45 a 60 minutos após uma sessão de exercício. De modo geral, o presente estudo observou que a comparação direta dos efeitos dessas intervenções confirmou a superioridade do EI em relação ao EC no que se refere à magnitude da HPE sistólica e diastólica entre 45 e 60 minutos. Portanto essa análise corrobora um estudo anterior de Carpio-Rivera (2016) que também observou queda da PA sistólica e diastólica ao se introduzir exercícios intervalados e contínuos. Porém, é importante salientar, que o estudo de Perrier-Melo *et al.*, (2020) não analisou somente a natureza intervalada em relação à contínua, mas também intervenções que envolveram especificamente EI versus EC, o que não foi apresentado no estudo anterior (CARPIO-RIVERA *et al.*, 2016).

Conforme o estudo de Dutra *et al.*,(2013), a diminuição pressórica pós-exercício ocorre também através de sessões de exercício aeróbico de intensidade leve e moderada, porém com menor magnitude e duração. Outro estudo de Santana *et al.*,(2011) corrobora essa ideia e acrescenta que o exercício aeróbico de alta intensidade, pode diminuir a pressão arterial dos hipertensos leves, podendo vir a ser controlada através de exercícios intensos, inclusive em alguns casos, ser dispensado o uso de medicamentos, conforme orientação médica cardiológica. Outros estudos realizados confirmam os benefícios do exercício intenso no controle da PA tanto em indivíduos normotensos quanto em hipertensos (SIMÕES *et al.*, 2010; FERREIRA *et al.*, 2011).

As diferenças de HPE entre homens e mulheres são identificadas por mecanismos diferentes. Mais especificadamente, para homens a HPE pode ser induzida por uma redução do débito cardíaco (HUXLEY *et al.*, 2007). Enquanto que para mulheres, a diminuição da resistência vascular periférica parece ser determinante (PARKER *et al.*, 2007). Com base nessas informações pode-se inferir que as potenciais diferenças biológicas entre homens e mulheres geram resultados diferentes que subsidiam esta discussão. Visto que a resistência vascular periférica está relacionada com o tônus vascular, e que por sua vez é afetado pela disponibilidade de NO, a utilização do enxaguante bucal à base de clorexidina para as mulheres deste estudo induziu efeitos significativos a partir da atenuação da HPE.

9. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Percebemos que novas abordagens científicas são necessárias para ajudar a esclarecer ainda mais a relação entre a clorexidina, e a hipotensão pós exercício, e aprimorar nosso conhecimento sobre o metabolismo de nitrato/nitrito e o exercício. Atenta-se para o fato de que os enxaguantes bucais a base de clorexidina são comercializados livremente, e, portanto, estão acessíveis para a maioria dos consumidores. O presente estudo demonstrou que na amostra do sexo feminino, o uso do enxaguante bucal inibiu a hipotensão pós-exercício, sendo, portanto, um mecanismo que acaba por invalidar os benefícios de uma sessão de exercício físico, independentemente de se tratar de mulheres hipertensas ou normotensas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ACERBI, K.K.C.S.; GONÇALVES, A.; SOBREIRA, V.; JUNIOR, R.F. Hipotensão pós-exercício: considerações sobre intensidade, duração e método do exercício aeróbico. **Brasília Med**, v. 49, n.1, p. 49-54, 2012.

AGRICOLA, N. P. A.; GUILLO, L. A.; SILVA, R. A. O. Óxido nítrico e exercício físico: potencialidades para a pesquisa em saúde – Artigo de Revisão. **Ciência em Movimento, Biociências e Saúde**, v. 19, n. 39, 2017.

ASHWORTH, A.; CUTLER, C.; FARNHAM, G.; LIDDLE, L.; BURLEIGH, M.; RODILES, A.; SILLITTI, C.; KIERNAN, M.; MOORE, M.; HICKSON, M.; EASTON, C.; BESCOS, R. Dietary intake of inorganic nitrate in vegetarians and omnivores and its impact on blood pressure, resting metabolic rate and the oral microbiome. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 138, p.63-72, 2019.

BESCOS, R.; ASHWORTH, A.; CUTLER, C.; BROOKES, Z. L.; BELFIELD, L.; RODILES, A.; CASAS-AGUSTENCH, P.; FARNHAM, G.; LIDDLE, L.; BURLEIGH, M.; WHITE, D.; EASTON, C.; HICKSON, M. Effects of Chlorhexidine mouthwash on the oral microbiome. **Scientific Reports**, v.10, n.1, p.5254, 2020.

BRUM, P. C.; FORJAZ, C. L. M.; TINUCCI, T.; NEGRÃO, C. E. Adaptações agudas e crônicas do exercício físico no sistema cardiovascular. **Revista Paulista Educação Física**, v.18, p. 21-31, 2004.

BLANCHARD, B. E.; TSONGALIS, G. J.; GUIDRY, M. A.; LABELLE, L. A.; POULIN, M.; TAYLOR, A. L.; MARESH, C. M.; DEVANEY, J.; THOMPSON, P.D.; PESCATELLO, L. S. RAAS polymorphisms alter the acute blood pressure response to aerobic exercise among men with hypertension. **Eur J Appl Physiol**, v. 97, n. 1, p. 26-33, 2006.

BONDONNO, C. P.; LIU, A. H.; CROFT, K. D.; CONSIDINE, M. J.; PUDDEY, I. B.; WOODMAN, R. J.; HODGSON, J. M. Antibacterial mouthwash blunts oral nitrate reduction and increases blood pressure in treated hypertensive men and women. **American Journal of Hypertension**, v. 28, n. 5, p.572–575, 2015.

BRITO, L. C.; AZEVÊDO, L.; PEÇANHA, T.; FECCHIO, R. Y.; REZENDE, R. A.; DA SILVA, G.V.; PIO-ABREU, A.; MION, D.; HALLIWILL, J. R.; FORJAZ, C. L. M. Effects of ACE and ARB on post-exercise hypotension induced by exercises conducted at different times of day in hypertensive men. **Clinical and Experimental Hypertension**, v. 42, n. 8, p. 722–727, 2020.

CARPIO-RIVERA, E.; MONCADA-JIMÉNEZ, J.; SALAZAR-ROJAS, W.; SOLERA-HERRERA, A. Acute effects of exercise on blood pressure: a meta-analytic investigation. **Arquivos Brasileiros De Cardiologia**, v. 106, n. 5, p. 422-33, 2016.

CASONATTO, J.; POLITO, M. D. Hipotensão Pós-Exercício Aeróbio: Uma Revisão Sistemática. **Revista Brasileira De Medicina Do Esporte**, v. 15, n. 2, p.151-157, 2009.

CHADWICK, B.; WHITE, D.; LADER, D.; PITTS, N. Preventative behavior and risks to oral health a report from the Adult Dental Health Survey 2009. **Adult Dental Health Survey**, p. 1–44, 2011.

CHANDLER, M. P.; DICARLO, S. E. Sinoaortic denervation prevents postexercise reductions in arterial pressure and cardiac sympathetic tonus. **The American Journal Of Physiology**, v. 273, n. 6, p.2738–2745, Dec.1997.

CHARLES, C. A.; CORTELLI, J. R.; AQUINO, D.; REVANKAR, R.; WU, M. M. Gingival health benefits of essential oil, 0.075% cetylpyridinium chloride and control mouthrinses: A 4-week randomized clinical study. **American journal of Dentistry**, v. 28, n. 4, p.97–202, 2015.

CORNELISSEN, V.A.; FAGARD, R.H. Effects of endurance training on blood pressure, blood pressure-regulating mechanisms, and cardiovascular risk factors. **Hypertension**, v. 46, n. 4, p. 667-75, 2005.

CUTLER, C., KIERNAN, M.; WILLIS J.R; GALLARDO-ALFARO, L.; CASAS-AGUSTENCH, P.; WHITE, D.; HICKSON, M.; GABALDON, T.; BESCOS, R. Post-exercise Hypotension and Skeletal Muscle Oxygenation Is Regulated by Nitrate-reducing Activity of Oral Bacteria. **Free Radical Biology & Medicine**, v.143, p. 252-259, 2019.

DESVARIEUX, M.; DEMMER, R. T.; RUNDEK, T.; BODEN-ALBALA, B.; JACOBS, D. R.; SACCO, R. L.; PAPAPANOU, P. N. Periodontal microbiota and carotid intimamedia thickness: the Oral Infections and Vascular Disease Epidemiology Study (INVEST). **Circulation**, v. 111, p. 576–582, 2005.

DIMKPA, U.; UGWU, A.; OSHI, D. Assessment of Sex Differences in Systolic Blood Pressure Responses to Exercise in Healthy, Non-athletic Young Adults. **Journal of Exercise Physiology Online**, v.11, n.2, p. 18-25, 2008.

DUTRA, M. T.; LIMA, R. M.; MOTA, M. R.; OLIVEIRA, P. F. A.; VELOSO, J. H. C. L. Hypotension after resistance exercise: a literature review. **Rev. Educ. Fís**, v. 24, n. 1, p. 145-57, 2013.

FERREIRA, A. P. FERREIRA, C.B.; CAMPOS, B. R. M.; SAMY, G. C. P.; MORAIS, P. P. Effect of different intensities of aerobic exercise on blood pressure response 24 hours in normotensive women. **J Health Sei Inst**, v. 29, n. 1, p. 62-66, 2011.

GAMELIN, F.X.; BERTHOIN, S.; BOSQUET, L. Validity of the polar S810 heart rate monitor to measure R-R intervals at rest. **Med Sci Sports Exerc**, v. 38, p. 887-893, 2006.

GHIARONE, T. E.; SILVA, T. A.; BERTUZZI, R.; SILVA-LIMA, A. E. Suplementação de nitrato e sua relação com a formação de óxido nítrico e exercício físico. Artigo de revisão. **Rev. Acta Brasileira do Movimento Humano**, v.4, n. 4, p.103 -135 – jul/set., 2014.

GOVONI, M.; JANSSON, E. A.; WEITZBERG, E.; LUNDBERG, J. O. The increase in plasma nitrite after a dietary nitrate load is markedly attenuated by an antibacterial mouthwash. **Nitric Oxide**, v.19, p. 333-337, 2008.

GUIDRY, M. A.; BLANCHARD, B. E.; THOMPSON, P. D.; MARESH, C. M.; SEIP, R. L.; TAYLOR, A. L.; PESCATELLO, L. S. The influence of short and long duration on the blood pressure response to an acute bout of dynamic exercise. **American Heart Journal**, v.151, n. 6, p. 1322.e5-12, 2006.

HALLIWILL J. R. Mechanisms and clinical implications of post-exercise hypotension in humans. **Exerc Sport Sci Rev**, v.29, n. 2, p.65-70, 2001.

JONES, H.; GEORGE, K.; EDWARDS, B.; ATKINSON, G. Is the magnitude of acute post-exercise hypotension mediated by exercise intensity or total work done?. **Eur J Appl Physiol**, v. 102, n.1, p. 33–40, 2007.

KAPIL, V.; HAYDAR S. M. A; PEARL, V.; LUNDBERG, J. O.; WEITZBERG E.; AHLUWALIA A. Physiological role for nitrate-reducing oral bacteria in blood pressure control. **Free Radic Biol Med**, v.55, p. 93-100, 2013.

KROLL, J. L.; WERCHAN, C. A.; ROSENFELD, D.; RITZ, T. Acute ingestion of beetroot juice increases exhaled nitric oxide in healthy individuals. **PLoS ONE**, v. 13, n.1, p.e0191030, 2018.

LABRECQUE, L.; DRAPEAU, A.; RAHIMALY, K.; IMHOFF, S.; BILLAUT, F.; BRASSARD P. Comparable blood velocity changes in middle and posterior cerebral arteries during and following acute high-intensity exercise in young fit women. **Physiological Reports**, v.8, n.9, p. e14430, 2020.

LOBO, S. L.; MEDINA F. L.; FORJAZ, C. L. M. Efeito hipotensor do exercício físico. **Revista Brasileira de Hipertensão**, v. 13, n. 2, p.101-107, 2010.

LOE, H.; SCHIOTT, C. R. The effect of mouthrinses and topical application of chlorhexidine on the development of dental plaque and gingivitis in man. **J Periodontal Res**, v. 5, n. 2, p.79-83, 1970.

LUNDBERG, J. O.; WEITZBERG, E.; COLE, J, A.; Benjamin, N. Nitrate, Bacteria and Human Health. **Nature Reviews Microbiology**, v. 2, n. 7, p. 593-602, 2004.

LUNDBERG, J. O.; WEITZBERG, E.; GLADWIN, M. T. The nitrate-nitrite-nitric oxide pathway in physiology and therapeutics. **Nature Reviews. Drug Discovery**, v.7, n.2, p.156–167, 2008.

MCDONAGH, S. T.; WYLIE, L. J.; WINYARD, P. G.; VANHATALO, A.; JONES, A. M. The Effects of Chronic Nitrate Supplementation and the Use of Strong and Weak Antibacterial Agents on Plasma Nitrite Concentration and Exercise Blood Pressure. **Int J Sports Med**, v. 36, n.14, p. 1177-1185, 2015.

MESSERE, A.; TSCHAKOVSKY, M.; SEDDONE, S.; LULLI, G.; FRANCO, W.; MAFFIODO, D.; FERRARESI, C.; ROATTA, S. Hyperoxygenation attenuates the rapid vasodilator response to muscle contraction and compression. **Frontier in Physiology**, v.9, p. 1078, 2018.

MILANOVIĆ, Z.; SPORIŠ, G.; WESTON, M. Effectiveness of High-Intensity Interval Training (HIT) and Continuous Endurance Training for VO_{2max} Improvements: A Systematic Review and Meta-Analysis of Controlled Trials. **Sports Med**, v.45, n.10, p. 1469–1481, 2015.

MIYAI, N.; ARITA, M.; MIYASHITA, K.; MORIOKA, I.; SHIRAIISHI, T.; NISHIO I. Blood pressure response to heart rate during exercise test and risk of future hypertension. **Hypertension**, v. 39, n. 3, p. 761–766, 2002.

MOTA, R.M. **Efeitos hipotensores de exercícios aeróbios e resistidos realizados por funcionários da Presidência da República**. Dissertação de Mestrado, UCB: Brasília-DF, 2006.

NUNES, N.; NAVARRO, F.; BACURA, R. F. P.; PONTES JR., F. L.; ALVIM, R. DE O. Hipotensão pós-exercício: mecanismos e influências do exercício físico. **R. bras. Ci e Mov**, v.16, n.1, p. 99-105, 2008.

OLIVEIRA-PAULA, G. H.; PINHEIRO, L. C.; TANUS-SANTOS, J. E. Mechanisms impairing blood pressure responses to nitrite and nitrate. **Nitric Oxide**, v. 85, p. 35-43, 2019.

PAGIDIPATI, NJ.; GAZIANO, T.A.; Estimating deaths from cardiovascular disease: a review of global methodologies of mortality measurement. **Circulation**, v. 127, n.6, p. 749–756, 2013.

PERRIER-MELO, R. J.; COSTA, E. C.; FARH, B. Q.; COSTA, M. C. Efeito Agudo do Exercício Intervalado versus Contínuo sobre a Pressão Arterial: Revisão Sistemática e Metanálise. **Arq Bras Cardiol**, v. 115, n.1, p. 5-14, 2020.

PESCATELLO, L. S.; FRANKLIN, B. A.; FAGARD, R.; FARQUHAR W. B.; KELLEY G. A.; RAY, C. A.; American College of Sports Medicine. American College of Sports Medicine position stand. Exercise and hypertension. **Med Sci Sports Exerc**, v. 36, n. 3, p. 533-553, 2004.

ROSENBAEK, J. B.; PEDERSEN, E. B.; BECH, J. N. The effect of sodium nitrite infusion on renal function, brachial and central blood pressure during enzyme inhibition by allopurinol, enalapril or acetazolamide in healthy subjects: a randomized, double-blinded, placebo-controlled, crossover study. **BMC Nephrology**, v. 19, n.1, p. 1-12, 2018.

SANTANA, H. A. P.; MOREIRA, S. R.; NETO, W. B.; SILVA, C. B.; SALES, M. M.; OLIVEIRA, V. N.; ASANO, R. Y.; ESPINDOLA, F. S.; NOBREGA, O. T.; CAMPBELL, C. S. G.; SIMOES, H. G. The higher exercise intensity and the presence of, allele of ace gene elicit a higher post- exercise blood pressure reduction and nitric oxide release in elderly women: an experimental study. **BMC Cardiovasc Disord**, v.11 n. 1, p. 71, 2011.

SESSA, W. C.; PRITCHARD, K.; SEYEDI, N.; WANG, J.; HINTZE, T. H. Chronic exercise in dog increase coronary vascular nitric oxide production and endothelial cell nitric oxide synthase gene expression. **Circ Res**, v. 74, n. 2, p. 349-53, 1994.

SHEN, W.; LUNDBORG, M.; WANG, J.; STEWART, J. M; XU, X.; OCHOA, M.; HINTZE, T. H. (1994). Role of EDRF in the regulation of regional blood flow and vascular resistance at rest and during exercise in conscious dogs. **J Appl Physiol**, v. 77, p. 165-72, 1994.

SHIVA, S.; FRIZZELL, S.; GLADWIN, M. T. Chapter 19 - Nitrite and heme globins: reaction mechanisms and physiological targets. In: **Nitric Oxide**. Academic Press, 2010. p. 605-626.

SIMÕES, G. C.; MOREIRA, S. R.; KUSHNICK, M. R.; SIMÕES, H. G.; CAMPBELL, C. S. G. Postresistance exercise blood pressure reduction is influenced by exercise intensity in type-2 diabetic and nondiabetic individuals. **J. Strength Cond. Res.**, v. 24, n. 5, p. 1277–1284. 24, n. 5, p. 1277-84, 2010.

STAMLER, J. S.; MEISSNER, G. Physiology of nitric oxide in skeletal muscle. **Physiological Reviews**, v. 81, n. 1, p. 209-237, 2001.

STEWART, A. *et al.* **International Standards for Anthropometric Assessment. A manual for teaching materials for accreditation**. 3rd ed. South Africa: ISAK, 2011.

SUNDQVIST, M. L.; LUNDBERG, J. O.; WEITZBERG, E. Effects of antiseptic mouthwash on resting metabolic rate: A randomized, double-blind, crossover study. **Nitric Oxide: Biology and Chemistry**, v.61, p.38–44, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.niox.2016.10.00>

TANNENBAUM, S. R.; WEISMAN, M.; FETT, D. The effect of nitrate intake on nitrite formation in human saliva. **Food and Cosmetics Toxicology**, v. 14, n. 6, p. 549-552, 1976.

THOMAS, B.; SMALLWOOD, S.; CUTLER, C.; BESCOS, R. The oral nitrate-reducing capacity correlates with peak power output and peak oxygen uptake in healthy humans. **Nitric oxide**, v. 87, p. 43-51, 2019.

VANDERLEI, L. C. M.; SILVA, R. A.; PASTRE, C. M. AZEVEDO, F. M.; GODOY, M. F. Comparison of the Polar S810i monitor and the ECG for the analysis of heart rate variability in the time and frequency domains. **Braz J Med Biol Res**, v. 41, n. 10, p.854-859, 2008.

VERDECCHIA, P.; PORCELLATI, C.; SCHILLACI, G.; BORGIONI, C.; CIUCCI, A.; BATTISTELLI M.; GUERRIERI, M.; GATTESCHI, C.; ZAMPI, I.; SANTUCCI, A. SANTUCCI, C.; REBOLDI G. Ambulatory blood pressure. An Independent Predictor of Prognosis in Essential Hypertension. **Hypertension**, v. 24, p. 793–801, 1994.

WEBB, A. J.; PATEL, N.; LOUKOGEORGAKIS, S.; OKORIE, M.; ABOUD, Z.; MISRA, S.; RASHID, R.; MIAL, P.; DEANFIELD, J.; BENJAMIN, N.; MACALLISTER, R.; HOBBS A, J.; AHLUWALIA, A. Acute blood pressure lowering, vasoprotective, and antiplatelet properties of dietary nitrate via bioconversion to nitrite. **Hypertension**, v. 51, n.3, p. 784–790, 2008.

WEBB, A. J.; Ahluwalia, A. Chapter 17 - Mechanisms of nitrite reduction in ischemia in the cardiovascular system. In: **Nitric Oxide**, Second ed., Elsevier. p. 555-586, 2010.

WEBB, A. J.; MILSOM, A. B.; RATHOD, K. S.; CHU, W. L.; QURESHI, S.; LOVELL, M. J.; LECOMTE, F. M. J.; PERRETT, D.; RAIMONDO, C.; KHOSHBIN, E.; AHMED, Z.; UPPAL, R.; BENJAMIN, N.; HOBBS, ADRIAN J.; AHLUWALIA, A. Mechanisms Underlying Erythrocyte and Endothelial Nitrite Reduction to Nitric Oxide in Hypoxia: Role for Xanthine Oxidoreductase and Endothelial Nitric Oxide Synthase. **Circulation Research**, v. 103, n. 9, p.957-964, 2008.

WILMORE J. H.; COSTILL D. L. Controle cardiovascular durante o exercício. **Fisiologia do esporte e do exercício**. 2ª ed. São Paulo: Manole, 2003.

WOESSNER, M.; SMOLIGA, J. M.; TARZIA, B.; STABLER, T.; VAN BRUGGEN, M.; ALLEN, J. D. A stepwise reduction in plasma and salivary nitrite with increasing strengths of mouthwash following a dietary nitrate load. **Nitric Oxide**, v. 54, p. 1-7, 2016.

ZAGO, A. S.; ZANESCO, A. Óxido nítrico, doenças cardiovasculares e exercício físico. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 87, p. e264-e270, 2006.

ANEXOS I

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você está sendo convidado(a) para participar, como voluntário(a), em uma pesquisa. Após ser esclarecido(a) sobre as informações a seguir, no caso de aceitar fazer parte do estudo, assine ao final deste documento, que está em duas vias. Uma delas é sua e a outra é do pesquisador responsável.

INFORMAÇÕES SOBRE A PESQUISA: EFEITOS DA CLOREXIDINA SOBRE A PRESSÃO ARTERIAL DE JOVENS SUBMETIDOS AO EXERCÍCIO FÍSICO INTENSO.

Orientador: JEESER ALVES DE ALMEIDA

Pesquisadora: GABRIELA TINOCO DA SILVEIRA

(Mestranda em Ciências do Movimento - UFMS)

Objetivo da Pesquisa:

Investigar os efeitos do bochecho com clorexidina (enxaguante bucal) na pressão arterial após uma sessão de exercício de alta intensidade. Além disso, busca verificar o comportamento da pressão arterial em diferentes condições de enxaguantes bucais, identificar o comportamento autônomo a partir das diferentes condições experimentais.

A pesquisa será realizada com participação de adultos de ambos os sexos e caso aceite participar, você receberá uma avaliação física completa, medida de pressão arterial, orientações de saúde. Assim como toda pesquisa, além dos benefícios, existem os riscos inerentes a prática esportiva, como dor muscular tardia, a qual pode ocorrer em até 24h após o teste. Contudo, é uma resposta fisiológica e passageira, não sendo necessário o uso de medicamentos para dor. De toda forma, os pesquisadores estarão a todo o momento monitorando os eventos que possam ocorrer e caso seja necessário, acompanharão o participante até a unidade de saúde mais próxima e qualquer gasto oriundo com necessidades médicas serão custeados pelos pesquisadores.

Você não será remunerado para participar da pesquisa. A participação na pesquisa não é obrigatória e você poderá desistir no momento em que desejar, sem prejuízos a convites ou participações futuras. Caso ainda houver dúvida, a professora Gabriela Tinoco da Silveira estará disponível no telefone (67) 99347-7272. Você pode requisitar mais informações sobre a pesquisa e seus direitos diretamente com o Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos, das 7h às 11h e das 13h às 17h, pelo telefone (67) 3345.7187 ou *email* cepconep.propp@ufms.br. Todos os dados obtidos nesta pesquisa possuem natureza acadêmica e poderão ser publicados em formato de dissertação, tese e artigos científicos. Você pode autorizar ou não a utilização de sua imagem para fins didáticos, de toda forma, sua identidade não será revelada. Você poderá participar de outras pesquisas ao mesmo tempo que esta, se assim desejar. Você receberá uma via deste termo de consentimento assinada.

Assim, declaro que li e entendi este termo de consentimento e todas as minhas dúvidas foram esclarecidas e que sou voluntário a participar da pesquisa.

Eu, _____, li o texto acima e compreendi a natureza e objetivo do estudo do qual fui convidado (a) a participar. A explicação que recebi menciona os possíveis riscos e benefícios do estudo. Eu concordo voluntariamente em participar desse estudo. Diante do exposto, expresso minha concordância de espontânea vontade em participar do mesmo.

Campo Grande -MS, _____ de _____ de 2021.

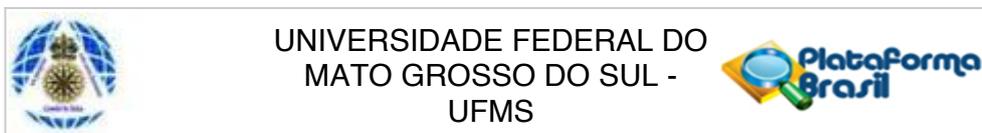
Assinatura do participante: _____

Assinatura do pesquisador: _____

Rubrica do Participante

Rubrica do Pesquisador

ANEXO II



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: EFEITOS DA CLOREXIDINA SOBRE A PRESSÃO ARTERIAL DE JOVENS SUBMETIDOS AO EXERCÍCIO FÍSICO INTENSO

Pesquisador: GABRIELA TINOCO DA SILVEIRA

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 45449121.0.0000.0021

Instituição Proponente: INISA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.823.305

Apresentação do Projeto:

As informações elencadas nos campos “Apresentação do Projeto”, “Objetivo da Pesquisa” e “Avaliação dos riscos e benefícios” foram retiradas do arquivo informações básicas da Pesquisa (PB Informações básicas do Projeto) “EFEITOS DA CLOREXIDINA SOBRE A PRESSÃO ARTERIAL DE JOVENS SUBMETIDOS AO EXERCÍCIO FÍSICO INTENSO.”; Submetido ao CEP em: 08/04/2021; Versão 1 ; Instituição Proponente: INISA, Universidade Federal do Mato Grosso do Sul. “A hipotensão pós-exercício (HPE) é uma resposta fisiológica natural que pode ocorrer tanto em indivíduos normotensos quanto em hipertensos, a qual provoca uma redução da pressão arterial (PA) após o exercício, em relação ao repouso prévio. Contudo, diversos fatores parecem influenciar a ocorrência da HPE. Entende-se que ela esteja associada à liberação de óxido nítrico (NO), promovendo uma vasodilatação, que seria responsável, em parte, pela redução da PA. A cavidade oral apresenta a coexistência de inúmeras bactérias anaeróbias que estão associadas a redução de nitrato a nitrito por meio de enzimas específicas, sendo responsáveis por uma circulação enterosalivar. Logo, a utilização de enxaguantes bucais antibacterianos são amplamente utilizados, para assepsia e inibição a atividade nitrato-nitrito. Desse modo, e baseando-se em achados anteriores, o objetivo do presente estudo implica em verificar a resposta hipotensora após exercício intenso mediante a utilização de clorexidina 0,12%, um enxaguante bucal antibacteriano disponível comercialmente para uso doméstico. A pesquisa tem como intuito analisar o comportamento da pressão arterial a partir do uso do enxaguante bucal em uma sessão de

Endereço: Av. Costa e Silva, s/nº - Pioneiros, Prédio das Pró-Reitorias, Hércules Maymone, 1º andar
Bairro: Pioneiros **CEP:** 70.070-900
UF: MS **Município:** CAMPO GRANDE
Telefone: (67)3345-7187 **Fax:** (67)3345-7187 **E-mail:** cepconepp@ufms.br