

**UNIVERSIDADE NOVE DE JULHO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA
REABILITAÇÃO**

JOSÉ ROBERTTO ZAFFALON JÚNIOR

**Impacto do estilo de vida fisicamente ativo na variabilidade
da frequência cardíaca de mulheres com histórico familiar
de hipertensão e diabetes.**

São Paulo - SP
2018

JOSÉ ROBERTTO ZAFFALON JÚNIOR

Impacto do estilo de vida fisicamente ativo na variabilidade da frequência cardíaca de mulheres com histórico familiar de hipertensão e diabetes.

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação Interinstitucional em Ciências da Reabilitação da Universidade Nove de Julho e Universidade do Estado do Pará, como requisito parcial para obtenção do grau de Doutor em Ciências da Reabilitação.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Kátia De Angelis.

São Paulo - SP
2018

Zaffalon Júnior, José Robertto.

Impacto do estilo de vida fisicamente ativo na variabilidade da frequência cardíaca de mulheres com histórico familiar de hipertensão e diabetes. / José Robertto Zaffalon Júnior. 2018.

98 f.

Tese (Doutorado) – Universidade Nove de Julho - UNINOVE, São Paulo, 2018.

Orientador (a): Prof^a. Dr^a. Kátia De Angelis.

1. Hipertensão. 2. Diabetes. 3. Mulheres. 4. Sistema nervoso autônomo. 5. Hereditariedade.

I. De Angelis, Kátia. II. Título

CDU 615.8

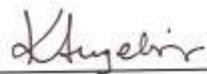
São Paulo, 09 de março de 2018.

TERMO DE APROVAÇÃO

Aluno(a): José Roberto Zaffalon Junior

Título da Tese: "Impacto do Estilo de Vida Fisicamente Ativo na Varibilidade da Frequência Cardíaca de Mulheres com Histórico Familiar de Hipertensão e Diabetes".

Presidente: PROFA. DRA. KÁTIA DE ANGELIS



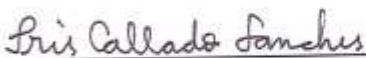
Membro: PROF. DR. DIRCEU COSTA



Membro: PROF. DR. RAPHAEL RITTI MENDES DIAS



Membro: PROFA. DRA. IRIS CALLADO SANCHES



AGRADECIMENTOS

Dizer muito obrigado em um momento tão importante como esse chega a ser difícil por tamanha simplicidade da palavra. A gratidão que sinto por ter essa Tese como resultado de tanto esforço pessoal e colaboração, torna meu sentimento superior a qualquer interesse.

Gostaria de dizer um simples, mas sincero “**muito obrigado**” a minha Orientadora Prof.^a Dr.^a Kátia De Angelis, por todo o conhecimento compartilhado ao longo desses anos, das orientações, que mesmo sendo a maior parte à distância, foi fundamental para o resultado aqui apresentado. Espero ter sido um orientando à altura.

Muito obrigado aos meus pais, Beto e Ana, que sempre estiveram presentes, me apoiando, incentivando e aturando. Meus exemplos de vida e sabedoria. À minha família por compreender tantas reuniões que não participei.

Muito obrigado à minha esposa Mayara, por ter compreendido minhas ausências, que por tantas vezes se repetiram, por toda o apoio ao longo desses anos.

Muito obrigado às professoras que fizeram parte das bancas de qualificação e aos professores que fizeram parte da banca de defesa, obrigado por toda a contribuição.

Muito obrigado a todos os professores e colaboradores do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação da UNINOVE que contribuíram direta e indiretamente para a nossa formação.

Muito obrigado aos coordenadores das instituições que abriram suas portas para que pudéssemos recrutar voluntárias para a pesquisa, UEPA Campus IX – Altamira, UFPA Altamira, UEPA Santarém e IESPES Santarém.

Muito obrigado à todas as mulheres participantes da minha pesquisa, que dedicaram uma parte de seu tempo para contribuir com o meio científico e por acreditar em nosso trabalho.

Muito obrigado a todos os colegas de doutorado, que vivenciaram momentos de diversão, mas também muitos de tensão e angústia, em especial a **todos**, que de uma forma ou de outra, fizeram parte de toda essa trajetória.

Muito obrigado também aos colegas do Laboratório de Fisiologia Translacional da UNINOVE, que mesmo à distância, contribuíram muito, em especial à Ariane, Mário e Fernando.

Enfim, **muito obrigado** a todos os que contribuíram para esse resultado.

ZAFFALON JÚNIOR, José Robertto. **Impacto do estilo de vida fisicamente ativo na variabilidade da frequência cardíaca de mulheres com histórico familiar de hipertensão e diabetes.** 2018. 98 f. Tese (Doutorado em Ciências da Reabilitação) – Universidade Nove de Julho, São Paulo, 2018.

RESUMO

Indivíduos com histórico familiar de hipertensão arterial sistêmica (HAS) e Diabetes Mellitus do tipo 2 (DM2) apresentam precocemente prejuízo na variabilidade da frequência cardíaca (VFC) quando comparados aos filhos de normotensos/normoglicêmicos. Apesar de diversos estudos avaliarem os benefícios do exercício físico em hipertensos e diabéticos, poucos analisaram a influência do estilo de vida fisicamente ativo em filhos de pais com HAS e DM2, principalmente entre mulheres jovens. Destarte, o objetivo desta tese foi analisar parâmetros metabólicos, hemodinâmicos e autonômicos em repouso e em resposta a estimulação simpática de mulheres sedentárias e fisicamente ativas com histórico familiar positivo de HAS, DM2 e HAS+DM2. Foi conduzido um estudo analítico transversal, com 105 mulheres (18 a 30 anos de idade). Foi avaliado: histórico familiar de HAS/DM2; nível de atividade física; pressão arterial; glicemia; VFC no domínio do tempo e da frequência por meio do registro dos intervalos R-R. Os resultados foram divididos em quatro estudos. No estudo 1 foi analisada a qualidade de vida e os parâmetros hemodinâmicos e autonômicos em repouso e em resposta ao teste de estresse mental em mulheres jovens sedentárias (MS=48) e fisicamente ativas (MA=48). Os achados evidenciaram que o sedentarismo em mulheres induziu prejuízo na modulação autonômica cardíaca em repouso e em resposta ao estresse fisiológico e piorou a qualidade de vida, antes mesmo de alterar parâmetros clínicos cardiovasculares ou metabólicos. No Estudo 2, foi comparada a VFC de mulheres filhas: de normotensos e normoglicêmicos (FNN, n=14), de hipertensos (FH, n=13), de diabéticos (FD, n=11) e de diabéticos e hipertensos (FHD, n=11). Os resultados demonstraram que o histórico familiar de HAS e/ou DM2 induziu prejuízo na VFC antes de alterações clínicas cardiovasculares ou glicêmicas. No estudo 3 foi avaliado o impacto do estilo de vida sobre a modulação autonômica cardíaca de mulheres com histórico familiar de DM2. Foram avaliadas filhas: sedentárias de normoglicêmicos (FSN, n=14), sedentárias de diabéticos (FSD, n=11) e ativas de diabéticos (FAD, n=14), concluindo que o estilo de vida fisicamente ativo foi associado a melhor modulação autonômica cardíaca do grupo FAD. No Estudo 4 foi avaliado a influência do histórico familiar de HAS associado ou não à DM2 sobre a VFC em repouso e em resposta a um teste de estresse mental de mulheres sedentárias e fisicamente ativas. Foram avaliadas filhas: sedentárias de normotensos e normoglicêmicos (FSNN, n=14), sedentárias de hipertensos (FSH, n=13), ativas de hipertensos (FAH, n=14); e sedentárias de hipertensos e diabéticos (FSHD, n=11) e ativas de hipertensos e diabéticos (FAHD, n=14). Os achados deste estudo mostraram que o estilo de vida fisicamente ativo é responsável pela melhor modulação autonômica cardíaca de mulheres com histórico familiar de HAS, mas que a associação com o histórico de DM2 atenua estes benefícios, não só na condição de repouso, mas principalmente frente ao teste de estresse mental. Em conjunto nossos resultados evidenciam prejuízo na VFC em mulheres com histórico familiar de HAS e/ou DM2, ressaltam a importância de uma vida fisicamente ativa na prevenção de disfunções autonômicas precoces associadas ao desenvolvimento de HAS e DM2 em mulheres geneticamente predispostas, e reforçam a análise da VFC como um possível marcador precoce de risco cardiovascular nessa população.

Palavras chave: Hipertensão. Diabetes. Mulheres. Sistema nervoso autônomo. Hereditariedade.

ZAFFALON JÚNIOR, José Robertto. **Impact of physically active lifestyle on heart rate variability in women with family history of hypertension and diabetes.** 2018. 98 f. Thesis (PhD in Rehabilitation Sciences) – Universidade Nove de Julho, São Paulo, 2018.

ABSTRACT

Subjects with a family history of hypertension (SAH) and Type 2 Diabetes Mellitus (DM2) presented early impairment in heart rate variability (HRV) when compared to those without family history. Despite previous studies reporting the benefits of physical exercise in hypertensive and diabetic subjects, the benefits of a physically active lifestyle in subjects with family history SAH and DM2, especially among young women, have not been fully evaluated. Therefore, the aim of this thesis was to analyze metabolic, hemodynamic and autonomic parameters at rest and in response to sympathetic stimulation in sedentary and physically active women with family history of SAH, DM2 or SAH+DM2. We performed a cross-sectional study with 105 women (age: 18 to 30 years). We evaluated: family history of SAH/DM2; level of physical activity; blood pressure; glycemia; HRV in the time and frequency domain by recording the R-R intervals. For better analysis, the thesis was divided in four studies. In the Study 1 we analyzed the quality of life and hemodynamic and autonomic parameters at rest and in response to a mental stress test of sedentary (SW=48) and active (AW=48) young women. The results provided evidence that sedentary lifestyles impaired autonomic cardiac modulation both at rest and in response to physiological stress and worsened quality of life. In the Study 2 we analyzed the HRV in offspring: of normotensive and normoglycemic (NND, n=14), of hypertensive (HD, n=13), of diabetic (DD, n=11), and of diabetic and hypertensive (DFD, n=11). The results showed that the family history of SAH and/or DM2 induced impairment in HRV before clinical cardiovascular or glycemic alterations. In the Study 3 we analyzed the impact of lifestyle on the autonomic cardiac modulation in women with a family history of DM2. We compared offspring of: normoglycemic sedentary (SDN, n = 14), diabetic sedentary (DSD, n=11) and diabetic active (DAD, n = 14). We demonstrated that physically active lifestyles improve cardiac autonomic modulation in diabetic offspring. In the Study 4 we evaluated the influence of the family history of hypertension associated to DM2 on HRV at rest and in response to a mental stress test. We evaluated sedentary offspring of normotensive and normoglycemic (SDNN, n=13), sedentary and active offspring of hypertensive (SHD, n=13 and SAH, n=14), and sedentary and active offspring of hypertensive and diabetic (SHD, n=11 and AHD, n=14). We showed that physically active lifestyles induced improvement on cardiac autonomic modulation of women with a family history of SAH, but that the association with the family history of DM2 is responsible for attenuation of these benefits, especially in response to a mental stress test. In summary, our results demonstrated impairment on HRV in women with family history of SAH and DM2, highlight the importance of a physically active lifestyle in the prevention of early autonomic dysfunctions associated with the development of SAH and DM2 in genetically predisposed women, and also reinforced the HRV analysis as a possible early marker of cardiovascular risk in this population.

Keywords: Hypertension. Diabetes. Women. Autonomic nervous system. Heredity.

LISTA DE TABELAS E QUADROS

Tabela 1 – Caracterização da amostra.	32
Tabela 2 – Parâmetros hemodinâmicos em repouso nos grupos estudados.	33
Tabela 3 – Glicemia nos grupos estudados.	33
Tabela 4 – Valores referentes ao estresse percebido (PSS-10) e à qualidade de vida nos aspectos saúde física e saúde mental (SF-36) nos grupos estudados.	34
Tabela 5 – Avaliações da VFC em repouso nos grupos estudados.	34
Tabela 6 – Avaliações autonômicas no 1º momento (2º ao 5º minuto) após teste de estresse mental nos grupos estudados.	36
Tabela 7 – Avaliações autonômicas no 2º momento (6º ao 9º minuto) após teste de estresse mental nos grupos estudados.	37
Tabela 8 – Valores hemodinâmicos 15 minutos após teste de estresse mental.	37
Tabela 9 – Parâmetros hemodinâmicos, metabólicos e autonômicos nos grupos estudados.	44
Tabela 10 – Caracterização da amostra.	48
Tabela 11 – Parâmetros hemodinâmicos em repouso entre os grupos estudados.	49
Tabela 12 – Glicemia entre os grupos estudados.	49
Tabela 13 – Avaliações da VFC em repouso entre os grupos estudados.	50
Tabela 14 – Frequência cardíaca antes (basal) e imediatamente após estresse mental entre os grupos estudados.	50
Tabela 15 – Avaliações da VFC após o TEM (2-5 minutos) entre os grupos estudados.	52
Tabela 16 – Parâmetros hemodinâmicos pós recuperação (15 minutos) entre os grupos estudados.	52
Tabela 17 – Caracterização da amostra, parâmetros hemodinâmicos em repouso e glicemia nos grupos FSNN, FSH e FAH.	58
Tabela 18 – Caracterização da amostra, parâmetros hemodinâmicos em repouso e glicemia nos grupos FSNN, FSHD e FAHD.	58
Tabela 19 – Avaliações da VFC em repouso entre os grupos FSNN, FSH e FAH.	59
Tabela 20 – Avaliações da VFC em repouso entre os grupos FSNN, FSHD e FAHD.	60
Tabela 21 – Frequência cardíaca antes (basal) e imediatamente após estresse mental nos grupos FSNN, FSH e FAH.	60
Tabela 22 – Frequência cardíaca antes (basal) e imediatamente após estresse mental nos grupos FSNN, FSHD e FAHD.	61
Tabela 23 – Avaliações da VFC após o TEM (1º momento: 2º ao 5º minuto) entre os grupos FSNN, FSH e FAH.	63
Tabela 24 – Avaliações da VFC após o TEM (1º momento: 2º ao 5º minuto) entre os grupos estudados.	63
Tabela 25 – Parâmetros hemodinâmicos pós recuperação (15 minutos) entre os grupos FSNN, FSH e FAH.	64
Tabela 26 – Parâmetros hemodinâmicos pós recuperação (15 minutos) entre os grupos FSNN, FSHD e FAHD.	65

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Distribuição dos sujeitos para desenvolvimento dos estudos. Mulheres sedentárias (MS, n=48) e mulheres ativas (MA, n=48); filhas de normotensos e normoglicêmicos (FNN, n=14), filhas de hipertenso (FH, n=13), filhas de diabético (FD, n=11) e filhas de diabético e hipertenso (FHD, n=11); filhas sedentárias de normoglicêmicos (FSN, n=14), filhas sedentárias de diabético (FSD, n=11) e filhas ativas de diabético (FAD, n=14); filhas sedentárias de normotensos e normoglicêmicos (FSNN, n=14), filhas sedentárias de hipertenso (FSH, n=13), filhas ativas de hipertenso (FAH, n=14), filhas sedentárias de hipertenso e diabético (FSHD, n=11) e filhas ativas de hipertenso e diabético (FAHD, n=14).....	24
Figura 2 – Esquema do protocolo realizado para avaliação do teste de estresse mental (TEM).	26
Figura 3 – Comparação da Variância do R-R (ms^2) em repouso entre os grupos estudados.....	35
Figura 4 – Comparação da relação BF/AF em repouso entre os grupos estudados.	35
Figura 5 – Comparação da frequência cardíaca basal e imediatamente após teste de estresse mental dos grupos estudados.	36
Figura 6 – Comparação da frequência cardíaca basal e imediatamente após teste de estresse mental nos grupos estudados.	51
Figura 7 – Frequência cardíaca antes (basal) e imediatamente após estresse mental nos grupos FSNN, FSH e FAH.....	61
Figura 8 – Frequência cardíaca antes e imediatamente após estresse mental nos grupos FSNN, FSH e FAH.	62

LISTA DE ABREVIATURAS

AF	Alta Frequência
BF	Baixa Frequência
DCV	Doenças Cardiovasculares
DM2	Diabetes Mellitus tipo 2
DP IP	Desvio Padrão do Intervalo de Pulso
FAD	Filhas fisicamente Ativas de pai Diabético
FAH	Filhas fisicamente Ativas de pai Hipertenso
FAHD	Filhas fisicamente Ativas de pai Hipertenso e Diabético
FANN	Filhas fisicamente Ativas de pais Normotensos e Normoglicêmicos
FC	Frequência Cardíaca
FD	Filhas de pai Diabético
FH	Filhas de pai hipertenso
FHD	Filhas de pai diabético e hipertenso
FNN	Filhas de pais Normotensos e Normoglicêmicos
FSD	Filhas Sedentárias de pai Diabético
FSH	Filhas Sedentárias de pai Hipertenso
FSHD	Filhas Sedentárias de pai Hipertenso e Diabético
FSNN	Filhas Sedentárias de pais Normotensos e Normoglicêmicos
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
IMC	Índice de Massa Corporal
IP	Intervalo de Pulso
IPAQ	Questionário Internacional de Atividade Física
MA	Mulheres Ativas
MBF	Muito Baixa Frequência
MS	Mulheres Sedentárias
PA	Pressão Arterial
PAD	Pressão Arterial Diastólica
PAS	Pressão Arterial Sistólica
RMSSD	<i>Root Mean Square of the Successive Differences</i>
SNA	Sistema Nervoso Autonômico
TEM	Teste de Estresse Mental
VFC	Variabilidade da Frequência Cardíaca

SUMÁRIO

1 CONTEXTUALIZAÇÃO	10
1.1 HIPERTENSÃO ARTERIAL, HERANÇA GENÉTICA E DISAUTONOMIA: IMPACTO NO SEXO FEMININO	10
1.2 DIABETES, HERANÇA GENÉTICA, DISAUTONOMIA: IMPACTO NO SEXO FEMININO.....	14
1.3 HIPERTENSÃO E DIABETES: IMPACTO NO RISCO CARDIOVASCULAR.....	17
1.4 ESTILO DE VIDA FISICAMENTE ATIVO: UM IMPORTANTE FATOR DE RISCO MODIFICÁVEL PARA HIPERTENSÃO E DIABETES.....	17
2 OBJETIVOS.....	21
2.1 GERAL	21
2.2 ESPECÍFICOS	21
3 MATERIAIS E MÉTODOS	22
3.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO	22
3.2 CASUÍSTICA.....	22
3.3 PROTOCOLO	24
3.3.1 Avaliação da composição corporal, registro da pressão arterial e avaliação da modulação autonômica cardiovascular em repouso e em estresse mental.	25
3.3.2 Avaliação glicêmica.	27
3.3.3 Análise da Variabilidade da Frequência Cardíaca (VFC).	27
3.3.4 Avaliação da qualidade de vida e nível de estresse.....	28
3.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA	29
4 RESULTADOS.....	30
4.1 ESTUDO 1	31
4.1.1 Introdução.....	31
4.1.2 Resultados	32
4.1.3 Discussão	37
4.1.4 Conclusão.....	41
4.2 ESTUDO 2	42
4.2.1 Introdução.....	42
4.2.2 Resultados	43
4.2.3 Discussão	44
4.2.4 Conclusão.....	46
4.3 ESTUDO 3	47
4.3.1 Introdução.....	47
4.3.2 Resultados	48
4.3.3 Discussão	52
4.3.4 Conclusão.....	54
4.4 ESTUDO 4	56
4.4.1 Introdução.....	56
4.4.2 Resultados	57
4.4.3 Discussão	65
4.4.4 Conclusão.....	67
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS	69
6 REFERÊNCIAS.....	71
7 APÊNDICES	82
8 ANEXOS	87

1 CONTEXTUALIZAÇÃO

1.1 HIPERTENSÃO ARTERIAL, HERANÇA GENÉTICA E DISAUTONOMIA: IMPACTO NO SEXO FEMININO

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é uma condição clínica causada por diversos fatores e que se caracteriza pela manutenção dos níveis elevados de pressão arterial (PA). A Organização Mundial da Saúde estima que 40% da população mundial adulta seja hipertensa (1). No Brasil, a frequência de diagnóstico médico de HAS em 2015 foi de 25,7% em indivíduos de 18 anos ou mais, sendo maior em mulheres (27,5%) do que em homens (23,6%) (2).

A HAS frequentemente está associada a alterações funcionais e/ou estruturais de diferentes órgãos-alvo como o coração, encéfalo, rins e vasos sanguíneos, bem como alterações metabólicas capazes de aumentar consequentemente o risco de eventos cardiovasculares fatais e não fatais (3). Neste sentido, vale destacar que a HAS é um dos principais fatores de risco para doenças cardiovasculares (DCV) e também uma das principais causas de morbimortalidade cardiovascular (4). Sua alta prevalência quando associada ao grande número de indivíduos não diagnosticados e consecutivamente não tratados, a torna um sério problema de saúde pública (5).

Existem fatores de risco para a HAS que devem ser levados em consideração. O primeiro deles é a idade, pois há relação direta e linear da PA com a idade, com prevalência superior a 60% acima de 65 anos. Outro fator é com relação ao gênero e etnia, pois a prevalência global de HAS entre homens e mulheres é semelhante, no entanto, em homens a PA começa a aumentar durante a terceira década de vida e a incidência da HAS aumenta para cerca de 60-70% na sétima década. Em mulheres a progressão da elevação da PA é muito mais lenta, aumentando a partir da quarta e quinta década (ou seja, durante a menopausa) e continua a aumentar com a idade. Por volta dos 70 anos de idade, as taxas de hipertensão em mulheres excedem consideravelmente a dos homens de mesma idade (6).

Dados recentes têm demonstrado que a PA diastólica de repouso em mulheres jovens está acima do ponto de funcionamento para ativação barorreflexa simpático, o que pode explicar a baixa PA em comparação com os homens da mesma idade. Com o envelhecimento, as mulheres parecem ter menor sensibilidade

barorreflexa do que os homens, o que pode justificar o maior acometimento da HAS em mulheres de idade mais avançada (7).

Em relação à cor, a HAS é mais prevalente em indivíduos de cor não branca (25,8% em pretos e 24,1% em brancos) (2). No entanto, não identificamos estudos que demonstrem o impacto da miscigenação racial sobre a HAS no Brasil.

Com relação ao estilo de vida, o excesso de peso se associa com maior prevalência de HAS desde idades jovens. Na vida adulta, mesmo entre indivíduos fisicamente ativos, o índice de massa corporal (IMC) estando acima dos níveis recomendados acarreta maior risco de desenvolver HAS. Segundo dados do VIGITEL de 2014, houve um aumento da prevalência de excesso de peso nos últimos anos chegando a 52,2% da população e cerca de 13% da população adulta é obesa (8). Por outro lado, um estilo de vida saudável é um componente essencial para melhorar os fatores de risco cardiovasculares e para reduzir a ocorrência de seus eventos (9).

A ingestão excessiva de sódio tem sido correlacionada com elevação da PA. Além dos fatores já citados anteriormente, a ingestão de álcool por períodos prolongados de tempo pode aumentar a PA, e diretamente, a mortalidade cardiovascular em geral. Em populações brasileiras, o consumo excessivo de bebidas alcoólicas se associa com a ocorrência da HAS de forma independente das características demográficas.

É importante destacar que um estilo de vida sedentário é outro fator fortemente relacionado ao desenvolvimento de HAS, pois a prática regular de atividade física é capaz de reduzir a incidência da HAS, o que classifica a doença como dentro das hipocinéticas (8).

Existem evidências na literatura científica, tanto em seres humanos como em modelos animais de HAS, indicando um aumento da atividade simpática que desempenha um papel patogênico no desencadeamento e manutenção do estado hipertensivo (hipótese neuroadrenérgica) (10). Apesar de ainda não se saber exatamente se são causas ou consequências da HAS, em indivíduos hipertensos os elevados níveis pressóricos normalmente estão acompanhados de redução da sensibilidade barorreflexa, aumento da reatividade vascular, aumento da atividade do sistema renina-angiotensina-aldosterona, redução da atividade do sistema cinina-calicreína, presença de resistência à insulina ou hiperinsulinemia e disfunção endotelial dentre outras (3). Adicionalmente, as anormalidades renais e vasculares que provocam mudanças na retenção de sódio, na liberação renal de renina e

alterações do tônus vasomotor têm sido associadas à HAS (11).

Entre esses mecanismos, é possível associar a disfunção autonômica com diversas doenças cardiovasculares (12). A avaliação funcional autonômica cardíaca vem servindo de base para explicação do funcionamento do sistema nervoso autonômico (SNA), pois apesar da automaticidade da frequência e ritmo cardíaco, os mesmos respondem de modo dinâmico a perturbações fisiológicas mediadas pelo SNA simpático e parassimpático (13,14). Essa variabilidade da frequência cardíaca (VFC) reflete a modulação autonômica e possibilita a predição de DCV (15). De fato, alguns estudos mostram que a hiperatividade do sistema nervoso simpático aumenta o risco cardiovascular, ao passo que uma função vagal preservada, ou aumentada é considerada um fator de proteção cardiovascular (14,16,17,18).

Vale destacar que tem sido demonstrado que fatores de risco como fumar cigarros, sedentarismo, diabetes mellitus tipo 2 (DM2) e hipertensão estão associados a uma pior VFC (9). Além disso, um estudo recente demonstrou que a avaliação da VFC e FC de repouso pode predizer risco para DCV's, diabetes mellitus tipo 2, além de morte precoce em homens (19).

Neste sentido, a avaliação da VFC é um instrumento não invasivo utilizado no estudo da modulação autonômica cardíaca em condições normais ou patológicas, descrevendo a oscilação dos intervalos entre batimentos cardíacos sucessivos (intervalos R-R) por meio da avaliação do sinal eletrocardiográfico. Essas oscilações dos intervalos R-R obtidas em repouso possibilitam boas indicações dos mecanismos da regulação autonômica cardíaca, pois é a atividade eferente simpática e parassimpática no nódulo sinusal que possibilita ao longo do ciclo cardíaco a interação sincronizada de mecanismos centrais (como centro vasomotor e centro respiratório) e de mecanismos periféricos (como a PA e movimentos respiratórios) (14).

A avaliação da VFC pode ser realizada em curta ou longa duração, sendo a primeira realizada em ambiente controlado em um determinado intervalo de tempo e a segunda ao longo de 24 horas, enquanto o sujeito desenvolve suas atividades normais. Os métodos para quantificar a VFC são caracterizados pelo domínio do tempo, domínio das frequências, geométrico e não linear (17,18).

Uma das formas de se classificar os fatores de risco para HAS, são em não modificáveis e modificáveis, sendo os fatores de risco não modificáveis a idade, o gênero e a herança genética.

Em relação à **idade**, estudos evidenciam aumento da PA com o avançar

da idade e os indivíduos que se encontram na faixa dos 40 anos ou mais tem maior chance de desenvolver HAS, sendo que a presença de HAS em indivíduos com essa faixa etária merece maior atenção devido à vulnerabilidade diante às complicações cardiovasculares determinadas não só pela HAS como também por outros fatores de risco que se acumulam com o passar do tempo, principalmente na mulher em função do climatério (20).

A **hereditariedade** aparece em 74% dos sujeitos portadores de HAS. Adicionalmente, com relação aos fatores envolvidos na fisiopatologia da HAS, um terço deles pode ser atribuído a fatores genéticos. Vale ainda destacar que o histórico familiar positivo é um significante preditor de HAS. De fato, indivíduos com histórico familiar de HAS possuem um maior risco de acometimento desta doença em idades mais jovens que a população em geral. Além disto, o risco é ainda maior quando dois ou mais parentes de 1º grau são afetados pela HAS se comparado a quando somente um parente é afetado (21). Neste sentido, jovens normotensos, filhos de pais hipertensos, apresentam aumento da PA e dos níveis séricos de catecolaminas quando comparados a jovens filhos de pais normotensos (22). É interessante notar ainda que os níveis plasmáticos de insulina, colesterol e triglicerídeos estão aumentados e a menor sensibilidade à insulina é menor em indivíduos com histórico familiar positivo (23,24). Além disto, a análise da VFC evidenciou que filhos de hipertensos possuem em repouso níveis maiores do componente de baixa frequência (BF) e menores níveis do componente de alta frequência (AF) quando comparado aos filhos de pais normotensos, o que indica uma maior modulação simpática e redução do parassimpático cardíaco nos indivíduos com histórico positivo de hipertensão (25,26).

Por fim, com relação ao **gênero**, pode-se perceber uma predominância de prevalência de HAS do gênero masculino provavelmente associada à proteção cardiovascular oferecida pelos hormônios ovarianos, todavia no climatério a PA torna-se mais elevada em mulheres do que em homens. Desta forma, sugere-se que os hormônios ovarianos são responsáveis pela pressão mais baixa nas mulheres em relação a homens até os 40-50 anos, e com o advento da menopausa, a prevalência da HAS entre homens e mulheres tende a se aproximar (20). É interessante notar que estudos demonstraram que mulheres jovens e de meia idade apresentavam uma maior atividade parassimpática do que os homens, os quais apresentavam uma hiperatividade simpática em relação ao sexo oposto, sugerindo uma proteção

cardiovascular do sexo feminino até essas faixas etárias (27,28).

Dentre os mecanismos de controle da PA que podem estar envolvidos no desenvolvimento de HAS no sexo feminino, destacam-se o aumento da atividade do simpático, a ativação do sistema renina angiotensina aldosterona, a maior sensibilidade ao sal e menor excreção deste íon pelos rins, a alteração na função endotelial, e a disfunção metabólica associada à obesidade (20). Mesmo assim, a HAS em mulheres contribui para cerca de 35% de todos os eventos cardiovasculares e cerca de 45% dos casos de infarto do miocárdio não diagnosticados, elevando o risco cardiovascular em 4 vezes quando comparadas a mulheres normotensas (29). Além disto, mulheres com altos níveis de PA são mais suscetíveis a desenvolver hipertrofia ventricular esquerda, disfunção diastólica, e aumento da rigidez arterial relacionado à idade em relação a homens hipertensos (30).

A relação entre elevação da pressão arterial de pessoas com histórico familiar positivo de hipertensão parece estar presente desde a infância sendo colocada a história familiar como um preditor de elevação da pressão arterial (31,32). Em indivíduos adultos com história familiar positiva de hipertensão parece haver uma diminuição parassimpática em normotensos e já um aumento da atividade simpática nos sujeitos com pré-hipertensão, essas situações não estão presentes quando não há o histórico positivo de HAS (33).

Vale destacar que os estudos conduzidos em filhos de hipertensos envolveram amostras mistas ou somente do sexo masculino. Considerando a importância do histórico familiar e das diferenças sexuais no desenvolvimento e agravamento da HAS, estudar os possíveis fatores de risco/mecanismos envolvidos no desenvolvimento de HAS em mulheres com histórico positivo de HAS parece ser relevante na prevenção e no manejo desta doença.

1.2 DIABETES, HERANÇA GENÉTICA, DISAUTONOMIA: IMPACTO NO SEXO FEMININO.

O diabetes é uma doença crônica na qual fatores genéticos e ambientais se sobrepõem, levando a alterações no metabolismo de carboidratos, lipídeos e proteínas. É caracterizado por estado de hiperglicemia em jejum, advindo principalmente da secreção deficiente ou ausente de insulina, associada a graus variados de resistência dos tecidos periféricos a ação deste hormônio (34,35).

O diabetes mellitus do tipo 2 (DM2) é a forma mais comum, correspondendo a 90% dos casos desta doença, sendo frequentemente diagnosticada após os 40 anos de idade. A maioria passa longos períodos sem sintomas e a primeira indicação clínica da doença pode ser uma complicações crônica (34).

Ao contrário do diabetes mellitus tipo 1, o DM2 possui um padrão de transmissão genético autossômico dominante, podendo ser hereditário. De fato, a patogênese do diabetes tipo 2 é complexa e envolve os fatores genéticos e também os ambientais. Diversos fatores ambientais desempenham importante papel no desenvolvimento dessa doença, dentre esses fatores a ingestão calórica excessiva tem grande influência, pois pode levar a obesidade e ao hábito de vida sedentário (36).

Todavia, na maioria dos indivíduos geneticamente predispostos a desenvolver diabetes, há interação entre os fatores ambientais e genéticos que levam ao desenvolvimento desta doença. Assim, nota-se um consenso cada vez maior que as formas comuns do DM2 são poligênicas e decorrem de uma combinação de secreção anormal de insulina e a resistência à insulina (36).

De fato, a resistência à insulina em pessoas com história familiar positiva de DM2 tem sido mostrada como um importante preditor do surgimento dessa doença. Apesar de muitos trabalhos investigarem os mecanismos responsáveis pela resistência à insulina, pouco se sabe sobre as causas desta disfunção (37).

Indivíduos com história familiar positiva de DM2 têm um aumento de 40% no risco de morte. Diversos estudos têm demonstrado que sujeitos não diabéticos que tenha na família algum diabético do tipo II, possuem características condizentes com o aparecimento de síndrome metabólica. Além disso, alterações na função autonômica foram observadas em sujeitos com resistência à insulina ou com história familiar positiva de DM2. Essas observações sugerem que a neuropatia autonômica possa estar presente em sujeitos com história positiva de DM2 e estar envolvidas no desenvolvimento desta doença (38).

Por ser uma doença etiológica e clinicamente heterogênea que provoca complicações microvasculares (nefropatia diabética e retinopatia diabética), macrovasculares (arteriosclerose e gangrena) e no sistema nervoso (neuropatia diabética) (34,35), existem anormalidades que vêm sendo descritas em vários órgãos e constituem a síndrome do diabetes tardio. Junto com a clássica nefropatia, retinopatia e neuropatia diabética, há a existência de uma doença cardíaca específica,

denominada cardiopatia diabética. Neste aspecto, complicações cardiocirculatórias representam a maior causa de mortalidade e de morbidade entre os pacientes diabéticos. O risco de incidência de doenças cardiovasculares em um indivíduo DM2 com apenas um fator de risco equivale ao risco de um indivíduo não diabético possuidor de três fatores de risco (39).

As anormalidades vasculares que levam a nefropatia e retinopatia no diabetes são também identificadas na circulação sistêmica. Sendo assim, é plausível que o desenvolvimento de alterações funcionais precoces, que por sua vez conduzem à neuropatia diabética e à disfunção autonômica, seja em parte resultante de anormalidades neurovasculares (40). De fato, o sistema nervoso periférico está frequentemente comprometido em pacientes diabéticos (41). A neuropatia diabética, uma complicação de grande prevalência, é acompanhada por uma gama de anormalidades e envolve tanto o sistema nervoso autônomo como o sistema somático, aumentando significativamente a morbidade e a mortalidade desses pacientes (42). Embora a neuropatia periférica seja bastante comum, a neuropatia autonômica diabética apresenta-se em 20 a 40% dos diabéticos (42), variando de 16% em diabéticos recém-diagnosticados a 70% naqueles de longa duração (43).

Além disto, estudos experimentais e clínicos vêm demonstrando que a disautonomia está presente em uma série de patologias, tais como, o DM2, a HAS, a insuficiência cardíaca, e outras alterações metabólicas (44). Assim, intervenções no sentido de prevenir e/ou atenuar a disfunção autonômica cardiovascular tem sido vista como novas estratégias na prevenção manejo das doenças cardiovasculares (15,14).

No diabetes, o comprometimento autonômico é uma complicação frequente que acomete ambos os ramos do SNA, manifesta-se, entre outras formas pela diminuição da VFC, a qual está associada com aumento da mortalidade (40). A diminuição da variabilidade cardíaca é tida como um marcador para neuropatia autonômica. Alguns estudos têm demonstrado relação da diminuição da VFC com o diabetes, porém ainda não se sabe muito bem sobre essa relação (45). Além disto, sabe-se que indivíduos com DM2 têm um aumento na morbidade e na mortalidade por doenças cardiovasculares. Isso pode estar associado a HAS e a neuropatia autonômica cardíaca (38). Do mesmo modo, a neuropatia autonômica diabética parece predispor ao aparecimento de outras complicações do DM2, como a neuropatia somática periférica, a nefropatia e a retinopatia (46) sendo altamente correlacionada a elevadas taxas de morbidade e mortalidade nos diabéticos (43).

É importante destacar que estudos de Framingham demonstraram que a hiperglicemia diabética dobra o risco de desenvolvimento de doenças cardiocirculatórias nos homens e triplica nas mulheres (47). Dessa forma, detectar previamente disfunções autonômicas em mulheres com risco de desenvolver esta doença é importante para estratificação dos riscos e posteriormente para tratamento que pode incluir intervenções no estilo de vida.

1.3 HIPERTENSÃO E DIABETES: IMPACTO NO RISCO CARDIOVASCULAR.

É importante destacar que 60% dos portadores de DM2 apresentam HAS, independentemente de idade ou obesidade (48). Além disto, observa-se 45% de prevalência de HAS entre diabéticos em comparação a 26% entre normoglicêmicos (49). Com relação ao tratamento, mais de 75% dos adultos diabéticos tem PA >130/80 mmHg ou estão sob tratamento anti-hipertensivo.

Com relação ao risco cardiovascular estima-se que o risco de um portador de HAS e DM2 é duas vezes maior que um portador somente de HAS. De forma semelhante, o risco é 3 vezes maior em um portador de diabetes e HAS em comparação ao portador somente de DM2 (50).

No SNC, no hipotálamo observa-se a intersecção da regulação neuroendócrina e autonômica, sendo um componente central na regulação da homeostase da glicose e PA. O envelhecimento associado à obesidade, induz à inflamação em regiões do hipotálamo, resultando em distúrbio de glicose, resistência à insulina, comprometimento da secreção de insulina e aumento da PA, contribuindo significativamente para o desenvolvimento de DM2 e HAS (51).

Desta forma, percebe-se a coexistência destas duas doenças, sendo importante também o estudo de indivíduos ainda saudáveis que são filhos de pais hipertensos e diabéticos, hipotetizando-se que a coexistência da dupla herança genética possa acelerar o aparecimento de disfunções autonômicas e cardiometabólicas associadas ao desenvolvimento destas patologias.

1.4 ESTILO DE VIDA FISICAMENTE ATIVO: UM IMPORTANTE FATOR DE RISCO MODIFICÁVEL PARA HIPERTENSÃO E DIABETES.

É importante destacar que entre os fatores de risco modificáveis para a

HAS e o DM2 está o sedentarismo. Neste sentido, os níveis mais elevados de aptidão e atividade física têm sido evidenciados como inversamente relacionados à incidência e a severidade da HAS (52). De fato, o exercício físico provoca uma série de mudanças e respostas fisiológicas no organismo, e principalmente no sistema cardiovascular. Uma possível explicação do benefício do exercício físico realizado regularmente na redução da PA é a diminuição da resistência vascular periférica, a qual pode estar relacionada com o sistema nervoso simpático, pois tal sistema faz parte dos complexos controle neuro-humoral do sistema cardiovascular (53).

Além disto, verificou-se que o treinamento aeróbio aplicado por 4 meses normalizou os níveis da atividade nervosa simpática, que estava diretamente associado à redução da pressão arterial após o treinamento em hipertensos (54).

Em modelo experimental de HAS, Coimbra et al. (55) demonstraram que o treinamento físico aeróbio de baixa intensidade em ratos fêmeas espontaneamente hipertensas (SHR) promoveu aumento do VO₂máximo, bradicardia de repouso e aumento da capilarização em músculos locomotores, mas sem eficácia para diminuir PA. Tais dados são diferentes dos observados em ratos machos SHR, nos quais após o mesmo protocolo de treinamento foi evidenciado redução da PA (56,57,58). Além disto, foram observadas outras diferenças nas adaptações ao treinamento físico aeróbio entre os gêneros neste mesmo trabalho, tais como, a normalização da razão parede: lúmen dos vasos do miocárdio e do músculo esquelético e em arteríolas do tecido renal dos machos SHR, o que não ocorreu nas fêmeas SHR (55). No entanto, outros estudos mostraram redução dos níveis pressóricos em homens e mulheres, pré ou pós-menopausa, promovidos pelo treinamento físico aeróbio (54,59,60), que pode ocorrer devido à melhora da função barorreflexa (54,61,62,63,64).

Recentemente, evidenciamos que homens adultos jovens fisicamente ativos com histórico familiar positivo de HAS não apresentam aumento da modulação simpática como filhos de hipertensos insuficientemente ativos. Tais achados sugerem um papel importante de um estilo de vida ativo no manejo do aumento da atividade simpática, a qual tem sido evidenciada como um mecanismo chave no desenvolvimento de HAS (53).

O ganho de peso que acompanha por vezes o DM2, HAS e o envelhecimento, é revertido e prevenido pela atividade física regular (65,66,67). Assim, o treinamento físico resulta em perda de peso, preferencialmente em regiões centrais do corpo, e estimula o desenvolvimento muscular (66).

O treinamento físico vem sendo evidenciado como uma abordagem capaz de reduzir a hiperatividade do sistema nervoso simpático e a PA em indivíduos hipertensos (7). De fato, a prática regular de exercícios aeróbios dinâmicos pode melhorar a modulação do sistema nervoso autônomo, melhorando assim, a VFC (68,69). Zoppini et al. (70) verificaram que pacientes diabéticos após um programa de treinamento físico aeróbio apresentaram aumento da modulação vagal e diminuição da modulação simpática. Interessantemente a melhora da função autonômica cardiovascular foi independente de mudanças no peso corporal e do controle glicêmico nesse estudo.

Apesar de um bom número de estudos envolvendo os benefícios do treinamento físico aeróbio em hipertensos e diabéticos tipo 2, poucos estudos avaliaram a influência de estilo de vida fisicamente ativo em populações geneticamente predispostas como filhos de hipertensos ou diabéticos bem como as alterações autonômicas em resposta à estimulação simpática (teste de estresse mental), principalmente entre mulheres.

Estudos sugerem que homens e mulheres tem participação diferenciada de mecanismos fisiológicos para regulação da PA. Evidências apontam que em homens jovens e saudáveis, a atividade simpática é equilibrada pela variabilidade no débito cardíaco e vascular às respostas adrenérgicas. Em mulheres jovens, a atividade do SNS em repouso é semelhante ao que ocorre em homens, mas os mecanismos utilizados para “equilibrar” são diferentes, pois as mulheres apresentam maior vasodilatação em comparação aos homens, o que minimiza os efeitos dos SNS (7).

Vale lembrar que diferenças genéticas e fisiológicas assim como fatores ambientais causam comportamentos e percepções diferentes entre os sexos. Assim é imperativo considerar as diferenças sexuais em todos os seus aspectos.

Levando em consideração a alta prevalência da HAS e do DM2 na população mundial, a necessidade de estudos acerca da influência do histórico familiar positivo bem como os mecanismos associados, principalmente ao se referir às mulheres, o presente estudo buscou proporcionar um melhor entendimento sobre os impactos causados pelo estilo de vida fisicamente ativo na VFC em repouso e em estimulação simpática em mulheres com histórico familiar positivo de HAS, DM2 e HAS+DM2. Atualmente existem poucos trabalhos que buscam relacionar a VFC em repouso e em estimulação simpática a HAS e o DM2 em mulheres com histórico familiar de HAS+DM2, e compreender tal relação pode contribuir significativamente

para auxiliar na busca de intervenções com o objetivo de prevenir a HAS+DM2 em pessoas com predisposição genética para tal patologia.

Além disso, entender os efeitos do estilo de vida fisicamente ativo em pessoas com histórico familiar positivo de HAS+DM2 pode contribuir ainda mais com o processo de conscientização da importância da atividade física para a saúde e qualidade de vida da população, bem como para a redução dos gastos com tratamento de hipertensos e diabéticos.

Dessa forma, para melhor compreensão e análise inter e intra-grupos, a presente tese foi dividida em 4 estudos, os quais compararam mulheres sedentárias e mulheres ativas (Estudo 1); filhas de normotensos e normoglicêmicos, filhas de hipertenso, filhas de diabético e filhas de diabético e hipertenso (Estudo 2); filhas sedentárias de normoglicêmicos, filhas sedentárias de diabético e filhas ativas de diabético (Estudo 3); e filhas sedentárias de normotensos e normoglicêmicos, filhas sedentárias de hipertenso, filhas ativas de hipertenso, filhas sedentárias de hipertenso e diabético e filhas ativas de hipertenso e diabético (Estudo 4).

2 OBJETIVOS

2.1 GERAL

Analisar parâmetros metabólicos, hemodinâmicos e autonômicos em repouso e em resposta a estimulação simpática de mulheres sedentárias e fisicamente ativas com histórico familiar positivo ou negativo de hipertensão, diabetes ou hipertensão e diabetes.

2.2 ESPECÍFICOS

Para cumprir o objetivo proposto, esta tese foi dividida em objetivos específicos investigados em 4 estudos.

- ✓ **Estudo 1:** analisar os parâmetros hemodinâmicos, autonômicos e de qualidade de vida em repouso e em resposta a estresse mental de mulheres jovens sedentárias ou fisicamente ativas;
- ✓ **Estudo 2:** comparar a VFC de mulheres com e sem histórico familiar de HAS, DM2 e HAS+DM2;
- ✓ **Estudo 3:** avaliar o impacto do estilo de vida sobre a modulação autonômica cardíaca de mulheres com histórico familiar de diabetes;
- ✓ **Estudo 4:** avaliar o impacto do histórico familiar de HAS ou HAS+DM2 sobre a VFC de mulheres jovens saudáveis sedentárias e fisicamente ativas.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO

Foi realizado um estudo analítico transversal com mulheres, fisicamente ativas e sedentárias, filhas de hipertensos, normotensos, hiper glicêmicos e normoglicêmicos com idade de 18 a 30 anos.

Foram recrutadas discentes dos cursos de graduação residentes nos municípios de Altamira e Santarém (Pará), durante o período de setembro de 2016 a setembro de 2017.

A pesquisa seguiu os aspectos éticos conforme a resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde, foi aprovada no Comitê de Ética da Universidade Nove de Julho (Anexo A), e está registrada sob o CAAE nº 56952316.1.0000.5511.

3.2 CASUÍSTICA

Os sujeitos foram selecionados inicialmente por meio da aplicação de um questionário de identificação (Apêndice A) entre as discentes dos cursos de graduação da Universidade do Estado do Pará (Campus IX, Altamira e Campus XII, Santarém), Universidade Federal do Pará (Campus Altamira) e Instituto Esperança de Ensino Superior (Santarém).

Esse questionário identificou os filhos biológicos de pais hipertensos, definidos como aqueles que possuam pelo menos um dos pais com PAD ≥ 90 mmHg e PAS ≥ 140 mmHg, ou PAS < 140 mmHg e PAD < 90 mmHg, mas que estão sob tratamento farmacológico anti-hipertensivo; filhos biológicos de pais normotensos, definidos como sendo aqueles que possuam ambos os genitores com PAS < 140 mmHg e PAD < 90 mmHg e sem doença cardiovascular; filhos biológicos de pais diabéticos, definidos como aqueles que possuam pelo menos um dos pais com glicose plasmática ≥ 126 mg/dL em jejum, ≥ 200 mg/dL duas horas após 75 g de glicose ou ≥ 200 mg/dL casualmente e que apresente sintomas clássicos como poliúria, polidipsia e perda não explicada de peso, mas que estão sob tratamento farmacológico; filhos biológicos de pais normoglicêmicos, definidos como sendo aqueles que possuam ambos os genitores com glicose plasmática < 100 mg/dL em jejum, > 140 mg/dL duas horas após 75 g de glicose.

Não fizeram parte da pesquisa os sujeitos com histórico familiar de hipertensão/diabetes duvidoso; portadores de doenças que possam causar HAS secundária, como as doenças nos vasos sanguíneos, rins e glândulas endócrinas (Hiperaldosteronismo primário, Síndrome de Cushing, Feocromocitomas, Hipertireoidismo, Hipotireoidismo, Hiperparatireoidismo, Acromegalia); as que estivessem utilizando determinados medicamentos ou substâncias que pudessem causar elevação dos níveis pressóricos (inibidores da monoamina-oxidase, simpatomiméticos - gotas nasais (fenilefrina), antidepressivos tricíclicos (imipramina e outros), hormônios tiroidianos, agentes anti-inflamatórios não-esteroides, carbenoxolona, licor, glicocorticoides, ciclosporina, eritropoetina, agentes anestésicos e drogas ilícitas como a cocaína, as anfetaminas e seus derivados; ou ainda mulheres com ciclo menstrual irregular ou grávidas.

A classificação do nível de atividade física foi realizada por meio do *International Physical Activity Questionnaire* (IPAQ - versão curta) (Anexo B). Os sujeitos classificados como “muito ativo” e “ativo” foram incluídos nos grupos “filhas ativas”, de acordo com o seu histórico familiar, enquanto os sujeitos classificados em “irregularmente ativo” e “sedentário” foram incluídos nos grupos “filhas sedentárias” de acordo com o seu histórico familiar. As informações fornecidas pelo IPAQ foram comparadas com as respostas das questões 20 e 21 do questionário de identificação (Apêndice A), buscando assim maior fidedignidade na classificação do nível de atividade física das participantes do estudo.

O questionário de identificação e o IPAQ foram aplicados para 495 mulheres, das quais 121 foram avaliadas, 16 excluídas e 105 categorizadas que foram categorizadas em: filhas sedentárias de pais normotensos e normoglicêmicos, n=14; filhas sedentárias de pais hipertensos, n=13; filhas sedentárias de pais diabéticos, n=11; filhas sedentárias de pais hipertensos e diabéticos, n=11; filhas fisicamente ativas de pais normotensos e normoglicêmicos, n=14; filhas fisicamente ativas de pais hipertensos, n=14; filhas fisicamente ativas de pais diabéticos, n=14; filhas fisicamente ativas de pais hipertensos e diabéticos, n=14.

Para o desenvolvimento dos 4 estudos, os sujeitos participantes do estudo foram agrupados conforme descrição abaixo e ilustrado na Figura 1:

- ✓ **Estudo 1:** mulheres sedentárias (MS, n=48) e mulheres ativas (MA, n=48);
- ✓ **Estudo 2:** filhas de normotensos e normoglicêmicos (FNN, n=14), filhas

de hipertenso (FH, n=13), filhas de diabético (FD, n=11) e filhas de diabético e hipertenso (FHD, n=11);

✓ **Estudo 3:** filhas sedentárias de normoglicêmicos (FSN, n=14), filhas sedentárias de diabético (FSD, n=11) e filhas ativas de diabético (FAD, n=14);

✓ **Estudo 4:** filhas sedentárias de normotensos e normoglicêmicos (FSNN, n=14), filhas sedentárias de hipertenso (FSH, n=13), filhas ativas de hipertenso (FAH, n=14), filhas sedentárias de hipertenso e diabético (FSHD, n=11) e filhas ativas de hipertenso e diabético (FAHD, n=14).

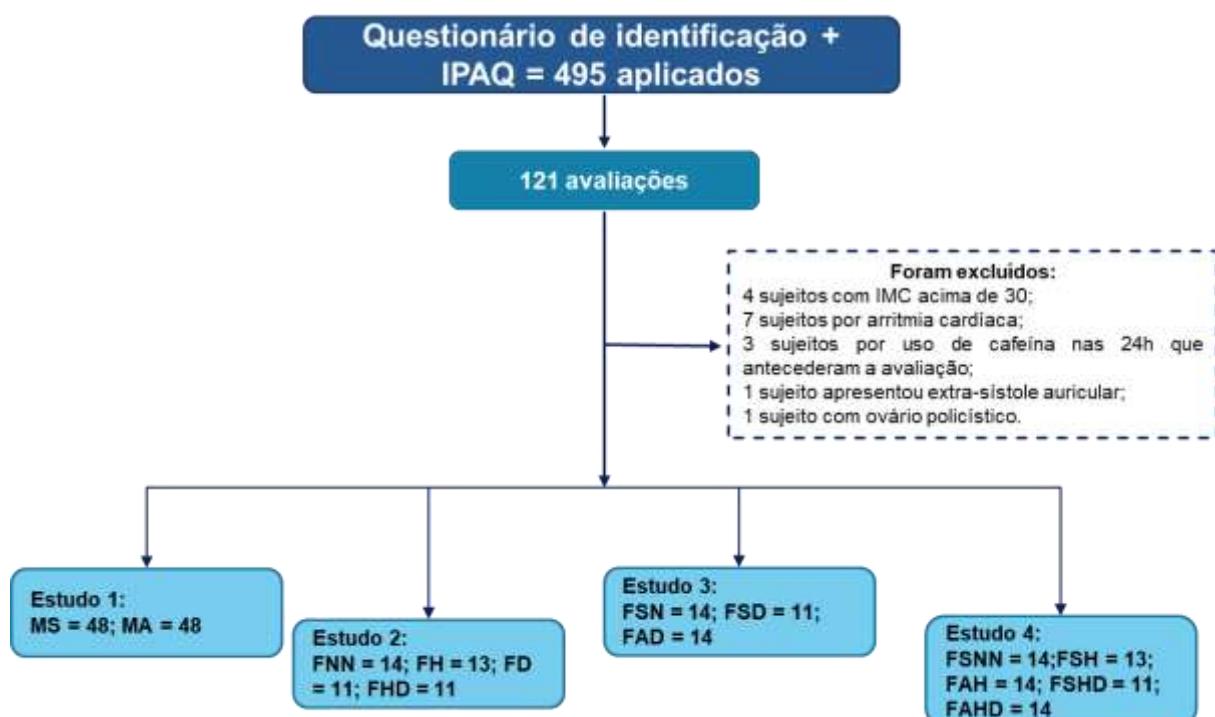


Figura 1 – Distribuição dos sujeitos para desenvolvimento dos estudos. Mulheres sedentárias (MS, n=48) e mulheres ativas (MA, n=48); filhas de normotensos e normoglicêmicos (FNN, n=14), filhas de hipertenso (FH, n=13), filhas de diabético (FD, n=11) e filhas de diabético e hipertenso (FHD, n=11); filhas sedentárias de normoglicêmicos (FSN, n=14), filhas sedentárias de diabético (FSD, n=11) e filhas ativas de diabético (FAD, n=14); filhas sedentárias de normotensos e normoglicêmicos (FSNN, n=14), filhas sedentárias de hipertenso (FSH, n=13), filhas ativas de hipertenso (FAH, n=14), filhas sedentárias de hipertenso e diabético (FSHD, n=11) e filhas ativas de hipertenso e diabético (FAHD, n=14).

3.3 PROTOCOLO

Todas as voluntárias foram avaliadas com relação a parâmetros hemodinâmicos, autonômicos, bem como mensuração glicêmica, durante a mesma fase do ciclo menstrual: fase folicular do ciclo menstrual (do 2º ao 4º dia da

menstruação) ou fase de alta concentração hormonal (do 5º ao 15º dia de uso do contraceptivo) nas mulheres com uso de contraceptivos (71,72). Essa avaliação era agendada conforme a disponibilidade da voluntária, sempre nos horários iniciais da manhã, e todas as avaliações foram auxiliadas por alunas voluntárias do curso de educação física, para que não houvesse constrangimento por parte das voluntárias.

3.3.1 Avaliação da composição corporal, registro da pressão arterial e avaliação da modulação autonômica cardiovascular em repouso e em estresse mental

A análise da composição corporal foi realizada por um profissional habilitado, através da bioimpedância e do IMC e todas as medidas foram realizadas com o avaliado em posição ortostática e em repouso.

Para avaliação do percentual de gordura foi utilizado o analisador de composição corporal tetrapolar BF 906 Maltron. A técnica da Impedância Bioelétrica requer a colocação precisa de quatro eletrodos em locais definidos, estando o avaliado deitado em decúbito dorsal. A colocação dos eletrodos foi próximo à articulação metacarpo-falângica e entre os processos estilóides do rádio e da ulna da superfície dorsal da mão direita, e próximo à articulação metatarso-falângica e entre os maléolos medial e lateral no dorso do pé direito.

Em seguida, a massa corporal total dos indivíduos foi mensurada através de balança eletrônica portátil devidamente calibrada, com precisão de 0,1 kg, e a estatura mensurada com um estadiômetro portátil, com precisão de 0,1 cm. Os avaliados ficaram descalços e com pouca roupa (conforme a participante se sentisse à vontade), estas variáveis foram mensuradas uma única vez, para efeito de caracterização da amostra.

A aferição da pressão arterial foi realizada com aparelhos previamente inspecionados pelo INMETRO e devidamente calibrados, pelo método auscultatório através do uso de esfigmomanômetro aneroide de manguito com os participantes sentados em repouso por pelo menos 5 minutos, conforme especificações da Sociedade Brasileira de Hipertensão (3) e estetoscópio em perfeita condição para aferição da PA.

A avaliação da modulação autonômica cardíaca foi realizada através do registro do intervalo R-R (ms) utilizando um cardiófrequencímetro da marca Polar® modelo V800. Neste monitor de frequência cardíaca, o cinto transmissor detecta o

sinal eletrocardiográfico batimento-a-batimento e o transmite através de uma onda eletromagnética para o receptor de pulso Polar, onde essa informação é digitalizada, exibida e arquivada. Este sistema detecta a despolarização ventricular, correspondente a onda R do eletrocardiograma, com uma frequência de amostragem de 500 Hz e uma resolução temporal de 1 ms (73) e foi validado previamente contra eletrocardiografia padrão por Holter (74). A VFC foi gravada por um período de 15 minutos com o indivíduo sentado em repouso, em seguida aplicado um teste de estresse mental (TEM) (*Word Color Test, Stroop Test*). O *Stroop Test* é um teste no qual o indivíduo deve dizer em voz alta, e o mais rápido possível, as cores que as palavras estão escritas independente de qual palavra esteja escrita (75). Este teste é vindo sendo utilizado na literatura como um estressor psicológico ou cognitivo de laboratório, capaz de produzir efeitos de estresse subjetivo assim como respostas emocionais, aumento da reatividade autonômica e da frequência cardíaca (76,77). O TEM foi executado durante 3 minutos, nos quais a monitorização da VFC foi contínua. Ao final do teste de estresse, a VFC foi gravada por mais 15 minutos (conforme Figura 2).

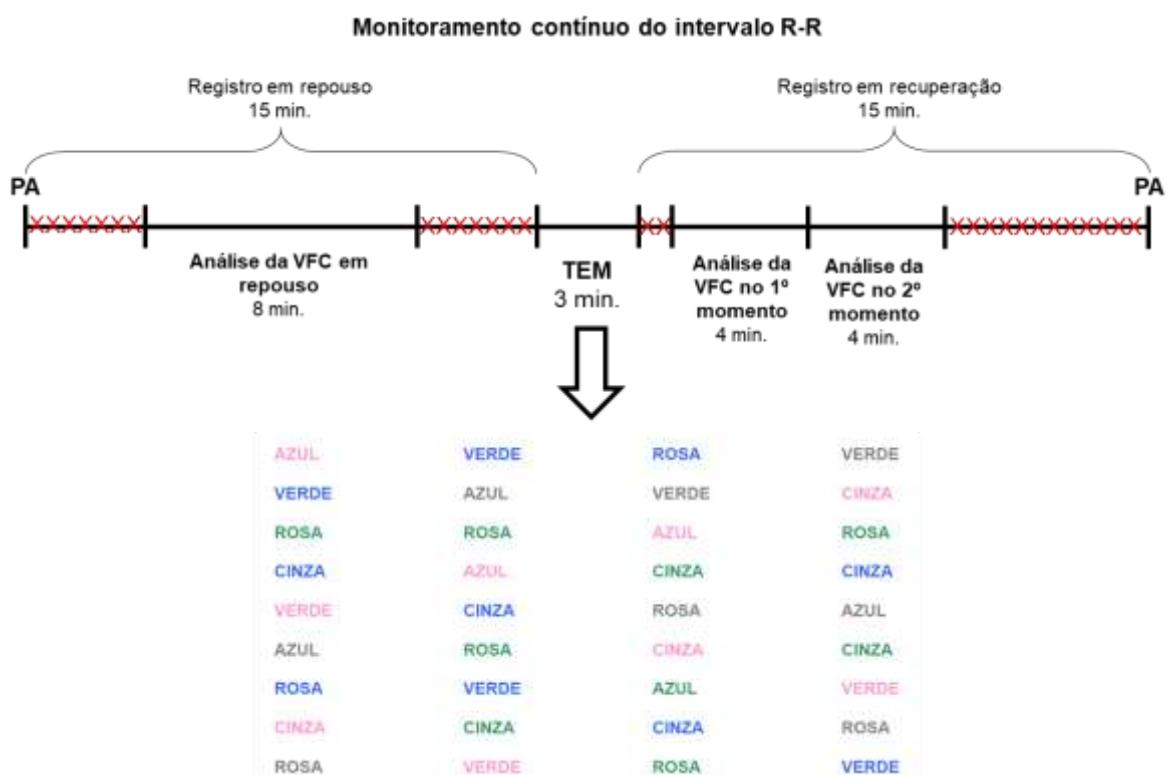


Figura 2 – Esquema do protocolo realizado para avaliação do teste de estresse mental (TEM).

Os arquivos de registro foram transferidos para o Polar FlowSync, através do cabo USB, que permitiu a troca bidirecional de dados com um microcomputador para posterior análise da variabilidade do intervalo de pulso cardíaco nas diferentes situações registradas.

3.3.2 Avaliação glicêmica.

A amostra sanguínea capilar utilizada para a avaliação glicêmica foi colhida no dedo anular do sujeito em jejum de 8-12 horas. Cada sujeito teve o seu dedo higienizado com algodão embebido em álcool e, em seguida, perfurado com lancetador Accu-Chek® Multiclix e respectivas lancetas, graduado de 1 a 5 em graus crescentes de profundidade de penetração na pele. Após perfuração, foi extraída uma gota de sangue, e colhida em uma tira Advantage® (Roche Diagnostics), seguindo todos os procedimentos de coleta descritos por este fabricante. Esta tira foi introduzida no monitor portátil Accu-Chek® Advantage (Roche Diagnostics), que utiliza o método de fotometria de reflexão para leitura da concentração glicêmica em jejum.

3.3.3 Análise da Variabilidade da Frequência Cardíaca (VFC).

Os dados de registro dos intervalos R-R, intervalo de pulso (IP), provenientes do cardiofrequencímetro foram convertidos e armazenados em arquivos Excel, utilizados posteriormente na análise espectral. Foi realizada uma verificação por inspeção visual, para identificar e/ou corrigir alguma marcação não correta. Em seguida, foi gerada a série temporal de cada sinal a ser estudado, no caso, o intervalo de pulso cardíaco (tacograma). Quando necessário, utilizamos a interpolação linear para retirarmos os transientes indesejáveis que alteram a estacionariedade do sinal. Embora as séries temporais do intervalo R-R sejam sinais mostrados no tempo de forma irregular, isso não é um problema para análise no domínio do tempo, mas pode ser um problema para a análise no domínio da frequência, por criar componentes harmônicos adicionais, mas não reais. A interpolação é um procedimento que corrige essas distorções.

As variâncias do R-R foram avaliadas no domínio do tempo e no domínio da frequência (78). Os dados analisados e tabelados através do programa CardioSeries v.2.4 no formato da transformada rápida de Fourier (FFT). Após esse

remodelamento matemático, foram obtidas as potências absolutas nas respectivas bandas de frequências pré-determinadas. A potência espectral é integrada em três faixas de frequência de interesse: alta frequência (AF) entre 0,15 e 0,4 Hz; baixa frequência (BF) entre 0,04 e 0,15 Hz e muito baixa frequência (MBF) menores que 0,04 Hz. A detecção dos intervalos R-R obtida pelo frequencímetro seguiu os mesmos critérios descritos anteriormente para a montagem das séries temporais da variabilidade no domínio da frequência. Os 3,5 minutos iniciais e finais da gravação com o indivíduo em repouso foram descartados, sendo analisando o trecho de maior estacionariedade do sinal, que correspondeu aos 8 minutos intermediários. Após o teste de estresse mental, o minuto 1 e os minutos 10 a 15 da gravação foram descartados, e a VFC foi analisada em dois momentos, o primeiro momento que compreendeu do minuto 2 ao minuto 5, e o segundo momento que correspondeu do minuto 6 ao minuto 9.

3.3.4 Avaliação da qualidade de vida e nível de estresse.

A avaliação do nível de qualidade de vida foi realizada por meio do *Medical Outcomes Short-Form Health Survey* (SF-36) (Anexo C), que é um questionário traduzido e validado para o português por Ciconelli et al. (79), de fácil compreensão e necessita pouco tempo para aplicação, composto por 11 questões e 36 itens que englobam oito dimensões, representados por capacidade funcional (dez itens), aspectos físicos (quatro itens), dor (dois itens), estado geral da saúde (cinco itens), vitalidade (quatro itens), aspectos sociais (dois itens), aspectos emocionais (três itens), saúde mental (cinco itens) e uma questão comparativa sobre a percepção atual da saúde e há um ano.

Para avaliação do nível de estresse percebido, foi aplicada a versão brasileira da *Perceived Stress Scale* (PSS-10), a qual foi traduzida e validada por Luft et al. (80) (Anexo D). Trata-se de um questionário composto por 10 itens sendo seis positivos e quatro negativos, respondidos em uma escala de Likert com cinco pontos: 0 - nunca, 1 - quase nunca, 2 - algumas vezes, 3 - frequentemente e 4 - muito frequente e um questionário para identificação de estilo de vida, doenças e outras informações.

3.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os resultados foram testados quanto à normalidade e estão apresentados como média \pm desvio padrão da média. As comparações estatísticas foram realizadas utilizando o software GraphPad Prism 6, sendo que para o **Estudo 1** as médias foram comparadas pelo Test t de Student de amostras não pareadas e nos **Estudos 2, 3 e 4** as médias foram comparadas pelo teste Anova de 1 via seguido do post-hoc de Tukey para múltiplas comparações. Para todos os artigos, o nível de significância adotado foi de $p<0,05$.

O poder da amostra foi calculado *a posteriori* considerando as variâncias dos grupos para as principais variáveis desfechos: variância do R-R e balanço simpatovagal (LF/HF). No Estudo 1 obteve-se um β de 0,99 e 1,0, respectivamente. No Estudo 2 obteve-se um β de 0,98 e 0,91, respectivamente. No Estudo 3 obteve-se um β de 0,89 e 1,0, respectivamente. No Estudo 4 obteve-se um β de 0,99 para ambos. O cálculo foi realizado no software G*Power 3 (Düsseldorf, Bundesland, Germain).

4 RESULTADOS

Os resultados da presente Tese são apresentados no formato de artigos. O estudo 1, intitulado “Influência do sedentarismo sobre a variabilidade da frequência cardíaca em repouso e após estresse mental em mulheres jovens” foi submetido para publicação no periódico *Journal of Applied Physiology*. O estudo 2, intitulado “Impacto do histórico familiar de hipertensão e diabetes na variabilidade da frequência cardíaca em mulheres” foi submetido para publicação no periódico *American Journal Hypertension*. O estudo 3, intitulado “Impacto do estilo de vida fisicamente ativo na variabilidade da frequência cardíaca em repouso e em reposta ao estresse mental em mulheres com histórico familiar de diabetes mellitus tipo 2” e o estudo 4, “Influência do histórico familiar de hipertensão e diabetes na variabilidade da frequência cardíaca de mulheres sedentárias e fisicamente ativas: respostas ao teste de estresse mental”, estão em fase de redação.

4.1 ESTUDO 1

Influência do sedentarismo sobre a variabilidade da frequência cardíaca em repouso e após estresse mental em mulheres jovens.

4.1.1 Introdução

Atualmente, o sedentarismo é um dos principais fatores de risco para o desenvolvimento de doenças cardiometabólicas. Estudos evidenciam que o sedentarismo está associado a um aumento de peso corporal e da pressão arterial, além de mudanças desfavoráveis no perfil lipídico e glicêmico (81). Por outro lado, a prática regular de exercícios pode induzir benefícios como o aumento da potência aeróbica, força, massa muscular, flexibilidade, diminuição da gordura corporal, diminuição da ansiedade, dos níveis de estresse e a diminuição da pressão arterial (82).

As alterações cardiometabólicas decorrentes de um estilo de vida sedentário podem demorar muitos anos para serem clinicamente detectáveis. Por esta razão, outros biomarcadores envolvidos na gênese das disfunções têm sido estudados. Neste sentido, a variabilidade da frequência cardíaca é um método não invasivo que permite avaliar a modulação autonômica cardíaca. As mudanças nos padrões da VFC servem de indicadores de saúde, já que estudos apontam que maiores valores de VFC estão associados a uma condição de saúde ao passo que a reduzida VFC indica uma má ou insuficiente adaptação do SNA, e está associada a aumento do risco cardiovascular e mortalidade (83,81,84). Diversos fatores podem influenciar na VFC, como o sobrepeso/obesidade, consumo de nicotina, álcool, cafeína, exercícios físicos vigorosos, idade, sexo, postura entre outros (85). Adicionalmente, estudos têm sugerido o envolvimento importante do sistema nervoso autônomo na gênese da doença cardiovascular (86,87).

A literatura já evidencia que a atividade física aumenta a VFC, mas os estudos comparando a modulação autonômica geralmente são entre homens atletas de diferentes modalidades desportivas (88), sujeitos fisicamente ativos e inativos (89) ou sedentários expostos a um programa de treinamento intensivo (90). Tais estudos não especificam o comportamento autonômico entre mulheres fisicamente ativas e inativas, o que pode ser de extrema importância para compreender o impacto do estilo

de vida sobre a saúde cardiovascular feminina. É preciso levar em consideração que os hormônios ovarianos são grandes responsáveis pela manutenção da baixa modulação simpática (91), e com o processo de envelhecimento, as mulheres apresentam maior aumento da modulação simpática do que os homens, o que pode contribuir significativamente para o acometimento de HAS e outras doenças cardiovasculares (92,93).

Vale ainda destacar que eventualmente, alterações fisiológicas precoces podem não ser observadas em uma situação de repouso, sendo percebidas somente quando o indivíduo é submetido a uma situação de estresse. Neste sentido, estudos têm cada vez mais aplicado testes de estresse mental ou físico para promover desafios fisiológicos que possam evidenciar/exacerbar respostas anormais em sujeitos saudáveis ou acometidos por doenças (94,95,90,84). Porém, não conhecemos estudos que fizeram a comparação das respostas hemodinâmicas e da VFC entre mulheres sedentárias e fisicamente ativas após um teste de estresse mental.

O presente estudo parte da hipótese que o estilo de vida fisicamente ativo é capaz de melhorar a VFC de mulheres jovens em repouso e em resposta a um teste de estresse mental, impactando em melhora da qualidade de vida. Com base no exposto, o objetivo foi analisar os parâmetros hemodinâmicos, autonômicos e de qualidade de vida em repouso e em resposta a estresse mental de mulheres jovens sedentárias ou fisicamente ativas.

4.1.2 Resultados

De acordo com os dados apresentados na Tabela 1, houve semelhança entre os grupos estudados com relação a idade, peso corporal, altura, IMC e percentual de gordura, demonstrando homogeneidade da amostra.

Tabela 1 – Caracterização da amostra.

Variáveis	MS (n=48)	MA (n=48)	p
Idade (anos)	23,1 ± 3,9	23,3 ± 3,7	0,7972
Peso (kg)	56,6 ± 9,3	57,2 ± 9,3	0,7527
Altura (m)	1,6 ± 0,1	1,6 ± 0,1	>0,9999
IMC (kg/m²)	21,9 ± 3,3	22,4 ± 3,2	0,4530
% Gordura	24,3 ± 5,4	23,6 ± 5,2	0,5193

MS: mulheres sedentárias; **MA:** mulheres ativas; **IMC:** índice de massa corporal.

No que diz respeito aos parâmetros hemodinâmicos, os valores de pressão arterial sistólica (PAS) e pressão arterial diastólica (PAD) foram semelhantes entre os grupos, e evidenciaram indivíduos normotensos (96). O grupo MA apresentou resultados significantes na frequência cardíaca basal quando comparado com o grupo MS, não houve resultados significantes nas demais variáveis conforme tabela 2.

Tabela 2 – Parâmetros hemodinâmicos em repouso nos grupos estudados.

Variáveis	MS (n=48)	MA (n=48)	P
PAS (mmHg)	109,9 ± 12,1	112,1 ± 11,3	0,3596
PAD (mmHg)	70,7 ± 10,2	71,2 ± 9,6	0,8052
FC (bpm)	76,7 ± 10,4	68,8 ± 9,6*	0,0002

* vs. MS; **MS:** mulheres sedentárias; **MA:** mulheres ativas; **PAS:** pressão arterial sistólica; **PAD:** pressão arterial diastólica; **FC:** frequência cardíaca.

Com relação à análise dos valores glicêmicos, não houve diferença entre os grupos (Tabela 3).

Tabela 3 – Glicemia nos grupos estudados.

Variáveis	MS (n=48)	MA (n=48)	p
Glicemia (mg/dL)	93,8 ± 12,5	92,5 ± 10,6	0,6623

MS: mulheres sedentárias; **MA:** mulheres ativas.

Não foram observadas diferenças no que diz respeito ao estresse percebido e no aspecto saúde mental da qualidade de vida entre os grupos (Tabela 4). Porém, os valores apontaram que o grupo MA apresentou melhor qualidade de vida no aspecto saúde física ($68,1 \pm 12,6^*$) em relação ao grupo MS ($62,1 \pm 16,1$).

Tabela 4 – Valores referentes ao estresse percebido (PSS-10) e à qualidade de vida nos aspectos saúde física e saúde mental (SF-36) nos grupos estudados.

Variáveis	MS (n=48)	MA (n=48)	p
Estresse Percebido	20,5 ± 6,2	19,9 ± 6,3	0,6392
Saúde Física	62,1 ± 16,1	68,1 ± 12,6*	0,0448
Saúde Mental	57,3 ± 18,1	60,1 ± 16,0	0,4240

MS: mulheres sedentárias; **MA:** mulheres ativas.

Ao analisar a VFC em repouso no domínio do tempo, o grupo MA apresentou aumento no intervalo de pulso (IP), desvio padrão do intervalo de pulso (DP IP), variância do R-R (Figura 3) e na raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos R-R normais adjacentes, em um intervalo de tempo (RMSSD) quando comparado ao grupo MS (Tabela 5). Analisando no domínio da frequência, não houve diferença nos valores absolutos de baixa frequência (BF), no entanto, foram identificadas diferenças significativas nos valores absolutos de alta frequência (AF), percentuais de BF e AF (Tabela 5) e ainda na relação BF/AF (Figura 4).

Tabela 5 – Avaliações da VFC em repouso nos grupos estudados.

Variáveis	MS (n=48)	MA (n=48)	p
IP (ms)	750,4 ± 76,3	851,5 ± 94,5*	<0,0001
DP IP (ms)	46,5 ± 14,7	61,7 ± 15,1*	<0,0001
RMSSD (ms)	32,9 ± 14,3	59,1 ± 25,0*	<0,0001
BF absoluto (ms ²)	840,9 ± 443,1	809,3 ± 507,1	0,7458
AF absoluto (ms ²)	596,0 ± 440,1	1750,9 ± 806,0*	<0,0001
% BF (n.u.)	57,9 ± 10,6	36,0 ± 13,1*	<0,0001
% AF (n.u.)	42,1 ± 10,6	64,0 ± 13,1*	<0,0001

* vs. MS; **MS:** mulheres sedentárias; **MA:** mulheres ativas; **IP:** intervalo de pulso; **DP IP:** desvio padrão do intervalo de pulso; **RMSSD:** Root Mean Square of the Successive Differences; **BF:** baixa frequência; **AF:** alta frequência.

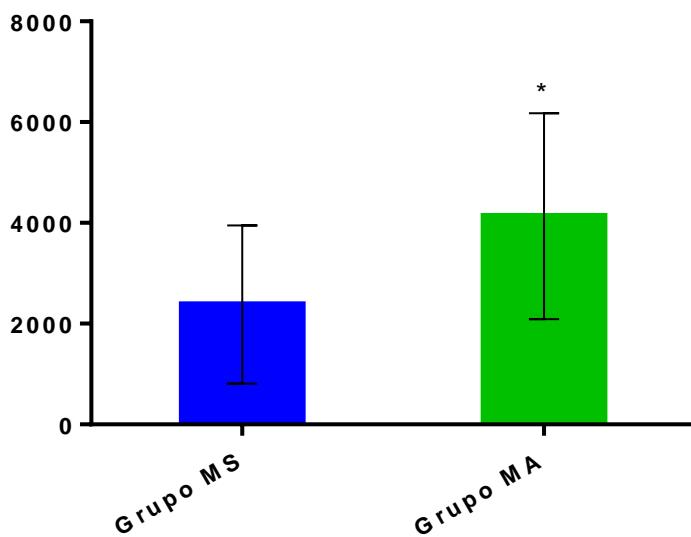


Figura 3 – Comparação da Variância do R-R (ms^2) em repouso entre os grupos estudados.
* P<0,05 vs. **MS**; **MS**: mulheres sedentárias; **MA**: mulheres ativas.

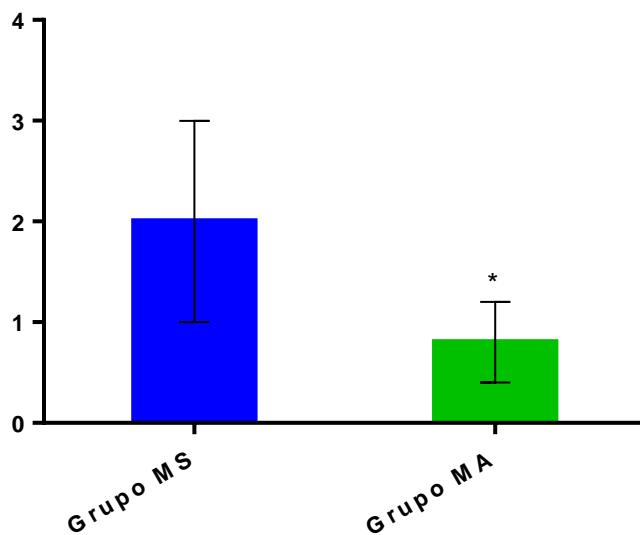


Figura 4 – Comparação da relação BF/AF em repouso entre os grupos estudados.
* P<0,05 vs. **MS**; **MS**: mulheres sedentárias; **MA**: mulheres ativas.

Ao comparar os valores da frequência cardíaca em repouso e após o teste de estresse mental, ambos os grupos apresentaram diferença significativa ($p<0,0001$), denotando a eficácia do teste (Figura 5). Os resultados demonstraram novamente que o grupo MA manteve menor valor de FC após a situação de estresse mental quando comparado ao grupo MS ($p=0,0348$), permanecendo a diferença assim como em repouso (Tabela 2).

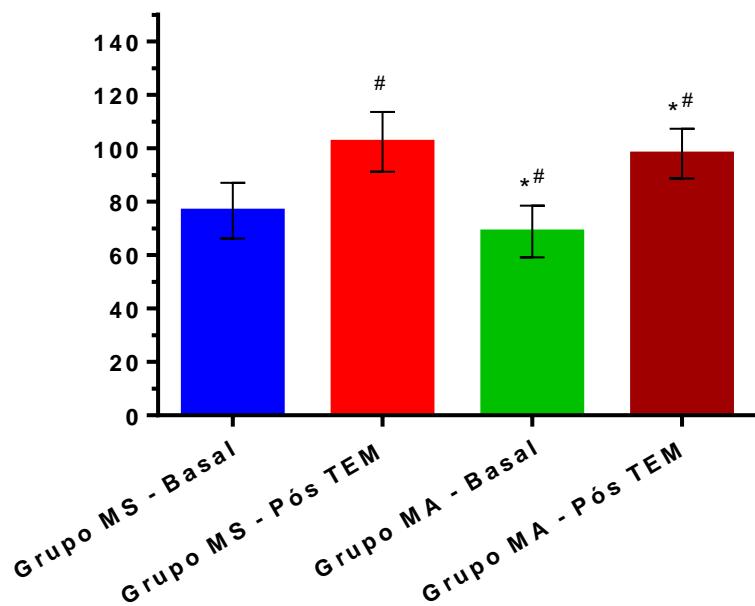


Figura 5 – Comparação da frequência cardíaca basal e imediatamente após teste de estresse mental dos grupos estudados.

* P<0,05 vs. **MS**; #P<0,05 vs. **Basal**; **MS**: mulheres sedentárias; **MA**: mulheres ativas.

Ao analisar a VFC no primeiro momento após o teste de estresse mental, no domínio do tempo, o grupo MA apresentou aumento no IP, DP IP, variância do R-R e na RMSSD quando comparado ao grupo MS (Tabela 6). Analisando no domínio da frequência, não houve diferença nos valores absolutos de BF, no entanto, foram identificadas diferenças significativas nos valores absolutos de AF, percentuais de BF e AF e ainda na relação BF/AF (Tabela 6).

Tabela 6 – Avaliações autonômicas no 1º momento (2º ao 5º minuto) após teste de estresse mental nos grupos estudados.

Variáveis	MS (n=48)	MA (n=48)	p
IP (ms)	757,3 ± 79,4	842,6 ± 89,3*	<0,0001
DP IP (ms)	51,7 ± 13,9	61,5 ± 18,7*	0,0045
Variância R-R (ms ²)	2863,4 ± 1403,5	4135,0 ± 2664,3*	0,0043
RMSSD (ms)	36,2 ± 15,6	57,4 ± 30,9*	<0,0001
BF absoluto (ms ²)	1158,6 ± 661,8	971,5 ± 760,8	0,2018
AF absoluto (ms ²)	701,7 ± 639,3	1701,4 ± 846,3*	<0,0001
% BF (n.u.)	62,3 ± 11,5	39,0 ± 15,4*	<0,0001
% AF (n.u.)	37,7 ± 11,5	61,0 ± 15,4*	<0,0001
BF/AF	2,7 ± 1,3	1,0 ± 0,9*	<0,0001

* vs. MS; **MS**: mulheres sedentárias; **MA**: mulheres ativas; **IP**: intervalo de pulso; **DP IP**: desvio padrão do intervalo de pulso; **RMSSD**: Root Mean Square of the Successive Differences; **BF**: baixa frequência; **AF**: alta frequência.

Ao analisar a VFC no segundo momento após o teste de estresse mental, no domínio do tempo, o grupo MA apresentou aumento no IP, DP IP, variância do R-R e na RMSSD quando comparado ao grupo MS (Tabela 7). Analisando no domínio da frequência, não houve diferença nos valores absolutos de BF, no entanto, foram identificadas diferenças significativas nos valores absolutos de AF, percentuais de BF e AF e ainda na relação BF/AF (Tabela 7).

Tabela 7 – Avaliações autonômicas no 2º momento (6º ao 9º minuto) após teste de estresse mental nos grupos estudados.

Variáveis	MS (n=48)	MA (n=48)	p
IP (ms)	757,7 ± 82,4	834,3 ± 97,2*	<0,0001
DP IP (ms)	50,9 ± 15,4	58,7 ± 18,3*	0,0262
Variância R-R (ms²)	2827,5 ± 1673,5	3781,0 ± 2262,2*	0,0210
RMSSD (ms)	36,3 ± 18,1	55,2 ± 31,1*	0,0004
BF absoluto (ms²)	1019,3 ± 767,4	937,3 ± 710,4	0,5882
AF absoluto (ms²)	634,9 ± 643,4	1623,6 ± 762,4*	<0,0001
% BF (n.u.)	62,0 ± 11,7	40,0 ± 14,2*	<0,0001
% AF (n.u.)	38,0 ± 11,7	60,0 ± 14,2*	<0,0001
BF/AF	2,4 ± 1,3	0,9 ± 0,6*	<0,0001

* vs. MS; **MS**: mulheres sedentárias; **MA**: mulheres ativas; **IP**: intervalo de pulso; **DP IP**: desvio padrão do intervalo de pulso; **RMSSD**: Root Mean Square of the Successive Differences; **BF**: baixa frequência; **AF**: alta frequência.

Acerca dos parâmetros hemodinâmicos após o período de recuperação, os valores de PAS e PAD foram semelhantes entre os grupos. O grupo MA novamente apresentou frequência cardíaca reduzida quando comparado ao MS (Tabela 8).

Tabela 8 – Valores hemodinâmicos 15 minutos após teste de estresse mental.

Variáveis	MS (n=48)	MA (n=48)	p
PAS (mmHg)	106,9 ± 9,3	108,8 ± 9,7	0,3298
PAD (mmHg)	68,9 ± 8,3	69,7 ± 9,0	0,6518
FC (bpm)	76,8 ± 11,6	67,6 ± 9,6*	<0,0001

* vs. MS; **MS**: mulheres sedentárias; **MA**: mulheres ativas; **PAS**: pressão arterial sistólica; **PAD**: pressão arterial diastólica; **FC**: frequência cardíaca.

4.1.3 Discussão

Compreendendo o sedentarismo como um dos principais fatores de risco para o acometimento de doenças cardiovasculares e que poucos estudos se

preocuparam em estudar o impacto do estilo de vida sobre a modulação do sistema nervoso autônomo de mulheres jovens, o presente estudo procurou analisar os parâmetros hemodinâmicos, autonômicos em repouso e em resposta a estresse mental de mulheres jovens sedentárias ou fisicamente ativas, bem como o impacto na qualidade de vida. Neste estudo observamos que as mulheres sedentárias (MS), sem alteração em nenhum parâmetro clínico convencional, apresentam prejuízo em parâmetros da VFC quando comparado as ativas (MA). Além disto, evidenciamos que mesmo após situação de estresse mental, as mulheres fisicamente ativas ainda possuem melhor VFC do que as sedentárias. Tais benefícios autonômicos foram associados a piora na qualidade de vida das mulheres sedentárias quando comparadas as fisicamente ativas.

Ao longo dos últimos anos, o estilo de vida vem se tornando destaque entre os estudos (95,97) que levam em consideração os fatores modificáveis para o acometimento de doenças cardiovasculares e seus métodos de controle, os quais apontam a prática regular de exercícios físicos como uma fundamental aliada no que diz respeito à prevenção e tratamento dessas doenças.

Um estudo que comparou indivíduos do sexo masculino, jovens e saudáveis, atletas e sedentários, identificou que os atletas apresentaram redução da FC quando comparados aos sedentários (18). Grant et al. (98), após realizarem um programa de treinamento de alta intensidade por 12 semanas, identificaram redução da FC em um grupo composto por 183 indivíduos (sendo 100 homens e 83 mulheres). Em acordo aos estudos anteriormente citados, nossos dados apontam que o grupo MA apresentou menor valor de FC que o MS, evidenciando que a prática regular da atividade física foi capaz de condicionar bradicardia em repouso, quando comparadas às sedentárias.

Vale destacar que a diminuição da FC em repouso está associada a um bom quadro de saúde, enquanto o seu aumento está fortemente relacionado a risco de mortalidade. Tal fato pode ser demonstrado em um estudo de coorte que acompanhou 33.798 pessoas ao longo de 22 anos, e identificou que a mortalidade por todas as causas foi associada à maior FC de repouso em homens com idade de 18 a 59 anos e mulheres entre 40 e 59 anos (99).

No presente estudo após as avaliações em repouso, aplicamos o O Stroop Color Test por levar em consideração que esse teste de estresse mental vem sendo utilizado como um eficiente estressor de laboratório (94), que possibilita induzir a

reatividade cardiovascular, reproduzindo uma situação momentânea de estresse mental, que é um fator colaborador para a morbimortalidade ocasionada por doenças cardiovasculares (95).

Neste sentido, a menor FC do grupo MA quando comparado ao grupo MS ($p=0,0348$) ainda se manteve após a situação de estresse mental. Isso sugere que o exercício físico, quando realizado de forma regular, é responsável por adaptações no sistema cardiovascular durante sua prática e em repouso, adaptando inclusive o indivíduo a responder melhor frente a situações de estresse fisiológico. A bradicardia encontrada no grupo MA está possivelmente relacionada com o aumento da modulação vagal (banda AF) e a redução da modulação simpática (banda BF) observada nos três momentos de análise no presente estudo, tanto nos valores absolutos como nos valores percentuais, quando comparados ao grupo MS (14).

Em resposta ao estresse mental, nossos achados corroboram com um estudo (100) desenvolvido com 207 sujeitos, de ambos os sexos, que associou o maior nível de aptidão física com melhor VFC após aplicação do Stroop Color Test, concluindo que este comportamento pode ser um dos mecanismos relacionados à proteção contra risco cardiovascular proporcionado pelo condicionamento físico. Corroborando, Heydari, Boucher e Boucher (101) evidenciaram o efeito do exercício físico sobre a resposta cardiovascular de 34 homens jovens com sobrepeso submetidos a um programa de exercício com verificação da resposta cardiovascular ao Stroop Color Test. Seus resultados apontaram que após doze semanas do programa de treinamento, houve alterações cardiovasculares e autonômicas significativas em repouso e sob o estresse mental, com redução da FC e aumento da VFC.

Em nosso estudo, ao analisar a VFC em repouso, no 1º e 2º momento de recuperação após o teste de estresse mental no domínio do tempo, o grupo MA apresentou aumento no IP, DP IP, variância do R-R (MA vs. MS = $p<0,0001$) (Figura 1) e na RMSSD quando comparadas ao grupo MS (Tabela 5). Analisando no domínio da frequência, não houve diferença nos valores absolutos de baixa frequência (BF), no entanto, foi observado aumento da banda de alta frequência (AF) em valores absolutos e normalizados e redução dos valores normalizados da banda BF (Tabela 5) e do balanço simpato/vagal (BF/AF: MA vs. MS = $p<0,0001$) (Figura 3). Isso significa dizer que o grupo MA possui maior e melhor VFC do que o grupo MS, pois a prática de exercício físico promove adaptações fisiológicas no sistema cardiovascular e

respiratório, além de um aprimoramento do SNA, levando a uma melhor VFC, tanto em repouso, quanto no 1º e 2º momento após o estresse mental.

A bradicardia de repouso, a melhora da variância do R-R e da RMSSD foram verificadas no grupo MA, que pode estar associada ao aumento da modulação vagal (banda AF) e a redução da modulação simpática (banda BF) observada tanto nos valores absolutos como nos valores percentuais quando comparado ao grupo MS, tanto em repouso quanto no 1º e 2º momento após o estresse mental.

O grupo MA apresentou maiores valores do índice RMSSD quando comparado ao grupo MS em repouso, no 1º e 2º momento de recuperação após o estresse mental. Isso remete ao aumento das oscilações em altas frequências, relacionadas à modulação cardíaco vagal, resultado semelhante encontrado em estudo realizado por Middleton e De Vito (102), quando compararam mulheres atletas com sedentárias e identificaram maior VFC no grupo de atletas.

Esse aumento dos valores da VFC confirma os achados de Kawaguchi et al. (18) que compararam homens sedentários com atletas, assim como o estudo de Luque-Casado et al. (103), em que ambos evidenciaram a melhor VFC com melhor ajuste autonômico por parte dos homens com maior nível de condicionamento físico.

Sandercock et al. (104) identificaram em seu estudo, que os homens jovens com maior nível de atividade física apresentaram menor relação BF/AF (Figura 3), assim como observado em nossos dados, o grupo MA confirmou redução no balanço simpato-vagal (BF/LF) cardíaco em comparação ao grupo MS, demonstrando que as mulheres que possuem um estilo de vida ativo por meio da prática regular de atividade física apresentam menor modulação simpática comparado a pessoas que não realizam exercícios físicos regulares.

Além disso, outro estudo ao analisar a influência do nível de condicionamento físico ao desempenho cognitivo e a VFC, identificou que os indivíduos com bom condicionamento físico apresentaram redução da FC em repouso associada à maior atividade parassimpática do SNA (103). De fato, nossos resultados evidenciam que os benefícios da vida fisicamente ativa em mulheres vão além da redução da FC e da melhora da VFC. A prática regular de exercício físico também foi associada a melhora da qualidade de vida evidenciada no aspecto saúde física. Uma revisão sistemática (105) identificou que o maior nível de atividade física está associado a uma melhor percepção da qualidade de vida em adultos. De tal modo, a melhora nesse aspecto para a mulher significa uma consequente melhoria nos níveis

de estresse e bem-estar, o que pode influenciar positivamente no processo de envelhecimento e auxiliar também na prevenção de doenças crônico não transmissíveis.

É importante destacar que diversos fatores podem alterar a FC de mulheres, entre eles, o período do ciclo menstrual. Devido isso, as avaliações foram realizadas durante a fase folicular do ciclo menstrual ou fase de alta concentração hormonal em mulheres que usavam algum tipo de remédio contraceptivo (72,91), por ser a fase de maior estabilidade hormonal e da VFC.

Cabe salientar que ao avaliar as mulheres fisicamente ativas, e não atletas, estamos abordando a influência do estilo de vida, e não do treinamento de alto nível, possibilitando assim, que tais benefícios na modulação autonômica sejam alcançados por qualquer pessoa que busque manter adequadamente um estilo de vida saudável.

4.1.4 Conclusão

Considerando que a capacidade aumentada de variar a FC é um fator positivo de adaptação do sistema cardiovascular e consequentemente de boa adaptação do SNA e que o exercício físico é capaz de promover melhora funcional do sistema cardiovascular de indivíduos saudáveis e com doenças cardiovasculares, é possível concluir que o sedentarismo em mulheres induz prejuízo na modulação autonômica cardíaca em repouso e em resposta ao estresse fisiológico e piora a qualidade de vida, antes mesmo de alterar parâmetros clínicos cardiovasculares ou metabólicos, reforçando a análise da VFC como um possível marcador precoce de risco cardiovascular nessa população.

4.2 ESTUDO 2

Impacto do histórico familiar de hipertensão e diabetes na variabilidade da frequência cardíaca em mulheres.

4.2.1 Introdução

A HAS frequentemente está associada a alterações funcionais e/ou estruturais de diferentes órgãos-alvo bem como alterações metabólicas capazes de aumentar o risco de eventos cardiovasculares fatais e não fatais (106). Com relação aos fatores envolvidos na fisiopatogênese da HAS, um terço deles pode ser atribuído a fatores genéticos (30). Já o DM2 possui um padrão de transmissão genético autossômico dominante, podendo ser hereditário (35).

A gênese da HAS e do DM2 são bastante complexos e ainda pouco compreendidos, envolvendo interação entre fatores genéticos e ambientais. Alterações cardiovasculares, como aumento de pressão arterial, e metabólicas, como aumento da glicemia ou resistência à insulina, já foram detectadas precocemente em filhos de pais hipertensos ou diabéticos do tipo 2 (107,108). Dessa forma, faz-se necessária a detecção de marcadores precoces de disfunção nessas populações geneticamente predispostas para busca mais precisa de alternativas terapêuticas para essas condições.

Neste sentido, a análise da VFC que reflete a modulação autonômica cardíaca (15), evidenciou que filhos de hipertensos (107) e filhos de diabéticos tipo 2 (109) possuem em repouso maior componente de baixa frequência (BF) e menor componente de alta frequência (AF) do intervalo de pulso (IP) quando comparado aos filhos de pais saudáveis, o que indica uma maior modulação simpática e redução da parassimpática cardíaca nos indivíduos com histórico familiar de hipertensão ou de diabetes. Tais alterações podem ocorrer mesmo antes de alterações clínicas cardiometabólicas. De fato, existem estudos que sugerem que as alterações do sistema nervoso autônomo participam da gênese das doenças (86,87).

Vale destacar que os estudos encontrados com filhos de hipertensos ou de diabéticos envolveram amostras mistas, somente do sexo masculino ou não avaliaram o efeito da associação entre o histórico familiar de HAS e DM2. Considerando a importância do histórico familiar e das diferenças sexuais no desenvolvimento e

agravamento da HAS e DM2, nosso objetivo foi comparar a VFC de mulheres com e sem histórico familiar de HAS, DM2 e HAS+DM2.

4.2.2 Resultados

De acordo com os dados coletados, houve semelhança entre os grupos estudados no que diz respeito a idade ($FNN = 21,2 \pm 1,3$; $FH = 22,9 \pm 3,5$; $FD = 22,5 \pm 3,7$; $FHD = 23,9 \pm 2,7$ anos; $p=0,1243$), ao índice de massa corporal ($FNN = 20,7 \pm 2,6$; $FH = 23,1 \pm 3,0$; $FD = 21,3 \pm 4,6$; $FHD = 22,6 \pm 2,9$ kg/m²; $p=0,2350$), pressão arterial, frequência cardíaca e glicemia (Tabela 9), demonstrando homogeneidade da amostra.

Ao analisar a VFC no domínio do tempo, o grupo FH apresentou menor DP IP do que o grupo FNN. Os grupos FD e FH apresentaram variância do R-R reduzida quando comparados ao grupo FNN.

Analizando a VFC no domínio da frequência, observou-se aumento significativo nos valores absolutos de baixa frequência (BF) do grupo FHD quando comparado aos grupos FNN, FH e FD. Os grupos FH, FD e FHD apresentaram aumento nos valores percentuais de BF, redução nos valores percentuais de AF e aumento na relação BF/AF quando comparados ao grupo FNN (Tabela 9).

Tabela 9 – Parâmetros hemodinâmicos, metabólicos e autonômicos nos grupos estudados.

Variáveis	FNN (n=14)	FH (n=13)	FD (n=11)	FHD (n=11)	p
PAS (mmHg)	112,6 ± 12,1	110,9 ± 15,0	106,4 ± 9,4	108,9 ± 12,1	0,6424
PAD (mmHg)	73,3 ± 11,7	73,2 ± 12,6	67,5 ± 5,9	67,6 ± 8,3	0,3021
FC (bpm)	76,2 ± 11,6	77,8 ± 9,5	79,3 ± 13,1	73,4 ± 7,5	0,6018
Glicemia (mg/dL)	93,8 ± 12,5	94,4 ± 6,7	92,0 ± 7,4	93,4 ± 9,4	0,9373
DP IP (ms)	52,2 ± 10,6	41,1 ± 9,6*	43,0 ± 7,8	48,4 ± 9,3	0,0175
Variância R-R (ms²)	3092,6 ± 1149,0	1779,2 ± 788,4*	2017,4 ± 754,6*	2457,9 ± 952,5	0,0042
RMSSD (ms)	38,5 ± 14,5	28,7 ± 10,1	28,8 ± 10,2	34,1 ± 8,3	0,0912
BF absoluto (ms²)	739,9 ± 319,4	740,4 ± 279,7	750,3 ± 501,3	1172,6±274,6*†#	0,0098
AF absoluto (ms²)	820,8 ± 507,2	528,2 ± 282,1	517,6 ± 384,2	452,1 ± 251,4	0,0727
% BF (n.u.)	50,9 ± 11,0	60,5 ± 9,0*	62,1 ± 8,9*	62,0 ± 4,7*	0,0055
% AF (n.u.)	49,1 ± 11,0	39,5 ± 9,0*	37,9 ± 8,9*	38,0 ± 4,7*	0,0055
BF/AF	1,5 ± 0,5	2,1 ± 0,4*	2,5 ± 0,5*	2,2 ± 0,4*	<0,0001

* vs. FNN; # vs. FD; † vs. FH; **FNN:** Filhas de Normotensos e Normoglicêmicos; **FH:** Filhas de Hipertensos; **FD:** Filhas de Diabéticos; **FHD:** Filhas de Hipertensos e Diabéticos; **PAS:** pressão arterial sistólica; **PAD:** pressão arterial diastólica; **FC:** frequência cardíaca; **IP:** intervalo de pulso; **DP IP:** desvio padrão do intervalo de pulso; **RMSSD:** Root Mean Square of the Successive Differences; **BF:** baixa frequência; **AF:** alta frequência.

4.2.3 Discussão

Ultimamente diversos estudos vêm sendo realizados com o objetivo de compreender a influência do histórico familiar de HAS e DM2 (110,111), e têm demonstrado que sujeitos jovens e saudáveis com história familiar apresentam características favoráveis para o acometimento dessas doenças. No entanto, os estudos encontrados geralmente são desenvolvidos com homens, amostras mistas ou mulheres menopausadas, não levando em consideração as diferenças sexuais no desenvolvimento e agravamento da HAS e DM2, e que estudar os possíveis fatores de risco/mecanismos envolvidos no desenvolvimento de doenças crônico não transmissíveis em mulheres com histórico familiar pode ser relevante na prevenção e no manejo desta doença. Nesse sentido, o presente estudo procurou analisar o impacto do histórico familiar de hipertensão, diabetes e associadas sobre a VFC de mulheres jovens.

Ao fazer a comparação da modulação do SNA de mulheres sem e com histórico familiar de HAS, DM2 e HAS+DM2, no domínio do tempo, apesar de não

termos observado redução significativa do RMSSD, o grupo FH apresentou valor significativamente menor do DP IP do que o grupo FNN e os grupos FD e FH apresentaram variância do R-R reduzida quando comparados ao grupo FNN. Apesar de não ter sido estatisticamente significativo, o grupo FHD tende apresentar a mesma diferença nessa variável. É possível que não tenhamos observado diferenças na Variância total do R-R no grupo FHD em função do aumento significativo em relação ao grupo FNN na banda de BF, representativa da modulação simpática cardíaca, nas mulheres deste grupo. Neste sentido, vale lembrar que a variância do R-R é composta pelas bandas de muito baixa frequência, baixa frequência e alta frequência do IP (15), sendo que alterações expressivas nessas bandas podem refletir em alterações da variância total como a observada no presente estudo no grupo FHD. A maior modulação simpática apresentada pelo grupo FH corrobora com o estudo de Graham et al. (107), o qual avaliou a VFC de 97 adolescentes do sexo masculino, com idade entre 11 e 17 anos, e identificou que os filhos de pais hipertensos apresentaram menor DP IP e maior componente simpático.

Analisando a VFC no domínio da frequência, os grupos FH, FD e FHD apresentaram maiores valores percentuais da banda BF, representativo da modulação simpática cardíaca, assim como na relação simpato/vagal (BF/AF), e ainda menores valores percentuais da banda AF, representativa da modulação vagal sobre o nó sinusal (14), quando comparados ao grupo FNN. Tais achados caracterizam prejuízo na VFC nos grupos com histórico de HAS e/ou DM2 em relação ao grupo FNN. Além disto, observou-se marcante aumento da banda de baixa frequência (BF) em valores absolutos do grupo FHD quando comparado aos grupos FNN, FH e FD, sugerindo prejuízo adicional da VFC no grupo associação de histórico familiar.

Lopes e colaboradores (112) realizaram um estudo com 20 indivíduos de ambos os sexos e divididos em um grupo com e outro sem histórico familiar de hipertensão também evidenciaram que os filhos de pais hipertensos apresentaram aumento da modulação simpática vasomotora, consecutivamente apresentando menor VFC em repouso. Além disto, um estudo realizado em nosso grupo com 20 homens jovens e saudáveis, sendo 10 filhos de hipertensos e 10 de normotensos, após comparar a VFC dos sujeitos concluiu que os filhos de hipertensos apresentaram redução significativa na variância do R-R e aumento da banda BF, demonstrando prejuízo na VFC quando comparados aos filhos de normotenso (113).

Os dados encontrados por Svensson et al. (114), ao analisar a VFC de 23

indivíduos saudáveis, parentes de primeiro grau de pacientes com diabetes tipo II e 24 indivíduos também saudáveis e sem antecedentes familiares de diabetes concordam com nossos achados ao concluir que houve aumento da modulação simpática e menor atividade do nervo parassimpático nos indivíduos com histórico familiar, o que poderia potencialmente contribuir para o desenvolvimento de DM2. Além disto, um estudo realizado por Pal et al. (108), no qual participaram 293 indivíduos com histórico familiar de diabetes tipo II e 405 sem histórico, identificaram que o grupo com histórico apresentou diferenças significativas nos valores percentuais de BF, AF e na relação BF/AF quando comparados ao grupo sem histórico, indicando desequilíbrio simpatovagal por meio da redução de modulação parassimpática e aumento simpático.

No entanto, vale destacar que não foram encontrados estudos na literatura que analisassesem o impacto na VFC do histórico familiar de HAS e/ou DM2 em mulheres jovens. É sabido que mulheres em idade fértil apresentam melhor VFC, caracterizada por maior modulação parassimpática (banda AF) e menor modulação simpática cardíaca (banda BF e BF/AF), quando comparadas com homens de mesma idade (115). Apesar disto, o histórico familiar de HAS e/ou DM2 induz prejuízo precoce na VFC, antes mesmo de alterações clínicas na PA ou na glicemia.

É importante lembrar que a diminuição da VFC vem sendo utilizada como um importante marcador de prognóstico de eventos cardíacos (116). Outros estudos da VFC apontam ainda maior possibilidade de incidência de doenças cardiovasculares em indivíduos que apresentam maior modulação simpática, e essas doenças são apontadas como as principais causas de morte e estão associadas a altos gastos em saúde pública (111,107,109).

4.2.4 Conclusão

Neste sentido, os resultados do presente estudo evidenciam que o histórico familiar de HAS e/ou DM2 induziu prejuízo na VFC em mulheres, mesmo antes de alterações clínicas cardiovasculares ou glicêmicas, sugerindo a análise da VFC como um marcador precoce de disfunções nessas populações geneticamente predispostas.

4.3 ESTUDO 3

Impacto do estilo de vida fisicamente ativo na variabilidade da frequência cardíaca em repouso e em reposta ao estresse mental em mulheres com histórico familiar de diabetes mellitus tipo 2.

4.3.1 Introdução

O diabetes mellitus é uma doença crônica na qual fatores genéticos e ambientais se sobrepõem, levando a alterações no metabolismo de carboidratos, lipídeos e proteínas. É caracterizado pelo estado de hiperglicemia em jejum, ocorrido principalmente da secreção deficiente ou ausente de insulina, associada a graus variados de resistência dos tecidos periféricos a ação deste hormônio (117,35).

A resistência à insulina em pessoas com história familiar positiva de diabetes tem sido mostrada como um importante preditor do surgimento dessa doença. Indivíduos com história familiar positiva de DM2 têm um aumento de 40% no risco de vida. Estudos têm demonstrado que sujeitos não diabéticos que tenha na família algum diabético do tipo II, possuem características condizentes com o aparecimento de síndrome metabólica (37).

O risco de incidência de doenças cardiovasculares em um indivíduo diabético com apenas um fator de risco equivale ao risco de um indivíduo não diabético possuidor de três fatores de risco (118).

Estudos experimentais e clínicos vêm demonstrando que a disautonomia está presente em uma série de patologias, tais como o DM2, a HAS, a insuficiência cardíaca, e outras alterações metabólicas (119,120). No diabetes, o comprometimento autonômico é uma complicação frequente que acomete ambos os ramos do SNA, manifestando-se, entre outras formas pela diminuição da VFC, a qual está associada com aumento da mortalidade (121). Além disso, alterações na função autonômica foram observadas em sujeitos com resistência à insulina ou com história familiar positiva de diabetes, sugerindo que a neuropatia autonômica possa estar presente em sujeitos com história positiva de DM2 e envolvida no desenvolvimento dessa doença (38).

É importante destacar que a hiperglicemia diabética dobra o risco de desenvolvimento de doenças cardiocirculatórias nos homens e triplica nas mulheres

(47). Sabe-se que o sistema nervoso autônomo, que participa da regulação cardiovascular, está comprometido em pacientes diabéticos do sexo feminino (120). Dessa forma, detectar previamente disfunções autonômicas em mulheres com risco de desenvolver esta doença é importante para minimização dos riscos e potencialização da prevenção, que pode incluir intervenções no estilo de vida. De fato, somam-se evidências do importante papel da atividade física regular na prevenção e no manejo do DM2 (122,81), mas estes benefícios não foram estudados em filhas de portadores de DM2. Nesse sentido, o presente estudo teve como objetivo avaliar o impacto do estilo de vida sobre a modulação autonômica cardíaca de mulheres com histórico familiar de diabetes.

4.3.2 Resultados

Ao analisar a caracterização da amostra, os dados apresentados na Tabela 10 apontam semelhança entre os grupos estudados em relação ao peso corporal, altura, IMC e percentual de gordura. Apenas a idade do grupo FAD apresentou diferença quando comparada ao grupo FSN.

Tabela 10 – Caracterização da amostra.

Variáveis	FSN (n=14)	FSD (n=11)	FAD (n=14)	p
Idade (anos)	21,1 ± 1,3	23,2 ± 4,1	23,7 ± 4,2	0,1202
Peso (kg)	52,3 ± 7,6	55,0 ± 11,3	58,3 ± 11,6	0,3117
Altura (m)	1,6 ± 0,0	1,6 ± 0,1	1,6 ± 0,1	0,3779
IMC (kg/m ²)	20,7 ± 2,6	21,3 ± 4,6	22,3 ± 3,9	0,5229
% Gordura	22,5 ± 4,6	22,4 ± 7,1	23,3 ± 6,3	0,9144

FSN: Filhas Sedentárias de Normoglicêmicos; **FSD:** Filhas Sedentárias de Diabético; **FAD:** Filhas Ativas de Diabético; **IMC:** índice de massa corporal.

Os valores de pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD) e frequência cardíaca (FC) não demonstraram diferenças entre os grupos (Tabela 11).

Tabela 11 – Parâmetros hemodinâmicos em repouso entre os grupos estudados.

Variáveis	FSN (n=14)	FSD (n=11)	FAD (n=14)	p
PAS (mmHg)	112,6 ± 12,1	106,4 ± 9,4	108,4 ± 11,8	0,3767
PAD (mmHg)	73,3 ± 11,7	67,5 ± 5,9	66,9 ± 11,0	0,2054
FC (bpm)	76,2 ± 11,6	79,3 ± 13,1	72,0 ± 8,4	0,2635

FSN: Filhas Sedentárias de Normoglicêmicos; **FSD:** Filhas Sedentárias de Diabético; **FAD:** Filhas Ativas de Diabético; **PAS:** pressão arterial sistólica; **PAD:** pressão arterial diastólica; **FC:** frequência cardíaca.

Com relação à análise dos valores glicêmicos, não houve diferença entre os grupos estudados (Tabela 12).

Tabela 12 – Glicemia entre os grupos estudados.

Variáveis	FSN (n=14)	FSD (n=11)	FAD (n=14)	p
Glicemia (mg/dL)	93,8 ± 12,5	92,0 ± 7,4	98,0 ± 7,3	0,2745

FSN: Filhas Sedentárias de Normoglicêmicos; **FSD:** Filhas Sedentárias de Diabético; **FAD:** Filhas Ativas de Diabético.

Ao analisar a VFC em repouso (Tabela 13), quando comparado o grupo FSD ao FSN, foi observada redução na variância do R-R (domínio do tempo), e nos valores percentuais da banda AF, assim como aumento da banda BF em valores normalizados e na relação BF/AF (domínio da frequência).

O grupo FAD apresentou aumento no IP, DP IP, variância do R-R e RMSSD (domínio do tempo), bem como nos valores absolutos e normalizados da banda AF quando comparado ao grupo FSD. Além disto, o %BF e a relação BF/AF foram maiores no grupo FAD em relação ao grupo FSD. O grupo FAD apresentou ainda menor balanço simpato-vagal (BF/AF), devido ao maior %AF e menor %BF, quando comparando ao grupo FSN (Tabela 13).

Tabela 13 – Avaliações da VFC em repouso entre os grupos estudados.

Variáveis	FSN (n=14)	FSD (n=11)	FAD (n=14)	p
IP (ms)	764,6 ± 76,3	697,5 ± 66,5	799,4 ± 76,6 [#]	0,0058
DP IP (ms)	52,2 ± 10,6	43,0 ± 7,8	53,6 ± 11,1 [#]	0,0302
Variância R-R (ms²)	3092,6 ± 1149,0	2017,4 ± 754,6 [*]	3088,3 ± 1107,9 [#]	0,0226
RMSSD (ms)	38,5 ± 14,5	28,8 ± 10,2	46,3 ± 11,6 [#]	0,0050
BF absoluto (ms²)	739,9 ± 319,4	750,3 ± 501,3	623,5 ± 293,2	0,6231
AF absoluto (ms²)	820,8 ± 507,2	517,6 ± 384,2	1121,8 ± 333,5 [#]	0,0039
% BF (n.u.)	50,9 ± 11,0	62,1 ± 8,9 [*]	37,3 ± 9,5 ^{*#}	<0,0001
% AF (n.u.)	49,1 ± 11,0	37,9 ± 8,9 [*]	62,7 ± 9,5 ^{*#}	<0,0001
BF/AF	1,5 ± 0,5	2,5 ± 0,5 [*]	0,8 ± 0,3 ^{*#}	<0,0001

* vs. **FSN**; # vs. **FSD**; **FSN**: Filhas Sedentárias de Normoglicêmicos; **FSD**: Filhas Sedentárias de Diabético; **FAD**: Filhas Ativas de Diabético; **IP**: intervalo de pulso; **DP IP**: desvio padrão do intervalo de pulso; **RMSSD**: Root Mean Square of the Successive Differences; **BF**: baixa frequência; **AF**: alta frequência.

Ao comparar os valores da FC em repouso e imediatamente após o teste de estresse mental, todos os grupos apresentaram aumento significativo após o teste ($p<0,0001$), denotando a eficácia da estimulação simpática (Tabela 14, Figura 6).

Tabela 14 – Frequência cardíaca antes (basal) e imediatamente após estresse mental entre os grupos estudados.

Variáveis	FSN (n=14)	FSD (n=11)	FAD (n=14)	p
Basal	76,2 ± 11,6	79,3 ± 13,1	72,0 ± 8,4	
Pós TEM	100,3 ± 11,7 [†]	109,7 ± 12,3 [†]	100,2 ± 8,1 [†]	<0,0001

† vs. **Basal**; **FSN**: Filhas Sedentárias de Normoglicêmicos; **FSD**: Filhas Sedentárias de Diabético; **FAD**: Filhas Ativas de Diabético.

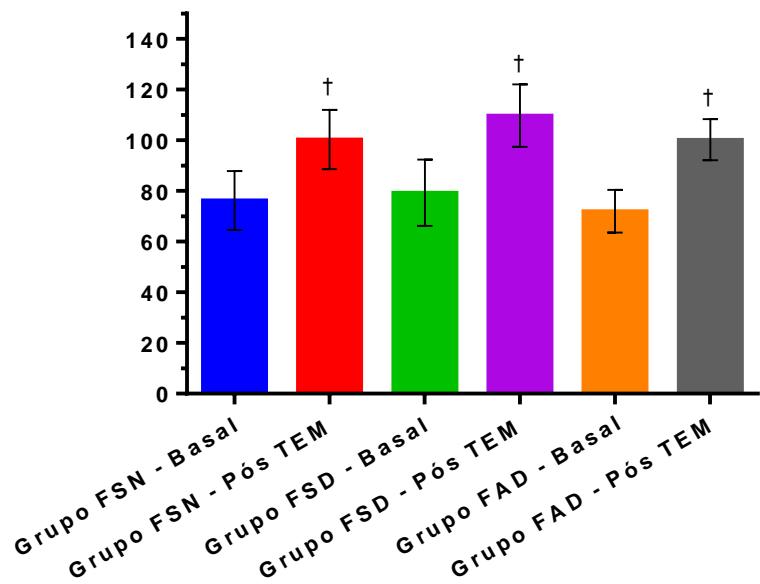


Figura 6 – Comparação da frequência cardíaca basal e imediatamente após teste de estresse mental nos grupos estudados.

† $P < 0,0001$ vs. Basal; **FSN**: Filhas Sedentárias de Normoglicêmicos; **FSD**: Filhas Sedentárias de Diabético; **FAD**: Filhas Ativas de Diabético; **TEM**: teste de estresse mental.

Ao analisar a VFC após o teste de estresse mental (Tabela 15), o grupo FSD apresentou menor RMSSD (domínio do tempo) e maior relação BF/AF (domínio da frequência) quando comparado ao FSN. O grupo FAD apresentou aumento no IP, RMSSD e banda AF normalizada, assim como redução da banda BF normalizada e na relação BF/AF (domínio da frequência) quando comparado ao grupo FSD. Comparando ao grupo FSN, o grupo FAD apresentou menor modulação simpática cardíaca após o teste de estresse mental, caracterizada por maior %AF e menores valores percentuais de BF e da relação BF/AF.

Tabela 15 – Avaliações da VFC após o TEM (2-5 minutos) entre os grupos estudados.

Variáveis	FSN (n=14)	FSD (n=11)	FAD (n=14)	p
IP (ms)	770,1 ± 69,0	697,9 ± 84,2	799,1 ± 77,7#	0,0079
DP IP (ms)	54,2 ± 10,5	47,4 ± 16,5	53,8 ± 11,1	0,3507
Variância R-R (ms²)	3052,4 ± 1214,6	2709,9 ± 1616,3	3025,3 ± 1342,4	0,7995
RMSSD (ms)	43,9 ± 17,0	26,9 ± 14,3*	46,5 ± 19,3#	0,0173
BF absoluto (ms²)	1010,6 ± 570,1	867,1 ± 569,3	649,7 ± 319,0	0,1659
AF absoluto (ms²)	900,5 ± 743,1	616,5 ± 624,1	1034,6 ± 400,2	0,2359
% BF (n.u.)	54,9 ± 11,3	61,8 ± 12,6	39,9 ± 9,7*#	<0,0001
% AF (n.u.)	45,1 ± 11,3	38,2 ± 12,6	60,1 ± 9,7*#	<0,0001
BF/AF	2,0 ± 0,7	3,0 ± 0,8*	0,8 ± 0,3*#	<0,0001

* vs. **FSN**; # vs. **FSD**; **FSN**: Filhas Sedentárias de Normoglicêmicos; **FSD**: Filhas Sedentárias de Diabético; **FAD**: Filhas Ativas de Diabético; **IP**: intervalo de pulso; **DP IP**: desvio padrão do intervalo de pulso; **RMSSD**: Root Mean Square of the Successive Differences; **BF**: baixa frequência; **AF**: alta frequência.

Com relação aos parâmetros hemodinâmicos após o período de recuperação do teste de estresse, os valores de PAS, PAD e FC foram semelhantes entre os grupos (Tabela 16).

Tabela 16 – Parâmetros hemodinâmicos pós recuperação (15 minutos) entre os grupos estudados.

Variáveis	FSN (n=14)	FSD (n=11)	FAD (n=14)	p
PAS (mmHg)	108,1 ± 8,8	100,7 ± 10,6	110,4 ± 10,0	0,0515
PAD (mmHg)	71,3 ± 8,8	65,1 ± 6,2	67,0 ± 7,4	0,1236
FC (bpm)	77,6 ± 12,8	81,7 ± 14,9	73,6 ± 8,8	0,2686

FSN: Filhas Sedentárias de Normoglicêmicos; **FSD**: Filhas Sedentárias de Diabético; **FAD**: Filhas Ativas de Diabético; **PAS**: pressão arterial sistólica; **PAD**: pressão arterial diastólica; **FC**: frequência cardíaca.

4.3.3 Discussão

Levando em consideração o histórico familiar como um fator de risco para o acometimento de DM2 e que poucos estudos se preocuparam em estudar o impacto do estilo de vida sobre a modulação do sistema nervoso autônomo de mulheres jovens, o presente estudo procurou analisar os parâmetros metabólicos, hemodinâmicos e autonômicos em repouso e em resposta ao estresse mental de mulheres jovens com histórico familiar de DM2.

A VFC tem sido utilizada como um marcador de disfunção autonômica

cardiovascular em portadores de DM2 e indivíduos com risco de desenvolvimento dessa doença. Neste sentido, um estudo envolvendo 122 pacientes com DM2 e 94 indivíduos saudáveis, comparou a VFC, e concluiu que o grupo de DM2 apresentou diminuição significativa da VFC quando comparado ao grupo saudável (123). Outro estudo realizado com indivíduos normoglicêmicos, pré-diabéticos e diabéticos (124) também evidenciou que tanto o grupo diabético quanto o pré-diabético apresentaram VFC significativamente reduzida quando comparados ao grupo normoglicêmico. A redução da variância do R-R, o aumento do valor percentual de BF e na relação BF/AF já foi evidenciado em outros estudos realizados com pacientes diabéticos, demonstrando a predominância da modulação simpática cardíaca em tais indivíduos (125,120,126).

Foss e colaboradores (38) realizaram um estudo com o objetivo de examinar o impacto do histórico familiar de DM2 sobre o sistema nervoso autonômico de indivíduos sem a doença. Participaram 223 sujeitos com histórico familiar de DM2 e 258 sem histórico, de ambos os sexos. Os sujeitos com histórico familiar de DM2 apresentaram significativamente menor variância da frequência cardíaca do que os indivíduos sem histórico. Outro estudo que buscou analisar o ritmo circadiano na modulação autonômica em indivíduos saudáveis descendentes de pacientes diabéticos tipo 2 (127) concluiu que o fator histórico familiar foi responsável pela redução do componente parassimpático (AF) e aumento do simpático (BF), tanto em indivíduos com e sem resistência à insulina. Corroborando estes resultados Svensson et al. (114) e Pal et al. (108) evidenciaram o aumento da atividade simpática e redução da atividade do nervo parassimpático associada ao fator histórico familiar, sugerindo que tais alterações podem potencialmente contribuir para o desenvolvimento de DM2. Neste sentido, nossos resultados estão de acordo com os já publicados, evidenciando marcante prejuízo na VFC no grupo com histórico positivo de DM2, antes mesmo de serem observadas alterações na glicemia e na PA, porém pela primeira vez estes achados foram observados em uma amostra exclusivamente de mulheres. É sabido que mulheres apresentam melhor modulação autonômica cardíaca que homens em idade fértil (27). Apesar desta aparente proteção cardiovascular, nossos resultados evidenciam menor modulação parassimpática e maior modulação simpática precocemente em filhas de pais diabéticos.

Quando comparamos os indivíduos por nível de atividade física, nossos dados demonstram que o grupo FAD apresentou redução dos componente simpático

e aumento dos componentes parassimpáticos, evidenciando que o estilo de vida pode melhorar a VFC de mulheres com fator histórico familiar de diabetes. Nossos resultados apontam ainda que o grupo FAD apresentou melhor VFC também quando comparados ao grupo FSN, sugerindo que os benefícios de uma vida fisicamente ativa em mulheres são além da normalização dos efeitos negativos do histórico familiar de DM2. Corroborando, um estudo que acompanhou um grupo de 2980 participantes de ambos os sexos (128) ao longo de 3,2 anos concluiu que o nível de atividade física refletiu diretamente na melhoria da função autonômica e ainda aumento na capacidade de baixar os níveis de glicose no sangue de indivíduos saudáveis com histórico familiar de DM2.

Os testes de estimulação simpática têm sido usados como formas de desafio do sistema fisiológico que buscam avaliar as respostas dos indivíduos frente a situações de estresse fisiológico, muito comuns em nosso dia-a-dia, bem como evidenciar/exacerbar eventuais disfunções (100). Neste sentido, em resposta ao teste de estresse mental, todos os grupos apresentaram aumento da frequência cardíaca imediatamente após o teste, demonstrando a eficácia desta manobra de estimulação simpática. A análise da VFC após o teste de estresse mental, em período de maior estacionariedade de sinal (2-5 minutos após o teste) evidenciou que o prejuízo na VFC se manteve no grupo FSD em relação ao grupo FNN (os quais apresentam discreto aumento da modulação simpática em relação aos seus valores basais, aproximando os grupos), porém com redução do RMSSD, um marcador de modulação parassimpática cardíaca, no pós teste nas mulheres com histórico positivo de DM2. É interessante notar que mesmo frente ao estresse mental as mulheres fisicamente ativas (FAD) mantiveram melhor VFC em relação ao grupo FSD, mas também em relação ao grupo FNN. Considerando que a redução da VFC tem sido associada a maior morbidade e mortalidade cardiovascular (10) nossos resultados sugerem maior proteção cardiovascular em repouso e frente ao estresse nas mulheres ativas com histórico familiar de DM2 em relação a mulheres sedentárias com ou sem histórico positivo de DM2.

4.3.4 Conclusão

Após analisar os resultados expostos ao longo deste estudo, é possível evidenciar que o estilo de vida fisicamente ativo induziu alterações benéficas na

modulação autonômica cardíaca de mulheres com histórico familiar de diabetes, e que o prejuízo na VFC apresentados pelo grupo sedentário com histórico familiar de DM2 pode representar um aumento no fator de risco para surgimento de diabetes e suas complicações nessa população.

4.4 ESTUDO 4

Influência do histórico familiar de hipertensão e diabetes na variabilidade da frequência cardíaca de mulheres sedentárias e fisicamente ativas: respostas ao teste de estresse mental.

4.4.1 Introdução

A HAS é uma condição clínica causada por diversos fatores e que se caracteriza pela manutenção dos níveis elevados da PA (106). Já o diabetes mellitus é uma doença crônica caracterizada por estado de hiperglicemia em jejum (35). Cerca de 60% dos portadores de DM2 apresentam HAS, independentemente de idade ou obesidade. Observa-se ainda 45% de prevalência de HAS entre diabéticos em comparação a 26% entre normoglicêmicos (48). Estima-se que o risco cardiovascular de um portador de HAS e DM2 é duas vezes maior que um portador somente de HAS. De forma semelhante, o risco é 3 vezes maior em um portador de DM2 e HAS em comparação ao portador somente de diabetes (50).

O histórico familiar de HAS e DM2 é um importante fator de risco para o acometimento destas doenças em idades mais jovens que a população em geral (37,111). Jovens normotensos, filhos de pais hipertensos, apresentam aumento da PA e dos níveis séricos de catecolaminas quando comparados a jovens filhos de pais normotensos (22). Assim como os níveis plasmáticos de insulina, colesterol e triglicerídeos estão aumentados e a sensibilidade à insulina é maior em indivíduos com histórico familiar positivo (23,24).

Além disto, estudos experimentais e clínicos vêm demonstrando que a disautonomia cardíaca está presente em uma série de patologias, tais como o DM2, a HAS, a insuficiência cardíaca, e outras alterações metabólicas (119).

A HAS e DM2 estão associadas a uma pior VFC (9), um instrumento não invasivo que vem sendo utilizado no estudo da modulação autonômica cardíaca em condições normais ou patológicas, descrevendo a oscilação dos intervalos entre batimentos cardíacos sucessivos (intervalos R-R) por meio da avaliação do sinal eletrocardiográfico (14).

Complementar a isso, a análise da VFC evidenciou também que indivíduos saudáveis possuem em repouso níveis maiores do componente de baixa frequência

(BF) e menores do componente de alta frequência (AF) quando possuem histórico familiar de HAS (26) ou de DM2 (109) quando comparados aos indivíduos saudáveis sem histórico familiar, o que indica maior modulação simpática e redução do parassimpático cardíaco associado ao histórico familiar.

O exercício físico provoca uma série de mudanças e respostas fisiológicas no organismo, e principalmente no sistema cardiovascular. Uma possível explicação do benefício do exercício físico realizado regularmente na redução da PA é a diminuição da resistência vascular periférica, a qual pode estar relacionada com o sistema nervoso simpático (53). O treinamento físico vem sendo evidenciado como uma abordagem capaz de reduzir a hiperatividade do sistema nervoso simpático e a PA em indivíduos hipertensos (7). Zoppini et al. (70) verificaram que pacientes diabéticos após um programa de treinamento físico aeróbio apresentaram aumento da modulação vagal e diminuição da modulação simpática. De fato, a prática regular de exercícios aeróbios dinâmicos pode melhorar a modulação do sistema nervoso autônomo, melhorando assim, a VFC (68).

Vale destacar que os estudos conduzidos em filhos de hipertensos ou de diabéticos envolveram amostras somente do sexo masculino ou mistas, com análise autonômica sem utilização do estresse mental e não associando o histórico de HAS ao de DM2. Considerando a importância do histórico familiar e das diferenças sexuais no desenvolvimento e agravamento da HAS e DM2, detectar previamente disfunções autonômicas em mulheres jovens e saudáveis resultantes do histórico positivo de HAS associado ao DM2 é importante para estratificação dos riscos e tratamento. Nessa perspectiva, o presente trabalho buscou avaliar a influência do histórico familiar de HAS associado ou não ao de DM2 sobre a VFC de mulheres jovens saudáveis sedentárias e fisicamente ativas em repouso e em resposta a um teste de estresse mental.

4.4.2 Resultados

Ao comparar os dados de caracterização dos grupos FSNN, FSH e FAH (Tabela 17) foi observada semelhança entre os grupos.

Tabela 17 – Caracterização da amostra, parâmetros hemodinâmicos em repouso e glicemia nos grupos FSNN, FSH e FAH.

Variáveis	FSNN (n=14)	FSH (n=13)	FAH (n=14)	p
Idade (anos)	21,1 ± 1,3	22,9 ± 3,5	23,7 ± 3,7	0,0792
Peso (kg)	52,3 ± 7,6	60,1 ± 10,0	59,1 ± 9,7	0,0635
Altura (m)	1,6 ± 0,0	1,6 ± 0,0	1,6 ± 0,0	>0,9999
IMC (kg/m²)	20,7 ± 2,6	23,1 ± 3,0	23,1 ± 3,5	0,0708
% Gordura	22,5 ± 4,6	25,9 ± 5,0	23,9 ± 5,0	0,2044
PAS (mmHg)	112,6 ± 12,1	110,9 ± 15,0	114,6 ± 11,0	0,7534
PAD (mmHg)	73,3 ± 11,7	73,2 ± 12,6	75,9 ± 9,6	0,7787
FC (bpm)	76,2 ± 11,6	77,8 ± 9,5	69,1 ± 9,4	0,0729
Glicemia (mg/dL)	93,8 ± 12,5	94,4 ± 6,7	90,1 ± 6,6	0,4137

* vs. **FSNN**; **FSNN**: Filhas Sedentárias de Normotensos e Normoglicêmicos; **FSH**: Filhas Sedentárias de Hipertenso; **FAH**: Filhas Ativas de Hipertenso; **IMC**: índice de massa corporal; **PAS**: pressão arterial sistólica; **PAD**: pressão arterial diastólica; **FC**: frequência cardíaca.

Quando comparamos os dados de caracterização dos grupos FSNN, FSHD e FAHD (Tabela 18), novamente houve semelhança entre os grupos.

Tabela 18 – Caracterização da amostra, parâmetros hemodinâmicos em repouso e glicemia nos grupos FSNN, FSHD e FAHD.

Variáveis	FSNN (n=14)	FSHD (n=11)	FAHD (n=14)	p
Idade (anos)	21,1 ± 1,3	22,2 ± 2,0	22,6 ± 2,0	0,0851
Peso (kg)	52,3 ± 7,6	57,6 ± 6,3	58,5 ± 7,0	0,0528
Altura (m)	1,6 ± 0,0	1,6 ± 0,1	1,6 ± 0,0	0,3774
IMC (kg/m²)	20,7 ± 2,6	22,6 ± 2,9	23,1 ± 2,6	0,0582
% Gordura	22,5 ± 4,6	26,4 ± 4,4	24,2 ± 4,2	0,0836
PAS (mmHg)	112,6 ± 12,1	108,9 ± 12,1	115,3 ± 6,4	0,2960
PAD (mmHg)	73,3 ± 11,7	67,6 ± 8,3	71,9 ± 7,4	0,2715
FC (bpm)	76,2 ± 11,6	73,4 ± 7,5	75,6 ± 10,4	0,7516
Glicemia (mg/dL)	93,8 ± 12,5	93,4 ± 9,4	88,9 ± 6,9	0,3593

* vs. **FSNN**; **FSNN**: Filhas Sedentárias de Normotensos e Normoglicêmicos; **FSHD**: Filhas Sedentárias de Hipertenso e Diabético; **FAHD**: Filhas Ativas de Hipertenso e Diabético; **IMC**: índice de massa corporal; **PAS**: pressão arterial sistólica; **PAD**: pressão arterial diastólica; **FC**: frequência cardíaca.

Ao analisar a VFC em repouso no domínio do tempo (Tabela 19), o grupo FSH apresentou aumento na relação BF/AF quando comparado ao grupo FSNN. O grupo FAH apresentou aumento no IP, DP IP, variância do R-R e RMSSD quando comparado ao grupo FSH, e aumento do IP e do RMSSD quando comparado ao grupo FSNN.

Analisando a VFC em repouso no domínio da frequência (Tabela 19), observou-se aumento significativo nos valores da banda AF (percentual e normalizado) e redução da banda BF (normalizada) e na relação BF/AF do grupo FAH quando comparado aos grupos FSNN e FSH.

Tabela 19 – Avaliações da VFC em repouso entre os grupos FSNN, FSH e FAH.

Variáveis	FSNN (n=14)	FSH (n=13)	FAH (n=14)	P
IP (ms)	764,6 ± 76,3	737,5 ± 61,9	864,6 ± 110,6**#	0,0010
DP IP (ms)	52,2 ± 10,6	41,1 ± 9,6	62,3 ± 16,4#	0,0005
Variância R-R (ms²)	3092,6 ± 1149,0	1779,2 ± 788,4	4227,7 ± 2271,5#	0,0010
RMSSD (ms)	38,5 ± 14,5	28,7 ± 10,1	58,9 ± 18,9**#	<0,0001
BF absoluto (ms²)	739,9 ± 319,4	740,4 ± 279,7	960,7 ± 571,1	0,2817
AF absoluto (ms²)	820,8 ± 507,2	528,2 ± 282,1	1723,9 ± 1215,6**#	0,0008
% BF (n.u.)	50,9 ± 11,0	60,5 ± 9,0	40,2 ± 11,6**#	<0,0001
% AF (n.u.)	49,1 ± 11,0	39,5 ± 9,0	59,8 ± 11,6**#	<0,0001
BF/AF	1,5 ± 0,5	2,1 ± 0,4*	1,0 ± 0,6**#	<0,0001

* vs. **FSNN**; # vs. **FSH**; **FSN**: Filhas Sedentárias de Normotensos e Normoglicêmicos; **FSH**: Filhas Sedentárias de Hipertenso; **FAH**: Filhas Ativas de Hipertenso; **IP**: intervalo de pulso; **DP IP**: desvio padrão do intervalo de pulso; **RMSSD**: Root Mean Square of the Successive Differences; **BF**: baixa frequência; **AF**: alta frequência.

Ao analisar a VFC em repouso no domínio do tempo (Tabela 20), não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos FSNN, FSHD e FAHD. No entanto, analisando a VFC em repouso no domínio da frequência (Tabela 4), observou-se aumento nos valores absolutos e normalizados da banda BF do IP e do balanço simpato-vagal (BF/AF) do grupo FSHD quando comparado ao FSNN. Houve redução nos valores absolutos e percentuais de BF e na relação BF/AF, bem como aumento do %AF no grupo FAHD comparado ao FSHD. As mesmas diferenças nos valores percentuais das bandas foram observadas entre os grupos FAHD e FSNN, refletindo em menor balanço simpato-vagal cardíaco no grupo FAHD em relação ao grupo FSNN (Tabela 20).

Tabela 20 – Avaliações da VFC em repouso entre os grupos FSNN, FSHD e FAHD.

Variáveis	FSNN (n=14)	FSHD (n=11)	FAHD (n=14)	P
IP (ms)	764,6 ± 76,3	794,6 ± 66,5	801,3 ± 93,4	0,4516
DP IP (ms)	52,2 ± 10,6	48,4 ± 9,3	49,4 ± 13,1	0,6756
Variância R-R (ms²)	3092,6 ± 1149,0	2457,9 ± 952,5	2602,1 ± 1333,3	0,3563
RMSSD (ms)	38,5 ± 14,5	34,1 ± 8,3	39,0 ± 14,3	0,6044
BF absoluto (ms²)	739,9 ± 319,4	1172,6 ± 274,6*	628,3 ± 520,6‡	0,0044
AF absoluto (ms²)	820,8 ± 507,2	452,1 ± 251,4	758,0 ± 507,6	0,1173
% BF (n.u.)	50,9 ± 11,0	62,0 ± 4,7*	40,8 ± 8,2*‡	<0,0001
% AF (n.u.)	49,1 ± 11,0	38,0 ± 4,7	59,2 ± 8,2*‡	<0,0001
BF/AF	1,5 ± 0,5	2,2 ± 0,4*	0,9 ± 0,3*‡	<0,0001

* vs. **FSNN**; ‡ vs. **FSHD**; **FSNN**: Filhas Sedentárias de Normotensos e Normoglicêmicos; **FSHD**: Filhas Sedentárias de Hipertenso e Diabético; **FAHD**: Filhas Ativas de Hipertenso e Diabético; **IP**: intervalo de pulso; **DP IP**: desvio padrão do intervalo de pulso; **RMSSD**: Root Mean Square of the Successive Differences; **BF**: baixa frequência; **AF**: alta frequência.

Ao comparar os valores da FC em repouso e imediatamente após o teste de estresse mental, os grupos FSNN, FSH e FAH apresentaram aumento significativo da frequência cardíaca ($p<0,0001$), denotando a eficácia do teste (Tabela 21/Figura 7).

Tabela 21 – Frequência cardíaca antes (basal) e imediatamente após estresse mental nos grupos FSNN, FSH e FAH.

Variáveis	FSNN (n=14)	FSH (n=13)	FAH (n=14)	p
FC Basal (bpm)	76,2 ± 11,6	77,8 ± 9,5	69,1 ± 9,4	<0,0001
FC Pós TEM (bpm)	100,3 ± 11,7 [¥]	105,1 ± 8,3 [¥]	96,2 ± 9,7 [¥]	

¥ vs. **Basal**; **FSNN**: Filhas Sedentárias de Normotensos e Normoglicêmicos; **FSH**: Filhas Sedentárias de Hipertenso; **FAH**: Filhas Ativas de Hipertenso; **FC**: Frequência Cardíaca; **TEM**: Teste de estresse mental.

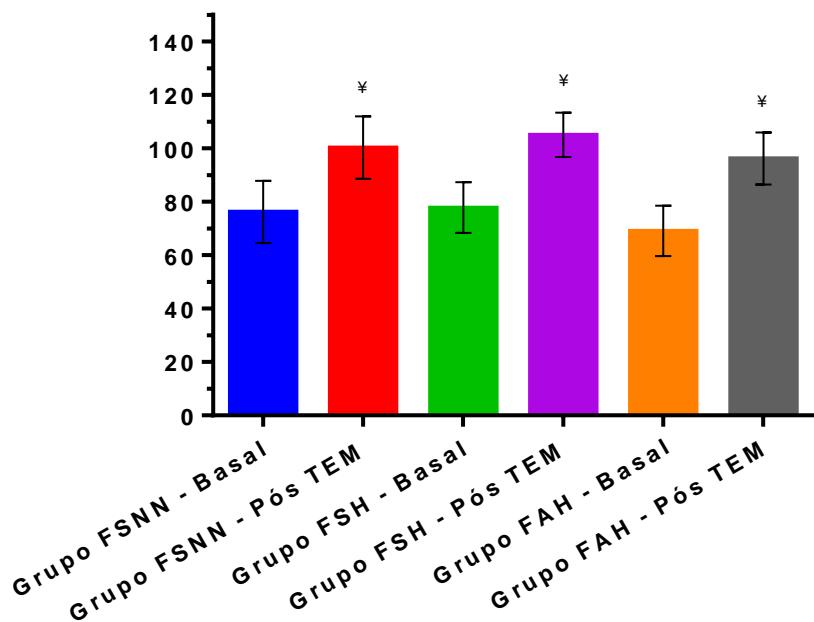


Figura 7 – Frequência cardíaca antes (basal) e imediatamente após estresse mental nos grupos FSNN, FSH e FAH.

¥ P<0,05 vs. Basal; **FSNN**: Filhas Sedentárias de Normotensos e Normoglicêmicos; **FSH**: Filhas Sedentárias de Hipertenso; **FAH**: Filhas Ativas de Hipertenso.

Ao comparar os valores da FC em repouso e imediatamente após o teste de estresse mental, os grupos FSNN, FSHD e FAHD também apresentaram aumento significativo ($p<0,0001$), denotando a eficácia do teste (Tabela 22/Figura 8).

Tabela 22 – Frequência cardíaca antes (basal) e imediatamente após estresse mental nos grupos FSNN, FSHD e FAHD.

Variáveis	FSNN (n=14)	FSHD (n=11)	FAHD (n=14)	p
FC Basal (bpm)	$76,2 \pm 11,6$	$73,4 \pm 7,5$	$75,6 \pm 10,4$	<0,0001
FC Pós TEM (bpm)	$100,3 \pm 11,7^{\circ}$	$94,5 \pm 6,8^{\circ}$	$98,9 \pm 9,0^{\circ}$	

¥ vs. Basal; **FSNN**: Filhas Sedentárias de Normotensos e Normoglicêmicos; **FSHD**: Filhas Sedentárias de Hipertenso e Diabético; **FAHD**: Filhas Ativas de Hipertenso e Diabético; **FC**: Frequência Cardíaca; **TEM**: Teste de estresse mental.

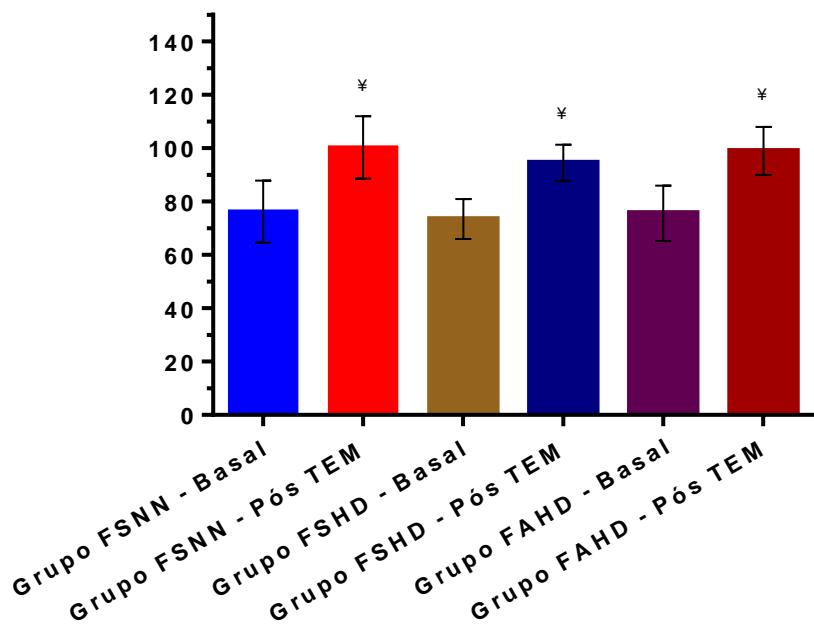


Figura 8 – Frequência cardíaca antes e imediatamente após estresse mental nos grupos FSNN, FSH e FAH.

¥ $P < 0,05$ vs. **Basal**; **FSNN**: Filhas Sedentárias de Normotensos e Normoglicêmicos; **FSHD**: Filhas Sedentárias de Hipertenso e Diabético; **FAHD**: Filhas Ativas de Hipertenso e Diabético.

Ao analisar a VFC após o TEM no domínio do tempo (Tabela 23), o grupo FAH apresentou aumento no IP, DP IP, variância do R-R e RMSSD quando comparado ao grupo FSH, e aumento do IP e variância do R-R quando comparado ao grupo FSNN.

Analizando a VFC após o TEM no domínio da frequência (Tabela 23), o grupo FSH apresentou aumento não só na relação BF/AF, conforme observado em repouso, mas também houve aumento de %BF e redução de %AF quando comparado ao grupo FSNN. Observou-se diferença significativa do grupo FAH nos valores absolutos de AF, percentuais de BF e AF quando comparado ao grupo FSH e na relação BF/AF quando comparado aos grupos FSNN e FSH.

Tabela 23 – Avaliações da VFC após o TEM (1º momento: 2º ao 5º minuto) entre os grupos FSNN, FSH e FAH.

Variáveis	FSNN (n=14)	FSH (n=13)	FAH (n=14)	p
IP (ms)	770,1 ± 69,0	749,2 ± 64,9	867,1 ± 107,6*#	0,0014
DP IP (ms)	54,2 ± 10,5	48,9 ± 12,2	66,3 ± 17,7#	0,0071
Variância R-R (ms ²)	3052,4 ± 1214,6	2542,3 ± 1096,8	4714,7 ± 2508,6*#	0,0063
RMSSD (ms)	43,9 ± 17,0	34,5 ± 13,6	57,5 ± 28,0#	0,0214
BF absoluto (ms ²)	1010,6 ± 570,1	1199,8 ± 806,9	1117,6 ± 766,3	0,7915
AF absoluto (ms ²)	900,5 ± 743,1	561,2 ± 396,1	1550,4 ± 1294,3#	0,0219
% BF (n.u.)	54,9 ± 11,3	66,3 ± 80,6*	45,0 ± 13,8#	0,0001
% AF (n.u.)	45,1 ± 11,3	33,7 ± 8,6*	55,0 ± 13,8#	0,0001
BF/AF	2,0 ± 0,7	3,0 ± 0,7*	1,2 ± 0,7*#	<0,0001

* vs. **FSN**; # vs. **FSH**; **FSN**: Filhas Sedentárias de Normotensos e Normoglicêmicos; **FSH**: Filhas Sedentárias de Hipertenso; **FAH**: Filhas Ativas de Hipertenso; **IP**: intervalo de pulso; **DP IP**: desvio padrão do intervalo de pulso; **RMSSD**: Root Mean Square of the Successive Differences; **BF**: baixa frequência; **AF**: alta frequência.

Ao analisar a VFC após o TEM no domínio do tempo (Tabela 24), não foram identificadas diferenças significativas entre os grupos FSNN, FSHD e FAHD.

Analizando a VFC após o TEM no domínio da frequência (Tabela 24), o grupo FSHD apresentou redução significativa nos valores percentuais de AF, aumento dos valores percentuais de BF e da relação BF/AF quando comparado ao grupo FSNN, mantendo as mesmas diferenças observadas nas avaliações de repouso (Tabela 24). O grupo FAHD apresentou redução nos valores percentuais de BF, aumento nos valores percentuais de AF e redução na relação BF/AF quando comparado ao grupo FSHD (Tabela 24).

Faz-se necessário ressaltar que o aumento nos valores absolutos de BF, redução nos valores percentuais de BF, aumento nos valores percentuais de AF e redução na relação BF/AF do grupo FAHD quando comparado ao FSNN em repouso, não foram observadas após situação de estresse. Essa indiferença sugere maior prejuízo na VFC de indivíduos saudáveis com o histórico familiar de HAS associada a DM2.

Tabela 24 – Avaliações da VFC após o TEM (1º momento: 2º ao 5º minuto) entre os grupos estudados.

Variáveis	FSNN (n=14)	FSHD (n=11)	FAHD (n=14)	p
IP (ms)	770,1 ± 69,0	795,7 ± 77,6	792,5 ± 95,3	0,6826
DP IP (ms)	54,2 ± 10,5	54,0 ± 15,7	50,8 ± 11,4	0,7297
Variância R-R (ms ²)	3052,4 ± 1214,6	3159,2 ± 1613,3	2786,2 ± 1132,4	0,7600
RMSSD (ms)	43,9 ± 17,0	35,4 ± 13,0	33,8 ± 12,6	0,1589
BF absoluto (ms ²)	1010,6 ± 570,1	1584,5 ± 1056,0	1052,9 ± 578,3	0,1240
AF absoluto (ms ²)	900,5 ± 743,1	528,0 ± 426,5	1098,0 ± 901,1	0,1694
% BF (n.u.)	54,9 ± 11,3	67,8 ± 7,5*	48,0 ± 13,6‡	0,0005
% AF (n.u.)	45,1 ± 11,3	32,2 ± 7,5*	52,0 ± 13,6‡	0,0005
BF/AF	2,0 ± 0,7	3,1 ± 1,4*	1,6 ± 0,8‡	0,0018

* vs. FSNN; ‡ vs. FSHD; FSNN: Filhas Sedentárias de Normotensos e Normoglicêmicos; FSHD: Filhas Sedentárias de Hipertenso e Diabético; FAHD: Filhas Ativas de Hipertenso e Diabético; IP: intervalo de pulso; DP IP: desvio padrão do intervalo de pulso; RMSSD: Root Mean Square of the Successive Differences; BF: baixa frequência; AF: alta frequência.

Analizando os parâmetros hemodinâmicos após recuperação do TEM, observou-se redução da frequência cardíaca do FAH quando comparado aos grupos FHS e FSNN, sem diferenças na PA (Tabela 25).

Tabela 25 – Parâmetros hemodinâmicos pós recuperação (15 minutos) entre os grupos FSNN, FSH e FAH.

Variáveis	FSNN (n=14)	FSH (n=13)	FAH (n=14)	p
PAS (mmHg)	108,1 ± 8,8	111,7 ± 8,9	112,9 ± 8,3	0,3246
PAD (mmHg)	71,3 ± 8,8	71,5 ± 8,7	74,3 ± 9,3	0,6179
FC (bpm)	77,6 ± 12,8	77,2 ± 9,2	66,4 ± 9,6*#	0,0129

* vs. FSNN; # vs. FSH; FSNN: Filhas Sedentárias de Normotensos e Normoglicêmicos; FSH: Filhas Sedentárias de Hipertenso; FAH: Filhas Ativas de Hipertenso; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; FC: frequência cardíaca.

Analizando os parâmetros hemodinâmicos após recuperação do TEM, não foi observada diferença significativa entre os grupos FSNN, FSHD e FAHD (Tabela 26). Salientamos aqui, que mesmo o grupo ativo (FAHD) não foi capaz de demonstrar melhor recuperação da FC quando comparado ao grupo sedentário sem histórico (FSNN), como o observado entre os sujeitos com histórico apenas de hipertensão (FAH) (Tabela 26).

Tabela 26 – Parâmetros hemodinâmicos pós recuperação (15 minutos) entre os grupos FSNN, FSHD e FAHD.

Variáveis	FSNN (n=14)	FSHD (n=11)	FAHD (n=14)	p
PAS (mmHg)	108,1 ± 8,8	105,6 ± 6,9	107,6 ± 9,5	0,7263
PAD (mmHg)	71,3 ± 8,8	66,4 ± 7,6	69,4 ± 6,1	0,2530
FC (bpm)	77,6 ± 12,8	70,4 ± 7,1	72,1 ± 10,8	0,1960

* vs. **FSNN**; **FSNN**: Filhas Sedentárias de Normotensos e Normoglicêmicos; **FSHD**: Filhas Sedentárias de Hipertenso e Diabético; **FAHD**: Filhas Ativas de Hipertenso e Diabético; **PAS**: pressão arterial sistólica; **PAD**: pressão arterial diastólica; **FC**: frequência cardíaca.

4.4.3 Discussão

Levando em consideração o histórico familiar de HAS e DM2 como fator de risco para o desenvolvimento precoce de disfunções em indivíduos jovens e saudáveis e o fato de não haver estudos que se preocuparam em estudar o impacto desse histórico familiar sobre a modulação do sistema nervoso autônomo de mulheres jovens, o presente estudo buscou avaliar o impacto do histórico familiar de HAS e DM2 sobre a VFC de mulheres jovens saudáveis sedentárias e fisicamente ativas. Nossos resultados evidenciaram que o nível de atividade física se mostrou um importante fator para melhor VFC em repouso dos indivíduos fisicamente ativos, mesmo os que possuem histórico familiar de HAS e HAS associada a DM2.

Um estudo comparando a VFC de atletas e sedentários do sexo masculino (18), evidenciou que o grupo atleta apresentou maior IP em repouso do que o grupo sedentário. Outro estudo (129) realizado com mulheres sedentárias e saudáveis de 18 a 26 anos de idade, sem levar em consideração o histórico familiar, aplicou um programa de treinamento funcional para 18 mulheres e manteve outras 18 em grupo controle. Os resultados apontaram que após 6 meses do programa de treinamento, o grupo treinamento obteve aumento significativo no IP, DP IP, RMSSD, redução dos valores absolutos de LF e aumento dos valores absolutos de HF quando comparado ao grupo controle. Outro estudo (130) do qual participaram 82 indivíduos saudáveis do sexo masculino e foram classificados em praticantes de atividade física vigorosas e de moderadas, sem levar em consideração o histórico familiar, evidenciou que os indivíduos praticantes de atividade vigorosa apresentaram melhor VFC do que os de atividade moderada.

Neste sentido, em nosso estudo o grupo FAH apresentou melhor VFC, evidenciada por mudanças favoráveis nos valores de IP, RMSSD, AF absoluto, BF e

AF percentuais e na relação BF/AF quando comparado aos grupos FSH e FSNN. Demonstrou ainda aumento do DP IP e variância quando comparado ao FSH. Adicionalmente, quando comparamos a VFC dos grupos FAHD, FSHD e FSNN, é possível perceber que o grupo ativo demonstrou redução nos valores absolutos e percentuais de BF, aumento dos valores percentuais de AF e redução da relação BF/AF, quando comparado aos grupos FSHD e FSNN. Vale destacar que os benefícios na modulação parassimpática (RMSSD e banda AF absoluta) em relação aos seus respectivos grupos sedentários são mais eminentes no grupo FAH em relação ao grupo FAHD. Todavia, tais achados nos grupos ativos (FAH ou FAHD) estão associados ao aumento da modulação parassimpática e redução da modulação simpática cardíaca observada entre as mulheres fisicamente ativas com histórico de HAS e DM2. Isso denota que o estilo de vida ativo foi capaz de melhorar a VFC dos sujeitos com histórico familiar de HAS e HAS+DM2 à VFC em relação aos sujeitos sedentários com e sem histórico familiar, embora com menor proporção no grupo com duplo histórico familiar.

Adicional a estes dados dos grupos ativos, o grupo FSHD apresentou aumento significativo nos valores absolutos e percentuais de BF e na relação BF/AF quando comparado ao grupo FSNN, sugerindo prejuízo adicional da somatória de histórico familiar (HAS+DM2) em relação ao histórico somente de HAS, já que o grupo FSH apresentou diferença somente no BF/AF em relação ao grupo FSNN. Tais resultados apontam que além do prejuízo autonômico provocado pelo estilo de vida sedentário, o histórico familiar de HAS e DM2 associados provoca prejuízos adicionais na VFC em mulheres.

Após aplicação do teste de estresse mental, o grupo FAH manteve as diferenças encontradas na condição em repouso quando comparado aos grupos FSH e FSNN (Tabela 23), evidenciando uma melhor VFC e atuação parassimpática advinda do estilo de vida ativo. Nossos achados corroboram com um estudo (100) desenvolvido com 207 sujeitos, de ambos os sexos, que associou o maior nível de aptidão física com melhor VFC após aplicação do *Stroop Color Test*, concluindo que este comportamento pode ser um dos mecanismos relacionados à proteção contra risco cardiovascular proporcionado pelo condicionamento físico.

Os dados do grupo FAH ainda concorda com os achados de Heydari, Boutcher e Boutcher (101) quando afirmaram o efeito do exercício físico sobre a resposta cardiovascular de 34 homens jovens com sobrepeso submetidos a um

programa de exercício com verificação da resposta cardiovascular ao *Stroop Color Test*. Seus resultados apontaram que após doze semanas do programa de treinamento, houve alterações cardiovasculares e autonômicas significativas em repouso e sob o estresse mental, com redução da FC e aumento da VFC.

Quando analisamos a VFC após o teste de estresse mental entre os grupos FSNN, FSHD e FAHD, nossos dados apontam que o grupo FAHD apresentou redução nos valores percentuais de BF, aumento nos valores percentuais de AF e redução na relação BF/AF apenas quando comparado ao grupo FSHD (Tabela 24), demonstrando que o estilo de vida ativo foi capaz de proporcionar melhoria na VFC apenas com o seu correspondente sedentário, não conseguindo ser melhor que o grupo FSNN. Vale destacar que a redução de FC no período de recuperação do teste de estresse mental foi observada somente no grupo FAH em relação ao grupo FSH, não sendo demonstrada na presença de associação de histórico familiar de HAS e DM2. Nossos dados demonstram ainda que o grupo FSHD manteve a pior VFC em repouso também após o teste de estresse mental quando comparado ao grupo FSNN, resultado que o grupo FSH demonstrou somente após o teste de estresse mental. Resultados semelhantes foram encontrados por Istenes e colaboradores (126) em estudo que avaliou 40 pacientes diabéticos tipo 2, 62 pacientes diabéticos com hipertensão arterial, 74 pacientes com hipertensão não diabéticos e 25 sujeitos saudáveis. Os autores concluíram que os pacientes que possuem DM2 e HAS apresentam disfunção autonômica mais grave do que os outros grupos, demonstrando menor VFC. Cabe ressaltar que o estudo citado foi realizado com pacientes portadores de HAS e DM2, e nossos dados são de mulheres jovens, saudáveis com o histórico familiar dessas doenças. Em conjunto, tais resultados nos permitem sugerir que a associação do histórico familiar de HAS ao de DM2 é mais prejudicial para a VFC do que o histórico apenas de HAS.

4.4.4 Conclusão

Concluindo, nossos resultados permitem evidenciar que o estilo de vida fisicamente ativo induziu alterações benéficas na modulação autonômica cardíaca de mulheres com histórico familiar de HAS, mas que a associação com o histórico familiar de DM2 é responsável por atenuação destes benefícios, não só na condição de repouso, mas principalmente frente ao teste de estresse mental. Tais resultados

reforçam a importância de uma vida fisicamente ativa na prevenção de disfunções precoces associadas ao desenvolvimento de HAS e DM2 em mulheres geneticamente predispostas.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O objetivo desta tese foi analisar os parâmetros metabólicos, hemodinâmicos e autonômicos em repouso e em resposta a estimulação simpática de mulheres sedentárias e fisicamente ativas com histórico familiar positivo ou negativo de hipertensão, diabetes ou hipertensão e diabetes.

A literatura científica já evidenciou a relação patológica entre HAS e DM2 e ainda que as mulheres após os 50 anos possuem maior probabilidade de acometimento da HAS do que os homens de mesma idade. Apesar de não encontrarmos muitos estudos realizados especificamente com mulheres jovens, essa diferença sexual existe de fato, e quando associada ao histórico familiar positivo de HAS e/ou DM2 e ao estilo de vida sedentário pode estabelecer um aumento significativo do risco de acometimento dessas patologias. Assim, devido ao fato de a VFC ser um biomarcador que reflete a modulação do SNA sobre o coração, a sua análise pode ser usada como uma ferramenta clínica para identificar e avaliar o controle cardiovascular tanto de indivíduos com HAS ou DM2, como de saudáveis. Nossos achados evidenciaram que o sedentarismo, independentemente do histórico de HAS ou DM2 compromete a VFC de mulheres; o histórico familiar positivo de HAS e/ou DM2 está associado a prejuízo na VFC; e que uma vida fisicamente ativa parece atenuar/prevenir as disfunções precoces na VFC de mulheres com histórico de HAS e/ou HAS em repouso e frente a uma manobra de estimulação simpática (teste de estresse mental).

Algumas limitações desta tese devem ser mencionadas. Inicialmente, o pequeno número de participantes por grupo, especialmente nos estudos 2, 3 e 4. Além disso, apenas questionários foram utilizados para a avaliação do nível de atividade física e para determinar o histórico familiar de HAS ou DM2, sendo que os estudos sobre sedentarismo ou herança genética podem exigir informações mais amplas e detalhadas. Outro fator limitador é o método de aferição utilizado para avaliar a pressão arterial, pois foi utilizado o método auscultatório que pode ser considerado limitado quando comparado à métodos invasivos; no entanto, todos os cuidados foram tomados com objetivo de garantir a confiabilidade de nossos resultados.

Em conjunto nossos resultados evidenciam prejuízo na VFC em mulheres com histórico positivo de HAS e/ou DM2, ressaltam a importância de uma vida fisicamente ativa na prevenção de disfunções autonômicas precoces associadas ao

sedentarismo, bem como ao desenvolvimento de HAS e DM2 em mulheres geneticamente predispostas.

Nesse sentido, apesar da necessidade de mais estudos, a análise da VFC se mostrou uma ferramenta eficaz na avaliação e compreensão das alterações autonômicas em repouso e em resposta ao estresse fisiológico em mulheres jovens e saudáveis predispostas geneticamente para o acometimento de HAS e DM2. Além disto, nossos achados reforçam a importância da adoção de estratégias para aumentar o diagnóstico de disfunções precoces, bem como o nível de atividade física, em mulheres com histórico familiar positivo de HAS e ou DM2.

6 REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. World Health Statistics 2013. Geneva: World Health Organization; 2013.
2. Brasil. Vigilância Brasil 2016: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico. Brasília: Ministério da Saúde; 2017. Report No.: ISBN 978-85-334-2479-1.
3. Sociedade Brasileira de Hipertensão. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. Sociedade Brasileira de Hipertensão; 2010.
4. Fields LE, Burt VL, Cutler JA, Hughes J, Roccella E, Sorlie P. The burden of adult hypertension in the United States 1999 to 2000: a rising tide. *Hypertension*. 2004; 4.
5. Passos VM, Assis TD, Barreto SM. Hipertensão arterial no Brasil: estimativa de prevalência a partir de estudos de base populacional. *Epidemiol Serv Saúde*. 2006; 13.
6. Joyner MJ, Wallin BG, Charkoudian N. Sex differences and blood pressure regulation in humans. *Experimental Physiology*. 2016; 3.
7. Briant LJB, Charkoudian N, Hart EC. Sympathetic regulation of blood pressure in normotension and hypertension: when sex matters. *Experimental Physiology*. 2016; 2.
8. Sociedade Brasileira de Cardiologia. 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial. Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Cardiologia; 2016.
9. Aeshbacher S, Bossard M, Repilado FJR, Good N, Schoen T, Zimny M. Healthy lifestyle and heart rate variability in young adults. *Eur J Prev Cardiol*. 2015.
10. Grassi G, Seravalle G, Quarti-Trevano F. The 'neuroadrenergic hypothesis' in hypertension: current evidence. *Experimental Physiology*. 2010; 95.
11. Ramli A, Henry LJ, Liang YF, Beh JY. Effects of a Worksite Health Programme on the Improvement of Physical Health among Overweight and Obese Civil Servants: A Pilot Study. *Malays J Med*. 2013; 20.
12. Hijmering ML, Stroes ES, Olijhoek J. Sympathetic activation markedly reduces endothelium-dependent, flow-mediated vasodilation. *J Am Coll Cardiol*. 2002; 39.
13. Appel ML, Berger RD, Saul JP, Smith JM, Cohen RJ. Beat to beat variability in cardiovascular variables: noise or music? *J Am Coll Cardiol*. 1989; 5.

14. Task Force. Heart rate variability: Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *European Heart Journal*. 1996.
15. Kleiger RE, Stein PKS, Bigger Jr T. Heart Rate Variability: Measurement and Clinical Utility. *Ann Noninvasive Electrcardiol*. 2005; 10(1).
16. Portela N, Amaral JF, Mira PAdC, Souza LVd, Martinez DG, Laterza MC. Peripheral Vascular Resistance Impairment during Isometric Physical Exercise in Normotensive Offspring of Hypertensive Parents. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2017.
17. Kleiger RE, Miller JP, Bigger Jr JT, Moss AJ. Decreased Heart Rate Variability and Its Association with Increased Mortality After Acute Myocardial Infarction. *Am J Cardiol*. 1987; 59.
18. Kawaguchi LYA, Nascimento ACP, Lima MS, Frigo L, Paula Júnior AR, Tierra-Criollo CJ, et al. Characterization of heart rate variability and baroreflex sensitivity in sedentary individuals and male athletes. *Revista Brasileira de Medicina do Esporte*. 2007; 13.
19. Wulsin LR, Horn PS, Perry JL, Massaro JM, D'Agostino RB. Autonomic imbalance as a predictor of metabolic risks, cardiovascular disease, diabetes, and mortality. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015; 6.
20. Giribela CRG, De Angelis K, Consolim-Colombo FM. Hipertensão em Grupos Especiais: Mulheres. In Krieger EM, Lopes HF. *Hipertensão Arterial: bases fisiopatológicas e prática clínica*. São Paulo: Atheneu; 2013. p. 421-434.
21. Cai H, Harrison DG. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the role of oxidant stress. *Circulation Research*. 2000; 10.
22. Lopes HF. Lipid metabolism alterations in normotensive subjects with positive family history of hypertension. *Hypertension*. 1997; 3.
23. Allemann Y, Ferrari P, Horber FF, Shaw S, Colombo M, Jaeger P, et al. Insulin sensitivity and body fat distribution in normotensive offspring of hypertensive parents. *The Lancet*. 1993; 341.
24. Neutel JM, Smith DHG, Graettinger WF, Winer RL, Weber MA. Heredity and hypertension: impact on metabolic characteristics. *American Heart Journal*. 1992.
25. Piccirillo G, Viola E, Nocco M, Durante M, Tarantini S, Marigliano V. Autonomic modulation of heart rate and blood pressure in normotensive offspring of hypertensive subjects. *J Lab Clin Med*. 2000; 135.
26. Francica JV, Heeren MV, Tubaldini M, Sartori M, Mostarda C, Araujo RC, et al. Impairment on cardiovascular and autonomic adjustments to maximal isometric exercise tests in offspring of hypertensive parents. *Eur J Prev Cardiol*. 2013; 20.

27. Kuo TD, Lin T, Yang CC, Li CL, Chen CF, Chou P. Effect of aging on gender differences in neural control of heart rate. *Am J Physiol.* 1999;.
28. Gregoire J, Tuck S, Yamamoto Y, Hughson RL. Heart rate variability at rest and exercise: influence of age, gender, and physical training. *Can J Appl Physiol.* 1996; 21.
29. Welty FK. Women and Cardiovascular Risk. *Am J Cardiol.* 2001; 88.
30. Os I, Oparil S, Gerdts E, Hoiegggen A. Essential Hypertension in Women. *Blood Pressure.* 2004; 13.
31. Marlboro B, Baskin E, Bayrakci US, Agras PI, Cengiz N, Haberal M. Ambulatory blood pressure monitoring of healthy schoolchildren with a family history of hypertension. *Renal Failure.* 2010; 32.
32. Theodore RF, Broadbent J, Nagin D, Ambler A, Hogan S, Ramrakha S, et al. Childhood to Early-Midlife Systolic Blood Pressure Trajectories: Early-Life Predictors, Effect Modifiers, and Adult Cardiovascular Outcomes. *Hypertension.* 2015; 66.
33. Wu JS, Lu FH, Yang YC, Lin TS, Chen JJ, Wu CH, et al. Epidemiological Study on the Effect of Pre-Hypertension and Family History of Hypertension on Cardiac Autonomic Function. *Journal of the American College of Cardiology.* 2008; 51.
34. Yagihashi S. Pathology and pathogenetic mechanisms of diabetic neuropathy. *Diabetes Metab Rev.* 1995; 11.
35. Lefèuvre P. Diabetes yesterday, today and tomorrow. The action of the Internation Diabetes Federation. *Revue Medicale de Liege.* 2005; 60.
36. McLellan KCP, Barbalho SM, Cattalini M, Lerario AC. Diabetes mellitus do tipo 2, síndrome metabólica e modificação no estilo de vida. *Revista de Nutrição.* 2007; 20.
37. Petersen KF, Dufour S, Befroy D, Garcia RG, Shulman GI. Impaired Mitochondrial Activity in the Insulin-Resistant Offspring of Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2004; 7.
38. Foss CH, Vestbo E, Froland A, Gjessing HJ, Mogensen CE, Damsgaard EM. Autonomic Neuropathy in Nondiabetic Offspring of Type 2 Diabetic Subjects Is Associated With Urinary Albumin Excretion Rate and 24-h Ambulatory Blood Pressure. *Diabetes.* 2001; 50.
39. Abraham WT. Diabetes, hypertension, and renal insufficiency in post-myocardial infarction cardiovascular risk. *Rev Cardiovasc Med.* 2003; 4.

40. Cameron NE, Cotter MA. The Relationship of Vascular Changes to Metabolic Factors in Diabetes Mellitus and Their Role in the Development of Peripheral Complications. *Diabetes/Metabolism Reviews*. 1994; 10.
41. Pickup JC, Williams GT. Chronic Complications of Diabetes London: Blackwell Science; 1994.
42. Hilsted J, Galbo H, Christensen N. Impaired cardiovascular responses to graded exercise in diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes*. 1979; 28.
43. Levitt NS, Stansberry KB, Wynchank S, Vinik A. The natural progression of autonomic neuropathy and autonomic function tests in a cohort of people with IDDM. *Diabetes Care*. 1996; 19.
44. De Angelis K, Irigoyen MC, Morris M. Diabetes and Cardiovascular Autonomic Dysfunction: Application of Animal Models. *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical*. 2010 Janeiro.
45. Schroeder EB, Chambless LE, Liao D, Prineas RJ, Evans GW, Rosamond WD, et al. Diabetes, Glucose, Insulin, and Heart Rate Variability. *Diabetes Care*. 2005; 28.
46. Spallone V, Menzinger G. Autonomic neuropathy: clinical and instrumental findings. *Clin Neurosci*. 1997; 4.
47. Muir A, Schatz DA, Maclaren NK. The pathogenesis, prediction, and prevention of insulin-dependent diabetes mellitus. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1992; 21.
48. American Diabetes Association. Diabetic nephropathy. *Diabetes Care*. 2003; 26.
49. Schaan BD, Dall'Ago P, Maeda CY, Ferlin E, Fernandes TG, Schmid H, et al. Relationship between cardiovascular dysfunction and hyperglycemia in streptozotocin-induced diabetes in rats. *Braz J Med Biol Res*. 2004; 37.
50. Hirsch IB. Insulin Analogues. *The New England Journal of Medicine*. 2005; 352.
51. Han CY. Roles of Reactive Oxygen Species on Insulin Resistance in Adipose Tissue. *Diabetes Metab J*. 2016; 40.
52. Pitanga FJG. Epidemiologia da atividade física, exercício físico e saúde. 2nd ed. São Paulo: Phorte; 2004.
53. Irigoyen MC, Lacchini S, De Angelis K, Michelini LC. Fisiopatologia da hipertensão: o que avançamos? *Revista da Sociedade de Cardiologia de São Paulo*. 2003; 1.

54. Laterza MC, de Matos LD, Trombetta IC, Braga AM, Roveda F, Alves MJ, et al. Exercise training restores baroreflex sensitivity in never-treated hypertensive patients. *Hypertension*. 2007; 49.
55. Coimbra R, Sanchez LS, Potenza JM, Rossini LV, Amaral SL, Michelini LC. Is Gender Crucial for Cardiovascular Adjustments Induced by Exercise Training in Female Spontaneously Hypertensive Rats. *Hypertension*. 2008; 52.
56. Amaral SL, Silveira N, Zorn TMT, Michelini LC. Exercise training causes skeletal muscle venular growth and alters hemodynamic responses in spontaneously hypertensive rats. *J Hypertension*. 2001; 19.
57. Amaral SL, Zorn TM, Michelini LC. Exercise training normalizes wall-to-lumen ratio of the gracilis muscle arterioles and reduces pressure pressure in spontaneously hypertensive rats. *J Hypertension*. 2000; 18.
58. Melo RM, Martinho Jr E, Michelini LC. Training-induced, pressure-lowering effect in SHR: Wide effects on circulatory profile of exercised and nonexercised muscles. *Hypertension*. 2003; 42.
59. Whelton SP, Chin A, Xin X, He J. Effect of aerobic exercise on blood pressure: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Annals of Internal Medicine*. 2002; 136.
60. Kelley GA. Aerobic exercise and resting blood pressure among women: a meta-analysis. *Preventive Medicine*. 1999; 28.
61. Silva ICM, Sartori M, De Angelis K. Mecanismos hipotensores do exercício físico. *Hipertensão*. 2010; 13.
62. Brum PC, da Silva GJ, Moreira ED, Ida F, Negrão CE, Krieger EM. Exercise training increases baroreceptor gain sensitivity in normal and hypertensive rats. *Hypertension*. 2000; 36.
63. O'Sullivan SE, Bell C . The effects of exercise and training on human cardiovascular reflex control. *Journal of the Autonomic Nervous System*. 2000; 81.
64. Bertagnolli M, Campos C, Schenkel PC, de Oliveira VL, De Angelis K, Belló-Klein A, et al. Baroreflex sensitivity improvement is associated with decreased oxidative stress in trained spontaneously hypertensive rat. *American Journal of Hypertension*. 2006; 24.
65. De Angelis K, Oliveira AR, Werner A, Bock P, Belló-Klein A, Irigoyen MC. Exercise training in aging: hemodynamis, metabolic, and oxidative stress evaluations. *Hypertension*. 1997; 30.
66. Ivy JL. Role of exercise training in the prevention and treatment of insulin resistance and noninsulin-dependent diabetes mellitus. *Sports Med*. 1997; 24.

67. Grundy SM, Benjamin IJ, Burke JL, Chait A, Eckel RH, Howard BV. Diabetes and cardiovascular disease a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation*. 1999; 100.
68. Furlan R, Piazza S, Dell'Orto S, Gentile E, Cerutti S, Pagani M. Early and late effects of exercise and athletic training on neural mechanisms controlling heart rate. *Cardiovasc Res*. 1993; 8.
69. Cayres SU, Vanderlei LCM, Rodrigues AM, Silva MJC, Codogno JS, Barbosa MF, et al. Sports practice is related to parasympathetic activity in adolescents. *Rev Paul Pediatr*. 2015; 33.
70. Zoppini G, Cacciatori V, Gemma ML, Moghetti P, Targher G, Zamboni C, et al. Effect of moderate aerobic exercise on sympatho-vagal balance in Type 2 diabetic patients. *Diabet Med*. 2007; 24.
71. Morais TLd, Giribela C, Nisenbaum MG, Guerra G, Mello N, Baracat E, et al. Effects of a contraceptive containing drospirenone and ethinylestradiol on blood pressure, metabolic profile and neurohumoral axis in hypertensive women at reproductive age. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2014.
72. Rebelo AC, Verlengia R, Kunz V, Tamburus N, Cerdá A, Hirata R, et al. Lack of Association of Estrogen Receptor Alpha Gene Polymorphisms with Cardiorespiratory and Metabolic Variables in Young Women. *International Journal of Molecular Sciences*. 2012.
73. Ruha A, Sallinen S, Nissila S. A real-time microprocessor QRS detector system with a 1-ms timing accuracy for the measurement of ambulatory HRV. *IEEE Trans Biomed Eng*. 1997; 44.
74. Loimaala A, Sievanen H, Laukkanen R, Parkka J, Vuori I, Huikuri H. Accuracy of a novel real-time microprocessor QRS detector for heart rate variability assessment. *Clin Physiol*. 1999; 19.
75. Falashi P, Proietti A, De Angelis K, Martocchia A, Giarrizzo C, Biselli R, et al. Effects of mental stress on cardiovascular and endocrine response in Air Force Academy cadets. *Neuro Endocrinol Lett*. 2003; 24.
76. Renaud P, Blondin JP. The stress of stroop performance: interference, task pacing, and pacing speed. *Int. J. Psychophysiol*. 1997; 27.
77. Delaney JP, Brodie DA. Effects of short-term psychological stress on the time and frequency domains of heart-rate variability. *Percept. Mot. Skills*. 2000; 91.
78. Malliani A, Pagani M, Lombardi F, Cerutti S. Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. *Circulation*. 1991; 84.

79. Ciconelli RM, Ferraz MB, Santos W, Meinão I, Quaresma MR. Tradução para a língua portuguesa e validação do questionário genérico de avaliação de qualidade de vida SF-36 (Brasil SF-36). Rev Bras Reumatol. 1999; 39.
80. Luft CB, Sanches SO, Mazo GZ, Andrade A. Versão brasileira da Escala de Estresse Percebido: tradução e validação para idosos. Rev Saúde Pública. 2007; 41.
81. Marques A, Santos T, Martins J, Matos M, Valeiro M. The association between physical activity and chronic diseases in European adults. European Journal of Sport Science. 2017; 18.
82. Bompa T, Haff G. Periodization: Theory and Methodology of Training. 5th ed. Champaign IL: Human Kinetics; 2009.
83. Xhyheri B, Manfrini O, Mazzolini M, Pizzi C, Bugiardini R. Heart Rate Variability Today. Progress in Cardiovascular Diseases. 2012; 55.
84. Weidner G, Kohlmann C, Horsten M, Wamala S, Schenck-Gustafsson K, Högbom M. Cardiovascular Reactivity to Mental Stress in the Stockholm Female Coronary Risk Study. Psychosomatic Medicine. 2001; 63.
85. Valentini M, Parati G. Variables Influencing Heart Rate. Progress in Cardiovascular Diseases. 2009; 52.
86. Sloan RP, McCreathe H, Tracey KJ, Sidney S, Liu K, Seeman T. RR Interval Variability Is Inversely Related to Inflammatory Markers: The CARDIA Study. Mol Med. 2007; 13.
87. Tracey KJ. Hypertension: An Immune Disorder? Immunity. 2014; 41.
88. Vesterinen V, Häkkinen K, Hynynen E, Mikkola J, Hokka L, Nummela A. Heart rate variability in prediction of individual adaptation to endurance training in recreational endurance runners. Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports. 2011; 23.
89. Mourot L, Bouhaddi M, Tordi N, Rouillon J, Regnard J. Short- and long-term effects of a single bout of exercise on heart rate variability: comparison between constant and interval training exercises. European Journal of Applied Physiology. 2004; 92.
90. Iwasaki K, Zhang R, Zuckerman J, Levine B. Dose-response relationship of the cardiovascular adaptation to endurance training in healthy adults: how much training for what benefit? Journal of Applied Physiology. 2003; 95.
91. Tenan M, Brothers R, Tweedell A, Hackney A, Griffin L. Changes in resting heart rate variability across the menstrual cycle. Psychophysiology. 2014; 51.

92. Narkiewicz K, Phillips B, Kato M, Hering D, Bieniaszewski L, Somers V. Gender-Selective Interaction Between Aging, Blood Pressure, and Sympathetic Nerve Activity. *Hypertension*. 2005; 45.
93. Konicki A. Knowledge of Cardiovascular Risk Factors, Self-nurturance, and Heart-Healthy Behaviors in Women. *The Journal of Cardiovascular Nursing*. 2012; 27.
94. Boutcher Y, Boutcher S. Cardiovascular response to Stroop: Effect of verbal response and task difficulty. *Biological Psychology*. 2006; 73.
95. Wei LK, Au A, Teh LK, Lye HS. Recent Advances in the Genetics of Hypertension. *Advances in Internal Medicine*. 2016.
96. Sociedade Brasileira de Cardiologia. 7^a Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial. Diretriz. Rio de Janeiro: SBC; 2016.
97. Piepoli M, Villani G. Lifestyle modification in secondary prevention. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2017; 24.
98. Grant C, Viljoen M, Janse van Rensburg D, Wood P. Heart Rate Variability Assessment of the Effect of Physical Training on Autonomic Cardiac Control. *Annals of Noninvasive Electrocardiology*. 2012; 17.
99. Greenland P, Daviglus M, Dyer A, Liu K, Huang C, Goldberger J. Resting Heart Rate is a Risk Factor for Cardiovascular and Noncardiovascular Mortality: The Chicago Heart Association Detection Project In Industry. *American Journal of Epidemiology*. 1999; 149.
100. Hamer M, Steptoe A. Association Between Physical Fitness, Parasympathetic Control, and Proinflammatory Responses to Mental Stress. *Psychosomatic Medicine*. 2007; 69.
101. Heydari M, Boutcher Y, Boutcher S. The effects of high-intensity intermittent exercise training on cardiovascular response to mental and physical challenge. *International Journal of Psychophysiology*. 2013; 87.
102. Middleton N, De Vito G. Cardiovascular autonomic control in endurance-trained and sedentary young women. *Clinical Physiology and Functional Imaging*. 2005; 25.
103. Luque-Casado A, Zabala M, Morales E, Mateo-March M, Sanabria D. Cognitive Performance and Heart Rate Variability: The Influence of Fitness Level. *Plos ONE*. 2012; 27.
104. Sandercock G, Hardy-Sheperd D, Nunan D, Brodie D. The relationships between self-assessed habitual physical activity and non-invasive measures of cardiac autonomic modulation in young healthy volunteers. *Journal of Sports Sciences*. 2008; 26.

105. Pucci G, Rech C, Fermino R, Reis R. Association between physical activity and quality of life in adults. *Revista de Saúde Pública*. 2012; 46.
106. Whelton P, Carey R, Aronow W, Casey D, Collins K, Dennison Himmelfarb C, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017.
107. Graham RA, Scott BG, Weems CF. Parenting Behaviors, Parent Heart Rate Variability, and Their Associations with Adolescent Heart Rate Variability. *J Youth Adolescence*. 2016.
108. Pal GK, Adithan C, Dutta TK, Pal P, Nanda N, Lalitha V, et al. Association of hypertension status and cardiovascular risks with sympathovagal imbalance in first degree relatives of type 2 diabetics. *J Diabetes Invest*. 2014; 5.
109. Neves FJ, Bousquet-Santos K, Silva BM, Soares PPPS, Nóbrega ACL. Preserved heart rate variability in first-degree relatives of subjects with Type 2 diabetes mellitus without metabolic disorders. *Diabetic Medicine*. 2008 Março; 25(3).
110. Wandeler G, Paccaud F, Vollenweider P, Waeber G, Mooser V, Bochud M. Strength of Family History in Predicting Levels of Blood Pressure, Plasma Glucose and Cholesterol. *Public Health Genomics*. 2009.
111. Bloetzer C, Paccaud F, Burnier M, Bovet P, Chiolero A. Performance of parental history for the targeted screening of hypertension in children. *Journal of Hypertension*. 2015.
112. Lopes HF, Consolim-Colombo FM, Barreto-Filho JAS, Riccio GMG, Negrão CE, Krieger EM. Increased sympathetic activity in normotensive offspring of malignant hypertensive parents compared to offspring of normotensive parents. *Braz J Med Biol Res*. 2008; 41.
113. Francica JV, Heeren MV, Tubaldini M, Sartori M, Mostarda C, Araujo RC, et al. Impairment on cardiovascular and autonomic adjustments to maximal isometric exercise tests in offspring of hypertensive parents. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2012; 20.
114. Svensson MK, Lindmark S, Wiklund U, Rask P, Karlsson M, Myrin J, et al. Alterations in heart rate variability during everyday life are linked to insulin resistance. A role of dominating sympathetic over parasympathetic nerve activity? *Cardiovascular Diabetology*. 2016; 15.
115. Kuo TB, Lin T, Yang CC, Li CL, Chen CF, Chou O. Effect of aging on gender differences in neural control of heart rate. *Am J Physiol*. 1999; 277.
116. Ichige MHA, Santos CR, Jordão CP, Ceroni A, Negrão CE, Michelini LC. Exercise training preserves vagal preganglionic neurones and restores parasympathetic tonus in heart failure. *The Journal of Physiology*. 2016.

117. Yagihashi S, Yamagishi SI, Wada R. Pathology and pathogenetic mechanisms of diabetic neuropathy: Correlation with clinical signs and symptoms. *Diabetes Research and Clinical Practice.* 2007; 77.
118. Patney V, Whaley-Connell A, Bakris G. Hypertension Management in Diabetic Kidney Disease. *Diabetes Spectr.* 2015; 28.
119. De Angelis K, Wichi RB, Jesus WRA, Moreira ED, Morris M, Krieger EM, et al. Exercise training changes autonomic cardiovascular balance in mice. *J Appl Physiol.* 2004; 96.
120. Fleischer J, Cichosz SL, Hoeyem P, Laugesen E, Poulsen PL, Christiansen JS, et al. Glycemic Variability Is Associated With Reduced Cardiac Autonomic Modulation in Women With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* 2015.
121. Cheshire Jr WP, Goldstein DS. The physical examination as a window into autonomic disorders. *Clinical Autonomic Research.* 2018 Fevereiro; 28.
122. Pedersen BK, Saltin B. Exercise as medicine – evidence for prescribing exercise as therapy in 26 different chronic diseases. *Scand J Med Sci Sports.* 2015; 25.
123. Subbalakshmi NK, Adhikari P, Jeganathan PS. Comparative study on cardiac autonomic modulation during deep breathing test and diaphragmatic breathing in type 2 diabetes and healthy subjects. *Journal os Diabetes Investigation.* 2014; 5.
124. Keerthi GS, Pal P, Pal GK, Sahoo JP, Sridhar M, Balachander J. Attenuated baroreflex sensitivity in normotensive prediabetes and diabetes in Indian adults. *Endocrine Research.* 2015.
125. Moura-Tonello SCG, Takahashi ACM, Francisco CO, Lopes SLB, Vale AMD, Borghi-Silva A, et al. Influence of type 2 diabetes on symbolic analysis and complexity of heart rate variability in men. *Diabetology & Metabolic Syndrome.* 2014; 6.
126. Istenes I, Körei AE, Putz Z, Németh N, Martos T, Keresztes K, et al. Heart rate variability is severely impaired among type 2 diabetic patients with hypertension. *Diabetes Metab Res Rev.* 2014; 30.
127. Fiorentini A, Perciaccante A, Paris A, Serra P, Tubani L. Circadian rhythm of autonomic activity in non diabetic offsprings of type 2 diabetic patients. *Cardiovascular Diabetology.* 2005; 4.
128. The Association Among Autonomic Nervous System Function, Incident Diabetes, and Intervention Arm in the Diabetes Prevention Program. *Diabetes Care.* 2006; 29.

129. Netto Júnior J, Barbosa MPCR, Cassemiro BM, Bernardo AFB, Silva AKF, Vanderlei FM, et al. Effects of functional training on geometric indices of heart rate variability. *Journal of Sport and Health Science*. 2016; 5.
130. May R, McBerty V, Zaky A, Gianotti M. Vigorous physical activity predicts higher heart rate variability among younger adults. *Journal of Physiological Anthropology*. 2017; 36.
131. Silva JLL, Souza SL. Fatores de risco para hipertensão arterial sistêmica versus estilo de vida docente. *Revista Eletrônica de Enfermagem*. 2004; 06.

7 APÊNDICES

APÊNDICE A – Questionário para identificação dos sujeitos.

Nome: _____
 Data de Nascimento: ____/____/_____ Telefone: ()_____
 Curso: _____
 Turma: _____

1. Um dos seus pais possui:

[] Pressão alta [] Diabetes (glicose aumentada no sangue) [] Outras doenças cardíovasculares. Especifique _____.

2. Um de seus pais faz uso de medicamentos para controle da pressão arterial?

Pai: [] Sim [] Não Mãe: [] Sim [] Não

3. Algum dos seus irmãos possui Pressão alta?

[] Sim [] Não. Em caso afirmativo, quantos? ____.

4. Algum dos seus irmãos possui Diabetes?

[] Sim [] Não. Em caso afirmativo, quantos? ____.

5. Você se lembra do valor habitual da sua pressão arterial?

[] Nunca medi [] Não lembro [] Até 120/80 mmHg (12/8) [] maior que 120/80 mmHg (12/8)

6. Você possui hipertensão arterial?

[] Sim [] Não. Em caso afirmativo, há quanto tempo? _____.

7. Faz algum tipo de terapia para controle da hipertensão?

[] Sim [] Não. Em caso afirmativo, qual? _____.

8. Você tem Diabetes?

[] Sim [] Não. Em caso afirmativo, há quanto tempo? _____.

9. Você possui algum tipo de problema de saúde?

[] Sim [] Não. Em caso afirmativo, qual? _____.

10. Você possui:

[] depressão [] distúrbio do sono [] ansiedade [] Alteração de memória [] dificuldade no trabalho. Outros: _____.

11. Você é fumante?

[] Sim [] Não. Em caso afirmativo, há quanto tempo? _____.

Qual a quantidade? _____ cigarros/dia.

(Classificação: Não fumante; ex-fumante; fumante moderado < 20/dia; fumante intenso ≥ 20/dia).

12. Você já fumou antes?

[] Sim [] Não. Parou há quanto tempo? _____.

13. Por quanto tempo fumou?

_____. Houve aumento de peso após? [] Sim [] Não.

14. É fumante passivo?

[] Sim [] Não.

15. Você possui o hábito de ingerir bebidas alcóolicas?

[] Sim [] Não.

Tipo de bebida: [] destilados [] fermentados.

Quantidade: _____. Há quanto tempo? _____. Frequência: _____.

16. Você possui colesterol alto?

[] Sim [] Não [] Não sei dizer.

Em caso afirmativo, como você controla o seu colesterol? _____.

17. Passa ou já passou situações estressantes?

[] Sim [] Não. Em caso afirmativo, qual? _____.

Em quais situações você se sente relaxado? _____.

18. Faz algum tipo de terapia para controlar a sua ansiedade, depressão, cansaço, insônia?

[] Sim [] Não. Em caso afirmativo, há quanto tempo? _____.

19. Como você classifica o seu estresse?

[] Leve [] Moderado [] Severo.

20. Você pratica algum tipo de atividade física?

[] Sim [] Não.

Qual tipo de atividade física? _____.

Qual a duração? _____.

Qual a frequência semanal? _____.

Com qual intensidade você desempenha sua atividade? [] Leve [] Moderada [] Forte.

21. Você já praticou algum tipo de atividade física?

[] Sim [] Não. Em caso afirmativo, por quanto tempo praticou? _____.

Há quanto tempo foi a interrupção? _____.

Qual tipo de atividade física praticou? _____.

APÊNDICE B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) - Fase 1

TÍTULO DA PESQUISA: “Impacto do estilo de vida fisicamente ativo na modulação do autonômica em repouso e após estimulação simpática, na inflamação e no estresse oxidativo em mulheres com histórico familiar positivo de hipertensão e/ou diabetes”.

Eu, _____ (nome, RG, telefone), abaixo assinado, dou meu consentimento livre e esclarecido para participar como voluntário do projeto de pesquisa supracitado, sob responsabilidade dos pesquisadores **José Robertto Zaffalon Júnior e Kátia De Angelis**, da Universidade Nove de Julho (UNINOVE).

Assinando este Termo de Consentimento, estou ciente de que:

- 1) Esses questionários tem como objetivos principais verificar minhas condições gerais de saúde, detectar filhos de pessoas com pressão alta e ou diabéticas, e indagar sobre o meu interesse em participar de uma pesquisa sobre avaliação dos efeitos cardiovasculares relacionados a presença de diversos fatores de risco;
- 2) Durante o preenchimento do questionário (aproximadamente 10 minutos) serão realizadas perguntas para que eu possa ser incluído no estudo;
- 3) O risco é considerado mínimo nos procedimentos adotados para coleta dos dados;
- 4) Obtive todas as informações necessárias para poder decidir conscientemente sobre a minha participação na referida pesquisa;
- 5) Estou livre para interromper a qualquer momento minha participação na pesquisa;
- 6) Meus dados pessoais serão mantidos em sigilo e os resultados gerais obtidos através da pesquisa serão utilizados apenas para alcançar os objetivos do trabalho, incluída sua publicação na literatura científica especializada e terei acesso aos dados sempre que julgar necessário;
- 7) Poderei contatar o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) que é um colegiado interdisciplinar e independente, criado para defender os interesses dos participantes de pesquisas em sua integridade e dignidade e para contribuir no desenvolvimento das pesquisas dentro dos padrões éticos (Res. CNS nº 466/12). O Comitê de Ética é responsável pela avaliação e acompanhamento dos protocolos de pesquisa no que corresponde aos aspectos éticos.

Endereço do Comitê de Ética da UNINOVE: Rua. Vergueiro nº 235/249 – 3º subsolo - Liberdade – São Paulo – SP CEP. 01504-001 Fone: 3385-9197

comitedeetica@uninove.br

- 8) Serão resarcidas despesas com eventuais deslocamentos.
- 9) Local da Pesquisa: A pesquisa será desenvolvida no Laboratório de Exercício Resistido da Universidade do Estado do Pará, Campus IX – Altamira-PA.
- 10) Nome Completo e telefones dos Pesquisadores para Contato: Prof.^a Dr.^a Kátia de Angelis - (011-3385-9154), José Robertto Zaffalon Júnior - (093-99134-5905).
- 11) Este Termo de Consentimento é feito em duas vias, sendo que uma permanecerá em meu poder e outra com o pesquisador responsável.

Altamira-PA, _____ de _____ de _____.

Nome e assinatura do Voluntário

Nome e assinatura do Pesquisador Responsável pelo Estudo

APÊNDICE C – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) - Fase 2

TÍTULO DA PESQUISA: “Impacto do estilo de vida fisicamente ativo na modulação do autonômica em repouso e após estimulação simpática, na inflamação e no estresse oxidativo em mulheres com histórico familiar positivo de hipertensão e/ou diabetes”.

Eu, _____ (nome, RG, telefone), abaixo assinado, dou meu consentimento livre e esclarecido para participar como voluntário do projeto de pesquisa supracitado, sob responsabilidade dos pesquisadores **José Robertto Zaffalon Júnior e Kátia De Angelis**, da Universidade Nove de Julho (UNINOVE).

As Informações contidas neste TCLE foram fornecidas pelo aluno José Robertto Zaffalon Júnior (Doutorado em Ciências da Reabilitação - Universidade Nove de Julho) e Prof.^a Dr.^a Kátia de Angelis, objetivando firmar acordo escrito mediante o qual, o voluntário da pesquisa autoriza sua participação com pleno conhecimento da natureza dos procedimentos e riscos a que se submeterá, com a capacidade de livre arbítrio e sem qualquer coação.

Objetivo: Avaliar e comparar parâmetros hemodinâmicos e autonômicos em repouso e em resposta à estimulação simpática, bem como a inflamação e estresse oxidativo em mulheres sedentárias ou fisicamente ativas com histórico familiar positivo ou negativo de hipertensão, diabetes ou hipertensão e diabetes.

Justificativa: Levando em consideração a alta prevalência da hipertensão arterial e diabetes na população mundial, a necessidade de estudos acerca da influência do histórico familiar positivo bem como os mecanismos associados a ele, principalmente ao se referir às mulheres, o presente estudo busca proporcionar um melhor entendimento sobre os impactos causados pelo estilo de vida na variabilidade da frequência cardíaca (VFC) e no estresse oxidativo em mulheres com histórico familiar positivo de hipertensão. Atualmente existem poucos trabalhos que buscam relacionar a VFC, a hipertensão arterial e diabetes em mulheres com histórico familiar de hipertensão/diabetes, e compreender tal relação pode contribuir significativamente para auxiliar na busca de intervenções com o objetivo de prevenir a hipertensão e=arterial e diabetes em pessoas com predisposição genética para tais patologias. Além disso, entender os efeitos do estilo de vida em pessoas com histórico familiar positivo de hipertensão arterial e diabetes pode contribuir ainda mais com o processo de conscientização da importância da atividade física para a saúde e qualidade de vida da população, bem como para a redução dos gastos com tratamentos de saúde.

Procedimentos da Fase Experimental: A participação no estudo por parte dos sujeitos selecionados será constituída de no máximo 3 visitas aos laboratórios:

1^a visita: Será realizada uma avaliação física completa, sendo medido o peso, a altura, o percentual de gordura corporal através da bioimpedância, uma medida da pressão arterial, registro do intervalo RR cardíaco pelo período de 15 minutos em repouso, aplicação do teste de cores durante 3 minutos com gravação do intervalo RR e mais 15 minutos de gravação do intervalo RR (aproximadamente 33 minutos).

2^a visita: Será realizada coleta de sangue por um enfermeiro para análise glicêmica, hematológica e bioquímica. Após a coleta, as participantes responderão os questionários IPAQ (versão curta) para avaliação do nível de atividade física, o questionário SF-36 para nível de qualidade de vida e a versão brasileira da escala de estresse percebido, com aproximadamente 20 minutos de duração total.

3^a visita: Caso necessário refazer alguma coleta.

Desconforto ou Riscos aos participantes: Os riscos serão mínimos como incômodos, extravasamento, e em caso extremo, flebite em virtude da coleta de sangue.

Benefícios aos participantes: Será realizada avaliação dos aspectos de saúde e composição corporal de modo a realizar a triagem do risco de desenvolvimento de hipertensão/diabetes por parte dos participantes.

Informações: O participante tem garantia que receberá respostas a qualquer pergunta ou esclarecimento de qualquer dúvida quanto aos procedimentos, riscos, benefícios e outros assuntos relacionados com a pesquisa. Também os pesquisadores supracitados assumem o compromisso de proporcionar informação atualizada obtida durante o estudo, ainda que esta possa afetar a vontade do indivíduo em continuar participando. Poderei contatar o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) que é um colegiado interdisciplinar e independente, criado para defender os interesses dos participantes de pesquisas em sua integridade e dignidade e para contribuir no desenvolvimento das pesquisas dentro dos padrões éticos (Res. CNS nº 466/12). O Comitê de Ética é responsável pela avaliação e acompanhamento dos protocolos de pesquisa no que corresponde aos aspectos éticos. **Endereço do Comitê de Ética da UNINOVE: Rua. Vergueiro nº 235/249 – 3º subsolo - Liberdade – São Paulo – SP CEP. 01504-001 Fone: 3385-9197 comitedeetica@uninove.br**

Retirada do Consentimento: o participante tem a liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo.

Formas de resarcimento das despesas decorrentes da Participação na Pesquisa:
Serão resarcidas despesas com eventuais deslocamentos.

Garantia do Sigilo: Os pesquisadores asseguram a privacidade dos voluntários quanto aos dados confidenciais envolvidos na pesquisa.

Local da Pesquisa: A pesquisa será desenvolvida no Laboratório de Química da Universidade do Estado do Pará, Campus IX – Altamira-PA.

Nome Completo e telefones dos Pesquisadores para Contato: Prof.^a Dr.^a Kátia de Angelis - (011-3385-9154), José Roberto Zaffalon Júnior - (093-99134-5905).

Consentimento Pós-Informação:

Eu, _____, após leitura e compreensão deste termo de informação e consentimento, entendo que minha participação é voluntária, e que posso sair a qualquer momento do estudo, sem prejuízo algum. Confirmo que recebi cópia deste termo de consentimento, e autorizo a execução do trabalho de pesquisa e a divulgação dos dados obtidos neste estudo no meio científico.

*Não assine este termo se ainda tiver alguma dúvida a respeito.

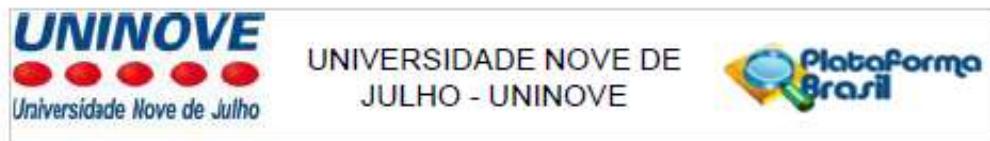
Altamira-PA, _____ de _____ de _____.

Nome e assinatura do Voluntário

Nome e assinatura do Pesquisador Responsável pelo Estudo

8 ANEXOS

ANEXO A – Parecer consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa com seres humanos.



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Impacto do estilo de vida fisicamente ativo na modulação autonômica em repouso e após estimulação simpática, na inflamação e no estresse oxidativo em mulheres com histórico familiar positivo de hipertensão e/ou diabetes

Pesquisador: KATIA DE ANGELIS LOBO D'AVILA

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 58952316.1.0000.5511

Instituição Proponente: ASSOCIAÇÃO EDUCACIONAL NOVE DE JULHO

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.672.610

Apresentação do Projeto:

Filhos de pais hipertensos e/ou diabéticos apresentam precocemente prejuízo na variabilidade da frequência cardíaca (VFC) quando comparado aos filhos de pais normotensos/normoglicêmicos, com maior modulação simpática nos indivíduos com histórico positivo de hipertensão arterial (HAS)/Diabetes. Além disto, estudos demonstram que o sistema nervoso autônomo pode desencadear a secreção de biomoléculas inflamatórias e estar associado com aumento de estresse oxidativo observados na gênese das disfunções associadas com o desenvolvimento e progressão da HAS e do diabetes. Todavia, pouco se sabe sobre os mecanismos envolvidos no desenvolvimento da HAS/diabetes na mulher. Por outro lado, estudos confirmam o importante papel do exercício físico regular na prevenção e tratamento da HAS, bem como da diabetes. Apesar de um bom número de estudos envolvendo os benefícios do treinamento físico aeróbico em hipertensos e diabéticos, poucos estudos avaliam a influência de estilo de vida fisicamente ativo em populações geneticamente predispostas como filhos de hipertensos e/ou diabéticos, principalmente entre mulheres. Neste sentido, no presente estudo pretende-se avaliar e comparar a variabilidade da frequência

Endereço: VERGUEIRO nº 235/249	CEP: 01.504-001
Bairro: LIBERDADE	
UF: SP	Município: SAO PAULO
Telefone: (11)3385-9197	E-mail: comitedeetica@uninove.br

Continuação do Parecer: 1.872.610

cardíaca em repouso e em resposta a um teste de estresse mental, bem como marcadores de inflamação e estresse oxidativo em mulheres sedentárias ou fisicamente ativas com histórico familiar positivo ou negativo de HAS/Diabetes. Será realizado estudo analítico transversal com mulheres, fisicamente ativas e sedentárias, filhas de pais: hipertensos; normotensos; diabéticos; normoglicêmicos; hipertensos e hiper-glicêmicos, com idade de 18 a 30 anos. Serão selecionados 112 sujeitos do sexo feminino divididos em 8 grupos: G1 (FSNN): filhas sedentárias de pais normotensos e normoglicêmicos, n=14; G2 (FSH): filhas sedentárias de pais hipertensos, n=14; G3 (FSD): filhas sedentárias de pais diabéticos, n=14; G4 (FSHD): filhas sedentárias de pais hipertensos e diabéticos, n=14; G5 (FANN): filhas fisicamente ativas de pais normotensos e normoglicêmicos, n=14; G6 (FAH): filhas fisicamente ativas de pais hipertensos, n=14; G7 (FAD): filhas fisicamente ativas de pais diabéticos, n=14; G8 (FAHD): filhas fisicamente ativas de pais hipertensos e diabéticos, n=14. O histórico familiar de HAS/Diabetes será investigado por meio de questionário, o nível de atividade física será avaliado pela aplicação do Questionário IPAQ reduzido. A pressão arterial será medida pelo método auscultatório. A glicemia será avaliada pelo método de fotometria de reflexão. O intervalo RR será registrado por 15 minutos em repouso, 3 minutos durante e 15 minutos após o teste de estresse mental para avaliação da VFC no domínio do tempo e da frequência. Mediadores de inflamação, marcadores de lipoperoxidação e dano a proteínas e defesas antioxidantes serão avaliados no plasma dos sujeitos da pesquisa.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Avaliar e comparar parâmetros hemodinâmicos e autonômicos em repouso e em resposta à estimulação simpática, bem como a inflamação e estresse oxidativo em mulheres sedentárias ou fisicamente ativas com histórico familiar positivo ou negativo de hipertensão, diabetes ou hipertensão e diabetes.

Objetivo Secundário:

Avaliar e comparar em mulheres sedentárias ou fisicamente ativas com histórico familiar positivo ou negativo de hipertensão, diabetes ou hipertensão e diabetes:- Pressão arterial e frequência cardíaca em repouso e após estimulação simpática;- Composição corporal e glicemia;- Modulação autonômica cardíaca pela VFC em repouso e após estimulação simpática;- Nível de qualidade de vida e estresse percebido;- Mediadores inflamatórios sistemicamente;- Parâmetros de estresse

Endereço: VERGUEIRO nº 235/249
 Bairro: LIBERDADE
 UF: SP
 Telefone: (11)3385-9197

CEP: 01.504-001

E-mail: comitedeetica@uninove.br

Continuação da Parte A: 1 872 610

aprovado.

Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Lembramos que esta modificação necessitará de aprovação ética do CEP antes de ser implementada.

Ao pesquisador cabe manter em arquivo, sob sua guarda, por 5 anos, os dados da pesquisa, contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo CEP (Res. CNS 196/96 item IX, 2. e).

De acordo com a Res. CNS 466, IX.2.c, o pesquisador deve apresentar a este CEP/SMS os relatórios semestrais. O relatório final deverá ser enviado através da Plataforma Brasil, ícone Notificação. Uma cópia digital (CD/DVD) do projeto finalizado deverá ser enviada à instância que autorizou a realização do estudo, via correio ou entregue pessoalmente, logo que o mesmo estiver concluído.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_DO_PROJECTO_735616.pdf	02/08/2016 09:19:04		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Apendice3_TCLE2.docx	02/08/2016 09:18:25	José Roberto Zaffalon Júnior	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Apendice2_TCLE1.docx	02/08/2016 09:18:07	José Roberto Zaffalon Júnior	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto.pdf	09/06/2016 16:22:01	KATIA DE ANGELIS LOBO D AVILA	Aceito
Outros	Apendice1_Questionario_identificacao.pdf	08/06/2016 17:44:20	KATIA DE ANGELIS LOBO D AVILA	Aceito
Outros	Anexos.pdf	08/06/2016 17:40:33	KATIA DE ANGELIS LOBO D AVILA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Lattes_Zaffalon.pdf	08/06/2016 17:38:53	KATIA DE ANGELIS LOBO D AVILA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura	Lattes_Katia_De_Angelis.pdf	08/06/2016 17:38:28	KATIA DE ANGELIS LOBO D AVILA	Aceito

Endereço: VERGUEIRO nº 235/249

Balito: LIBERDADE

CEB: RA 504-004

UE: 28

Município: SÃO PAULO

SP-SP MARTIN
Telephone 444-0000, ext.

• 100 •

Continuação do Parecer: 1872.810

Investigador	Lattes_Katia_De_Angelis.pdf	08/06/2016 17:38:28	KATIA DE ANGELIS LOBO D AVILA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_detalhado.docx	08/06/2016 17:38:18	KATIA DE ANGELIS LOBO D AVILA	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Carta_de_Aceite_do_Orientador.pdf	08/06/2016 17:37:55	KATIA DE ANGELIS LOBO D AVILA	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Carta_de_aceite_UEPA.pdf	08/06/2016 17:37:12	KATIA DE ANGELIS LOBO D AVILA	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 11 de Agosto de 2016

Assinado por:
Stella Regina Zamuner
 (Coordenador)

Endereço: VERGUEIRO nº 235/249	CEP: 01.504-001
Bairro: LIBERDADE	
UF: SP	Município: SAO PAULO
Telefone: (11)3385-9197	E-mail: comitedeetica@uninove.br

ANEXO B – International Physical Activity Questionnaire (IPAQ).

Nome: _____

Data: ____ / ____ / ____ **Idade:** ____ **Sexo:** F () M ()

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 na **ÚLTIMA** semana. 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-se 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 da última semana você **CAMINHOU** 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.

1b Nos dias em que você caminhou por pelo menos 10 minutos contínuos quanto tempo no total você gastou caminhando **por dia**?

Horas: ____ Minutos: ____.

2a. Em quantos dias da última semana, você realizou 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 fez aumentar **moderadamente** sua respiração ou batimentos do coração (**POR FAVOR NÃO INCLUA CAMINHADA**)?

Dias ____ por **SEMANA** () Nenhum.

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

Horas: ____ Minutos: ____.

3a Em quantos dias da última semana, você realizou 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 cavoucar no jardim, carregar pesos elevados ou qualquer atividade que fez aumentar **MUITO** sua respiração ou batimentos do coração.

Dias ____ por **SEMANA** () Nenhum.

3b Nos dias em que você fez essas atividades vigorosas por pelo menos 10 minutos contínuos quanto tempo no total você gastou fazendo essas atividades **por dia**?

Horas: ____ Minutos: ____.

Estas últimas questões são sobre o tempo que você permanece sentado todo dia, no trabalho, na escola ou faculdade, em casa e durante seu tempo livre. Isto inclui o tempo sentado estudando, sentado enquanto descansa, fazendo lição de casa visitando um amigo, lendo, sentado ou deitado assistindo TV. Não inclua o tempo gasto sentando durante o transporte em ônibus, trem, metrô ou carro.

4a. Quanto tempo no total você gasta sentado durante um **dia de semana**?

____ horas ____ minutos.

4b. Quanto tempo no total você gasta sentado durante em um **dia de final de semana**?

____ horas ____ minutos.

ANEXO C – Versão Brasileira do Questionário de Qualidade de Vida SF-36.

1- Em geral você diria que sua saúde é:

Excelente	Muito Boa	Boa	Ruim	Muito Ruim
1	2	3	4	5

2- Comparada há um ano atrás, como você se classificaria sua idade em geral, agora?

Muito Melhor	Um Pouco Melhor	Quase a Mesma	Um Pouco Pior	Muito Pior
1	2	3	4	5

3- Os seguintes itens são sobre atividades que você poderia fazer atualmente durante um dia comum. Devido à sua saúde, você teria dificuldade para fazer estas atividades? Neste caso, quando?

Atividades	Sim, dificulta muito	Sim, dificulta um pouco	Não, não dificulta de modo algum
a) Atividades Rigorosas, que exigem muito esforço, tais como correr, levantar objetos pesados, participar em esportes árduos.	1	2	3
b) Atividades moderadas, tais como mover uma mesa, passar aspirador de pó, jogar bola, varrer a casa.	1	2	3
c) Levantar ou carregar mantimentos	1	2	3
d) Subir vários lances de escada	1	2	3
e) Subir um lance de escada	1	2	3
f) Curvar-se, ajoelhar-se ou dobrar-se	1	2	3
g) Andar mais de 1 quilômetro	1	2	3
h) Andar vários quarteirões	1	2	3
i) Andar um quarteirão	1	2	3
j) Tomar banho ou vestir-se	1	2	3

4- Durante as últimas 4 semanas, você teve algum dos seguintes problemas com seu trabalho ou com alguma atividade regular, como consequência de sua saúde física?

	Sim	Não
a) Você diminui a quantidade de tempo que se dedicava ao seu trabalho ou a outras atividades?	1	2
b) Realizou menos tarefas do que você gostaria?	1	2
c) Esteve limitado no seu tipo de trabalho ou a outras atividades.	1	2
d) Teve dificuldade de fazer seu trabalho ou outras atividades (p. ex. necessitou de um esforço extra).	1	2

5- Durante as últimas 4 semanas, você teve algum dos seguintes problemas com seu trabalho ou outra atividade regular diária, como consequência de algum problema emocional (como se sentir deprimido ou ansioso)?

	Sim	Não
a) Você diminui a quantidade de tempo que se dedicava ao seu trabalho ou a outras atividades?	1	2
b) Realizou menos tarefas do que você gostaria?	1	2
c) Não realizou ou fez qualquer das atividades com tanto cuidado como geralmente faz.	1	2

6- Durante as últimas 4 semanas, de que maneira sua saúde física ou problemas emocionais interferiram nas suas atividades sociais normais, em relação à família, amigos ou em grupo?

De forma nenhuma	Ligeiramente	Moderadamente	Bastante	Extremamente
1	2	3	4	5

7- Quanta dor no corpo você teve durante as últimas 4 semanas?

Nenhuma	Muito leve	Leve	Moderada	Grave	Muito grave
1	2	3	4	5	6

8- Durante as últimas 4 semanas, quanto a dor interferiu com seu trabalho normal (incluindo

o trabalho dentro de casa)?

De maneira alguma	Um pouco	Moderadamente	Bastante	Extremamente
1	2	3	4	5

9- Estas questões são sobre como você se sente e como tudo tem acontecido com você durante as últimas 4 semanas. Para cada questão, por favor dê uma resposta que mais se aproxime de maneira como você se sente, em relação às últimas 4 semanas.

	Todo Tempo	A maior parte do tempo	Uma boa parte do tempo	Alguma parte do tempo	Uma pequena parte do tempo	Nunca
a) Quanto tempo você tem se sentido cheio de vigor, de vontade, de força?	1	2	3	4	5	6
b) Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa muito nervosa?	1	2	3	4	5	6
c) Quanto tempo você tem se sentido tão deprimido que nada pode anima-lo?	1	2	3	4	5	6
d) Quanto tempo você tem se sentido calmo ou tranquilo?	1	2	3	4	5	6
e) Quanto tempo você tem se sentido com muita energia?	1	2	3	4	5	6
f) Quanto tempo você tem se sentido desanimado ou abatido?	1	2	3	4	5	6
g) Quanto tempo você tem se sentido esgotado?	1	2	3	4	5	6
h) Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa feliz?	1	2	3	4	5	6
i) Quanto tempo você tem se sentido cansado?	1	2	3	4	5	6

10- Durante as últimas 4 semanas, quanto de seu tempo a sua saúde física ou problemas emocionais interferiram com as suas atividades sociais (como visitar amigos, parentes, etc)?

Todo Tempo	A maior parte do tempo	Alguma parte do tempo	Uma pequena parte do tempo	Nenhuma parte do tempo
1	2	3	4	5

11- O quanto verdadeiro ou falso é cada uma das afirmações para você?

	Definitivamente verdadeiro	A maioria das vezes verdadeiro	Não sei	A maioria das vezes falso	Definitivamente falso
a) Eu costumo obedecer um pouco mais facilmente que as outras pessoas	1	2	3	4	5
b) Eu sou tão saudável quanto qualquer pessoa que eu conheço	1	2	3	4	5
c) Eu acho que a minha saúde vai piorar	1	2	3	4	5
d) Minha saúde é excelente	1	2	3	4	5

ANEXO D – Versão Brasileira do Perceived Stress Scale (PSS-10).

Perceived Stress Scale – PSS (10 item)

Cohen, Kamarck & Mermelstein (1983)

Instrução: Para cada questão, pedimos que indique com que frequência se sentiu ou pensou de determinada maneira, **durante o último mês**. Apesar de algumas perguntas serem parecidas, existem diferenças entre elas e deve responder a cada uma como perguntas separadas. Responda de forma rápida e espontânea. Para cada questão indique, com uma cruz (X), a alternativa que melhor se ajusta à sua situação.

	Nunca	Quase nunca	Algumas	Frequentemente	Muito
	0	1	2	3	4
1. No último mês, com que frequência esteve preocupado(a) por causa de alguma coisa que aconteceu inesperadamente?					
2. No último mês, com que frequência se sentiu incapaz de controlar as coisas importantes da sua vida?					
3. No último mês, com que frequência se sentiu nervoso(a) e em stresse?					
4. No último mês, com que frequência sentiu confiança na sua capacidade para enfrentar os seus problemas pessoais?					
5. No último mês, com que frequência sentiu que as coisas estavam a correr à sua maneira?					
6. No último mês, com que frequência sentiu que não aguentava com as coisas todas que tinha para fazer?					
7. No último mês, com que frequência foi capaz de controlar as suas irritações?					
8. No último mês, com que frequência sentiu ter tudo sob controlo?					
9. No último mês, com que frequência se sentiu furioso(a) por coisas que ultrapassaram o seu controlo?					
10. No último mês, com que frequência sentiu que as dificuldades se estavam a acumular tanto que não as conseguia ultrapassar?					
	0	1	2	3	4

Fonte: Cohen, S.; Kamarck, T. & Mermelstein, R. (1983). A global measure of perceived stress. *Journal of Health and Social Behavior*, 24 (December), 385-396.

Tradução, preparação e adaptação da versão portuguesa da PSS de 10 itens: Trigo, M.; Canudo, N.; Branco, F. & Silva, D. (2010). Estudo das propriedades psicométricas da Perceived Stress Scale (PSS) na população portuguesa, *Revista Psychologica*, 53, 353-378.

ANEXO E – Comprovante de submissão de artigo submetido à Revista Brasileira de Medicina do Esporte.

The screenshot displays a web-based manuscript submission system. At the top left is the logo for 'Revista Brasileira de Medicina do Esporte'. The top right features the 'OPEN JOURNAL SYSTEMS' logo and links for 'Acessar o sistema' and 'Acessar da internet'. On the left, a sidebar lists navigation options: 'CAPA', 'SOBRE', 'PÁGINA DO USUÁRIO', 'RESUMO', 'AVALIAÇÃO', and 'EDIÇÃO'. The main content area shows a submission record with the identifier '#192561 Sinopse'. The submission details include:

- Autores:** Kátia de Angelis, Verena Nista-Piscólo, José Roberto Zaffalon Júnior, Mario Cesar Nascentes, Michele Santini
- Título:** VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDIACÀ EM TÊNISTAS
- Documento original:** 192561-914004-1-SM.DOC 2018-03-07
- Docs. sup.:** 192561-914009-1-GRPDF 2018-03-07
192561-914010-1-GRPDF 2018-03-07
192561-914011-1-GRPDF 2018-03-07
- Incluir documento suplementar:**
- Submetido por:** Kátia de Angelis
- Data de submissão:** março 7, 2018 - 01:02
- Sessão:** Fisiologia do Exercício - Artigo Original
- Editor:** Nenhum(a) designado(a)

Situação:

Situação	Aguardando designação
Iniciado	2018-03-07
Última alteração	2018-03-07

On the right side of the page, there are several sections with links:

- USUÁRIO:** Logado como katusangelis
 - Meus periódicos
 - Sair
 - Sair do sistema
- AUTOR:**
 - Alvos (3)
 - Artigos (1)
 - Meus submissões
- IDIOMA:** Selecionar o idioma: Português (Brasil) ▾
- TAMANHO DE FONTE:**
- NOTIFICAÇÕES:**
 - Visualizar
 - Descrever

ANEXO F – Comprovante de submissão de artigo submetido à Revista Brasileira de Medicina do Esporte.



CAPA SOBRE PÁGINA DO USUÁRIO

Cape > Usuário > Autor > Submissões > #189328 > Resumo

#189328 Sinopse

RESUMO AVALIAÇÃO EDIÇÃO

Submissão

Autores	Romilson Domingues Nascimento, Ariane Oliveira Viana, Michelle Sartori, José Roberto Zafalon Júnior, Danielle da Silva Dias, Janaina de Oliveira Brito Monzani, Nathália Bernardes, Marie-Claúdia Irigoyen, Kézia De Angelis
Título	Sedentarismo em adolescentes associa-se a prejuízo na modulação autonômica cardíovascular
Documento original	189328-902189-1-SM.DOCX 2017-12-19
Docs. sup.	189328-902221-1-SR.DOCX 2017-12-19 INCLUIR DOCUMENTO SUPLEMENTAR 189328-902222-1-SR.DOCX 2017-12-19 189328-902234-2-SR.DOCX 2017-12-19
Submetido por	Sra Ariane Oliveira Viana [e-mail]
Data de submissão	dezembro 19, 2017 - 07:44
Seção	Fisiologia do Exercício - Artigo Original
Editor	Nenhum(a) designado(a)

Situação

Situação	Aguardando designação
Iniciado	2017-12-19
Última alteração	2017-12-19

ANEXO G – Comprovante de submissão de Artigo submetido à *Journal of Applied Physiology's*.

The screenshot shows a manuscript submission form for the *Journal of Applied Physiology*. The top navigation bar includes links for Manuscript Home, Author Instructions, Reference Instructions, Contact APS, Tips, Change Journal, Logout, and Journal Home. The logo of the journal is visible on the right side of the header.

To ensure proper functionality of this site, both [JavaScript](#) and [Cookies](#) must be enabled.

Manuscript #	JAPP1-00193-2016
Current Revision #	9
Submission Date	25th Feb 18 18:09:13
Current Stage	Manuscript under Review
Title	THE IMPACT OF SEDENTARISM ON HEART RATE VARIABILITY (HRV) AT REST AND IN RESPONSE TO MENTAL STRESS IN YOUNG WOMEN
Running Title	Sedentarianism & HRV in women
Manuscript Type	Research Article
Special Section	N/A
Category	None
Corresponding Author	Dr. Katia De Angelis (Institute of Juiz de Fora University) Prof. Inácio Roberto Zaffalon Junior Prof. Arlane Oliveira Vilas Dr. Gláucio Edu Lametta de Melo Dr. Katia De Angelis (corr@asph.org.br)
Contributing Authors	Sedentarianism is one of the main risk factors for the onset of cardiometabolic diseases. Some biomarkers, such as heart rate variability (HRV), have been largely studied and found to be involved in the genesis of the dysfunctions associated with sedentary behavior. However,

ANEXO H – Comprovante de submissão de artigo submetido à *American Journal of Hypertension*.

The screenshot shows a web-based manuscript tracking system for the American Journal of Hypertension. At the top, there's a header with the journal name, a user login area, and a search bar. Below the header, a message says "Submissions Being Processed for Author José Roberto Zaffalon Junior, Rac". A table lists one submission with the following details:

Action	Manuscript Number	Title	Initial Date Submitted	Current Status
Action Link	1	IMPACT OF FAMILY HISTORY OF HYPERTENSION AND DIABETES ON HEART RATE VARIABILITY IN WOMEN	02/28/2018	Submitted to Journal

Below the table, there are pagination controls: "Page: 1 of 1 (1 total submissions)" and "Display 10 | + results per page". At the bottom right, there's a link "Go to Author Page Here".