

JOSIANE MOTTA E MOTTA

**AVALIAÇÃO HEMODINÂMICA E AUTONÔMICA
EM FILHOS DE PAIS HIPERTENSOS**

Dissertação de Mestrado apresentada
ao Programa de pós graduação em
Medicina como requisito parcial para
obtenção do grau de Mestre da
Universidade Nove de Julho
(UNINOVE)

Orientador: Prof. Dr. Heno Ferreira
Lopes

São Paulo

2013

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da Universidade Nove de Julho – UNINOVE

© reprodução autorizada pelo autor

Motta, Josiane Motta.

Avaliação hemodinâmica e autonômica em filhos de pais hipertensos. / Josiane Motta e Motta. 2013.

78 f.

Dissertação (mestrado) – Universidade Nove de Julho - UNINOVE, São Paulo. 2013.

Orientador : Prof. Dr. Heno Ferreira Lopes.

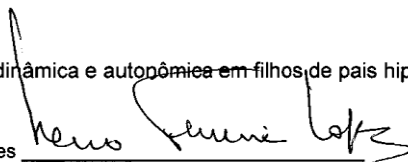
São Paulo, 13 de dezembro de 2013.

TERMO DE APROVAÇÃO

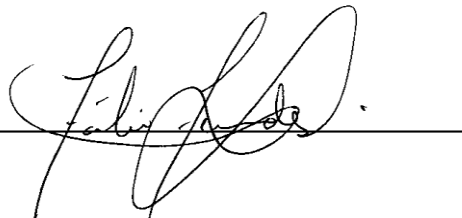
Aluno(a): Josiane Motta e Motta

Título da Dissertação: "Avaliação hemodinâmica e autonômica em filhos de pais hipertensos"

Presidente: PROF. DR. Heno Ferreira Lopes



Membro: PROF. DR. Fábio Fernandes



Membro: PROFA. DRA. Ivone da Silva Duarte



Dedico este trabalho

Para minhas crianças, pelas horas de lazer roubadas...

Para Hélio Schwartzman pelo incentivo intelectual e pelo nosso dia a dia.

Agradeço ao colega Tercio Lemos de Moraes com sua ajuda inestimável.

Agradeço à Pós-graduação em Medicina e à UNINOVE pela Bolsa de estudos.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Professor Dr. Heno Ferreira Lopes, pela confiança e disposição infindável para ensinar.

Aos pacientes que me emprestaram as suas histórias e corpos para aprender Medicina e escrever livros.

Aos colegas plantonistas dos hospitais, que dividem comigo muitos momentos de angústia ao cuidar de pacientes nem sempre em condições ideais.

“Trago em mim todos os sonhos do mundo...”

Fernando Pessoa.

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento dessa publicação:

Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT) NBR6027:20120.

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

RESUMO

Motta JM. *Alterações hemodinâmicas e autonômicas em filhos de pais hipertensos* [dissertação]. São Paulo: Programa de Pós graduação mestrado em de Medicina, Universidade Nove de Julho (UNINOVE), 2013.

A literatura confirma que alterações antropométricas, metabólicas e autonômicas com frequência estão presentes nos portadores de hipertensão arterial. Filhos de hipertensos já apresentam desde a infância alterações como intolerância à glicose, aumento dos níveis de lípidos, de catecolaminas e níveis pressóricos mais altos comparados aos filhos de normotensos. O objetivo deste trabalho prospectivo caso controle foi avaliar alterações hemodinâmicas, antropométricas, metabólicas e do balanço simpato-vagal em filhos de hipertensos em condições basais e após sobrecarga de carboidratos. Métodos: Na primeira fase do estudo foram investigados prospectivamente 200 voluntários em relação ao estresse psicossocial (escala de reajustamento social de Holmes-Rahe), dados antropométricos (medidas das circunferências abdominal e cervical, índice de massa corpórea) percentual de gordura corpórea, massa magra e a taxa metabólica com a bioimpedância. As variáveis hemodinâmicas foram avaliadas de forma não invasiva com o H.D.I. (Hypertension Diagnosis Incorporation, CR2000, Eagan, USA). Não se encontrou diferenças estatísticas na massa magra, massa gorda, circunferência cervical e na avaliação de estresse entre os grupos. Em uma segunda fase um subgrupo foi submetido à sobrecarga de carboidratos e foi avaliado o balanço autonômico após a sobrecarga. Os filhos de hipertensos têm maior ($p < 0,05$) pressão arterial sistólica e diastólica de consultório, pressão de pulso (PP), taxa metabólica basal (TMB), circunferência abdominal e índice de massa corpórea. Para a população com idade média de 28 anos investigada encontrou-se correlação positiva entre circunferência cervical e valores de PP, TMB, ácido úrico, triglicerídios e correlação negativa com fração HDL-colesterol. As correlações da circunferência cervical com PP, triglicérides, HDL-colesterol, ácido úrico e TMB foram melhores do que com a circunferência abdominal. Após sobrecarga de carboidratos houve aumento

do componente LF, redução do componente HF e aumento da relação LF/HF no grupo HF+ em relação ao grupo HF-. Os filhos de hipertensos, comparados com filhos de normotensos tem maior pressão arterial, índice de massa corpórea, taxa metabólica basal, circunferência de cintura e apresentaram maior resposta simpática (componente LF) após sobrecarga de carboidratos.

Palavras-chave: Hipertensão. Filhos de hipertensos. Hemodinâmica. Sistema nervosa autônomo

ABSTRACT

The scientific literature confirms that metabolic, autonomic and anthropometric changes are commonly present in patients with arterial hypertension (AH). Offspring of hypertensive parents show since childhood some metabolic and autonomic changes, like glucose intolerance, increased lipid and catecholamines levels and a higher blood pressure than offspring of normotensive parents. Few studies have evaluated the heart rate variability in sons of hypertensive parents. Objective. The aim of this prospective randomized study was to assess anthropometric, hemodynamic and metabolic changes as well as changes in sympathetic-vagal imbalances after carbohydrate overload in offspring of hypertensive parents. Methods. In phase one, 200 volunteers were prospectively evaluated. Their hemodynamic variables were probed with HDI (Hypertension Diagnosis Incorporation, CR2000, Eagan, USA), a stress analysis was done through social readjustment scale of Holmes-Rahe and anthropometric assessment included measurement of cervical and abdominal circumferences, evaluation of lean and fat body mass and metabolic rate through bioimpedance. Part of the group as submitted to a carbohydrates overload to evaluate the autonomic imbalance. Results. Data did not meet statistical differences in lean and fat mass as well as in neck circumference and stress evaluation for offspring of hypertensive parents and the control group. However, offspring of hypertensive parents showed higher ($p < 0.05$) casual systolic and diastolic pressure, abdominal circumference, body mass index pulse pressure, and basal metabolic rate. For the younger cohort, we found a positive correlation between neck circumference and pulse pressure, basal metabolic rate, uric acid, and triglycerides, as well as a negative correlation between neck circumference and HDL- cholesterol. Those correlations were stronger for neck circumference than for waist circumference. In offspring of hypertensive parents we found higher blood pressure, pulse pressure, abdominal circumference, body mass index, and an increase in sympathetic-vagal imbalance after carbohydrate overload.

Key words: Hypertension. Offspring of hypertensive parents. Nervous autonomic System.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

C1:	Componente C1 (distensibilidade de grandes artérias)
C2:	Componente C2 (distensibilidade de pequenas artérias)
CA	Circunferência abdominal
DC:	Débito cardíaco
FC:	Frequência cardíaca
HA:	Hipertensão arterial
HF:	Componente de alta frequência
HF+	História familiar positiva de hipertensão arterial
IMC:	Índice massa corpórea
kg:	Quilograma
LF/HF:	Relação LF/HF
LF:	Componente de baixa frequência
mmHg:	Milímetros de mercúrio
OMS:	Organização Mundial de Saúde
PAD:	Pressão arterial diastólica
PAS:	Pressão arterial sistólica
RVP:	Resistência vascular periférica
TMB:	Taxa metabólica basal
VS:	Volume sistólico

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Dados demográficos dos voluntários – fase 1	38
Tabela 2 - Dados antropométricos dos grupos HF+ e HF-.....	39
Tabela 3 - Dados antropométricos e metabólicos pela Bioimpedância.	40
Tabela 4 - Dados demográficos, pressão arterial e FC nos grupos HF- e HF+ que se submeteram à sobrecarga de carboidratos – fase 2	52

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Fluxograma de pesquisa	29
Figura 2 - Pressão arterial e frequência cardíaca nos grupos HF- e HF+.....	41
Figura 3 - Comparação de pressão de pulso entre os grupos HF- e HF+	42
Figura 4 - Taxa metabólica basal nos grupos HF-e HF+	43
Figura 5 - Correlação entre circunferência cervical e TMB	44
Figura 6 - Correlação entre circunferência cervical e Pressão de Pulso.....	45
Figura 7 - Correlação entre circunferência cervical e fração de colesterol HDL	45
Figura 8 - Correlação entre circunferência cervical e triglicerídios	46
Figura 9 - Correlação entre circunferência cervical e ácido úrico	46
Figura 10 - Correlação entre circunferência cervical e e uréia.....	47
Figura 11 - Correlação entre circunferência cervical e creatinina	47
Figura 12 - Correlação entre circunferência abdominal e TMB.....	48
Figura 13 - Correlação entre circunferência abdominal e PP	48
Figura 14 - Correlação entre circunferência abdominal e triglicerídios	49
Figura 15 - Correlação entre circunferência abdominal e HDL- colesterol	49
Figura 16 - Correlação entre circunferência abdominal e creatinina.....	50
Figura 17 - Correlação entre circunferência abdominal e ácido úrico.....	50
Figura 18 - Correlação entre circunferência abdominal e uréia	51
Figura 19 - Componente LF da VFC nos grupos HF- e HF+ antes da sobrecarga de carboidratos	53
Figura 20 - Componente HF da VFC nos grupos HF- e HF+ antes da sobrecarga de carboidratos	54
Figura 21 - Relação LF/HF da VFC nos grupos HF- e HF+ antes da sobrecarga de carboidratos	55

Figura 22 - Componente LF da VFC nos grupos HF- e HF+ após sobrecarga de carboidratos	56
Figura 23 - Componente HF da VFC nos grupos HF- e HF+ após sobrecarga de carboidratos	57
Figura 24 - Relação LF/HF da VFC nos grupos HF- e HF+ após sobrecarga de carboidratos	58

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	16
2 REVISÃO DE LITERATURA	17
2.1 EPIDEMIOLOGIA DE HIPERTENSÃO ARTERIAL	17
2.2 DIAGNÓSTICO E CLASSIFICAÇÃO DE HA	18
2.3 ETIOLOGIA DE HA	18
2.3.1 Genética e HA	18
2.3.2 Dieta e HA	21
2.3.3 Obesidade e HA	22
2.3.4 Importância do sistema nervoso autônomo e HA	22
2.3.5 Estresse e HA	23
2.4 HA E COMORBIDADES	24
3 JUSTIFICATIVA	25
4 OBJETIVOS	26
5 POPULAÇÃO ESTUDADA	27
6 MÉTODOS	29
6.1 SEQUÊNCIA EXPERIMENTAL FASE 1	29
6.1.1 Avaliação estresse	29
6.1.2 Avaliação antropométrica	30
6.1.3 Estatura	30
6.1.4 Avaliação com bioimpedância	32
6.1.5 Avaliação hemodinâmica	33
6.1.6 Avaliação bioquímica	34
6.2 SEQUÊNCIA EXPERIMENTAL- FASE 2	34
6.2.1 Sobrecarga de carboidrato	34
6.2.2 Avaliação hemodinâmica e do balanço autonômico	35
7 ANÁLISE ESTATÍSTICA	37
8 RESULTADOS	38
8.1 RESULTADOS FASE 1	38
8.2 RESULTADOS FASE 2	52
9 DISCUSSÃO	59
9.1 LIMITAÇÕES DO ESTUDO	63
10 CONCLUSÃO	64
11 REFERÊNCIAS	65
12 APÊNDICE	74
13 ANEXO	77

1 INTRODUÇÃO

A Hipertensão arterial é uma doença com elevado custo social e tendência mundial para aumento dos índices de prevalência e incidência. Caracteriza-se por níveis tensionais mantidos elevados. Considerada como principal fator de risco modificável para doença cardiovascular, a hipertensão arterial (HA) provoca na população acometida alterações funcionais e metabólicas que desencadeiam lesões em órgãos-alvos como cérebro, coração, vasos e rins.^{1,2} Há uma forte correlação entre pressão arterial elevada e o risco de eventos cardiovasculares como infarto do miocárdio, acidente vascular encefálico, insuficiência cardíaca, doença renal e morte. Esta correlação é mais importante com os níveis mais altos de pressão arterial sistólica do que a pressão diastólica.³

A Hipertensão arterial é desencadeada por múltiplos fatores e um deles é a herança genética.⁴ A herança genética resulta da combinação de vários genes que se expressam e interagem com os fatores ambientais como a ingestão aumentada de sal, estresse, ingestão excessiva de álcool, tabagismo, sedentarismo e a obesidade. Sendo a obesidade o resultado do erro alimentar e falta de atividade física.

A herança genética da hipertensão pode ser detectada precocemente quando se expressa como alterações metabólicas, autonômicas e hemodinâmicas encontradas em filhos de pais de hipertensos.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 EPIDEMIOLOGIA DA HIPERTENSÃO ARTERIAL

As doenças cerebrovasculares como o acidente vascular encefálico e as doenças cardíacas isquêmicas são a principal causa de óbito nos países industrializados.⁵ Em 2010, segundo dados do Ministério da Saúde brasileiro a taxa de mortalidade específica para doenças do aparelho circulatório foi de 171,1 óbitos para cada 100.000 habitantes.⁶ No Brasil, dados da Sociedade Brasileira de Hipertensão apontam que a prevalência de HA acompanha as taxas mundiais,^{2,7} pois em média 25% dos brasileiros adultos e 5% das 70 milhões de crianças e adolescentes já têm pressão arterial elevada.

A Organização Mundial da Saúde indicou que no mundo a HA atingiu cerca de 600 milhões de pessoas e 9,4 milhões de mortes, em geral, estão relacionadas à HA, que é responsável por 45% dos infartos agudos do miocárdio e 51% dos acidentes vasculares encefálicos.

Para 2025, há uma projeção nada otimista feita por Kearney, mostrando que a prevalência de casos subirá para 29,5% nos homens e 29% nas mulheres e com esse resultado haverá um aumento de 60%, ou seja, em torno de 1,56 bilhões de pessoas adultas ficarão hipertensas. Kearney avaliou dados epidemiológicos de todo o mundo publicados no período de 1980-2002.⁸

A VI Diretriz Brasileira de Hipertensão classifica indivíduos com alto risco de se tornarem hipertensos como pré- hipertensos,² com a intenção de alertar aos profissionais da saúde e aos pacientes sobre as consequências desse risco aumentado, e, a partir da identificação dessa população, incentivar a adoção de medidas precoces para retardar, prevenir e diminuir os danos causados pela hipertensão.

2.2 DIAGNÓSTICO E CLASSIFICAÇÃO DA HA

A prevenção e detecção precoce são as formas mais efetivas para evitar as doenças e devem ser metas prioritárias dos profissionais de saúde.

A pressão arterial maior ou igual 140/90 mm Hg é considerada elevada, mas em pacientes com doença renal ou diabetes considera-se hipertensão se acima de 130/80 mm Hg.⁹

Cerca 95% dos casos de hipertensão arterial não tem etiologia definida, sendo assim classificada como primária. Fatores de risco envolvidos são sexo, idade, excesso de peso, história familiar de HAS, afrodescendência, baixa escolaridade, baixo nível socioeconômico, tabagismo, etilismo, estresse e dieta com excesso de sal.^{9,10}

2.3 ETIOLOGIA DA HIPERTENSÃO ARTERIAL

2.3.1 Genética e HA

A contribuição de fatores genéticos para a gênese da HA está bem estabelecida na população.¹¹ A hipertensão arterial primária ou essencial tem origem na infância e fatores genéticos e ambientais são responsáveis pelo início e evolução da doença de acordo com a predisposição individual. Foram descritos 8 loci de variantes genéticas comuns em relação à hipertensão no consórcio genômico *Global BPGen* que analisou 34.433 europeus.^{12,13}

Filhos de pais hipertensos têm menor sensibilidade para sal mesmo na ausência de hipertensão entre esses indivíduos.¹⁴

São raras as doenças com comportamento mendeliano, ou seja, em que há somente um gene relacionado. A doença de Liddle é geneticamente determinada e nesse caso ocorre alteração na excreção de sódio, o que resulta na pressão alta.¹⁵ Além da doença de Liddle existem outras formas monogênicas de hipertensão. Por outro lado, na hipertensão primária são vários os genes envolvidos na fisiopatogênese da doença. A influência genética

acontece tanto no desenvolvimento, manutenção, e gravidade de complicações desencadeadas pela hipertensão.¹⁶

Os filhos de pais hipertensos tendem a desenvolver a doença mais facilmente do que os filhos de pais normotensos. Quando ambos os pais são hipertensos a chance do filho desenvolver hipertensão é em torno de 50%. Se somente um dos pais tem hipertensão esta chance é em torno de 30%.^{1,17} Quando comparados aos filhos normotensos de pais normotensos os filhos normotensos de pais hipertensos têm maior pressão arterial de consultório.¹⁸ A diferença de pressão arterial observada entre os filhos de pais normotensos e filhos de pais hipertensos já foi relatada em diferentes fases da vida: no recém-nascido, na infância, na adolescência e na pós-adolescência.^{19,20}

A hipertensão é considerada uma doença poligênica resultante do acúmulo e combinação dos fatores de risco genéticos e a expressão desses genes depende da interação com fatores ambientais como dieta e estilo de vida. Ainda é desconhecido o número total de alelos e da contribuição poligênica para o fenótipo da pressão arterial elevada. Experimentos em ratos sugerem que mais de 10 associações poligênicas contribuem para o controle da pressão arterial e experimentos entre familiares sugerem que 30 a 60% da variação da pressão arterial está relacionada aos genes.²¹

A pesquisa da genética da hipertensão iniciou-se com o estudo das formas genéticas mendelianas, ou seja, de um único gene, o que possibilitou a compreensão de vários sistemas como o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), que regula o volume sanguíneo e o tônus vascular; o sistema caliceinacinas (KKS) que regula o tônus vascular e o mecanismo renal de absorção e excreção de sal; canais iônicos e baroreceptores nos vasos; as proteínas produzidas no cérebro e coração em resposta ao aumento de pressão arterial; receptores adrenérgicos que influenciam a frequência, a contração, o relaxamento do coração e o óxido nítrico que produz vasodilatação, enquanto a endotelina provoca vasoconstrição. Esses sistemas têm um efeito pleiotrópico e interações bastante complexas.²²

Estudos de grandes consórcios como *Genoma Wide Association Studies* (GWAS) do National Institute of Heart, Lung and Blood Institute (NLBII) e o 1000 Genomes Project (um consórcio internacional) estão contribuindo para a descoberta desses genes, mas há bastante pesquisa a ser feita em regiões exônicas dos genes. Esses estudos também avaliam as variações que ocorrem

em genes de humanos e em modelos com animais para estudo de hipertensão.²³

Vários genes foram apontados no *Hypertension Genetic Epidemiology Network* (HYPER-GEN). Esse foi um estudo multicêntrico feito pelo NHLBI que avaliou 1025 caucasianos e 908 afro-americanos.²⁴

Segundo a enciclopédia de Kyoto de Genes e Genomas (KEGG) o SRAA tem sua atividade modulada por diversos genes e produtos de genes.²² Um exemplo é a renina (REN 1q 32) que é liberada pelos rins e converte angiotensinogênio no peptídeo angiotensina I. Haplótipos no gene do angiotensinogênio AGT (AGT,1q42-q43) são associados com o aumento da prevalência de hipertensão.²⁵ A conversão de angiotensina I pela enzima conversora (ACE,17q23.3) resulta na formação de angiotensina II (AII). A AII provoca vasoconstrição ao interagir com o AGT TRI (3q24) e estimula a córtex adrenal a produzir a aldosterona (CYP11B2,8q21q22). A aldosterona age nos rins para aumentar a reabsorção de sal e retenção de líquidos e também provoca a hipertrofia vascular e cardíaca.

Chung et al. Encontraram uma associação significativa do rs4343, um polimorfismo (SNP) do gene da ACE (gene responsável pela ação da enzima conversora), com alterações da pressão arterial e que provoca modulação da atividade da ACE.²⁶

O gene regulador do receptor colinérgico nicotínico (CHRNA7) é apontado como modulador da resposta cardiovascular ao sistema nervoso simpático.²⁷

O canal epitelial de sódio (ENAC) é regulado pela aldosterona e também é responsável pelo balanço de sódio e controle da pressão arterial. Esse canal é regulado por 4 genes: SCNNIA (12P13), SCNN1B (16 p12.2- p12.1), SCNNID (1p36,3-p36.2) e SCNNIG (16p12).²⁸ Outros genes que regulam o transporte de ions já estudados são o SCL12A4 (16q22.1), SLC12 A5 (20q13.12), SLC12A6 (15q13) e SLC12A7 (5p15).

Existem proteinaquinasas com grande efeito na pressão arterial que são reguladas por alguns genes já conhecidos, por exemplo, um polimorfismo no gene STK39 é associado com alterações na pressão arterial.²⁹ Outra proteinaquinase, a SGK1, regulada pelo gene 6q23-serico/glicorticoide, ativa canais de sódio cloro e potássio e quando muito expressada está relacionada a nefropatia diabética e hipertensão.³⁰

Em suma, os estudos com proteínas e de expressão e função genética aliados aos consórcios de pesquisa genômica trarão novas descobertas na genética da pressão arterial elevada.

2.3.2 Dieta e hipertensão arterial

O papel da dieta rica em sal já era conhecido há 4000 anos, mas o relato de que alimentos ricos em colina quando metabolizados pela microbiota intestinal também desencadeiam alterações vasculares, como aterosclerose e remodelamento vascular é muito recente. Outro ponto importante é em relação ao sal da dieta e a HA. Nesse sentido, a dieta ideal teria no máximo 5 gramas de sal diário e o brasileiro consome em torno de 12 gramas por dia. Segundo Eaton, a dieta do homem do paleolítico continha uma quantidade cinco vezes menor de sal que a dieta atual do homem americano.³¹

O excesso de sódio aumenta o volume sanguíneo e conseqüentemente o trabalho do coração e maior excreção de sódio na urina. A regulação da excreção de sódio nos rins ocorre pela inibição da reabsorção de sódio no lúmen dos túbulos renais e na mudança da taxa de filtração glomerular. Essas mudanças são mediadas pelo hipotálamo através dos hormônios natriuréticos que estimulam tanto a adrenal a produzir esteroides cardioativos quanto o coração a produzir fatores natriuréticos e também ao endotélio vascular a produzir endotelina-1. A diminuição do fluxo sanguíneo renal induz nesses órgãos o aumento da produção do hormônio pressórico angiotensina II que é um potente vasoconstritor e como consequência há o aumento da resistência vascular periférica³² e da pressão arterial.¹⁰ A pressão arterial elevada provoca uma adaptação no coração, no endotélio, paredes dos vasos, rins e as lesões nesses órgãos podem desencadear alteração na expressão de diferentes genes.³³

Por último, sabe-se que a produção de *trimethylamine-N-oxide* (TMAO) de alimentos com fosfatidilcolina é dependente do metabolismo da microbiota intestinal. Os níveis elevados de TMAO são associados com maior risco de eventos cardiovasculares.³⁴

2.3.3 Obesidade e hipertensão arterial

O papel da obesidade na etiologia da hipertensão arterial ainda não está claro, mas sabe-se que o hormônio Leptina é um peptídeo de 16 kDa derivado do tecido adiposo que influencia o sistema nervoso simpático através de receptores no hipotálamo e regula o balanço energético. A leptina provoca a redução de ingesta alimentar e também aumenta a temperatura e o gasto calórico. Ela atua fisiologicamente tanto no sistema cardiovascular na regulação do volume sanguíneo e pressão arterial, quanto no renal, por interferir na excreção de sódio. Em situações patológicas, como a obesidade, pode por diversos mecanismos provocar hipertrofia ventricular, dano ao endotélio vascular e glomeruloesclerose.^{35,36}

Na hipertensão associada à obesidade, além da resistência à leptina, está associada com outros mecanismos causais como o aumento do volume sanguíneo, do débito cardíaco e da resistência vascular. O aumento da atividade simpática e do sistema renina-angiotensina-aldosterona também fazem parte dos mecanismos fisiopatogênicos da hipertensão no obeso.

2.3.4 Importância do sistema nervoso autônomo na HA

A frequência cardíaca é variável e regulada pelo sistema nervoso autônomo com a participação do sistema nervoso simpático através da medula e respectivos nervos e do sistema nervoso parassimpático através do nervo vago.³²

A maior atividade do sistema nervoso simpático acarreta a baixa variabilidade da frequência cardíaca (VFC) e a maior risco de eventos cardiovasculares como infarto e morte súbita. Enquanto a maior modulação do sistema nervoso parassimpático através do vago aumenta a variabilidade da frequência cardíaca e está relacionada a menor mortalidade cardiovascular.³⁷

Pacientes hipertensos têm alteração da modulação do sistema nervoso autônomo, ou seja, da repercussão do balanço simpato-vagal no nó sinusal. A

avaliação dessa alteração pode ser feita com o estudo da VFC pela análise espectral.^{38,39} Através de um modelo matemático utiliza-se um algoritmo matemático (transformação rápida de Fourier) para transformar um sinal biológico complexo, como é o caso da VFC em seus componentes causadores, apresentando-os segundo a frequência com que alteram a FC. O resultado (amplitude do espectro) é apresentado em um diagrama de Amplitude (eixo Y) vs Frequência (eixo X) e no resultado final pode se observar que a amplitude do espectro reflete não apenas a magnitude da VFC, mas também diferencia o impacto relativo da modulação simpática e vagal sobre a VFC. Esse impacto pode ser avaliado em três faixas ou bandas fundamentais: componente de frequências muito baixas ou VLF, está relacionado com as flutuações do tônus vasomotor ligadas à termorregulação e sudorese (controle simpático); componente de frequências baixas ou LF, que está associado ao reflexo barorreceptor (controle simpático com modulação vagal) e o componente de frequências altas ou HF, que está relacionado com a arritmia sinusal (controle parassimpático).

2.3.5 O Estresse e a Hipertensão Arterial

Segundo Lipp (2003)

estresse é uma reação do organismo, com componentes físicos e/ou psicológicos que ocorrem quando a pessoa se confronta com uma situação que, de um modo ou de outro, a irrita, amedronta, excita ou confunde, ou mesmo que a faça imensamente feliz. O que pode ser verificado é que não somente as situações consideradas ruins, mas também as boas desencadeiam as reações de estresse.⁴⁰

O estresse não provoca hipertensão diretamente, mas pode desencadear liberação de hormônios vasoconstritores e as elevações repetidas da pressão arterial podem causar níveis tensionais elevados.^{41,42}

Em estudo feito com 4100 jovens foi detectado que os adultos jovens com idade entre 18 e 30 anos, acompanhados por 13 anos, que tiveram um maior aumento da pressão arterial em resposta ao estresse psicológico apresentaram risco maior para desenvolver hipertensão arterial na meia idade.⁴³

O estresse induz a maior reatividade vascular e é associado com alteração da espessura da camada íntima da carótida,⁴⁴ que é um sinal precoce da doença cardiovascular.

Fatores ambientais envolvidos na patogênese da pressão alta, incluindo o estresse, são importantes e podem ser avaliados.⁴⁵ A Escala de Avaliação de Reajustamento Social de Holmes e Rahe baseia-se na idéia de que o indivíduo tem que empreender algum esforço para que se adapte à sociedade. Depois de mudanças significativas em sua vida o indivíduo tem como consequência o estresse, que pode levar a várias doenças. Na avaliação com a escala de Holmes e Rahe uma lista de eventos é apresentada aos indivíduos em uma entrevista ou à parte, como uma escala impressa. De acordo com os autores, se durante o período de um ano anterior a contar do mês do início da avaliação, a pessoa sofreu entre 200 e 300 pontos de estresse, há uma probabilidade de mais ou menos 50% de que ela venha desenvolver doença devido ao excesso de estresse.

2.4 HIPERTENSÃO ARTERIAL E COMORBIDADES

Mais de 80% dos pacientes hipertensos têm comorbidades⁴⁶ como obesidade, intolerância a glicose, hiperinsulinemia e frações de HDL-colesterol baixo, LDL-colesterol elevado, triglicérides elevados, hipertrofia ventricular esquerda e 50% dos hipertensos tem mais de duas comorbidades.

No trabalho de Lopes et al.,¹⁷ em que foram analisados jovens com história familiar positiva de hipertensão comparados com jovens com história familiar negativa demonstrou que os filhos de hipertensos apresentavam desordens lipídicas sugerindo uma positiva correlação do metabolismo lipídico e a hereditariedade na hipertensão. Esta correlação também já havia sido encontrada do ponto de vista tanto de desordens lipídicas e da resistência à insulina em estudo de Facchini et al.⁴⁷

Rodriguez et al. analisaram 202 jovens pré-púberes e identificaram que os filhos de mães hipertensas apresentavam maior resistência à insulina.⁴⁸

Filhos de pais hipertensos malignos segundo estudo de Lopes et al. têm maiores níveis de pressão arterial, resistência à insulina, alterações lipídicas e maior índice de massa corpórea.¹

3 JUSTIFICATIVA

A VI Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial afirma que a hipertensão arterial primária tem origem na infância e fatores genéticos e ambientais são responsáveis pelo início e evolução da doença de acordo com a predisposição individual.² Filhos de hipertensos têm predisposição genética maior para hipertensão arterial e devem ser um grupo onde a prevenção primária não pode ser adiada e as medidas para controle de pressão arterial devem ser precoces e rigorosas.

4 OBJETIVOS

Avaliar aspectos hemodinâmicos e autonômicos em filhos de pais hipertensos.

Objetivos específicos:

- Correlacionar achados antropométricos com dados hemodinâmicos e bioquímicos.
- Avaliar o balanço autonômico de filhos de hipertensos e normotensos expostos a sobrecarga oral de carboidratos.

5 POPULAÇÃO ESTUDADA

Os voluntários do estudo foram convocados através de cartazes afixados em um hospital da rede pública de São Paulo. Foram avaliados inicialmente 255 voluntários do sexo masculino e feminino, com idade entre 18 e 35 anos, brancos e não brancos. Os voluntários foram submetidos a uma avaliação clínica que incluiu história, exame físico completo e dados antropométricos. Todos os participantes do estudo assinaram um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) conforme resolução 196/96. O projeto foi aprovado pelo CEP do Hospital Campo Limpo sob o nº CAAE: 05505012.7.1001.5511. Fizeram parte do estudo os pacientes que preencheram os critérios de inclusão listados a seguir.

Critérios de inclusão:

- Indivíduos de ambos os gêneros
- Brancos e não brancos
- Índice de massa corpórea menor que 40 kg/m²
- Idade entre 18 e 35 anos
- Pressão arterial menor que 140/90 mm Hg
- LDL-colesterol menor que 190 mg/dL
- Triglicérides menor que 400 mg/dL
- Função renal normal
- Sem doenças sistêmicas

Critérios de exclusão:

- Voluntários hipertensos
- Cardiopatia valvar
- Portadores de marcapasso cardíaco
- Portadores de arritmia grave
- Voluntários com hipotireoidismo ou hipertireoidismo
- Portadores de algum tipo de doença do colágeno
- Voluntários com doença de Crohn e celíaca
- Portadores de algum tipo de câncer ou doença crônica invalidante
- Fumantes
- Diabéticos

- Índice massa corpórea maior que 40 kg/m²

Do total avaliado, 200 voluntários preencheram os critérios de inclusão e foram pareados para a idade, sexo e raça (vide fluxograma figura 1). O estudo foi dividido em duas fases. Na primeira fase foram avaliados os 200 voluntários em relação a dados antropométricos, hemodinâmicos e bioquímicos. Na segunda fase foram selecionados voluntários que se encontravam no quintil superior para a idade foram submetidos a uma sobrecarga de carboidratos.

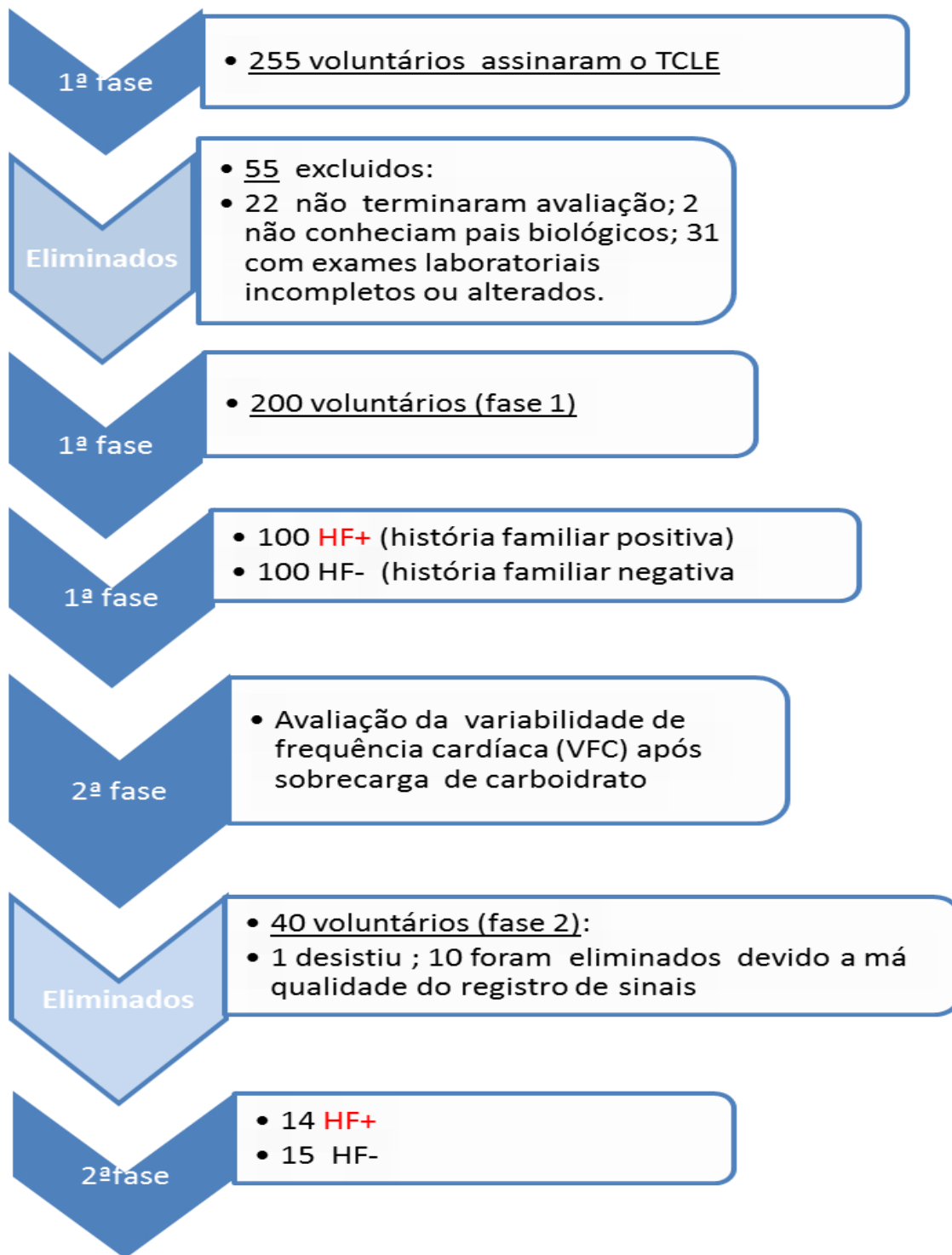


Figura 1 - Fluxograma da pesquisa

6 MÉTODOS

Após a avaliação clínica e a realização de testes bioquímicos os 200 voluntários que preencheram todos os critérios de inclusão responderam um questionário para quantificar o estresse psicossocial e foram submetidos a testes não invasivos para avaliação antropométrica e das condições hemodinâmicas incluindo volume sistólico, débito e índice cardíaco, resistência vascular total, a distensibilidade de grandes artérias (complacência vascular) e distensibilidade de pequenas artérias (função endotelial). Os grupos foram divididos de acordo com a história familiar positiva e negativa de hipertensão arterial. Considerou-se filho de hipertenso o voluntário que sabia da história de hipertensão de um ou dos dois pais.

Foram selecionados para a fase dois do estudo, voluntários no maior quintil de idade de cada grupo. Eles foram convocados para avaliação de variabilidade de frequência cardíaca antes e após sobrecarga de carboidrato no Laboratório de Pesquisa da Unidade de Hipertensão Arterial do Instituto do Coração (InCor).

6.1 SEQUENCIA EXPERIMENTAL (FASE 1)

6.1.1 Avaliação do estresse

Escala de Reajustamento Social de Holmes-Rahe

A Escala de Reajustamento social de Holmes & Rahe se propõe a “medir” o estresse gerado por diversos acontecimentos da vida. Ela é composta de 43 itens e a somatória dos pontos nos leva a probabilidade de adoecimento: pequena (Menor que 150 pontos: até 37%), moderada (150-199 pontos: 37%); média (200-299 pontos: 51%) e grave (Maior que 300 pontos: 79%).

6.1.2 Avaliação antropométrica

Avaliação antropométrica foi feita com peso, altura, medidas das circunferências abdominal e cervical, relação cintura/quadril e a bioimpedância.

6.1.3 Estatura

A estatura foi verificada usando trena antropométrica Sanny® totalmente alinhada estendida em uma parede plana e sem rodapé, com solo plano e rígido e com ângulo de 90° em relação à parede para apoiar corretamente a trena. Um cursor móvel manual com ângulo de 90° e com dispositivo de alinhamento horizontal foi usado posicionando-o simultaneamente sobre o ponto mais alto da cabeça do avaliado junto com a trena métrica, possibilitando a leitura do valor da mesma em um ângulo de 90° entre a base horizontal do cursor apoiada sobre o ponto mais alto da cabeça e a parede.

O avaliado estava com roupas leves mantendo-se em pé, descalço e em postura ereta distribuindo o peso corporal igualmente nos membros inferiores, pés unidos, membros superiores relaxados e posicionados naturalmente ao lado do corpo e encostando a parte posterior do corpo na parede sobre a trena métrica. Solicitou-se que os calcanhares e as regiões pélvicas, escapular e occipital permanecessem encostados contra a trena, e que mantivesse o olhar para frente no plano de Frankfurt. No momento da obtenção da medida solicitou-se o que o voluntário segurasse a respiração. Obteve-se o valor em cm com precisão de mm.⁴⁹

6.1.3.1 Peso

Seguiu-se o conceito de peso do manual de antropometria da Organização Mundial da Saúde que é a soma de todos os aspectos da composição corporal total, resultado da massa corporal multiplicada pela aceleração da gravidade (9,81 m/s²).

A massa corporal mensurada utilizando uma balança digital Plenna[®], com unidade de medida em kg com precisão de 100g e tendo capacidade de medição na faixa de 0.0 kg a 150 kg onde os voluntários estavam descalços, utilizando o mínimo de roupa possível, na posição de Frankfurt.

Índice de massa corpórea

A partir das variáveis de massa corporal e estatura foi calculado com a fórmula de Quételet do IMC utilizando-se a classificação proposta em 1995 pela conferência da World Health Organization(WHO),⁵⁰ que é a divisão do peso em quilogramas pela altura ao quadrado em metros.

6.1.3.2 Medidas das Circunferências

A circunferência abdominal

Foi feita com fita inelástica marca Sanny[®] graduada em centímetros no ponto médio entre a crista ilíaca e a face externa da última costela na fase expiratória sempre pelo mesmo examinador.

A circunferência do quadril foi medida com fita inelástica marca Sanny[®] graduada em centímetros com o voluntário em pé e com pernas afastadas na maior circunferência ao redor dos glúteos, acima da prega glútea ou seja no ponto mais largo ao redor dos trocânteres segundo o manual de antropometria do protocolo STEPS de 2008 da Organização Mundial da Saúde.⁵⁰

A relação cintura quadril foi calculada pela relação entre a medida da circunferência abdominal e a circunferência do quadril.

A circunferência cervical foi medida com fita inelástica marca Sanny[®] graduada em centímetros passando pelo "pomo do adão" ou cartilagem tireóide.

6.1.4 Avaliação com Bioimpedância (BIA)

O equipamento de Bioimpedância elétrica (BIA) foi usado para a medida do percentual de gordura corpórea, massa magra, taxa metabólica basal e ângulo de fase nos voluntários (BIA 450[®], USA). Eles foram orientados previamente a estar em jejum por 4 horas, em abstinência alcoólica nas últimas

24 horas; não fazer uso de bebidas cafeína 24 horas antes do teste; não ter praticado atividade física intensa nas últimas 24 horas; urinar trinta minutos antes da avaliação. Também foram orientados a permanecer em repouso durante cinco minutos e retirar todos os objetos metálicos tais como relógio, pulseiras, correntes e cintos.

O procedimento foi feito seguindo o manual fornecido pelo fabricante do modelo tetra polar (BIA 450). As pernas foram separadas por um lençol dobrado com o voluntário em decúbito dorsal e os eletrodos colocados só após a limpeza da pele com álcool. Um eletrodo emissor foi colocado próximo à articulação metacarpo-falangeana no dorso da mão direita e o outro distal do arco transversal sobre a pele do pé direito. Um eletrodo detector foi colocado entre as proeminências distais do rádio e da ulna do punho direito e o outro entre os maléolos, medial e lateral do tornozelo direito.

Os aparelhos de bioimpedância elétrica utilizam uma corrente que percorre o corpo com uma baixa voltagem geralmente de 50 kHz que possibilita o cálculo da resistência (R_z) e a reatância (X_c).

A partir dos valores de R_z e X_c são calculados a impedância (Z) e o ângulo de fase (PhA), água corporal total (TBW), além da quantidade de água extracelular (ECW) e intracelular (ICW). Segue-se, a massa livre de gordura (FFM), assumindo que a TBW é uma parte constante da FFM. Então, a massa de gordura corporal (BF) e a massa de células corporais (BCM) podem também ser avaliadas.⁵¹

6.1.5 Avaliação hemodinâmica

A avaliação hemodinâmica foi feita de forma não invasiva com o equipamento H.D.I. (*Hypertension Diagnosis Incorporation*, CR2000®, Egan, USA). O H.D.I CR2000 fornece valores do débito cardíaco, resistência vascular total, volume sistólico, distensibilidade de grandes artérias (complacência vascular) e a distensibilidade de pequenas artérias (função endotelial) a partir da curva de pressão obtida na artéria radial por meio de um tonômetro.⁵²

6.1.6 Avaliação bioquímica

A coleta de sangue foi realizada após jejum de 10 a 12 horas, no Laboratório de Análises Clínicas do Hospital Campo Limpo.

Os testes bioquímicos para avaliação do colesterol total, LDL-colesterol, HDL-colesterol, triglicérides, glicose, ácido úrico, proteína C reativa, *Brain Nature peptide*, hemoglobina glicada, insulina, T4, T3, sódio, potássio, ureia e creatinina, foram realizados com kits comerciais.

Colesterol total, HDL-colesterol, triglicerídeos, glicemia, sódio e potássio foram avaliados pelo método colorimétrico enzimático, em equipamento automático (Modelo BioSystems 310), de acordo com as recomendações do fabricante do kit Labtest®. A insulina foi dosada através do método de radioimunoensaio INSULIN-CT da CIS BioInternational®, utilizando-se contador gama Abbott® (coeficiente de variação intraensaio 2,6%).

6.2 SEQUÊNCIA EXPERIMENTAL (FASE 2):

Quarenta voluntários, de ambos os sexos, sendo 21 com história familiar negativa e 19 com história familiar positiva para hipertensão arterial fizeram avaliação do balanço simpato-vagal após sobrecarga oral de carboidratos. O critério para selecionar os voluntários para essa avaliação foi a idade (maior quintil). Do total, 29 preencheram os critérios para a análise de todas as variáveis. Sendo 15 do grupo com história familiar negativa e 14 com história positiva para hipertensão arterial.

6.2.1 Sobrecarga de carboidratos

Os voluntários selecionados para a fase 2 do estudo foram avaliados do ponto de vista hemodinâmico e em relação ao balanço autonômico antes e após ingerir um lanche com aproximadamente 70 g de carboidratos (um refrigerante tipo-cola em lata ou guaraná e duas fatias de pão branco com

geléia de damasco). Este exame foi feito no horário da manhã, os pacientes estavam em jejum.

6.2.2 Avaliação hemodinâmica e do balanço autonômico

Foi realizado o registro da pressão arterial batimento a batimento e do eletrocardiograma na condição basal (20 minutos) e após 40 minutos (20 minutos) da ingestão do lanche. A medida da pressão batimento a batimento foi feita com o Finometer® (Finometer®, FMS, Finapres Medical System BV, Holland).(Ref: Finometer. FMS, Finapres Medical System BV copyright 2003 FMS CE0344).

6.2.2.1 Análise espectral

Os 20 minutos da frequência cardíaca e pressão arterial registrados pelo Finometer® foram usados para a análise espectral. Inicialmente foi realizada a edição manual dos sinais através da detecção dos eventos sistólicos (pico) do sinal da PAS batimento a batimento. O intervalo de pulso (IP) foi estimado pelo intervalo entre sístoles consecutivas. Após a inspeção visual de todas as séries obtidas fez-se a regularização da periodicidade por interpolação *spline* cúbica ($f_i=250$ Hz) e após isto, a redução do número de pontos por decimação (dezoito vezes).

Em seguida, cada batimento cardíaco foi identificado através da utilização de algoritmo pelo programa Matlab® (método de Welch) que realiza a detecção automática dos eventos sistólicos da onda de pressão, gerando o resultado final da análise espectral com as respectivas faixas de interesse. A faixa de frequências de interesse para análise espectral no homem encontra-se no intervalo de 0,0 Hz até aproximadamente 0,4 Hz. A potência espectral é integrada em duas faixas de frequência de interesse (LF e HF) e realizada a razão entre as duas (LF/HF) para avaliar o balanço autonômico.

- Frequências altas (HF) entre 0,4 e 0,15 Hz - Parassimpática
- Frequências baixas (LF) entre 0,15 e 0,04 Hz - Simpática

Balanço autonômico: relação LF/HF

Os componentes da variabilidade da FC no domínio da frequência foram analisados e apresentados na sua forma normalizada (n.u.), ou seja:

- $LF \text{ n.u.} = \text{potência de LF} / (\text{potência total/ms}^2 - \text{VLF}) \times 100$
- $HF \text{ n.u.} = \text{potência de HF} / (\text{potência total/ms}^2 - \text{VLF}) \times 100$
- $LF/HF = \text{relação LF ms}^2/\text{HF ms}^2$

A variabilidade da pressão arterial sistólica, diastólica e frequência cardíaca foram calculadas no domínio do tempo e de frequência. Foram utilizados para cálculos os valores de coeficiente de variação de alta frequência (HF) normalizado, bem como, o considerado de baixa frequência (LF) normalizado e a relação LF/HF para PA e FC.

7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

O cálculo amostral foi a partir de estudo prévio que avaliou a sobrecarga aguda de lípidos em filhos de hipertensos.¹⁷

O teste do qui-quadrado foi usado para comparar os dados não numéricos. Os valores obtidos na avaliação antropométrica pelas medidas diretas e pela bioimpedância, as variáveis bioquímicas, os dados hemodinâmicos e balanço autonômico foram comparadas por meio do teste de t de Student não pareado. Correlações foram feitas pelo método de Pearson. Foi considerado como significância estatística um valor de $p < 0,05$.

8 RESULTADOS

8.1 FASE 1 DO ESTUDO

Foram avaliados 255 pacientes e do total, 200 fizeram parte do estudo. Os grupos com história familiar negativa (HF-) e com história familiar positiva (HF+) para hipertensão arterial foram pareados para idade, sexo e raça. Os dados demográficos e antropométricos (média±DP) dos grupos HF- e HF+ são apresentados na Tabela 1.

Tabela 1 - Dados demográficos e antropométricos dos voluntários (média±dp)

Variáveis (n=200)	Resultados
Idade (anos)	28,0 ± 4,8
Gênero (masculino/feminino)	70/130
Raça (branco/não branco)	47/153
Peso (kg)	73 ± 15,3
Altura (cm)	166,7 ± 9,7
Índice de massa corpórea (kg/m ²)	26,2 ± 4,5
Circunferência de abdome (cm)	87,9 ± 13,0
Circunferência de quadril (cm)	103,2 ± 10,4
Circunferência cervical (cm)	35 ± 3,8

Os grupos com história familiar negativa (HF-) e história familiar positiva (HF+) foram avaliados com o questionário de Holmes–Rahe (Anexo 2) e não apresentaram diferença em relação ao risco de desenvolver doença provocada pelo estresse

Resultados do BNP, hemoglobina glicada e PCR não foram diferentes entre os dois grupos.

O grupo HF- tinha menor peso, índice de massa corpórea, circunferência de abdome, circunferência de quadril em relação ao grupo HF+ (Tabela 2).

Tabela 2 - Dados demográficos e antropométricos dos grupos HF- e HF+ (média±dp)

Variáveis	Grupo HF- (n=100)	Grupo HF+ (n=100)	Valor de P
Idade (anos)	27,7 ± 5,1	28,3 ± 4,4	0,27
Sexo (masculino/feminino)	30 /70	40/60	0,59
Raça (branco/não branco)	19 /81	28/72	0,55
Peso (kg)	69,8 ± 13,6	75,8 ± 16,3	0,008
Altura (m)	165,6 ± 9,5	167,7 ± 9,9	0,14
Índice de massa corpórea (kg/m)	25,5 ± 4,3	26,8 ± 4,6	0,05
Circunferência de abdome (cm)	85,9 ± 12,0	89,8 ± 13,6	0,04
Circunferência de quadril (cm)	100,8 ± 10,1	105,5 ± 10,2	0,001
Circunferência cervical (cm)	34,5 ± 3,5	35,4 ± 4,0	0,14

Em relação aos dados de bioimpedância, o grupo HF- apresenta menor taxa metabólica basal e maior resistência comparado com o grupo HF+ e não diferiu em relação aos demais dados (Tabela 3).

Tabela 3 - Dados avaliados pela bioimpedância (média±dp)

Variáveis	Grupo HF- (n=100)	Grupo HF+ (n=100)	Valor de p
Ângulo de fase (graus)	7,9 ± 1,9	7,8 ± 1,5	0,64
Capacitância (picofarads)	794,4 ± 214,0	837,0 ± 226,3	0,22
Resistência (ohms)	557,3 ± 93,8	526,0 ± 90,4	0,02
Reactância (ohms)	77,1 ± 26,2	71,8 ± 21,8	0,13
Massa magra (%)	73,5 ± 9,3	73,9 ± 7,7	0,75
Massa gorda (%)	26,4 ± 9,3	26,1 ± 7,7	0,78

A pressão arterial sistólica e diastólica de consultório foi significativamente menor no grupo HF- comparado com o grupo HF+. Enquanto a frequência cardíaca não foi diferente entre os grupos (Figura 2).

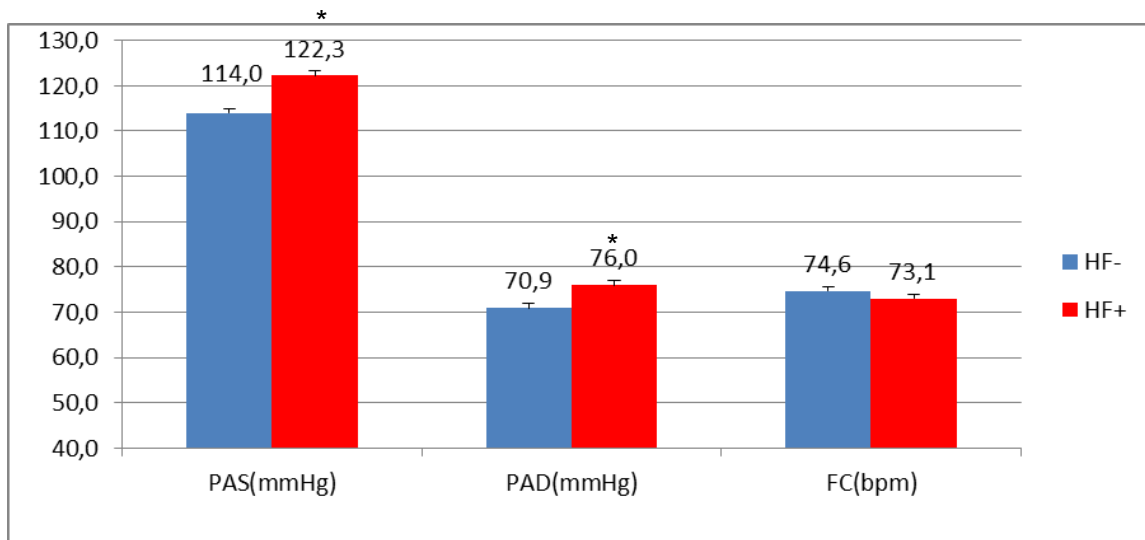


Figura 2 - Pressão arterial e frequência cardíaca nos grupos HF- e HF+ (média±dp).

*p<0,05

Em relação à pressão de pulso, o grupo HF- apresentou menor valor comparado como o grupo HF+ (Figura 3).

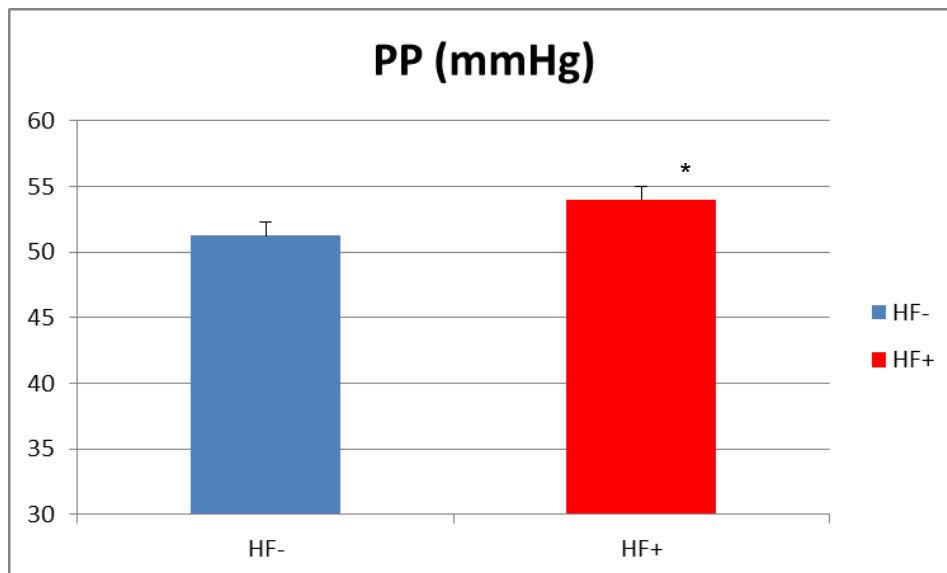


Figura 3 - Comparação da pressão de pulso entre os grupos HF- e HF+ (média±dp)

*p<0,05

Em relação à taxa metabólica basal, calculada pela bioimpedância, o valor foi significativamente menor no grupo HF- em relação ao grupo HF+ (Figura 4).

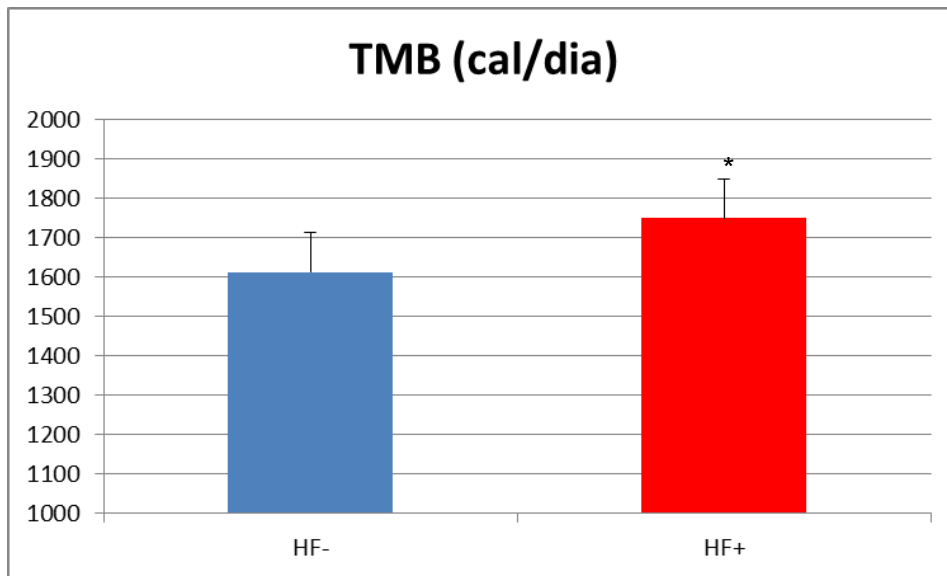


Figura 4 - Taxa metabólica basal nos grupos HF- e HF+ (média±dp)
*p<0,05

A circunferência cervical (CC) foi correlacionada com os valores de taxa metabólica basal (TMB), pressão de pulso (PP), HDL-colesterol, triglicerídios, ácido úrico, uréia e creatinina na população estudada.

Houve correlação positiva entre a CC e TMB ($R=0,65$, $p=0,001$); a pressão de pulso ($R=0,42$, $p=0,001$); triglicerídios ($R=0,31$, $p=0,003$); ácido úrico ($R=0,54$, $p=0,001$) ureia ($R=0,22$, $p=0,003$) e com a creatinina ($R=0,32$, $p=0,0001$). Por outro lado, houve correlação negativa da CC com o HDL-colesterol ($R=0,32$, $p=0,0001$). As figuras 5 a 11 ilustram as correlações encontradas com a circunferência cervical nos grupos HF- e HF+ juntos.

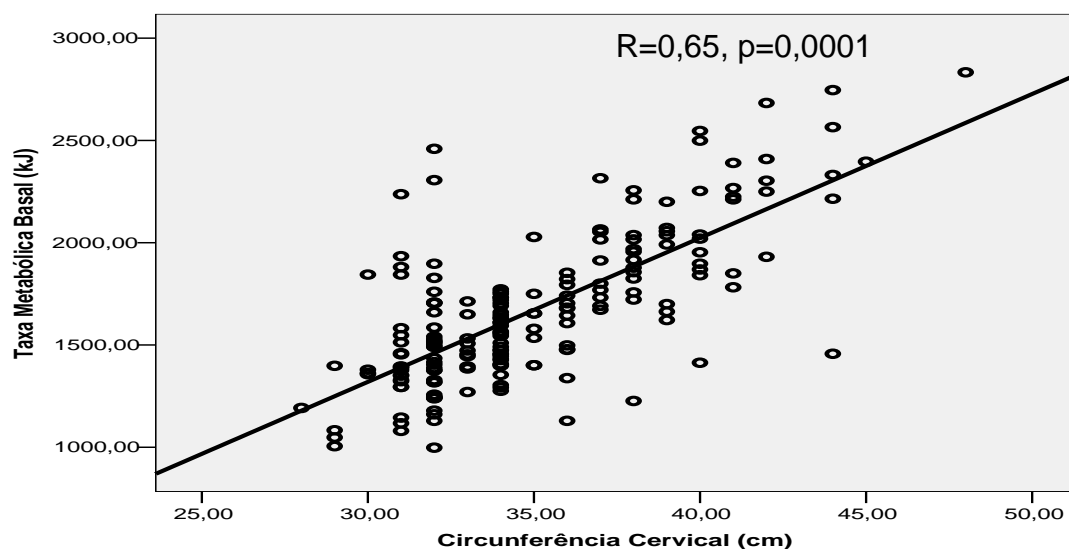


Figura 5 - Correlação entre circunferência cervical e taxa metabólica basal diária

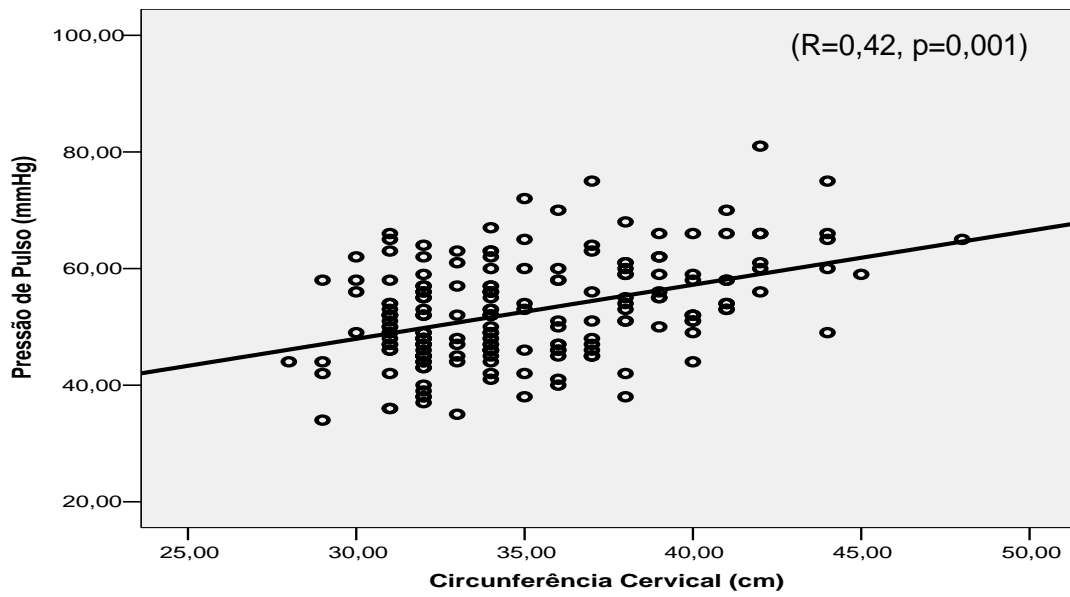


Figura 6 - Correlação entre circunferência cervical e pressão de pulso

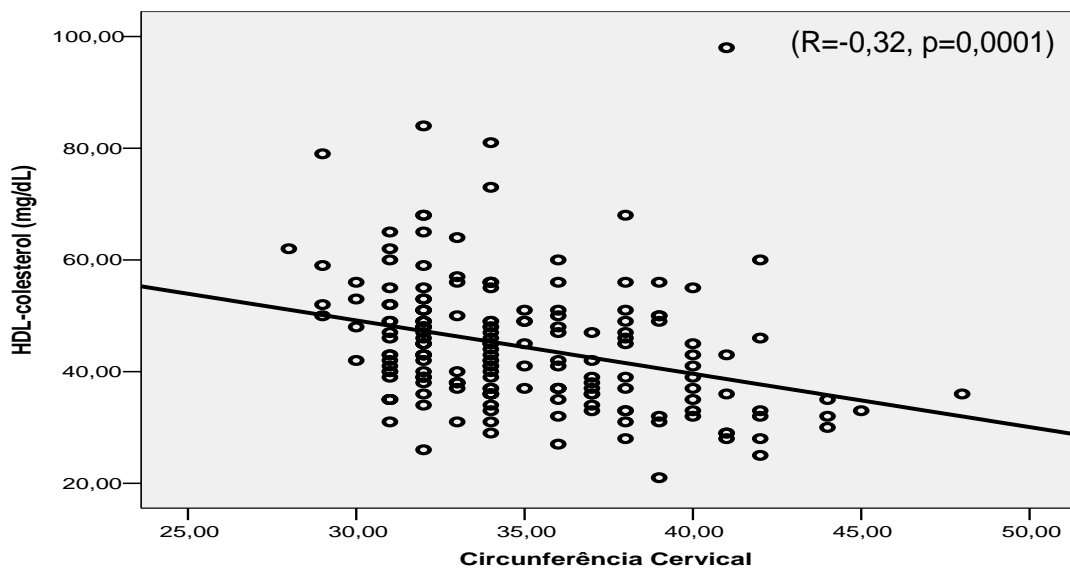


Figura 7 - Correlação entre circunferência cervical e colesterol fração HDL

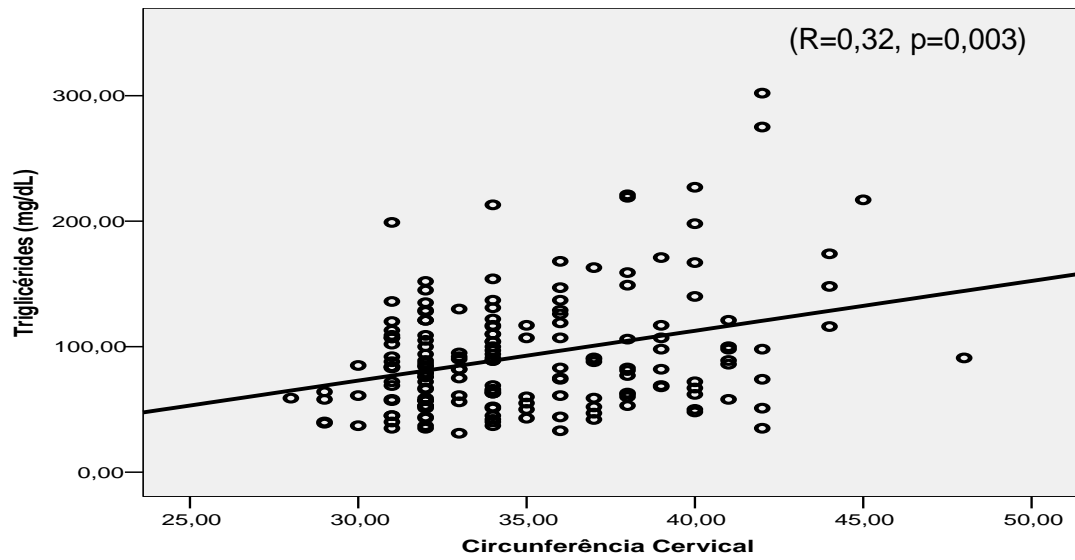


Figura 8 - Correlação entre circunferência cervical e triglicerídios

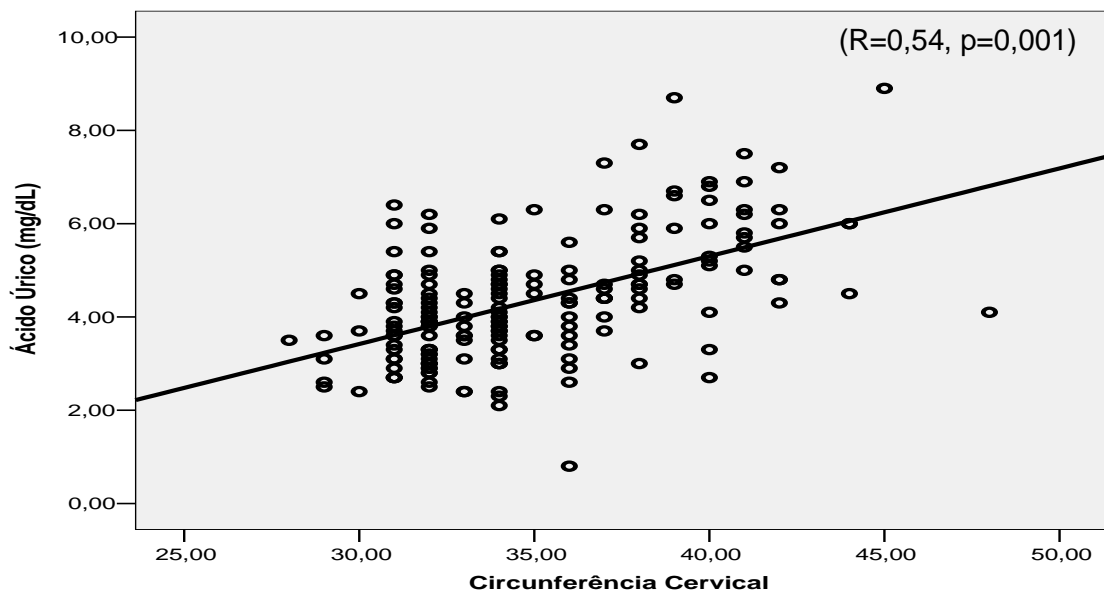


Figura 9 - Correlação entre circunferência cervical e ácido úrico

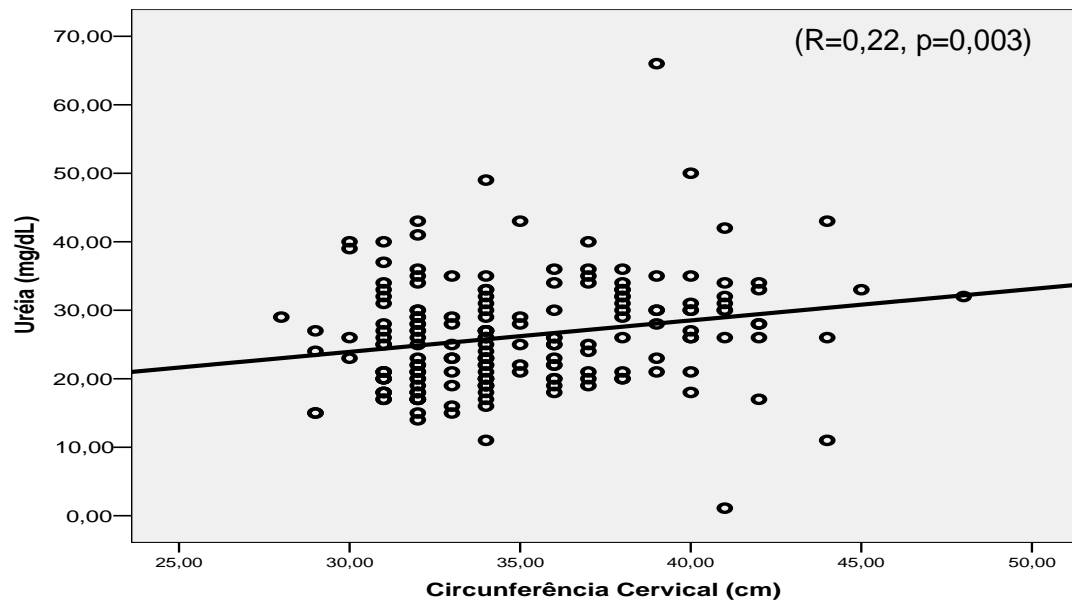


Figura 10 - Correlação entre circunferência cervical e uréia

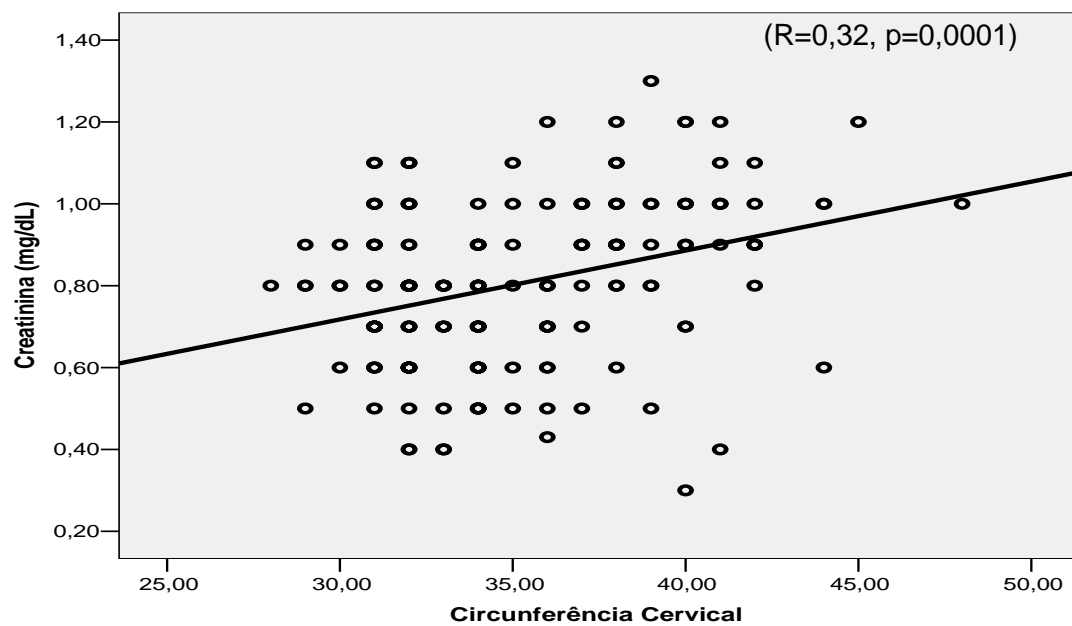


Figura 11 - Correlação entre circunferência cervical e creatinina

Houve correlação positiva entre a circunferência abdominal e taxa metabólica basal, pressão de pulso, triglicerídios, uréia, creatinina, e ácido úrico. A correlação entre a circunferência abdominal e HDL-colesterol foi negativa. As figuras de 12 a 18 ilustram a correlação entre a circunferência abdominal com taxa metabólica basal, pressão de pulso, triglicérides, HDL-colesterol, creatinina, ácido úrico e uréia.

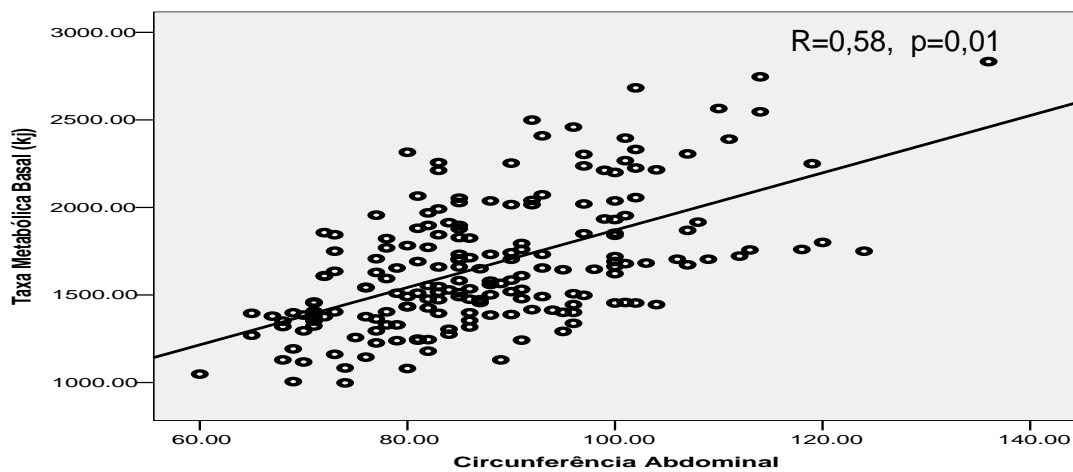


Figura 12 - Correlação entre circunferência abdominal e taxa metabólica basal

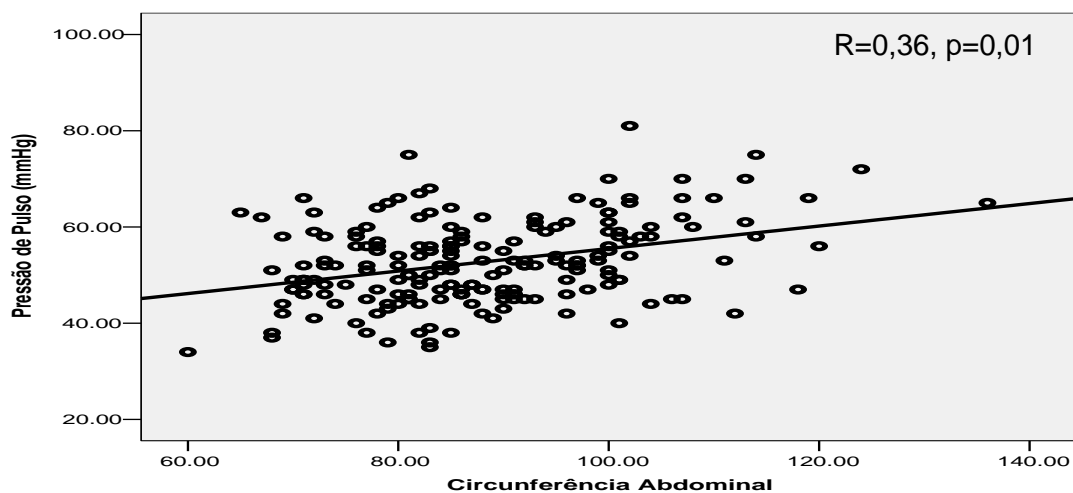


Figura 13 - Correlação entre circunferência abdominal (cm) e pressão de pulso

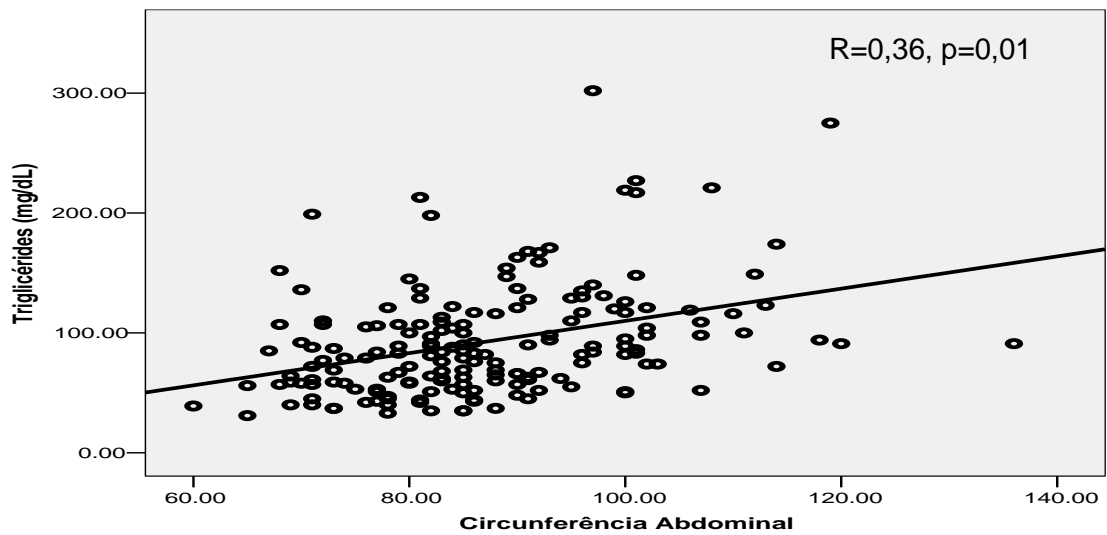


Figura 14 - Correlação entre circunferência abdominal (cm) e triglicerídios

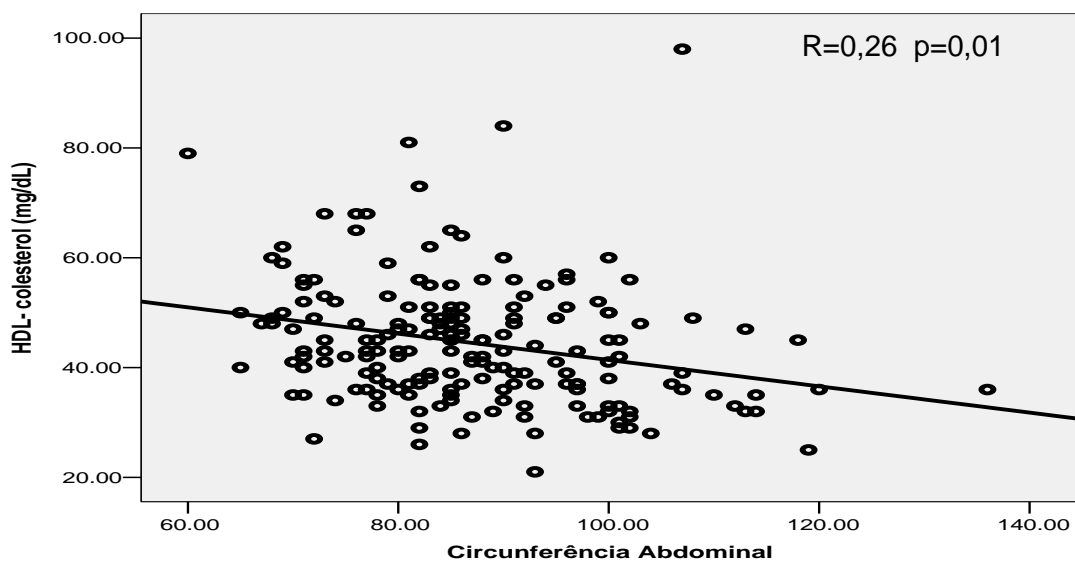


Figura 15 - Correlação entre circunferência abdominal (cm) e HDL-colesterol

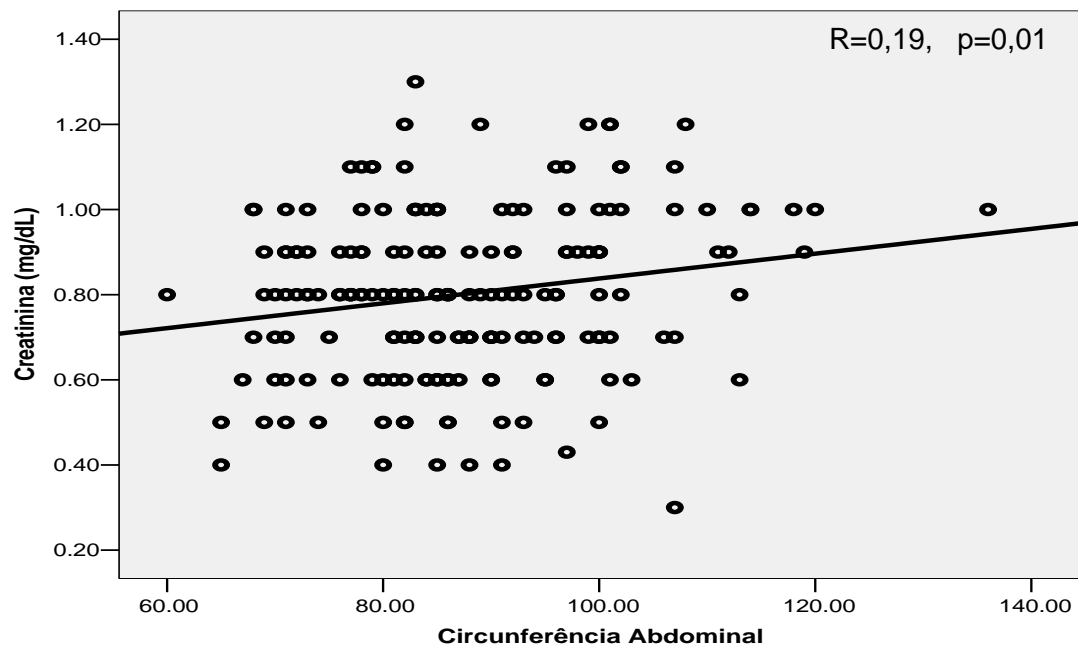


Figura 16 - Correlação entre circunferência abdominal (cm) e creatinina

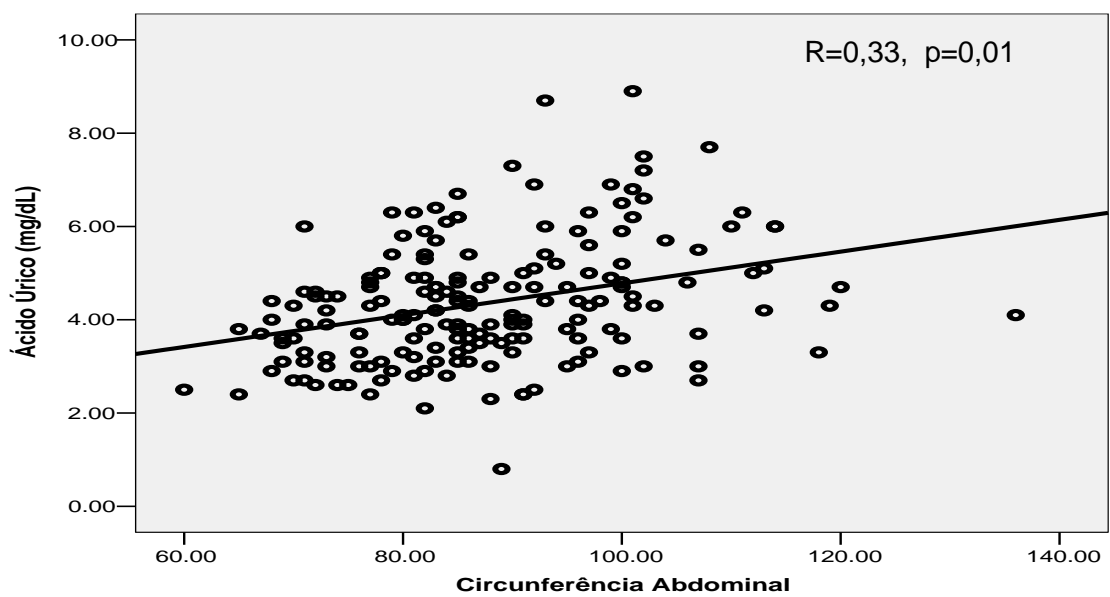


Figura 17 - Correlação entre circunferência abdominal (cm) e ácido úrico

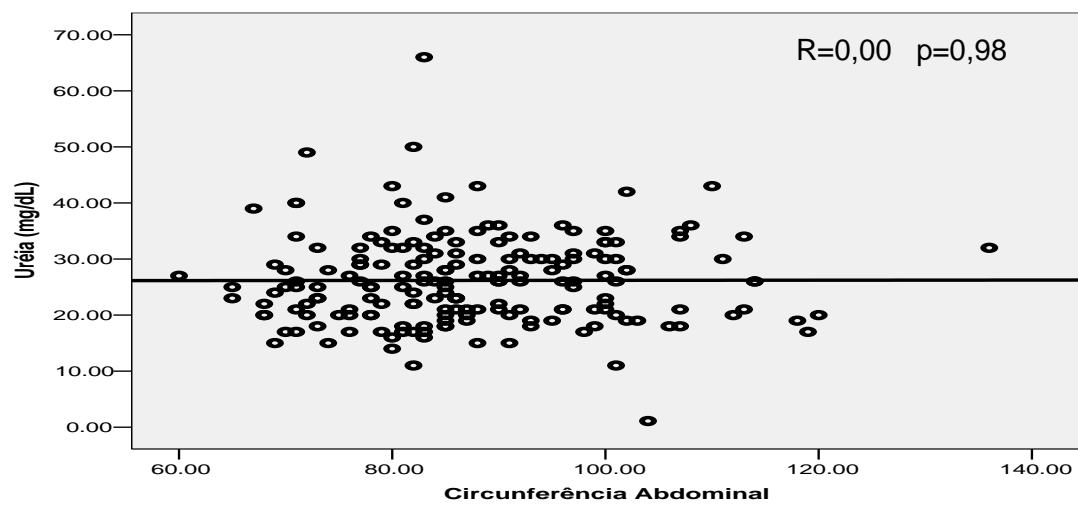


Figura 18 - Correlação entre circunferência abdominal (cm) e uréia

8.2 RESULTADOS DA FASE 2 DO ESTUDO

Na fase 2 do estudo foram selecionados 41 indivíduos e desse total 29 cumpriram todas as etapas do estudo e foram divididos em 2 grupos: HF- e HF+. Eles foram selecionados a partir do maior quintil de idade dos 200 indivíduos avaliados na fase 1.

Os grupos HF- e HF+ que foram submetidos a sobrecarga de carboidratos foram pareados para sexo, idade e sexo. Na tabela 4. estão os dados demográficos dos grupos HF- e HF+ que receberam sobrecarga de carboidratos.

Tabela 4 - Dados demográficos, pressão arterial e frequência cardíaca nos grupos HF- e HF+ que submeteram-se à sobrecarga de carboidratos

Variável	HF- (n=15)	HF+ (n=14)	Valor de p
Idade (anos)	33±1	32±4	0,164
Sexo (masculino/feminino)	5/10	7/7	0,720
Raça (branco/não branco)	4/11	2/12	0,066
PAS (mm Hg)	116±15	112±11	0,374
PAD (mm Hg)	68±8	65±7	0,265
FC (bpm)	73±8	66±8	0,023

Em condição basal o componente LF no grupo HF- e HF+ não era diferente (Figura 19).

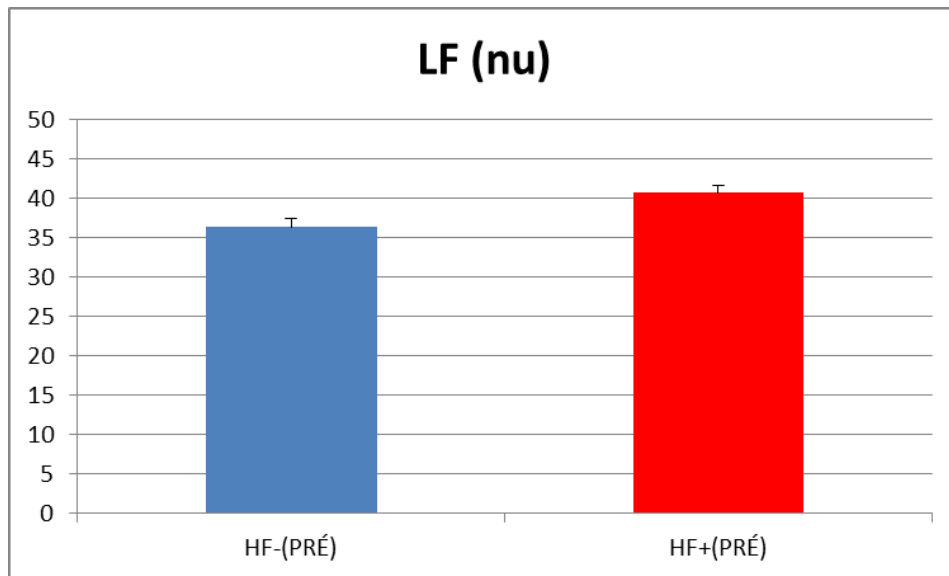


Figura 19 - Componente LF (nu) nos grupos HF- e HF+ antes da sobrecarga de carboidratos (média±dp)

*p<0,05

O componente HF era semelhante nos grupos HF- e HF+ (Figura 20).

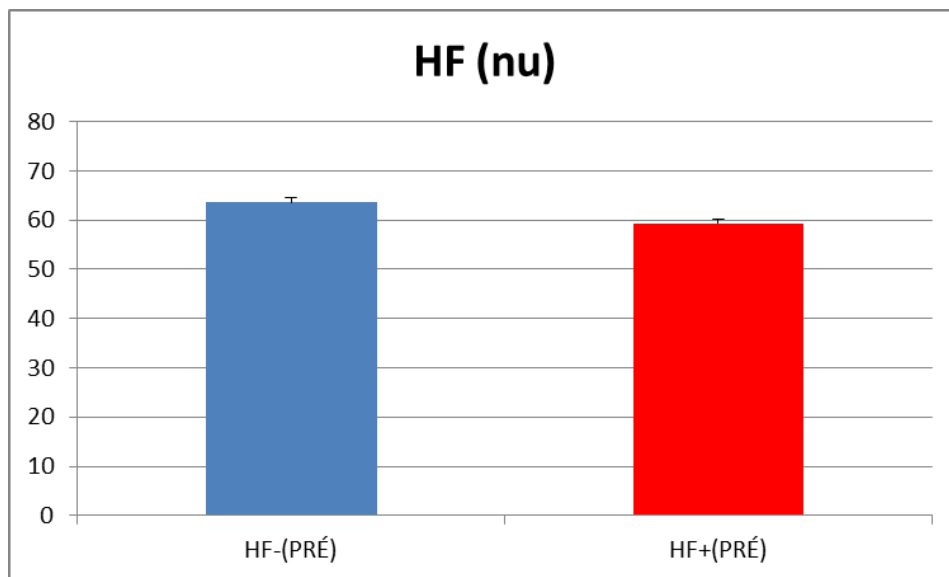


Figura 20 - Componente HF nos grupos HF- e HF+ antes da sobrecarga de carboidratos (média±dp)

*p<0,05

A relação LF/HF antes da sobrecarga de carboidrato era semelhante nos grupos HF- e HF+ (Figura 21).

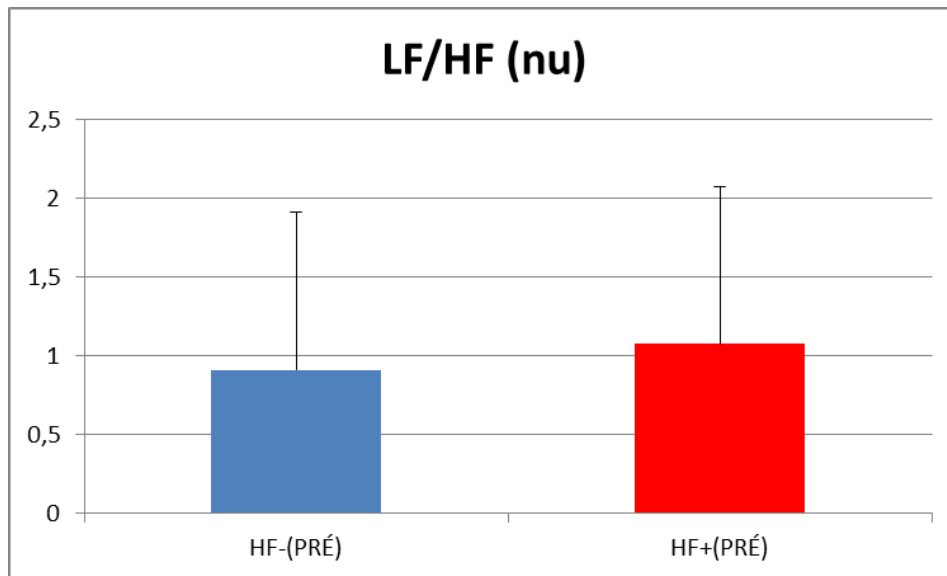


Figura 21 - Relação dos componentes LF e HF antes da sobrecarga de carboidratos nos grupos HF- e HF+ (média±dp)

* $p < 0,05$

Após a sobrecarga de carboidratos o componente LF foi significativamente menor no grupo HF- comparado com o grupo HF+ (Figura 22).

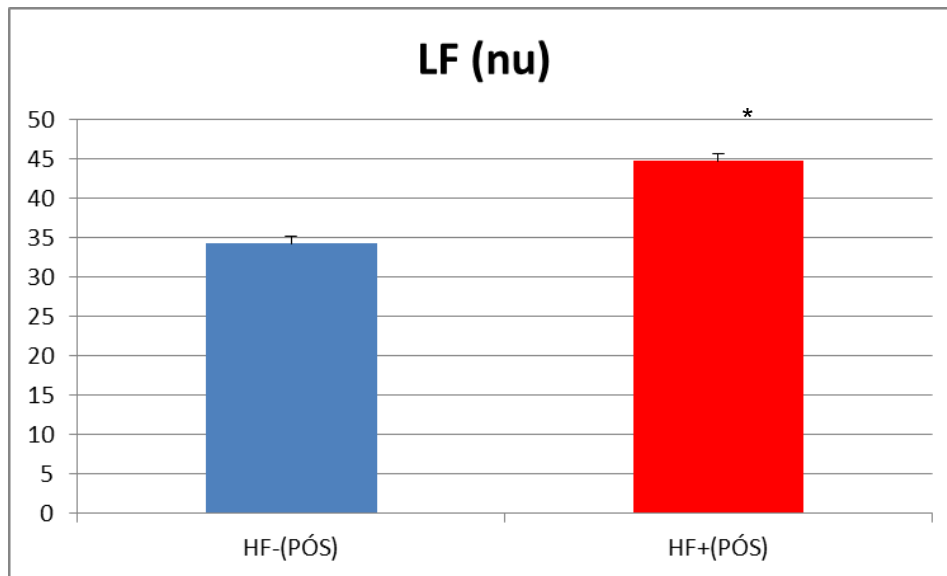


Figura 22 - Componente LF nos grupos HF- e HF+ após a sobrecarga de carboidratos (média±dp).

*p<0,05

O componente HF do grupo HF+ era significativamente menor em relação ao grupo HF- após a sobrecarga de carboidratos (Figura 23).

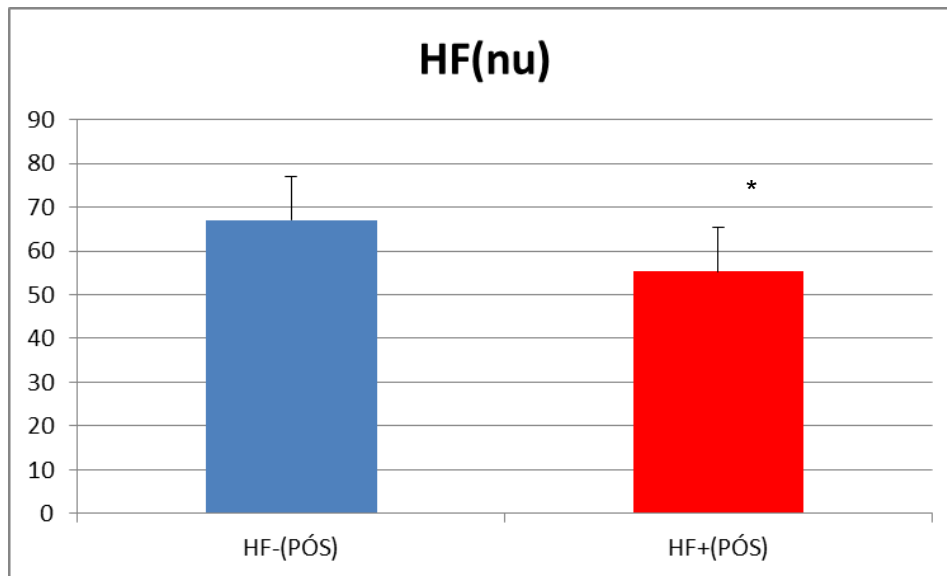


Figura 23 - Componente HF nos grupos HF- e HF+ após a sobrecarga de carboidratos (média±dp)

*p<0,05

A relação LF/HF após a sobrecarga de carboidratos foi significativamente maior no grupo HF+ comparado com o grupo HF- (Figura 24).

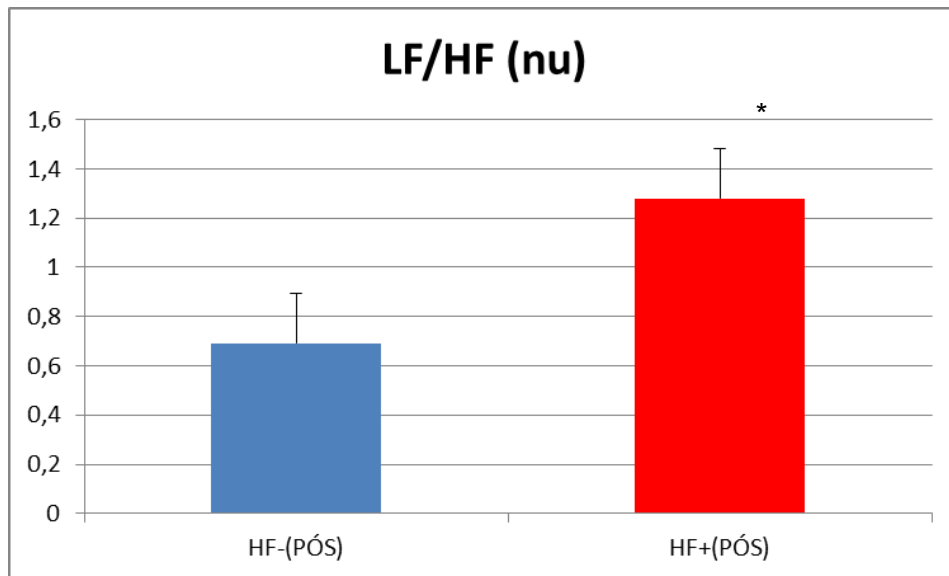


Figura 24 - Relação dos componentes LF/HF nos grupos HF- e HF+ (média±dp)

*p<0,05

Esse estudo foi delineado com o intuito de minimizar possíveis fatores que possam interferir na comparação de duas populações com histórico familiar diferente para hipertensão arterial. Pois, em alguns estudos na literatura filhos de hipertensos são avaliados ainda muito jovens quando os fenótipos intermediários para a hipertensão ainda não se manifestaram ou em uma faixa etária onde a prehipertensão já pode ser caracterizada. A faixa etária média da população do nosso estudo foi de 28 anos e a hipertensão arterial, em geral, manifesta-se entre os 20 e 50 anos de idade. Os dados aqui encontrados em parte já foram demonstrados na literatura e parte foi observada pela primeira vez. Os indivíduos HF+ pareados para a idade, sexo, raça com os HF-, embora normotensos, apresentaram maiores valores de pressão arterial de consultório, pressão de pulso avaliada de forma indireta pelo H.D.I, maior circunferência abdominal, índice de massa corpórea e maior taxa metabólica basal avaliada pela bioimpedância.

Correlações da circunferência cervical, envolvendo os dois grupos, foram positivas com, variáveis hemodinâmicas e metabólicas. A correlação da circunferência cervical com parâmetros metabólicos foi melhor que a correlação de circunferência abdominal. Do ponto de vista de balanço autonômico, os HF+ comparados com HF-, em condição basal, não diferiram em relação aos componentes LF, HF e relação LF/HF. Após sobrecarga de carboidratos o componente LF e a relação LF/HF foram maiores no grupo HF+ em relação ao grupo HF- e o componente HF foi maior no grupo HF- comparado como o grupo HF+.-

Os valores de pressão arterial maiores em filhos de pais hipertensos já foram observados em estudos anteriores envolvendo populações de diferentes idades e etnias.^{1,47,48} Em nosso estudo o grupo com história familiar positiva além de apresentar maior pressão arterial de consultório apresentou maior pressão de pulso avaliada pelo método H.D.I. Esse dado também já foi relatado na literatura e pode apontar para um maior risco cardiovascular para essa população. Em estudo de Benetos et al. foram avaliados 19.083 homens que foram acompanhados durante 19 anos. A idade variava entre 40 a 69 anos e nesse estudo a pressão de pulso foi relacionada com mortalidade cardiovascular, principalmente por doença coronária.⁵³ Em outro estudo a mortalidade cardiovascular foi maior em indivíduos com maior pressão de pulso (>63 mm Hg).⁵⁴ A pressão de pulso ≥ 46 mm Hg e ≥ 48 mm Hg em mulheres e

homens jovens, respectivamente, está relacionada com maior mortalidade cardiovascular⁵⁵. Em estudo com poloneses e tchecos, Kucerová et al. compararam 174 filhos de hipertensos com 59 filhos de normotensos, com idade média de 28 anos, e encontrou valores mais altos de pressão de pulso medidas com método convencional e na monitorização ambulatorial da pressão arterial nos filhos de pais hipertensos.⁵⁶ Na avaliação de 270 chineses com idade média de 28 anos foi encontrado maior valor de pressão de pulso entre as mulheres com história familiar positiva de hipertensão.⁵⁷ No estudo de Kotsis et al., em obesos, a pressão de pulso foi melhor preditor de eventos cardiovasculares.⁵⁸ Em outro estudo deste pesquisador, a pressão de pulso e a obesidade foram as variáveis mais preditoras para hipertrofia ventricular esquerda em indivíduos normotensos.⁵⁹

Em relação aos dados antropométricos, o grupo HF+ apresentou maior circunferência abdominal e maior índice de massa corpórea que HF-. Dados semelhantes já foram mostrados na literatura.⁴⁶ O maior IMC e a maior CA encontrados no grupo HF+ podem, de certa forma, explicar níveis pressóricos de consultório mais elevados nesse grupo, uma vez que o peso tem relação direta com os níveis de pressão arterial.⁶⁰ Por outro lado, os indivíduos foram pareados para idade, sexo e raça para minimizar possíveis diferenças entre os grupos. De modo que a agregação de fatores de risco para hipertensão deve ter relação com a história familiar para a hipertensão, uma vez que o grupo HF+ apresentou maior pressão arterial e de variáveis antropométricas. A obesidade, principalmente a central, que aqui é caracterizada por maior circunferência abdominal, tem relação importante com a atividade simpática. Em estudo da literatura, o excesso de peso, mesmo na ausência de hipertensão, foi associado com maior atividade simpática, alterações endoteliais e alterações renais, ou seja, o excesso de peso está relacionado com lesões subclínicas na ausência de hipertensão arterial.⁶¹ Em outros estudos já foi demonstrada a associação da obesidade com o aumento da atividade simpática, sobretudo a adiposidade visceral.^{60,62} Também já foi demonstrada uma menor atividade vagal em adolescentes e crianças obesas.^{63,64,65} No nosso estudo não foi feita a avaliação do sistema nervoso simpático, porém foi encontrado maior nível de pressão arterial, IMC e CA no grupo HF+. O que pode ser o resultado de uma maior atividade simpática nesse grupo. Além da maior pressão arterial de consultório, o grupo HF+ tinha

maior pressão de pulso avaliada pelo H.D.I, o que caracteriza lesão subclínica nessa população. Essa maior pressão de pulso caracteriza lesão subclínica e tem valor preditivo para doenças cardiovasculares.^{66,67}

Além dos achados relacionados a dados antropométricos como IMC e CA nos diferentes grupos estudados nós encontramos uma correlação positiva da circunferência cervical com pressão arterial sistólica, diastólica, pressão de pulso, uréia, creatinina, ácido úrico, triglicérides, taxa metabólica basal e uma correlação negativa da circunferência cervical com o HDL-colesterol. Houve melhor correlação da circunferência cervical com algumas variáveis metabólicas e também com a taxa metabólica basal, do que a circunferência abdominal. A medida da circunferência cervical é mais fácil para ser executada, depende menos da técnica do examinador e não precisa de remoção de roupas.⁶⁸

Além da correlação da taxa metabólica basal com parâmetros antropométricos foi encontrada maior taxa metabólica basal nos filhos de pais hipertensos. A taxa metabólica basal depende da composição corporal e da atividade simpática, mas em indivíduos normotensos ela é predominantemente determinada pela massa magra, sexo, idade e massa gorda. A massa magra isoladamente é responsável por 60 a 85% da TMB.^{69,70} Luke et al. investigando 1449 indivíduos encontrou correlação entre a taxa metabólica e pressão arterial e sugeriu que a taxa metabólica basal media o efeito do tamanho corporal pois representa o gasto energético em repouso, as trocas iônicas de membranas e outros processos metabólicos.⁷¹ A massa magra nos grupos HF+ e HF- não era diferente. Uma possível explicação para a maior taxa metabólica basal no grupo HF+ seria o aumento da atividade simpática. Porém, essa é apenas uma especulação uma vez que não avaliamos atividade simpática nos grupos estudados.

Em estudos prévios⁷²⁻⁷⁴ foi demonstrada a associação da VFC com estilo de vida, aspectos demográficos e dados antropométricos. No nosso estudo não foi avaliada a VFC na população geral, mas por outro lado, avaliamos o estresse psicossocial nos grupos HF+ e HF-. Quando comparados os dois grupos em relação o escore para estresse, avaliado pelo instrumento de Holmes-Rahe, não foi encontrada diferença entre os dois grupos.

Um grupo menor, 29 voluntários, foi selecionado da amostra dos subgrupos HF- (n=15) e HF+ (n=14) de acordo com o quintil da idade. Esse

grupo foi avaliado em relação a variáveis hemodinâmicas pelo Finometer® na condição basal e após uma sobrecarga de 70 gramas de carboidratos. Nessa segunda fase do estudo o objetivo principal foi avaliar a o balanço autonômico antes e após a sobrecarga de carboidratos. Na condição basal não foi observada diferença em relação aos componentes LF, HF e relação LF/HF entre os grupos HF+ e HF-. O grupo HF+ apresentou maior valor para o componente LF e relação LF/HF e menor valor do componente HF após a sobrecarga de carboidratos. Esses dados apontam para um predomínio do componente simpático nesse grupo HF+ após 40 minutos da sobrecarga de carboidratos. A maior atividade simpática em pacientes com HA e na síndrome metabólica já é conhecida.^{72,75} Porém, esse achado em relação a maior resposta à sobrecarga oral de carboidratos ainda não foi reportado na literatura. No estudo de Thiyagarjan et al.⁷⁶ em jovens prehipertensos foi encontrado maior componente LF e menor componente HF em relação a jovens normotensos. Além do predomínio do componente LF sobre o HF os autores encontram maior estresse oxidativo nos prehipertensos. O predomínio do componente simpático no início da instalação da hipertensão arterial já é bem conhecido na literatura. No nosso estudo, na condição basal, o balanço autonômico era semelhante nos filhos de pais hipertensos e de pais normotensos, porém houve piora da atividade vagal após sobrecarga oral de carboidratos.

Em estudo realizado na Índia encontrou-se pior atividade vagal em indivíduos normotensos ou com prehipertensão com historia familiar positiva para hipertensão arterial.⁷⁷ Porém, os filhos de hipertensos tinham maior IMC e circunferência de quadril, e já foi relatado maior atividade simpática e piora atividade vagal em préhipertensos⁷⁸ com maior IMC.^{79,80,81}

Pal et al. encontrou pior balanço autonômico em homens pré hipertensos⁷⁸ e pior atividade vagal em prehipertensos com preferência por dieta hiperssódica.⁸² Os estudos relacionados ao impacto de carboidratos no balanço autonômico são com dieta rica em carboidratos e o uso parenteral. Nesse sentido, Vollenweider et al.⁸³ demonstraram um aumento da atividade simpática após a infusão de glicose em voluntários normais e enquanto a frutose não resultou no mesmo tipo de resposta. Embora tenha um grande número de estudos na literatura envolvendo diferentes tipos de dietas, diferentes populações (hipertensos, normotensos, prehipertensos, filhos de

hipertensos) não conhecemos nenhum estudo como o nosso em que foi avaliada a resposta autonômica após a ingestão de carboidratos em indivíduos normais, normotensos filhos de pais hipertensos.

No nosso estudo o ácido úrico foi maior no grupo HF+, porém não atingiu significância. Vários estudos associam o excesso de ácido úrico, que é um metabólito final do ácido nucleico, à hipertensão arterial, síndrome metabólica, acidente vascular encefálico, demência, pré eclampsia e doença renal.^{84,85} O ácido úrico também já foi apontado como preditor de risco cardiovascular em jovens. No nosso estudo houve correlação positiva entre o ácido úrico e a circunferência cervical.⁸⁶ Achado semelhante foi encontrado em dois estudos de Weghuber et al. envolvendo 299 jovens obesos que considerou o ácido úrico como um fenótipo metabólico da HA.^{87,88}

De um modo geral, um fator limitante nos estudos envolvendo filhos de pais hipertensos e filhos de pais normotensos é a idade dos voluntários. No nosso estudo a população não era tão jovem a ponto de interferir na detecção da história positiva de hipertensão, o que pode acontecer quando se trabalha com voluntários muito jovens.^{89,90}

9.1 LIMITAÇÕES DO ESTUDO

- No nosso estudo a população de filhos com história familiar positiva para dois pais hipertensos era menor e não foi separada, o que pode subestimar resultado final do desbalanço autonômico, pois achados da literatura mostram que com a herança de HA pelos dois pais as alterações do balanço simpato-vagal são mais pronunciadas.⁹¹⁻⁹⁴
- A atividade profissional e o estilo de vida podem alterar o balanço autonômico e no nosso estudo não abordamos as características sociais e estilo de vida como o sedentarismo ou tipo e frequência de atividade física realizada.^{92,95,96}
- Não foram feitas avaliações da atividade vagal com outros testes como teste isométrico de *Handgrip*, teste com respirações profundas, ou para detecção da hiperatividade simpática como a microneurografia.

10 CONCLUSÃO

Indivíduos normotensos filhos de pais hipertensos comparados com filhos de pais normotensos têm:

- Maior pressão arterial de consultório, maior pressão de pulso.
- Maior circunferência abdominal, índice de massa corporal e taxa metabólica.
- Maior componente LF, menor componente HF e maior relação LF/HF quando submetidos a sobrecarga oral de carboidratos.

11 REFERÊNCIAS

1. Lopes HF, Bortolotto LA, Szelej C, Kamitsuji CS, Krieger EM. Hemodynamic and metabolic profile in offspring of malignant hypertensive parents. *Hypertension*. 2001;38:616-20.
2. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2010;95:I-III.
3. Piegas LS FG, Mattos LA, Nicolau JC, Rossi Neto JM, Timerman A, et al. Sociedade, *Cardiologia*. Bd. Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre tratamento do infarto agudo do miocárdio com supradesnível do segmento ST. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2009;93:93.
4. Shi G, Gu CC, Kraja AT, et al. Genetic effect on blood pressure is modulated by age: the Hypertension Genetic Epidemiology Network Study. *Hypertension*. 2009;53:35-41.
5. Leone A, Landini L. Epidemiology and costs of hypertension-related disorders. *Current Pharmaceutical Design*. 2011;17:2955-72.
6. DATASUS. In www.datasus.gov.br; 2013.
7. Flynn JT. Hypertension in the young: epidemiology, sequelae and therapy. *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2009;24:370-5.
8. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005; 365:217-23.
9. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA: the journal of the American Medical Association*. 2003;289:2560-72.
10. Kaplan MS, Huguet N, Feeny DH, McFarland BH. Self-reported hypertension prevalence and income among older adults in Canada and the United States. *Soc Sci Med*. 2010;70:844-9.
11. Weiss LA. New insights into genomic variation in health and disease. *Genome Medicine*. 2009;1:41.

12. Cusi D, Bianchi G. A primer on the genetics of hypertension. *Kidney International*. 1998;54:328-42.
13. Havulinna AS, Kettunen J, Ukkola O, et al. A blood pressure genetic risk score is a significant predictor of incident cardiovascular events in 32,669 individuals. *Hypertension*. 2013;61:987-94.
14. Okoro EO, Oyejola BA, Jolayemi ET. Pattern of salt taste perception and blood pressure in normotensive offspring of hypertensive and diabetic patients. *Annals of Saudi Medicine*. 2002;22:249-51.
15. Nguyen KD, Pihur V, Ganesh SK, et al. Effects of rare and common blood pressure gene variants on essential hypertension: results from the Family Blood Pressure Program, CLUE, and Atherosclerosis Risk in Communities studies. *Circulation Research*. 2013;112:318-26.
16. Fox ER, Young JH, Li Y, et al. Association of genetic variation with systolic and diastolic blood pressure among African Americans: the Candidate Gene Association Resource study. *Human Molecular Genetics*. 2011;20:2273-84.
17. Lopes HF, Silva HB, Soares JA, et al. Lipid metabolism alterations in normotensive subjects with positive family history of hypertension. *Hypertension*. 1997;30:629-31.
18. Franceschini N, Reiner AP, Heiss G. Recent findings in the genetics of blood pressure and hypertension traits. *American Journal of Hypertension*. 2011;24:392-400.
19. Hunt SC, Williams RR, Barlow GK. A comparison of positive family history definitions for defining risk of future disease. *Journal of Chronic Diseases*. 1986;39:809-21.
20. Sala A, Nemes Filho A, Eluf-Neto J. [Evaluation of the effectiveness of arterial hypertension control in a primary health unit]. *Revista de Saude Publica*. 1996;30:161-7.
21. Lupton SJ, Chiu CL, Lind JM. A hypertension gene: are we there yet? *Twin Research and Human Genetics: the official journal of the International Society for Twin Studies*. 2011;14:295-304.
22. Kraja AT, Hunt SC, Rao DC, Davila-Roman VG, Arnett DK, Province MA. Genetics of hypertension and cardiovascular disease and their interconnected pathways: lessons from large studies. *Current Hypertension Reports* 2011;13:46-54.

23. Kanehisa M, Goto S, Furumichi M, Tanabe M, Hirakawa M. KEGG for representation and analysis of molecular networks involving diseases and drugs. *Nucleic Acids Research*. 2010;38:D355-60.
24. Williams RR, Rao DC, Ellison RC, et al. NHLBI family blood pressure program: methodology and recruitment in the HyperGEN network. *Hypertension genetic epidemiology network. Annals of Epidemiology*. 2000;10:389-400.
25. Jeunemaitre X, Soubrier F, Kotelevtsev YV, et al. Molecular basis of human hypertension: role of angiotensinogen. *Cell*. 1992;71:169-80.
26. Chung CM, Wang RY, Chen JW, et al. A genome-wide association study identifies new loci for ACE activity: potential implications for response to ACE inhibitor. *The Pharmacogenomics Journal*. 2010;10:537-44.
27. Li YF, LaCroix C, Freeling J. Specific subtypes of nicotinic cholinergic receptors involved in sympathetic and parasympathetic cardiovascular responses. *Neuroscience Letters*. 2009;462:20-3.
28. Schild L, Lu Y, Gautschi I, Schneeberger E, Lifton RP, Rossier BC. Identification of a PY motif in the epithelial Na channel subunits as a target sequence for mutations causing channel activation found in Liddle syndrome. *The EMBO Journal*. 1996;15:2381-7.
29. Welling PA, Chang YP, Delpire E, Wade JB. Multigene kinase network, kidney transport, and salt in essential hypertension. *Kidney International*. 2010;77:1063-9.
30. Chiga M, Rai T, Yang SS, et al. Dietary salt regulates the phosphorylation of OSR1/SPAK kinases and the sodium chloride cotransporter through aldosterone. *Kidney International*. 2008;74:1403-9.
31. Eaton SB, Cordain L. Evolutionary aspects of diet: old genes, new fuels. *Nutritional changes since agriculture. World Review of Nutrition and Dietetics*. 1997;81:26-37.
32. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation*. 1996;93:1043-65.
33. Wirth A, Benyo Z, Lukasova M, et al. G12-G13-LARG-mediated signaling in vascular smooth muscle is required for salt-induced hypertension. *Nature Medicine*. 2008;14:64-8.

34. Tang WH, Wang Z, Levison BS, et al. Intestinal microbial metabolism of phosphatidylcholine and cardiovascular risk. *The New England Journal of Medicine*. 2013;368:1575-84.
35. Kshatriya S, Liu K, Salah A, et al. Obesity hypertension: the regulatory role of leptin. *International Journal of Hypertension*. 2011;2011:270624.
36. Korolczuk A, Dudka J. Increased risk of cardiovascular complications in chronic kidney disease: a possible role of leptin. *Current Pharmaceutical Design* 2013 May 14..
37. Tsuji H, Larson MG, Venditti FJ, Jr., et al. Impact of reduced heart rate variability on risk for cardiac events. *The Framingham Heart Study*. *Circulation*. 1996;94:2850-5.
38. Malik M. Heart rate variability. *Current Opinion in Cardiology*. 1998;13:36-44.
39. Berger RD, Akselrod S, Gordon D, Cohen RJ. An efficient algorithm for spectral analysis of heart rate variability. *IEEE Transactions on Bio-medical Engineering*. 1986;33:900-4.
40. Lipp. O modelo quadrifásico do stress. In: Psicólogo Cd, ed. *Mecanismos neuropsicofisiológicos do stress: teorias e aplicações clínicas*. In M.E.N. Lipp (Org.); 2003:17-22.
41. Kulkarni S, O'Farrell I, Erasi M, Kochar MS. Stress and Hypertension. *WMJ: official publication of the State Medical Society of Wisconsin*. 1998;97:34-8.
42. Biondi M, Picardi A. Psychological stress and neuroendocrine function in humans: the last two decades of research. *Psychotherapy and Psychosomatics*. 1999;68:114-50.
43. Matthews KA, Katholi CR, McCreath H, et al. Blood pressure reactivity to psychological stress predicts hypertension in the CARDIA study. *Circulation*. 2004;110:74-8.

44. Roemmich JN, Feda DM, Seelbinder AM, Lambiase MJ, Kala GK, Dorn J. Stress-induced cardiovascular reactivity and atherogenesis in adolescents. *Atherosclerosis*. 2011;215:465-70.
45. Holmes TH, Rahe RH. The Social Readjustment Rating Scale. *Journal of Psychosomatic Research*. 1967;11:213-8.
46. Kannel WB. Risk stratification in hypertension: new insights from the Framingham Study. *American Journal of Hypertension*. 2000;13:3S-10S.
47. Facchini F, Chen YD, Clinkingbeard C, Jeppesen J, Reaven GM. Insulin resistance, hyperinsulinemia, and dyslipidemia in nonobese individuals with a family history of hypertension. *American Journal of Hypertension*. 1992;5:694-9.
48. Rodríguez-Moran M, Aradillas-García C, Simental-Mendía LE, et al. Family history of hypertension and cardiovascular risk factors in prepubertal children. *American Journal of Hypertension*. 2010;23:299-304.
49. Heyward VH. Evaluation of body composition. Current issues. *Sports Med*. 1996;22:146-56.
50. WHO Organization. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Geneva: World Health Organization; 1995. Technical Report Series 854); 1995.
51. Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, et al. Bioelectrical impedance analysis--part I: review of principles and methods. *Clin Nutr*. 2004;23:1226-43.
52. Grey E, Bratteli C, Glasser SP, et al. Reduced small artery but not large artery elasticity is an independent risk marker for cardiovascular events. *American Journal of Hypertension*. 2003;16:265-9.
53. Benetos A, Rudnichi A, Safar M, Guize L. Pulse pressure and cardiovascular mortality in normotensive and hypertensive subjects. *Hypertension*. 1998;32:560-4.
54. Madhavan S, Ooi WL, Cohen H, Alderman MH. Relation of pulse pressure and blood pressure reduction to the incidence of myocardial infarction. *Hypertension*. 1994;23:395-401.
55. Fang J, Madhavan S, Alderman MH. Pulse pressure: a predictor of cardiovascular mortality among young normotensive subjects. *Blood Pressure*. 2000;9:260-6.

56. Kucerova J, Filipovsky J, Staessen JA, et al. Arterial characteristics in normotensive offspring of parents with or without a history of hypertension. *American Journal of Hypertension*. 2006;19:264-9.
57. Zhou L, Chen Y, Sun N, Liu X. Family history of hypertension and arterial elasticity characteristics in healthy young people. *Hypertension Research: official journal of the Japanese Society of Hypertension*. 2008;31:833-9.
58. Kotsis V, Stabouli S, Papakatsika S, Rizos Z, Parati G. Mechanisms of obesity-induced hypertension. *Hypertension Research: official journal of the Japanese Society of Hypertension*. 2010;33:386-93.
59. Kotsis V, Stabouli S, Toumanidis S, et al. Obesity and daytime pulse pressure are predictors of left ventricular hypertrophy in true normotensive individuals. *Journal of Hypertension*. 2010;28:1065-73.
60. Davy KP, Orr JS. Sympathetic nervous system behavior in human obesity. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 2009;33:116-24.
61. Lambert E, Sari CI, Dawood T, et al. Sympathetic nervous system activity is associated with obesity-induced subclinical organ damage in young adults. *Hypertension*. 2010;56:351-8.
62. Malone DC, Boudreau DM, Nichols GA, et al. Association of cardiometabolic risk factors and prevalent cardiovascular events. *Metabolic Syndrome and Related Disorders*. 2009;7:585-93.
63. Franz R, Maturana MA, Magalhaes JA, Moraes RS, Spritzer PM. Central adiposity and decreased heart rate variability in postmenopause: a cross-sectional study. *Climacteric: the Journal of the International Menopause Society*. 2013;16:576-83.
64. Dangardt F, Volkmann R, Chen Y, Osika W, Marild S, Friberg P. Reduced cardiac vagal activity in obese children and adolescents. *Clinical Physiology and Functional Imaging*. 2011;31:108-13.
65. Farah BQ, Prado WL, Tenorio TR, Ritti-Dias RM. Heart rate variability and its relationship with central and general obesity in obese normotensive adolescents. *Einstein (Sao Paulo)*. 2013;11:285-90.
66. Blacher J, Staessen JA, Girerd X, et al. Pulse pressure not mean pressure determines cardiovascular risk in older hypertensive patients. *Archives of Internal Medicine*. 2000;160:1085-9.

67. Lindstedt I, Nilsson PM. [Pulse pressure as cardiovascular risk marker. Opens possibilities for improved diagnosis and causative treatment]. *Lakartidningen*. 2010;107:1474-6.
68. Tibana RA, Teixeira TG, Farias DL, et al. Relation of neck circumference and relative muscle strength and cardiovascular risk factors in sedentary women. *Einstein (Sao Paulo)*. 2012;10:329-34.
69. Kunz I, Schorr U, Klaus S, Sharma AM. Resting metabolic rate and substrate use in obesity hypertension. *Hypertension*. 2000;36:26-32.
70. Marra M, Pasanisi F, Scalfi L, Colicchio P, Chelucci M, Contaldo F. The prediction of basal metabolic rate in young adult, severely obese patients using single-frequency bioimpedance analysis. *Acta Diabetol*. 2003;40:s139-s41.
71. Luke A, Adeyemo A, Kramer H, Forrester T, Cooper RS. Association between blood pressure and resting energy expenditure independent of body size. *Hypertension*. 2004;43:555-60.
72. Lambert E, Dawood T, Straznicky N, et al. Association between the sympathetic firing pattern and anxiety level in patients with the metabolic syndrome and elevated blood pressure. *Journal of Hypertension*. 2010;28:543-50.
73. Schubert C, Lambertz M, Nelesen RA, Bardwell W, Choi JB, Dimsdale JE. Effects of stress on heart rate complexity--a comparison between short-term and chronic stress. *Biological Psychology*. 2009;80:325-32.
74. Fagard RH, Pardaens K, Staessen JA. Influence of demographic, anthropometric and lifestyle characteristics on heart rate and its variability in the population. *Journal of Hypertension*. 1999;17:1589-99.
75. Mancia G, Grassi G, Parati G, Zanchetti A. The sympathetic nervous system in human hypertension. *Acta Physiologica Scandinavica Supplementum*. 1997;640:117-21.
76. Thiagarajan R, Pal P, Pal GK, et al. Cardiovagal modulation, oxidative stress, and cardiovascular risk factors in prehypertensive subjects: cross-sectional study. *American Journal of Hypertension*. 2013;26:850-7.
77. Pal GK, Adithan C, Amudharaj D, et al. Assessment of sympathovagal imbalance by spectral analysis of heart rate variability in prehypertensive and hypertensive patients in Indian population. *Clin Exp Hypertens*. 2011;33:478-83.

78. Pal GK, Pal P, Nanda N, Lalitha V, Dutta TK, Adithan C. Sympathovagal imbalance in prehypertensive offspring of two parents versus one parent hypertensive. *International Journal of Hypertension*. 2011;2011:263170.
79. Pal GK, Chandrasekaran A, Hariharan AP, et al. Body mass index contributes to sympathovagal imbalance in prehypertensives. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2012;12:54.
80. Yi SH, Lee K, Shin DG, Kim JS, Kim HC. Differential association of adiposity measures with heart rate variability measures in Koreans. *Yonsei Medical Journal*. 2013;54:55-61.
81. Andrew ME, Shengqiao L, Wactawski-Wende J, et al. Adiposity, muscle, and physical activity: predictors of perturbations in heart rate variability. *American Journal of Human Biology: the official journal of the Human Biology Council*. 2013;25:370-7.
82. Pal GK, Adithan C, Dutta TK, et al. Preference for salt contributes to sympathovagal imbalance in the genesis of prehypertension. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2013;67:586-91.
83. Vollenweider L, Tappy L, Owlya R, Jequier E, Nicod P, Scherrer U. Insulin-induced sympathetic activation and vasodilation in skeletal muscle. Effects of insulin resistance in lean subjects. *Diabetes*. 1995;44:641-5.
84. Cannon PJ, Stason WB, Demartini FE, Sommers SC, Laragh JH. Hyperuricemia in primary and renal hypertension. *The New England Journal of Medicine*. 1966;275:457-64.
85. Jin M, Yang F, Yang I, et al. Uric acid, hyperuricemia and vascular diseases. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2012;17:656-69.
86. Bonora E, Targher G, Zenere MB, et al. Relationship of uric acid concentration to cardiovascular risk factors in young men. Role of obesity and central fat distribution. The Verona Young Men Atherosclerosis Risk Factors Study. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders: journal of the International Association for the Study of Obesity*. 1996;20:975-80.
87. Mangge H, Zelzer S, Puerstner P, et al. Uric acid best predicts metabolically unhealthy obesity with increased cardiovascular risk in youth and adu

88. Weghuber D, Zelzer S, Stelzer I, et al. High risk vs. "metabolically healthy" phenotype in juvenile obesity - neck subcutaneous adipose tissue and serum uric acid are clinically relevant. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes: official journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association*. 2013;121:384-90.
89. Pal GK, Amudharaj D, Pal P, et al. Study of sympathovagal imbalance by spectral analysis of heart rate variability in young prehypertensives. *Indian Journal of Physiology and Pharmacology*. 2011;55:357-63.
90. Seguro C, Sau F, Zedda N, et al. [Hemodynamic assessment at rest and during dynamic physical exercise in young subjects with and without hypertensive parents]. *Cardiologia*. 1995;40:391-7.
91. Pal GK, Pal P, Lalitha V, et al. Increased vascular tone due to sympathovagal imbalance in normotensive and prehypertensive offspring of hypertensive parents. *International Angiology: a journal of the International Union of Angiology*. 2012;31:340-7.
92. De Angelis KL, Oliveira AR, Werner A, et al. Exercise training in aging: hemodynamic, metabolic, and oxidative stress evaluations. *Hypertension*. 1997;30:767-71.
93. Jarvelin-Pasanen S, Ropponen A, Tarvainen MP, Karjalainen PA, Louhevaara V. Differences in heart rate variability of female nurses between and within normal and extended work shifts. *Industrial Health*. 2013;51:154-64.
94. Charles LE, Andrew ME, Sarkisian K, et al. Associations between insulin and heart rate variability in police officers. *American Journal of Human Biology: the official journal of the Human Biology Council* 2013.
95. Veerabhadrapa SG, Baljoshi VS, Khanapure S, et al. Effect of yogic bellows on cardiovascular autonomic reactivity. *Journal of Cardiovascular Disease Research*. 2011;2:223-7.
96. Galetta F, Franzoni F, Tocchini L, et al. Effect of physical activity on heart rate variability and carotid intima-media thickness in older people. *Internal and Emergency Medicine*. 2013;8 Suppl 1:S27-9.

12 APÊNDICE

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Número do projeto:

Termo de Consentimento para Participação em Pesquisa Clínica:

Nome do Voluntário: _____

Endereço: _____

Telefone para contato: _____ Cidade: _____

CEP: _____ E-mail: _____

As Informações contidas neste prontuário foram fornecidas pelo aluno Josiane Motta e Motta (mestrando em Medicina da Universidade Nove de Julho) e Prof. Dr.Heno Ferreira Lopes, 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.

1.Título do Trabalho Experimental: “Avaliação hemodinâmica e autonômica em filhos de pais hipertensos”

2.Objetivo: Investigar se filhos de pais que têm pressão alta (hipertensos) têm mais chance de desenvolver pressão alta (hipertensão arterial) e se já apresentam alterações nos vasos e sistema nervoso que possam prever o desenvolvimento de hipertensão arterial.

3.Justificativa: Não há testes conclusivos para avaliar como a interação de fatores genéticos e ambientais resulta na maior pressão arterial nos filhos de pais hipertensos, a análise da ingestão de carboidratos e os efeitos no sistema nervoso, a avaliação das alterações precoces do sistema nervoso, da função dos vasos e coração e análise de biomarcadores precoces poderão ajudar a compreender esta questão e alertar a filhos de hipertensos para a importância da prevenção primária da hipertensão arterial.

4. Procedimentos da Fase Experimental: Será feito a análise em 200 voluntários (convidados por cartazes e selecionados no Hospital Campo Limpo) segundo o seguinte critério: do sexo masculino e feminino, com idade entre 18 e 35 anos, brancos e não brancos. Eles serão divididos em dois grupos de acordo com a história familiar (pelo menos um dos pais) positiva ou negativa para hipertensão arterial. Se submeterão ao questionário sentados em sala temperatura 25°Celsius (anexo 3) entregue pelo pesquisador que tem tempo previsto gasto médio de resposta de vinte minutos. Os voluntários com história familiar positiva e negativa para hipertensão arterial se submeterão ao exame físico, avaliação de peso e altura, avaliação antropométrica pela BIA (Bioimpedância antropométrica) e a seguir irão ingerir um lanche com aproximadamente 80 g de carboidratos (uma coca-cola lata ou guaraná e duas fatias de pão branco com geléia) 40 minutos antes do registro dos batimentos cardíacos usando eletrocardiograma e pressão arterial, batimento a batimento, pelo Finometer® (Finometer®, FMS, Finapres Medical System BV, Holland) Serão registrados 20 minutos da frequência cardíaca e pressão arterial para a análise espectral. A avaliação das funções dos vasos e do coração será de forma não invasiva com o H.D.I. (Hypertension Diagnosis Incorporation, CR2000, Eagan, USA).

5. Desconforto ou Riscos Esperados: Os voluntários serão submetidos a coleta de 10 ml de sangue durante o período experimental, mas há o risco de pequeno hematoma durante a punção venosa mas será usada a técnica adequada com agulha de fino calibre e a seguir feito curativo com adesivo compressivo para evitar hematoma.

O questionário terá tempo previsto de resposta de 20 minutos e o voluntário o responderá sentado em uma sala com 25°Celsius.

6. Informações: O voluntário tem garantia que receberá respostas a qualquer pergunta ou esclarecimento de qualquer dúvida quanto aos procedimentos, riscos benefícios e outros assuntos relacionados com 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.

7. Métodos Alternativos Existentes: o método utilizado para a coleta de 10 ml de sangue não tem como ser substituído mas tem risco de complicações muito pequeno como um hematoma. A resposta ao questionário sobre estresse psicossocial não tem riscos deverá gastar no máximo 20 minutos, e as medidas hemodinâmicas serão feitas com o H.D.I e a análise espectral com o Finometer que são métodos de superfície, não invasivos ao nosso modo de ver, sem prejuízo ou risco para o paciente. **O lanche feito para análise espectral será com pão branco e geléia e coca-cola, pacientes diabéticos e alérgicos aos alimentos como pão, refrigerante e corantes, e ao glúten não serão incluídos na pesquisa.**

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

9. Aspecto Legal: Elaborados de acordo com as diretrizes e normas regulamentadas de pesquisa envolvendo seres humanos atendendo à Resolução n.º 196, de 10 de outubro de 1996, do Conselho Nacional de Saúde do Ministério de Saúde – Brasília – DF.

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

11. Formas de Ressarcimento das Despesas decorrentes da Participação na Pesquisa: Serão ressarcidas despesas com eventuais deslocamentos.

12. Local da Pesquisa: A pesquisa será desenvolvida no ambulatório da Uninove situado Rua. Vergueiro nº 235/249 andar:segundo subsolo – Liberdade – São Paulo – SP CEP. 01504

Endereço do Comitê de Ética da Uninove: Rua. Vergueiro nº 235/249 – Liberdade – São Paulo – SP CEP. 01504-001 Fone: 3385-9059

13. Nome Completo e telefones dos Pesquisadores (Orientador e Alunos) para Contato: Prof. Dr. Heno Ferreira Lopes (011) 96188893 e-mail: hipheno@gmail.com, Aluno Josiane Motta e Motta -(011 72442861) e-mail: jommta99@yahoo.com.br.

14. 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. Confirmando 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.

São Paulo, _____ de _____ de 2013.

Nome (por extenso): _____

Assinatura: _____

Quem aplicou o TCLE

Nome (por extenso): _____

Assinatura: _____

1) Testemunha: _____

2) Testemunha: _____

1ª via: Instituição

2ª via: voluntário

13 Anexo 1

Escala de reajustamento social

Assinale os eventos que ocorreram no último ano

1. Morte do cônjuge	100
2. Divórcio	73
3. Separação do casal	65
4. Prisão	63
5. Morte de alguém da família	63
6. Acidentes ou doenças	53
7. Casamento	50
8. Perda do emprego	47
9. Reconciliação com o cônjuge	45
10. Aposentadoria	45
11. Doença de alguém da família	43
12. Gravidez	40
13. Dificuldades sexuais	39
14. Nascimento de criança na família	39
15. Mudança no trabalho	39
16. Mudança na sua condição financeira	38
17. Morte de um amigo íntimo	37
18. Mudança na linha de trabalho	36
19. Mudança na frequência de brigas com o cônjuge	35
20. Compra de casa de valor alto	31
21. Término de pagamento de empréstimo	30
22. Mudança de responsabilidade no trabalho	29
23. Saída de filho (a) de casa	29
24. Dificuldade com a polícia	29
25. Reconhecimento de feito profissional de realce	28
26. Cônjuge começou ou parou de trabalhar	26
27. Começo ou abandono dos estudos	26
28. Acréscimo ou diminuição de pessoas morando na casa	25
29. Mudança de hábitos pessoais	24

30. Dificuldade com o chefe	23
31. Mudança no horário de trabalho	20
32. Mudança de residência	20
33. Mudança de escola	19
34. Mudança de atividades recreativas	19
35. Mudanças de atividades religiosas	18
36. Mudanças de atividades sociais	17
37. Compra a crédito de valor médio	16
38. Mudança nos hábitos de dormir	15
39. Mudança na frequência de reuniões familiares	15
40. Mudança nos hábitos de alimentação	13
41. Férias	12
42. Natal	12
43. Recebimento de multas ao cometer pequenas infrações	11
Nota obtida	Probabilidade de ter problemas de saúde
Moderada (150-199)	37%
Média (200-299)	51%
Grave (de 300 a mais)	79%

Traduzido por Lipp (1984) do original de Holmes & Rahe (1967).



Detailed Status Information

Manuscript #	JHH-14-0163
Current Revision #	0
Submission Date	23rd Apr 14
Current Stage	Manuscript Received
Title	Assessment of carbohydrate loading and its effect on autonomic imbalance in the offspring of hypertensive parents
Running Title	Carbohydrate loading and autonomic imbalance
Manuscript Type	Original
Word Count	5012
Corresponding Author	Dr. Josiane Motta (Universidade Nove de Julho - UNINOVE)
Contributing Authors	Mr. Tercio Morais , Prof. Fernanda Consolim-Colombo , Dr. Marcelo Gusmão , Prof. Heno Lopes
Abstract	Metabolic, autonomic, and anthropometric changes are commonly present in patients with arterial hypertension (AH). Interestingly, compared to the offspring of normotensive parents, the offspring of hypertensive parents show metabolic and autonomic changes since childhood. The aims of this prospective, randomized study were to assess the anthropometric, haemodynamic, and metabolic changes and the sympathetic-vagal imbalances after carbohydrate overload in offspring of hypertensive parents. In phase one, 200 volunteers were prospectively evaluated. Haemodynamic variables were assessed using the HD/PulseWave™ CR-2000 (Hypertension Diagnostics, Inc., Eagan, MN, USA). Anthropometric assessment included cervical and abdominal circumferences and the metabolic rate through bioimpedance. In phase two, participants in the upper quintile for age were selected for carbohydrate overload, and autonomic imbalance was evaluated. The offspring of hypertensive parents showed higher casual systolic and diastolic pressure, abdominal circumference, body mass index pulse pressure, and basal metabolic rate ($p < 0.05$). There were positive correlations between neck circumference and pulse pressure, basal metabolic rate, uric acid, and triglycerides. These correlations were stronger for neck circumference than for waist circumference. Offspring of hypertensive parents showed higher blood pressure, pulse pressure, abdominal circumference, and body mass index and an increase in sympathetic-vagal imbalance after carbohydrate overload.
Techniques	Life sciences techniques; Life sciences techniques [Biophysical methods]; Life sciences techniques, Biophysical methods [Electrocardiography - EKG]; Life sciences techniques, Biophysical methods [Biosensing techniques];
Subject Terms	Health sciences/Risk factors
Conflict of Interest Statement	There is NO conflict of interest to disclose.
Clinical Trial	No
Applicable Funding Source	No Applicable Funding

Stage	Start Date
Manuscript Received	23rd Apr 14