

**UNIVERSIDADE NOVE DE JULHO**

**Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* em Ciências da Reabilitação**

**VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA E ESTRESSE OXIDATIVO  
EM INDIVÍDUOS COM HISTÓRICO FAMILIAR POSITIVO DE  
HIPERTENSÃO: IMPACTO DO ESTILO DE VIDA FISICAMENTE ATIVO**

**São Paulo**

**2015**

**UNIVERSIDADE NOVE DE JULHO**

**Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* em Ciências da Reabilitação**

**VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA E ESTRESSE OXIDATIVO  
EM INDIVÍDUOS COM HISTÓRICO FAMILIAR POSITIVO DE  
HIPERTENSÃO: IMPACTO DO ESTILO DE VIDA FISICAMENTE ATIVO**

Dissertação apresentada à Universidade Nove de Julho, para obtenção do título de Mestre em Ciências da Reabilitação.

**Aluno: Fernando Alves Santa Rosa**

**Orientadora: Profa. Dra. Kátia De Angelis**

**São Paulo**

**2015**

**Santa Rosa, Fernando Alves.**

***Variabilidade da frequência cardíaca e estresse oxidativo em indivíduos com histórico familiar positivo de hipertensão: impacto do estilo de vida fisicamente ativo./ Fernando Alves Santa Rosa. 2015.***

**95 f.**

***Dissertação (mestrado) – Universidade Nove de Julho - UNINOVE, São Paulo, 2015.***

***Orientador (a): Profª. Drª. Kátia De Angelis.***

***1. Hipertensão arterial sistêmica. 2. Atividade física. 3. Variabilidade da frequência cardíaca. 4. Estresse oxidativo.***

***I. De Angelis, Katia. II. Título***

**CDU 615.8**

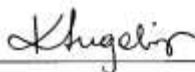
São Paulo, 14 de dezembro de 2015.

**TERMO DE APROVAÇÃO**


Aluno(a): Fernando Alves Santa Rosa

Título da Dissertação: "Variabilidade da frequência cardíaca e estresse oxidativo em indivíduos com histórico familiar positivo de hipertensão: impacto do estilo de vida fisicamente ativo".

Presidente: PROFA. DRA. KATIA DE ANGELIS



Membro: PROFA. DRA. SIMONE DAL CORSO



Membro: PROF. DR. BRUNO RODRIGUES



## ÍNDICE

### LISTA DE TABELAS

### LISTA DE FIGURAS

### LISTA DE ABREVIATURAS

1- CONTEXTUALIZAÇÃO.....	16
1.2 – Hipertensão arterial .....	16
1.2 - Hipertensão e genética .....	19
1.3 – Hipertensão e exercício .....	21
2 – OBJETIVO .....	24
2.1- Objetivo Geral .....	24
2.1- Objetivos Específicos.....	24
Estudo 1 .....	24
Estudo 2.....	24
3 – MATERIAIS E MÉTODO.....	26
3.1 - Sujeitos e grupos experimentais .....	26
3.2 - Aspectos éticos .....	30
3.3 - Protocolo .....	31
Fase 1 .....	31
Composição Corporal.....	31
Pressão Arterial (Estudos 1 e 2).....	32
Variabilidade da Frequência Cardíaca (Estudos 1 e 2) .....	32
Escala de Estresse Percebido (Estudo 2) .....	33
Fase 2 .....	34
Bioimpedância (Estudo 2) .....	34
Coleta de Sangue (Estudo 2).....	34
3.4 – Avaliação da Variabilidade da Frequência Cardíaca (Estudos 1 e 2) .....	34
3.5 – Avaliação de Estresse Oxidativo (Estudo 2). .....	36
Preparação do plasma.....	36
Dosagem de proteínas .....	36
Medida de lipoperoxidação (LPO).....	36
Dosagem de carbonilas (dano às proteínas) .....	36
Dosagem de peróxido de hidrogênio .....	37
Dosagem do ânion superóxido .....	37
3.6 – Análise estatística.....	37

4 – ESTUDO 1 - Treinamento de força previne prejuízo precoce na variabilidade da frequência cardíaca em filhos de hipertensos.....	38
4.1 - Resultados .....	38
4.2 – Discussão.....	41
5 – ESTUDO 2 - Filhos de hipertensos apresentam precocemente marcadores de disfunção autonômica e de estresse oxidativo: impacto do estilo de vida fisicamente ativo.....	44
5.1 – Resultados.....	44
5.2 – Discussão.....	55
6 - CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	63
7 – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	64
ANEXOS.....	76
ANEXO 01.....	76
ANEXO 02.....	78
ANEXO 03.....	80
ANEXO 04.....	81
ANEXO 05.....	<b>Erro! Indicador não definido.</b> 81
ANEXO 06.....	822
ANEXO 07.....	99
ANEXO 08.....	116

## RESUMO

A hipertensão arterial sistêmica é uma síndrome crônica multifatorial de alta prevalência causada por fatores congênitos ou adquiridos. Dados da literatura têm demonstrado que jovens normotensos filhos de pais hipertensos apresentam aumento da pressão arterial (PA), dos níveis séricos de catecolaminas, redução da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) quando comparados a jovens filhos de normotensos. Sabe-se da importância do estilo de vida fisicamente ativo na prevenção de diversas doenças, no entanto, há poucos estudos nesta população. Assim, o objetivo do estudo 1 foi avaliar parâmetros hemodinâmicos e autonômicos em filhos de pais normotensos ou hipertensos sedentários ou praticantes de treinamento de força. Neste estudo foram incluídos 44 sujeitos adultos do sexo masculino, divididos em 4 grupos (n=11/grupo): sedentários filhos de pais normotensos (FNS), sedentários filhos de pais hipertensos (FHS), fisicamente ativos filhos de pais normotensos (FNA) e fisicamente ativos filhos de pais hipertensos (FHA). A medida da PA foi feita pelo método auscultatório e o registro do intervalo RR foi realizado para análise da VFC. Os indivíduos dos grupos ativos eram praticantes de musculação a pelo menos 6 meses. A PA foi similar entre os grupos, porém a variância total (Var RR) estava reduzida no grupo FHS ( $2998 \pm 395 \text{ ms}^2$ ) em relação aos filhos de normotensos (FNS:  $6089 \pm 705$  e FNA:  $6133 \pm 316 \text{ ms}^2$ ). Adicionalmente, o grupo FHS apresentou aumento da modulação simpática e no balanço simpato-vagal (BF/AF: FHS:  $4,2 \pm 0,7$  vs. FNS:  $2,8 \pm 0,4$  and FNA:  $2,4 \pm 0,1$ ). Por outro lado, o grupo FHA apresentou uma normalização desses parâmetros (Var RR:  $6373 \pm 226 \text{ ms}^2$  e BF/AF:  $2,9 \pm 0,2$ ). Com base nestes resultados foi desenhado o estudo 2, que teve como objetivo avaliar o impacto da vida fisicamente ativa em parâmetros hemodinâmicos, autonômicos e de estresse oxidativo em indivíduos com histórico familiar positivo ou negativo de hipertensão. Foram selecionados 127 sujeitos adultos do sexo masculino, que foram divididos em 4 grupos: FNS (n=28), FHS (n=28), FNA (n=35) e FHA (n=36). Os participantes foram classificados quanto ao nível de atividade física por meio do IPAQ. Foram realizadas a medida da PA pelo método auscultatório, o registro do intervalo RR (20 min) e coleta de sangue para análises de estresse oxidativo. A PAD foi menor nos grupos fisicamente ativos em relação aos grupos sedentários. O grupo FHS apresentou uma redução da Var RR (FNA:  $4912 \pm 538$  vs. FHS:  $2232 \pm 242 \text{ ms}^2$ ) associado com um aumento do BF/AF (FNS:  $1,26 \pm 0,08$  vs. FHS:  $2,07 \pm 0,19$ ) em relação ao grupo FNS, o que não foi observado no grupo FHA, além de maiores níveis de peróxido de hidrogênio sistêmico (FHS:  $16,68 \pm 2,74 \mu\text{M}$ ) quando comparado aos demais grupos (FNS:  $9,14 \pm 0,9$ , FNA:  $8,95 \pm 0,9$  e FHA:  $9,60 \pm$

Comentado [KdALDA1]: Estruturado!

1,8  $\mu\text{M}$ ). Foram obtidas correlações positivas entre o balanço simpato-vagal cardíaco e a PAD ( $r= 0,30$ ), os níveis de peróxido de hidrogênio ( $r= 0,41$ ) e a lipoperoxidação sistêmica ( $r= 0,35$ ). Nossos resultados evidenciam que indivíduos sedentários filhos de pais hipertensos apresentaram um prejuízo precoce na modulação autonômica cardíaca que pode estar associado ao aumento de PA e de marcadores de estresse oxidativo. No entanto, estas disfunções foram atenuados nos indivíduos que eram fisicamente ativos. Em conjunto, os resultados sugerem que o estilo de vida ativo tem um papel importante na prevenção de hipertensão arterial em população geneticamente predisposta.

**Palavras-chave:** Hipertensão arterial sistêmica; Atividade física; Variabilidade da frequência cardíaca; estresse oxidativo; Estilo de vida.



## ABSTRACT

The systemic arterial hypertension is a multifactorial syndrome with high prevalence, which is caused by congenital or acquired factors. Data in the literature has been showed that young offspring of hypertensive parents present increased arterial pressure (AP), serum catecholamine levels and reduced heart rate variability (HRV) when compared to offspring of normotensive parents. It is well known the importance of the active lifestyle in the prevention of a number of diseases; however, there are still few reports in this population. Therefore, the aim of the Study 1 was to evaluate hemodynamic and autonomic parameters in individuals with negative or positive familial history of hypertension sedentary or strength trained. Forty four adult male subjects were included in this study. They were divided into four groups: sedentary offspring of hypertensive parents (SOH); sedentary offspring of normotensive parents (SON); physically active offspring of normotensive parents (AON); and physically active offspring of hypertensive parents (AOH). Casual AP was measured by auscultatory method. The RR interval was recorded to HRV analysis. The physically active subjects were only those that had at least 6 months of practice of strength training. At rest, AP were similar between groups. However, total RR interval variance (Var RR) was reduced in SOH group ( $2998 \pm 395 \text{ ms}^2$ ) in relation to SON and AON groups ( $6089 \pm 705$  and  $6133 \pm 316 \text{ ms}^2$ ). Additionally, the SOH group showed an increased sympathetic modulation and sympathovagal balance (SOH:  $4.2 \pm 0.7$  vs. SON:  $2.8 \pm 0.4$  and AON:  $2.4 \pm 0.1$ ). On the other hand, AOH group presented a normalization of these parameters ( $6373 \pm 226 \text{ ms}^2$  and  $2.9 \pm 0.2$ ; Var RR and LF/HF, respectively). Based on these results it was designed the Study 2, which aimed to evaluate the impact of physically active life on hemodynamic, autonomic and oxidative stress parameters in individuals with positive or negative family history of hypertension. The study included 127 adult male subjects that were divided into four groups: SOH (n=28), SON (n=28), AON (n=35) and AOH (n=36). The level of physical activity was classified through the IPAQ. Casual AP was measured by auscultatory method, the RR interval was recorded and blood samples were collected for oxidative stress analysis. The DAP was reduced in physically active groups when compared to sedentary groups. The SOH group showed an increase in Var RR (AON:  $4912 \pm 538$  vs. SOH:  $2232 \pm 242 \text{ ms}^2$ ) associated with a decrease in LF/HF (SON:  $1.26 \pm 0.08$  vs. SOH:  $2.07 \pm 0.19$ ) in relation to SON group. These changes were not observed in AOH group. Additionally, the SHO group showed higher systemic levels of hydrogen peroxide (SOH:  $16.68 \pm 2.74 \text{ } \mu\text{M}$ ) when compared to the other

Comentado [KdALDA2]: Estruturado!

groups (SON:  $9.14 \pm 0.9$ , AON:  $8.95 \pm 0.9$  e AOH:  $9.60 \pm 1.8$   $\mu\text{M}$ ). Positive correlations were obtained between cardiac sympathovagal balance and DAP ( $r = 0.30$ ), hydrogen peroxide levels ( $r = 0.41$ ) and lipoperoxidation ( $r = 0.35$ ). Our data showed that sedentary offspring of hypertensive parents showed impairment in the cardiac autonomic modulation, which could be associated with AP increase and higher levels of oxidative stress markers. However, these dysfunctions were attenuated in physically active subjects. Therefore, the results suggest that the life style plays an important role in hypertension prevention in genetically predisposed population.

**Keywords:** Hypertension; Physical activity; Heart rate variability; Oxidative stress; Lifestyle.

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1.</b> Dados Normativos de Estresse Percebido.	Pg.33
<b>Tabela 2.</b> Dados Demográficos e Composição Corporal dos grupos estudados.	Pg.38
<b>Tabela 3.</b> Parâmetros Hemodinâmicos dos grupos estudados.	Pg.39
<b>Tabela 4.</b> Dados Demográficos e Composição Corporal dos grupos estudados.	Pg.45
<b>Tabela 5.</b> Níveis de estresse psicossocial e frequência relativa ao hábito de fumar e ingerir álcool dos grupos estudados.	Pg.45
<b>Tabela 6.</b> Pressão arterial sistólica, diastólica e frequência cardíaca nos grupos estudados.	Pg.46
<b>Tabela 7.</b> Variabilidade da Frequência Cardíaca dos grupos estudados.	Pg.47
<b>Tabela 8.</b> Avaliação de estresse oxidativo dos grupos estudados.	Pg.50

## LISTA DE FIGURAS

- Figura 1.** Fluxograma das etapas de coleta do estudo 1. Pg.28
- Figure 2.** Classificação dos níveis de atividade física do IPAQ-versão 6. Fonte: Pg.29  
Adaptado de Pardini et al. (2001) Revista Brasileira de Ciência e Movimento.
- Figure 3. A);** Variância Total dos intervalos RR (Var RR) em repouso; e, **B)** Pg.40  
Razão BF/AF dos intervalos RR em repouso nos grupos FNS - Filhos de Normotensos Sedentários, FHS - Filhos de Hipertensos Sedentários, FNA - Filhos de Normotensos Ativos, FHA - Filhos de Hipertensos Ativos. Os valores estão expressos como média  $\pm$  EPM. \* $p < 0.05$  vs. FNS; ¥  $p < 0.05$  vs. FNA; # $p < 0.05$  vs. FHS.
- Figure 4. A)** Quantidade de sessões de atividade física semanal; e, **B)** Tempo Pg.44  
despendido em atividades físicas, sendo consideradas somente aquelas com tempo superior a 10 minutos, nos grupos FNS - Filhos de Normotensos Sedentários, FHS - Filhos de Hipertensos Sedentários, FNA - Filhos de Normotensos Ativos, FHA - Filhos de Hipertensos Ativos. Os valores estão expressos como média  $\pm$  EPM. & $P < 0,05$  vs. FNS. § $P < 0,05$  vs. FHS.
- Figura 5. A)** Variância total entre os intervalos R-R em repouso; e, **B)** Relação Pg.49  
BF/AF do intervalo R-R em repouso nos grupos FNS - Filhos de Normotensos Sedentários, FHS - Filhos de Hipertensos Sedentários, FNA - Filhos de Normotensos Ativos e FHA - Filhos de Hipertensos Ativos. Os valores estão expressos como média  $\pm$  EPM. & $P < 0,05$  vs. FNS, § $P < 0,05$  vs FHS. £ $P < 0,05$  vs. FNA.
- Figura 6. A)** Ânion Superóxido sistêmico; e, **B)** Peróxido de Hidrogênio sistêmico Pg.51  
nos grupos FNS - Filhos de Normotensos Sedentários, FHS - Filhos de Hipertensos Sedentários, FNA - Filhos de Normotensos Ativos e FHA - Filhos de Hipertensos Ativos. Os valores estão expressos como média  $\pm$  EPM. & $P < 0,05$  vs. FNS, § $P < 0,05$  vs. FHS.
- Figura 7. A)** Correlação entre percentual de Massa Gorda e Pressão Arterial Pg.52  
Diastólica; e, **B)** Correlação entre percentual de Massa Gorda e Pressão Arterial Sistólica nos grupos estudados.

**Figura 8.** **A)** Correlação entre a Pressão Arterial Diastólica e a razão BF/AF; **B)** Pg.53  
Correlação entre o peróxido de hidrogênio e a razão BF/AF; e, **C)** Correlação entre  
Liperoxidação sistêmica e a razão BF/AF nos grupos estudados.

## LISTA DE ABREVIATURAS

**AF:** Banda de alta frequência

**AGT:** Angiotensinogênio

**BF:** Banda de baixa frequência

**DASH:** Abordagem dietética para parar a hipertensão

**DCV:** Doença Cardiovascular

**DNA:** Ácido desoxirribonucleico

**DNPH:** Dinitro fenil hidrazina

**ECA:** Enzima conversora de angiotensina

**eNOS:** Óxido nítrico sintase endotelial

**EO:** Estresse oxidativo

**EP:** Estresse percebido

**EROS:** Espécies reativas de oxigênio

**FC:** Frequência cardíaca

**FHA:** Filhos de hipertensos fisicamente ativos

**FHS:** Filhos de hipertensos sedentários

**FNA:** Filhos de normotensos fisicamente ativos

**FNS:** Filhos de normotensos sedentários

**H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>:** Peróxido de hidrogênio

**HAS:** Hipertensão arterial sistêmica

**HCl:** Ácido clorídrico

**HRP:** Peroxidase de rabanete

**IB:** Impedância bioelétrica

**IMC:** Índice de massa corporal

**INMETRO:** Instituto nacional de metrologia, qualidade e tecnologia

**IP:** Intervalo de pulso

**IPAQ:** Questionário internacional de atividade física

**LPO:** Lipoperoxidação

**MBF:** Banda de muito baixa frequência

**MC:** Massa corporal

**MG SubCut:** Massa gorda subcutânea

**MG:** Massa gorda

**MM:** Massa magra

**NAD(P)H:** Fosfato de dinucleótido de nicotinamida e adenina

**NaOH:** Hidróxido de sódio

**NOS:** Óxido nítrico sintase

**ON:** Óxido nítrico

**PA:** Pressão arterial

**PAD:** Pressão arterial diastólica

**PAM:** Pressão arterial média

**PAS:** Pressão arterial sistólica

**PRS:** Solução de peroxidase de rabanete

**RMSSD:** Raiz quadrada da média da soma dos quadrados das diferenças entre intervalos adjacentes (atividade parassimpática)

**SDNN:** Desvio-padrão de todos os intervalos de pulso normais

**SNA:** Sistema nervoso autônomo

**SOD:** Superóxido dismutase

**TBARS:** Substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico

**TCA:** Ácido tricloroacético

**TF:** Treinamento físico

**VAR-RR:** Variabilidade do intervalo de pulso

**VFC:** Variabilidade da frequência cardíaca.



## 1 – CONTEXTUALIZAÇÃO

### 1.2 – Hipertensão arterial

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é uma síndrome<sup>1</sup> crônica multifatorial, caracterizada por níveis elevados e sustentados de pressão arterial (PA)<sup>2</sup>. Possui uma progressão complexa e ainda não totalmente compreendida, causada por fatores congênitos ou adquiridos<sup>3</sup>, sendo que noventa e cinco por cento dos pacientes não têm a causa da doença conhecida<sup>4</sup>. Os mecanismos patofisiológicos que contribuem para manutenção dos elevados níveis de PA são complexos e envolvem vários sistemas biológicos<sup>4</sup>.

A HAS atinge parte significativa da população mundial adulta<sup>5</sup> e é fator de risco para doenças cardíacas e disfunção renal<sup>6</sup>, tem alta prevalência e baixas taxas de controle, é considerada um dos principais fatores de risco modificáveis para doenças cardiovasculares (DCV) e um dos mais importantes problemas de saúde pública<sup>1</sup>. Em estudo em que foi estimado mortes e anos de vida perdidos (soma de anos vividos com incapacidade) atribuíveis aos efeitos independentes de 67 fatores de risco entre 1990 e 2010, em 1990 os principais fatores de risco eram sobrepeso na infância, poluição do ar doméstico por combustíveis sólidos e fumo de tabaco (incluindo o fumo passivo). Já em 2010, os três principais fatores de risco para doenças no mundo foram pressão arterial elevada (7%), fumo de tabaco (6,3%) e a poluição do ar doméstico com combustíveis sólidos (4,3%). Além disto, fatores de risco alimentares e inatividade física em conjunto, representaram 10% do risco global em 2010<sup>7</sup>.

A mortalidade por DCV aumenta progressivamente com a elevação da PA a partir de 115/75 mmHg de forma linear, contínua e independente<sup>8</sup>. Em nosso país, as DCV e suas diferentes causas têm sido o principal causador de mortes, representando 70,6% do total, sendo que as mortes decorrentes de HAS foram de 12,8% (2007)<sup>9</sup>.

Inquéritos populacionais em cidades brasileiras nos últimos 20 anos apontaram uma prevalência de HAS acima de 30%<sup>10,11</sup>. Considerando-se valores de PA  $\geq$  140/90 mmHg, 22 estudos encontraram prevalências entre 22,3% e 43,9%, (média de 32,5%), e mais

de 50% entre a população com faixa etária entre 60 e 69 anos e prevalência de 75% naqueles acima de 70 anos <sup>10,11</sup>. As evidências demonstram ainda existir uma relação direta e linear entre PA e idade <sup>8</sup>. Estima-se que a prevalência aumentará em cerca de 60% nos próximos 30 anos, gerando grande impacto à economia, à sociedade e encargos de saúde <sup>12,13</sup>.

A HAS parece ser igualmente prevalente em homens e mulheres, sendo que esta prevalência aumenta com a idade, embora seja mais elevada nos homens até os 50 anos, invertendo-se a partir da 5ª década de vida <sup>6</sup>. Uma revisão sistemática quantitativa de 2003 a 2008, de 44 estudos em 35 países, revelou uma prevalência global de 37,8% em homens e 32,1% em mulheres <sup>14</sup>. Fazendo um comparativo entre os sexos no Brasil, a prevalência foi de 35,8% nos homens e de 30% em mulheres, semelhante à de outros países <sup>14</sup>.

Em relação à raça, a HAS é duas vezes mais prevalente em indivíduos de cor não-branca. Estudos brasileiros com abordagem simultânea de sexo e cor demonstraram predomínio de mulheres negras com HAS de até 130% em relação às brancas <sup>15</sup>.

Estudos clínicos demonstraram que a detecção, o tratamento e o controle da HAS são fundamentais para a redução dos eventos cardiovasculares <sup>8</sup>. Neste aspecto, mudanças no estilo de vida, como redução no consumo de álcool e tabaco, hábitos alimentares adequados e manutenção do peso corporal ideal, são sugeridas como prevenção e tratamento não medicamentoso da HAS <sup>6</sup>. A prática regular de exercícios físicos também é recomendada como meio de reduzir os valores de PA de repouso <sup>1</sup>. Está bem estabelecido que o excesso de peso desde idades jovens <sup>16</sup>, a ingestão excessiva de sódio e a ingestão de álcool por períodos prolongados de tempo podem aumentar a PA e a mortalidade cardiovascular em geral <sup>8</sup>.

Existem evidências na literatura científica, tanto em seres humanos como em modelos animais de HAS, indicando um aumento da atividade simpática, a qual desempenha um papel patogênico no desencadeamento e manutenção do estado hipertensivo (hipótese neuroadrenérgica) <sup>17</sup>.

Em indivíduos hipertensos, os elevados níveis pressóricos normalmente estão acompanhados de redução da sensibilidade barorreflexa, aumento da reatividade vascular, aumento da atividade do sistema renina-angiotensina-aldosterona, redução da atividade do sistema cinina-caliceína, presença de resistência à insulina ou hiperinsulinemia e disfunção

endotelial dentre outras <sup>2</sup>, porém, ainda não se sabe exatamente se estas alterações são causas ou consequências desta patologia.

Usando diferentes métodos de avaliação da atividade simpática, pode-se detectar, nas fases iniciais da hipertensão arterial primária, aumento do tônus simpático, níveis elevados de noradrenalina plasmática e da sua liberação regional (spillover); aumento da atividade simpática com registro direto (microneuronografia) e maior sensibilidade à noradrenalina (aumentos maiores de PA durante infusão) <sup>18</sup>.

A disfunção barorreflexa tem sido demonstrada tanto na HAS clínica quanto na experimental. A menor sensibilidade dos barorreceptores é provavelmente o maior determinante do aumento da variabilidade da PA em indivíduos hipertensos <sup>19,20</sup>, e de forma indireta associada às consequentes lesões dos órgãos-alvo <sup>20</sup>.

A disfunção endotelial é uma das causas primárias da HAS <sup>2</sup> e é caracterizada por um estado de vasodilatação reduzida, aumento da vasoconstrição, elevada aderência de monócitos e perda da integridade da monocamada endotelial <sup>21</sup>. Desta forma, há um aumento da resistência vascular periférica que esta associada à redução da síntese de óxido nítrico (ON) e aumento da sua inativação provocada por espécies reativas de oxigênio (ERO) decorrentes do estresse oxidativo <sup>22</sup>. A noção de "estresse oxidativo" foi originalmente definida por Sies em 1985, como um desequilíbrio entre pró-oxidantes e antioxidantes, com consequente aumento da biodisponibilidade de ERO, o que conduz a danos nos tecidos <sup>23</sup>. O estresse oxidativo pode promover a oxidação excessiva de carboidratos, proteínas, DNA e lipídeos <sup>24</sup>, sendo os produtos destas reações utilizados atualmente como biomarcadores para avaliar o estado redox em amostras de humanos <sup>25,26</sup>. Além disto, existe uma relação entre a disfunção endotelial e o aumento dos níveis vasculares de ânion superóxido, que pode estar relacionado à maior atividade da enzima pró-oxidante NAD(P)H oxidase e a redução da atividade da enzima antioxidante superóxido dismutase (SOD) <sup>27</sup>. As enzimas antioxidantes, que incluem SOD, catalase, peroxidase, glutadiona e tioredoxina são responsáveis por reduzir a biodisponibilidade de ERO <sup>4</sup>. Parece estar claro que as ERO, quando em concentrações apropriadas em locais subcelulares específicos, desempenham um importante papel fisiológico na sinalização, regulação do crescimento e diferenciação celular, tônus vascular, inflamação e respostas imunes <sup>28</sup>. O estresse oxidativo desempenha um papel importante no

desenvolvimento da HAS em modelos experimentais <sup>29-31</sup>. Contudo, as evidências desta relação no desenvolvimento da doença em humanos ainda são esparsas <sup>32</sup>.

O estresse psicossocial parece ter papel importante na gênese da HAS, isto é evidenciado pela constatação de que indivíduos que vivem ou trabalham em situações estressantes, a prevalência de HAS pode ser até cinco vezes maior do que nos outros que não vivem sob tal condição <sup>33</sup>. Em modelos experimentais que sofreram estimulações sensoriais estressantes, animais normotensos apresentaram aumento da PA após 12 semanas de exposição <sup>34</sup>.

## **1.2 - Hipertensão e genética**

A contribuição de fatores genéticos para a gênese da HAS está bem estabelecida na população <sup>35,36</sup>. Porém, não existem, até o momento, variantes genéticas que possam ser utilizadas para prever o risco individual de se desenvolver a HAS <sup>35</sup>, pois seu desenvolvimento depende da interação entre predisposição genética e fatores ambientais <sup>2</sup>.

A literatura tem demonstrado haver uma correlação entre o polimorfismo de alguns genes e o risco de desenvolver HAS, dentre eles podemos citar o angiotensinogênio (AGT), enzima conversora de angiotensina (ECA), receptor  $\beta_2$ -adrenérgico e enzima óxido nítrico sintase 3 (NOS3) <sup>37-40</sup>. Contudo, esses estudos ainda não conseguiram demonstrar como a variação genética destas vias contribui para as diferenças interindividuais na PA <sup>41</sup>.

O histórico familiar positivo é um significante preditor de HAS em membros da família ainda não afetados, indicando que estes indivíduos possuem um maior risco de acometimento desta doença em idades mais jovens que a população em geral. A literatura tem demonstrado que o risco é ainda maior quando dois ou mais parentes de 1º grau são afetados se comparado a quando somente um parente é afetado <sup>42</sup>.

Indivíduos hipertensos comumente possuem resistência à insulina, mesmo na ausência de diabetes mellitus ou obesidade. Neste sentido, filhos saudáveis de pais com HAS têm menor sensibilidade à insulina do que os filhos de pais normotensos <sup>43</sup>. Além disto, os níveis plasmáticos de insulina, colesterol e triglicérides também estão aumentados nos indivíduos com histórico familiar positivo <sup>44</sup>.

Dados da literatura têm demonstrado que jovens normotensos, filhos de hipertensos, apresentam aumento da PA, dos níveis séricos de catecolaminas e redução da resposta barorreflexa da frequência cardíaca, quando comparados a jovens filhos de normotensos <sup>20</sup>.

Após análise espectral da variabilidade do intervalo RR cardíaco, verificou-se que filhos de hipertensos possuem, em repouso, níveis maiores do componente de baixa frequência (BF) e menores níveis do componente de alta frequência (AF) quando comparado aos filhos de pais normotensos, o que indica uma maior modulação simpática e redução do parassimpático cardíaco nos indivíduos com histórico positivo de HAS <sup>45</sup>. Em outro estudo que avaliou a atividade autonômica em normotensos com histórico positivo ou negativo para HAS, em pré-hipertensos e hipertensos, houve prejuízo parassimpático em indivíduos normotensos com histórico positivo, mas só houve aumento da modulação simpática nos sujeitos pré-hipertensos <sup>46</sup>.

Adicionalmente, após 5 anos de acompanhamento de adultos jovens, verificou-se que filhos de hipertensos apresentaram um aumento significativo na relação cintura-quadril, o que não foi verificado nos filhos de normotensos, sendo que ambos os grupos possuíam o mesmo nível de atividade física. Portanto, a predisposição genética para HAS parece estar associada com uma maior deposição central de gordura <sup>47</sup>.

Dessa forma, parece existir um envolvimento precoce do sistema nervoso autônomo na etiologia da HAS, bem como que a predisposição genética para a HAS pode acarretar redução da sensibilidade barorreflexa, sendo este um importante mecanismo de controle reflexo da PA, momento a momento.

Estes estudos oferecem uma visão inicial sobre a base genética de um problema de proporções globais. Porém, ainda se faz necessário um mapeamento mais detalhado para definir de modo preciso as variantes alélicas em cada *locus* associadas às diferenças

interindividuais de PA. Estes *loci* podem direcionar para novas metas para redução da PA e, em última análise, apontar novas oportunidades para prevenir o crescente problema de DCV na saúde pública.

### 1.3 – Hipertensão e exercício

A prática regular da atividade física exerce diversos efeitos benéficos sobre fatores de risco para doenças cardiovasculares, incluindo a HAS <sup>48</sup>. Por outro lado, a inatividade física está associada com o maior risco de desenvolvimento desta doença <sup>49</sup>.

Beunza et al. <sup>50</sup> demonstraram que o subtipo interativo dos comportamentos sedentários, tais como dirigir ou usar computador estava associado com um maior risco de HAS. Estes dados mostram a grande importância do exercício físico crônico para a prevenção primária e tratamento de níveis elevados de pressão sanguínea <sup>51</sup>.

Estudos têm demonstrado que o exercício aeróbio reduz a PA em pessoas tanto hipertensas quanto normotensas. Um aumento na atividade física aeróbia deve ser considerado como um componente importante da modificação do estilo de vida para a prevenção e tratamento da PA elevada <sup>52</sup>, tanto em indivíduos normotensos com histórico familiar negativo, como para aqueles com histórico familiar positivo e, portanto, mais suscetíveis ao desenvolvimento da doença. Esta mudança no estilo de vida provocada pela prática regular de exercícios tem se mostrado efetiva na redução do risco nesta população <sup>53</sup>.

Em estudo realizado em pacientes hipertensos, verificou-se que o treinamento aeróbio aplicado por 4 meses, normalizou os níveis da atividade nervosa simpática, que estava diretamente associado à redução da PA após o treinamento <sup>54</sup>. Em estudo que foi utilizado medidas de variabilidade da frequência cardíaca para avaliar o tônus autonômico, homens saudáveis treinados apresentaram menor atividade simpática quando comparado àqueles sedentários <sup>55</sup>.

Outro trabalho que examinou os efeitos do treinamento resistido em atletas universitários demonstrou que o exercício induziu adaptações cardíacas diferentes nos atletas com histórico familiar positivo de HAS quando comparadas àquelas verificadas nos atletas com histórico negativo. Ambos os grupos experimentaram aumento na massa ventricular esquerda, porém, o padrão hipertrófico foi diferente entre os grupos, com os atletas filhos de hipertensos tendo hipertrofia concêntrica e os filhos de pais normotensos tendo hipertrofia excêntrica <sup>56</sup>. Outro estudo também obteve resultados semelhantes ao demonstrar que filhos normotensos de pais hipertensos tinham índice de massa ventricular esquerda superior aos encontrados em filhos de pais normotensos <sup>45</sup>.

As evidências sugerem que a prática regular de exercícios aeróbios pode levar a melhora da função hemodinâmica e, desta forma, influenciar positivamente os mecanismos associados ao risco de HAS <sup>53</sup>.

Até mesmo uma única sessão de exercício físico aeróbio foi capaz de reduzir a PA de repouso nas 24 horas após a atividade <sup>57</sup>. Aliado a isto, outro estudo demonstrou que dois meses de treinamento físico promoveram significativa redução da PA de repouso em indivíduos idosos hipertensos <sup>58</sup>.

A diminuição da PA após um período de treinamento tem sido atribuída a uma redução do débito cardíaco, do tônus simpático sobre o coração <sup>59</sup>, dos níveis circulantes de noradrenalina <sup>60</sup> e aumento da produção e/ou biodisponibilidade do óxido nítrico <sup>61</sup>.

O exercício físico regular também foi capaz de promover adaptações hemodinâmicas que promoveram a redução da PA através do aumento da densidade venular <sup>62</sup> e normalização da relação parede/luz de arteríolas em modelos animais <sup>63</sup>; e aumento do diâmetro arterial <sup>64</sup>, do fluxo sanguíneo para a musculatura esquelética e da biodisponibilidade de óxido nítrico em humanos <sup>65</sup>. O treinamento físico promove o aumento da vasodilatação dependente do endotélio <sup>65</sup>, que ocorre em virtude de uma maior síntese e atividade da enzima óxido nítrico sintase (eNOS) <sup>66</sup> e das diferentes isoformas da enzima antioxidante superóxido dismutase, garantindo o aumento da síntese de óxido nítrico e a redução da sua inativação por EROs <sup>67</sup>. Contudo, ainda não estão claros os mecanismos pelos quais o exercício pode melhorar a saúde vascular e controle da PA incluindo o reduzido estresse oxidativo <sup>68</sup>.

A literatura demonstra que crianças hipertensas têm maior probabilidade de tornarem-se adultos hipertensos. Corroborando com este achado, estudo realizado em crianças, demonstrou que o treinamento físico realizado em idade precoce reduziu tanto a PA sistólica quanto a diastólica <sup>69</sup>, tornando evidente a importância de um estilo de vida ativo desde a infância.

Ensaio clínico controlado demonstraram que os exercícios aeróbios, que devem ser complementados pelos resistidos, promovem reduções de PA, sendo indicados para a prevenção e o tratamento da HAS <sup>52,70</sup>. Vale lembrar que muitos dos benefícios conseguidos pelo treinamento físico, como a redução da PA, são mediados principalmente por adaptações vasculares e hemodinâmicas, as quais são em grande parte controladas pelo sistema nervoso autônomo, estresse oxidativo e inflamação. No entanto, muito pouco se sabe sobre a influência do nível de atividade física, principalmente do exercício resistido, nas alterações precoces observadas em filhos de hipertensos.

Diante da grande prevalência e incidência da HAS, seja na população mundial <sup>5</sup> ou na população brasileira <sup>10,11</sup>, aliado ao grande número de mortes em decorrência das DCV <sup>9</sup>, se fazem necessários estudos que possam esclarecer a etiologia e o desenvolvimento da HAS, bem como entender o papel desempenhado por uma vida fisicamente ativa, a fim de se estabelecer alternativas adequadas para que os profissionais de saúde possam intervir de modo a prevenir ou tratar populações geneticamente predispostas ou mesmo hipertensos de modo eficiente. Neste sentido, esta dissertação foi dividida em dois estudos, sendo que no Estudo 1 avaliamos o efeito do treinamento físico resistido sobre a modulação autonômica cardíaca por meio da variabilidade da frequência cardíaca avaliada em indivíduos com histórico positivo ou negativo de hipertensão; e no Estudo 2 ampliamos nossas avaliações incluindo além da modulação autonômica cardíaca, um maior detalhamento da avaliação de composição corporal e a avaliação de ERO, bem como ampliamos a população estudada, avaliando não mais uma única modalidade de treinamento físico, mais sim os efeitos de um estilo de vida fisicamente ativo.



## **2 – OBJETIVO**

### **2.1- Objetivo Geral**

O objetivo do presente trabalho foi avaliar parâmetros cardiovasculares, hemodinâmicos, autonômicos e de estresse oxidativo em indivíduos sedentários ou fisicamente ativos com histórico familiar positivo de hipertensão.

### **2.1- Objetivos Específicos**

#### **Estudo 1**

Avaliar em filhos de pais normotensos ou hipertensos sedentários ou praticantes de treinamento de força:

- parâmetros hemodinâmicos como pressão arterial sistólica e diastólica e frequência cardíaca; e,
- a modulação autonômica cardíaca por meio da variabilidade da frequência cardíaca.

#### **Estudo 2**

Avaliar em filhos de pais normotensos ou hipertensos insuficientemente ativos ou fisicamente ativos:

- a frequência e tempo dispendido em atividade física diária;
- o nível de estresse psicossocial;
- a composição corporal;

- parâmetros hemodinâmicos, como pressão arterial sistólica e diastólica e frequência cardíaca;
- a modulação autonômica cardíaca por meio da variabilidade da frequência cardíaca;
- parâmetros de estresse oxidativo sistemicamente por meio de medidas de oxidação de proteínas e lipídios, além de quantificação de espécies reativas de oxigênio.

### 3 – MATERIAIS E MÉTODO

#### 3.1 - Sujeitos e grupos experimentais

O Estudo 1 foi um estudo transversal realizado com alunos universitários saudáveis, do sexo masculino, filhos de pais normotensos ou hipertensos. Quarenta e quatro filhos de pais normotensos ou hipertensos foram incluídos neste estudo, divididos em quatro grupos de 11 participantes: sedentários filhos de pais hipertensos (FHS); filhos sedentários de pais normotensos (FNS); filhos fisicamente ativos de pais normotensos (FNA); e filhos fisicamente ativos de pais hipertensos (FHA). Todos os indivíduos assinaram o Termo de Consentimento Livre Esclarecido antes de iniciarem qualquer parte da pesquisa.

Comentado [KdALDA3]: Fluxograma do estudo 1

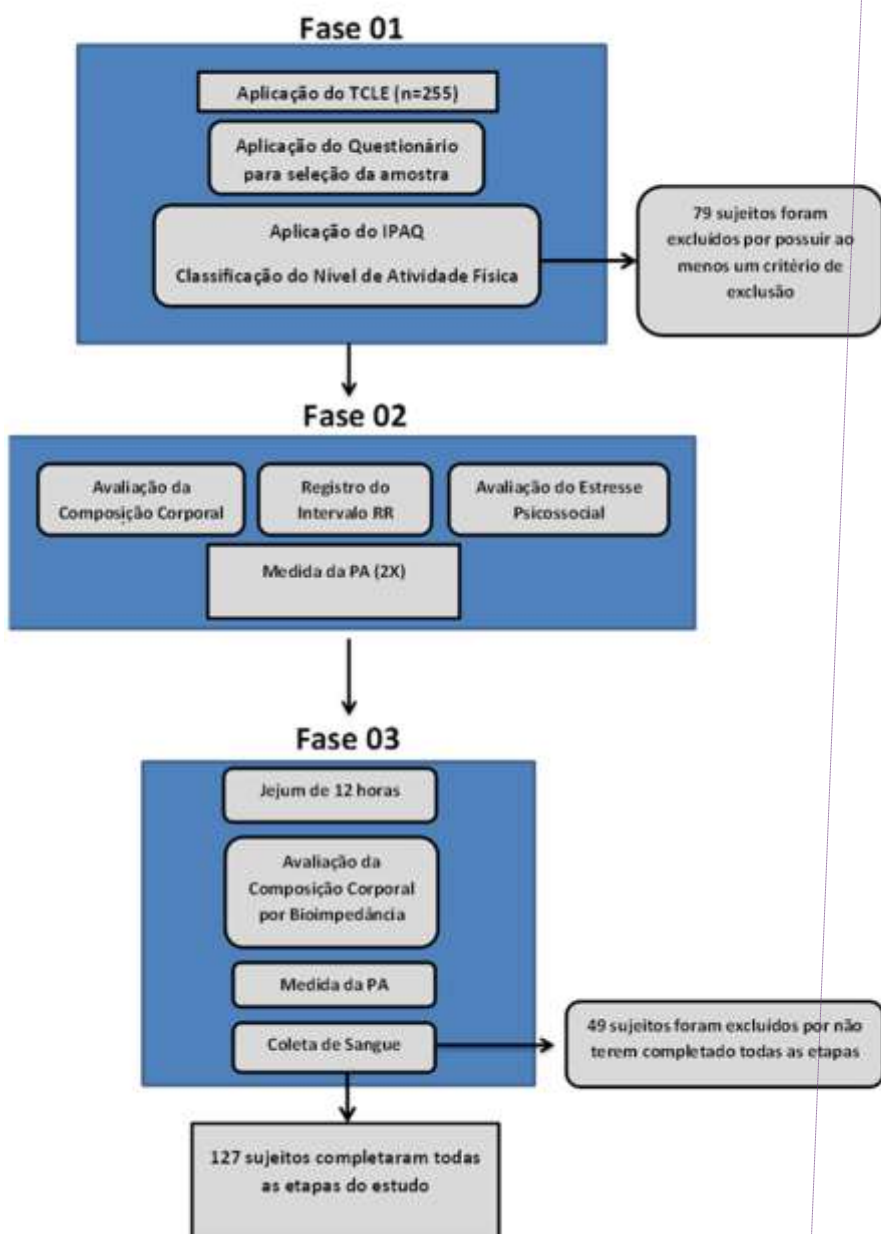
O Estudo 2 foi um estudo transversal realizado com policiais militares do Estado de São Paulo, sendo que participaram do estudo 255 indivíduos. Destes, 127 participantes do sexo masculino completaram todas as etapas do estudo e foram divididos em 4 grupos, sendo: indivíduos sedentários filhos de pais normotensos (FNS n=28) e sedentários filhos de hipertensos (FHS n=28), indivíduos fisicamente ativos filhos de pais normotensos (FNA n=35) e fisicamente ativos filhos de pais hipertensos (FHA n=36). Todos os indivíduos assinaram o Termo de Consentimento Livre Esclarecido antes de iniciarem qualquer parte da pesquisa.

Os participantes foram selecionados inicialmente por meio de questionário (anexo 2), no Estudo 1 foi aplicado no Campus da Universidade São Judas Tadeu e no Estudo 2 aplicado aos profissionais de 46 Unidades da Polícia Militar do Estado de São Paulo com o objetivo principal de detecção dos filhos biológicos de pais hipertensos, definido como aqueles que possuíam pelo menos um dos pais com  $PAD \geq 90$  mm Hg e/ou  $PAS \geq 140$  mm Hg, ou  $PAS < 140$  mm Hg e  $PAD < 90$  mm Hg, mas que estavam sob tratamento farmacológico anti-hipertensivo <sup>42</sup>; e, filhos biológicos de pais normotensos, definidos como sendo aqueles que possuíam ambos os genitores com  $PAS < 140$  mm Hg e  $PAD < 90$  mm Hg. Cada participante do estudo foi perguntado diretamente se possuía algum dos pais com HAS diagnosticada por um médico, sendo as respostas possíveis 'sim', 'não' ou 'não sabe', nos

casos da impossibilidade de sanar a dúvida, os que reportaram ‘não sabe’ foram excluídos. No estudo 1 os sujeitos incluídos nos grupos ativos deveriam ser praticantes regular de musculação treinando a mais de seis meses e com frequência mínima de três vezes por semana.

Os participantes foram questionados quanto ao hábito de fumar cigarros e a frequência de ingestão de bebidas alcoólicas, sendo considerados como consumidores de álcool aqueles que possuíam ingestão acima do considerado moderado, haja vista o consumo de baixo a moderado possuir efeitos cardioprotetores <sup>71-73</sup>. Este padrão de consumo é distinto para homens e mulheres, devido às diferenças biológicas em termos de metabolismo do álcool e quantidade de água no organismo. No presente estudo o consumo excessivo de álcool foi classificado da seguinte forma para homens: não mais que 4 doses\*\* em um único dia e não mais que 14 doses por semana. A dose padrão (\*\*) é 12 onças (355 mililitros) de cerveja, 5 onças (148 mililitros) de vinho ou 1,5 onças (44 mililitros) de bebidas alcoólicas destiladas <sup>74</sup>.

## FLUXOGRAMA Estudo 2



Comentado [KdALDA4]: Falat fechar os parênteses (estudo 2)

**Figura 1.** Fluxograma das etapas de coleta do estudo 2.

Para a classificação dos indivíduos como fisicamente ativos ou insuficientemente ativos foi aplicado o questionário internacional de atividade física (IPAQ - versão 6) (anexo 3). A classificação dos níveis de atividade física através do IPAQ foi realizada conforme Figura 2. Os quatro subgrupos apresentados na Figura 2 foram divididos em apenas dois grupos, sendo: os indivíduos que foram classificados como ativos e muito ativos, foram incluídos nos grupos Fisicamente Ativos (FNA e FHA) e nos grupos Sedentários (FNS e FHS) os indivíduos classificados como sedentários e irregularmente ativos.

<b>Muito Ativo</b>	Atividade VIGOROSA: $\geq 5$ dias na semana e $\geq 30$ minutos por sessão; ou  Atividade VIGOROSA: $\geq 3$ dias na semana e $\geq 20$ minutos por sessão + Atividade MODERADA e/ou CAMINHADA: $\geq 5$ dias na semana e $\geq 30$ minutos por sessão.
<b>Ativo</b>	Atividade VIGOROSA: $\geq 3$ dias na semana e $\geq 20$ minutos por sessão; ou  Atividade MODERADA ou CAMINHADA: $\geq 5$ dias na semana e $\geq 30$ minutos por sessão; ou  Qualquer atividade somada: $\geq 5$ dias na semana e $\geq 150$ minutos na semana (caminhada + atividade moderada + atividade vigorosa).
<b>Irregularmente Ativo</b>	aquele que realiza atividade física, porém insuficiente para ser classificado como ativo, pois não cumpre as recomendações quanto à frequência ou duração. Para realizar essa classificação soma-se a frequência e a duração dos diferentes tipos de atividades (caminhada + atividade moderada + atividade vigorosa).
<b>Sedentário</b>	aquele que não realizou nenhuma atividade física por pelo menos 10 minutos contínuos durante a semana.

**Figura 2** – Classificação dos níveis de atividade física do IPAQ-versão 6. **Fonte:** Adaptado de Pardini *et al.* (2001), Revista Brasileira de Ciência e Movimento.

Foram considerados fatores de exclusão da pesquisa: sujeitos que possuíam histórico familiar de hipertensão duvidoso. Indivíduos portadores de doenças que pudessem causar HAS secundária, como as doenças nos vasos sanguíneos, rins e glândulas endócrinas

(Hiperaldosteronismo primário, Síndrome de Cushing, Feocromocitomas, Hipertireoidismo, Hipotireoidismo, Hiperparatireoidismo, Acromegalia), bem como aqueles que estavam utilizando determinados medicamentos ou substâncias que pudessem causar elevação dos níveis pressóricos (inibidores da monoamina-oxidase, simpatomiméticos - gotas nasais (fenilefrina), antidepressivos tricíclicos (imipramina e outros), hormônios tiroidianos, agentes anti-inflamatórios não-esteroides, carbenoxolona, licor, glicocorticoides, ciclosporina, eritropoetina, agentes anestésicos e as drogas ilícitas como a cocaína, as anfetaminas e seus derivados também foram excluídos. Outro fator de exclusão foi o sujeito possuir 50 anos ou mais de idade, haja vista o impacto da idade nos parâmetros analisados, principalmente a partir da 5ª década de vida. A prevalência de HAS sistólica aumenta com a idade, e acima dos 50 anos a HAS sistólica representa a forma mais comum de hipertensão. A PA diastólica é um fator de risco cardiovascular mais potente que a sistólica até os 50 anos de idade; porém a PAS é mais importante após a 5ª década de vida <sup>6</sup>. Todos os indivíduos selecionados não possuíam histórico de patologias ou anomalias psiquiátricas e psicológicas, haja vista estes fatores interferirem na avaliação do nível de estresse psicossocial.

### **3.2 - Aspectos éticos**

Todos os participantes da pesquisa foram devidamente informados e orientados a respeito dos procedimentos desenvolvidos durante o estudo, inclusive dos riscos inerentes aos procedimentos realizados. Todos os participantes assinaram um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (anexo 1), sendo o mesmo aplicado conforme as normas estabelecidas pelo Conselho Nacional de Saúde. O estudo foi devidamente submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Universidade Nove de Julho (parecer nº 811.235/2014) e do Hospital da Polícia Militar do Estado de São Paulo (parecer nº 01/2015). Foi firmada uma apólice de seguro a fim de indenizar os participantes de eventuais danos que tenham como fato gerador ações desenvolvidas pela participação nesse estudo.

### **3.3 - Protocolo**

Após a seleção da amostra, os sujeitos da pesquisa passaram pela seguinte sequência experimental:

#### **Fase 1**

Todos os sujeitos foram avaliados no período matutino, considerando-se as influências do ciclo circadiano. Os experimentos foram realizados em sala com a temperatura adequada para que não houvesse interferência dessas condições nos resultados dos testes dos participantes. Os voluntários foram orientados para que na véspera e no dia do teste não fossem ingeridas bebidas alcoólicas e/ou estimulantes (chá, café e outros), para que fizessem uma refeição leve até duas horas antes da avaliação, evitassem exercícios extenuantes no dia anterior à avaliação e dormissem bem na noite anterior.

#### **Composição Corporal**

Foi mensurada a massa corporal total dos indivíduos por uma balança eletrônica portátil devidamente calibrada, com precisão de 0,1 kg, sendo que o avaliado subiu na mesma, mantendo-se no centro da plataforma e imóvel com o olhar no plano horizontal. A estatura foi mensurada com um estadiômetro portátil, com precisão de 0,1 cm. Os avaliados ficaram descalços e com pouca roupa (somente uma camisa e uma bermuda), estas variáveis foram mensuradas uma única vez, para efeito de caracterização da amostra.

No Estudo 2 as medidas de espessura de dobras cutâneas foram realizadas com o uso de um adipômetro (pressão constante de 10 g/mm<sup>2</sup>) e foram sempre realizadas no hemicorpo direito do avaliado, utilizando o dedo indicador e o polegar da mão esquerda para pinçar o tecido adiposo subcutâneo que foi mensurado. A medida foi tomada, aproximadamente, um centímetro abaixo do ponto de reparo, pinçado pelos dedos. As hastes



do compasso foram colocadas perpendiculares à superfície da pele no local da medida. Foram executadas três medidas não consecutivas das dobras estabelecidas no protocolo de Jackson e Pollock <sup>75</sup>, que apresenta pontos diferentes de coleta dependendo do sexo do avaliado. Foram medidas as dobras cutâneas do tríceps, do peitoral e da região escapular. Este protocolo foi validado para uma faixa etária bem abrangente <sup>75</sup>, além de diversas populações de atletas e não atletas <sup>76,77</sup>. Todas as medidas foram realizadas com o avaliado em posição ortostática e em repouso.

#### **Pressão Arterial (Estudos 1 e 2)**

A aferição da PA foi realizada com aparelhos previamente inspecionados pelo INMETRO e devidamente calibrados. A PA foi aferida pelo método auscultatório através do uso de esfigmomanômetro aneroide de manguito com os participantes sentados em repouso por pelo menos 5 minutos, conforme especificações da Sociedade Brasileira de Hipertensão <sup>2</sup> e estetoscópio em perfeita condição para aferição da PA, a qual foi realizada por três vezes não consecutivas, sendo uma antes do registro do intervalo RR cardíaco e outra após tal registro; por fim, a última aferição foi realizada no dia da coleta de sangue. O valor final da PAS e PAD foi definido pela média aritmética de todas as aferições.

#### **Variabilidade da Frequência Cardíaca (Estudos 1 e 2)**

Foi realizado registro do intervalo R-R (ms) cardíaco pelo período de 20 minutos com o indivíduo em repouso, utilizando-se um frequencímetro da marca Polar® modelo RS800CX. Neste monitor de frequência cardíaca, o cinto transmissor detecta o sinal eletrocardiográfico batimento-a-batimento e o transmite através de uma onda eletromagnética para o receptor de pulso, no qual essa informação é digitalizada, exibida e arquivada. Este sistema detecta a despolarização ventricular, correspondente a onda R do eletrocardiograma, com uma frequência de amostragem de 500 Hz e uma resolução temporal de 1 ms <sup>78</sup> e foi validado previamente contra eletrocardiografia padrão por Holter <sup>79</sup>. Os arquivos de registro foram transferidos para o Polar Pro-Trainer 5 Software através da Interface Infrared, ou IrDA, que permite a troca bidirecional de dados do receptor de pulso com um microcomputador para posterior análise da variabilidade do intervalo de pulso cardíaco nas diferentes situações registradas.

### **Escala de Estresse Percebido (Estudo 2)**

No Estudo 2 foi aplicada a versão brasileira da Escala de Estresse Percebido (anexo 4), a qual foi traduzida e validada por Luft e colaboradores<sup>80</sup>. Esta escala foi originalmente estudada por Cohen et al<sup>81</sup> e já foi aplicada e validada em populações de outros países<sup>82</sup>, possui 10 questões com opções de resposta que variam de zero a quatro (0=nunca; 1=quase nunca; 2=às vezes; 3=quase sempre 4=sempre). As questões com conotação positiva (4, 5, 7 e 8) têm sua pontuação somada invertida, da seguinte maneira, 0=4, 1=3, 2=2, 3=1 e 4=0. As demais questões são negativas e devem ser somadas diretamente. O total da escala é a soma das pontuações destas 10 questões e os escores podem variar de 0 a 40. O tempo médio para aplicação deste questionário foi de 5 minutos. As questões nesta escala perguntam a respeito dos sentimentos e pensamentos dos participantes durante os últimos 30 dias. O resultado final não é uma medida critério-concorrente. No entanto, os escores podem ser comparados com a tabela normativa da população americana<sup>81</sup> ou ainda com a população de professores do Sul do Brasil<sup>83</sup> (Tabela 1).

**Tabela 1.** Dados Normativos de Estresse Percebido.

	Cohen <i>et al.</i> <sup>81</sup>		Reis <i>et al.</i> <sup>83</sup>	
	n	Média (dp)	n	Média (dp)
<b>Sexo</b>				
<b>Masc.</b>	926	12,1 (5,9)	451	16,3 (0,6)
<b>Fem.</b>	1406	13,7 (6,6)	334	18,3 (0,3)
<b>Idade</b>				
<b>18-29</b>	645	14,2 (6,2)	11	21,3 (2,1)
<b>30-44</b>	750	13,0 (6,2)	356	17,8 (0,4)
<b>45-54</b>	285	12,6 (6,1)	311	17,2 (0,4)
<b>55-64</b>	282	11,9 (6,9)	88	14,5 (0,7)
<b>65 e acima</b>	296	12,0 (6,3)	16	15,7 (1,8)

## **Fase 2**

### **Bioimpedância (Estudo 2)**

Para avaliação da Impedância Bioelétrica (IB) foi utilizado o analisador de composição corporal tetrapolar Biodynamics Modelo 450, com o avaliado em jejum de 12 horas, sendo realizada somente nos participantes do Estudo 2. A técnica da IB requer a colocação precisa de quatro eletrodos em locais definidos, estando o avaliado deitado em decúbito dorsal. A colocação dos eletrodos foi próximo à articulação metacarpo-falangea e entre os processos estilóides do rádio e da ulna da superfície dorsal da mão direita, e próximo à articulação metatarso-falangea e entre os maléolos medial e lateral no dorso do pé direito. Após o comando emitido pelo equipamento, uma corrente de baixo estímulo, indolor e de intensidade de 800  $\mu$ A (Micro Ampères) a uma frequência fixa de 50 kHz foi introduzida passando do eletrodo fonte para o eletrodo de captação. A queda de voltagem percebida por este último eletrodo foi registrada em ohm.

### **Coleta de Sangue (Estudo 2)**

Posteriormente, foi realizada a coleta de sangue por profissional treinado e habilitado, sempre no período da manhã, após um período de jejum mínimo de 12 horas, para as análises laboratoriais de estresse oxidativo. As amostras dos voluntários foram transportadas e preservadas em recipiente isotérmico, higienizado, impermeável, garantindo a sua estabilidade desde a coleta até a realização dos exames, identificado com a simbologia de risco biológico. Antes do armazenamento para análise, o sangue foi centrifugado e retirado o plasma, sendo armazenado em freezer -80 °C. O descarte de resíduos e rejeitos foi realizado em lixo apropriado para materiais considerados de risco biológico e recolhido por empresa especializada <sup>84</sup>.

## **3.4 – Avaliação da Variabilidade da Frequência Cardíaca (Estudos 1 e 2)**

Os dados de registro dos intervalos R-R, intervalo de pulso (IP), provenientes do frequencímetro foram convertidos e armazenados em arquivos Excel, utilizados

posteriormente na análise espectral. Foi realizada uma verificação por inspeção visual, para identificar e/ou corrigir alguma marcação não correta. Em seguida foi gerada a série temporal de cada sinal a ser estudado, no caso, o intervalo de pulso cardíaco (tacograma). Quando necessário, utilizamos a interpolação linear para retirarmos os transientes indesejáveis que alteram a estacionariedade do sinal. Em outras palavras, embora as séries temporais do intervalo RR sejam sinais mostrados no tempo de forma irregular, isso não é um problema para análise no domínio do tempo, mas pode ser um problema para a análise no domínio da frequência, por criar componentes harmônicos adicionais, mas não reais. A interpolação é um procedimento que corrige essas distorções como já explicado anteriormente.

A variabilidade da frequência cardíaca foi avaliada no domínio do tempo e no domínio da frequência <sup>85</sup>. No domínio do tempo foi avaliado o SDNN (desvio-padrão de todos os intervalos RR normais gravados em um intervalo de tempo, expresso em ms), a variância dos IP e o RMSSD (raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos RR normais adjacentes, em um intervalo de tempo expresso em ms) <sup>85</sup>. Após remodelamento matemático, realizado através da Transformada Rápida de Fourier, utilizando-se o software CardioSeries®, foram obtidas as potências absolutas nas respectivas bandas de frequências pré-determinadas. A potência espectral foi integrada em três faixas de frequência de interesse: alta frequência (AF) entre 0,15 e 0,4 Hz; baixa frequência (BF) entre 0,04 e 0,15 Hz e muito baixa frequência (MBF) menores que 0,04 Hz. Os componentes espectrais foram expressos em unidades absolutas em  $ms^2$ , em unidades normalizadas (BFnu e AFnu) e na razão entre as bandas de baixa e alta frequência (BF/AF). A normalização das variáveis consistiu na divisão de um dado componente espectral em valores absolutos (BF ou AF) pela potência total menos a potência abaixo de 0,04 Hz, multiplicando-se a razão por 100 <sup>85,86</sup>. A detecção dos intervalos R-R obtida pelo frequencímetro seguiu os mesmos critérios descritos anteriormente para a montagem das séries temporais da variabilidade no domínio da frequência. Para esse estudo a variância foi utilizada como índice no domínio do tempo.

### 3.5 – Avaliação de Estresse Oxidativo (Estudo 2).

**Preparação do plasma-** O plasma foi centrifugado por 10 minutos a 3000rpm, em centrífuga refrigerada entre 0 e 4°C (*Eppendorf, 5804-R*), e o sobrenadante foi congelado em freezer a -80°C para as dosagens <sup>87</sup> de estresse oxidativo.

**Dosagem de proteínas-** As proteínas foram quantificadas pelo método descrito por Lowry e colaboradores, que utiliza como padrão uma solução de albumina bovina na concentração de 1mg/mL <sup>88</sup>.

**Medida de lipoperoxidação (LPO): Substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS)** - Para a reação, foi adicionado a 150µl de plasma, 150µl de Dodecil Sulfato de Sódio (SDS) a 8,1% (P/V), 300µl de Ácido Tricloroacético (TCA) (Vetec Quimica Fina Ltda.) a 20%(P/V) e 500µl de Ácido Tiobarbitúrico (TBA) (Sigma-Aldrich Corporation). Essa mistura foi incubada de 20-30 minutos a 95°C, formando um composto rosado e em seguida resfriado no gelo. Após este procedimento os tubos foram centrifugados a uma velocidade de 4000 rpm durante 5 minutos (Eppendorf AG, Alemanha). Retirou-se 200ul do sobrenadante e foi adicionado a um poço de placa de Elisa. A leitura foi feita a 535nm em um leitor de Placa de Elisa (Robonik, Índia). <sup>89</sup>.

**Dosagem de carbonilas (dano às proteínas)** - O ensaio para detecção das carbonilas é uma das técnicas utilizadas para a determinação de proteínas modificadas oxidativamente <sup>90</sup>.

A técnica se baseia na reação das proteínas oxidadas do plasma sanguíneo com 2,4 dinitro fenil hidrazina (DNPH) em meio ácido, seguido de sucessivas lavagens com ácidos e solventes orgânicos e incubação final com guanidina.

Desta forma, a absorvância das carbonilas foi medida em um espectrofotômetro a 360nm, num meio de reação contendo os seguintes reagentes: guanidina (6M) em ácido clorídrico (HCl) (2,5M) pH= 2,5; 2,4 DNPH em HCl (2,5M); ácido tricloroacético (TCA) 20%; TCA 10%; etanol - acetato de etila 1:1(V/V). Paralelamente foi realizada a curva padrão de proteína, com albumina, com a absorvância lida em 280nm no espectrofotômetro da marca Bioespectro.

**Dosagem de peróxido de hidrogênio** - O peróxido de hidrogênio foi mensurado através da oxidação de vermelho de fenol mediada pela peroxidase de rabanete (PRS), levando à formação de um composto mensurável a 630nm. Foi realizado uma curva com H<sub>2</sub>O destilada, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 250µM, Solução de PRS composto de Buffer Dextrose, Vermelho de Fenol (Sigma-Aldrich Corporation) e Peroxidase de Rabanete tipo II (Sigma-Aldrich Corporation), e Hidróxido de Sódio (NaOH) (FMaia Gold). Foi adicionado a Placa de Elisa 70µl de plasma juntamente com 180µl PRS e incubadas por 25 min. a temperatura ambiente. Após este período foi adicionado 5µl de NaOH e realizada leitura em equipamento leitor de placa de Elisa (Robonik, Índia) <sup>91</sup>.

**Dosagem do ânion superóxido** - O ânion superóxido foi determinado nos homogeneizados pela taxa de oxidação da adrenalina lido em espectrofotômetro a 480 nm, conforme descrito por McCord e Fridovich <sup>92</sup>.

### 3.6 – Análise estatística

Os dados no Estudo 1 são apresentados como médias ± erro padrão da média. Os testes estatísticos utilizados foram o teste t de Student (duração e frequência de treino) e o ANOVA de duas vias (demais variáveis), seguido pelo post hoc de teste de Student-Newmann-Keuls. Um valor de  $p < 0,05$  foi considerado significativo.

Os resultados apresentados no Estudo 2 foram testados quanto à normalidade e são apresentados como média ± erro padrão da média. O teste de análise de variância de uma via (ANOVA) foi devidamente aplicado para análise dos dados, seguido do *post hoc* de Bonferroni. A associação entre variáveis foi testada pela correlação de Pearson. O nível de significância adotado foi de  $p < 0,05$ . Para análise dos dados foi utilizado software GraphPad Prism 6.

#### 4 – ESTUDO 1 - TREINAMENTO DE FORÇA PREVINE PREJUÍZO PRECOCE NA VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA EM FILHOS DE HIPERTENSOS.

##### 4.1 - RESULTADOS

Não houve diferença na duração (FNA:  $38 \pm 11$  e FHA:  $41 \pm 12$  meses) ou na frequência (FNA:  $4,0 \pm 0,3$  e FHA:  $3,5 \pm 0,2$  vezes / semana) de treinamento de força entre os grupos ativos.

Na Tabela 2 são apresentados os dados demográficos e a composição corporal dos quatro grupos estudados.

Não houve diferenças na idade, índice de massa corporal, peso e altura entre os grupos estudados.

**Tabela 2.** Dados Demográficos e Composição Corporal dos grupos estudados.

	<b>FNS</b> <b>(n=11)</b>	<b>FHS</b> <b>(n=11)</b>	<b>FNA</b> <b>(n=11)</b>	<b>FHA</b> <b>(n=11)</b>	<b>VALOR P</b>
<b>Idade (anos)</b>	22±1	23±1	26,1±1,4	27,3±2,1	0,0415
<b>MC (Kg)</b>	78±5	80±5	81,4±3,8	76±2,7	0,8181
<b>Estatura(cm)</b>	179±3	175±2	175±2	174±0,02	0,3382
<b>IMC (Kg/m<sup>2</sup>)</b>	24,2±1	26,1±1	26,4±0,9	25,1±0,5	0,2840

FNS - Filhos de Normotensos Sedentários, FHS - Filhos de Hipertensos Sedentários, FNA - Filhos de Normotensos Ativos, FHA - Filhos de Hipertensos Ativos. MC - Massa Corporal, IMC - Índice de Massa Corporal. Os valores estão expressos como média ± EPM.

Além disso, a PAS, PAD e FC foram semelhantes entre indivíduos com história familiar positiva de hipertensão quando comparados com indivíduos com história familiar negativa de hipertensão (Tabela 3).

**Tabela 3.** Parâmetros Hemodinâmicos dos grupos estudados.

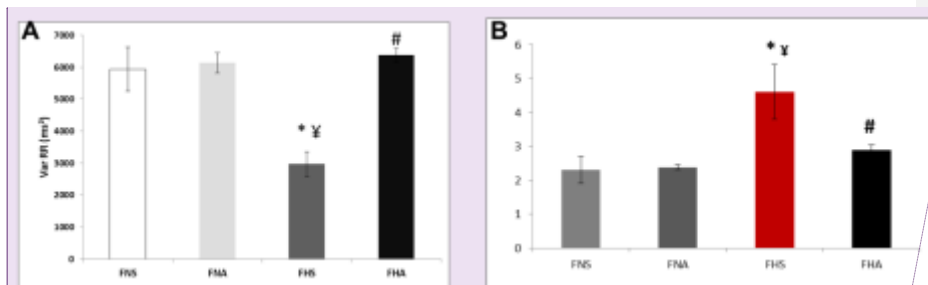
	FNS (n=11)	FNA (n=11)	FHS (n=11)	FHA (n=11)	VALOR P
<b>PAS (mmHg)</b>	110±2	118,6±0,5	111±3	118,1±0,8	0,0018
<b>PAD (mmHg)</b>	76±3	72,5±1	77±2	68,6±0,8	0,0145
<b>FC (bpm)</b>	72±2	75±1,2	75±2	74±1,3	0,5467

**Comentado [KdALDA5]:** Checar os valores de p...com este p e difícil que não tenhamos diferenças entre os grupos para PAD e PAS

FNS - Filhos de Normotensos Sedentários, FHS - Filhos de Hipertensos Sedentários, FNA - Filhos de Normotensos Ativos, FHA - Filhos de Hipertensos Ativos. PAS – Pressão Arterial Sistólica. PAD – Pressão Arterial Diastólica. FC – Frequência Cardíaca. Os valores estão expressos como média ± EPM.

A análise da VFC mostrou que a variação do intervalo RR estava reduzida no grupo FHS ( $2998 \pm 395 \text{ ms}^2$ ) em comparação com os grupos de filhos de pais normotensos (FNS:  $6089 \pm 705$  e FNA:  $6133 \pm 316 \text{ ms}^2$ ) (Figura 3A). Além disso, o grupo FHA ( $6373 \pm 226 \text{ ms}^2$ ) apresentou aumento na variação dos intervalos RR em relação ao grupo FHS, tendo uma normalização desta variável em relação aos grupos de filhos de pais normotensos (Figura 3A).





Comentado [KdALDA6]: Rever ordem dos grupos...ou muda tabela ou muda figura!

**Figure 3. A);** Variância Total dos intervalos RR (Var RR) em repouso; e, **B)** Razão BF/AF dos intervalos RR em repouso nos grupos FNS - Filhos de Normotensos Sedentários, FHS - Filhos de Hipertensos Sedentários, FNA - Filhos de Normotensos Ativos, FHA - Filhos de Hipertensos Ativos. Os valores estão expressos como média  $\pm$  EPM. \* $p < 0.05$  vs. FNS; ‡ $p < 0.05$  vs. FNA; # $p < 0.05$  vs. FHS.

O grupo FHS também apresentou um aumento na banda BF do IP (FHS:  $77 \pm 3$  vs. FNS:  $68 \pm 4$  e FNA:  $67,8 \pm 0,5\%$ ) e uma diminuição na banda AF do IP (FHS:  $23 \pm 3$  vs. FNS:  $32 \pm 4$  e FNA:  $32,1 \pm 0,5\%$ ) quando comparados com os grupos com histórico familiar negativo da hipertensão. Nenhuma diferença foi observada em relação às bandas BF ou AF entre o grupo FHA (BF:  $70,2 \pm 0,3\%$  e AF:  $29,7 \pm 0,3\%$ ) e os grupos de filhos de pais normotensos.

Além disto, o grupo FHS ( $4,2 \pm 0,7$ ) apresentou aumento da relação BF/AF em comparação com os grupos FNS ( $2,8 \pm 0,4$ ) e FNA ( $2,4 \pm 0,1$ ) (Figura 2B). No entanto, o grupo de FHA ( $2,9 \pm 0,2$ ) apresentou uma diminuição na relação BF/ HAF quando comparado com o grupo FHS, atingindo valores semelhantes em relação ao grupos FNA (Figura 3B).

## 4.2 – DISCUSSÃO

Está bem estabelecido que a história familiar desempenha um papel crucial no desenvolvimento da hipertensão e que a disfunção autonômica cardiovascular é um marcador de risco para desenvolvimento de doenças cardiovasculares. Neste sentido, objetivamos neste estudo investigar se uma vida fisicamente ativa através da prática regular do treinamento resistido teria um impacto positivo sobre a VFC em indivíduos com histórico familiar positivo de hipertensão. Obtivemos dois resultados importantes neste estudo. Primeiro, o grupo FHS mostrou uma reduzida VFC em relação ao grupo FNS, apesar dos grupos não diferirem em relação a pressão arterial medida clinicamente. Em segundo lugar, o grupo FHA apresentou aumento na variação do intervalo RR e reduzido balanço simpátovagalcardíaco em relação ao grupo FHS, observando-se a normalização da VFC nesse grupo em relação aos grupos com histórico familiar negativo de hipertensão. Estes resultados sugerem que as mudanças na regulação autonômica cardiovascular precedem as mudanças na pressão arterial, e que uma vida fisicamente ativa pode ter um impacto positivo em pessoas geneticamente predispostas à hipertensão.

No presente estudo, o grupo FHS mostrou uma redução da variância do intervalo RR acompanhado por um aumento significativo da modulação simpática cardíaca, como evidenciado pelo aumento da banda BF do intervalo RR, e uma diminuição da modulação vagal, observada por uma redução da banda AF do intervalo RR, quando comparados com os grupos de filhos de pais normotensos. Estes resultados corroboram com estudos anteriores que também observaram um prejuízo no balanço simpático em filhos de hipertensos <sup>45,46,93,94</sup>. Além disso, um perfil autonômico semelhante, com o aumento da componente simpático, foi observado em estudos que investigaram a modulação autonômica em pacientes nos estágios iniciais de desenvolvimento da hipertensão arterial <sup>95,96</sup>. É interessante notar que nossos resultados de redução na VFC foram observados independentemente das mudanças na PA, já que não houve diferença na PAS e na PAD entre os grupos. De fato, estudos anteriores também mostraram alterações autonômicas em filhos de hipertensos sedentários independentemente das mudanças na pressão arterial clínica <sup>53,97</sup>.

Por outro lado, um estilo de vida fisicamente ativo tem sido sugerido como uma estratégia não farmacológica para prevenir o aumento da PA <sup>98</sup>. Está bem estabelecido os

efeitos benéficos do treinamento físico aeróbico sobre parâmetros cardiovasculares em seres humanos <sup>99</sup>, bem como no modelo animal <sup>100,101</sup>.

No entanto, os efeitos do treinamento físico resistido não são completamente compreendidos nestas condições. Nosso grupo observou recentemente, em um modelo animal de hipertensão associada à menopausa, que o treinamento resistido dinâmico de intensidade moderada foi eficaz na redução da PA associada à melhora da regulação autonômica cardíaca (redução do tônus simpático) <sup>102</sup>. No entanto, de acordo com o nosso conhecimento, este é o primeiro estudo que avaliou os efeitos de um longo período de treinamento resistido em homens com história familiar positiva de hipertensão. Neste sentido, o resultado mais importante deste estudo foi que filhos de hipertensos fisicamente ativos (praticantes de musculação) não apresentaram alterações na VFC observadas nos sedentários com histórico positivo de hipertensão. Ou seja, o grupo de FHA mostrou um aumento da variância do intervalo RR e um balanço simpático cardíaco reduzido quando comparado com o grupo FHS. É também interessante notar que o grupo fisicamente ativo com histórico positivo de hipertensão apresentou-se semelhante aos grupos de filhos de pais normotensos em todos os parâmetros avaliados neste estudo, mostrando uma atenuação da disfunção autonômica no grupo FHA. Da mesma forma, uma melhora no controle autonômico cardiovascular após um protocolo de treinamento de exercício resistido foi observada em estudos envolvendo pré-hipertensos <sup>103</sup> e em modelos animais de hipertensão arterial <sup>101,102</sup>, mas esses resultados foram acompanhados por níveis reduzidos de PA. No presente estudo não se observou redução na PA clínica em filhos de hipertensos fisicamente ativos provavelmente porque os indivíduos deste grupo eram normotensos.

Concluindo, indivíduos sedentários com histórico positivo de hipertensão, independente das mudanças na PA, apresentam reduzida VFC, reforçando a hipótese que a disfunção autonômica precede o aumento de PA <sup>104</sup>. Nesse sentido, considerando que as mudanças na VFC tem relação com o alto risco de desenvolvimento de hipertensão <sup>105,106</sup>, nossos resultados demonstram que a redução da VFC, observada em indivíduos sedentários filhos de hipertensos não foram observadas nos filhos de hipertensos que praticavam treinamento resistido, demonstrando os benefícios do estilo de vida fisicamente ativo na prevenção da disfunção autonômica precoce associada com o desenvolvimento de hipertensão em populações predispostas.



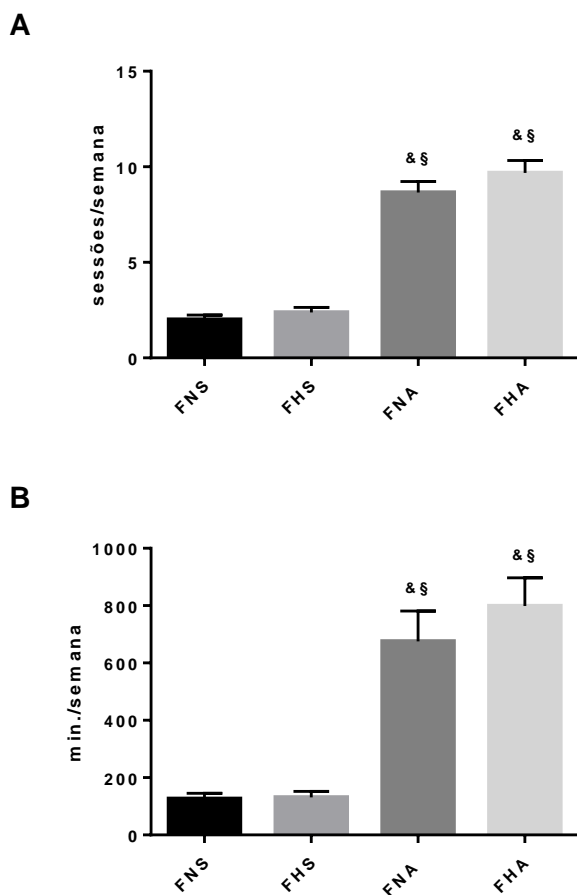
**5 – ESTUDO 2 – FILHOS DE HIPERTENSOS APRESENTAM  
PRECOCEMENTE MARCADORES DE DISFUNÇÃO AUTONÔMICA E DE ESTRESSE  
OXIDATIVO: IMPACTO DO ESTILO DE VIDA FISICAMENTE ATIVO**

**5.1 – RESULTADOS**

Os grupos de indivíduos fisicamente ativos tinham uma maior frequência semanal de atividades físicas (FNS:  $2\pm 0,2$ ; FHS:  $2,4\pm 0,3$ ; FNA:  $8,6\pm 0,6$ ; e, FHA:  $9,7\pm 0,6$  sessões/semana) (Figura 4A), bem como um maior tempo de atividade quando comparados aos grupos sedentários (FNS:  $125,8\pm 19,7$ ; FHS:  $131,2\pm 21,2$ ; FNA:  $675,3\pm 105,8$ ; e, FHA:  $798,8\pm 98,4$  minutos/semana) (Figura 4B), independentemente do tipo e intensidade de atividade física considerada. O tempo médio semanal sentado não diferiu entre os grupos estudados (FNS:  $48,17\pm 4,9$ ; FHS:  $43,93\pm 5,0$ ; FNA:  $33,92\pm 2,1$ ; e, FHA:  $44,63\pm 3,5$  horas).

Entretanto, apesar dos grupos apresentarem massa corporal semelhante, observou-se diferença na composição corporal, sendo que o grupo FNA apresentou um menor percentual de gordura quando comparado ao grupo FNS. Adicionalmente, o grupo FHA teve massa gorda (MG) menor que os grupos sedentários (FNS e FHS). Esse resultado foi confirmado na MG subcutânea, os grupos fisicamente ativos possuíam menor gordura corporal em relação aos sedentários.

Com relação ao percentual de massa magra (MM), o grupo FNA apresentou uma maior MM com relação ao grupo FNS; e o grupo FHA tinha maior MM com relação aos grupos FNS e FHS.



**Figure 4.** A) Quantidade de sessões de atividade física semanal; e, B) Tempo despendido em atividades físicas, sendo consideradas somente aquelas com tempo superior a 10 minutos, nos grupos FNS - Filhos de Normotensos Sedentários, FHS - Filhos de Hipertensos Sedentários, FNA - Filhos de Normotensos Ativos, FHA - Filhos de Hipertensos Ativos. Os valores estão expressos como média  $\pm$  EPM. &P<0,05 vs. FNS. §P <0,05 vs. FHS.

Os dados antropométricos dos grupos estudados estão descritos na Tabela 4. Não se observou diferença quanto à idade, massa corporal, estatura e índice de massa corporal entre os grupos estudados (Tabela 4).

**Tabela 4.** Dados Demográficos e Composição Corporal dos grupos estudados.

	<b>FNS</b>	<b>FHS</b>	<b>FNA</b>	<b>FHA</b>	<b>VALOR P</b>
	<b>(n=28)</b>	<b>(n=28)</b>	<b>(n=35)</b>	<b>(n=36)</b>	
<b>Idade (anos)</b>	35,0±1,16	36,7±1,25	33,9±0,73	33,4±0,67	0,0829
<b>MC (Kg)</b>	84,4±2,22	86,1±2,03	82,1±2,02	81,4±1,96	0,9441
<b>Estatura (cm)</b>	175,5±0,94	176,4±1,23	176,3±1,25	176,3±0,90	0,9487
<b>IMC (Kg/m<sup>2</sup>)</b>	27,6±0,71	27,7±0,48	26,3±0,44	26,1±0,54	0,0909
<b>MG (%)</b>	20,9±0,97	22,2±0,83	18,1±0,77§	17,3±0,83&§	0,0001
<b>MM (%)</b>	79,1±0,97	77,8±0,83	81,9±0,77§	82,7±0,83&§	0,0001
<b>MG SubCut. (mm)</b>	40,8±2,71	42,2±2,23	31,7±2,05&§	28,8±2,13&§	<0,0001

FNS - Filhos de Normotensos Sedentários, FHS - Filhos de Hipertensos Sedentários, FNA - Filhos de Normotensos Ativos, FHA - Filhos de Hipertensos Ativos. MC - Massa Corporal, IMC - Índice de Massa Corporal. MG - Massa Gorda. MM - Massa Magra. MG SubCut.- Massa Gorda Subcutânea. Os valores estão expressos como média ± EPM. &P<0,05 vs. FNS. §P<0,05 vs. FHS.

Em relação ao estresse percebido, as médias obtidas para os grupos estão descritas na Tabela 5. Tais resultados não evidenciam diferenças entre os grupos estudados.

**Tabela 5.** Níveis de estresse psicossocial e frequência relativa ao hábito de fumar e ingerir álcool dos grupos estudados.

	<b>FNS</b>	<b>FHS</b>	<b>FNA</b>	<b>FHA</b>	<b>VALOR P</b>
	<b>(n=28)</b>	<b>(n=28)</b>	<b>(n=35)</b>	<b>(n=36)</b>	
<b>EP</b>	13,6±0,95	14,3±1,25	15,1±1,05	13,7±1,16	0,7813
<b>Fumo (%)</b>	20	12,5	10	7,7	0,4518
<b>Álcool (%)</b>	13,3	18,7	7,5	7,7	0,4000

FNS - Filhos de Normotensos Sedentários, FHS - Filhos de Hipertensos Sedentários, FNA - Filhos de Normotensos Ativos, FHA - Filhos de Hipertensos Ativos. EP - Estresse Percebido. Os valores estão expressos como média ± EPM.

Com relação aos resultados referentes à frequência relativa ao hábito de fumar e ingerir álcool, os grupos não apresentaram diferenças significativas entre eles. O grupo com

maior percentual de fumantes foi o FNS (20%) e com maior percentual de ingestão de álcool o grupo FHS (18,7%); os grupos fisicamente ativos apresentaram os menores percentuais de indivíduos nestas circunstâncias, apesar de não termos observado diferenças estatisticamente significantes (Tabela 5).

A PA dos grupos estudados foi medida por três vezes, de forma não consecutiva. Desta forma, os valores de PA apresentados na Tabela 6 são o resultado da média dos grupos que foram medidas três vezes em cada sujeito. A média de PA sistólica (PAS) apresentou-se menor no grupo FNA quando comparado ao grupo FHS. No entanto, com relação à PAD, o grupo FHS apresentou níveis elevados de PAD em relação aos demais grupos estudados. O grupo FNA apresentou níveis pressóricos reduzidos quando comparado aos grupos FNS e FHA (Tabela 6).

Observou-se também FC elevada no grupo FHS quando comparado aos grupos FNA e FHA (Tabela 6).

**Tabela 6.** Pressão arterial sistólica, diastólica e frequência cardíaca nos grupos estudados.

	FNS (n=28)	FHS (n=28)	FNA (n=35)	FHA (n=36)	VALOR P
<b>PAS (mmHg)</b>	119,99±1,92	122,22±2,61	113,58±1,55§	116,04±1,66	0,0087
<b>PAD (mmHg)</b>	79,18±1,32	83,44±1,69*	75,86±1,03*§	77,01±1,32*§£	0,0007
<b>FC (bpm)</b>	69±1,81	71±2,00	64±1,43§	66±1,37§	0,0154

FNS- Filhos de Normotensos Sedentários, FHS- Filhos de Hipertensos Sedentários, FNA- Filhos de Normotensos Ativos, FHA- Filhos de Hipertensos Ativos, PAS- Pressão Arterial Sistólica, PAD- Pressão Arterial Diastólica, FC- Frequência Cardíaca. Os valores estão expressos como média ± EPM. \*P<0,001 vs. FNS. £P<0,001 vs. FNA. §P<0,05 vs. FHS.

**Comentado [KdALDA7]:** Coluna do valor de p como nas outras tabelas!

Pode-se observar que houve diferença estatisticamente significativa na média da variância do intervalo RR entre os grupos, sendo que os indivíduos fisicamente ativos filhos de pais normotensos possuíam valores maiores em relação aos indivíduos sedentários (FNA: 4912±538,2 vs. FNS: 2354±159,4 e FHS: 2232±241,7 ms<sup>2</sup>) e o grupo com histórico positivo



fisicamente ativo (FHA:  $3112 \pm 236,6 \text{ ms}^2$ ). Não foi observada diferença entre os grupos sedentários com relação a este parâmetro. O grupo FHA não apresentou variância do RR maior quando comparado aos grupos FNS e FHS, contudo esse valor foi menor quando comparado ao grupo FNA (Figura 5A).

Os valores de SDNN, que representam um índice global de VFC, refletindo todos os componentes cíclicos responsáveis pela variabilidade do RR, demonstraram que o grupo FNA apresentou valores maiores que os grupos FNS, FHS e FHA (Tabela 7).

Quanto ao RMSSD, que estima variações de alta frequência da FC e reflete as variações autonômicas vagais, os resultados foram semelhantes aos observados para o SDNN. O grupo FNA apresentou valores maiores de RMSSD que os grupos FNS, FHS e FHA (Tabela 7).

**Tabela 7.** Variabilidade da frequência cardíaca dos grupos estudados.

	FNS (n=28)	FHS (n=28)	FNA (n=35)	FHA (n=36)	VALOR P
<b>SDNN (ms)</b>	47,7±1,61	45,3±2,53	67,1±3,40&§	54,3±2,02£	<0,0001
<b>RMSSD (ms)</b>	34,2±2,48	29,7±2,43	51,1±3,73&§	38,5±1,91£	<0,0001
<b>BF abs (ms<sup>2</sup>)</b>	770,5±61,9	965,4±192,0	1300,0±124,4&	964,9±83,9	0,0221
<b>AF abs (ms<sup>2</sup>)</b>	495,6±61,1	509,6±102,8	1166,0±218,4&§	821,9±80,1	0,0022
<b>BF (nu)</b>	53,8±1,69	63,6±2,24&	55,2±2,46§	50,5±2,02§	0,0005
<b>AF (nu)</b>	46,1±1,69	36,3±2,24&	44,8±2,46§	49,4±2,01§	0,0005

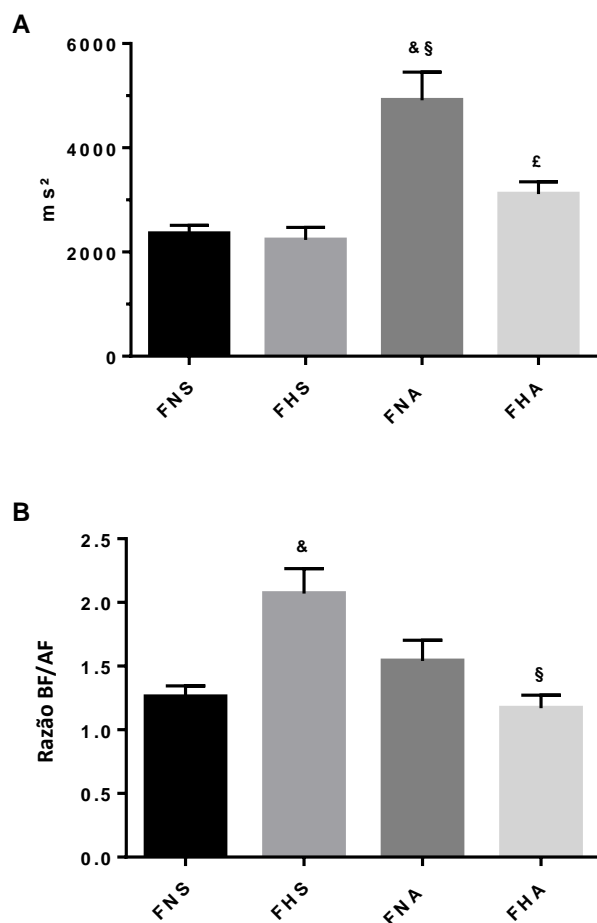
FNS - Filhos de Normotensos Sedentários, FHS - Filhos de Hipertensos Sedentários, FNA - Filhos de Normotensos Ativos, FHA - Filhos de Hipertensos Ativos. SDNN - Desvio-padrão de todos os intervalos de pulsos normais. RMSSD - Raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos de pulso normais adjacentes. BF - Banda de Baixa Frequência. AF - Banda de Alta Frequência. Os valores estão expressos como média ± EPM. &P<0,05 vs. FNS. §P <0,05 vs. FHS. £P<0,05 vs. FNA.

**Comentado [KdALDAS]:** Cehcar se e erro ou desvio tanto para o BF quanto para o AF

Os valores observados para a banda de baixa frequência do IP (BF), que é representativa da modulação simpática e parassimpática cardíaca, porém com predomínio simpático, foram maiores no grupo FHS em relação ao grupo FNA e não houve diferença entre os demais grupos. Porém, quanto aos valores de BF normalizados observou-se que o grupo FHS apresentou valores maiores em relação aos grupos fisicamente ativos (FNA e FHA) e ao grupo FNS (Tabela 7).

Com relação à banda de alta frequência do IP (AF), que indica modulação vagal sobre o coração, observou-se redução no grupo de filhos de hipertensos sedentários (FHS) tanto quando comparado aos filhos de normotensos sedentários (FNS), quando comparado aos grupos fisicamente ativos (FNA e FHA) (Tabela 7).

Com relação à razão entre BF/AF, a qual reflete o balanço simpato-vagal cardíaco, o grupo de filhos de hipertensos sedentários (FHS:  $2,02 \pm 0,19$ ) apresentou um aumento em relação ao grupo de filhos de normotensos sedentários (FNS:  $1,26 \pm 0,08$ ), o que não foi observado no grupo de filhos de hipertensos fisicamente ativos (FHA:  $1,17 \pm 0,10$ ) (Figura 5B).



**Figura 5.** A) Variância total entre os intervalos R-R em repouso; e, B) Relação BF/AF do intervalo R-R em repouso nos grupos FNS - Filhos de Normotensos Sedentários, FHS - Filhos de Hipertensos Sedentários, FNA - Filhos de Normotensos Ativos e FHA - Filhos de Hipertensos Ativos. Os valores estão expressos como média  $\pm$  EPM. &P <0,05 vs. FNS, §P <0,05 vs FHS. £P <0,05 vs. FNA.

Os níveis sistêmicos de proteínas oxidadas (Carbonilas) e de lipoperoxidação (TBARS) foram similares entre os grupos estudados e estão descritos na Tabela 8.

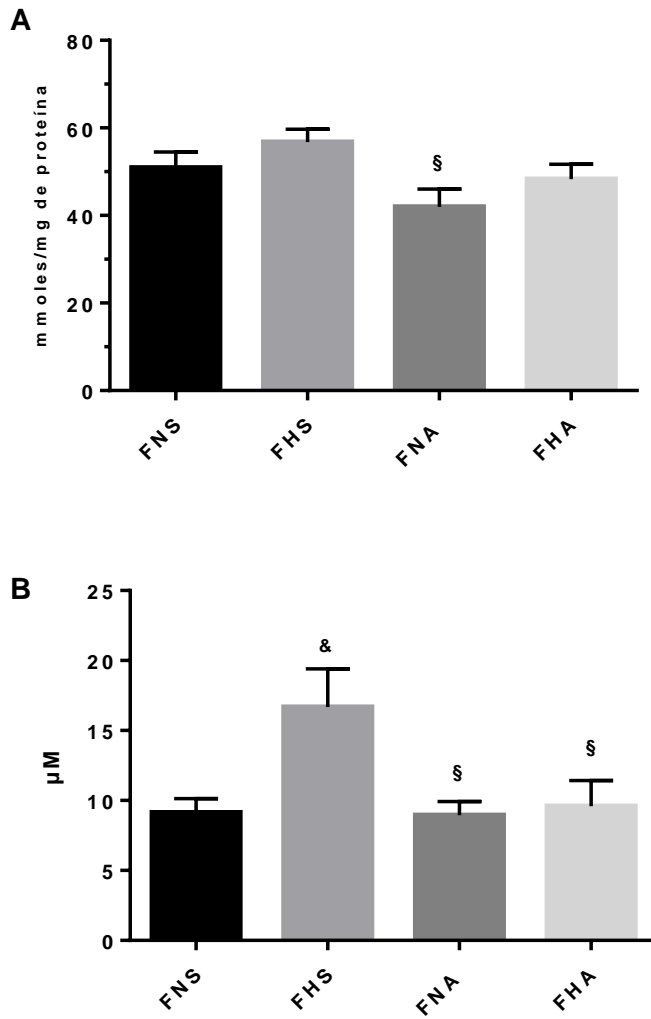
**Tabela 8.** Avaliação de estresse oxidativo dos grupos estudados.

	<b>FNS</b> (n=28)	<b>FHS</b> (n=28)	<b>FNA</b> (n=35)	<b>FHA</b> (n=36)	<b>VALOR</b> <i>P</i>
<b>Proteínas Oxidadas</b> (nmol/mg de proteína)	1,32±0,05	1,24±0,04	1,32±0,05	1,31±0,05	0,6381
<b>Lipoperoxidação</b> (µmoles/mg de proteína)	0,31±0,020	0,32±0,017	0,33±0,016	0,34±0,013	0,6256

FNS - Filhos de Normotensos Sedentários, FHS - Filhos de Hipertensos Sedentários, FNA - Filhos de Normotensos Ativos, FHA - Filhos de Hipertensos Ativos. Os valores estão expressos como média ± EPM.

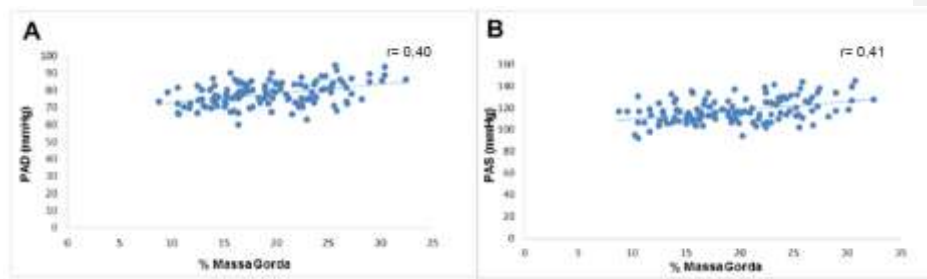
Os valores sistêmicos de ânion superóxido e peróxido de hidrogênio estão ilustrados na Figura 6 A e B. Os grupos sedentários e o grupo fisicamente ativo de filhos de hipertensos apresentaram valores maiores de ânion superóxido (FNS: 50,9±3,6; FHS: 56,7±3,9; e FHA: 48,3±3,4 nmoles/mg de proteína) quando comparado ao grupo FNA (41,0±4,1 nmoles/mg de proteína).

Com relação à espécie reativa de oxigênio peróxido de hidrogênio, o grupo FHS apresentou maiores níveis plasmáticos de peróxido de hidrogênio quando comparado aos demais grupos (FHS: 16,68±2,7 vs. FNS: 9,14±0,9, FNA: 8,95±0,9 e FHA: 9,6±1,8 µM). Foi observada normalização nesse parâmetro com relação ao grupo fisicamente ativo com histórico positivo de hipertensão (FHA vs FNS e FNA).



**Figura 6.** A) Ânion superóxido sistêmico; e, B) Peróxido de hidrogênio sistêmico nos grupos FNS - Filhos de Normotensos Sedentários, FHS - Filhos de Hipertensos Sedentários, FNA - Filhos de Normotensos Ativos e FHA - Filhos de Hipertensos Ativos. Os valores estão expressos como média  $\pm$  EPM. &P <0,05 vs. FNS, §P <0,05 vs. FHS.

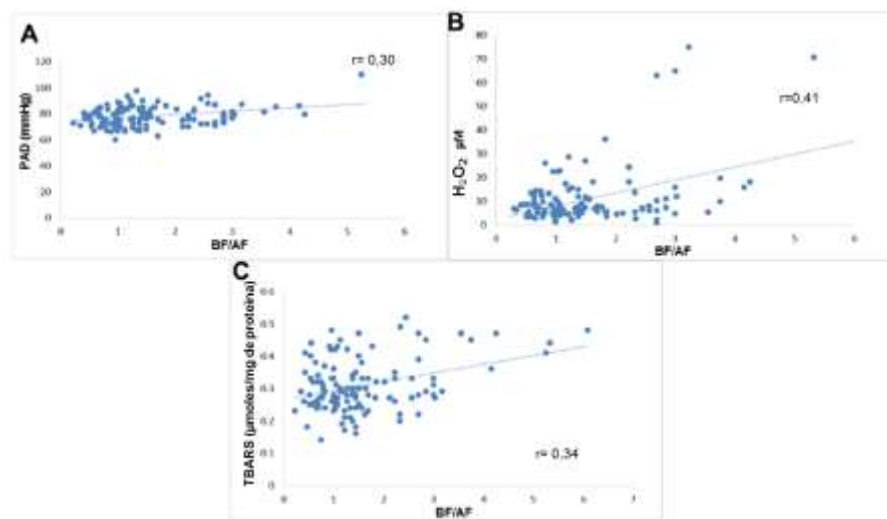
Estudos de associação evidenciaram uma significativa correlação entre os valores de pressão arterial, tanto diastólica ( $r=0,41$ ,  $p<0,0001$ ) quanto sistólica ( $r=0,41$ ,  $p<0,0001$ ), com o percentual de gordura corporal, demonstrando um grande impacto do percentual de gordura corporal nos níveis pressóricos (Figura 7A e B).



**Figura 7. A)** Correlação entre percentual de Massa Gorda e Pressão Arterial Diastólica; e, **B)** Correlação entre percentual de Massa Gorda e Pressão Arterial Sistólica nos grupos estudados.

**Comentado [KdALDA9]:** Reduzir para duas casas decimais o R que é minúsculo "r"  
O mesmo nas outras correlações

A relação entre BF/AF, a qual reflete o balanço simpato-vagal cardíaco, apresentou uma significativa correlação com os valores de PAD ( $r= 0,30$ ,  $p<0,05$ ) (Figura 8A), de peróxido de hidrogênio ( $r= 0,41$ ,  $p<0,05$ ) (Figura 8B) e com a lipoperoxidação ( $r= 0,35$ ,  $p<0,05$ ) (Figura 8C). Desta forma, podemos observar que o aumento da modulação simpática cardíaca estava associado a valores mais elevados de PAD, a níveis sistêmicos maiores de espécies reativas de oxigênio e de oxidação de lipídios.



**Figura 8.** A) Correlação entre a Pressão Arterial Diastólica e a razão BF/AF; B) Correlação entre o peróxido de hidrogênio e a razão BF/AF; e, C) Correlação entre Lipoperoxidação sistêmica e a razão BF/AF nos grupos estudados.

**Comentado [KdALDA10]:** Identificar no B que é  $H_2O_2$  e que no C e TBARS

## 5.2 – DISCUSSÃO

Considerando que estudos anteriores haviam demonstrado que filhos de hipertensos eram mais predisposto à HAS e apresentavam alterações precoces no controle cardiovascular, objetivamos neste trabalho avaliar os mecanismos envolvidos nas disfunções precoces observadas nesta população, com especial atenção a VFC e ao estresse oxidativo, bem como estudar o impacto de estilo de vida fisicamente ativo em adultos com histórico familiar positivo de HAS. Nossos resultados confirmaram alterações precoces em filhos de hipertensos sedentários, evidenciadas por aumento da PAD, do balanço simpátovagal cardíaco e dos níveis plasmáticos de peróxido de hidrogênio, sendo que tais disfunções não foram observadas em filhos de hipertensos classificados como fisicamente ativos. Adicionalmente, nossos dados demonstraram haver uma associação entre o aumento do simpático cardíaco com o aumento da PA e com marcadores de estresse oxidativo.

No presente estudo indivíduos sedentários filhos de hipertensos apresentaram maior modulação simpática e redução do parassimpático cardíaco quando comparado com indivíduos sedentários filhos de normotensos ou com aqueles que possuem um estilo de vida fisicamente ativo, mesmo tendo histórico positivo de hipertensão. Neste sentido, observou-se prejuízo de índices da VFC no domínio da frequência, com o aumento do balanço simpáticovagal cardíaco e redução da modulação parassimpática no grupo FHS em relação ao FNS, o que não foi observado nos filhos de hipertensos fisicamente ativos.

De fato, estudos têm demonstrado que a disfunção autonômica se estabelece nas fases iniciais do desenvolvimento da HAS, caracterizada pelo aumento de alterações cardíacas como débito cardíaco e níveis de catecolaminas no plasma <sup>108</sup>. A disfunção autonômica é caracterizada pelo excesso do tônus simpático, associado ou não a uma redução do tônus vagal. A causa desta disfunção na etiologia e mecanismos de desenvolvimento da HAS ainda é relativamente incerto, mas estas alterações estão associadas às mudanças patofisiológicas que se destacam na relação entre o sistema nervoso autônomo e a HAS <sup>17</sup>.



Há vários métodos que podem ser utilizados para avaliação da modulação autonômica do sistema cardiovascular. Dentre esses métodos podem ser citados os níveis de noradrenalina plasmática, aferição da atividade do nervo simpático muscular e a VFC, sendo este último o método utilizado neste estudo. Recentemente, tem se associado uma reduzida VFC com o aumento do tônus simpático, e um aumento da VFC com um aumento do tônus vagal.

O estudo de Framingham tem associado uma reduzida VFC, tanto em homens como em mulheres, com o desenvolvimento de HAS <sup>105</sup>. Neste sentido, nossos resultados demonstram uma redução da VFC nos indivíduos sedentários com histórico positivo de hipertensão associado com valor maior de PAD. Vale destacar que este aumento pressórico não foi observado nos filhos de hipertensos classificados como fisicamente ativos, reforçando que o comportamento sedentário é um fator de risco no aumento destes parâmetros, e, portanto, no desenvolvimento de HAS.

Hesse et al. <sup>109</sup> demonstraram que a sensibilidade barorreflexa estava inversamente correlacionada com a média da PA de 24 horas e positivamente relacionada com a VFC. Desta forma, podemos observar que nossos resultados confirmam tais achados ao demonstrar que o grupo FHS que possuía uma menor VFC, possuía também uma maior PAD, o que ocorreu de maneira inversa nos grupos fisicamente ativos (tanto para PAD quanto para a PAS). Além disto, a correlação obtida entre o balanço simpátovagal cardíaco e a PAD demonstram que sujeitos com maior modulação simpática cardíaca apresentavam maior PAD. Vale destacar que o grupo FHA obteve uma melhora nestes parâmetros, contudo ainda possuíam prejuízo quando comparado ao grupo FNA, sugerindo que um estilo de vida fisicamente ativo foi capaz de melhorar esses parâmetros, mas não de normalizá-los em sujeitos geneticamente predispostos a HAS <sup>110</sup>.

Estudos tem demonstrado que alterações na regulação autonômica do sistema cardiovascular tendem a ocorrer antes das manifestações de aumento da PA <sup>108</sup>. Os resultados apresentados no presente estudo demonstraram que o grupo de filhos de hipertensos sedentários possuíam estas alterações autonômicas e já possuíam um nível de PA maior (apesar de dentro da faixa de normalidade) que os grupos de indivíduos fisicamente ativos, o que pode ser interpretado também como um efeito cardioprotetor do exercício físico. Desta forma, poderíamos pensar na VFC como uma ferramenta para identificação de populações de

risco para o desenvolvimento da HAS, o que poderia permitir um apropriado monitoramento da PA. Neste sentido, mensurações preventivas de marcadores fisiológicos poderiam ser implementadas em populações predispostas com possibilidade de reduzir a incidência e estabelecimento da doença, bem como eventuais complicações a ela associadas <sup>111</sup>. De fato, nossos dados confirmam tais afirmações, pois os resultados observados no presente estudo demonstram que há uma alteração autonômica cardíaca antes mesmo que os valores pressóricos atinjam patamares que possam classificar os indivíduos como hipertensos.

Não há uma terapia específica para manejo dos pacientes com hipertensão essencial com marcadores de disfunção autonômica. Recentes estudos têm focado em estabelecer farmacoterapias anti-hipertensivas para os vários marcadores de função do sistema nervoso autonômico <sup>111</sup>.

A melhora na modulação autonômica observada neste estudo sugere que a atividade física, quando realizada com uma frequência e volume semanal necessário para classificar o indivíduo como fisicamente ativo, pode ser utilizada como uma forma de terapia para HAS, já que os parâmetros hemodinâmicos e autonômicos estavam melhores nos indivíduos dos grupos fisicamente ativos quando comparado aos grupos sedentários.

Taylor et al. <sup>112</sup> demonstraram em seu estudo que a redução da PA de repouso provocada pelo treinamento físico estava acompanhada de mudanças na VFC. Isto sugere que alterações do controle neural autonômico do sistema cardiovascular, como redução do tônus simpático ou/e aumento do tônus vagal, podem explicar a redução da PA de repouso. Esses resultados foram confirmados por estudos em modelos animais, demonstrando o benefício do treinamento físico de baixa intensidade na melhora de parâmetros cardiovasculares, como redução de PA e FC, em ratos espontaneamente hipertensos, sendo tais benefícios acompanhados inclusive de melhora nos parâmetros de VFC destes animais <sup>113</sup>.

Nossos resultados demonstraram que os grupos apresentavam peso corporal e IMC semelhantes. Desta forma, as alterações autonômicas observadas não podem ser atribuídas ao excesso de peso, o qual é um dos maiores fatores de risco para o desenvolvimento de DCV <sup>114</sup>.

Contudo, os grupos sedentários apresentaram valores maiores de massa gorda e tecido adiposo subcutâneo, o que se correlacionou diretamente com a PAD e PAS,

sugerindo que o aumento do tecido adiposo é fator que contribui no aumento da pressão arterial nesta população estudada. Vale destacar que outros estudos tem relacionado o aumento da massa gorda ao aumento do tônus simpático e ao desenvolvimento da HAS <sup>115</sup>.

Além disto, nossos resultados demonstraram que os indivíduos sedentários com histórico positivo de hipertensão possuíam uma maior FC de repouso quando comparados aos indivíduos dos grupos fisicamente ativos (FNA e FHA). Neste sentido, está bem estabelecido na literatura que aumentos da FC ou da PA de repouso, mesmo que transitoriamente, estão associados a um maior risco de desenvolvimento de HAS e a uma maior taxa de mortalidade <sup>116</sup><sup>117-120</sup>.

Comentado [KDA11]: 115-119

De forma inversa, uma maior redução da FC de repouso tem sido associada a uma redução na mortalidade por doenças cardíacas, por todas as causas de morte, por morte súbita e por infarto do miocárdio não fatal quando comparado com uma redução menor da FC de repouso.

Cada redução de 10 bpm na FC de repouso está associada a uma redução de 20% no risco relativo de morte por todas as causas, redução de 30% no risco relativo para morte cardiovascular, redução de 39% no risco relativo de morte súbita e 21% de redução no risco relativo de infarto do miocárdio não fatal recorrente <sup>119</sup>.

Estes dados demonstram o efeito cardioprotetor da bradicardia de repouso provocada pela atividade física. Vale destacar que independentemente da presença de uma maior FC de repouso, uma reduzida VFC também está associada com a progressão da aterosclerose <sup>118</sup>. Desta forma, tais achados em conjunto, demonstram a importância de se avaliar a a FC e a VFC como parâmetros de saúde cardiovascular.

A redução da FC de repouso observada nos grupos fisicamente no presente estudo está provavelmente associada ao aumento da modulação parassimpática cardíaca, como do RMSSD, Var RR e do SDNN (no grupo FNA) e da banda AF (nos grupos FNA e FHA), bem como redução da modulação simpática cardíaca, como a banda BF e o balanço simpatovagal (nos grupos FNA e FHA), nestes indivíduos em relação aos indivíduos sedentários filhos de hipertensos.

É interessante notar que estudos tem evidenciado relação no desenvolvimento de doenças cardiovasculares com a HAS e o estresse oxidativo. Neste sentido, as EROs mais importantes na transdução de sinal e biologia vascular são o ânion superóxido, o peróxido de hidrogênio, e óxido nítrico <sup>121</sup>. As ações de sinalização das EROs dependem do local de produção, do tipo de espécies geradas, proximidade de antioxidantes, meia-vida, permeabilidade da membrana celular, e a concentração local das EROs <sup>122,123</sup>.

Entre as muitas ERO, o peróxido de hidrogênio é particularmente importante na sinalização, porque é permeável a membrana celular, é estável, e tem uma meia-vida mais longa que o ânion superóxido <sup>124</sup>. Os resultados do nosso trabalho demonstraram que indivíduos sedentários ou aqueles com histórico positivo de hipertensão possuíam níveis sistêmicos mais elevados destas EROs (ânion superóxido e peróxido de hidrogênio) quando comparado aos filhos de normotensos ativos; adicionalmente, no grupo FHA foi possível observar uma redução nos níveis de peróxido de hidrogênio em relação grupo FHS.

O aumento do estresse oxidativo, normalmente associado ao aumento das EROs, desloca o equilíbrio redox com conseqüente diminuição da biodisponibilidade de óxido nítrico reduzindo o vasorelaxamento dependente do endotélio, levando ao aumento da vasoconstrição. Portanto, nossos resultados sugerem um efeito cardioprotetor do estilo de vida fisicamente nessa população geneticamente predisposta <sup>4</sup>.

Estudos clínicos em pacientes com hipertensão essencial demonstraram que a PAD e a PAS se correlacionam positivamente com biomarcadores de estresse oxidativo e negativamente com níveis de antioxidantes <sup>125-131</sup>. Nosso estudo apresentou resultados que corroboram com estes achados, haja vista termos demonstrado haver uma significativa correlação direta entre o aumento do balanço simpato-vagal com os níveis de PAD, de peróxido de hidrogênio e de lipoperoxidação sistêmica (TBARS).

Neste sentido, vale lembrar que a disfunção endotelial, um fenótipo vascular característico da hipertensão, é associada com o aumento da produção de ERO vascular, estresse oxidativo e inflamação vascular. Além disto, já está muito bem estabelecido que níveis aumentados de EROs desencadeiam o processo de peroxidação lipídica <sup>4</sup>.

Vale destacar que apesar de termos observado níveis mais altos de peróxido de hidrogênio nos indivíduos sedentários filhos de hipertensos em relação aos demais grupos estudados, não houve diferença entre os grupos com relação à marcadores de lesão a lipídeos (TBARS) ou a proteínas (carbonilas). Tais resultados, sugerem que o aumento desta ERO deva estar sendo ainda compensado pela defesa antioxidante nestes sujeitos, não resultando em danos á tecidos nesta população predisposta à HAS.

Estudos anteriores demonstraram que os níveis plasmáticos de TBARS estão aumentados em pacientes com hipertensão, aterosclerose, diabetes, insuficiência cardíaca, acidente vascular cerebral, e no envelhecimento <sup>132,133</sup>. Nossos resultados não demonstraram diferenças significativas de lipoperoxidação e de oxidação de proteínas nos grupos estudos, isto provavelmente se deve ao fato de todos os indivíduos serem saudáveis e de idade não avançada. De fato, o dano a estruturas biológicas decorrente do estresse oxidativo tem sido associado a disfunções fisiológicas e lesão de órgãos alvo que provavelmente devem ser mais evidentes com a progressão do quadro de HAS <sup>110</sup>.

É importante enfatizar que no presente estudo os grupos estavam pareados para hábitos como o fumo e o consumo excessivo de álcool, bem como com relação ao estresse psicossocial. Tais achados são importantes porque fumantes de cigarro têm níveis aumentados de TBARS, sugerindo que um dos efeitos do fumo é a lesão vascular que está relacionada com os danos oxidativos que induzem a peroxidação lipídica <sup>134</sup>.

Neste sentido, um fator que talvez tenha contribuído para não se observar diferenças nos níveis de lipoperoxidação entre os grupos neste estudo tenha sido o baixo percentual de indivíduos fumantes, aliado ao fato de não haver diferença percentual entre os grupos na quantidade de participantes fumantes.

Estudos clínicos também demonstraram que consumo crônico de etanol (mais de três bebidas por dia, 30 g de etanol) está associado ao aumento na incidência de hipertensão e um risco aumentado de doenças cardiovasculares doenças <sup>135,136</sup>.

**Comentado [KDA12]:** Se achares uma referencia seria bom!, se não achares, procuramos para o paper...

A magnitude do aumento da PA em bebedores contumazes é em média de cerca de 5 a 10 mmHg, com aumento sistólico quase sempre maior que o aumento diastólico <sup>74</sup>. Em nosso trabalho não foi possível verificar diferenças significativas entre os grupos no percentual de participantes que faziam consumo de álcool, portanto, as alterações hemodinâmicas, autonômicas e no perfil de estresse oxidativo observadas em filhos de hipertensos não podem ser atribuídos ao fumo e ao consumo excessivo de álcool, importantes fatores de risco para o desenvolvimento da HAS.

Os resultados do presente trabalho com relação ao nível de estresse psicossocial demonstraram que os grupos possuíam médias semelhantes. Contudo, ao comparar esses valores com a tabela normativa (Tabela 1), é possível verificar que o grupo de FNA apresentou níveis **mais elevados** que a população dos Estados Unidos, porém não diferente da média nacional ( $p < 0,0001$ ), e o grupo FHA apresentou uma média menor que a brasileira ( $p < 0,0001$ ), os demais grupos não diferiram das médias norte-americana e nacional.

**Comentado [KDA13]:** Maiores não faz sentido...sera que não são menores?

Dessa forma, as alterações observadas na modulação autonômica, estresse oxidativo e PA observadas neste estudo não podem ser atribuídas ao elevado nível de estresse psicossocial. Esses dados são importantes, tendo em vista que diversos estudos, tanto em seres humanos como em modelos animais, terem observado alterações nesses parâmetros em virtude dos elevados níveis de estresse, sendo este considerado fator de risco para o desenvolvimento da HAS <sup>33,34,137-139</sup>.

Modificações de estilo de vida tais como a prática regular de exercícios, perda de peso, ingestão reduzida de sal, o uso da abordagem dietética para parar a Hipertensão (DASH), e interrupção do tabagismo podem melhorar a função endotelial, proteger contra a doença vascular, diminuir a PA e podem levar à redução de complicações cardiovasculares em pacientes com HAS <sup>68,140-142</sup>.

Nossos resultados demonstram que o estilo de vida fisicamente ativo teve impacto positivo e efeito preventivo em uma população saudável, com ou sem predisposição para a HAS. De fato, os grupos fisicamente ativos possuíam um menor percentual de gordura corporal, o que se correlacionou com reduzidos níveis de PA, além de possuírem uma menor modulação simpática e maior modulação vagal, associada a menores níveis de EROs.

Portanto, podemos concluir que o histórico positivo de hipertensão está associado a alterações no controle do SNA sobre o coração, que parece preceder outras alterações observadas no desenvolvimento da HAS. Neste sentido, o aumento da modulação simpática cardíaca foi correlacionado com níveis mais elevados de EROs e de lipoperoxidação, bem como com o aumento da PA na população estudada. Contudo, é importante destacar que tais alterações foram atenuadas em filhos de hipertensos fisicamente ativos, reforçando o impacto do estilo de vida na prevenção das disfunções fisiológicas observadas antes mesmo da manifestação clínica da HAS.

## 6 - CONSIDERAÇÕES FINAIS

Analisando nossos resultados podemos concluir que indivíduos sedentários com histórico positivo de hipertensão, mesmo apresentando valores de PA dentro da faixa de normalidade, apresentavam diminuição da VFC, reforçando a hipótese de que a disfunção autonômica precede o aumento PA. Além disto, o aumento da modulação simpática cardíaca parece estar correlacionada ao aumento de marcadores sistêmicos de estresse oxidativo.

Além disso, considerando que as alterações na VFC têm sido relacionadas a um maior risco de desenvolvimento hipertensão arterial <sup>105</sup>, nossos resultados demonstraram que o comprometimento na VFC e o aumento das EROs observada em indivíduos sedentários filhos de hipertensos não foram observados em filhos de hipertensos fisicamente ativos, praticantes de treinamento de força, portanto, submetidos a treinamento físico estruturado, ou aqueles que possuíam um estilo de vida fisicamente ativo, independentemente da realização de atividades físicas estruturadas ou não.

Concluindo, nossos resultados confirmam a presença de disfunção autonômica precoce em filhos de hipertensos, que foi associada a aumento sistêmico de EROs e da pressão arterial. Todavia, nosso resultado mais importante foi a atenuação de tais disfunções em filhos de hipertensos fisicamente ativos, evidenciando a importância de um estilo de vida fisicamente ativo na prevenção de disfunções precoces que podem estar associadas ao desenvolvimento de HAS.



## 7 – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 Péres DS, Magna JM, Viana LA. Portador de hipertensão arterial: atitudes, crenças, percepções, pensamentos e práticas. *Rev Saúde Pública* 2003; **37**: 635–42.
- 2 Sociedade B de H, Sociedade Brasileira de Cardiologia, Sociedade Brasileira de Nefrologia. VI Brazilian guidelines on hypertension. *Arq Bras Cardiol* 2010; **95**: 1.
- 3 Zago AS, Zanesco A. Óxido nítrico, doenças cardiovasculares e exercício físico. *Arq Bras Cardiol* 2006; : e264–e270.
- 4 Montezano AC, Dulak-Lis M, Tsiropoulou S, Harvey A, Briones AM, Touyz RM. Oxidative Stress and Human Hypertension: Vascular Mechanisms, Biomarkers, and Novel Therapies. *Can J Cardiol* 2015; **31**: 631–641.
- 5 Cooper RS, Wolf-Maier K, Luke A, Adeyemo A, Banegas JR, Forrester T *et al.* An international comparative study of blood pressure in populations of European vs. African descent. *BMC Med* 2005; **3**: 2.
- 6 Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL *et al.* Seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Hypertension* 2003; **42**: 1206–1252.
- 7 Lim SS, Vos T, Flaxman AD, Danaei G, Shibuya K, Adair-Rohani H *et al.* A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet* 2013; **380**: 2224–2260.
- 8 Mion Jr D, Kohlmann Jr O, Machado C, Amodeo C, Gomes M. Sociedade Brasileira de Hipertensão. V Diretrizes brasileiras de hipertensão. *Rev Bras Hipertens* 2006; **14**: 257–306.
- 9 Malta DC, Cezário AC, Moura L de, Morais Neto OL de, Silva Junior JB da. A construção da vigilância e prevenção das doenças crônicas não transmissíveis no contexto do Sistema Único de Saúde. *Epidemiol E Serviços Saúde* 2006; **15**: 47–65.
- 10 Cesarino CB, Cipullo JP, Martin JFV, Ciorlia LA, Godoy MRP de, Cordeiro JA *et al.* Prevalência e fatores sociodemográficos em hipertensos de São José do Rio Preto-SP. *Arq Bras Cardiol* 2008; **91**: 31–5.
- 11 Rosário TM do, Scala LCN, França GVA de, Pereira MRG, Jardim PCBV. Prevalence, control and treatment of arterial hypertension in Nobres-MT. *Arq Bras Cardiol* 2009; **93**: 672–678.
- 12 Dodhia H, Phillips K, Zannou M-I, Airoidi M, Bevan G. Modelling the impact on avoidable cardiovascular disease burden and costs of interventions to lower SBP in the England population. *J Hypertens* 2012; **30**: 217–226.
- 13 Bauer UE, Briss PA, Goodman RA, Bowman BA. Prevention of chronic disease in the 21st century: elimination of the leading preventable causes of premature death and disability in the USA. *The Lancet* 2014; **384**: 45–52.

- 14 Pereira M, Lunet N, Azevedo A, Barros H. Differences in prevalence, awareness, treatment and control of hypertension between developing and developed countries. *J Hypertens* 2009; **27**: 963–975.
- 15 Lessa Í. Epidemiologia da hipertensão arterial sistêmica e da insuficiência cardíaca no Brasil. *Rev Bras Hipertens* 2001; **8**: 383–92.
- 16 Fonseca FL, Brandão AA, Pozzan R, Campana E, Pizzi OL, Magalhães MEC *et al*. A relação entre a pressão arterial e índices antropométricos na infância/adolescência e o comportamento das variáveis de risco cardiovascular na fase adulta jovem, em seguimento de 17 anos: estudo do Rio de Janeiro. *Rev SOCERJ* 2008; **21**: 281–90.
- 17 Grassi G, Seravalle G, Quarti-Trevano F. The ‘neuroadrenergic hypothesis’ in hypertension: current evidence. *Exp Physiol* 2010; **95**: 581–586.
- 18 Mancia G, Grassi G, Parati G, Daffonchio A. Evaluating sympathetic activity in human hypertension. *J Hypertens* 1993; **11**: S13–S19.
- 19 Floras JS, Hassan MO, Jones JV, Osikowska BA, Sever PS, Sleight P. Consequences of impaired arterial baroreflexes in essential hypertension: effects on pressor responses, plasma noradrenaline and blood pressure variability. *J Hypertens* 1988; **6**: 525–536.
- 20 Lopes HF, Silva HB, Soares JA, Consolim-Colombo FM, Giorgi DMA, Krieger EM. Lipid metabolism alterations in normotensive subjects with positive family history of hypertension. *Hypertension* 1997; **30**: 629–631.
- 21 Xiao L, Liu Y, Wang N. New paradigms in inflammatory signaling in vascular endothelial cells. *Am J Physiol-Heart Circ Physiol* 2014; **306**: H317–H325.
- 22 Harrison DG. Cellular and molecular mechanisms of endothelial cell dysfunction. *J Clin Invest* 1997; **100**: 2153.
- 23 Jones DP, Radi R. Redox pioneer: Professor Helmut Sies. *Antioxid Redox Signal* 2014; **21**: 2459–2468.
- 24 Cai H, Harrison DG. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the role of oxidant stress. *Circ Res* 2000; **87**: 840–844.
- 25 Niki E. Biomarkers of lipid peroxidation in clinical material. *Biochim Biophys Acta BBA-Gen Subj* 2014; **1840**: 809–817.
- 26 Lee R, Margaritis M, Channon K, Antoniades C. Evaluating oxidative stress in human cardiovascular disease: methodological aspects and considerations. *Curr Med Chem* 2012; **19**: 2504.
- 27 Landmesser U, Merten R, Spiekermann S, Büttner K, Drexler H, Hornig B. Vascular Extracellular Superoxide Dismutase Activity in Patients With Coronary Artery Disease Relation to Endothelium-Dependent Vasodilation. *Circulation* 2000; **101**: 2264–2270.
- 28 Lushchak VI. Free radicals, reactive oxygen species, oxidative stress and its classification. *Chem Biol Interact* 2014; **224**: 164–175.

- 29 Dikalov SI, Ungvari Z. Role of mitochondrial oxidative stress in hypertension. *Am J Physiol-Heart Circ Physiol* 2013; **305**: H1417–H1427.
- 30 Araujo M, Wilcox CS. Oxidative stress in hypertension: role of the kidney. *Antioxid Redox Signal* 2014; **20**: 74–101.
- 31 Callera G x00a0e, Tostes R x00a0c, Yogi A, Montezano A x00a0c# x00a0i, Touyz R x00a0m. Endothelin-1-induced oxidative stress in DOCA-salt hypertension involves NADPH-oxidase-independent mechanisms. *Clin Sci* 2006; **110**: 243–253.
- 32 Montezano AC, Touyz RM. Oxidative stress, Noxs, and hypertension: experimental evidence and clinical controversies. *Ann Med* 2012; **44**: S2–S16.
- 33 Pickering T. Psychosocial stress and hypertension: clinical and experimental evidence. *Textb Hypertens* 1994; : 640–654.
- 34 Smookler HH, Buckley JP. Relationships between brain catecholamine synthesis, pituitary adrenal function and the production of hypertension during prolonged exposure to environmental stress. *Int J Neuropharmacol* 1969; **8**: 33–41.
- 35 de Oliveira CM, Pereira AC, de Andrade M, Soler JM, Krieger JE. Heritability of cardiovascular risk factors in a Brazilian population: Baependi Heart Study. *BMC Med Genet* 2008; **9**: 32.
- 36 Levy D, DeStefano AL, Larson MG, O'Donnell CJ, Lifton RP, Gavras H *et al*. Evidence for a gene influencing blood pressure on chromosome 17 genome scan linkage results for longitudinal blood pressure phenotypes in subjects from the framingham heart study. *Hypertension* 2000; **36**: 477–483.
- 37 Bonnardeaux A, Davies E, Jeunemaitre X, Fery I, Charru A, Clauser E *et al*. Angiotensin II type 1 receptor gene polymorphisms in human essential hypertension. *Hypertension* 1994; **24**: 63–69.
- 38 Kunz R, Kreutz R, Beige J, Distler A, Sharma AM. Association Between the Angiotensinogen 235T-Variant and Essential Hypertension in Whites A Systematic Review and Methodological Appraisal. *Hypertension* 1997; **30**: 1331–1337.
- 39 Pereira AC, Mota GF, Cunha RS, Herbenhoff FL, Mill JG, Krieger JE. Angiotensinogen 235T allele 'dosage' is associated with blood pressure phenotypes. *Hypertension* 2003; **41**: 25–30.
- 40 Kimura T, Yokoyama T, Matsumura Y, Yoshiike N, Date C, Muramatsu M *et al*. NOS3 genotype-dependent correlation between blood pressure and physical activity. *Hypertension* 2003; **41**: 355–360.
- 41 Newton-Cheh C, Larson MG, Vasan RS, Levy D, Bloch KD, Surti A *et al*. Association of common variants in NPPA and NPPB with circulating natriuretic peptides and blood pressure. *Nat Genet* 2009; **41**: 348–353.
- 42 Hunt SC, Williams RR, Barlow GK. A comparison of positive family history definitions for defining risk of future disease. *J Chronic Dis* 1986; **39**: 809–821.
- 43 Allemann Y, Horber F, Colombo M, Ferrari P, Shaw S, Jaeger P *et al*. Insulin sensitivity and body fat distribution in normotensive offspring of hypertensive parents. *The Lancet* 1993; **341**: 327–331.

- 44 Neutel JM, Smith DH, Graettinger WF, Winer RL, Weber MA. Heredity and hypertension: impact on metabolic characteristics. *Am Heart J* 1992; **124**: 435–440.
- 45 Piccirillo G, Viola E, Nocco M, Durante M, Tarantini S, Marigliano V. Autonomic modulation of heart rate and blood pressure in normotensive offspring of hypertensive subjects. *J Lab Clin Med* 2000; **135**: 145–152.
- 46 Wu J-S, Lu F-H, Yang Y-C, Lin T-S, Chen J-J, Wu C-H *et al.* Epidemiological study on the effect of pre-hypertension and family history of hypertension on cardiac autonomic function. *J Am Coll Cardiol* 2008; **51**: 1896–1901.
- 47 Allemann Y, Hutter D, Aeschbacher BC, Fuhrer J, Delacrétaz E, Weidmann P. Increased central body fat deposition precedes a significant rise in resting blood pressure in male offspring of essential hypertensive parents: a 5 year follow-up study. *J Hypertens* 2001; **19**: 2143–2148.
- 48 Shephard RJ, Balady GJ. Exercise as cardiovascular therapy. *Circulation* 1999; **99**: 963–972.
- 49 Thompson W, Gordon N, Pescatello L. ACSM’s Guidelines for Exercise Testing and Prescription (2009). *Hubsta Ltd.*
- 50 Beunza JJ, Martínez-González MÁ, Ebrahim S, Bes-Rastrollo M, Núñez J, Martínez JA *et al.* Sedentary Behaviors and the Risk of Incident Hypertension\* The SUN Cohort. *Am J Hypertens* 2007; **20**: 1156–1162.
- 51 Negrão CE, Rondon M. Exercício físico, hipertensão e controle barorreflexo da pressão arterial. *Rev Bras Hipertens* 2001; **8**: 89–95.
- 52 Whelton SP, Chin A, Xin X, He J. Effect of aerobic exercise on blood pressure: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 2002; **136**: 493–503.
- 53 Hamer M. The effects of exercise on haemodynamic function in relation to the familial hypertension risk model. *J Hum Hypertens* 2006; **20**: 313–319.
- 54 Laterza MC, de Matos LD, Trombetta IC, Braga AM, Roveda F, Alves MJ *et al.* Exercise training restores baroreflex sensitivity in never-treated hypertensive patients. *Hypertension* 2007; **49**: 1298–1306.
- 55 Goldsmith RL, Bigger JT, Steinman RC, Fleiss JL. Comparison of 24-hour parasympathetic activity in endurance-trained and untrained young men. *J Am Coll Cardiol* 1992; **20**: 552–558.
- 56 Baggish AL, Weiner RB, Yared K, Wang F, Kupperman E, Hutter AM *et al.* Impact of family hypertension history on exercise-induced cardiac remodeling. *Am J Cardiol* 2009; **104**: 101–106.
- 57 Anunciação PG, Polito MD. Hipotensão pós-exercício em indivíduos hipertensos: uma revisão. *Arq Bras Cardiol* 2011; **96**: 425–6.
- 58 Ishikawa K, Ohta T, Zhang J, Hashimoto S, Tanaka H. Influence of age and gender on exercise training-induced blood pressure reduction in systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1999; **84**: 192–196.
- 59 Véras-Silva AS, Mattos KC, Gava NS, Brum PC, Negrão CE, Krieger EM. Low-intensity exercise training decreases cardiac output and hypertension in spontaneously hypertensive rats. *Am J Physiol-Heart Circ Physiol* 1997; **273**: H2627–H2631.

- 60 Urata H, Tanabe Y, Kiyonaga A, Ikeda M, Tanaka H, Shindo M *et al.* Antihypertensive and volume-depleting effects of mild exercise on essential hypertension. *Hypertension* 1987; **9**: 245–252.
- 61 Graham DA, Rush JW. Exercise training improves aortic endothelium-dependent vasorelaxation and determinants of nitric oxide bioavailability in spontaneously hypertensive rats. *J Appl Physiol* 2004; **96**: 2088–2096.
- 62 Amaral SL, Silveira NP, Zorn TM, Michelini LC. Exercise training causes skeletal muscle venular growth and alters hemodynamic responses in spontaneously hypertensive rats. *J Hypertens* 2001; **19**: 931–940.
- 63 Amaral SL, Zorn TM, Michelini LC. Exercise training normalizes wall-to-lumen ratio of the gracilis muscle arterioles and reduces pressure in spontaneously hypertensive rats. *J Hypertens* 2000; **18**: 1563–1572.
- 64 Dinunno FA, Tanaka H, Monahan KD, Clevenger CM, Eskurza I, DeSouza CA *et al.* Regular endurance exercise induces expansive arterial remodelling in the trained limbs of healthy men. *J Physiol* 2001; **534**: 287–295.
- 65 Lewis TV, Dart AM, Chin-Dusting JP, Kingwell BA. Exercise training increases basal nitric oxide production from the forearm in hypercholesterolemic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; **19**: 2782–2787.
- 66 Hambrecht R, Adams V, Erbs S, Linke A, Kränkel N, Shu Y *et al.* Regular physical activity improves endothelial function in patients with coronary artery disease by increasing phosphorylation of endothelial nitric oxide synthase. *Circulation* 2003; **107**: 3152–3158.
- 67 Fukai T, Siegfried MR, Ushio-Fukai M, Cheng Y, Kojda G, Harrison DG. Regulation of the vascular extracellular superoxide dismutase by nitric oxide and exercise training. *J Clin Invest* 2000; **105**: 1631.
- 68 Fiuza-Luces C, Garatachea N, Berger NA, Lucia A. Exercise is the real polypill. *Physiology* 2013; **28**: 330–358.
- 69 Hansen HS, Froberg K, Hyldebrandt N, Nielsen JR. A controlled study of eight months of physical training and reduction of blood pressure in children: the Odense schoolchild study. *Bmj* 1991; **303**: 682–685.
- 70 Fletcher GF, Balady GJ, Amsterdam EA, Chaitman B, Eckel R, Fleg J *et al.* Exercise standards for testing and training a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 2001; **104**: 1694–1740.
- 71 Worm N, Belz G, Stein-Hammer C. [Moderate wine consumption and prevention of coronary heart disease]. *Dtsch Med Wochenschr* 1946 2013; **138**: 2653–2657.
- 72 Bos S, Grobbee DE, Boer JM, Verschuren WM, Beulens JW. Alcohol consumption and risk of cardiovascular disease among hypertensive women. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2010; **17**: 119–126.
- 73 Rimm EB, Klatsky A, Grobbee D, Stampfer MJ. Review of moderate alcohol consumption and reduced risk of coronary heart disease: is the effect due to beer, wine, or spirits? *Bmj* 1996; **312**: 731–736.

- 74 Husain K, Ansari RA, Ferder L. Alcohol-induced hypertension: Mechanism and prevention. *World J Cardiol* 2014; **6**: 245.
- 75 Jackson AS, Pollock ML. Practical assessment of body-composition. *Phys Sportsmed* 1985; **13**: 76.
- 76 Sinning WE, Wilson JR. Validity of 'generalized' equations for body composition analysis in women athletes. *Res Q Exerc Sport* 1984; **55**: 153–160.
- 77 Sinning WE, Dolny DG, Little KD, Cunningham L, Racaniello A, Siconolfi SF *et al.* Validity of 'generalized' equations for body composition analysis in male athletes. *Med Sci Sports Exerc* 1985; **17**: 124–130.
- 78 Ruha A, Sallinen S, Nissilä S. A real-time microprocessor QRS detector system with a 1-ms timing accuracy for the measurement of ambulatory HRV. *Biomed Eng IEEE Trans On* 1997; **44**: 159–167.
- 79 Loimaala A, Sievanen H, Laukkanen R, Parkka J, Vuori I, Huikuri H. Accuracy of a novel real-time microprocessor QRS detector for heart rate variability assessment. *Clin Physiol* 1999; **19**: 84–88.
- 80 Luft CDB, Sanches S de O, Mazo GZ, Andrade A. Brazilian version of the Perceived Stress Scale: translation and validation for the elderly. *Rev Saúde Pública* 2007; **41**: 606–615.
- 81 Cohen S, Kamarck T, Mermelstein R. A global measure of perceived stress. *J Health Soc Behav* 1983; : 385–396.
- 82 Trigo M, Canudo N, Branco F, Silva D. Estudo das propriedades psicométricas da Perceived Stress Scale (PSS) na população portuguesa. *Psychologica* 2010; : 353–378.
- 83 Reis RS, Hino AAF, Añez CRR. Perceived Stress Scale reliability and validity study in Brazil. *J Health Psychol* 2010; **15**: 107–114.
- 84 HENRIQUES CMP. RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA-RDC Nº 306, DE 7 DE DEZEMBRO DE 2004. 2003.
- 85 Malliani A, Pagani M, Lombardi F, Cerutti S. Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. *Circulation* 1991; **84**: 482–492.
- 86 Pagani M, Lombardi F, Guzzetti S, Rimoldi O, Furlan R, Pizzinelli P *et al.* Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog. *Circ Res* 1986; **59**: 178–193.
- 87 Llesuy S, Milei J, Molina H, Boveris A, Milei S. Comparison of lipid peroxidation and myocardial damage induced by adriamycin and 4'-epiadriamycin in mice. *Tumori* 1985; **71**: 241–249.
- 88 Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr AL, Randall RJ. Protein measurement with the Folin phenol reagent. *J Biol Chem* 1951; **193**: 265–275.
- 89 Buege JA, Aust SD. [30] Microsomal lipid peroxidation. *Methods Enzymol* 1978; **52**: 302–310.
- 90 Reznick AZ, Packer L. Oxidative damage to proteins: spectrophotometric method for carbonyl assay. *Methods Enzymol* 1994; **233**: 357–363.

- 91 Pick E, Keisari Y. A simple colorimetric method for the measurement of hydrogen peroxide produced by cells in culture. *J Immunol Methods* 1980; **38**: 161–170.
- 92 McCord JM, Fridovich I. Superoxide dismutase an enzymic function for erythrocyte hemocuprein (hemocuprein). *J Biol Chem* 1969; **244**: 6049–6055.
- 93 Francica JV, Heeren MV, Tubaldini M, Sartori M, Mostarda C, Araujo RC *et al*. Impairment on cardiovascular and autonomic adjustments to maximal isometric exercise tests in offspring of hypertensive parents. *Eur J Prev Cardiol* 2013; **20**: 480–485.
- 94 Maver J, Štruel M, Accetto R. Autonomic nervous system and microvascular alterations in normotensives with a family history of hypertension. *Blood Press* 2004; **13**: 95–100.
- 95 Wiles JD, Allum SR, Coleman DA, Swaine IL. The relationships between exercise intensity, heart rate, and blood pressure during an incremental isometric exercise test. *J Sports Sci* 2008; **26**: 155–162.
- 96 Devereux GR, Wiles JD, Swaine IL. Reductions in resting blood pressure after 4 weeks of isometric exercise training. *Eur J Appl Physiol* 2010; **109**: 601–606.
- 97 Noll G, Wenzel RR, Schneider M, Oesch V, Binggeli C, Shaw S *et al*. Increased activation of sympathetic nervous system and endothelin by mental stress in normotensive offspring of hypertensive parents. *Circulation* 1996; **93**: 866–869.
- 98 Lackland DT, Voeks JH. Metabolic syndrome and hypertension: regular exercise as part of lifestyle management. *Curr Hypertens Rep* 2014; **16**: 1–7.
- 99 Cornelissen VA, Smart NA. Exercise training for blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc* 2013; **2**: e004473.
- 100 Bertagnolli M, Campos C, Schenkel PC, de Oliveira VLL, De Angelis K, Belló-Klein A *et al*. Baroreflex sensitivity improvement is associated with decreased oxidative stress in trained spontaneously hypertensive rat. *J Hypertens* 2006; **24**: 2437–2443.
- 101 Sanches IC, de Oliveira Brito J, Candido GO, da Silva Dias D, Jorge L, Irigoyen M-C *et al*. Cardiometabolic benefits of exercise training in an experimental model of metabolic syndrome and menopause. *Menopause* 2012; **19**: 562–568.
- 102 Shimojo G, Palma R, Brito J, Sanches I, Irigoyen M, De Angelis K. Dynamic resistance training decreases sympathetic tone in hypertensive ovariectomized rats. *Braz J Med Biol Res* 2015; : 000–000.
- 103 Collier S, Kanaley J, Carhart Jr R, Frechette V, Tobin M, Bennett N *et al*. Cardiac autonomic function and baroreflex changes following 4 weeks of resistance versus aerobic training in individuals with pre-hypertension. *Acta Physiol* 2009; **195**: 339–348.
- 104 Hellstrom H. The altered homeostatic theory: a hypothesis proposed to be useful in understanding and preventing ischemic heart disease, hypertension, and diabetes—including reducing the risk of age and atherosclerosis. *Med Hypotheses* 2007; **68**: 415–433.
- 105 Singh JP, Larson MG, Tsuji H, Evans JC, O'Donnell CJ, Levy D. Reduced heart rate variability and new-onset hypertension insights into pathogenesis of hypertension: The framingham heart study. *Hypertension* 1998; **32**: 293–297.

- 106 Skrobowski A. Parasympathetic withdrawal precedes spontaneous blood pressure elevations in women with primary hypertension. *Cardiology* 1996; **87**: 119–124.
- 107 Sztajzel J. Heart rate variability: a noninvasive electrocardiographic method to measure the autonomic nervous system. *Swiss Med Wkly* 2004; **134**: 514–522.
- 108 Masuo K, Kawaguchi H, Mikami H, Ogihara T, Tuck ML. Serum uric acid and plasma norepinephrine concentrations predict subsequent weight gain and blood pressure elevation. *Hypertension* 2003; **42**: 474–480.
- 109 Hesse C, Charkoudian N, Liu Z, Joyner MJ, Eisenach JH. Baroreflex sensitivity inversely correlates with ambulatory blood pressure in healthy normotensive humans. *Hypertension* 2007; **50**: 41–46.
- 110 McMaster WG, Kirabo A, Madhur MS, Harrison DG. Inflammation, immunity, and hypertensive end-organ damage. *Circ Res* 2015; **116**: 1022–1033.
- 111 Carthy ER. Autonomic dysfunction in essential hypertension: A systematic review. *Ann Med Surg* 2014; **3**: 2–7.
- 112 Taylor AC, McCartney N, Kamath MV, Wiley RL. Isometric training lowers resting blood pressure and modulates autonomic control. *Med Sci Sports Exerc* 2003; **35**: 251–256.
- 113 Masson GS, Costa T, Yshii L, Fernandes DC, Soares P, Laurindo FR *et al*. Time-dependent effects of training on cardiovascular control in spontaneously hypertensive rats: role for brain oxidative stress and inflammation and baroreflex sensitivity. *PLoS One* 2014; **9**: e94927.
- 114 Trachta P, Drápalová J, Kaválková P, Tousková V, Cinkajzlová A, Lacinová Z *et al*. Three months of regular aerobic exercise in patients with obesity improve systemic subclinical inflammation without major influence on blood pressure and endocrine production of subcutaneous fat. *Physiol Res* 2014; **2**: 299–308.
- 115 Rahmouni K, Correia ML, Haynes WG, Mark AL. Obesity-associated hypertension new insights into mechanisms. *Hypertension* 2005; **45**: 9–14.
- 116 LEVY RL, WHITE PD, STROUD WD, HILLMAN CC. Transient tachycardia: prognostic significance alone and in association with transient hypertension. *J Am Med Assoc* 1945; **129**: 585–588.
- 117 Fox K, Borer JS, Camm AJ, Danchin N, Ferrari R, Sendon JLL *et al*. Resting heart rate in cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2007; **50**: 823–830.
- 118 Caetano J, Alves JD. Heart rate and cardiovascular protection. *Eur J Intern Med* 2015; **26**: 217–222.
- 119 Cucherat M. Quantitative relationship between resting heart rate reduction and magnitude of clinical benefits in post-myocardial infarction: a meta-regression of randomized clinical trials. *Eur Heart J* 2007.
- 120 Diaz A, Bourassa MG, Guertin M-C, Tardif J-C. Long-term prognostic value of resting heart rate in patients with suspected or proven coronary artery disease. *Eur Heart J* 2005; **26**: 967–974.
- 121 Ray PD, Huang B-W, Tsuji Y. Reactive oxygen species (ROS) homeostasis and redox regulation in cellular signaling. *Cell Signal* 2012; **24**: 981–990.



- 122 Jones DP. Redefining oxidative stress. *Antioxid Redox Signal* 2006; **8**: 1865–1879.
- 123 Go Y-M, Jones DP. Redox biology: interface of the exposome with the proteome, epigenome and genome. *Redox Biol* 2014; **2**: 358–360.
- 124 Breton-Romero R, Lamas S. Hydrogen peroxide signaling in vascular endothelial cells. *Redox Biol* 2014; **2**: 529–534.
- 125 Ahmad A, Singhal U, Hossain MM, Islam N, Rizvi I. The role of the endogenous antioxidant enzymes and malondialdehyde in essential hypertension. *J Clin Diagn Res JCDR* 2013; **7**: 987.
- 126 Rodrigo R, Libuy M, Feliú F, Hasson D. Oxidative stress-related biomarkers in essential hypertension and ischemia-reperfusion myocardial damage. *Dis Markers* 2013; **35**: 773–790.
- 127 Ward NC, Hodgson JM, Puddey IB, Mori TA, Beilin LJ, Croft KD. Oxidative stress in human hypertension: association with antihypertensive treatment, gender, nutrition, and lifestyle. *Free Radic Biol Med* 2004; **36**: 226–232.
- 128 Ghasemzadeh N, Patel RS, Eapen DJ, Veledar E, Al Kassem H, Manocha P *et al*. Oxidative stress is associated with increased pulmonary artery systolic pressure in humans. *Hypertension* 2014; **63**: 1270–1275.
- 129 Carrizzo A, Puca A, Damato A, Marino M, Franco E, Pompeo F *et al*. Resveratrol improves vascular function in patients with hypertension and dyslipidemia by modulating NO metabolism. *Hypertension* 2013; **62**: 359–366.
- 130 Holowatz LA, Kenney WL. Local ascorbate administration augments NO- and non-NO-dependent reflex cutaneous vasodilation in hypertensive humans. *Am J Physiol-Heart Circ Physiol* 2007; **293**: H1090–H1096.
- 131 Kurlak LO, Green A, Loughna P, Pipkin FB. Oxidative stress markers in hypertensive states of pregnancy: preterm and term disease. *Front Physiol* 2014; **5**.
- 132 Bairova T, Kolesnikov S, Kolesnikova L, Pervushina O, Darenskaya M, Grebenkina L. Lipid Peroxidation and Mitochondrial Superoxide Dismutase-2 Gene in Adolescents with Essential Hypertension. *Bull Exp Biol Med* 2014; **158**: 181–184.
- 133 Petramala L, Pignatelli P, Carnevale R, Zinamosca L, Marinelli C, Settevendemmie A *et al*. Oxidative stress in patients affected by primary aldosteronism. *J Hypertens* 2014; **32**: 2022–2029.
- 134 Campos C, Guzmán R, López-Fernández E, Casado Á. Urinary biomarkers of oxidative/nitrosative stress in healthy smokers. *Inhal Toxicol* 2011; **23**: 148–156.
- 135 Skliros EA, Papadodima SA, Sotiropoulos A, Xipnitos C, Kollias A, Spiliopoulou CA. Relationship between alcohol consumption and control of hypertension among elderly Greeks. The Nemea primary care study. *Hell J Cardiol* 2012; **53**: 26–32.
- 136 Estruch R, Coca A, Rodicio JL. High blood pressure, alcohol and cardiovascular risk. *J Hypertens* 2005; **23**: 226–229.
- 137 Rozanski A, Blumenthal JA, Kaplan J. Impact of psychological factors on the pathogenesis of cardiovascular disease and implications for therapy. *Circulation* 1999; **99**: 2192–2217.

- 138 Lucini D, Di Fede G, Parati G, Pagani M. Impact of chronic psychosocial stress on autonomic cardiovascular regulation in otherwise healthy subjects. *Hypertension* 2005; **46**: 1201–1206.
- 139 Lucini D, Norbiato G, Clerici M, Pagani M. Hemodynamic and autonomic adjustments to real life stress conditions in humans. *Hypertension* 2002; **39**: 184–188.
- 140 Houston M. The role of nutrition and nutraceutical supplements in the treatment of hypertension. *World J Cardiol* 2014; **6**: 38.
- 141 Ghiadoni L, Taddei S, Viridis A. Hypertension and endothelial dysfunction: therapeutic approach. *Curr Vasc Pharmacol* 2012; **10**: 42–60.
- 142 Siervo M, Lara J, Chowdhury S, Ashor A, Oggioni C, Mathers JC. Effects of the Dietary Approach to Stop Hypertension (DASH) diet on cardiovascular risk factors: a systematic review and meta-analysis. *Br J Nutr* 2015; **113**: 1–15.
- 143 Moreira JP de L, Moraes JR de, Luiz RR. Prevalence of self-reported systemic arterial hypertension in urban and rural environments in Brazil: a population-based study. *Cad Saúde Pública* 2013; **29**: 62–72.
- 144 Wu J-S, Lu F-H, Yang Y-C, Lin T-S, Chen J-J, Wu C-H *et al*. Epidemiological study on the effect of pre-hypertension and family history of hypertension on cardiac autonomic function. *J Am Coll Cardiol* 2008; **51**: 1896–1901.
- 145 Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Blaha MJ *et al*. AHA statistical update. *Circulation* 2013; **127**: e62–e245.
- 146 Francica JV, Heeren MV, Tubaldini M, Sartori M, Mostarda C, Araujo RC *et al*. Impairment on cardiovascular and autonomic adjustments to maximal isometric exercise tests in offspring of hypertensive parents. *Eur J Prev Cardiol* 2013; **20**: 480–485.
- 147 Lopes HF, Bortolotto LA, Szlejf C, Kamitsuji CS, Krieger EM. Hemodynamic and metabolic profile in offspring of malignant hypertensive parents. *Hypertension* 2001; **38**: 616–620.
- 148 Ranasinghe P, Cooray DN, Jayawardena R, Katulanda P. The influence of family history of Hypertension on disease prevalence and associated metabolic risk factors among Sri Lankan adults. *BMC Public Health* 2015; **15**: 576.
- 149 Hunt SC, Williams RR, Barlow GK. A comparison of positive family history definitions for defining risk of future disease. *J Chronic Dis* 1986; **39**: 809–821.
- 150 Piccirillo G, Viola E, Nocco M, Durante M, Tarantini S, Marigliano V. Autonomic modulation of heart rate and blood pressure in normotensive offspring of hypertensive subjects. *J Lab Clin Med* 2000; **135**: 145–152.
- 151 Hamer M. The effects of exercise on haemodynamic function in relation to the familial hypertension risk model. *J Hum Hypertens* 2006; **20**: 313–319.
- 152 Neutel JM, Smith DH, Graettinger WF, Winer RL, Weber MA. Heredity and hypertension: impact on metabolic characteristics. *Am Heart J* 1992; **124**: 435–440.

- 153 Piccirillo G, Viola E, Nocco M, Durante M, Tarantini S, Marigliano V. Autonomic modulation of heart rate and blood pressure in normotensive offspring of hypertensive subjects. *J Lab Clin Med* 2000; **135**: 145–152.
- 154 Lackland DT, Voeks JH. Metabolic syndrome and hypertension: regular exercise as part of lifestyle management. *Curr Hypertens Rep* 2014; **16**: 492.
- 155 Cornelissen V a., Smart N a. Exercise training for blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc* 2013; **2**. doi:10.1161/JAHA.112.004473.
- 156 Martins-Pinge MC. Cardiovascular and autonomic modulation by the central nervous system after aerobic exercise training. *Braz J Med Biol Res Rev Bras Pesqui Médicas E Biológicas Soc Bras Biofísica AI* 2011; **44**: 848–854.
- 157 Williams MA, Haskell WL, Ades PA, Amsterdam EA, Bittner V, Franklin BA *et al.* Resistance exercise in individuals with and without cardiovascular disease: 2007 update: a scientific statement from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology and Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation* 2007; **116**: 572–584.
- 158 Sousa JB, Vieira-Rocha MS, Sá C, Ferreirinha F, Correia-de-Sá P, Fresco P *et al.* Lack of Endogenous Adenosine Tonus on Sympathetic Neurotransmission in Spontaneously Hypertensive Rat Mesenteric Artery. 2014. <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0105540> (accessed 12 Jun2015).
- 159 Soares PP da S, da Nóbrega ACL, Ushizima MR, Irigoyen MCC. Cholinergic stimulation with pyridostigmine increases heart rate variability and baroreflex sensitivity in rats. *Auton Neurosci Basic Clin* 2004; **113**: 24–31.
- 160 Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *The Lancet* 2005; **365**: 217–223.
- 161 Guild S-J, Barrett CJ, Malpas SC. Long-term recording of sympathetic nerve activity: the new frontier in understanding the development of hypertension? *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2005; **32**: 433–439.
- 162 Burgi K, Cavalleri MT, Alves AS, Britto LRG, Antunes VR, Michelini LC. Tyrosine hydroxylase immunoreactivity as indicator of sympathetic activity: simultaneous evaluation in different tissues of hypertensive rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2011; **300**: R264–271.
- 163 Pagani M, Lombardi F, Guzzetti S, Rimoldi O, Furlan R, Pizzinelli P *et al.* Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog. *Circ Res* 1986; **59**: 178–193.
- 164 Wu J-S, Lu F-H, Yang Y-C, Lin T-S, Chen J-J, Wu C-H *et al.* Epidemiological study on the effect of pre-hypertension and family history of hypertension on cardiac autonomic function. *J Am Coll Cardiol* 2008; **51**: 1896–1901.
- 165 Maver J, Struel M, Accetto R. Autonomic nervous system activity in normotensive subjects with a family history of hypertension. *Clin Auton Res Off J Clin Auton Res Soc* 2004; **14**: 369–375.
- 166 Devereux GR, Wiles JD, Swaine IL. Reductions in resting blood pressure after 4 weeks of isometric exercise training. *Eur J Appl Physiol* 2010; **109**: 601–606.

- 167 Wiles JD, Allum SR, Coleman DA, Swaine IL. The relationships between exercise intensity, heart rate, and blood pressure during an incremental isometric exercise test. *J Sports Sci* 2008; **26**: 155–162.
- 168 Hamer M, Jones J, Boutcher SH. Acute exercise reduces vascular reactivity to mental challenge in offspring of hypertensive families. *J Hypertens* 2006; **24**: 315–320.
- 169 Noll G, Wenzel RR, Schneider M, Oesch V, Binggeli C, Shaw S *et al*. Increased activation of sympathetic nervous system and endothelin by mental stress in normotensive offspring of hypertensive parents. *Circulation* 1996; **93**: 866–869.
- 170 Bertagnolli M, Campos C, Schenkel PC, de Oliveira VLL, De Angelis K, Belló-Klein A *et al*. Baroreflex sensitivity improvement is associated with decreased oxidative stress in trained spontaneously hypertensive rat. *J Hypertens* 2006; **24**: 2437–2443.
- 171 Sanches IC, de Oliveira Brito J, Candido GO, da Silva Dias D, Jorge L, Irigoyen M-C *et al*. Cardiometabolic benefits of exercise training in an experimental model of metabolic syndrome and menopause. *Menopause N Y N* 2012; **19**: 562–568.
- 172 Shimojo GL, Palma RK, Brito JO, Sanches IC, Irigoyen MC, De Angelis K. Dynamic resistance training decreases sympathetic tone in hypertensive ovariectomized rats. *Braz J Med Biol Res Rev Bras Pesqui Médicas E Biológicas Soc Bras Biofísica AI* 2015; **48**: 523–527.
- 173 Collier SR, Kanaley JA, Carhart R, Frechette V, Tobin MM, Bennett N *et al*. Cardiac autonomic function and baroreflex changes following 4 weeks of resistance versus aerobic training in individuals with pre-hypertension. *Acta Physiol Oxf Engl* 2009; **195**: 339–348.
- 174 Hellstrom HR. The altered homeostatic theory: a hypothesis proposed to be useful in understanding and preventing ischemic heart disease, hypertension, and diabetes—including reducing the risk of age and atherosclerosis. *Med Hypotheses* 2007; **68**: 415–433.
- 175 Singh JP, Larson MG, Tsuji H, Evans JC, O'Donnell CJ, Levy D. Reduced heart rate variability and new-onset hypertension: insights into pathogenesis of hypertension: the Framingham Heart Study. *Hypertension* 1998; **32**: 293–297.
- 176 Dabrowska B, Dabrowski A, Skrobowski A. Parasympathetic withdrawal precedes spontaneous blood pressure elevations in women with primary hypertension. *Cardiology* 1996; **87**: 119–124.

## ANEXOS

### ANEXO 01

#### Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para Participação em Pesquisa Clínica:

Nome do Voluntário: \_\_\_\_\_

RG: \_\_\_\_\_ RE: \_\_\_\_\_ OPM: \_\_\_\_\_ Cia: \_\_\_\_\_

Endereço: \_\_\_\_\_

Telefone para contato: \_\_\_\_\_ Cidade: \_\_\_\_\_ CEP: \_\_\_\_\_

E-mail: \_\_\_\_\_

As Informações contidas neste prontuário foram fornecidas pelo aluno Fernando Alves Santa Rosa (Mestrado em Ciências da Reabilitação da Universidade Nove de Julho) e Profa. Dra. Kátia de Angelis, objetivando firmar acordo escrito mediante o qual, o voluntário da pesquisa autoriza sua participação com pleno conhecimento da natureza dos procedimentos e riscos a que se submeterá, com a capacidade de livre arbítrio e sem qualquer coação.

1. Título do Trabalho Experimental: "VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA, INFLAMAÇÃO E ESTRESSE OXIDATIVO EM INDIVÍDUOS COM HISTÓRICO FAMILIAR POSITIVO DE HIPERTENSÃO: IMPACTO DO ESTILO DE VIDA FÍSICAMENTE ATIVO".

2. Objetivo: O objetivo do presente trabalho será avaliar e comparar parâmetros hemodinâmicos, autonômicos, de estresse oxidativo e de inflamação entre indivíduos insuficientemente ativos ou fisicamente ativos com histórico familiar positivo ou negativo de hipertensão.

3. Justificativa: Diante do grande número de pessoas com hipertensão arterial, seja na população mundial ou na população brasileira, aliado ao grande número de mortes em decorrência das doenças cardiovasculares se faz necessário estudos que possam esclarecer a origem e o desenvolvimento desta doença, bem como entender o papel desempenhado por uma vida fisicamente ativa, a fim de se estabelecer alternativas adequadas para que os profissionais de saúde possam intervir de modo a prevenir ou tratar populações geneticamente predispostas ou mesmo hipertensos de modo eficiente. Adicionalmente, os resultados do presente estudo fornecerão informações ao poder público que podem auxiliar no desenvolvimento de políticas de saúde pública adequadas ao combate da hipertensão arterial.

4. Procedimentos da Fase Experimental: A participação no estudo por parte dos policiais militares selecionados será de no máximo 8 semanas, constituída de 3 visitas, sendo:

1ª visita: Terá como objetivo a aplicação de questionário que tem como objetivos principais verificar as condições gerais de saúde, detectar os filhos de pessoas com pressão arterial normal e elevada, durante o preenchimento do questionário serão realizadas 20 perguntas, com duração aproximada de 15 minutos. Logo após, será aplicado o questionário internacional de atividade de física, com o objetivo de verificar o nível de prática de atividade física nas atividades diárias, o mesmo contém 08 perguntas e tem duração de aproximadamente 10 minutos.

2ª visita: Será realizada uma avaliação física completa, sendo medido o peso, a altura e avaliado o percentual de gordura corporal através da medida de dobras cutâneas e bioimpedância, momento em que será feita uma medida da pressão arterial, registro do intervalo RR cardíaco pelo período de 20 minutos em repouso e avaliação do estresse percebido através de um questionário contendo 10 questões com duração aproximada de 10 minutos para ser respondido.

3ª visita: Será realizada coleta de sangue por um enfermeiro para análises bioquímicas e moleculares.

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

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

7. Informações: O participante tem garantia que receberá respostas a qualquer pergunta ou esclarecimento de qualquer dúvida quanto aos procedimentos, riscos, benefícios e outros assuntos relacionados com a pesquisa. Também os pesquisadores supracitados assumem o compromisso de proporcionar informação atualizada obtida durante o estudo, ainda que esta possa afetar a vontade do indivíduo em continuar participando.

8. Retirada do Consentimento: o participante 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 466, de 12 de dezembro de 2012, 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 Laboratório de Fisiologia Translacional da Universidade Nove de Julho e na sede da Unidade Integrada de Saúde da Polícia Militar da região sul.

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 para Contato: Profa. Dra. Kátia de Angelis - (011) 992342409, Fernando Alves Santa Rosa - (011) 96764-4244).

14. Consentimento Pós-Infomação:

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 à respeito.

São Paulo, de \_\_\_\_\_ de 2015.

Nome (por extenso): \_\_\_\_\_

Assinatura: \_\_\_\_\_

1ª via: Instituição 2ª via: Voluntário



**ANEXO 02**  
**Laboratório de Fisiologia Translacional**

**Questionário**

Nome: \_\_\_\_\_

Nasc: \_\_\_\_\_ Telefone: \_\_\_\_\_ Sexo: ( ) F ( ) M  
Unidade: \_\_\_\_\_ Cia: \_\_\_\_\_ Pel: \_\_\_\_\_ RE: \_\_\_\_\_

1. Um dos seus pais possui: ( ) Pressão alta ( ) Diabetes (glicose aumentada no sangue)  
( ) Outras doenças cardiovasculares.  
Especifique \_\_\_\_\_
2. Um de seus pais faz uso de medicamentos para controle da pressão arterial? Pai: Sim ( ) Não ( )  
Mãe: Sim ( ) Não ( )
3. Algum dos seus irmãos possui Pressão alta? ( ) sim ( ) não. Em caso afirmativo, quantos? \_\_\_\_\_
4. Algum dos seus irmãos possui Diabetes? ( ) sim ( ) não. Em caso afirmativo, quantos? \_\_\_\_\_
5. Você se lembra do valor habitual da sua pressão arterial? Nunca medi ( ) Não lembro ( ) Até 120/80 mmHg (12/8) ( ) maior que 120/80 mmHg (12/8) ( )
6. Você possui hipertensão arterial? ( ) Sim ( ) Não. Há quanto tempo? \_\_\_\_\_
7. Faz algum tipo de terapia para controle da hipertensão? ( ) Sim ( ) Não  
Quais? \_\_\_\_\_
8. Você tem Diabetes? ( ) Sim ( ) Não. Há quanto tempo? \_\_\_\_\_ Como você controla seu Diabetes? \_\_\_\_\_ Mudou sua dieta com a presença do Diabetes? \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_
9. Você possui algum tipo de problema de saúde? ( ) sim ( ) não. Em caso afirmativo descreva qual?  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_
10. Você possui: ( ) depressão ( ) distúrbio do sono ( ) ansiedade ( ) Alteração de memória  
( ) dificuldade no trabalho.  
Outros: \_\_\_\_\_
11. Você é fumante? ( ) Sim ( ) Não. Qual a quantidade? \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_ cigarros/dia. Há quanto tempo? \_\_\_\_\_

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

12. Você já fumou antes? ( ) Sim ( ) Não. Parou há quanto tempo? \_\_\_\_\_

13. Por quanto tempo fumou? \_\_\_\_\_. Houve aumento de peso após? ( ) sim ( ) não

14. É fumante passivo? ( ) Sim ( ) Não

15. Você possui o hábito de ingerir bebidas alcóolicas? ( ) Sim ( ) Não

Tipo de bebida: ( ) destilados ( ) fermentados

Quantidade: \_\_\_\_\_ Há quanto tempo? \_\_\_\_\_

Frequência: \_\_\_\_\_

16. Você possui colesterol alto? ( ) Sim ( ) Não ( ) Não sei dizer. Em caso afirmativo, como você controla o seu colesterol? \_\_\_\_\_

17. Passa ou já passou situações estressantes? ( ) Sim ( ) Não

Quais? \_\_\_\_\_

Em quais situações você se sente relaxado? \_\_\_\_\_

18. Faz algum tipo de terapia para controlar a sua ansiedade, depressão, cansaço, insônia? ( ) Sim ( ) Não. Qual? \_\_\_\_\_ Há quanto tempo? \_\_\_\_\_

19. Como você classifica o seu estresse? ( ) Leve ( ) Moderado ( ) Severo

20. Você pratica algum tipo de atividade física? ( ) Sim ( ) Não.

Qual tipo de atividade física? \_\_\_\_\_

Qual a duração? \_\_\_\_\_

Qual a frequência semanal? \_\_\_\_\_ Com qual intensidade você desempenha sua atividade? ( ) Leve ( ) Moderada ( ) Forte.

21. Você já praticou algum tipo de atividade física? ( ) Sim ( ) Não. Em caso afirmativo, por quanto tempo praticou? \_\_\_\_\_

Há quanto tempo foi a interrupção? \_\_\_\_\_

Qual tipo de atividade física praticou? \_\_\_\_\_



**ANEXO 03**  
**QUESTIONÁRIO INTERNACIONAL DE ATIVIDADE FÍSICA**

As perguntas estão relacionadas ao tempo que você gastou fazendo atividade física na **ÚLTIMA** semana. As perguntas incluem as atividades que você faz no trabalho, para ir de um lugar a outro, por lazer, por esporte, por exercício ou como parte das suas atividades em casa ou no jardim. Suas respostas são **MUITO** importantes. Por favor, responda cada questão. Obrigado pela sua participação!

Para responder as questões lembre que:

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

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

**1a** Em quantos dias da última semana você caminhou por pelo menos 10 minutos contínuos em casa ou no trabalho, como forma de transporte para ir de um lugar para outro, por lazer, por prazer ou como forma de exercício? dias \_\_\_\_\_ por **SEMANA** ( ) Nenhum

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

**2a.** Em quantos dias da última semana, você realizou atividades **MODERADAS** por pelo menos 10 minutos contínuos, como por exemplo, pedalar leve na bicicleta, nadar, dançar, fazer ginástica aeróbica leve, jogar vôlei recreativo, carregar pesos leves, fazer serviços domésticos na casa, no quintal ou no jardim como varrer, aspirar, cuidar do jardim, ou qualquer atividade que fez aumentar **moderadamente** sua respiração ou batimentos do coração (**POR FAVOR NÃO INCLUA CAMINHADA**): dias \_\_\_\_\_ por **SEMANA** ( ) Nenhum

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

**3a** Em quantos dias da última semana, você realizou atividades **VIGOROSAS** por pelo menos 10 minutos contínuos, como por exemplo, correr, fazer ginástica aeróbica, jogar futebol, pedalar rápido na bicicleta, jogar basquete, fazer serviços domésticos pesados em casa, no quintal ou no jardim, carregar pesos elevados ou qualquer atividade que fez aumentar **MUITO** sua respiração ou batimentos do coração. Dias \_\_\_\_\_ por **SEMANA** ( ) Nenhum

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

Estas últimas questões são sobre o tempo que você permanece sentado todo dia, no trabalho, na escola ou faculdade, em casa e durante seu tempo livre (deixa livre ou lazer. Isto inclui o tempo sentado estudando, sentado enquanto descansa, fazendo lição de casa visitando um amigo, lendo, sentado ou deitado assistindo TV, jogando vídeo game, bate-papo na internet e uso do computador para jogar e estudar. Não inclua o tempo gasto sentando durante o transporte em ônibus, trem, metrô ou carro.

**4a.** Quanto tempo no total você gasta sentado durante um dia de semana? \_\_\_\_\_ horas \_\_\_\_\_ minutos **4b.** Quanto tempo no total você gasta sentado durante em um dia de final de semana? \_\_\_\_\_ horas \_\_\_\_\_ minutos.

**ANEXO 04**  
**Escala do Estresse Percebido**

*Perceived Stress Scale – PSS (10 item)*  
Cohen, Kamarck & Mermelstein (1983)

Nome \_\_\_\_\_ Data \_\_\_\_\_

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

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

## Detailed Status information

<b>Manuscript #</b>	JHH-15-0595
<b>Current Revision #</b>	0
<b>Submission Date</b>	7th Dec 15
<b>Current Stage</b>	Manuscript Received
<b>Title</b>	STRENGTH TRAINING PREVENTS EARLY IMPAIRMENT ON HEART RATE VARIABILITY IN OFFSPRING OF HYPERTENSIVE PARENTS
<b>Running Title</b>	STRENGTH TRAINING IN OFFSPRING OF HYPERTENSIVE PARENTS
<b>Manuscript Type</b>	Original
<b>Word Count</b>	1.853
<b>Corresponding Author</b>	Miss Kátia De Angelis (Universidade nove de julho)
<b>Contributing Authors</b>	Mr. Fernando Santa Rosa , Mr. Guilherme Shimogo , Miss Michelle Sartori , Mr. Alexandre Rocha , Miss Juliana Francica , Ms. Maria-Claudia Ingoven
<b>Abstract</b>	The guidelines recommend the regular practice of aerobic and resistance exercise training to prevent hypertension development; however, the benefits of either types of training on offspring of hypertensive parents remains unclear. Therefore, we aimed to investigate the effects of strength training on hemodynamics and on heart rate variability (HRV) in offspring of hypertensive parents. We studied 44 men (n=11/group) divided in sedentary offspring of normotensive (SON) or hypertensive parents (SOH); and physically active (strength training $\geq$ 6 mo and 3 times wk) offspring of normotensive (AON) or hypertensive parents (AOH). At rest, arterial pressure and heart rate were similar between groups. Total RR interval variance was reduced in SOH group in relation to SON and AON groups. SOH group presented increase in sympathetic modulation, highlighted by the increased sympato-vagal balance (LF/HF, SOH: $4.2 \pm 0.7$ vs. SON: $2.8 \pm 0.4$ and AON: $2.4 \pm 0.1$ ). The AOH group showed normalization of the total RR interval variance ( $6373 \pm 226$ ms <sup>2</sup> ) and of the LF/HF (AOH: $2.9 \pm 0.2$ ). In conclusion, SOH group despite no changes in arterial pressure, showed reduced HRV. However, this dysfunction was not observed in AOH, showing the benefits of regular strength training on the prevention of early dysfunction associated with development of hypertension in predisposed populations.
<b>Techniques</b>	Life sciences techniques, Biophysical methods [Electrocardiography - EKG];
<b>Subject Terms</b>	Health sciences/Risk factors Health sciences/Health care/Disease prevention/Lifestyle modification
<b>Conflict of Interest Statement</b>	There is <b>NO</b> conflict of interest to disclose.
<b>Clinical Trial</b>	No
<b>Applicable Funding Source</b>	Ministry of Science, Technology and Innovation   Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (National Council for Scientific and Technological Development) - 476373/2012-3 [De Angelis]

## ANEXO 06

### STRENGTH TRAINING PREVENTS EARLY IMPAIRMENT ON HEART RATE VARIABILITY IN OFFSPRING OF HYPERTENSIVE PARENTS

**Fernando Alves Santa ROSA<sup>1</sup>, Guilherme Lemos SHIMOJO<sup>1</sup>, Michelle SARTORI<sup>2</sup>,  
Alexandre Correia ROCHA<sup>3</sup>, Juliana FRANCICA<sup>3</sup>, Maria-Cláudia IRIGOYEN<sup>2</sup>, Kátia  
DE ANGELIS<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Laboratory of Translational Physiology, Universidade Nove de Julho (UNINOVE), São Paulo, Brazil; <sup>2</sup>Heart Institute, University of São Paulo, Medical School, Sao Paulo, Brazil;

<sup>3</sup>São Judas Tadeu University, Sao Paulo, Brazil.

**Running title: STRENGTH TRAINING IN OFFSPRING OF HYPERTENSIVE  
PARENTS**

#### **Correspondence to**

Prof. Kátia De Angelis, PhD

Nove de Julho University - Science Rehabilitation Program

Rua Vergueiro 235/249

01504 001 – São Paulo - SP

Sao Paulo, SP, Brazil.

Fone: 55 11 3385 9154

Email: [prof.kangelis@uninove.br](mailto:prof.kangelis@uninove.br)

## **Abstract**

The guidelines recommend the regular practice of aerobic and resistance exercise training to prevent hypertension development; however, the benefits of either types of training on offspring of hypertensive parents remains unclear. Therefore, we aimed to investigate the effects of strength training on hemodynamics and on heart rate variability (HRV) in offspring of hypertensive parents. We studied 44 men (n=11/group) divided in sedentary offspring of normotensive (SON) or hypertensive parents (SOH); and physically active (strength training  $\geq$  6 mo and 3 times wk) offspring of normotensive (AON) or hypertensive parents (AOH). At rest, arterial pressure and heart rate were similar between groups. Total RR interval variance was reduced in SOH group in relation to SON and AON groups. SOH group presented increase in sympathetic modulation, highlighted by the increased sympato-vagal balance (LF/HF, SOH:  $4.2 \pm 0.7$  vs. SON:  $2.8 \pm 0.4$  and AON:  $2.4 \pm 0.1$ ). The AOH group showed normalization of the total RR interval variance ( $6373 \pm 226$  ms<sup>2</sup>) and of the LF/HF (AOH:  $2.9 \pm 0.2$ ). In conclusion, SOH group despite no changes in arterial pressure, showed reduced HRV. However, this dysfunction was not observed in AOH, showing the benefits of regular strength training on the prevention of early dysfunction associated with development of hypertension in predisposed populations.

**Key words:** Family history, arterial pressure, cardiac autonomic modulation, sympathetic modulation, strength training

## **Introduction**

Currently, 25% of the world's population suffers from hypertension and it has been estimated that this figure will have risen by 60% by 2025, reaching a prevalence of 40%<sup>1,2</sup>. It is worth mentioning, hypertension is one of the major risk factors for development of cardiovascular disease<sup>3</sup>.

Several studies had demonstrated that family history is an important non-modifiable risk factor for hypertension<sup>4-6</sup>. Individuals with a positive family history of hypertension can be studied to investigate whether any physiological changes occur before clinical manifestation of this disease symptoms<sup>7</sup>. In this sense, studies had showed that normotensive offspring of hypertensive families (FH+) are characterized by an increased risk of developing systemic hypertension<sup>8,9</sup>. These suggests the possibility of an inherited syndrome of abnormalities that, independently of high blood pressure, may predispose these persons for hypertension<sup>10</sup>. In fact, considering the importance of autonomic nervous system on blood pressure regulation, previous studies observed reduced heart rate variability (HRV) and/or increased sympathetic modulation/activation in FH+<sup>4,5,11</sup>.

On the other hand, physically active lifestyle has been recognized as nonpharmacological strategy for the prevention of the high blood pressure, metabolic syndrome and diabetes<sup>12</sup>. Nowadays, it is well-established the benefits of regular practice of aerobic exercise training on cardiovascular autonomic control and on blood pressure<sup>13,14</sup>. Moreover, take into account the guidelines recommendation for the strength exercise training as a complementary tool of aerobic exercise<sup>15</sup>, the cardiovascular and autonomic benefits of strength exercise training remains unclear, mainly in FH+. In this sense, given the little attention to an active lifestyle, especially of strength exercise training, benefits on the early cardiovascular and HRV changes in FH+, we hypothesized that strength exercise training can be important in the management of early increase on cardiac sympathetic modulation coupled

with a parasympathetic inhibition in FH+. To address this issue, the purpose of the present study was to investigate the effects of strength exercise training on hemodynamics and on HRV in FH+.

## **Methods**

We performed a cross-sectional study with healthy offspring of normotensive or hypertensive parents. The protocol of the study was approved by the Ethics Committee of Sao Judas Tadeu University, and all subjects signed an informed consent form.

Fourty four male offspring of normotensive or hypertensive parents were included in this study, divided into four groups: sedentary offspring of hypertensive parents (SOH); sedentary offspring of normotensive parents (SON); physically active offspring of normotensive parents (AON); and physically active offspring of hypertensive parents (AOH).

Those subjects who presented office arterial pressure (AP) lower than 140/90mmHg on three different occasions were considered healthy normotensive, following the guidelines of the British Society of Hypertension. A positive history of hypertension was considered to be present when at least one of the parents was hypertensive. Subjects with concomitant diseases, under pharmacological treatment or reporting cigarette smoking, heavy drinking or food addiction were also excluded. The subjects physically active were only those that had at least 6 months of practice of strength training. We excluded subjects with an uncertain family history of hypertension or with parents or siblings who had secondary forms of hypertension or diabetes mellitus type 1 or 2.

During the period of the study evaluation, subjects were instructed to avoid alcohol and caffeinated beverages for the preceding 12 hours and were invited to come to the

laboratory between 08.30 and 12.30. At entry, the subjects underwent routine clinical examination.

Heart rate (HR), systolic arterial pressure (SAP) and diastolic arterial pressure (DAP) were measured at rest. Baseline SAP, DAP and HR were measured three times after 15 min supine rest. Casual AP was measured with a mercury sphygmomanometer, with appropriately sized cuffs, by the same researcher. The means of the 3 readings were used for analysis. Heart rate was measured using a heart rate monitor (Polar S-810i).

The RR interval, consecutive heart beats between each cardiac cycle, was continuously recorded during the whole procedure using a Polar S-810i. The spectrum resulting from the Fast Fourier Transforms (FFT) modeling is derived from all the data present in the recorded signal; it includes the entire signal variance, regardless of whether its frequency components appear as specific spectral peaks or as non-peak broadband powers<sup>16</sup>. RR interval (RR) variability was evaluated in frequency domains. Spectral power for low (LF; 0.04–0.15Hz) and high (HF; 0.15–0.4Hz) frequency bands was calculated by means of power spectrum density integration within each frequency bandwidth, using a customized routine (MATLAB 6.0)<sup>4,17</sup>.

Data are presented as means and SEM. Statistical tests included Student's *t* test, two-way ANOVA, followed by the post hoc of Student–Newmann–Keuls test. A *p* value <0.05 was considered significant.

## Results

Table 1 shown means and standard deviations of scores for the four groups. There were no differences in age, body mass index, weight and height between studied groups.



Moreover, the SAP, DAP and HR were similar between subjects with a positive family history of hypertension when compared with subjects with a negative family history of hypertension (Table 2).

There were no difference in the duration (AON:  $38\pm 11$  and AOH:  $41\pm 12$  months) or frequency (AON:  $4.0\pm 0.3$  and AOH:  $3.5\pm 0.2$  times/week) of strength training between active groups.

The HRV analysis showed that the variance of the RR interval were reduced in the SOH group ( $2998\pm 395$  ms<sup>2</sup>) as compared with the offspring of normotensive parents groups (SON:  $6089\pm 705$  and AON:  $6133\pm 316$  ms<sup>2</sup>) (Figure 1). In addition, the AOH group ( $6373\pm 226$  ms<sup>2</sup>) presented increased variance of RR interval in relation to SOH group, and a normalization of this variable in relation to offspring normotensive parents groups (Figure 1).

The SOH group also presented an increase in the LF (SOH:  $77\pm 3$  vs. SON:  $68\pm 4$  and AON:  $67.8\pm 0.5\%$ ) and a decrease in HF (SOH:  $23\pm 3$  vs. SON:  $32\pm 4$  and AON:  $32.1\pm 0.5\%$ ) components of HRV when compared with groups with a negative family history of hypertension. No differences was observed in LF or HF components of HRV between AOH group (LF:  $70.2\pm 0.3\%$  and HF:  $29.7\pm 0.3\%$ ) and the groups of offspring of normotensive parents. Consequently, the SOH group ( $4.2\pm 0.7$ ) presented increased LF/HF ratio as compared with the SON ( $2.8\pm 0.4$ ) and AON groups ( $2.4\pm 0.1$ ) (Figure 2). However, the AOH group ( $2.9\pm 0.2$ ) presented a decrease in the LF/HF ratio when compared to the SOH group, reaching similar values in relation to SON and AON groups (Figure 2).

## **Discussion**

It is well-established that family history plays a pivotal role in the development of hypertension and that cardiovascular autonomic dysfunction is a marker of risk for development of cardiovascular disease. In this sense, we aimed in this study to investigate if a

physically active life, assessed evaluating regular strength training practitioners, would have positive impact on HRV in patients with a positive family history of hypertension. There were two important findings in this study. First, the SHO group showed impaired HRV compared to SON group, despite the groups did not differ with regard to clinical AP. Second, the AHO group presented increased variance of the RR interval and reduced cardiac sympathovagal balance in relation to the SHO group, observing normalization of HRV in this group in relation to the groups with negative family history of hypertension. These findings suggest that changes in cardiovascular autonomic regulation precede changes in AP, and that strength training can have a positive impact in people genetically predisposed to hypertension.

Family history of hypertension is an important non-modifiable risk factor for hypertension development, it should be highlighted that nearly 1.4 times more than those without a family history <sup>6</sup>. Besides being one of the main risk factors for development of cardiovascular disease <sup>3</sup>, hypertension has become an important public health challenge in developing and developed countries <sup>18</sup>. It is worth mentioning that the sympathetic nerve activity has been regarded as a major etiologic factor in human essential hypertension <sup>19</sup>. Thus, the assessment of sympathetic activity/modulation is essential for offspring hypertensive parents.

There are several techniques used for sympathetic quantification <sup>20</sup>, however, HRV provide valid non- invasive indices for overall sympathetic nerve activity <sup>21</sup>. In the present study, SOH group showed a reduction of variance of the RR interval accompanied by significant increase in cardiac sympathetic modulation, as evidenced by an increase LF band of RR interval, and an impairment of vagal modulation, observed by a reduction in the HF band of RR interval, when compared to offspring of normotensive parents groups. These findings corroborate previous studies that also observed an impairment in sympathovagal balance in offspring of hypertensive parents <sup>4,11,22,23</sup>. Additionally, a similar autonomic

profile, with increased sympathetic component, was observed in studies investigating the autonomic modulation in patients in early stages of development of hypertension<sup>24,25</sup>. It is worth noting that our results of impairment in HRV were observed regardless of changes in PA, since there was no SAP and DAP difference between groups. In fact, previous studies also showed autonomic changes in FH+ sedentary regardless of changes in clinical AP<sup>26,27</sup>. Therefore, family history is useful to identify promising cardiovascular risk factors and then target interventions.

In this sense, a physically active lifestyle has been suggested as a non-pharmacological strategy to prevent the AP increase<sup>12</sup>. It is well-established the beneficial effects of aerobic exercise training on cardiovascular parameters in humans<sup>13</sup>, as well as in experimental model<sup>28,29</sup>. However, the effects of strength exercise training are not completely understood in these conditions. Our group recently observed in an experimental model of hypertension associated with menopause that the dynamic resistance exercise training of moderate intensity was effective in reducing PA associated with improvement in cardiac autonomic control (reduction in sympathetic tone)<sup>30</sup>. However, to our knowledge, this is the first study to assess the effects of a long period of strength exercise training in men with a positive family history of hypertension. In this sense, the most important result of this study was that the physically active FH+ (strength trained subjects) have not showed the early changes in HRV observed in sedentary FH+. That is, AOH group showed an increased variance of the RR interval and a reduced cardiac sympathovagal balance when compared to the SOH group. It is also worth noting that the physically active FH+ group presented in the likeness of offspring of normotensive parents groups in all parameters evaluated in this study, showing complete attenuation of early autonomic dysfunction in FH+. Similarly, improvement in cardiovascular autonomic control after a resistance exercise training protocol had been observed in studies involving pre-hypertensive<sup>31</sup> and in experimental models of

hypertension<sup>29,30</sup>, but these findings were accompanied by reduced levels of basal PA. In the present study we observed no reduction in clinical AP in physically active FH+ probably because the subjects of this group were normotensive.

In conclusion, sedentary FH+, despite no changes in AP, showed reduced HRV, reinforcing the hypothesis that autonomic dysfunction precedes the AP increase<sup>32</sup>. Moreover, considering that changes in HRV have been related with higher risk of hypertension development<sup>33,34</sup>; our results demonstrated that the impairment on HRV observed in sedentary FH+ was not observed in strength trained FH+, showing the benefits of an active lifestyle on the prevention of early dysfunction associated with development of hypertension in predisposed populations.

#### **Acknowledgements**

This study was supported by CNPq (476373/2012-3). K. De Angelis and M.C. Irigoyen are the recipients of CNPq-BPQ fellowships.

#### **No Disclosures**

## References

- 1 Moreira JP de L, Moraes JR de, Luiz RR. Prevalence of self-reported systemic arterial hypertension in urban and rural environments in Brazil: a population-based study. *Cad Saúde Pública* 2013; **29**: 62–72.
- 2 Wu J-S, Lu F-H, Yang Y-C, Lin T-S, Chen J-J, Wu C-H *et al*. Epidemiological study on the effect of pre-hypertension and family history of hypertension on cardiac autonomic function. *J Am Coll Cardiol* 2008; **51**: 1896–1901.
- 3 Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Baha MJ *et al*. AHA statistical update. *Circulation* 2013; **127**: e62–e245.
- 4 Francica JV, Heeren MV, Tubaldini M, Sartori M, Mostarda C, Araujo RC *et al*. Impairment on cardiovascular and autonomic adjustments to maximal isometric exercise tests in offspring of hypertensive parents. *Eur J Prev Cardiol* 2013; **20**: 480–485.
- 5 Lopes HF, Bortolotto LA, Szlejf C, Kamitsuji CS, Krieger EM. Hemodynamic and metabolic profile in offspring of malignant hypertensive parents. *Hypertension* 2001; **38**: 616–620.
- 6 Ranasinghe P, Cooray DN, Jayawardena R, Katulanda P. The influence of family history of Hypertension on disease prevalence and associated metabolic risk factors among Sri Lankan adults. *BMC Public Health* 2015; **15**: 576.
- 7 Hunt SC, Williams RR, Barlow GK. A comparison of positive family history definitions for defining risk of future disease. *J Chronic Dis* 1986; **39**: 809–821.
- 8 Piccirillo G, Viola E, Nocco M, Durante M, Tarantini S, Marigliano V. Autonomic modulation of heart rate and blood pressure in normotensive offspring of hypertensive subjects. *J Lab Clin Med* 2000; **135**: 145–152.
- 9 Hamer M. The effects of exercise on haemodynamic function in relation to the familial hypertension risk model. *J Hum Hypertens* 2006; **20**: 313–319.
- 10 Neutel JM, Smith DH, Graettinger WF, Winer RL, Weber MA. Heredity and hypertension: impact on metabolic characteristics. *Am Heart J* 1992; **124**: 435–440.
- 11 Piccirillo G, Viola E, Nocco M, Durante M, Tarantini S, Marigliano V. Autonomic modulation of heart rate and blood pressure in normotensive offspring of hypertensive subjects. *J Lab Clin Med* 2000; **135**: 145–152.
- 12 Lackland DT, Voeks JH. Metabolic syndrome and hypertension: regular exercise as part of lifestyle management. *Curr Hypertens Rep* 2014; **16**: 492.
- 13 Cornelissen V a., Smart N a. Exercise training for blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc* 2013; **2**. doi:10.1161/JAHA.112.004473.
- 14 Martins-Pinge MC. Cardiovascular and autonomic modulation by the central nervous system after aerobic exercise training. *Braz J Med Biol Res Rev Bras Pesqui Médicas E Biológicas Soc Bras Biofísica Al* 2011; **44**: 848–854.

- 15 Williams MA, Haskell WL, Ades PA, Amsterdam EA, Bittner V, Franklin BA *et al.* Resistance exercise in individuals with and without cardiovascular disease: 2007 update: a scientific statement from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology and Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation* 2007; **116**: 572–584.
- 16 Sousa JB, Vieira-Rocha MS, Sá C, Ferreirinha F, Correia-de-Sá P, Fresco P *et al.* Lack of Endogenous Adenosine Tonus on Sympathetic Neurotransmission in Spontaneously Hypertensive Rat Mesenteric Artery. 2014. <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0105540> (accessed 12 Jun2015).
- 17 Soares PP da S, da Nóbrega ACL, Ushizima MR, Irigoyen MCC. Cholinergic stimulation with pyridostigmine increases heart rate variability and baroreflex sensitivity in rats. *Auton Neurosci Basic Clin* 2004; **113**: 24–31.
- 18 Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *The Lancet* 2005; **365**: 217–223.
- 19 Guild S-J, Barrett CJ, Malpas SC. Long-term recording of sympathetic nerve activity: the new frontier in understanding the development of hypertension? *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2005; **32**: 433–439.
- 20 Burgi K, Cavalleri MT, Alves AS, Britto LRG, Antunes VR, Michelini LC. Tyrosine hydroxylase immunoreactivity as indicator of sympathetic activity: simultaneous evaluation in different tissues of hypertensive rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2011; **300**: R264–271.
- 21 Pagani M, Lombardi F, Guzzetti S, Rimoldi O, Furlan R, Pizzinelli P *et al.* Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog. *Circ Res* 1986; **59**: 178–193.
- 22 Wu J-S, Lu F-H, Yang Y-C, Lin T-S, Chen J-J, Wu C-H *et al.* Epidemiological study on the effect of pre-hypertension and family history of hypertension on cardiac autonomic function. *J Am Coll Cardiol* 2008; **51**: 1896–1901.
- 23 Maver J, Struel M, Accetto R. Autonomic nervous system activity in normotensive subjects with a family history of hypertension. *Clin Auton Res Off J Clin Auton Res Soc* 2004; **14**: 369–375.
- 24 Devereux GR, Wiles JD, Swaine IL. Reductions in resting blood pressure after 4 weeks of isometric exercise training. *Eur J Appl Physiol* 2010; **109**: 601–606.
- 25 Wiles JD, Allum SR, Coleman DA, Swaine IL. The relationships between exercise intensity, heart rate, and blood pressure during an incremental isometric exercise test. *J Sports Sci* 2008; **26**: 155–162.
- 26 Hamer M, Jones J, Boutcher SH. Acute exercise reduces vascular reactivity to mental challenge in offspring of hypertensive families. *J Hypertens* 2006; **24**: 315–320.
- 27 Noll G, Wenzel RR, Schneider M, Oesch V, Binggeli C, Shaw S *et al.* Increased activation of sympathetic nervous system and endothelin by mental stress in normotensive offspring of hypertensive parents. *Circulation* 1996; **93**: 866–869.
- 28 Bertagnolli M, Campos C, Schenkel PC, de Oliveira VLL, De Angelis K, Belló-Klein A *et al.* Baroreflex sensitivity improvement is associated with decreased oxidative stress in trained spontaneously hypertensive rat. *J Hypertens* 2006; **24**: 2437–2443.

- 29 Sanches IC, de Oliveira Brito J, Candido GO, da Silva Dias D, Jorge L, Irigoyen M-C *et al.* Cardiometabolic benefits of exercise training in an experimental model of metabolic syndrome and menopause. *Menopause N Y N* 2012; **19**: 562–568.
- 30 Shimojo GL, Palma RK, Brito JO, Sanches IC, Irigoyen MC, De Angelis K. Dynamic resistance training decreases sympathetic tone in hypertensive ovariectomized rats. *Braz J Med Biol Res Rev Bras Pesqui Médicas E Biológicas Soc Bras Biofísica AI* 2015; **48**: 523–527.
- 31 Collier SR, Kanaley JA, Carhart R, Frechette V, Tobin MM, Bennett N *et al.* Cardiac autonomic function and baroreflex changes following 4 weeks of resistance versus aerobic training in individuals with pre-hypertension. *Acta Physiol Oxf Engl* 2009; **195**: 339–348.
- 32 Hellstrom HR. The altered homeostatic theory: a hypothesis proposed to be useful in understanding and preventing ischemic heart disease, hypertension, and diabetes—including reducing the risk of age and atherosclerosis. *Med Hypotheses* 2007; **68**: 415–433.
- 33 Singh JP, Larson MG, Tsuji H, Evans JC, O'Donnell CJ, Levy D. Reduced heart rate variability and new-onset hypertension: insights into pathogenesis of hypertension: the Framingham Heart Study. *Hypertension* 1998; **32**: 293–297.
- 34 Dabrowska B, Dabrowski A, Skrobowski A. Parasympathetic withdrawal precedes spontaneous blood pressure elevations in women with primary hypertension. *Cardiology* 1996; **87**: 119–124.

**Figure Caption.**

**Figure 1.** Variance of RR interval (Var RR) in sedentary offspring of normotensive parents (SON), active offspring of normotensive parents (AON), sedentary offspring hypertensive parents (SOH) and active offspring hypertensive parents (AOH). \*p<0.05 vs. SON; ¥ p<0.05 vs. AON; #p<0.05 vs. SOH.

**Figure 2.** Cardiac sympato-vagal balance (LF/HF) in sedentary offspring of normotensive parents (SON), active offspring of normotensive parents (AON), sedentary offspring hypertensive parents (SOH) and active offspring hypertensive parents (AOH). \*p<0.05 vs. SON; ¥ p<0.05 vs. AON; #p<0.05 vs. SOH.



Figure 1

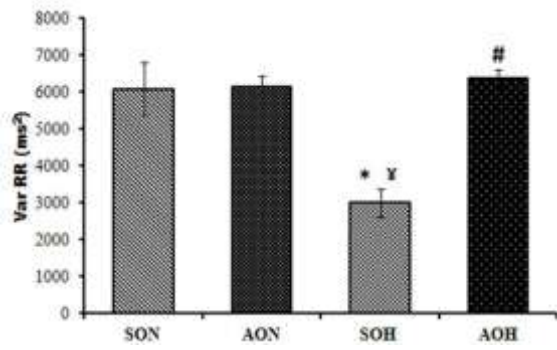
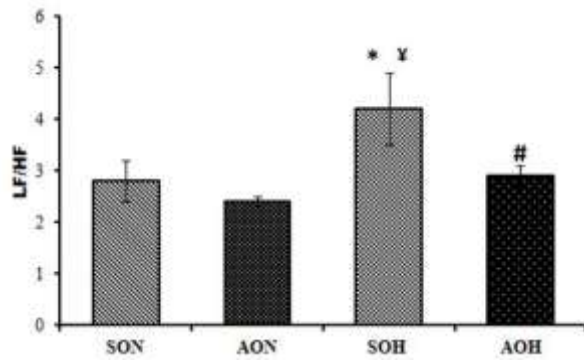


Figure 2



**Table 1.** Description of baseline demographics in studied groups.

	<b>SON</b> <b>(n=11)</b>	<b>AON</b> <b>(n=11)</b>	<b>SOH</b> <b>(n=11)</b>	<b>AOH</b> <b>(n=11)</b>
<b>Age (years)</b>	22±1	26 ±1	23±1	27±2
<b>Weight (Kg)</b>	78±5	81±4	80±5	76±3
<b>Height (cm)</b>	179±3	175±2	175±2	174±1
<b>BMI</b>	24±1	26±1	26±1	25±1

Values are reported as mean ± SEM. SON: sedentary offspring of normotensive parents; AON: active offspring of normotensive parents; SOH: sedentary offspring hypertensive parents; AOH: active offspring hypertensive parents. BMI: body mass index.

**Table 2.** Hemodynamic parameters in studied groups.

	<b>SON</b> <b>(n=11)</b>	<b>AON</b> <b>(n=11)</b>	<b>SOH</b> <b>(n=11)</b>	<b>AOH</b> <b>(n=11)</b>
<b>SAP (mmHg)</b>	110±2	119±1	111±3	118±1
<b>DAP (mmHg)</b>	76±3	73±1	77±2	69±1
<b>HR (bpm)</b>	72±2	75±1	75±2	74±1

Values are reported as mean ± SEM. SON: sedentary offspring of normotensive parents; AON: active offspring of normotensive parents; SOH: sedentary offspring hypertensive parents; AOH: active offspring hypertensive parents. SAP: systolic arterial pressure; DAP: diastolic arterial pressure; HR: heart rate.



**ANEXO 07**

**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA, INFLAMAÇÃO E ESTRESSE OXIDATIVO EM INDIVÍDUOS COM HISTÓRICO FAMILIAR POSITIVO DE HIPERTENSÃO: IMPACTO DO ESTILO DE VIDA FÍSICAMENTE ATIVO

**Pesquisador:** KATIA DE ANGELIS LOBO D'AVILA

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 38620714.1.0000.5511

**Instituição Proponente:** ASSOCIAÇÃO EDUCACIONAL NOVE DE JULHO

**Patrocinador Principal:** MINISTÉRIO DA CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INOVAÇÃO

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 811.235

**Data da Relatoria:** 29/09/2014

**Apresentação do Projeto:**

A hipertensão arterial sistêmica é uma síndrome crônica multifatorial, possui uma progressão complexa e é causada por fatores congênitos ou adquiridos. Esta doença atinge parte significativa da população mundial adulta e é fator de risco para doenças cardíacas e disfunção renal. Dados na literatura têm demonstrado que jovens normotensos, filhos de hipertensos, apresentam aumento da pressão arterial, dos níveis séricos de catecolaminas, redução da resposta barorreflexa e da variabilidade da frequência cardíaca, quando comparados a jovens filhos de normotensos. O

objetivo do presente trabalho será avaliar e comparar parâmetros hemodinâmicos, autonômicos, de estresse oxidativo e de inflamação entre indivíduos insuficientemente ativos ou fisicamente ativos com histórico familiar positivo ou negativo de hipertensão. Serão selecionados 168 sujeitos do sexo masculino divididos em 4 grupos (n=42, grupo de insuficientemente ativos com pais normotensos), (n=42, grupo de insuficientemente ativos com pais hipertensos), (n=42, grupo de fisicamente ativos com pais normotensos) e (n=42, grupo de fisicamente ativos com pais hipertensos). O

estudo possuirá 4 fases experimentais: fase 1 – avaliação da composição corporal, medida da pressão arterial, registro do intervalo RR e avaliação do estresse percebido; fase 2 – coleta de plasma para análise bioquímica e molecular; fase 3 – análise da variabilidade da FC; e, fase 4 –



UNIVERSIDADE NOVE DE  
JULHO - UNINOVE



Continuação do Parecer: 811.726

análise de estresse oxidativo, enzimas antioxidantes, níveis de nitratos e nitritos, marcadores inflamatórios em plasma, expressão de microRNAs e detecção de polimorfismos genéticos. Os resultados do presente estudo poderão esclarecer o impacto do estilo de vida sobre o histórico familiar positivo para hipertensão arterial, bem como verificar o papel do sistema nervoso autônomo, da inflamação e do estresse oxidativo na fisiopatologia da hipertensão em populações geneticamente predispostas, podendo contribuir na busca de alternativas terapêuticas que possam reduzir o risco cardiovascular nestes indivíduos.

**Objetivo da Pesquisa:**

O objetivo do presente trabalho será avaliar e comparar parâmetros cardiovasculares, hemodinâmicos, autonômicos, marcadores inflamatórios e de estresse oxidativo, além da expressão de microRNA e detecção direta de mutações e polimorfismos genéticos em indivíduos sedentários e fisicamente ativos com histórico familiar positivo de hipertensão.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

**Riscos:**

Os riscos serão mínimos como incomodo, extravasamento, e em caso extremo, flebite em virtude da coleta de sangue.

**Benefícios:**

Será realizada avaliação dos aspectos de saúde e composição corporal de modo a realizar a triagem do risco de desenvolvimento de hipertensão por parte dos participantes

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

A metodologia foi bem apresentada, e mostra de forma clara os grupos experimentais.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Os termos obrigatórios foram apresentados

**Recomendações:**

Sem recomendações

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Aprovado

**Situação do Parecer:**

Aprovado

Endereço: VERGUEIRO nº 235/249

Bairro: LIBERDADE

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)3385-9197

CEP: 01.504-001

E-mail: [comitetedetica@uninove.br](mailto:comitetedetica@uninove.br)

Página 02 de 03



UNIVERSIDADE NOVE DE  
JULHO - UNINOVE



Continuação do Parecer: 811.225

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Sem pendências éticas, considerado aprovado.

Para início da coleta dos dados, o pesquisador deverá se apresentar na mesma instância que autorizou a realização do estudo (Coordenadoria, Supervisão, SMS/Gab, etc).

O sujeito de pesquisa (ou seu representante) e o pesquisador responsável deverão rubricar todas as folhas do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e o pesquisador responsável deverá rubricar todas as folhas do Termo, conforme Carta Circular no 003/2011 da CONEP/CNS.

Salientamos que o pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado.

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

Ao pesquisador cabe manter em arquivo, sob sua guarda, por 5 anos, os dados da pesquisa, contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo CEP (Res. CNS 466/12 item IX. 2. e). De acordo com a Res. CNS 196, IX.2.c, o pesquisador deve apresentar a este CEP/SMS os relatórios semestrais. O relatório final deverá ser enviado através da Plataforma Brasil, ícone Notificação.

SAO PAULO, 29 de Setembro de 2014

---

**Assinado por:**  
**Stella Regina Zamuner**  
**(Coordenador)**

Endereço: VERGUEIRO nº 235249

Bairro: LIBERDADE

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)3385-0197

CEP: 01.504-001

E-mail: comiteetica@uninove.br



Sociedade  
Brasileira  
de Hipertensão

[sbh.org.br](http://sbh.org.br)

**ISSN-1809-4260**  
Janeiro - Março 2015  
Volume 18, Número 1

Revista  
**Hipertensão**

**Hipertensão, Obesidade,  
Inflamação e Sistema  
Nervoso Autônomo**



# Índice

Editorial

**1**

Artigo 1

Fisiopatologia da inflamação  
na obesidade e hipertensão arterial

**2**

Artigo 2

Sistema nervoso autônomo,  
hipertensão e inflamação

**11**

Artigo 3

Obesidade, inflamação e protrombose:  
importância da hipertensão

**20**

Artigo 4

Impacto do treinamento físico nas disfunções  
cardiometabólicas: papel do sistema nervoso  
autônomo, da inflamação e do estresse oxidativo

**26**

EXPEDIENTE

**Revista HIPERTENSÃO**

Órgão de divulgação científica da Sociedade Brasileira de Hipertensão  
Publicação trimestral. ISSN 1809-4260

ii

Artigo 4

## Impacto do treinamento físico nas disfunções cardiometabólicas: papel do sistema nervoso autônomo, da inflamação e do estresse oxidativo

*Impact of exercise training on cardiometabolic dysfunctions: role of autonomic nervous system, inflammation and oxidative stress*

### **Bruno Rodrigues**

Laboratório de Fisiologia do Exercício (FISEX), Departamento de Estudos da Atividade Física Adaptada, Faculdade de Educação Física, Universidade Estadual de Campinas (FEF/UNICAMP) – Campinas (SP), Brasil.

### **Nathalia Bernardes**

Laboratório de Fisiologia Translacional, UNINOVE – São Paulo (SP), Brasil.

### **Ariane Viana**

Laboratório de Fisiologia Translacional, UNINOVE – São Paulo (SP), Brasil.

### **Amanda Araújo**

Laboratório de Fisiologia Translacional, UNINOVE – São Paulo (SP), Brasil.

### **Fernando Alves Santa Rosa**

Laboratório de Fisiologia Translacional, UNINOVE – São Paulo (SP), Brasil.

### **Sarah Cristina Ferreira Freitas**

Laboratório de Fisiologia Translacional, UNINOVE – São Paulo (SP), Brasil.

### **Guilherme Shimojo Lemos**

Laboratório de Fisiologia Translacional, UNINOVE – São Paulo (SP), Brasil.

### **Kátia De Angelis**

Laboratório de Fisiologia Translacional, UNINOVE – São Paulo (SP), Brasil.

### **Resumo**

Modificações desfavoráveis nos hábitos alimentares e nos níveis de atividade física têm sido associadas com o desenvolvimento de sobrepeso ou obesidade, diabetes mellitus, hipertensão arterial sistêmica e síndrome metabólica. Alterações no funcionamento do sistema nervoso autônomo, na produção de espécies reativas de oxigênio, bem como no perfil inflamatório têm sido propostos como mecanismos potencialmente envolvidos na gênese e agravamento das principais complicações

### **Abstract**

Unfavorable changes in dietary habits and physical activity levels have been associated with the development of overweight or obesity, diabetes mellitus, hypertension and metabolic syndrome. Changes on the functioning of the autonomic nervous system, reactive oxygen species production, as well as on the inflammatory profile have been proposed as potential mechanisms involved in the genesis and aggravation of major

Endereço para correspondência: Kátia De Angelis – Laboratório de Fisiologia Translacional, Universidade Nove de Julho – Rua Vergueiro, 235/249 – Liberdade – CEP: 01504-001 – São Paulo (SP), Brasil – E-mail: prof.kangelis@uninove.br

Fonte de financiamento: CAPES/CNPq/Fapesp.

cardiometa bólicas, aumentando assim a morbidade e mortalidade por doenças cardiovasculares. Por outro lado, os efeitos positivos do treinamento físico nas alterações cardiovasculares, endócrinas, metabólicas e inflamatórias das doenças cardiovasculares e seus fatores de risco têm sido ressaltados. Dessa forma, o objetivo do presente estudo foi revisar a literatura acerca dos principais aspectos associados à gênese e agravamento das complicações associadas aos fatores de risco para doenças cardiovasculares, bem como os efeitos do treinamento físico nessas condições.

### Palavras-chave

obesidade; diabetes mellitus; hipertensão; estresse oxidativo; inflamação; exercício.

cardiometa bolic complications, thus increasing morbidity and mortality from cardiovascular disease. On the other hand, the positive effects of exercise training on cardiovascular, endocrine, metabolic and inflammatory changes from cardiovascular disease and its risk factors have been emphasized. Thus, the aim of this study was to review the main aspects associated with the genesis and aggravation of complications associated with risk factors for cardiovascular disease, as well as the effects of exercise training in these conditions.

### Keywords

obesity; diabetes mellitus; hypertension; oxidative stress; inflammation; exercise.

## Disfunções cardiometa bólicas e disfunção autonômica cardiovascular

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), o aumento na prevalência de sobrepeso e obesidade tem tido impacto marcante na saúde da população mundial<sup>1</sup>. Mudanças socioeconômicas e culturais das últimas décadas levaram a modificações desfavoráveis nos hábitos alimentares e nos níveis de atividade física dos indivíduos. Essas alterações têm sido associadas com o desenvolvimento de sobrepeso ou obesidade, diabetes mellitus, hipertensão arterial sistêmica e síndrome metabólica (SM)<sup>2,3</sup>.

Nesse sentido, o alto consumo de frutose e gorduras na alimentação tem crescido no mundo ocidental em razão do aumento da comercialização de produtos industrializados, da expansão de redes classificadas como *fast-food* e de mudanças no estilo de vida<sup>4,5</sup>. De fato, nos últimos 30 anos, observou-se um aumento de 40% no consumo de bebidas açucaradas derivadas do xarope de milho<sup>6</sup>. Sabe-se que

o aumento no consumo de frutose causa alterações cardiometa bólicas, tais como resistência à insulina, hiperglicemia, hipertensão, níveis elevados de triglicérides, dislipidemia e obesidade abdominal<sup>4,5,6,7</sup>. O conjunto destes fatores pode levar ao quadro clínico de SMP, a qual está associada ao aumento substancial no risco de desenvolvimento de diabetes e doenças cardiovasculares<sup>10,11</sup>, ocasionando uma importante redução da qualidade de vida e elevada morbimortalidade nos sujeitos acometidos<sup>12</sup>. Vale ressaltar que pacientes com SM apresentam uma maior prevalência de acidente vascular encefálico e infarto do miocárdio quando comparados à pacientes sem a síndrome<sup>13</sup>.

Estudos clínicos e epidemiológicos têm demonstrado que a ingestão de frutose está relacionada ao desenvolvimento de níveis elevados de pressão arterial<sup>14,15</sup>, independentemente do histórico familiar positivo para hipertensão<sup>16</sup>. Corroborando estes achados, a ingestão aguda de frutose em sujeitos saudáveis aumentou significativamente a frequência cardíaca, a pressão arterial e a variabilidade da pressão arterial, bem como reduziu a sensibilidade barorreflexa<sup>17</sup>.

No que tange ao uso de modelos experimentais, estudos demonstraram que animais submetidos à dieta com elevada quantidade de frutose apresentam alterações cardiometabólicas semelhantes às observadas na SM em humanos, como resistência à insulina, dislipidemia e aumento da pressão arterial<sup>19,20</sup>. Trabalhos prévios do nosso grupo observaram que dietas ricas em frutose induziram disfunções do sistema cardiovascular, da função autonômica e renal em animais adultos de ambos os sexos<sup>20,22,24</sup>. Farah et al.<sup>20</sup> verificaram que o consumo crônico de frutose por oito semanas induziu aumento da pressão arterial associado à disfunção autonômica, caracterizada por aumento da variância e da banda de baixa frequência (representativa do simpático vascular) da pressão arterial sistólica. Em adição, camundongos machos adultos submetidos à sobrecarga de frutose por 8 semanas demonstraram intolerância à glicose, além de uma forte correlação entre disfunções renais com alterações cardiovasculares e autonômicas<sup>21</sup>.

De forma semelhante aos resultados obtidos em machos, nosso grupo evidenciou que a resistência à insulina estava associada à disfunção autonômica (redução do tônus vagal) em ratas adultas fêmeas saudáveis submetidas à sobrecarga de frutose<sup>22</sup>. Tais achados em modelos experimentais ressaltam que a sobrecarga de frutose na dieta pode induzir disfunções na regulação autonômica cardiovascular, usualmente acompanhadas de aumento da pressão arterial, resistência à insulina, intolerância à glicose e dislipidemia.

Adicionalmente, o consumo de uma dieta rica em gorduras pode conduzir à hipertensão, anormalidades lipídicas e hipertrofia arterial em modelos experimentais<sup>25,26</sup>. Camundongos alimentados com uma dieta rica em gorduras/carboidratos desenvolveram uma forma de diabetes não

dependente de insulina, conforme observado pelo aumento dos níveis glicêmicos e insulinêmicos<sup>27</sup>. Estes animais também apresentaram hipertensão moderada, sem alteração na frequência cardíaca, bem como uma resposta acentuada ao estresse adrenérgico. Os achados observados nesse modelo sugerem que a hiperatividade simpática possa ser um mecanismo determinante para desenvolvimento da hipertensão e diabetes quando da presença de uma dieta rica e gorduras/carboidratos<sup>27,28</sup>.

A linhagem de ratos Zucker também pode ser considerada de grande importância na compreensão da fisiopatologia das disfunções cardiometabólicas, uma vez que os animais apresentam uma variedade de perturbações comportamentais, neurais, endócrinas e metabólicas, que se tornam evidentes logo após o desmame. Tais anormalidades incluem hiperinsulinemia, dislipidemia, hiperfagia, hipotermia, aumento da atividade simpática e redução do gasto energético<sup>29,30</sup>. Existem resultados contraditórios quanto ao desenvolvimento de alterações cardiovasculares e do controle autonômico neste modelo experimental, evidenciados pela presença de normo ou hipertensão, com ou sem disfunção autonômica cardiovascular. Vale destacar que Ruggieri et al.<sup>31</sup> demonstraram aumento nos reflexos simpáticos em ratos Zucker obesos normotensos e resistentes à insulina, sugerindo que alterações do sistema nervoso simpático e da sensibilidade à insulina precedem o aparecimento de hipertensão nesse modelo.

Interessantemente, nosso grupo recentemente observou que, em camundongos submetidos ao consumo crônico de frutose, as disfunções do controle autonômico cardiovascular também precediam as alterações metabólicas<sup>24</sup>. Nesse sentido, já está bem estabelecido que a atividade

simpática exacerbada acentua o risco cardiovascular, ao passo que a função vagal preservada, ou aumentada, tem sido considerada um fator de proteção cardiovascular<sup>32-34</sup>. Vários trabalhos experimentais e clínicos têm evidenciando que um desequilíbrio do sistema nervoso autonômico está presente em uma série de doenças, tais como hipertensão arterial, infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca, diabetes, bem como SM e diversos mecanismos têm sido propostos<sup>34,35-42</sup>.

### Mecanismos associados às disfunções cardiometabólicas

Muitos componentes da SM são caracterizados por um aumento na atividade do sistema nervoso simpático<sup>43</sup>. Além disso, a resistência à insulina tem sido considerada um importante fator na gênese de tal síndrome<sup>44,45</sup>. É interessante notar que correlações foram demonstradas entre as disfunções cardiovasculares, autonômicas e metabólicas em humanos e animais<sup>22,43,44,46,47</sup>.

Atualmente, evidências sugerem que a obesidade visceral e a resistência à insulina aumentam o risco cardiovascular, por mecanismos clássicos (dislipidemia, hipertensão e dismetabolismo da glicose), bem como por alterações na secreção de biomoléculas pelo tecido adiposo, por macrófagos infiltrados neste tecido, ou mesmo pelo baço<sup>47-49</sup>. De fato, há evidências que a inflamação desempenha um papel importante na gênese de doenças cardiovasculares, incluindo hipertensão<sup>50</sup> e SM<sup>51</sup>. Somado a isso, Van Gaan et al.<sup>47</sup>, em uma elegante revisão publicada na *Nature*, concluiu que a resistência à insulina, bem como de níveis elevados de inflamação e estresse oxidativo são caminhos comuns na patogênese da obesidade e doenças cardiovasculares.

O termo estresse oxidativo descreve a condição resultante do desequilíbrio entre a geração de espécies reativas de oxigênio (íons/moléculas com elétrons não pareados ou ligações instáveis) e suas enzimas antioxidantes<sup>52</sup>. Vale destacar que um número crescente de evidências sugere que a produção aumentada de espécies reativas de oxigênio, como o ânion superóxido e o radical hidroxila, participam criticamente da patogênese das doenças coronarianas, hipertensão, aterosclerose e SM<sup>53-54</sup>. Nesse sentido, estudos demonstram que a SM é caracterizada pelo aumento excessivo de espécies reativas de oxigênio, contribuindo para o desenvolvimento de danos ao tecido cardíaco<sup>57,58</sup>. Em contrapartida, mecanismos antioxidantes como a enzima superóxido dismutase, a catalase, a glutatona peroxidase e o sistema não enzimático tem o papel de manter a homeostase redox<sup>59</sup>.

O óxido nítrico, quando produzido em excesso, tem capacidade de reagir com radicais, como, por exemplo, o radical superóxido<sup>52,59</sup>, formando um potente radical oxidante denominado peroxinitrito<sup>60</sup>. Este equilíbrio entre os níveis de radical superóxido e o óxido nítrico desempenham um papel fundamental na preservação da função endotelial<sup>60</sup>. Nesse cenário, uma característica importante em pacientes com SM é a disfunção endotelial, que aumenta progressivamente a rigidez arterial<sup>61</sup>. Sugere-se ainda que o aumento do óxido nítrico e do ânion superóxido em situações de estresse cause alterações na função dos pressorreceptores<sup>62,63</sup>.

O estresse oxidativo, juntamente com o estado de hiperglicemia crônica, característico do diabetes, pode estar associado a outros problemas, como a elevação na concentração de moléculas pró-inflamatórias. Portanto, além do aumento do estresse oxidativo, o aumento dos níveis de citocinas pró-inflamatórias, tais como

proteína C reativa<sup>64</sup>, interleucina 6 e fator de necrose tumoral alfa<sup>65,66</sup>, estão associados ao maior risco cardiovascular e ao aumento da morbidade e mortalidade entre a população em geral<sup>65,67</sup>. Estudos têm demonstrado que citocinas pró-inflamatórias, como o fator de necrose tumoral alfa, aumentam o estresse oxidativo e regulam negativamente as enzimas antioxidantes<sup>68,69</sup>. Recentemente, nosso grupo verificou que ratas ooforectomizadas espontaneamente hipertensas submetidas à sobrecarga crônica de frutose (18 semanas) apresentaram disfunção cardiometabólica e autonômica, demonstraram aumento de fator de necrose tumoral alfa e redução de interleucina 10 em tecido cardíaco, provavelmente associada ao aumento de lipoperoxidação e prejuízo na razão redox da glutatona em tecido adiposo<sup>70</sup>. Nesse mesmo estudo, observou-se correlação inversa entre o aumento do tecido adiposo nos animais espontaneamente hipertensos tratados com frutose e a redução de interleucina 10<sup>70</sup>. De fato, o tecido adiposo em excesso é considerado também uma fonte de citocinas pró-inflamatórias resultando em uma potente produção de espécies reativas de oxigênio.

Adicionalmente, o aumento de citocinas pró-inflamatórias tem sido relacionado com o aumento na secreção de angiotensina II e o sistema renina angiotensina tem sido implicado na etiologia da obesidade e da resistência à insulina, proporcionando, talvez, uma ligação crucial entre obesidade, diabetes e hipertensão<sup>71</sup>. Dessa forma, estudos sugerem que angiotensina II diminui a biodisponibilidade de óxido nítrico, diminuindo as defesas antioxidantes do organismo e induzindo um aumento na atividade da NADPH no pâncreas. A aumentada atividade da NADPH, por sua vez, provoca o aumento do estresse oxidativo fazendo com que haja morte programada das células  $\beta$

pancreáticas<sup>72,73</sup>. Em camundongos adultos submetidos à sobrecarga de frutose, também foi observado aumento da angiotensina II, acompanhada de intolerância à glicose, aumento da pressão arterial e da modulação simpática vascular<sup>20</sup>. Chu et al.<sup>73</sup> demonstraram que, centralmente, a angiotensina II ativa o sistema nervoso simpático, alterando a sensibilidade dos pressorreceptores. Assim, o sistema renina angiotensina e sistema nervoso simpático podem regular positivamente um a ação do outro<sup>74</sup>. Interessantemente, Putnam et al.<sup>75</sup> postularam que o sistema renina angiotensina é regulado pelos diversos fatores causais da SM, bem como, pode contribuir para o desenvolvimento desta disfunção.

É importante destacar que Hellstrom<sup>76</sup> apresentou evidências convincentes de que o desenvolvimento de um grupo diverso de doenças, como hipertensão, diabetes e doença cardíaca isquêmica, é favorecido pelo aumento da atividade simpática neural, resultando em disfunção endotelial, dislipidemia, resistência à insulina, inflamação e estresse oxidativo. Por outro lado, tais disfunções podem, provavelmente, ser atenuadas/prevenidas por um efeito protetor induzido por mudanças no parassimpático. Esta hipótese foi corroborada pelos resultados em modelos animais que mostram que a descarga vagal eferente inibe a produção de citocinas pró-inflamatórias e a inflamação sistêmica, identificando uma função imunológica do nervo vago<sup>48,49</sup>.

Também vale ressaltar que estudos evidenciam que moléculas bioativas (inflamatórias) secretadas pelos adipócitos (e macrófagos infiltrados neste tecido) podem levar ao estresse oxidativo e à disfunção endotelial, aumentando o risco cardiovascular<sup>47</sup>. Portanto, existem evidências que o sistema nervoso autônomo possa ser o fator desencadeador

da secreção de biomoléculas envolvidas na gênese das disfunções cardiometabólicas. Reforçando essa ideia, recentemente evidenciamos que o consumo crônico de frutose em camundongos machos induziu resistência à insulina, aumento dos níveis plasmáticos de colesterol, triglicérides e leptina, somente após 60 dias de consumo de frutose; além de aumento da pressão arterial sistólica e média, ativação simpática cardíaca e vascular e atenuação do barorreflexo a partir do 15º dia de consumo de frutose. Tais achados demonstraram que a disfunção da modulação autonômica cardiovascular ocorreu antes de qualquer alteração metabólica<sup>24</sup>. Em conjunto, estes estudos sugerem que o sistema nervoso autônomo tem um importante papel no desenvolvimento das disfunções cardiometabólicas e, conseqüentemente, da SM.

### Efeitos do treinamento físico nas disfunções cardiometabólicas

Atualmente, a prática regular de exercícios físicos tem pouca aderência da população e o sedentarismo pode ser considerado como o provável fator causal do aumento na ocorrência de doenças cardiovasculares em todo o mundo. Por outro lado, o treinamento físico aeróbio é responsável por adaptações estruturais e hemodinâmicas no sistema cardiovascular, como também promove ajustes no sistema nervoso autônomo<sup>27</sup>. Desta forma, já está muito bem estabelecido os efeitos benéficos do treinamento físico como uma abordagem não farmacológica na prevenção e tratamento da hipertensão, resistência à insulina, diabetes, dislipidemia, obesidade e da SM<sup>16,22</sup>.

Uma das principais adaptações do treinamento físico aeróbio é a melhora do sistema nervoso autônomo. Neste sentido,

há evidências de que esta intervenção reduza mortalidade de pacientes pós-infarto do miocárdio, provavelmente devido a um aumento do componente vagal e/ou uma diminuição da atividade simpática<sup>21</sup>, bem como em razão da melhora da sensibilidade dos pressorreceptores<sup>24</sup>. Além disso, o exercício físico regular tem seus benefícios já bastante evidenciados na literatura, como diminuição da pressão arterial em hipertensos<sup>26,28</sup>; redução da dose ou até a suspensão do uso de medicamentos anti-hipertensivos em pacientes hipertensos<sup>27</sup>; bradicardia de repouso<sup>29,35,36,38</sup>; melhora da razão parede/luz das artérias do músculo treinado e redução da resistência vascular periférica<sup>29</sup>; melhora da sensibilidade do mecanismo barorreflexo em ratos machos normotensos, hipertensos, diabéticos e ratas ooforectomizadas<sup>30,35,36</sup>; bem como melhora do mecanismo do quimiorreflexo e do reflexo cardiopulmonar em ratos hipertensos e diabéticos<sup>35,36</sup>. A redução da pressão arterial de repouso em humanos e ratos hipertensos treinados aerobicamente pode estar associada à diminuição da atividade simpática periférica e/ou do débito cardíaco<sup>21,32</sup>, uma vez que a normalização do exacerbado tônus simpático cardíaco estaria associada à bradicardia de repouso e, conseqüentemente, à redução do débito cardíaco observada em ratos machos hipertensos treinados<sup>32</sup>. Outros fatores que contribuem para a redução da pressão arterial são a atenuação da disfunção barorreflexa<sup>35,33</sup>, redução da resistência vascular periférica<sup>24,33</sup> e redução do volume sistólico, promovidas pelo treinamento físico dinâmico em indivíduos hipertensos<sup>36</sup>.

Um estudo recente do nosso grupo demonstrou que, após 10 semanas de treinamento físico aeróbio, ratos Wistar submetidos à sobrecarga de frutose apresentam melhorias morfofuncionais cardíacas e metabólicas<sup>27</sup>. No entanto, Sanches et al.<sup>33</sup>

## Referências

- Rani A, Healy LJ, Liang YF, Beh JY. Effects of a Workplace Health Programme on the Improvement of Physical Health among Overweight and Obese Civil Servants: A Pilot Study. *Malays J Med Sci*. 2013;20:54-60.
- Sisto AF, Frazzetta DE, Andrade JP, Côrrea FH, Sicaiva JF, Oliveira DM, et al. Diretriz Brasileira de Prevenção Cardiovascular. *Arq Bras Cardiol*. 2013;101:1-63.
- Munoz GR, Francisco I, Ribeiro Avelar MA. Prevalência dos componentes associados a síndrome metabólica no Brasil e revisão crítica dos fatores dietéticos associados à prevenção e ao tratamento. *Revista Brasileira de Cardiologia em Saúde*. 2015;9:1-15.
- Ekblott SS, Klein NL, Selen JS, Tefik H, Havel PT. Fructose, weight gain, and the insulin resistance syndrome. *Am J Clin Nutr*. 2002;76:911-22.
- Basciano H, Frederico L, Adeli K. Fructose, insulin resistance, and metabolic dyslipidemia. *Nutr Metab*. 2005;2(1):5.
- Benevides RG, Bezerra G, Trindade CEP. Frutose em humanos: efeitos metabólicos, utilização clínica e erros inatos associados. *Rev Nutr PUCQAMP*. 2005;19:377-89.
- Havel PT. Dietary fructose: implications for dysregulation of energy homeostasis and lipocatabolism metabolism. *Nutr Rev*. 2005;63:133-57.
- Haven GM. Barting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988;37:1585-897.
- Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Clemons DR, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009;120:1640-5.
- Wajsbal FC, Ribeiro AD, Babo N, Sotoca-Salvado J, Bressan J. Prevalence of metabolic syndrome and pre-metabolic syndrome in health professionals: LATINMETS Brazilian Study. *Diabetol Metab Syndr*. 2015;7:8.
- Gami AS, Wab BJ, Howard DE, Erwin PJ, Gami LA, Somers VK, et al. Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J Am Coll Cardiol*. 2007;48:403-14.
- World Health Organization Regional Office for Europe. European Health for All Database (EHA-DB). WHO Regional Office for Europe, Copenhagen, Denmark; 2013. Available from: <http://meta.euro.who.int/eha/db/>
- Alberti KG, Zimmet P, Shaw J, IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome—a new worldwide definition. *Lancet*. 2005;366(9491):1059-62.
- Nguyen S, Choi HK, Liang RH, Hsu CY. Sugar-sweetened beverages, serum uric acid, and blood pressure in adolescents. *J Pediatr*. 2009;154:907-13.
- Perez-Pozo SE, Scholtz J, Nakagawa T, Sanchez-Lazada LG, Johnson RJ, Lillo JL. Excessive fructose intake induces the features of metabolic syndrome in healthy adult men: role of uric acid in the hypertensive response. *Int J Obes (Lond)*. 2010;34:454-61.
- Jalil DJ, Smith G, Johnson RJ, Choudhry M. Increased fructose associates with elevated blood pressure. *J Am Soc Nephrol*. 2010;21:1543-8.
- Brown CM, Dulloo AG, Weisig G, Mostain JP. Fructose ingestion acutely elevates blood pressure in healthy young humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2008;294:R730-7.
- Suzuki M, Nomura C, Otake H, Ikeda H. Effect of an insulin sensitizer, pioglitazone, on hypertension in fructose-drinking rats. *Jpn J Pharmacol*. 1997;74:297-32.
- Teff KL, Elliott SS, Tschöp M, Kiefer TJ, Rader D, Heiman M, et al. Dietary fructose reduces circulating insulin and leptin, attenuates postprandial suppression of ghrelin, and increases triglycerides in women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:2965-72.
- Farah Y, Elabd K, Chen Y, Key MP, Cunha TS, Iyengar MC, et al. Nocturnal hypertension in mice consuming a high fructose diet. *Autonomic Neurosci*. 2008;130:41-50.
- Cunha TS, Farah Y, Paulini J, Piazini M, Elasad RM, Marcondes FK, et al. Relationship between renal and cardiovascular changes in a murine model of glucose intolerance. *Regul Pept*. 2007;139:1-4.
- Ribeiro JO, Ponticiero K, Figueira D, Bernardes N, Sanchez IC, Iyengar MC, et al. Parasympathetic dysfunction is associated with insulin resistance in fructose-fed female rats. *Braz J Med Biol Res*. 2008;41:804-8.
- Moris M, Araujo IC, Pohlman RL, Marques MC, Rodas NS, Fassin VMA. Timing of fructose intake: An important regulator of adiposity. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2012;39:57-62.
- De Angelis K, Senador DD, Mostarda C, Iyengar MC, Morris M. Sympathetic overactivity precedes metabolic dysfunction in a fructose model of glucose intolerance in mice. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2012;302:R850-7.
- Buring RD, Eriksson L, Krizan D. Baroreceptor reflex impairment and mild hypertension in rats with dietary-induced obesity. *Hypertension*. 1990;15:397-400.
- Dobrian AD, Davis MJ, Prewitt RL, Laitano TJ. Development of hypertension is a rat model of diet-induced obesity. *Hypertension*. 2003;25:1009-15.
- Suriw R, Kuhn CM, Cochran C, McClubb JK, Fungello MN. Diet-induced type II diabetes in C57BL/6J mice. *Diabetes*. 1988;37:1163-67.
- Williams TD, Chambers JB, Roberts LM, Henderson RP, Overton JM. Diet-induced obesity and cardiovascular regulation in C57BL/6J mice. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2003;30:769-78.
- Zucker LM. Hereditary obesity in the rat associated with hyperlipemia. *Ann N Y Acad Sci*. 1955;131:447-58.
- Cunningham JJ, Gallo-Escandon J, Daniels F, Carr DB, Bede HH. Hypercortisolemia and diminished pituitary responsiveness to corticotropin-releasing factor in obese Zucker rats. *Endocrinology*. 1986;118:94-101.
- Ruggieri P, Bruneri A, Cogo CE, Storace D, Di Nardo F, Buzinelli R. Enhanced sympathetic reactivity associates with insulin resistance in the young Zucker rat. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2005;291:R376-82.
- Task Force of the European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Circulation*. 1996;93:1043-82.
- Sanches IC, Bito JD, Cândia GO, da Silva Das D, Jorge L, Iyengar MC, et al. Cardiovascular benefits of exercise training in an experimental model of metabolic syndrome and menopausal. *Menopause*. 2012;19:582-8.
- Rodrigues B, Santana AA, Sant'anna AB, Oyama LM, Caporuto EC, de Souza CT, et al. Role of vagus and detuning an inflammatory and metabolic profile in infarcted rats: influence of cardiovascular autonomic nervous system. *Mediators Inflamm*. 2014;2014:201301.



35. Zanchetti A, Mancia G. Cardiovascular reflexes and hypertension. *Hypertension*. 1991;16:813-21.
36. La Rovere MT, Rigge J, JT, Mancia G, Mortara A, Schwartz PJ. Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators. *Lancet*. 1998;351:478-84.
37. Iggyen MC, Krieger EM. Baroreflex control of sympathetic activity in experimental hypertension. *Braz J Med Biol Res*. 1990;21:1213-20.
38. Viskai A, Maser RE, Mitchell RB, Freeman R. Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care*. 2005;28:1553-70.
39. De Angelis K, Wich RS, Jesus WR, Moreira ED, Morris M, Krieger EM, et al. Exercise training changes autonomic cardiovascular balance in mice. *J Appl Physiol*. 2004;96:2174-8.
40. Farah V, De Angelis K, Joaquim LF, Cadedo G, Bernardes N, Fagan R Jr, et al. Autonomic modulation of arterial pressure and heart rate variability in hypertension diabetics. *Clinics*. 2007;62:477-82.
41. Rodrigues B, Jorge L, Mostarda CT, Rosa KT, Medeiros A, Malheiro C, et al. Aerobic exercise training delays cardiac dysfunction and improves autonomic control of circulation in diabetic rats undergoing myocardial infarction. *J Card Fail*. 2012;16:734-44.
42. Moron E, Lima NE, Machado JF, Mostarda C, DeAngelis K, Iggyen MC, et al. Metabolic hemodynamic and structural adjustments to low intensity exercise training in a metabolic syndrome model. *Cardiovasc Diabetol*. 2013;12:85.
43. Grassi G. Sympathetic overdrive and cardiovascular risk in the metabolic syndrome. *Hypertens Res*. 2006;29:839-47.
44. Grassi G, Amadio F, Quarti-Trevano F, Senzilet G, Marzola G. Heart rate sympathetic cardiovascular influences, and the metabolic syndrome. *Prog Cardiovasc Dis*. 2009;52:31-7.
45. Smith MM, Mason DT. Obesity and adipokines: effects on sympathetic overactivity. *J Physiol*. 2012;596:1787-801.
46. Hellstrom HR. The altered homeostatic theory: A hypothesis proposed to be useful in understanding and preventing ischemic heart disease, hypertension, and diabetes—including reducing the risk of age and atherosclerosis. *Med Hypotheses*. 2007;69:415-33.
47. Van Gaal LF, Mertens IL, De Block CE. Mechanisms linking obesity with cardiovascular disease. *Nature*. 2006;444:875-80.
48. Bivolikova LV, Ivanova S, Zhang M, Yang H, Botchkina GI, Watkins LR, et al. Vagus nerve stimulation attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin. *Nature*. 2000;405:456-62.
49. Huston JM, Oghani M, Rosas-Solis M, Liao H, Ojehi K, Pavlov VA, et al. Splenectomy inactivates the cholinergic anti-inflammatory pathway during lethal endotoxemia and polymicrobial sepsis. *J Exp Med*. 2006;203:1623-6.
50. Leibowitz A, Schiffrin EL. Immune mechanisms in hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2011;13:465-72.
51. Holmström G. Inflammation and metabolic disorders. *Nature*. 2009;454:891-7.
52. Campos JC, Gomes KM, Ferreira JC. Impact of exercise training on redox signaling in cardiovascular diseases. *Food Chem Toxicol*. 2013;62:107-19.
53. Dantas APV, Carvalho MHC. Etoproctoléc de los estrógenos en el sistema cardiovascular. *Avances Cardiol Vida*. 2000;7:5-11.
54. Bello-Klein A, Beck PM, Travenço M, Senra SM, Litsey S, de Blencourt PJ, et al. Myocardial oxidative stress and antioxidants in hypertension as a result of nitric oxide synthase inhibition. *Cardiovasc Toxicol*. 2001;1:43-50.
55. Churchill EN, Murrell CL, Chen CH, Mochly-Rosen D, Sawadlu H. Reprofusion-induced translocation of diacyl glycerol to cardiac mitochondria prevents pyruvate dehydrogenase reactivation. *Circulation*. 2005;112:76-85.
56. Yoganathan G, Heang S, Furtado JC, Mochly-Rosen D. Glyoxaldehyde 3-phosphate dehydrogenase (GAPDH) phosphorylation by protein kinase C3 (PKC3) inhibits mitochondria elimination by lysosomal-like structures following ischemia and reoxygenation-induced injury. *J Biol Chem*. 2013;288:19947-60.
57. Carvajal K, El Hafidi M, Balboa G. Myocardial damage due to ischemia and reperfusion in hypertensive diastolic and hypertensive rats: participation of free radicals and calcium overload. *J Hypertens*. 1999;17:1607-16.
58. Roberts CK, Smith KK. Oxidative stress and metabolic syndrome. *Life Sci*. 2009;84:705-12.
59. Kubányi GM. The role of endothelium in cardiovascular homeostasis and disease. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1993;22:51-14.
60. Montezano AC, Touyz RM. Reactive oxygen species and endothelial dysfunction: role of nitric oxide synthase uncoupling and Nox family nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidases. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2012;100:67-94.
61. Moresley CM, Wellace S, Mackenzie IS, McDonnell B, Yamin, Nowly DE, et al. Endothelial function is associated with pulse pressure, pulse wave velocity, and augmentation index in healthy humans. *Hypertension*. 2008;42:602-8.
62. De Angelis K, Gadonski B, Fang J, Dall'Aglio P, Albuquerque VL, Poletto LR, et al. Exercise reverses peripheral insulin resistance in trained L-NMMA-hypertensive rats. *Hypertension*. 1999;34:768-72.
63. Choudhary S, Vale JC, Fletcher J, Ross HF, Coote JH, Townsend JN. Nitric oxide and cardiac autonomic control in humans. *Hypertension*. 2000;35:204-9.
64. Kurtz ED, Rinker PM, Rose LM, Cook NR, Everett RM, Buring JE, et al. Oral postmenopausal hormone therapy, C-reactive protein and cardiovascular outcomes. *Menopause*. 2011;18:23-9.
65. Ritzer PM, Rita N, Pfeiffer M, Sachs F, Lappas S, Braxatorol E. Elevation of tumor necrosis factor- $\alpha$  and increased risk of recurrent coronary events after myocardial infarction. *Circulation*. 2000;101:2149-53.
66. Park JT, Cho SH, Cho GJ, Shin JH, Hong SC, Kim T, et al. Relationship between serum adipokinin levels and metabolic syndrome in menopausal women. *Gynecol Endocrinol*. 2009;25:27-31.
67. Pradhan AD, Manson JE, Rossouw JE, Snookick DS, Mouton RP, Rifkin B, et al. Inflammatory biomarkers, hormone replacement therapy, and incident coronary heart disease: prospective analysis from the Women's Health Initiative observational study. *JAMA*. 2002;288:980-7.
68. Kaur K, Sharma AK, Dhillon S, Singal PK. Interplay of TNF- $\alpha$  and IL-10 in regulating oxidative stress in cultured cardiac myocytes. *J Mol Cell Cardiol*. 2006;41:1023-30.
69. Dhillon S, Sharma AK, Singal PK, Singal PK. p38 and ERK1/2 MAPKs mediate the interplay of TNF- $\alpha$  and IL-10 in regulating oxidative stress and cardiac myocyte apoptosis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007;293:H3524-31.
70. Corre FF, Brito J de O, Bernardes N, Dias Dda S, Sanchez IC, Mattiello C, et al. Cardiovascular autonomic dysfunction and oxidative stress induced by fructose overload in an experimental model of hypertension and menopause. *BMC Cardiovasc Disord*. 2014;14:185.
71. Boutin CM, Baradwaj K, Daugherty A, Brown DR, Randall DC, Cassis LA. Activation of the systemic and adipose renin-angiotensin system in rats with diet-induced obesity and hypertension. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2004;287:R543-9.

72. Sourian H, Zhou MS, Raj L. Interaction between nitric oxide and angiotensin II in the endothelium: role in atherosclerosis and hypertension. *J Hypertens Suppl*. 2006;24:54S-5S.
73. Chu KY, Leung PS. Angiotensin II in type 2 diabetes mellitus. *Can Protoc Post Sci*. 2008;10:75-84.
74. Zira T, Ufial M, Szczepanska Sadowska E. Central TNF- $\alpha$  elevates blood pressure and contributes to cardiovascular actions against angiotensin II in the infarcted rat. *J Physiol Pharmacol*. 2008;59:117-21.
75. Patwa K, Shoemaker R, Yuanikoura F, Cassis LA. The renin-angiotensin system: a target of and contributor to dyslipidemia, altered glucose homeostasis, and hypertension in the metabolic syndrome. *Am J Physiol*. 2012;302:H1219-30.
76. Hallstrom MR. The altered homeostatic theory. A hypothesis proposed to be useful in understanding and preventing ischemic heart disease, hypertension, and diabetes—including reducing the risk of age and atherosclerosis. *Med Hypotheses*. 2007;58:415-33.
77. Rodrigues B, Liu F, Casarini-Colombo FM, Rocha JA, Capenuto EC, De Angelis K, et al. Role of exercise training on autonomic changes and inflammatory profile induced by myocardial infarction. *Mediators Inflamm*. 2014;2014:702473.
78. Ross R. Atherosclerosis is an inflammatory disease. *Am Heart J*. 1999;138:549-59.
79. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of the national cholesterol education program expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III). *JAMA*. 2001;285:2486-97.
80. Tuomi T, Lindstrom J, Eriksson AG, Mele TT, Hämäläinen H, Ilanne-Parikka P, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med*. 2001;344:1343-50.
81. Pedersen BK, Saltin B. Evidence for prescribing exercise as therapy in chronic disease. *Scand J Med Sci Sports*. 2009;16 Suppl 1:3-63.
82. Galimadras GV, Coliac EG. Physical activity practice benefits. *Am J Cardiovasc Dis*. 2014;4:31-3.
83. Hull SS, Jrk, Varoli E, Adamson PB, Venier RL, Foreman RD, Schwartz PJ. Exercise training confers anticipatory protection from sudden death during acute myocardial ischemia. *Circulation*. 1994;89:240-62.
84. Lo Rovero MT, Bersano C, Goemmi M, Specchia G, Schwartz PJ. Exercise-induced increase in baroreflex sensitivity predicts improved prognosis after myocardial infarction. *Circulation*. 2002;106:845-9.
85. Silva GJJ, Bruim PC, Negrão CE, Krieger EM. Acute and chronic effect of exercise on baroreflexes in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension*. 1997;30:714-9.
86. Higgen MC, Harkin J, Florio LJ, Fless K, Bertagnoli M, Moreira ED, et al. Exercise training improves baroreflex sensitivity associated with oxidative stress reduction in exercise-trained rats. *Hypertension*. 2005;46:988-1003.
87. Latorza MC, de Moraes LD, Trevisan VC, Braga AM, Roveda F, Alves MJ, et al. Exercise training restores baroreflex sensitivity in never-treated hypertensive patients. *Hypertension*. 2007;49:1288-300.
88. De Angelis KL, Oliveira AP, Winter A, Bock P, Bello-Klein A, Foinhanes TG, et al. Exercise training in aging hemodynamic, metabolic, and oxidative stress—evaluations. *Hypertension*. 1997;30(3 Pt 2):767-71.
89. Amaral SL, Zorn TM, Michelini LC. Exercise training normalizes wall-to-lumen ratio of the gracilis muscle arterioles and reduces pressure in spontaneously hypertensive rats. *J Hypertens*. 2009;18:1563-72.
90. Hartmann AD, De Angelis K, Costa LP, Senador G, Schem BD, Krieger EM, et al. Exercise training improves arterial baro- and chemoreflex in control and diabetic rats. *Auton Neurosci*. 2007;132:105-20.
91. Jennings G, Nelson L, Nestel P, Esler M, Korner P, Burton D, et al. The effects of changes in physical activity on major cardiovascular risk factors, hemodynamics, sympathetic function, and glucose metabolism in man: a controlled study of four levels of activity. *Circulation*. 1986;73:30-40.
92. Vêro-Silva AS, Mello KC, Gass NS, Bruim PC, Negrão CE, Krieger EM. Low-intensity exercise training decreases cardiac output and hypertension in spontaneously hypertensive rats. *Am J Physiol*. 1997;273(6 Pt 2):H2627-31.
93. Bruim PC, Da Silva GJ, Moreira ED, da F, Negrão CE, Krieger EM. Exercise training increases baroreceptor gain sensitivity in normal and hypertensive rats. *Hypertension*. 2000;36:1018-22.
94. Cléroux J, Kouamé N, Nadeau A, Coulombe D, Lacombe Y. Baroreflex regulation of forearm vascular resistance after exercise in hypertensive and normotensive humans. *Am J Physiol*. 1992;263(5 Pt 2):H1523-31.
95. Hagi K, Florio JS. Effects of relaxation on hemodynamics and sympathetic activity after exercise. *J Appl Physiol* (1985). 1992;73:2028-35.
96. Branco-Rendon MU, Alves MJ, Braga AM, Teixeira OT, Barreto AC, Krieger EM, et al. Postexercise blood pressure reduction in elderly hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:678-82.
97. Mostarda C, Moraes-Silva IC, Sakemi VM, Macchi JF, Rodrigues B, De Angelis K, et al. Exercise training prevents diastolic dysfunction induced by metabolic syndrome in rats. *Clinics*. 2012;67:615-20.
98. Diagucha G, Elias A, Diagucha S, Gorzi O, Begoli I, Sal V. Treatment benefits on metabolic syndrome with Diet and Physical Activity. *Res J Basic Med Sci*. 2010;30:159-70.
99. Pedersen BK, Fischer CP. Physiological roles of muscle-derived interleukin-6 in response to exercise. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2007;10:255-71.
100. Pedersen BK, Bruunsgaard H. Possible beneficial role of exercise in modulating low-grade inflammation in the elderly. *Scand J Med Sci Sports*. 2003;13:56-62.
101. Agarwal D, Welch MA, Keller JN, Francis J. Chronic exercise modulates RAS components and improves balance between pro- and anti-inflammatory cytokines in the brain of SHR. *Basic Res Cardiol*. 2011;106:1009-95.
102. Bertagnoli M, Campos C, Schenkel PC, de Oliveira VL, De Angelis K, Bello-Klein A, et al. Baroreflex sensitivity improvement is associated with decreased oxidative stress in trained spontaneously hypertensive rat. *J Hypertens*. 2008;24:2437-43.
103. Ecolário-Silva MA, Sá De Fomense LJ, Veloso EP, de Silva Guedes G, Sampaio WO, da Silva WF, et al. Short-term cardiovascular physical programme ameliorates arterial stiffness and decreases oxidative stress in women with metabolic syndrome. *J Rehabil Med*. 2012;45:572-9.
104. Bertagnoli M, Schenkel PC, Campos C, Mostarda CF, Casarini DE, Bello-Klein A, et al. Exercise training reduces sympathetic modulation of cardiovascular system and cardiac oxidative stress in spontaneously hypertensive rats. *Am J Hypertens*. 2008;21:1183-93.





**ANEXO 08**

**Comentado [KdALDA15]:** O paper publicado não vai na versão final!