

UNIVERSIDADE NOVE DE JULHO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO STRICTO-SENSU
MESTRADO EM MEDICINA

**IMPACTO DO SOBREPESO EM INDIVÍDUOS COM HISTÓRICO FAMILIAR
POSITIVO DE HIPERTENSÃO: AVALIAÇÕES DE MARCADORES AUTONÔMICOS,
DE INFLAMAÇÃO E ESTRESSE OXIDATIVO**

Aluna: Ariane Oliveira Viana

Orientadora: Profa. Dra. Kátia De Angelis

São Paulo

2016

ARIANE OLIVEIRA VIANA

**IMPACTO DO SOBREPESO EM INDIVÍDUOS COM HISTÓRICO FAMILIAR
POSITIVO DE HIPERTENSÃO: AVALIAÇÕES DE MARCADORES AUTONÔMICOS,
DE INFLAMAÇÃO E ESTRESSE OXIDATIVO**

Dissertação apresentada à Universidade
Nove de Julho (UNINOVE) em
cumprimento parcial às exigências do
Programa de Pós-Graduação *Strictu
Sensu* em Medicina, para obtenção do
grau de Mestre.

Orientadora: Profa. Dra. Kátia De Angelis.

São Paulo

2016

Viana, Ariane Oliveira.

Impacto do sobrepeso em indivíduos com histórico familiar positivo de hipertensão: avaliações de marcadores autonômicos, de inflamação e estresse oxidativo. / Ariane Oliveira Viana. 2016. 129 f.

Dissertação (mestrado) – Universidade Nove de Julho - UNINOVE, São Paulo, 2016.

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

I. Hipertensão arterial. 2. Sobrepeso. 3. História familiar positiva de hipertensão. 4. Variabilidade da frequência cardíaca. 5. Estresse oxidativo.

II. De Angelis, Kátia. II. Título

CDU 616

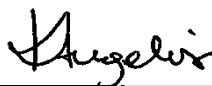
São Paulo, 14 de dezembro de 2016.

TERMO DE APROVAÇÃO

Aluna: **Ariane Oliveira Viana**

Título da Dissertação: **“Impacto do sobrepeso em indivíduos com histórico familiar de hipertensão: avaliações de marcadores autonômicos, de inflamação e de estresse oxidativo”**

Presidente: Profa. Dra. Kátia de Angelis



Membro: Profa. Dra. Vera de Moura Azevedo Farah



Membro: Profa. Dra. Ivani Credidio Trombetta



DEDICATÓRIA

Aos meus pais, Ângela e Helvécio e minha irmã Rosiane, que sempre entenderam minha ausência, e estão sempre tão presentes para me ajudar a subir cada degrau desta conquista.

“Todas as vitórias ocultam uma abdicação”. (Simone de Beauvoir)

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente aos meus pais, Ângela e Helvécio, pessoas especiais, iluminadas, anjos em minha vida, que em todos os momentos estão ao meu lado, no esforço, na dedicação e na luta pelas minhas conquistas que são nossas.

À minha irmã, Rosiane, parceira, amiga, companheira, ombro amigo para todos os momentos, perto ou longe.

Aos colegas do laboratório, por toda ajuda, paciência e conhecimento compartilhado.

Ao Mário, obrigado pela parceria. Ao Fernando Alves Santa Rosa, pelo incentivo. Ao Fernando dos Santos por todas as horas dispendidas, paciência e aulas.

À Amanda e Dani, queridas, parceiras e incentivadoras, trazendo o bom humor para todos os dias em nosso laboratório. À Nathy, pela paciência e toda delicadeza que lhe é tão peculiar. A Camila e a Beatriz pela valiosa ajuda nas análises de inflamação, meu muito obrigada!

As professoras Akiko Kawata, Valesca da Silva e Laura Duarte, pelo auxílio, carinho e paciência durante as coletas de sangue.

À Reitoria da Universidade Nove de Julho (UNINOVE) que permitiu o desenvolvimento deste estudo em suas salas de aula. À Universidade Nove de Julho (UNINOVE) pela oportunidade do ingresso e continuidade dos meus estudos.

Aos alunos que aceitaram participar do estudo e nos incentivam em aprender e transmitir conhecimento sempre.

E principalmente, a Prof^a Dr^a Kátia De Angelis, pela oportunidade que me foi oferecida, pela confiança e apoio desde o início, dedicação, paciência (muita paciência!), e todo conhecimento que me é transmitido, não há palavras para lhe agradecer.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – <i>Dados normativos de Estresse Percebido</i>	13
Tabela 2 - <i>Avaliações antropométricas nos grupos estudados</i>	22
Tabela 3 - <i>Parâmetros bioquímicos nos grupos estudados</i>	25
Tabela 4 - <i>Avaliações cardiovasculares nos grupos estudados</i>	29
Tabela 5 - <i>Modulação Autonômica Cardíaca: métodos lineares</i>	31
Tabela 6 - <i>Modulação Autonômica Cardíaca: métodos não lineares</i>	36
Tabela 7 – <i>Medidas de Estresse Oxidativo</i>	38
Tabela 8 – <i>Mediadores inflamatórios</i>	41

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – <i>Fluxograma do estudo</i>	21
Figura 2 - <i>Índice de Massa Corpórea (IMC, kg/m²) nos grupos estudados</i>	23
Figura 3 - <i>Percentual de gordura (%) avaliado pelas dobras cutâneas nos grupos estudados</i>	23
Figura 4 - <i>Massa gorda (%), avaliada pela bioimpedância, nos grupos estudados</i>	24
Figura 5 – <i>Correlação entre LDL e CC/CQ nos grupos com história familiar de hipertensão</i>	26
Figura 6 - <i>Nível de atividade física avaliado pelo IPAQ nos grupos estudados</i>	27
Figura 7 - <i>Tempo de atividade física (minutos/semana) nos grupos estudados</i>	27
Figura 8 – <i>Estresse Percebido nos grupos estudados</i>	28
Figura 9 - <i>Pressão Arterial Sistólica (mmHg) nos grupos estudados</i>	29
Figura 10 – <i>Pressão Arterial Diastólica (mmHg) nos grupos estudados</i>	30
Figura 11 - <i>Banda de BF do IP em valores absolutos</i>	32
Figura 12 – <i>Banda de BF do IP e valores normalizados</i>	32
Figura 13 – <i>Banda de AF do IP e valores normalizados</i>	33
Figura 14 – <i>Balanço simpato-vagal do IP</i>	34
Figura 15 - <i>Correlação entre PAS e BF/AF nos grupos com história familiar de hipertensão</i>	35
Figura 16 - <i>$\alpha 1$ nos grupos estudados</i>	37
Figura 17 – <i>Relação $\alpha 1/\alpha 2$ nos grupos estudados</i>	37
Figura 18 – <i>Peróxido de Hidrogênio nos grupos estudados</i>	39
Figura 19 – <i>NADPH oxidase nos grupos estudados</i>	39
Figura 20 – <i>Atividade da Catalase nos grupos estudados</i>	40
Figura 21 – <i>Nitritos plasmático nos grupos estudados</i>	41

Sumário

1. Introdução.....	01
1.1 Doença cardiovascular, sobrepeso e obesidade.....	01
1.2 Hipertensão arterial, sobrepeso e obesidade.....	03
1.3 Hipertensão arterial: a importância da história familiar.....	07
2. Objetivo.....	10
3.1 Objetivos específicos.....	10
3. Materiais e métodos.....	11
3.1 Sujeitos e grupos experimentais.....	11
3.2 Sequência experimental.....	11
3.3 Análise estatística.....	20
4. Resultados.....	21
4.1 Avaliações antropométricas.....	21
4.2 Parâmetros bioquímicos sanguíneos.....	24
4.3 Nível de atividade física.....	26
4.4 Avaliação de Estresse Percebido.....	28
4.5 Avaliações cardiovasculares.....	28
4.6 Modulação autonômica cardíaca.....	30
4.6.1 Métodos Lineares.....	30
4.6.2 Métodos não-lineares.....	35
4.7 Estresse oxidativo.....	38
4.8 Metabolização de óxido nítrico-nitritos.....	40
4.9 Mediadores inflamatórios.....	41
5. Discussão.....	42
6. Considerações finais.....	47
7. Referências.....	48
Anexo 1 - IPAQ – Questionário internacional de atividade física.....	57
Anexo 2 – PSS-10 - Escala de Estresse Percebido.....	59
Anexo 3 - Questionário de investigação familiar.....	60

<i>Anexo 4 – TCLE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – Fase 1</i>	62
<i>Anexo 5 TCLE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – Fase 2</i>	63
<i>Anexo 6 - - Parecer consubstanciado do CEP</i>	64
<i>Anexo 7 - Artigo publicado</i>	66
<i>Anexo 8 – Artigo aceito</i>	78

RESUMO

Considerando a alta prevalência de hipertensão (HAS) na população mundial, a importância do histórico familiar positivo de HAS e das mudanças no estilo de vida, que tem sido associadas ao aumento na prevalência de sobrepeso e obesidade, faz-se necessário o estudo de mecanismos clássicos e novos que poderiam estar envolvidos na gênese da HAS. Nesse sentido, o objetivo do presente trabalho foi avaliar parâmetros cardiovasculares, autonômicos, inflamatórios e de estresse oxidativo em indivíduos com histórico familiar positivo de HAS com sobrepeso eutróficos (grupo FHS e grupo FHE, respectivamente), comparando-os com indivíduos eutróficos ou com sobrepeso sem histórico familiar de HAS (grupo FNE e grupo FNS, respectivamente). Foi realizado um estudo analítico transversal. Foram selecionados 65 sujeitos do sexo masculino divididos em 4 grupos: grupo FHE (n=13), grupo FHS (n=20), grupo FNE (n=13) e FNS (n=19). O estudo possuiu 4 fases experimentais: Fase 1 – Aplicação de questionário de histórico familiar e seleção dos sujeitos da pesquisa; Fase 2 – Avaliação do nível de atividade física, estresse percebido, da composição corporal, registro da pressão arterial e avaliação da modulação autonômica cardiovascular; Fase 3 – Coleta de sangue para análises hematológicas, bioquímicas, de inflamação e de estresse oxidativo e avaliação de composição corporal por bioimpedância; Fase 4 – Análise da Variabilidade da Frequência Cardíaca (VFC) e Fase 5 – Análise mediadores inflamatórios, de estresse oxidativo, antioxidantes e nitritos. Nossos resultados evidenciaram aumento significativo da modulação simpática associada a diminuição da modulação parassimpática e aumento significativo do balanço simpatovagal cardíaco (BF/AF) nos grupos com história familiar de hipertensão (BF/AF-FHE: $3,34 \pm 0,46$ e FHS: $3,07 \pm 0,22$) quando comparados aos indivíduos sem história familiar de hipertensão (BF/AF-FNE: $2,24 \pm 0,20$ e FNS: $2,24 \pm 0,82$). Isto foi acompanhado de aumento da PA nos grupos com histórico de HAS (PAS-FHE: $121,5 \pm 2$ e FHS: $121,1 \pm 1,7$ mmHg) em relação ao grupo de indivíduos eutróficos sem histórico familiar de HAS (PAS-FNE: $111,3 \pm 2$ mmHg) e de alterações metabólicas, caracterizadas por aumento de glicemia, triglicérides e VLDL plasmáticos nos grupos FHE e FHS em relação aos grupos FNE e FNS. O sobrepeso (grupos FNS e FHS) foi associado à redução do $\alpha 1$ e da relação $\alpha 1/\alpha 2$ (FNS: $1,65 \pm 0,08$ e FHS: $1,04 \pm 0,03$ vs. FNE: $1,32 \pm 0,04$ e FHE: $1,34 \pm 0,05$), acompanhado de aumento de atividade da NADPH oxidase (FNS: $0,016 \pm 0,002$ e FHS: $0,020 \pm 0,002$ vs. FNE: $0,012 \pm 0,0005$ e FHE: $0,015 \pm 0,0008$

$\mu\text{M}/\text{mg}$ proteína) e de peróxido de hidrogênio (FNS: $18,1 \pm 3,5$ e FHS: $22,1 \pm 3,7$ vs. FNE: $11,33 \pm 0,87$ e FHE: $11,9 \pm 0,61$ μM H_2O_2) em relação aos grupos FNE e FHE. Adicionalmente, observou-se aumento da modulação simpática cardíaca em valores absolutos (FHS: $1928 \pm 259,1$ vs. FNE: $893,3 \pm 99,2$, FHE: $1419,4 \pm 109,9$, FNS: $1247,7 \pm 156,1$ ms^2) e dos nitritos plasmáticos (FHS: $0,52 \pm 0,11$ vs. FNE: $0,15 \pm 0,03$, FHE: $0,15 \pm 0,02$ e FNS: $0,24 \pm 0,05$ $\mu\text{M}/\text{mg}$ proteína) somente no grupo de filhos com sobrepeso de pais hipertensos. Houve uma correlação positiva ($r=0,42$, $p=0,042$) entre a PA sistólica e o BF/AF nos grupos com histórico familiar positivo de hipertensão (FHE e FHS). Concluindo, nossos resultados demonstram que adultos jovens e sedentários com história familiar de hipertensão e/ou sobrepeso apresentam prejuízo na VFC, caracterizada por aumento mais marcante de marcadores da modulação simpática cardíaca em filhos de HAS e por redução de marcadores da modulação parassimpática e da variabilidade total em indivíduos com sobrepeso, que foi acompanhada de aumento sistêmico de pró-oxidantes e redução de antioxidantes. Todavia, o achado mais importante do presente estudo foi que o grupo com sobrepeso e histórico familiar de HAS, apesar de não ter aumento adicional da PA ou exacerbação de alterações no perfil metabólico, apresentou todas as disfunções observadas na presença isolada destes fatores de risco, bem como exacerbação de produto da metabolização de óxido nítrico e da modulação simpática cardíaca, que podem estar associados a maior lesão de órgãos alvo e risco cardiovascular nessa população.

Palavras chave: hipertensão arterial, sobrepeso, história familiar positiva de hipertensão, variabilidade da frequência cardíaca, estresse oxidativo.

ABSTRACT

Considering the high prevalence of hypertension in the world population, the importance of a family history of hypertension and changes in lifestyle which have been associated with an increase in the prevalence of overweight and obesity, it is necessary to study mechanisms classical and new that could be involved in the genesis of hypertension. In this sense, the objective of the present study was to evaluate cardiovascular, autonomic, inflammatory and oxidative stress parameters in individuals with a family history of hypertension with overweight or eutrophic (FHS group and FHE group, respectively), comparing them with individuals without family history of hypertension, eutrophic or with overweight (FNE group and FNS group, respectively). A cross - sectional analytical study was carried out. A total of 65 male subjects were divided into 4 groups: FHE (n = 13), FHS (n = 20), FNE (n = 13) and FNS (n = 19). The study had 4 experimental phases: Phase 1 - Application of a family history questionnaire and selection of the research subjects; Phase 2 - Assessment of physical activity level, perceived stress, body composition, blood pressure recording and cardiovascular autonomic modulation evaluation; Phase 3 - Blood collection for hematological, biochemical, inflammatory and oxidative stress analysis and evaluation of body composition by bioimpedance; Phase 4 - Analysis of the Variability of Heart Rate and Phase 5 - Analysis of inflammatory mediators, oxidative stress, antioxidants and nitrites. Our results showed a significant increase in sympathetic modulation associated with decreased parasympathetic modulation and a significant increase in cardiac sympathovagal balance (LF / HF) in the groups with a family history of hypertension (LF / HF - FHE: 3.34 ± 0.46 and FHS: 3.07 ± 0.22) when compared to individuals without a family history of hypertension (LF / HF - FNE: 2.24 ± 0.20 and FNS: 2.24 ± 0.82). These were accompanied by an increase in BP in the groups with a history of hypertension (SBP - FHE: 121.5 ± 2 and FHS: 121.1 ± 1.7 mmHg) in relation to the group of eutrophic individuals with no family history of hypertension (SBP - FNE: 111.3 ± 2 mmHg) and metabolic alterations, characterized by increased plasma glucose, triglycerides and VLDL in the FHE and FHS groups in relation to the FNE and FNS groups. Overweight (FNS and FHS groups) was associated with the reduction of $\alpha 1$ and the $\alpha 1 / \alpha 2$ ratio (FNS: 1.65 ± 0.08 and FHS: 1.04 ± 0.03 vs. FNE: 1.32 ± 0.04 and FHE: 1.34 ± 0.05), accompanied by increased activity of NADPH oxidase (FNS: 0.016 ± 0.002 and FHS: 0.020 ± 0.002 vs. FNE: 0.012 ± 0.0005 and FHE: 0.015 ± 0.0008 $\mu\text{M}/\text{mg}$ protein) and hydrogen peroxide (FNS: 18.1 ± 3.5 and FHS: 22.1 ± 3.7 vs. FNE: 11.33 ± 0.87 μM H_2O_2

and FHE: $11.9 \pm 0.61 \mu\text{M H}_2\text{O}_2$) in relation to the FNE and FHE groups. In addition, cardiac sympathetic modulation was increased in absolute values (FHS: 1928 ± 259.1 vs. FNE: 893.3 ± 99.2 , FHE: 1419.4 ± 109.9 , FNS: $1247, 7 \pm 156.1 \text{ ms}^2$) and plasma nitrite (FHS: 0.52 ± 0.11 vs. FNE: 0.15 ± 0.03 , FHE: 0.15 ± 0.02 and FNS: $0.24 \pm 0.05 \mu\text{M/mg protein}$) in the group of overweight offspring of hypertensive parents. We observe a positive correlation ($r = 0.42$, $p = 0.042$) between Systolic BP and LF/HF in groups with a positive family history of hypertension (FHE and FHS). In conclusion, our results demonstrate that sedentary young adults with a family history of hypertension and/or overweight present an impairment in HRV, characterized by a more marked increase in cardiac sympathetic modulation markers in SAH children and by reduction of markers of parasympathetic modulation and total variability in overweight individuals, which was accompanied by systemic increase of pro-oxidants and reduction of antioxidants. However, the most important finding of the present study was that the overweight group and family history of SAH, despite not having an additional BP increase or exacerbation of changes in the metabolic profile, presented all the dysfunctions observed in the isolated presence of these risk factors, as well as exacerbation of nitric oxide metabolism and cardiac sympathetic modulation, which may be associated with increased target organ damage and cardiovascular risk in this population.

Key words: hypertension, overweight, positive family history of hypertension, heart rate variability, oxidative stress.

1. INTRODUÇÃO

1.1 Doença Cardiovascular, Sobrepeso e Obesidade

As doenças cardiovasculares (DCV) são a principal causa de morte por doenças não transmissíveis, sendo estimada em 29,6% das mortes em todo mundo (NICHOLS et al., 2014).

Um estilo de vida saudável é um componente essencial para melhorar os fatores de risco cardiovasculares e para reduzir a ocorrência de seus eventos (AESCHBACHER et al., 2015).

No Brasil, dados epidemiológicos apresentam índices alarmantes, chegando a 30% de mortes por DCV (SIMÃO et al., 2013). Segundo American heart association (AHA, 2014) (GO et al., 2014) dados sugerem que 40,6% das mortes foram causadas pela pressão arterial elevada, 13,7% pelo tabagismo, 13,2% relacionado à má alimentação, 11,9% em consequência do sedentarismo e 8,8% por alterações do nível de glicose sanguínea. As DCV são também a causa mais prevalente de morbidade e mortalidade em pessoas com diabetes mellitus (DM) do tipo 1 e 2 que apresentam risco de duas a quatro vezes maior de morte comparado a pessoas sem DM (GOMES, 2013).

Além disso, observa-se um aumento na prevalência de obesidade (Índice de Massa Corpórea- $IMC \geq 30\text{kg/m}^2$) em adultos americanos (≥ 20 anos), aproximando-se da taxa de prevalência de 35% desta população, associando-se fortemente com a mortalidade nos EUA (GO et al., 2014). De fato, há uma ligação indiscutível da obesidade e do sobrepeso com o aumento da prevalência de diabetes e hipertensão, que coloca o controle do peso como meta principal para o controle da epidemia de diabetes e DCV (SIMÃO et al., 2013).

Atualmente o Brasil ocupa o quarto lugar entre os países que apresentam maior prevalência de obesidade (SIMÃO et al., 2013). Segundo dados do VIGITEL de 2014, houve um aumento da prevalência de excesso de peso nos últimos anos chegando a 52,2% da população (MALACHIAS et al., 2016). Cerca de 13% da população adulta são obesos (NISSEN et al., 2012) sendo 18,5% em homens e 15,5% em mulheres (MALACHIAS et al., 2016).

A obesidade é definida pelo acúmulo de gordura anormal, sendo caracterizada pelo $IMC \geq 30\text{kg/m}^2$ (SIMÃO et al., 2013). O IMC é um bom indicador, mas não está totalmente relacionado à gordura corporal e deve ser usado em conjunto com medidas de distribuição de

gordura como a bioimpedância e a medida de pregas cutâneas (GODOY-MATOS et al., 2009).

A obesidade é fator de risco para várias doenças cardiovasculares e metabólicas como diabetes *mellitus* tipo II, hipertensão, dislipidemia, infarto agudo do miocárdio, entre outras (NISSEN et al., 2012). A complexidade envolvida na causalidade da obesidade, por exemplo, mudanças no padrão alimentar, dificulta um plano de ação para conter esta epidemia (DUNCAN et al., 2012). Como medida de prevenção primária, temos estabelecido na literatura a mudança do padrão alimentar destes indivíduos e como prevenção secundária a inclusão de uma vida mais ativa através da atividade física (SIMÃO et al., 2013).

Há três componentes primários no sistema neuroendócrino envolvidos com a obesidade: o sistema aferente, que envolve a leptina e outros sinais de saciedade e de apetite de curto prazo; a unidade de processamento do sistema nervoso central; e o sistema eferente, um complexo de apetite, saciedade, efetores autonômicos e termogênicos, que leva ao estoque energético. O balanço energético pode ser alterado por aumento do consumo calórico, pela diminuição do gasto energético ou por ambos (ABESO - ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA PARA O ESTUDO DA OBESIDADE E DA SÍNDROME METABÓLICA, 2016)

A relação entre disfunção cardiovascular, metabólica e simpática tem sido bem demonstrada tanto em estudos com animais, quanto em humanos. Observa-se que a obesidade visceral e resistência à insulina aumenta o risco para DCV (DE ANGELIS et al., 2012). Muitos estudos documentaram que a adiposidade central está diretamente associada à hipertensão, doença arterial coronariana, diabetes *mellitus* tipo II, bem como ao aumento do risco de morte (VELLOSA et al., 2013).

A gordura depositada na região intra-abdominal ou visceral vem ganhando destaque por produzir substâncias com ação autócrina, parácrina e endócrina. Por suas características endócrinas, o tecido adiposo visceral sofre influência do SNC, funcionando como um centro de comunicação e controle para todo o organismo (GIL & LOPES, 2011). A síntese de leptina pelo tecido adiposo está relacionada ao aumento da atividade simpática, como um fator na angiogênese e no sistema imune; a adiponectina funciona como um fator de proteção na DCV; a resistina tem papel na inflamação pelo fato de induzir a adesão vascular como molécula de expressão (GIL & LOPES, 2011).

Para medir o grau da inflamação subclínica, vários biomarcadores inflamatórios têm sido propostos. A reação de inflamação induzida pelos fatores de risco e a resposta imunológica associada são os principais eventos que conduzem ao processo de aterogênese (VELLOSA et al., 2013). Estudo recente demonstrou uma diminuição da variabilidade da

frequência cardíaca (VFC) associada a altos níveis de marcadores inflamatórios (LAMPERT et al., 2008). Portanto, os marcadores de inflamação são também alvos em potencial para a prevenção, diagnóstico e tratamento das DCV's (VELLOSA et al., 2013).

Atualmente, o sistema imunológico tem sido alvo de grande interesse nos últimos anos para o entendimento da DCV (JANSZKY et al., 2004). Neste sentido, o aumento de algumas citocinas, tais como: fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e, interleucina 6 (IL-6) estão associadas ao aumento da mortalidade por doença cardiovascular (RIDKER et al., 2000a; RIDKER et al., 2000b; PRADHAN et al., 2002). As alterações observadas com marcadores inflamatórios também podem estar associadas com a disfunção autonômica. A disfunção autonômica cardiovascular, evidenciada por redução da VFC, foi associada com maiores níveis de TNF- α e IL-6 (BOSENMAIER et al., 2000). Vale destacar que um estudo anterior de nosso grupo evidenciou que a disfunção autonômica cardiovascular precede a disfunção metabólica em camundongos machos submetidos ao consumo crônico de frutose (DE ANGELIS et al., 2012). Além disto, estudos evidenciam que o vago pode modular a resposta inflamatória e o estresse oxidativo em algumas situações fisiopatológicas (BOROVIKOVA et al., 2000; VAN GAAL et al., 2006).

1.2 Hipertensão arterial, Sobrepeso e Obesidade

A mortalidade por DCV aumenta consideravelmente com a elevação da pressão arterial. Em uma década 7,6 milhões de mortes foram relacionadas à hipertensão arterial sistêmica (HAS) sendo 54% por acidente vascular encefálico (AVE) e 47% por doença isquêmica do coração (DIC) (SIMÃO et al., 2013). Entre os gêneros, a prevalência da HAS observada no Brasil é de 35,8% nos homens e de 30% em mulheres, semelhante à de outros países (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA; SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO, 2010), e é responsável por pelo menos 50% das mortes por doenças cardiovasculares (MALACHIAS et al., 2016). A relação entre PA e risco de eventos cardiovasculares é contínua, consistente e independente de outros fatores de risco. A presença de cada fator de risco adicional agrava o risco de HAS (NATIONAL HIGH BLOOD PRESSURE EDUCATION PROGRAM, 2004).

A HAS é uma condição clínica multifatorial caracterizada por níveis elevados e sustentados da PA. Associa-se frequentemente a alterações funcionais e/ou estruturais dos órgãos-alvo (coração, encéfalo, rins e vasos sanguíneos) e a alterações metabólicas, com consequente aumento do risco de eventos cardiovasculares fatais e não fatais (SOCIEDADE

BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA; SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO, 2010).

Os estudos dos mecanismos de controle da PA têm indicado grande número de substâncias e sistemas fisiológicos que interagem de maneira complexa e com redundância para garantir níveis adequados de PA nas mais diversas situações (FRANCICA et al., 2011). Admite-se, que alterações da PA resultariam da disfunção desses sistemas de controle de PA. Dentre eles, a participação do aumento da atividade do sistema nervoso simpático (SNS) na patogênese da HAS tem sido amplamente estudada (FRANCICA et al., 2011; MALLIANI et al., 1991).

É observado na HAS essencial que há aumento da atividade simpática. Em estudos com pacientes hipertensos comparados com pacientes da mesma idade, normotenso, verificou-se aumento da atividade simpática e redução da atividade vagal (NATIONAL HIGH BLOOD PRESSURE EDUCATION PROGRAM, 2004).

Alguns estudos demonstram que a variabilidade da frequência cardíaca (VFC) é reduzida em condição de estresse e em muitas doenças crônicas, e pode até mesmo prever o desenvolvimento e prognóstico de algumas doenças (PRINSLOO et al, 2014). Embora as pesquisas sobre os efeitos do exercício ainda serem conflitante, há evidências de que o treinamento aeróbio pode aumentar a VFC e tônus vagal cardíaco, tanto em indivíduos saudáveis e em pacientes com doença (PRINSLOO et al, 2014).

Tem sido demonstrado que fatores de risco como fumar cigarros, sedentarismo, diabetes *mellitus* tipo 2 e hipertensão estão associados a uma pior VFC (AESCHBACHER et al., 2015). Além disso, estudo recente demonstra que a avaliação da VFC e FC de repouso pode prever risco para DCV's, diabetes *mellitus* tipo 2, além de morte precoce em homens (WULSIN et al., 2015).

Em um estudo prospectivo em indivíduos hipertensos, demonstrou que um aumento de 40 batimentos / min no ritmo cardíaco pode dobrar as taxas de morte por todas as causas cardiovasculares, independente de outros fatores de risco cardíacos medidos (GILLMAN et al., 1993). Alguns autores observaram que a FC pode integrar um conjunto de influências sobre o sistema nervoso autonômico no coração. Tem sido sugerido que a atividade do sistema nervoso simpático pode influenciar a aterogênese de diversas maneiras (GILLMAN et al., 1993). Experimentos em animais mostraram que a redução da FC por ablação do nó sinusal retarda aterogênese induzida por lipídios em primatas. Além disso, macacos alimentados com gorduras saturadas e que tinham alta FC e descanso habituais

desenvolveram lesões coronárias duplamente extensas comparados com os que tinham menores valores de FC (BEERE et al, 1984).

Neste aspecto, vale ressaltar que o processo inflamatório está relacionado com doenças cardiovasculares e podemos observar um aumento da produção de citocinas pró inflamatórias que levam a lesão tecidual. Recentemente, estudos demonstraram que o SNC pode modular a produção de citocinas por meio da atividade simpática ou vagal (HAENSEL et al., 2008).

O controle homeostático das respostas imunes por reflexos neurais ocorre em um período de tempo que opera extremamente rápido em relação ao tráfego de células humorais. O arco reflexo aferente recebe o sinal da presença do patógeno, citocinas e outros produtos de infecção e lesão celular, não ativando potenciais de ação, viajando rapidamente, especificamente, e direcionalmente (ANDERSSON & TRACEY, 2012a). A transdução do sinal intracelular do neurotransmissor é mediada pelo receptor que modula a função imune celular por mecanismos moleculares específicos, resultando em um controle requintado, oportuno e regional da imunidade e no estabelecimento da homeostase imune (ANDERSSON & TRACEY, 2012a).

As lesões vasculares e aterosclerose estão associadas intrinsecamente ao processo inflamatório. Na literatura há diversos estudos clínicos e epidemiológicos que relacionam fortemente a diminuição da concentração plasmática da HDL ao desenvolvimento de disfunção endotelial e, conseqüentemente, à DAC (VELLOSA et al., 2013).

A disfunção endotelial é uma das causas primárias da HAS (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA; SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO, 2010) em virtude de aumentar a resistência vascular periférica por estar associada à redução da síntese de óxido nítrico (NO) e aumento da sua inativação provocada por espécies reativas de oxigênio (EROs) decorrentes do estresse oxidativo (HARRISON, 1997) que é caracterizado pelo aumento da produção de EROs sem o devido controle por parte do organismo através de sistemas antioxidante, o que pode promover a oxidação excessiva de carboidratos, proteínas, DNA e lipídeos (CAI & HARRISON, 2000). Além disto, existe uma relação entre a disfunção endotelial e o aumento dos níveis vasculares de ânions 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) (LANDMESSER et al., 2000).

Vale destacar que no mundo ocidental o sedentarismo, como fator de risco para a saúde só é ultrapassado pelo consumo de tabaco e tem uma grande representatividade (GASPAR, 2009). A condição socioeconômica baixa, estresse no trabalho e na vida familiar,

depressão, ansiedade, hostilidade são fatores de risco psicossociais para as DCVs que dificultam a adesão a estilo de vida saudável, orientações e tratamentos (SIMÃO et al., 2013).

Estudos revelam que as características de personalidade do hipertenso determinam em grande parte sua reatividade cardiovascular ante os estressores ligados à expressão ou inibição de sentimentos (QUINTANA, 2011). De fato, o estresse emocional 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 hipertensão pode ser até cinco vezes maior do que nos outros (PICKERING, 1994). Em modelos experimentais que sofreram estimulações sensoriais estressantes, animais normotensos apresentaram aumento da pressão arterial após 12 semanas de exposição (SMOOKLER & BUCKLEY, 1969).

O assincronismo do ciclo circadiano da vida moderna atual, com os componentes estressante como a alimentação irregular, a inatividade física, a sobrecarga de trabalho, prejudica as variações fisiológicas intracelulares e extracelulares diárias do sistema cardiovascular, levando a uma redução da capacidade do sistema em se adaptarem a estímulos externos, com o consequente aumento do dano tecidual e um aumento do risco de DCV (SOUZA et al., 2014).

Neste sentido, mudanças no estilo de vida são recomendadas na prevenção primária da HAS, e nos indivíduos com PA limítrofe. Estas mudanças podem reduzir a PA bem como a mortalidade cardiovascular. As principais recomendações não medicamentosas para prevenção primária da HAS são: alimentação saudável, consumo controlado de sódio e álcool, ingestão de potássio, combate ao sedentarismo e ao tabagismo (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA; SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO, 2010).

É interessante notar que os fatores de risco tradicionais para a doença arterial coronariana podem explicar cerca de dois terços dos eventos clínicos observados em triagens hospitalares, o que mantém nosso interesse em fatores bioquímicos e nutricionais que estão envolvidos na fisiopatologia da doença vascular (VELLOSA et al., 2013). Neste sentido, a avaliação de marcadores de VFC, inflamação e estresse oxidativo podem auxiliar na compreensão dos mecanismos envolvidos no desenvolvimento da hipertensão.

1.3 Hipertensão arterial: a importância da história familiar

A contribuição de fatores genéticos para a gênese da HAS está bem estabelecida na população (DE OLIVEIRA et al., 2008; LEVY et al., 2000). Porém, não existem até o momento, variantes genéticas que possam ser utilizadas para prever o risco individual de se

desenvolver a HAS (DE OLIVEIRA et al., 2008), pois sua gênese depende da interação entre predisposição genética e fatores ambientais (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA; SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO, 2010). Neste sentido, há a hipótese que variações genéticas podem contribuir na determinação dos níveis de PA de um indivíduo. Diversos estudos familiares demonstraram a agregação familiar da hipertensão arterial, tanto entre irmãos, quanto entre pais e filhos (FRANCICA et al., 2011). Estudos demonstraram que jovens normotensos filhos de hipertensos, apresentam um aumento da PA, dos níveis séricos de catecolaminas e redução da resposta barorreflexa da frequência cardíaca quando comparados a jovens filhos de normotensos (FRANCICA et al., 2011), além destes indivíduos apresentarem uma resistência vascular periférica 25% maior do que indivíduos sem histórico familiar de hipertensão (BOUTCHER et al, 2009). Esses dados apontam para o envolvimento precoce do sistema nervoso autônomo na gênese da HAS (FRANCICA et al., 2011).

Outra evidência para a existência de fatores genéticos que podem determinar os valores de PA são estudos em modelos animais de hipertensão arterial. Avanços importantes na compreensão da fisiopatologia da PA foram obtidos através destes estudos (IRIGOYEN et al., 2005). Alguns autores afirmam que ter história familiar de hipertensão, dobra o risco do indivíduo a desenvolver HAS, independente de outros fatores, como peso, idade ou ser fumante (LAWLER et al., 1998).

Embora ainda não seja popular na situação clínica, a reatividade cardiovascular poderia ser utilizada como um método não invasivo para identificar o estado pré-clínico da doença cardiovascular, que poderá se manifestar mais tarde, tais como hipertensão, infarto do miocárdio e AVE (JENIE & NOOR, 2010). Assim, os indivíduos que têm uma resposta cardiovascular exagerada, bem como história familiar de hipertensão estão em alto risco de desenvolver doença cardiovascular (JENIE & NOOR, 2010). Numerosos estudos investigaram se normotensos com história familiar de hipertensão tem uma reatividade cardiovascular aumentada. No entanto, estes estudos encontraram conflitantes resultados (JENIE & NOOR, 2010; DE OLIVEIRA et al., 2008). Um estudo com a população brasileira observou auto índice de herdabilidade para fatores de riscos cardiovasculares, principalmente para a PAS (25,9%), PAD (26,2%) e circunferência abdominal (40,1%), corroborando com outros estudos em diferentes populações (DE OLIVEIRA et al., 2008).

A avaliação da variabilidade do intervalo RR cardíaco, identificou que filhos de hipertensos possuem, em repouso, níveis maiores do componente de baixa frequência (BF, representativo do simpático cardíaco) e menores níveis do componente de alta frequência

(AF, representativo do parassimpático cardíaco) quando comparado aos filhos de pais normotensos, o que indica uma maior modulação simpática e redução do parassimpático cardíaco nos indivíduos com histórico positivo de hipertensão (PICCIRILLO et al., 2000). Em outro estudo que avaliou a atividade autonômica em normotensos com histórico positivo ou negativo para hipertensão, 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 (WU et al., 2008).

Estudo recente demonstrou maior atividade simpática com retirada vagal, além de aumento significativo da PA diastólica, quando indivíduos normotensos saudáveis, com história familiar de hipertensão arterial foram submetidos a alteração postural ativa durante mensuração da VFC da posição supina para o ortostatismo, provavelmente devido a sensibilidade barorreflexa atenuado nestes indivíduos (SAHA et al., 2015).

Em adultos jovens, após cinco anos de acompanhamento, 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. A predisposição genética para hipertensão parece estar associada com uma maior deposição central de gordura (ALLEMANN et al., 2001). Adicionalmente, há evidência de déficit inicial na regulação cardiovascular autonômica em adultos jovens com histórico de pais com hipertensão arterial (SAHA et al., 2015). Dessa forma, parece existir um envolvimento precoce do sistema nervoso autônomo na etiologia da hipertensão arterial, bem como que a predisposição genética para a hipertensão pode acarretar redução da sensibilidade barorreflexa, sendo este um importante mecanismo de controle reflexo da PA, momento a momento.

Considerando a alta prevalência de HAS na população mundial, a importância de seu histórico familiar positivo e a expressiva mudança no estilo de vida, que tem sido associada ao aumento na prevalência de sobrepeso e obesidade, faz-se necessário o estudo de mecanismos clássicos e novos que poderiam estar envolvidos na gênese desta disfunção. Neste sentido, neste estudo avaliamos sob o ponto de vista cardiovascular e de marcadores autonômicos, de inflamação e estresse oxidativo filhos de pais hipertensos que eram eutróficos ou que apresentavam sobrepeso, comparando-os a filhos de pais normotensos que eram eutróficos ou que apresentavam sobrepeso. Testamos a hipótese de que filhos com sobrepeso de pais hipertensos apresentariam disfunções precoces mais marcantes do que filhos eutróficos de pais hipertensos. Vale destacar que a compreensão dos mecanismos

envolvidos na gênese da HAS pode auxiliar na busca de futuras intervenções mais precisas para a prevenção da HAS em populações geneticamente predispostas.

2. OBJETIVO

O objetivo do presente trabalho foi avaliar parâmetros cardiovasculares, autonômicos, inflamatórios e de estresse oxidativo em indivíduos com histórico familiar positivo familiar de HAS com e sem sobrepeso, comparando-os com indivíduos eutróficos ou com sobrepeso sem histórico familiar de HAS.

2.1 Objetivos específicos

Avaliamos e comparamos indivíduos com ou sem história familiar de hipertensão e com sobrepeso ou eutróficos com relação a:

- parâmetros antropométricos: circunferências de cintura, quadril e abdome, massa gorda, massa magra e IMC;
- perfil lipídico, glicemia de jejum, hemoglobina glicada;
- perfil hemodinâmico: pressão arterial e frequência cardíaca;
- variabilidade da frequência cardíaca;
- mediador inflamatório em plasma: TNF-alfa;
- estresse oxidativo em plasma: lipoperoxidação, oxidação de proteínas, concentração de peróxido de hidrogênio, atividade da NADPH oxidase e da catalase.
- metabolização do óxido nítrico por concentração de nitritos.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 Sujeitos e grupos experimentais

Realizamos um estudo analítico transversal após aprovação no Comitê de Ética da Universidade Nove de Julho (UNINOVE) sob o número 1.672.599. Foram selecionados 65 sujeitos do sexo masculino divididos em 4 grupos: grupo eutrófico com histórico familiar negativo de HAS (FNE, n=13), grupo eutrófico com histórico familiar positivo de HAS (FHE, n=13), grupo com sobrepeso com histórico familiar negativo de HAS (FNS, n=19) e grupo com sobrepeso com histórico familiar positivo de HAS (FHS, n=20).

Foram incluídos no estudo aqueles com idades entre 18 e 35 anos, do sexo masculino e IMC entre 18,5 e 34,99 Kg/m² classificados conforme as Diretrizes Brasileiras de Obesidade (GODOY-MATOS et al., 2009). Foram excluídos do estudo indivíduos classificados através do *International Physical Activity Questionnaire* (IPAQ) como fisicamente ativos (ANEXO 01), classificados pelo IMC como obesos tipo II ou acima, indivíduos fumantes, aqueles com pais falecidos ou desconhecidos, ou pais com idade inferior a 50 anos, aqueles em uso de medicações que influenciam nos níveis de PA como hormônios tireoideanos, antiinflamatórios não esteróides, anti depressivos, drogas ilícitas, e outros, bem como aqueles que tenham doenças que possam levar a HAS secundária como doenças dos vasos sanguíneos, rins e glândulas endócrinas.

Os riscos avaliados para este estudo serão mínimos como incomodo, extravasamento, e em caso extremo, flebite em virtude do momento da coleta de sangue. Como benefícios, foram realizadas avaliações dos aspectos de saúde e composição corporal de modo a realizar a triagem do risco de desenvolvimento de hipertensão por parte dos participantes.

3.2 - Sequência Experimental

Os sujeitos da pesquisa seguiram a seguinte sequência experimental:

Fase 1 – Aplicação de questionário de histórico familiar e seleção dos sujeitos da pesquisa

A seleção dos indivíduos foi realizada por meio de questionário que avaliou o histórico familiar de HAS e outras doenças, massa corporal e altura referida, bem como a disponibilidade dos sujeitos para participação na pesquisa. Foram selecionados indivíduos (alunos) primeiramente na Universidade Nove de Julho- Unidade Vergueiro. Aplicamos um

questionário para detecção do histórico familiar (ANEXO 03), tendo como objetivos principais a detecção dos filhos biológicos de pais hipertensos, definidos como aqueles que possuam pelo menos um dos pais com PAS \geq 140 mm Hg e PAD \geq 90 mm Hg, ou PAS $<$ 140 mm Hg e PAD $<$ 90 mm Hg, mas que estão sob tratamento farmacológico anti-hipertensivo; e, filhos biológicos de pais normotensos, definidos como sendo aqueles que possuam ambos os genitores com PAS $<$ 140 mm Hg e PAD $<$ 90 mm Hg e sem doença cardiovascular. Todos os indivíduos assinaram o Termo de Consentimento Livre Esclarecido (TCLE) antes de responderem ao questionário (ANEXO 04).

Fase 2 – Avaliação do nível de atividade física, estresse percebido, da composição corporal, registro da pressão arterial e avaliação da modulação autonômica cardiovascular;

Todos os sujeitos da pesquisa selecionados na fase 1 do estudo, foram convidados a participar da pesquisa em suas demais fases e, caso concordassem, assinaram um novo TCLE (ANEXO 05).

O nível de atividade física foi avaliado pelo IPAq, que é um instrumento para mensuração da atividade física para se estabelecer a extensão da relação entre a atividade física, a saúde e a doença (MATSUDO et al., 2001). Foram incluídos no estudo somente indivíduos classificados com sedentários (0) ou insuficientemente ativos (1) (ANEXO 01).

Foi aplicado também um questionário para avaliação do estresse (PSS-10) nestes indivíduos com o objetivo de avaliar a modulação autonômica (ANEXO 02). O estresse pode ser definido como uma reação normal do organismo com componentes psicológicos, físicos, mentais e hormonais, reação esta por vezes necessária para manter a sobrevivência do mesmo. Se persistentes, momentos estressantes podem levar a mudanças na atividade simpática e produção de cortisol, aumentando risco para doenças, como síndrome metabólica (LUDWIG et al., 2012). A PSS é originalmente composta por 14 itens (entre estudiosos, conhecida como PSS-14), mas também existem as versões reduzidas com 10 e 4 itens (PSS-10 e PSS-4), todas sendo utilizadas quando o objetivo é detectar em que grau os indivíduos avaliam situações e/ou estímulos de seu contexto experiencial como estressores (DA SILVA; KELLER; COELHO, 2013). Os escores obtidos podem ser comparados a população de professores do sul do Brasil (REIS; HINO; AÑEZ, 2010) conforme Tabela 1.

Tabela 1. Dados Normativos de Estresse Percebido.

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

A análise da composição corporal foi realizada por um profissional habilitado e foi feita através da medida de dobras cutâneas, do índice de massa corpórea (IMC), valor da circunferência abdominal (CA), da circunferência da cintura (CC) e circunferência de quadril (CQ). Os indivíduos serão classificados como eutróficos (IMC:18,5-24,9 Kg/m²); com sobrepeso (IMC:25-29,9 Kg/m²) e obesos (IMC: \geq 30 Kg/m²).

As medidas de espessura de dobras cutâneas foram realizadas com o uso de um adipômetro (pressão constante de 10 g/mm², marca Cescorf®) e foram sempre realizadas no hemitórax direito do avaliado, utilizando o dedo indicador e o polegar da mão esquerda para pinçar o tecido adiposo subcutâneo que será 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 (JACKSON & POLLOCK, 1985; SLAUGHTER *et al.*, 2014). Serão executadas três medidas não consecutivas das dobras estabelecidas no protocolo de Slaughter (SLAUGHTER *et al.*, 2014). Nos indivíduos do sexo masculino, foram medidas as dobras cutâneas do tríceps e da região subescapular. Este protocolo foi avaliado para faixa etária e etnias distintas (SLAUGHTER *et al.*, 2014; SINNING & WILSON, 1984), além de diversas populações de atletas e não atletas (SINNING *et al.*, 1985; RUHA *et al.*, 1997). Todas as medidas foram realizadas com o avaliado em posição ortostática e em repouso.

Após a coleta das dobras cutâneas do tríceps e da região subescapular, somamos as três medidas e fizemos uma média das mesmas. Realizamos o cálculo estipulado no protocolo para estimar o valor de gordura corporal dos indivíduos:

-Para indivíduos da raça branca: $1.21 (\text{tríceps} + \text{subescapular}) - 0,008 (\text{tríceps} + \text{subescapular})^2 - 5,5$.

-Para indivíduos da raça negra: $1.21 (\text{tríceps} + \text{subescapular}) - 0,008 (\text{tríceps} + \text{subescapular})^2 - 6,8$.

-No caso da soma das dobras tricipital e subescapular serem maior que 35 mm: $0,783 (\text{tríceps} + \text{subescapular}) + 1,6$ (SLAUGHTER et al., 2014).

Em seguida foi mensurada a massa corporal total e a estatura dos indivíduos através da balança da marca Welmy, certificada pelo INMETRO, sendo que o avaliado subiu na mesma, mantendo-se no centro da plataforma e imóvel com o olhar no plano horizontal. A estatura foi aferida com uso de estadiômetro da mesma marca. A medida da CA foi realizada no nível da cicatriz umbilical (DE MENEZES et al., 2014) e a medida da CC foi realizada a partir do ponto médio entre a crista ilíaca e a última costela (DE MENEZES et al., 2014; VASQUES et al., 2010). A medida da CQ foi realizada a partir do ponto do grande trocanter (VASQUES et al., 2010). Os avaliados ficaram descalços e com pouca roupa (somente uma camisa e uma bermuda); essas variáveis foram mensuradas uma única vez, para efeito de caracterização da amostra com uma fita não extensível da marca Cescorf®.

A aferição da pressão arterial foi realizada com aparelhos que foram previamente inspecionados pelo INMETRO e devidamente calibrados. A pressão arterial foi aferida na posição sentada pelo método auscultatório através do uso de esfigmomanômetro aneróide de manguito conforme especificações da Sociedade Brasileira de Hipertensão (2010) e estetoscópio em perfeita condição para aferição da PA.

A avaliação da modulação autonômica cardíaca foi realizada por meio do registro do intervalo R-R (ms) pelo período de 20 minutos com o indivíduo em repouso, sentado de forma relaxada mas em vigília utilizando-se um frequencímetro da marca Polar modelo RS800®. Nesse monitor de frequência cardíaca, o cinto transmissor detecta o sinal eletrocardiográfico batimento-a-batimento e o transmite através de uma onda eletromagnética para o receptor de pulso Polar, onde essa informação é digitalizada, exibida e arquivada. Esse 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 (LOIMAALA et al., 1999) e foi validado previamente contra eletrocardiografia padrão por Holter. Os arquivos de registro estão sendo transferidos para o Polar Precision Performance Software através da Interface Infrared, ou IrDA, que permite a troca bidirecional de dados de exercício com um microcomputador para posterior análise da variabilidade do intervalo de pulso cardíaco nas diferentes situações registradas.

Fase 3 – Coleta de sangue para análises hematológicas, bioquímicas, de inflamação e de estresse oxidativo e avaliação de composição corporal por bioimpedância.

Após jejum de 12 horas, foi coletada uma amostra de sangue dos sujeitos da pesquisa no ambulatório de enfermagem da Universidade Nove de Julho para análise de parâmetros hematológicos e bioquímicos sanguíneos para determinação das concentrações de glicose, colesterol total, triglicérides, HDL, LDL, VLDL e hemoglobina glicada que serão realizados pelo laboratório associado à Universidade Nove de Julho, AFIP. Além disso, foram realizadas as coletas de plasma para dosagem de mediadores inflamatórios e de estresse oxidativo. As amostras dos voluntários foram transportadas e preservadas em recipiente isotérmico, quando requerido, 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 para análises clínicas, de inflamação e de estresse oxidativo. Vale destacar, que para a análise de lipoperoxidação sistêmica em eritrócitos, as análises forma realizados imediatamente após a coleta. Adicionalmente os eritrócitos estão sendo lavados e conservados para análises de estresse oxidativo.

O descarte de resíduos e rejeitos foi realizado em lixo apropriado para materiais considerados de risco biológico, e será recolhido por empresa especializada (RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA, 2004).

Considerando que os sujeitos compareceram ao laboratório em jejum, na sequência foi realizada e analisada a Impedância Bioelétrica (IB) para a qual foi utilizado o analisador de composição corporal tetrapolar Biodynamics Modelo 450. 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 está sendo próximo à articulação metacarpo-falângica e entre os processos estilóides do rádio e da ulna da superfície dorsal da mão direita, e próximo à articulação metatarso-falângica e entre os maléolos medial e lateral no dorso do pé direito. Após o comando emitido pelo equipamento, uma corrente de baixo estímulo, indolor e de intensidade de 800 mA (Micro Ampéres) a uma frequência fixa de 50 kHz (kilohertz) é introduzida passando do eletrodo fonte para o eletrodo de captação. A queda de voltagem percebida por este último eletrodo é registrada em ohm (BAUMGARTNER et al, 1990).

Fase 4 – Análise da Variabilidade da Frequência Cardíaca

Os dados de registro dos intervalos de pulso (IP), provenientes do frequencímetro forma 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 IP sejam sinais amostrados 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.

As variâncias dos IP foram avaliadas no domínio do tempo e no domínio da frequência (MALLIANI et al., 1991). Os IP foram divididos em segmentos de 300 batimentos, com sobreposição de 50%. O espectro de cada segmento foi calculado (Levinson-Durbin) e a ordem do modelo foi escolhida de acordo com o critério de Akaike. A potência espectral foi integrada em três faixas de frequência de interesse: altas frequências (AF) entre 0,15 e 0,4 Hz; baixas frequências (BF) entre 0,03 e 0,15 Hz e muito baixas frequências (MBF) menores que 0,03 Hz. A detecção dos IP 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.

Além disso, realizamos a análise não-linear a qual vem sendo muito estudada na literatura e vem mostrando sua importância no estudo da VFC devido a integração de múltiplos sistemas e sua característica caótica para manutenção do equilíbrio do sistema cardiovascular (VOSS et al., 2009). Para essa análise utilizamos o *software* Kubios® que realiza as análises de várias variáveis da VFC não-lineares, como a plotagem de Poincaré, análise de trama recorrência, entropias aproximada e de amostra e dimensão de correlação (TARVAINEN & NISKANEN, 2008).

Realizamos a análise da plotagem de Poincaré, que através de uma representação gráfica nos dá uma correlação entre os intervalos RRs sucessivos. O desvio padrão dos pontos perpendiculares denotados por SD1 descreve a variabilidade de curto prazo, que é causado principalmente pelo sistema nervoso parassimpático e pode estar relacionado ao RMSSD no domínio do tempo. O desvio padrão ao longo da linha denotado por SD2, por outro lado, descreve a variabilidade em longo prazo e tem sido mostrado para ser relacionada com BF e

AF absoluto no domínio da frequência, denotando característica da variabilidade como um todo (VOSS et al., 2009; TARVAINEN & NISKANEN, 2008).

Adicionalmente, realizamos a entropia aproximada (ApEn) que mede a complexidade ou irregularidade do sinal e está relacionada a modulação vagal (RMSSD, AF absoluto); e a amostra de entropia (SampEn) que é semelhante a ApEn, porém se relaciona negativamente com BF normalizado e balanço simpátovagal.

Realizamos a análise da correlação dimensional (D_2) que fornece informação sobre o número mínimo de variáveis dinâmicas necessárias para modelar o sistema subjacente, nos dando também informações sobre o comportamento caótico ou irregularidade do sistema (VOSS et al., 2009; TARVAINEN & NISKANEN, 2008). Por fim, acrescentamos a análise de flutuação retificada a curto (α_1) e a longo prazo (α_2), e se caracteriza pela medida de correlações dentro do sinal (TARVAINEN & NISKANEN, 2008). A α_1 se correlaciona com BF e AF normalizado, balanço simpátovagal e SD1/SD2. A α_2 se correlaciona melhor com a modulação total do sistema (VOSS et al., 2009).

Fase 5 – Análise mediadores inflamatórios, de estresse oxidativo, antioxidantes, nitritos e nitratos.

Preparação do plasma e eritrócitos- O plasma foi centrifugado por 20 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 de estresse oxidativo e inflamação (LLESUY et al., 1985). Adicionalmente, os eritrócitos foram lavados com soro fisiológico por três vezes e armazenados em solução conservante (Mg SO₄ e ácido acético glacial).

Avaliação de mediadores inflamatórios -A dosagens do TNF- α em plasma foi realizadas em microplacas (96 poços) sensibilizada com o anticorpo para a proteína de interesse, aderido esta à parede dos poços da placa por um substrato imunoabsorvente. Foi realizado o bloqueio prévio de ligações inespecíficas e posterior incubação das amostras experimentais, contendo a proteína (antígeno) a ser dosada. Além disso, foi feita a incubação com anticorpo ligado a enzima marcada com peroxidase, e posterior reação com cromógeno. Na mesma placa, foi feita a curva-padrão, que foi usada para o cálculo da quantidade de proteína por poço. A absorbância foi medida em aparelho leitor de ELISA. O ensaio para dosagem utilizou as concentrações na curva-padrão específicas para cada substância.

Dosagem de Proteínas em plasma - 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 (LOWRY et al., 1951).

Medidas de Lipoperoxidação (LPO)

Quimiluminescência iniciada por t-BOOH (QL) em eritrócito – O método consiste em adicionar um hidroperóxido orgânico de origem sintética (o hidroperóxido de tert-butil – t-BOOH) ao homogeneizado de tecido, avaliando-se a capacidade de resposta produzida pela amostra. A quimiluminescência está sendo medida em um contador beta (*TriCrab 2800TR*, *PerkinElmer*) com o circuito de coincidência desconectado e utilizando o canal de trítio antes da amostra ser congelada. As determinações foram realizadas em câmara escura, em frascos de vidro mantidos na penumbra para evitar a fosforescência ativada pela luz fluorescente. O meio de reação no qual foi realizado o ensaio consiste em 3,5 mL de uma solução tampão de fosfatos 20 mmol/L, contendo KCl 140 mmol/L (pH 7,4), à qual será adicionado 10 µL de homogeneizado. Após esse momento, foi realizada uma leitura inicial, considerada como a emissão basal de luz pelo homogeneizado. O hidroperóxido de terbutila será usado na concentração de 400 mmol/L, dos quais foram adicionados 30 µL no meio de reação para obter-se uma concentração final de 3 mmol/L. Foi medida a emissão de luz e desta foi descontada a emissão basal do homogeneizado e normalizado pela hemoglobina para fins de cálculo (FLECHA et al, 1991).

Substâncias Reativas ao Ácido Tiobarbitúrico (TBARS) em plasma - Para que ocorra a reação, adicionou-se, a 0,25mL de homogeneizado, 0,75mL de ácido tricloroacético (TCA) a 10%(P/V), que tem a função de desnaturar as proteínas presentes e acidificar o meio de reação. Essa mistura foi então agitada e centrifugada durante 3 minutos a 1000rpm. Foi retirado 0,5mL do sobrenadante e a este foi adicionado 0,5mL de ácido tiobarbitúrico (TBA) 0,67% (P/V), que reagiu com os produtos da lipoperoxidação formando um composto de coloração rosada. A mistura foi incubada por 15 minutos a 100°C e em seguida foi resfriada no gelo. Em seguida, foi realizada a leitura da absorbância a 535nm em espectrofotômetro (Biospectro) (BUEGE & AUST, 1978).

Dosagem de oxidação de proteínas em plasma (Dano a proteínas-carbonilas) - O ensaio para detecção das carbonilas é uma das técnicas utilizadas para a determinação de proteínas modificadas oxidativamente (REZNICK & PACKER, 1994). 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 absorbância das carbonilas foi medida em um espectrofotômetro da marca Varian, modelo Cary 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 absorbância lida em 280nm no espectrofotômetro da marca BIOESPECTRO.

Catalase (CAT) em eritrócito - A taxa de decomposição do peróxido de hidrogênio é diretamente proporcional à atividade da CAT. Desta forma, o consumo de H_2O_2 pode ser utilizado como uma medida de atividade da enzima CAT. O ensaio consiste em medir a diminuição da absorbância a 240nm, comprimento de onda onde há a maior absorção pelo peróxido de hidrogênio, utilizando-se cubetas de quartzo. Para a realização das medidas foi usada uma solução tampão constituída de fosfatos a 50 mmol/L em pH 7,4. Foram adicionados 985µL deste tampão e 5µL de amostra de eritrócito diluído na cubeta do espectrofotômetro, sendo esta mistura descontada contra um branco de tampão fosfato. A seguir foram adicionados 15µL de peróxido de hidrogênio (0,3 mol/L) e foi monitorada a diminuição da absorbância no espectrofotômetro (BOVERIS & CHANCE, 1973).

A atividade da enzima foi determinada em plasma humano e foi monitorado a produção de superóxido determinado por meio de ELISA. Para realização do ensaio foi utilizado buffer fosfato 50mM contendo EDTA 2mM e sucrose 150mM, NADPH 1,3mM e 10 µl de amostra. A produção de superóxido foi expressa em µmoles/mg de proteína.

Nitritos plasmáticos - Os níveis de nitritos no plasma foram medidos pela reação das amostras com o reagente de Griess microplacas (96 poços) em aparelho leitor de ELISA. O total de nitrito foi analisado pela reação das amostras com 50 µl de reagente de Griess. O total de nitrito foi estimado a partir de uma curva padrão de absorbância em 592 nm (GRANGER et al., 1999).

3.3 Análise estatística

O cálculo amostral foi realizado no software G*Power 3 softwares (Düsseldorf, Bundesland, Germain), sendo o desfecho principal a Variância do RR. A partir de um novo estudo piloto com a amostra real deste estudo, com quatro grupos, com desvio-padrão da variância entre os grupos de 1300, com tamanho de efeito de 0,40, assumindo-se erro alfa de 0,05 e erro beta de 0,10 (90%), o tamanho total da amostra foi de 68 indivíduos distribuídos em quatro grupos, ou seja, 17 por grupo. Devido a possíveis perdas amostrais, acrescentou-se 20% de indivíduos em cada grupo, totalizando 20 em cada grupo e um total de 80 indivíduos na amostra.

A análise estatística foi realizada pelo programa Graph Prism®. Os resultados são apresentados na forma de média \pm erro padrão da média. Os dados foram testados quanto à normalidade, denotando serem paramétricos pelo teste Shapiro-Wilk. Para análise estatística dos dados foi utilizado o teste ANOVA de duas vias seguido do *post hoc* de Bonferroni. Para testar as correlações entre as variáveis, utilizamos a Correlação de Pearson. O nível de significância adotado foi de 5%.

4. RESULTADOS

Os indivíduos deste estudo foram selecionados entre alunos da Universidade Nove de Julho- UNINOVE, unidade Vergueiro. Após explicação sobre o estudo em questão, foram entregues em salas de aulas, 403 questionários para o primeiro contato e seleção dos indivíduos. Destes, 157 indivíduos responderam que não tinham interesse em participar da pesquisa e foram excluídos.

Somado a isso, foram excluídos 14 indivíduos por serem fumantes, 60 indivíduos por serem fisicamente ativos, 25 indivíduos com idades inferior a 18 anos ou superior a 35 anos, 1 indivíduo por apresentar HAS, 1 indivíduo por ter realizado tireoidectomia, 57 indivíduos com pais com idades inferiores a 45 anos ou com pais falecidos/desconhecidos.

Assim, foram incluídos 88 indivíduos nesta pesquisa. Após o primeiro contato, 23 indivíduos não mostram interesse em participar da pesquisa por motivos diversos, como falta de tempo ou incompatibilidade de horários, permanecendo 65 indivíduos em nossa pesquisa que, conforme os critérios estabelecidos foram divididos entre os grupos estudados, conforme demonstrado na Figura 1.

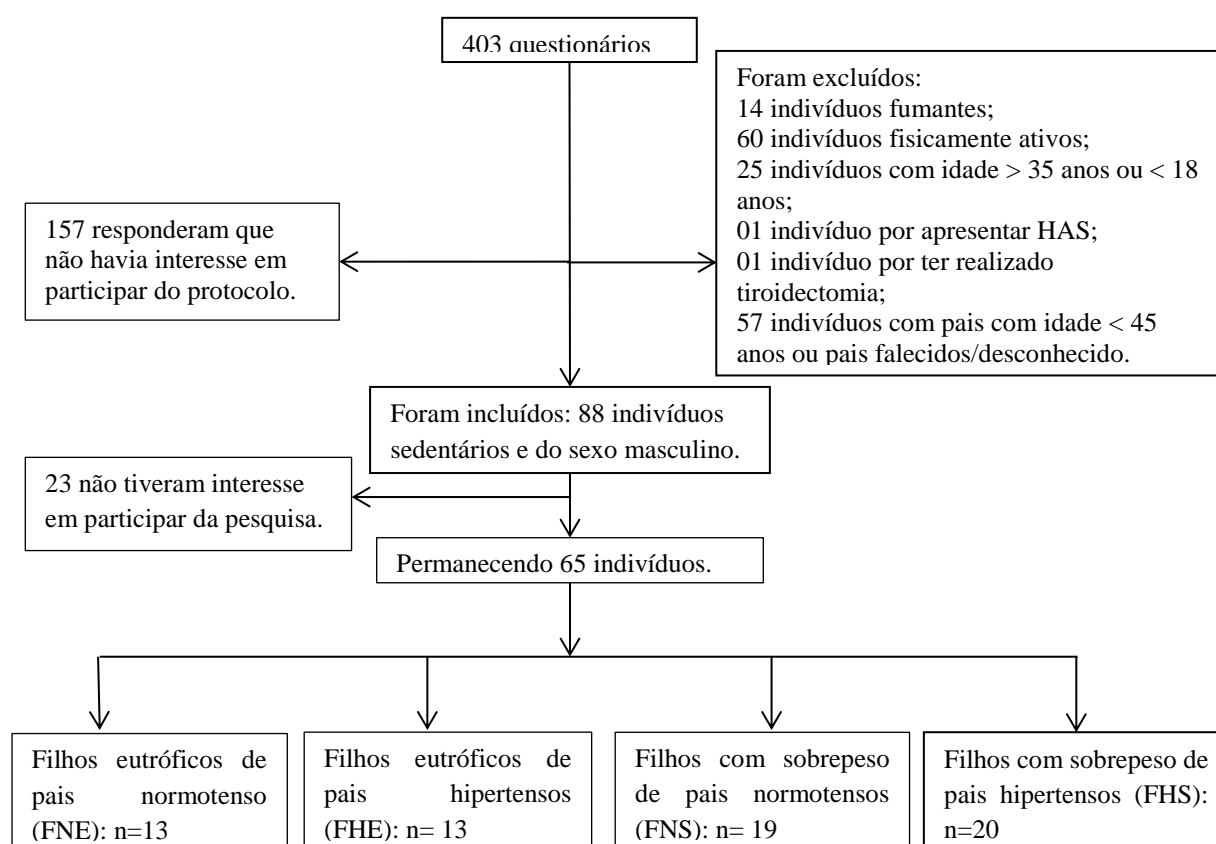


Figura 1. Fluxograma do estudo.

4.1 – Avaliações antropométricas

Os grupos não apresentaram diferença quanto à idade conforme mostrado na Tabela 2.

Os indivíduos dos grupos sobrepeso (FNS e FHS) apresentaram maiores valores de massa corporal e CA em relação aos grupos eutróficos (FNE e FHE), bem como menores valores de massa magra quando o fator sobrepeso estava presente (Tabela 2).

O risco cardiovascular, avaliado por meio da relação cintura/quadril, apresentou maiores valores nos grupos com sobrepeso (FNS e FHS) em comparação aos grupos eutróficos (FNE e FHE, $p \leq 0,0041$) (Tabela 2).

Tabela 2. Avaliações antropométricas nos grupos estudados

	FNE (n= 13)	FHE (n= 13)	FNS (n= 19)	FHS (n= 20)
Idade (anos)	26,8 ± 1,87	26,0 ± 1,34	26,7 ± 4,96	27,9 ± 4,41
Massa corporal (kg)	69,3 ± 2,33	68,9 ± 2,47	83,4 ± 2,26*#	88 ± 2,24*#
Altura (m)	1,76 ± 2,3	1,76 ± 0,01	1,73 ± 0,01	1,76 ± 0,01
CA (cm)	70,6 ± 1,93	73,7 ± 2,06	84,9 ± 2,13£	89,6 ± 2,18£
CC/CQ	0,77 ± 0,01	0,79 ± 0,009	0,83 ± 0,014£	0,84 ± 0,01£
Massa Magra (%)	79,5 ± 1,29	80,2 ± 1,09	77,2 ± 0,99£	76,5 ± 1,14£

* $p < 0,005$ vs. FNE. # $p < 0,05$ vs. FHE. £ $p < 0,05$ vs. FNE e FHE. CA: circunferência abdominal; CC/CQ: relação cintura/quadril; FNE: Filhos eutróficos de pais normotensos; FHE: filhos eutróficos de pais hipertensos; FNS: filhos com sobrepeso de pais normotensos; FHS: filhos com sobrepeso de pais hipertensos.

Como esperado, o grupo FHS ($28,13 \pm 0,47$ kg/m²) apresentou maiores valores de IMC quando comparado ao grupo FHE ($22,11 \pm 0,58$ Kg/m²) e ao grupo FNE ($22,31 \pm 0,56$ Kg/m²). O grupo FNS ($27,75 \pm 0,52$ kg/m²) teve maior IMC comparado ao grupo FNE ($22,28 \pm 2,12$ Kg/m²) e ao grupo FHE, conforme demonstrado na Figura 2.

Diferenças semelhantes foram observadas em relação às dobras cutâneas, calculado pelo método Slaughter, que evidenciaram maior percentual de gordura nos grupos FNS ($27,27 \pm 1,92\%$) e FHS ($25,96 \pm 2,17\%$) em relação aos grupos FNE ($17,85 \pm 1,95\%$) e FHE ($17,62 \pm 1,44\%$) ($p < 0,0001$) (Figura 3).

Quando avaliamos a composição corporal pela bioimpedância nestes indivíduos, observamos menores valores de massa gorda nos grupos FNE ($20,48 \pm 1,29\%$) e FHE ($19,79$

$\pm 1,09\%$) quando comparados aos grupos FNS ($22,76 \pm 0,99\%$) e FHS ($23,47 \pm 1,14\%$, $p = 0,0158$) (Figura 4).

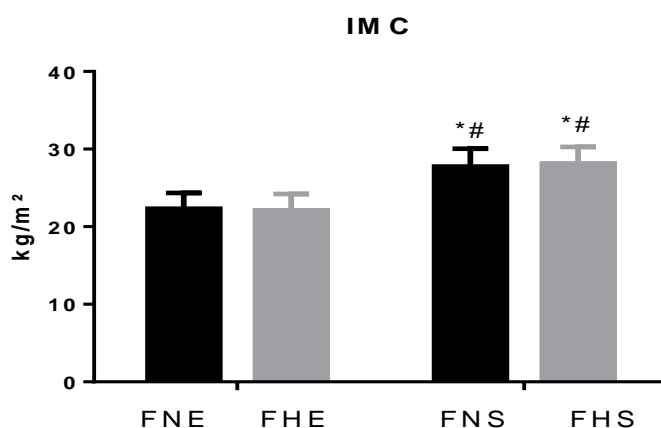


Figura 2. Índice de Massa Corpórea (IMC, kg/m²) nos grupos estudados. * $p < 0,0001$ vs. FNE. # $p = 0,0001$ vs FHE. FNE: Filhos eutróficos de pais normotensos; FHE: filhos eutróficos de pais hipertensos; FNS: filhos com sobrepeso de pais normotensos; FHS: filhos com sobrepeso de pais hipertensos.

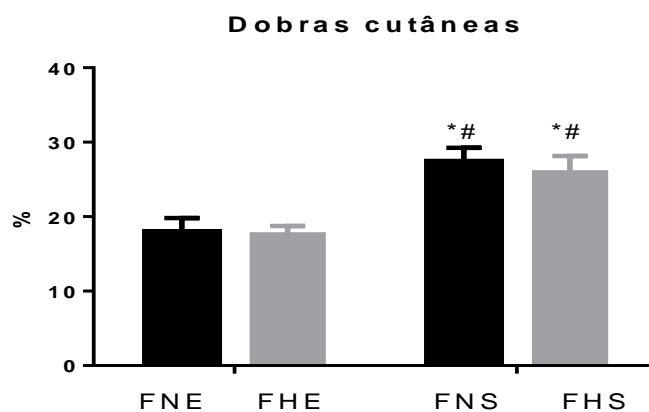


Figura 3. Percentual de gordura (%) avaliado pelas dobras cutâneas nos grupos estudados. * $p < 0,0001$ vs. FNE; # $p < 0,0001$ vs. FHE. FNE: Filhos eutróficos de pais normotensos; FHE: filhos eutróficos de pais hipertensos; FNS: filhos com sobrepeso de pais normotensos; FHS: filhos com sobrepeso de pais hipertensos.

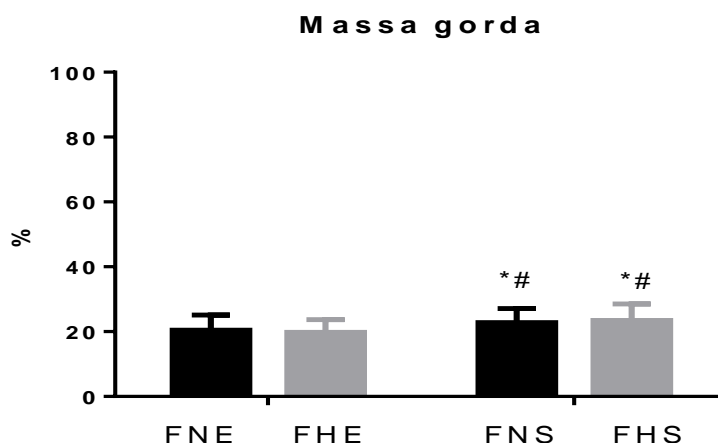


Figura 4. Massa gorda (%), avaliada pela bioimpedância, nos grupos estudados. *p= 0,0158 vs. FNE. #p= 0,0158 vs. FHE. FNE: Filhos eutróficos de pais normotensos; FHE: filhos eutróficos de pais hipertensos; FNS: filhos com sobrepeso de pais normotensos; FHS: filhos com sobrepeso de pais hipertensos.

4.2 - Parâmetros bioquímicos sanguíneos

Não houve diferença entre os grupos em relação à uréia, creatinina, colesterol total, HDL e hemoglobina glicada como demonstrado na Tabela 3.

Quanto a glicemia observamos menores valores nos grupos sem o fator história familiar de hipertensão, FNE e FNS, em relação aos grupos com história familiar de hipertensão, FHE e FHS, $p = 0,0331$ (Tabela 3).

Tabela 3. Parâmetros bioquímicos nos grupos estudados

	FNE (n= 13)	FHE (n= 13)	FNS (n= 19)	FHS (n= 20)
Glicemia (mg/dL)	81,1 ± 1,51	86,6 ± 2,09¥	85,3 ± 1,60	88,6 ± 1,5¥
Uréia (mg/dL)	28,3 ± 1,06	31,1 ± 1,79	29,5 ± 2,32	31,4 ± 1,7
Creatinina (mg/dL)	0,91 ± 0,07	0,90 ± 0,03	0,96 ± 0,03	0,88 ± 0,04
Colesterol total (mg/dL)	141,3 ± 8,8	161,7 ± 11,9	167,6 ± 14,3	181,15 ± 9,6
HDL (mg/dL)	52,5 ± 3,7	52,3 ± 4,2	47,8 ± 4,1	44,8 ± 4,2
LDL (mg/dL)	75,5 ± 6,7	91,6 ± 10,8	99,8 ± 11,5£	112,4 ± 9,1£
Triglicérides (mg/dL)	66,1 ± 8,9	88 ± 9,6¥	74,4 ± 6,3	102,2 ± 9,7¥
VLDL (mg/dL)	13,3 ± 1,8	17,7 ± 1,9¥	14,8 ± 1,2	20,5 ± 1,9¥
Hemoglobina glicada (%)	5,2 ± 0,06	5,2 ± 0,12	5 ± 0,10	5,3 ± 0,09

¥p<0,05 vs. FNE e FNS. £p<0,05 vs. FNE e FHE. HDL: Lipoproteína de alta densidade; FNE: Filhos eutróficos de pais normotensos; FHE: filhos eutróficos de pais hipertensos; FNS: filhos com sobrepeso de pais normotensos; FHS: filhos com sobrepeso de pais hipertensos.

Quanto ao perfil lipídico, não observamos diferença nos resultados de colesterol total e HDL, conforme demonstrado na Tabela 3. Porém, observamos valores aumentados de LDL nos grupos com fator sobrepeso FNS e FHS em relação aos grupos sem esse fator (eutróficos), FNE e FHE (p= 0,0437), conforme demonstrado na Tabela 3.

Além disso, observamos aumento dos valores de triglicérides (p= 0,0158) e VLDL (p= 0,0164) nos grupos com história familiar de hipertensão, FHE e FHS, em relação aos grupos sem histórico de hipertensão, FNE e FNS (Tabela 3).

Adicionalmente, observamos uma correlação positiva entre os níveis de LDL com a relação CC/CQ (r: 0,7015 p= 0,0025) nos grupos com história familiar de hipertensão (grupos FHE e FHS, n=8 em cada grupo), conforme demonstrado na Figura 5.

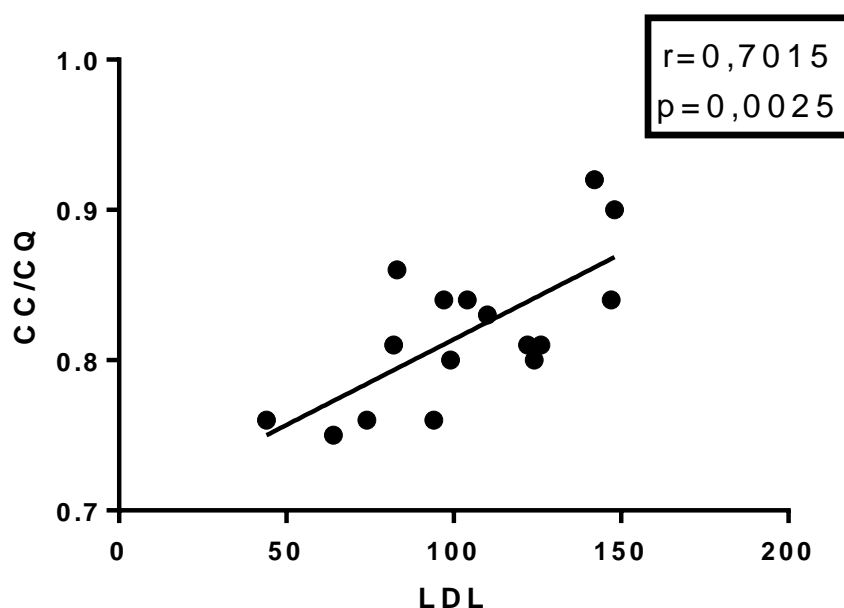


Figura 5. Correlação de Pearson entre LDL e CC/CQ nos grupos com história familiar de hipertensão (FHE e FHS, n=8 em cada grupo). CC: circunferência de cintura. CQ: circunferência de quadril. LDL: Lipoproteína de baixa intensidade.

4.3 – Nível de atividade física

Por meio do IPAq, comprovamos que nossa amostra foi composta apenas de indivíduos sedentários (=0) ou insuficientemente ativos (=1). Conforme demonstrado na Figura 6, não observamos diferença entre os grupos nesta avaliação de nível de atividade física ($p = 0,5100$). De forma semelhante não houve diferença entre os grupos no tempo de atividade física média dos indivíduos (em minutos/semana), conforme demonstrado na Figura 7 ($p = 0,4893$).

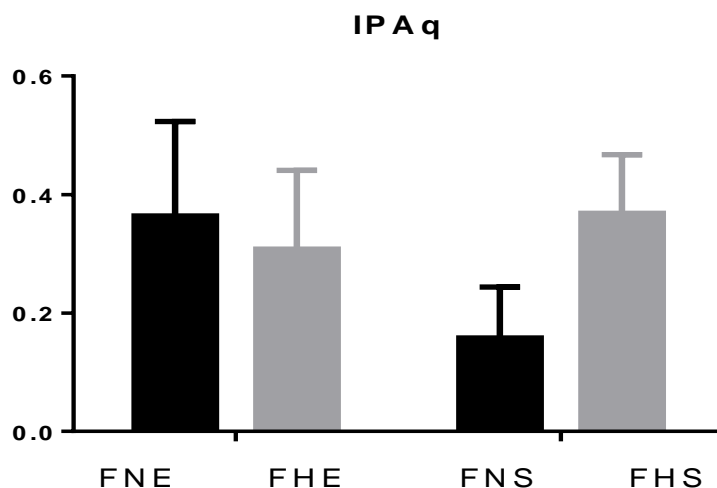


Figura 6. Nível de atividade física avaliado pelo IPAQ nos grupos estudados. Valores entre 0-1 caracterizam os indivíduos como sedentários (=0) ou insuficientemente ativos (=1). $p=0,5100$.

FNE: Filhos eutróficos de pais normotensos; FHE: filhos eutróficos de pais hipertensos; FNS: filhos com sobrepeso de pais normotensos; FHS: filhos com sobrepeso de pais hipertensos.

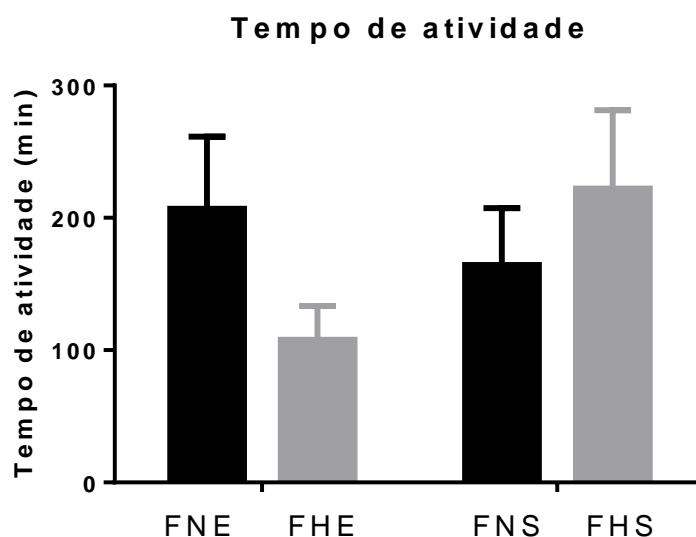


Figura 7. Tempo de atividade física (minutos/semana) nos grupos estudados. $p= 0.4893$.

FNE: Filhos eutróficos de pais normotensos; FHE: filhos eutróficos de pais hipertensos; FNS: filhos com sobrepeso de pais normotensos; FHS: filhos com sobrepeso de pais hipertensos.

4.4 Avaliação de estresse percebido

Na aplicação do questionário PSS-10, observamos que o fato de ter história familiar de hipertensão aumentou o estresse percebido nos grupos com história familiar de hipertensão, FHE ($18,1 \pm 1,78$) e FHS ($19,3 \pm 0,97$), quando comparados aos grupos FNE ($15,7 \pm 1,56$) e FNS ($15 \pm 1,05$) ($p = 0,0137$), conforme demonstrado na Figura 8.

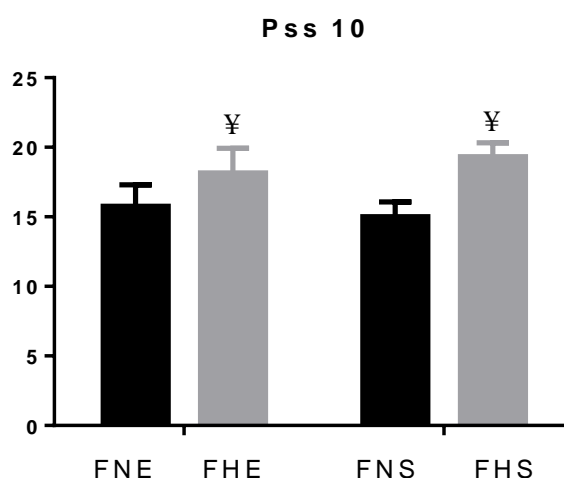


Figura 08. Estresse percebido (PSS 10) nos grupos estudados. ¥ $p = 0,0137$ vs. grupos FNE e FNS. FNE: Filhos eutróficos de pais normotensos; FHE: filhos eutróficos de pais hipertensos; FNS: filhos com sobrepeso de pais normotensos; FHS: filhos com sobrepeso de pais hipertensos.

4.5 – Avaliações cardiovasculares

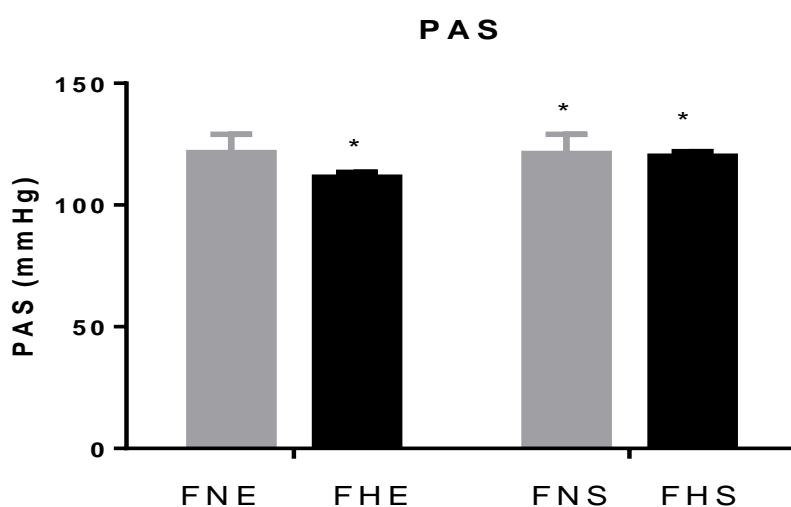
A PA foi mensurada pelo método auscultatório com o indivíduo em repouso nos indivíduos sentados, com o braço direito apoiado. A FC foi obtida do registro do frequencímetro após estabilização do sinal.

Não observamos diferença entre os grupos em relação à FC (Tabela 4). Em relação a PAS, observamos um aumento nos grupos FHE, FNS e FHS em relação ao grupo FNE (Figura 9, Tabela 4). O mesmo ocorreu com a PAD, conforme demonstrado na Figura 10 e Tabela 4.

Tabela 4. Avaliações cardiovasculares nos grupos estudados

	FNE (n=13)	FHE (n=13)	FNS (n=19)	FHS (n=20)
FC (bpm)	75,1 ± 3,2	71,5 ± 2,4	70,4 ± 2,7	69,1 ± 2,9
PAD (mmHg)	68,9 ± 2,9	78,9 ± 2,6*	79,0 ± 1,1*	79,8 ± 2,9*
PAS (mmHg)	111,3 ± 2	121,5 ± 2*	120,0 ± 1,3*	121,1 ± 1,7*

*p<0,05 vs. FNE. PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; FC: frequência cardíaca. FNE: Filhos eutróficos de pais normotensos; FHE: filhos eutróficos de pais hipertensos; FNS: filhos com sobrepeso de pais normotensos; FHS: filhos com sobrepeso de pais hipertensos.

**Figura 9. Pressão arterial sistólica (PAS) nos grupos estudados.** *p= 0,0383 vs. FNE.

FNE: Filhos eutróficos de pais normotensos; FHE: filhos eutróficos de pais hipertensos; FNS: filhos com sobrepeso de pais normotensos; FHS: filhos com sobrepeso de pais hipertensos.

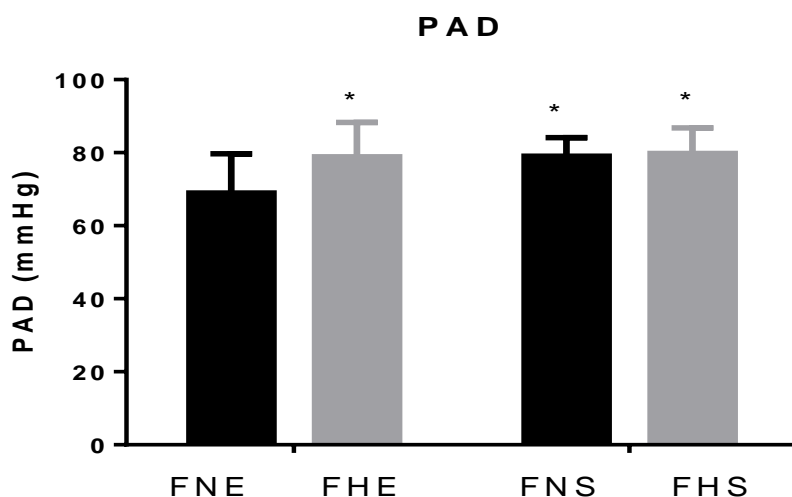


Figura 10. Pressão arterial diastólica (PAD) nos grupos estudados. * $p=0,0107$ vs. FNE. FNE: Filhos eutróficos de pais normotensos; FHE: filhos eutróficos de pais hipertensos; FNS: filhos com sobrepeso de pais normotensos; FHS: filhos com sobrepeso de pais hipertensos.

4.6 – Variabilidade da frequência cardíaca

Para avaliação da modulação autonômica realizamos o registro do intervalo RR por meio do frequencímetro Polar RS800, com o indivíduo sentado, em repouso, por 20 minutos. Após esse registro, nós realizamos as análises lineares e não lineares da modulação autonômica cardíaca, por meio do software Cardioseries® e Kubius® respectivamente.

4.6.1 Métodos lineares

Através dos métodos lineares, não observamos diferenças entre os grupos nas análises de variância total, desvio padrão (SD) e RMSSD (*Root Mean Square of the Successive Differences*), como demonstrado na Tabela 5.

Tabela 5. Variabilidade da frequência cardíaca avaliada por métodos lineares nos grupos estudados.

	FNE (n= 13)	FHE (n= 13)	FNS (n= 19)	FHS (n= 20)
Variância do IP (ms²)	3127 ± 139	2659 ± 326	2816 ± 136	2907 ± 299
SD (ms)	55,7 ± 1,3	50,3 ± 3,2	53,5 ± 1,9	57,3 ± 2,1
RMSSD (ms)	34,6 ± 2,2	31,0 ± 1,9	36,1 ± 2,9	35,1 ± 3,4
BF abs. (ms²)	893,3 ± 99,2	1419,4 ± 109,9	1247,7 ± 156,1	1928 ± 259,1*
AF abs. (ms²)	442,9 ± 36,8	331,1 ± 36,1	633,3 ± 60,5	467,3 ± 69,7

*p< 0,05 vs. FNE. SD: desvio padrão. RMSSD: Root Mean Square of the Successive Differences; FNE: Filhos eutróficos de pais normotensos; FHE: filhos eutróficos de pais hipertensos; FNS: filhos com sobrepeso de pais normotensos; FHS: filhos com sobrepeso de pais hipertensos.

Quando avaliamos o BF absoluto do IP, observamos um aumento desta variável no grupo FHS em relação ao grupo FNE, conforme lustrado na Figura 11. Não houve diferença entre os grupos avaliados para o AF absoluto do IP (Tabela 5).

Quando avaliamos o BF normalizado do IP, observamos um aumento significativo no grupo FHS (66,3 ± 1,6%) quando comparado ao grupo FNS (57,6 ± 2,3%), e este esteve diminuído quando comparado ao grupo FHE (68,4 ± 2,2%) (p= 0,0004), conforme demonstrado na Figura 12. Somado a isso, observamos uma diminuição na AF normalizado do IP no grupo FHS (33,6 ± 1,6%) em relação ao grupo FNS (42,3 ± 2,3%), e este aumentou em relação ao grupo FHE (31,5 ± 2,2%) (p= 0,0009), conforme ilustra a Figura 13.

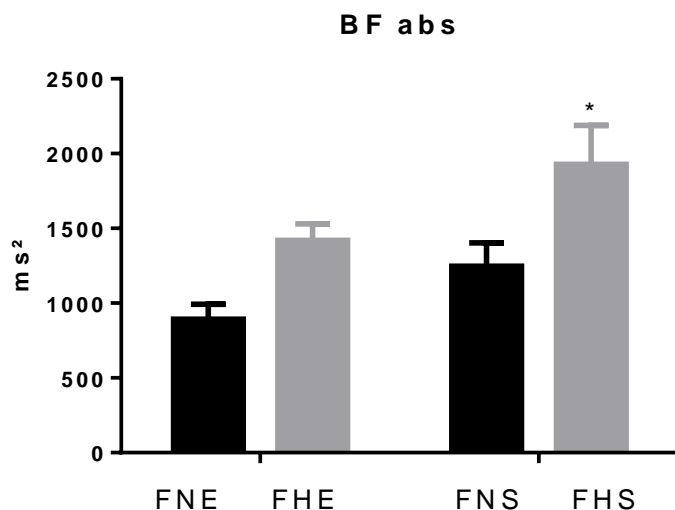


Figura 11. Banda de baixa frequência (BF) do intervalo de pulso (IP) em valores absolutos nos grupos estudados. * $p=0,0034$ vs. FNE; FNE: Filhos eutróficos de pais normotensos; FHE: filhos eutróficos de pais hipertensos; FNS: filhos com sobrepeso de pais normotensos; FHS: filhos com sobrepeso de pais hipertensos.

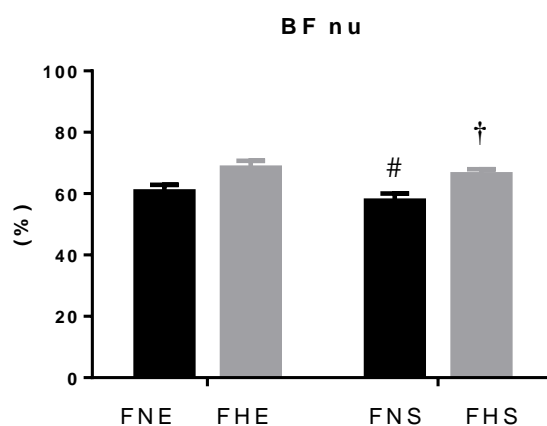


Figura 12. Banda de baixa frequência do intervalo de pulso em valores normalizados nos grupos estudados. # $p=0,0004$ vs. FHE; † $p=0,0004$ vs. FNS. BF nu: banda de baixa frequência em valores normalizados. FNE: Filhos eutróficos de pais normotensos; FHE: filhos eutróficos de pais hipertensos; FNS: filhos com sobrepeso de pais normotensos; FHS: filhos com sobrepeso de pais hipertensos.

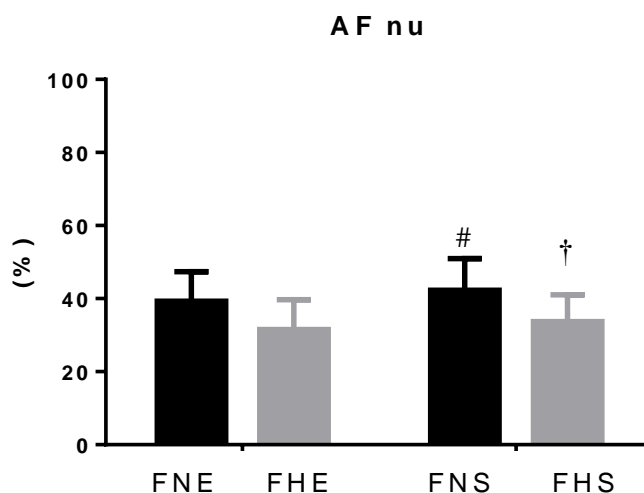


Figura 13. Banda de alta frequência do intervalo de pulso em valores normalizados nos grupos estudados. # $p = 0,0019$ vs. FHE; $†p = 0,0004$ vs. FNS. AF nu: banda de alta frequência em valores normalizados. FNE: Filhos eutróficos de pais normotensos; FHE: filhos eutróficos de pais hipertensos; FNS: filhos com sobrepeso de pais normotensos; FHS: filhos com sobrepeso de pais hipertensos.

Para os valores de BF/AF, os grupos com histórico familiar positivo de HAS apresentaram maiores valores em relação aos grupos com histórico familiar negativo de HAS (FHE: $3,34 \pm 0,46$ e FHS: $3,07 \pm 0,22$ vs. FNE: $2,24 \pm 0,20$ e FNS: $2,24 \pm 0,82$ $p = 0,0076$), conforme demonstrado na Figura 14.

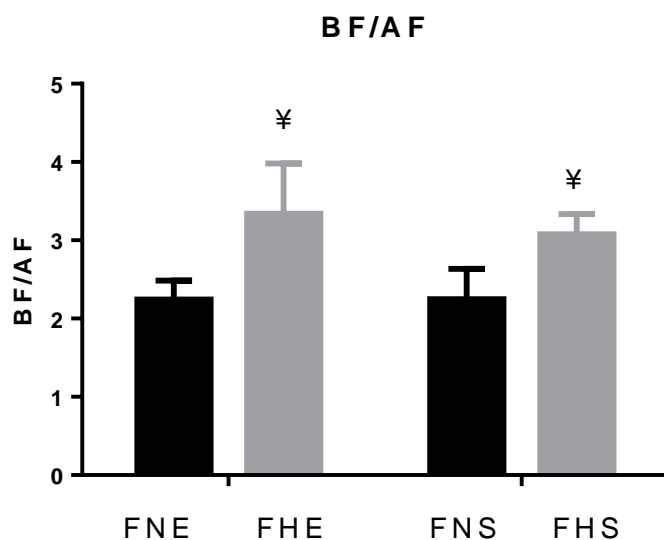


Figura 14. Balanço simpatovagal (BF/AF) do intervalo de pulso (IP) nos grupos estudados. ¥ $p=0,0076$ vs. FNE e FNS; FNE: Filhos eutróficos de pais normotensos; FHE: filhos eutróficos de pais hipertensos; FNS: filhos com sobrepeso de pais normotensos; FHS: filhos com sobrepeso de pais hipertensos.

Observamos uma correlação positiva entre PAS e BF/AF entre indivíduos com história familiar de hipertensão (grupos FHS e FHE), como demonstrado na Figura 15.

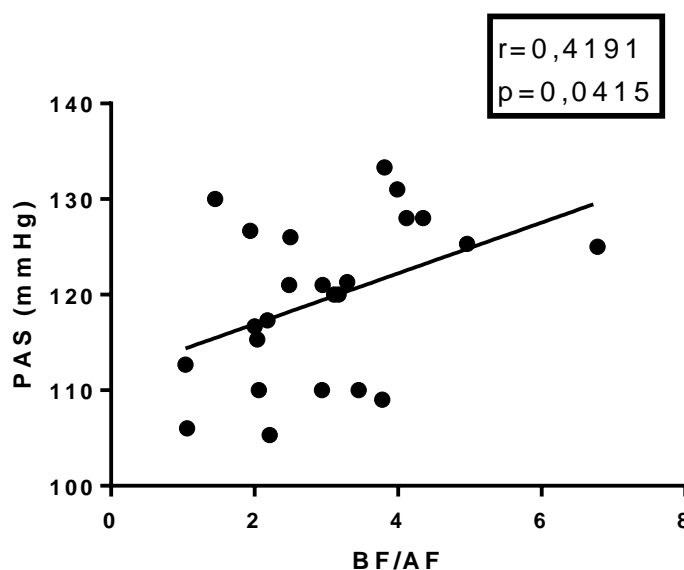


Figura 15. Correlação entre Pressão Arterial Sistólica (mmHg) e BF/AF nos grupos com história familiar de hipertensão (FHE e FHS). PAS: Pressão Arterial Sistólica; BF/AF: Balanço simpátovagal.

4.6.2 Medidas não Lineares

Quanto às medidas não lineares da VFC, não observamos diferença entre os grupos estudados para os valores de SD1, SD2, SD1/SD2, α_2 , ApEN, SampEn e D2 conforme demonstrado na Tabela 6.

Entretanto, para a medida de α_1 observamos uma diminuição desse parâmetro nos grupos com sobrepeso, FNS ($1,02 \pm 0,02$) e FHS ($1,04 \pm 0,03$) quando comparados ao grupo FNE ($1,32 \pm 0,04$), não havendo diferença em relação ao grupo FHE ($1,34 \pm 0,05$), $p < 0,0001$ (Figura 16). Além disso, a relação α_1/α_2 foi menor nos grupos com sobrepeso, FNS ($1,65 \pm 0,08$) e FHS ($1,19 \pm 0,09$), quando comparados ao grupo FNE ($1,29 \pm 0,06$), não havendo diferença em relação ao grupo FHE ($1,50 \pm 0,08$), $p = 0,0002$ (Figura 17).

Tabela 6. Variabilidade da frequência cardíaca avaliada por métodos medidas não lineares nos grupos estudados

	FNE (n= 13)	FHE (n= 13)	FNS (n= 19)	FHS (n= 20)
SD1 (ms)	26,9 ± 1,4	25,5 ± 2,2	27,6 ± 4,7	28,3 ± 2,4
SD2 (ms)	76,7 ± 4,8	86,8 ± 7	84,3 ± 0,01	88,8 ± 7,2
SD1/SD2	0,34 ± 0,02	0,34 ± 0,01	0,34 ± 0,01	0,29 ± 0,01
$\alpha 2$	1,32 ± 0,04	1,34 ± 0,05	0,87 ± 0,03	0,87 ± 0,03
ApEn	1,27 ± 0,04	1,21 ± 0,08	1,26 ± 0,03	1,31 ± 0,13
SampEn	1,30 ± 0,06	1,33 ± 0,20	1,34 ± 0,05	1,39 ± 0,05
D2	3,33 ± 0,35	3,38 ± 0,19	3,08 ± 0,24	3,19 ± 0,03

SD1: *short term*, desvio padrão dos pontos perpendiculares; ApEn: entropia aproximada; SampEn: amostra de entropia; D2: Correlação dimensional. FNE: Filhos eutróficos de pais normotensos; FHE: filhos eutróficos de pais hipertensos; FNS: filhos com sobrepeso de pais normotensos; FHS: filhos com sobrepeso de pais hipertensos.

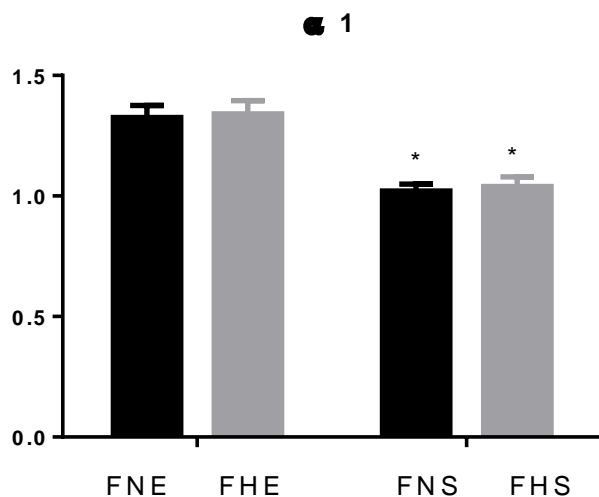


Figura 16. Alfa 1 ($\alpha 1$) nos grupos estudados. * $p < 0,0001$ vs. FNE. FNE: Filhos eutróficos de pais normotensos; FHE: filhos eutróficos de pais hipertensos; FNS: filhos com sobrepeso de pais normotensos; FHS: filhos com sobrepeso de pais hipertensos.

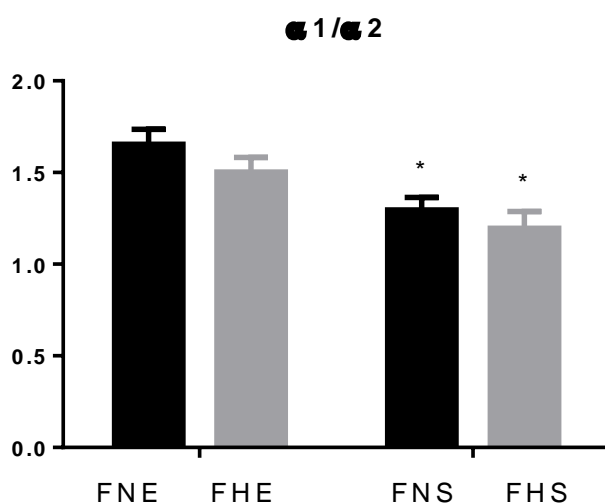


Figura 17. Relação alfa1/alfa 2 ($\alpha 1/\alpha 2$) nos grupos estudados. * $p < 0,0002$ vs. FNE. FNE: Filhos eutróficos de pais normotensos; FHE: filhos eutróficos de pais hipertensos; FNS: filhos com sobrepeso de pais normotensos; FHS: filhos com sobrepeso de pais hipertensos.

4.7 – Estresse Oxidativo

Na análise de estresse oxidativo, não observamos diferenças significativas para medidas de lipoperoxidação lipídica por QL, TBARS e de oxidação de proteínas pela técnica de carbonilas, conforme demonstrado na Tabela 7.

Tabela 7. Medidas de estresse oxidativo nos grupos estudados.

	FNE (n= 13)	FHE (n= 13)	FNS (n= 19)	FHS (n= 20)
QL (cps/ mg proteína)	34895 ± 3589	36923 ± 2444	38709 ± 4652	38393 ± 3333
TBARS (µmol/mg proteína)	0,39 ± 0,04	0,48 ± 0,07	0,46 ± 0,03	0,42 ± 0,02
Carbonila (nmol/mg proteína)	1,85 ± 0,21	1,78 ± 0,17	1,61 ± 0,14	1,66 ± 0,14

QL: quimiluminescência; TBARS: substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico; FNE: Filhos eutróficos de pais normotensos; FHE: filhos eutróficos de pais hipertensos; FNS: filhos com sobrepeso de pais normotensos; FHS: filhos com sobrepeso de pais hipertensos.

Entretanto, quando analisamos a concentração de peróxido de hidrogênio e NADPH oxidase no plasma, observamos um aumento destes parâmetros nos grupos com sobrepeso, FNS ($18,1 \pm 3,5 \mu\text{M H}_2\text{O}_2$) e FHS ($22,1 \pm 3,7 \mu\text{M H}_2\text{O}_2$), FNS ($0,016 \pm 0,002 \mu\text{m/mg proteína}$) e FHS ($0,020 \pm 0,002 \mu\text{m/mg proteína}$) respectivamente, em comparação com os indivíduos eutróficos, FNE ($11,33 \pm 0,87 \mu\text{M H}_2\text{O}_2$) e FHE ($11,9 \pm 0,61 \mu\text{M H}_2\text{O}_2$), $p=0,0216$ (Figura 18), FNE ($0,012 \pm 0,0005 \mu\text{m/mg proteína}$) e FHE ($0,015 \pm 0,0008 \mu\text{m/mg proteína}$), $p=0,0376$ (Figura 19), respectivamente.

Em relação à atividade da enzima catalase, observamos uma redução no grupo FHE ($2,59 \pm 0,33 \text{ nmol/mg proteína}$) e FNS ($2,45 \pm 0,22 \text{ nmol/mg proteína}$) em relação ao grupo FNE ($3,73 \pm 0,35 \text{ nmol/mg proteína}$) ($p=0,0001$). Não foi observada diferença na atividade da catalase entre os grupos FHE e FHS ($2,88 \pm 0,18 \text{ nmol/mg de proteína}$) (Figura 20).

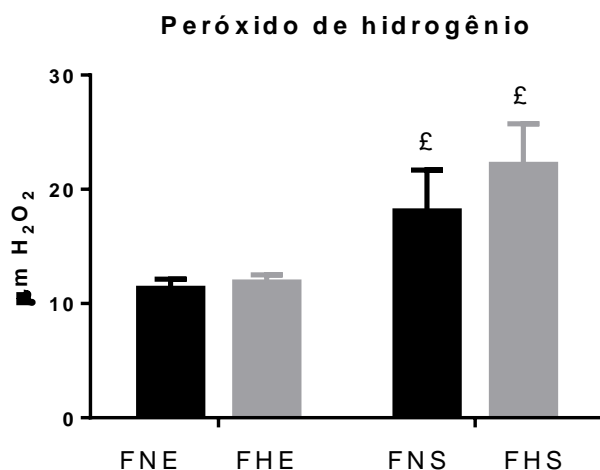


Figura 18. Concentração de peróxido de hidrogênio sistêmica nos grupos estudados. £ $p=0,0216$ vs. FNE e FHE. FNE: Filhos eutróficos de pais normotensos; FHE: filhos eutróficos de pais hipertensos; FNS: filhos com sobrepeso de pais normotensos; FHS: filhos com sobrepeso de pais hipertensos.

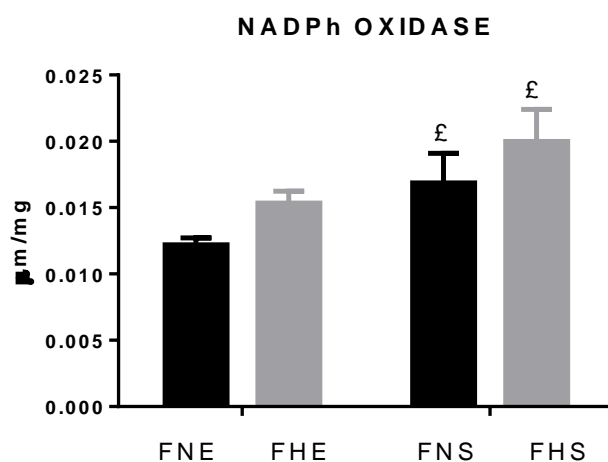


Figura 19. Atividade da NADPH oxidase sistêmica nos grupos estudados. £ $p=0,0376$ vs. FNE e FHE. FNE: Filhos eutróficos de pais normotensos; FHE: filhos eutróficos de pais hipertensos; FNS: filhos com sobrepeso de pais normotensos; FHS: filhos com sobrepeso de pais hipertensos.

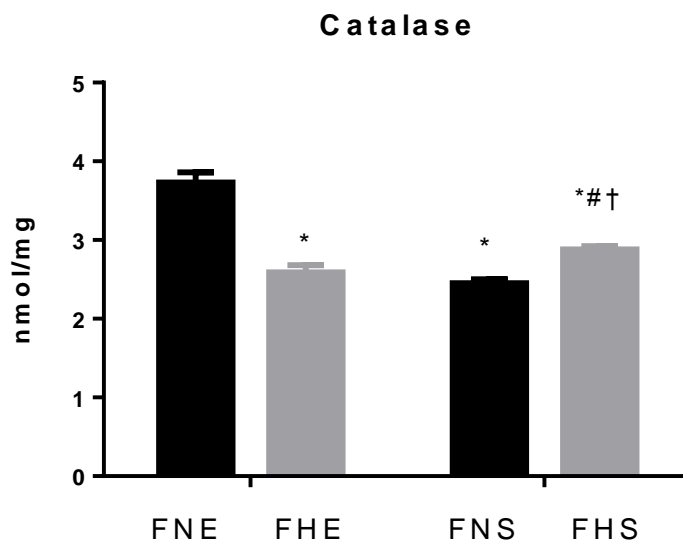


Figura 20. Atividade da catalase nos grupos estudados. * $p < 0,0001$ vs. FNE; # $p < 0,0001$ vs. FHE; † $p < 0,0001$ vs. FNS. FNE: Filhos eutróficos de pais normotensos; FHE: filhos eutróficos de pais hipertensos; FNS: filhos com sobrepeso de pais normotensos; FHS: filhos com sobrepeso de pais hipertensos.

4.8 Metabolização de óxido nítrico-nitritos

Houve um aumento dos valores de nitritos plasmáticos no grupo FHS ($0,52 \pm 0,11$ $\mu\text{M}/\text{mg}$ proteína) em comparação aos grupos FNS ($0,24 \pm 0,05$ $\mu\text{M}/\text{mg}$ proteína), FNE ($0,15 \pm 0,03$ $\mu\text{M}/\text{mg}$ proteína) e FHE ($0,15 \pm 0,02$ $\mu\text{M}/\text{mg}$ proteína), $p = 0,0095$ (Figura 21).

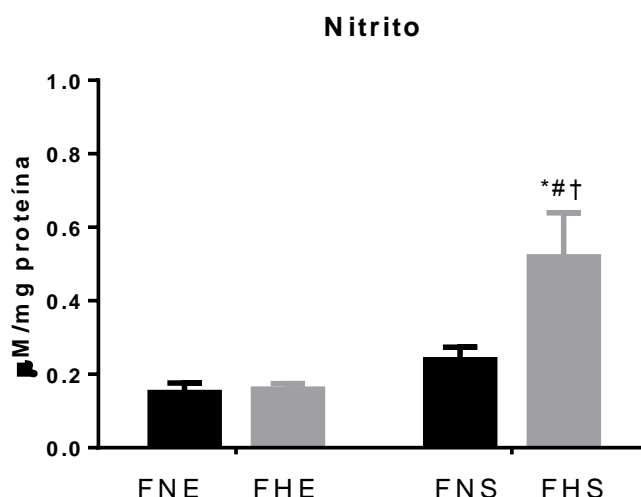


Figura 21. Nitritos plasmáticos nos grupos estudados. * $p=0,0095$ vs. FNE ; # $p=0,0095$ vs. FHE; † $p=0,0095$ vs. FNS. FNE: Filhos eutróficos de pais normotensos; FHE: filhos eutróficos de pais hipertensos; FNS: filhos com sobrepeso de pais normotensos; FHS: filhos com sobrepeso de pais hipertensos.

4.9 Mediador Inflamatório

Não obtivemos diferença em relação ao TNF- α sistêmico entre os grupos estudados, como mostrado na Tabela 8.

Tabela 8. Mediador inflamatório nos grupos estudados.

	FNE (n=13)	FHE (n=13)	FNS (n=19)	FHS (n=20)
TNF-α (pg/ml)	38 \pm 70	11 \pm 74	69 \pm 203	48 \pm 179

FNE: Filhos eutróficos de pais normotensos; FHE: filhos eutróficos de pais hipertensos; FNS: filhos com sobrepeso de pais normotensos; FHS: filhos com sobrepeso de pais hipertensos.

5. DISCUSSÃO

A pressão arterial elevada aumenta o risco de DCV para milhões de pessoas em todo o mundo (NICHOLS et al., 2014) Vale lembrar que a história familiar de HAS dobra o risco do indivíduo desenvolver HAS. Além disto, estudos vêm mostrando alterações cardiometabólicas precoces em filhos de hipertensos (LAWLER et al., 1998), que poderiam ser agravadas por fatores de risco modificáveis como o estilo de vida sedentário e a obesidade. Neste sentido, no presente estudo objetivou-se avaliar os mecanismos envolvidos nas disfunções precoces observadas em filhos de hipertensos com e sem sobrepeso.

Como principal resultado, observamos aumento significativo da modulação simpática associada a diminuição da modulação parassimpática e aumento significativo do balanço simpatovagal cardíaco nos grupos com história familiar de hipertensão (FHE e FHS) quando comparados aos indivíduos sem história familiar de hipertensão (FNE e FNS). Isto foi acompanhado de aumento da PA nos grupos com histórico de HAS (FHE e FHS) em relação ao grupo de indivíduos eutróficos sem histórico familiar de HAS e de alterações metabólicas, caracterizadas por aumento de glicemia, triglicérides e VLDL plasmáticos nos grupos FHE e FHS em relação aos grupos FNE e FNS. O sobrepeso (grupos FNS e FHS) foi associado a redução do $\alpha 1$ e da relação $\alpha 1/\alpha 2$, acompanhado de aumento de atividade da NADPH oxidase e de peróxido de hidrogênio.

Adicionalmente, observou-se aumento da modulação simpática cardíaca em valores absolutos e dos nitritos plasmáticos somente no grupo de filhos com sobrepeso de pais hipertensos, bem como de correlação positiva entre a PA sistólica e o BF/AF nos grupos com histórico familiar positivo de hipertensão (FHE e FHS). Estes resultados sugerem que o fato de ter história familiar de hipertensão leva a modificações precoces da VFC, agravadas pelo sobrepeso, que antecede alterações hemodinâmicas ou metabólicas acima da faixa de normalidade.

Em nosso estudo não observamos diferença de idade entre os grupos estudados, bem como no nível de atividade física e no tempo de atividade física (minutos/semana), caracterizando nossa amostra com indivíduos adultos jovens e sedentários. Adicionalmente, observamos que, assim como esperado, os grupos FNS e FHS apresentaram maior IMC em relação aos grupos FNE e FHE.

Porém, estudos vêm demonstrando que somente o IMC é um parâmetro pouco refinado para a busca do valor de gordura corporal. Neste sentido, avaliamos outras variáveis,

evidenciando aumento significativo da CA, um indicativo da deposição de gordura abdominal e marcador de maior risco cardiometabólico (NATIONAL CHOLESTEROL EDUCATION PROGRAM NCEP EXPERT PANEL, 2002), nos grupos FHS e FNS quando comparados aos grupos FNE e FHE. De fato, a CA vem demonstrando ser um índice para risco cardiovascular tão bom quanto à relação CC/CQ (ASHWELL et al, 2012). O CC/CQ também demonstrou aumento significativo nos indivíduos com sobrepeso em nosso estudo, mesmo que esses valores ainda reflitam valores dentro da faixa de normalidade. Além disso, uma correlação positiva foi observada entre relação CC/CQ e LDL nos indivíduos com história familiar de hipertensão, denotando o aumento do risco cardiovascular dos indivíduos com fator genético presente, independente da presença do sobrepeso. Associado a isto, observamos aumento da gordura corporal nos grupos FHS e FNS quando comparados aos grupos FHE e FNE, tanto nas medidas de dobras cutâneas, quanto para as medidas de bioimpedância; e em contrapartida, menores valores de massa magra nos mesmos.

Com relação a VFC nossos resultados das análises lineares mostraram que os indivíduos com a história familiar de hipertensão (FHE e FHS) apresentaram aumento da modulação simpática, representado pela banda normalizada de BF do IP e aumento do BF/AF, bem como piora da modulação parassimpática, representado pela diminuição da banda normalizada de AF do IP, quando comparado aos grupos FNE e FNS. Tais achados corroboram com estudos anteriores que mostram pior modulação autonômica em indivíduos com histórico familiar de hipertensão (SAHA et al., 2015b; FRANCICA et al., 2013; JENIE; NOOR, 2010; LOPES et al., 2000; PICCIRILLO et al., 2000) e em indivíduos jovens com pré hipertensão (THIYAGARAJAN et al., 2013).

É importante destacar que o prejuízo precoce na VFC avaliada pelos métodos lineares descritas acima parece estar associado de forma mais marcante ao histórico positivo de HAS do que ao sobrepeso, já que o grupo de filhos com sobrepeso de normotensos não apresentaram tais alterações. Todavia, o sobrepeso em filhos de hipertensos parece ter um impacto mais expressivo na VFC avaliada pelos métodos lineares, já que somente neste grupo foi observado aumento da banda absoluta do LF do IP, representativa de modulação simpática vascular. De fato, há relatos na literatura que filhos de pais hipertensos, após ingestão de carboidratos apresentam piora do balanço simpátovagal, que está associado com o aumento do risco para eventos cardiovasculares, incluindo morte precoce (MOTTA et al., 2016).

Um resultado importante foi a correlação da PAS, nos indivíduos com história familiar de hipertensão, independente do fator de ter sobrepeso, com o balanço simpátovagal cardíaco. Neste sentido, estudos mostraram a relação entre maiores valores de massa gorda com piora

da modulação autonômica e aumento da PA (KOTSIS et al., 2015; RAHMOUNI et al., 2005). Entretanto, outros estudos evidenciaram aumento do risco para desenvolvimento de DCV em indivíduos com histórico familiar positivo, sobrepondo fatores como obesidade, sobrepeso e sedentarismo (CORREIA et al, 2010).

Em relação ao estresse percebido, nossos resultados demonstraram maiores valores nos grupos com história familiar de hipertensão em relação aos grupos com histórico negativo de HAS. Entretanto, esses valores de PSS10 são menores em relação a média nacional (REIS et al, 2010), o que pode estar associado a vários fatores, entre eles o fato de estarmos avaliando indivíduos adultos jovens. No entanto, é importante destacar que o estresse crônico está associado ao aumento da atividade simpática e aumento do risco de desenvolvimento de DCV's, como a HAS (NODARI et al., 2014), o que poderia contribuir para as alterações precoces na VFC e na PA observadas em filhos de hipertensos no presente estudo.

Em relação as medidas não lineares da VFC, estudos vêm demonstrando que parâmetros como a correlação dimensional (D2) (KAGIYAMA et al., 1999), ApEn e SampEn podem estar diminuídos em indivíduos obesos, ou mais velhos que a população avaliada no presente estudo; porém estes dados ainda parecem pouco definidos em nossa população (HUIKURI et al., 2009). Em uma população jovem e obesa foi observado também uma diminuição nos valores de SD1, indicativo de menor modulação parassimpática e que se associa ao aumento de risco de desenvolvimento de DCVs, devido à reduzida adaptação do coração a situações de estresse (ROSSI et al., 2015). Em nosso estudo não observamos alterações significativas nestes parâmetros, porém, é importante notar nos grupos com sobrepeso (FNS e FHS) a diminuição do índice $\alpha1$, indicativo de variabilidade à curto prazo, que se correlaciona melhor com modulação parassimpática, além de uma diminuição na relação $\alpha1/\alpha2$ nesses grupos.

Neste sentido, vale destacar que estudos tem demonstrado que a redução da modulação parassimpática é um fator de risco independente para DCV, como a doença arterial coronariana, a hipertensão arterial, o aumento da glicose plasmática, do colesterol total, da idade e da inatividade física, sendo ainda um fator predisponente para arritmias e morte entre obesos (CAMBRI et al., 2008; THIYAGARAJAN et al., 2013). Muitos estudos vêm demonstrando que diminuição do $\alpha1$ é melhor preditor de diagnóstico, prognóstico e mortalidade cardiovascular do que os índices tradicionais (HUIKURI et al., 2009; SEELY & MACKLEM, 2004). Portanto, nossos resultados sugerem que o sobrepeso, independentemente do histórico de HAS, pode induzir prejuízo na modulação vagal cardíaca, aumentando o risco desenvolvimento de DCV.

Além disto, estudos vêm demonstrando que indivíduos com história familiar de HAS apresentam maiores níveis de PAS e PAD, além de maiores níveis de glicemia, triglicérides e LDL (VAN DER SANDE et al., 2001; FERRARI et al., 1991). Em indivíduos com sobrepeso também foi observado maiores valores desses parâmetros metabólicos (LIMA et al., 2004). De acordo com estes resultados da literatura, nossos achados mostraram uma piora dos valores de glicemia de jejum, triglicérides e VLDL associado ao histórico positivo de HAS, bem como aumento do LDL associado a presença de sobrepeso. De fato, há evidências de associação de fatores genéticos, alterações metabólicas, aumento de PA e excesso de peso (VARBO et al., 2015). Adicionalmente, um estudo recente mostrou que a piora da VFC está intimamente relacionada à elevação da PA e hiperglicemia, o que foi associado ao desenvolvimento da síndrome metabólica (WULSIN et al., 2015). Assim, podemos sugerir que cuidando de fatores modificáveis como o sobrepeso e o sedentarismo, podemos diminuir o risco para desenvolvimento de DCV e Síndrome Metabólica.

Vale destacar que estudos mostram que a HAS por si só pode aumentar estresse oxidativo ou vice versa (THIYAGARAJAN et al., 2013). Um estudo demonstrou uma forte correlação entre o estresse oxidativo e modulação vagal e pré-hipertensão, sugerindo que o estresse oxidativo pode desempenhar um papel crucial na patogênese da HAS (THIYAGARAJAN et al., 2013). Em nosso estudo, observamos aumento sistêmico da atividade NADPH oxidase e da concentração de peróxido de hidrogênio nos indivíduos com sobrepeso (FNS e FHS). Neste sentido, a presença de obesidade parece também estar associada com o estresse oxidativo, pois o acúmulo de tecido adiposo parece estimular a produção de ERO's nas células adiposas através da ativação da NADPH oxidase (MAIESE et al., 2007). Parece claro que o excesso de gordura nos adipócitos aumenta a atividade da NADPH oxidase, reduz a atividade de enzimas antioxidantes (superóxido dismutase e catalase) e atrai leucócitos para o tecido adiposo; ambas as vias geram EROs como o peróxido de hidrogênio (H_2O_2) e promovem o estresse oxidativo pela oxidação proteica e lipídica (VINCENT & TAYLOR, 2006).

Nossos resultados sugerem que na população estudada, filhos de hipertensos e/ou indivíduos com sobrepeso, têm alterações precoces de mediadores de estresse oxidativo, como o aumento da NADPH oxidase e de peróxido de hidrogênio (FNE e FHE vs. FNS e FHS) redução da atividade da catalase (FNE vs. FHE, FNS, FHS), apesar de ainda não termos observamos aumento de marcadores de dano oxidativo (lipoperoxidação ou oxidação de proteínas), provavelmente por termos avaliados adultos jovens ainda normotensos.

Associado a isso, os níveis aumentados de nitrito em indivíduos com história familiar de hipertensão e sobrepeso em nosso estudo corroboram com estudo anterior, que sugere um aumento de estresse oxidativo nestes indivíduos e maior risco para desenvolvimento de hipertensão pela formação de peroxinitrito e redução da vasodilatação nestes sujeitos (MARSEGLIA et al., 2014). Desta forma, é possível que a disfunção na VFC possa sinalizar para a alteração de mediadores inflamatórios e de estresse oxidativo, no que é conhecido como reflexo colinérgico anti-inflamatório (ANDERSSON & TRACEY, 2012b), induzindo piora cardiometabólica ainda dentro da faixa de normalidade em adultos jovens sedentários com histórico familiar de HAS.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Concluindo, nossos resultados demonstram que adultos jovens sedentários com história familiar de hipertensão e/ou sobrepeso apresentam prejuízo na VFC, caracterizada por aumento mais marcante de marcadores da modulação simpática cardíaca em filhos de HAS e por redução de marcadores da modulação parassimpática e da variabilidade total em indivíduos com sobrepeso, que foi acompanhada de aumento sistêmico de pró-oxidantes e redução de antioxidantes. Todavia, o achado mais importante do presente estudo foi que o grupo com sobrepeso e histórico familiar de HAS, apesar de não ter aumento adicional da PA ou exacerbação de alterações no perfil metabólico, apresentou todas as disfunções observadas na presença isolada destes fatores de risco, bem como exacerbação de produto da metabolização de óxido nítrico e da modulação simpática cardíaca, que podem estar associados a maior lesão de órgãos alvo e risco cardiovascular nessa população.

Desta forma, modificações no estilo de vida, como a prática de atividade física e perda de peso são necessárias para diminuir o risco para eventos cardiovasculares nesta população, que apesar de jovem e aparentemente saudável, mostram alterações precoces de indicadores relacionados a risco cardiovascular.

É importante lembrar que estudos de fatores genéticos e fatores ambientais modificáveis em uma população jovem e saudável nos proporcionam uma maneira de fornecer dados e medidas não invasivas que se correlacionam com prognóstico para DCVs, para a prevenção do desenvolvimento destas, e diminuição de mortalidade por HAS, obesidade, Síndrome Metabólica e doenças associadas.

7. REFERÊNCIAS

ABESO - ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA PARA O ESTUDO DA OBESIDADE E DA SÍNDROME METABÓLICA. Diretrizes Brasileiras de Obesidade. n. 4. ed, p. 188 p., 2016.

AESCHBACHER, S.; BOSSARD, M.; REPILADO, F. J. R.; GOOD, N.; SCHOEN, T.; ZIMNY, M.; PROBST-HENSCH, N. M.; SCHMIDT-TRUCKSÄSS, A.; RISCH, M.; RISCH, L.; OTHERS. Healthy lifestyle and heart rate variability in young adults. **European Journal of Preventive Cardiology**, p. 1037–44, 2015.

ALLEMANN, Y.; HUTTER, D.; AESCHBACHER, B. C.; 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. **Journal of Hypertension**, v. 19, n. 12, p. 2143–48, 2001.

ANDERSSON, U.; TRACEY, K. J. Reflex principles of immunological homeostasis. **Annual Review of Immunology**, v. 30, p. 313–35, 2012a.

ANDERSSON, U.; TRACEY, K. J. Neural reflexes in inflammation and immunity. **The Journal of Experimental Medicine**, v. 209, n. 6, p. 1057–68, 2012b.

ASHWELL, M.; GUNN, P.; GIBSON, S. Waist-to-height ratio is a better screening tool than waist circumference and BMI for adult cardiometabolic risk factors: systematic review and meta-analysis. **Obesity Reviews**, v. 13, n. 3, p. 275–86, 2012.

BAUMGARTNER, R. N.; CHUMLEA, C.; ROCHE, A. F. Bioelectric impedance for body composition. **Exercise and Sport Sciences Reviews**, v. 18, n. 1, p. 193–224, 1990.

BEERE, P. A.; GLAGOV, S.; ZARINS, C. K. Retarding effect of lowered heart rate on coronary atherosclerosis. **Science**, v. 226, n. 4671, p. 180–2, 1984.

BOROVIKOVA, L. V.; IVANOVA, S.; ZHANG, M.; YANG, H.; BOTCHKINA, G. I.; WATKINS, L. R.; WANG, H.; ABUMRAD, N.; EATON, J. W.; TRACEY, K. J. Vagus nerve stimulation attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin. **Nature**, v. 405, p. 458–62, 2000.

BOSENMAIER, B.; STRACK, V.; STOYANOV, B.; KRÜTZFELDT, J.; BECK, A.; LEHMANN, R.; KELLERER, M.; KLEIN, H.; ULLRICH, A.; LAMMERS, R.; OTHERS. Serine residues 1177/78/82 of the insulin receptor are required for substrate phosphorylation but not autophosphorylation. **Diabetes**, v. 49, n. 6, p. 889–95, 2000.

BOUTCHER, Y. N.; PARK, Y. J.; BOUTCHER, S. H. Vascular and baroreceptor abnormalities in young males with a family history of hypertension. **European Journal of Applied Physiology**, v. 107, n. 6, p. 653–8, 2009.

BOVERIS, A.; CHANCE, B. The mitochondrial generation of hydrogen peroxide. General properties and effect of hyperbaric oxygen. **Biochemical Journal**, v. 134, n. 3, p. 707–16, 1973.

BUEGE, J. A.; AUST, S. D. Microsomal lipid peroxidation. **Methods in Enzymology**, v. 52, p. 302–10, 1978.

CAI, H.; HARRISON, D. G. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the role of oxidant stress. **Circulation Research**, v. 87, n. 10, p. 840–4, 2000.

CAMBRI, L. T.; FRONCHETTI, L.; DE-OLIVEIRA, F. R.; GEVAERD, M. da S. Variabilidade da frequência cardíaca e controle metabólico. **Arquivos Sanny de Pesquisa em Saúde**, v. 1, n. 1, p. 72–82, 2008.

CORREIA, B. R.; CAVALCANTE, E.; SANTOS, E. A prevalência de fatores de risco para doenças cardiovasculares em estudantes universitários. **Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica**, v. 8, n. 1, p. 25–9, 2010.

DA SILVA, A. M. B.; KELLER, B.; COELHO, R. W. Associação entre pressão arterial e estresse percebido em motoristas de ônibus. 2013. Disponível em: <http://www.unip.br/comunicacao/publicacoes/ics/edicoes/2013/01_jan-mar/V31_n1_2013_p75a78.pdf>. Acesso em: 10 out. 2016.

DE ANGELIS, K.; SENADOR, D. D.; MOSTARDA, C.; IRIGOYEN, M. C.; MORRIS, M. Sympathetic overactivity precedes metabolic dysfunction in a fructose model of glucose intolerance in mice. **American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**, v. 302, n. 8, p. 950–7, 2012.

DE MENEZES, T. N.; ROCHA, F. L.; DE OLIVEIRA BELÉM, P. L.; PEDRAZA, D. F. Obesidade abdominal: revisão crítica das técnicas de aferição e dos pontos de corte de indicadores antropométricos adotados no Brasil. **Ciência e Saúde Coletiva**, v. 19, n. 6, p. 1741–54, 2014.

DE OLIVEIRA, C. M.; PEREIRA, A. C.; DE ANDRADE, M.; SOLER, J. M.; KRIEGER, J. E. Heritability of cardiovascular risk factors in a Brazilian population: Baependi Heart Study. **BMC Medical Genetics**, v. 9, n. 1, p. 32, 2008.

DUNCAN, B. B.; CHOR, D.; AQUINO, E. M. L. de; BENSEÑOR, I. J. M.; MILL, J. G.; SCHMIDT, M. I.; LOTUFO, P. A.; VIGO, Á.; BARRETO, S. M. Doenças crônicas não transmissíveis no Brasil: prioridade para enfrentamento e investigação. **Revista de Saúde Pública**, v. 46, p. 126–34, 2012.

FERRARI, P.; WEIDMANN, P.; SHAW, S.; GIACHINO, D.; RIESEN, W.; ALLEMANN, Y.; HEYEN, G. Altered insulin sensitivity, hyperinsulinemia, and dyslipidemia in individuals with a hypertensive parent. **The American Journal of Medicine**, v. 91, n. 6, p. 589–96, 1991.

FLECHA, B. G.; LLESUY, S.; BOVERIS, A. Hydroperoxide-initiated chemiluminescence: an assay for oxidative stress in biopsies of heart, liver, and muscle. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 10, n. 2, p. 93–100, 1991.

FRANCICA, J. V.; TUBALDINI, M.; SARTORI, M.; ARAUJO, R. C.; IRIGOYEN, M. C.; DE ANGELIS, K. Disfunção precoce no controle autonômico cardiovascular em filhos de hipertensos: papel do exercício físico. **Revista Brasileira de Ciência e Movimento**, v. 18, n. 3, p. 94–8, 2011.

GASPAR, P. J. S. Efeitos do sedentarismo a nível cardiovascular: a importância da atividade física na manutenção da saúde. 2009. Disponível em: <<http://dev4.rcaap.pt/handle/10400.8/110>>. Acesso em: 22 maio. 2015.

GIL, J. dos S.; LOPES, H. F. Adipocitocinas, hipertensão e doença cardiovascular. **Revista Brasileira de Hipertensão**, v. 18, n. 3, p. 95–103, 2011.

GILLMAN, M. W.; KANNEL, W. B.; BELANGER, A.; D'AGOSTINO, R. B. Influence of heart rate on mortality among persons with hypertension: the Framingham Study. **American Heart Journal**, v. 125, n. 4, p. 1148–54, 1993.

GO, A. S.; MOZAFFARIAN, D.; ROGER, V. L.; BENJAMIN, E. J.; BERRY, J. D.; BLAHA, M. J.; DAI, S.; FORD, E. S.; FOX, C. S.; FRANCO, S.; OTHERS. Heart disease and stroke statistics–2014 update: a report from the American Heart Association. **Circulation**, v. 129, n. 3, p. 28–292, 2014.

GODOY-MATOS, A. F.; OLIVEIRA, J.; GUEDES, E. P.; CARRARO, L.; LOPES, A. C.; MANCINI, M. C.; SUPLICY, H. L.; BRITO, C. L. S.; BYSTRONSKI, D. P.; MOMBACH, K. D.; OTHERS. Diretrizes brasileiras de obesidade 2009/2010. **Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica (ABESO)**, 2009.

GOMES, M. de B. Impact of diabetes on cardiovascular disease: an update. **International Journal of Hypertension**, 2013. Disponível em: <<http://downloads.hindawi.com/journals/ijht/2013/653789.pdf>>. Acesso em: 17 maio. 2015.

GRANGER, D. L.; ANSTEY, N. M.; MILLER, W. C.; WEINBERG, J. B. Measuring nitric oxide production in human clinical studies. **Methods in Enzymology**, v. 301, p. 49–61, 1999.

HAENSEL, A.; MILLS, P. J.; NELESEN, R. A.; ZIEGLER, M. G.; DIMSDALE, J. E. The relationship between heart rate variability and inflammatory markers in cardiovascular diseases. **Psychoneuroendocrinology**, v. 33, n. 10, p. 1305–12, 2008.

HARRISON, D. G. Cellular and molecular mechanisms of endothelial cell dysfunction. **Journal of Clinical Investigation**, v. 100, n. 9, p. 2153–57, 1997.

HUIKURI, H. V.; PERKIÖMÄKI, J. S.; MAESTRI, R.; PINNA, G. D. Clinical impact of evaluation of cardiovascular control by novel methods of heart rate dynamics. **Philosophical Transactions of the Royal Society of London A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences**, v. 367, n. 1892, p. 1223–38, 2009.

IRIGOYEN, M. C.; LACCHINI, S.; ANGELIS, K. de; PEREIRA, A. da C.; KRIEGER, J. E.; KRIEGER, E. M. Fisiopatologia da hipertensão. In: **Tratado de Cardiologia da SOCESP**. Hipertensão Arterial. 1. ed. p. 413–35.

JACKSON, A. S.; POLLOCK, M. L. Practical assessment of body-composition. **Physician and Sportsmedicine**, v. 13, n. 5, 1985.

JANSZKY, I.; ERICSON, M.; MITTLEMAN, M. A.; WAMALA, S.; AL-KHALILI, F.; SCHENCK-GUSTAFSSON, K.; ORTH-GOMER, K. Heart rate variability in long-term risk assessment in middle-aged women with coronary heart disease: The Stockholm Female Coronary Risk Study. **Journal of Internal Medicine**, v. 255, n. 1, p. 13–21, 2004.

JENIE, I. M.; NOOR, N. M. Family history of hypertension is associated with exaggerated cardiovascular reactivity to mental, but not to physical test. **Medical Journal of Indonesia**, v. 19, n. 2, p. 118–23, 2010.

KAGIYAMA, S.; TSUKASHIMA, A.; ABE, I.; FUJISHIMA, S.; OHMORI, S.; ONAKA, U.; OHYA, Y.; FUJII, K.; TSUCHIHASHI, T.; FUJISHIMA, M. Chaos and spectral analyses of heart rate variability during head-up tilting in essential hypertension. **Journal of the Autonomic Nervous System**, v. 76, n. 2, p. 153–8, 1999.

KOTSIS, V.; NILSSON, P.; GRASSI, G.; MANCIA, G.; REDON, J.; LUFT, F.; SCHMIEDER, R.; ENGELI, S.; STABOULI, S.; ANTZA, C.; OTHERS. New developments in the pathogenesis of obesity-induced hypertension. **Journal of Hypertension**, v. 33, n. 8, p. 1499–508, 2015.

LAMPERT, R.; BREMNER, J. D.; SU, S.; MILLER, A.; LEE, F.; CHEEMA, F.; GOLDBERG, J.; VACCARINO, V. Decreased heart rate variability is associated with higher levels of inflammation in middle-aged men. **American Heart Journal**, v. 156, n. 4, 2008. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002870308006200>>. Acesso em: 10 out. 2016.

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**, v. 101, n. 19, p. 2264–70, 2000.

LAWLER, K. A.; KLINE, K.; SEABROOK, E.; KRISHNAMOORTHY, J.; ANDERSON, S. F.; WILCOX, Z. C.; CRAIG, F.; ADLIN, R.; THOMAS, S. Family history of hypertension: a psychophysiological analysis. **International Journal of Psychophysiology**, v. 28, n. 2, p. 207–22, 1998.

LEVY, D.; DESTEFANO, A. L.; LARSON, M. G.; O'DONNELL, C. J.; LIFTON, R. P.; GAVRAS, H.; CUPPLES, L. A.; MYERS, R. H. 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**, v. 36, n. 4, p. 477–83, 2000.

LIMA, S. C.; ARRAIS, R. F.; ALMEIDA, M. G.; SOUZA, Z. M.; PEDROSA, L. F. Plasma lipid profile and lipid peroxidation in overweight or obese children and adolescents. **Jornal de Pediatria**, v. 80, n. 1, p. 23–8, 2004.

LLESUY, S. F.; MILEI, J.; MOLINA, H.; BOVERIS, A.; MILEI, S. Comparison of lipid peroxidation and myocardial damage induced by adriamycin and 4'-epiadriamycin in mice. **Tumori**, v. 71, n. 3, p. 241–9, 1985.

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. **Clinical Physiology**, v. 19, n. 1, p. 84–8, 1999.

LOPES, H. F.; SILVA, H. B.; CONSOLIM-COLOMBO, F. M.; BARRETO FILHO, J. A. S.; RICCIO, G. M. G.; GIORGI, D. M. A.; KRIEGER, E. M. Autonomic abnormalities demonstrable in young normotensive subjects who are children of hypertensive parents. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 33, n. 1, p. 51–4, 2000.

LOWRY, O. H.; ROSEBROUGH, N. J.; FARR, A. L.; RANDALL, R. J.; OTHERS. Protein measurement with the Folin phenol reagent. **Journal of Biological Chemistry**, v. 193, n. 1, p. 265–75, 1951.

LUDWIG, M. W. B.; BORTOLON, C.; BORTOLINI, M.; FEOLI, A. M.; MACAGNAN, F. E.; OLIVEIRA, M. da S. Ansiedade, depressão e estresse em pacientes com síndrome metabólica. **Arquivos Brasileiros de Psicologia**, v. 64, n. 1, p. 31–46, 2012.

MAIESE, K.; CHONG, Z. Z.; SHANG, Y. C. Mechanistic insights into diabetes mellitus and oxidative stress. **Current Medicinal Chemistry**, v. 14, n. 16, p. 1729–38, 2007.

MALACHIAS; SOUZA, WKS; PLAVNIK, FL; RODRIGUES, CIS; BRANDÃO, AA; NEVES, MFT. 7º Diretriz Brasileira de Hipertensão. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 107, n. 3, p. 1–83, Setembro 2016.

MALLIANI, A.; PAGANI, M.; LOMBARDI, F.; CERUTTI, S. Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. **Circulation**, v. 84, n. 2, p. 482–92, 1991.

MARSEGLIA, L.; MANTI, S.; D'ANGELO, G.; NICOTERA, A.; PARISI, E.; DI ROSA, G.; GITTO, E.; ARRIGO, T. Oxidative stress in obesity: a critical component in human diseases. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 16, n. 1, p. 378–400, 2014.

MATSUDO, S.; ARAÚJO, T.; MARSUDO, V.; ANDRADE, D.; ANDRADE, E.; BRAGGION, G.; OTHERS. Questionário internacional de atividade física (IPAQ): estudo de validade e reprodutibilidade no Brasil. **Revista Brasileira de Atividade Física e Saúde**, v. 6, n. 2, p. 5–18, 2001.

MOTTA, J. M.; LEMOS, T. M.; CONSOLIM-COLOMBO, F. M.; MOYSES, R.; GUSMÃO, M. A.; EGAN, B. M.; LOPES, H. F. Abnormalities of Anthropometric, Hemodynamic, and Autonomic Variables in Offspring of Hypertensive Parents. **The Journal of Clinical Hypertension**, 2016. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jch.12800/pdf>>. Acesso em: 19 out. 2016.

NATIONAL CHOLESTEROL EDUCATION PROGRAM NCEP EXPERT PANEL. Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III) final report. **Circulation**, v. 106, n. 25, p. 3143–421, 2002.

NATIONAL HIGH BLOOD PRESSURE EDUCATION PROGRAM. The seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. **Hypertension**, v. 42, n. 6, p. 1206–52, 2003.

NICHOLS, M.; TOWNSEND, N.; SCARBOROUGH, P.; RAYNER, M. Cardiovascular disease in Europe 2014: epidemiological update. **European Heart Journal**, p. 2950–9, 2014.

NISSEN, L. P.; VIEIRA, L. H.; BOZZA, L. F.; DA VEIGA, L. T.; BISCAIA, B. F. L.; PEREIRA, J. H.; FURLAN, L. H. P. Intervenções para tratamento da obesidade: revisão sistemática. **Revista Brasileira de Medicina de Família e Comunidade**, v. 7, n. 24, p. 184–190, 2012.

NODARI, N. L.; DE ARAÚJO FLOR, S. R.; RIBEIRO, A. S.; DE CARVALHO, G. J.; DE ALBUQUERQUE HAYASIDA, N. M. Estresse, conceitos, manifestações e avaliação em saúde: revisão de literatura. **Saúde e Desenvolvimento Humano**, v. 2, n. 1, p. 61–74, 2014.

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. **Journal of Laboratory and Clinical Medicine**, v. 135, n. 2, p. 145–52, 2000.

PICKERING, T. G. Psychosocial stress and hypertension: clinical and experimental evidence. In: Textbook of Hypertension. **JD SWALES. Blackwell Scientific Publications**, Oxford, p. 640-54. 1994.

PRADHAN, A. D.; MANSON, J. E.; ROSSOUW, J. E.; SISCOVICK, D. S.; MOUTON, C. P.; RIFAI, N.; WALLACE, R. B.; JACKSON, R. D.; PETTINGER, M. B.; RIDKER, P. M. Inflammatory biomarkers, hormone replacement therapy, and incident coronary heart disease: prospective analysis from the Women's Health Initiative observational study. **JAMA**, v. 288, n. 8, p. 980–7, 2002.

PRINSLOO, G. E.; RAUCH, H. G.; DERMAN, W. E. A brief review and clinical application of heart rate variability biofeedback in sports, exercise, and rehabilitation medicine. **Physician and Sports Medicine**, v. 42, n. 2, p. 88–99, 2014.

QUINTANA, J. F. A relação entre hipertensão com outros fatores de risco para doenças cardiovasculares e tratamento pela psicoterapia cognitivo comportamental. **Revista da Sociedade Brasileira de Psicologia Hospitalar**, v. 14, n. 1, p. 3–17, 2011.

RAHMOUNI, K.; CORREIA, M. L.; HAYNES, W. G.; MARK, A. L. Obesity-associated hypertension new insights into mechanisms. **Hypertension**, v. 45, n. 1, p. 9–14, 2005.

REIS, R. S.; HINO, A. A. F.; AÑEZ, C. R. R. Perceived Stress Scale reliability and validity study in Brazil. **Journal of Health Psychology**, v. 15, n. 1, p. 107–14, 2010.

RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA. n. 306, de 7 de dezembro de 2004. v. 4, 2004. Disponível em: <Disponível na Internet< http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2004/res0306_07_12_20>.

REZNICK, A. Z.; PACKER, L. Oxidative damage to proteins: Spectrophotometric method for carbonyl assay. **Methods in Enzymology**, v. 233, p. 357–63, 1994.

RIDKER, P. M.; HENNEKENS, C. H.; BURING, J. E.; RIFAI, N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. **New England Journal of Medicine**, v. 342, n. 12, p. 836–43, 2000a.

RIDKER, P. M.; RIFAI, N.; STAMPFER, M. J.; HENNEKENS, C. H. Plasma concentration of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. **Circulation**, v. 101, n. 15, p. 1767–72, 2000b.

ROSSI, R. C.; VANDERLEI, L. C. M.; GONÇALVES, A. C. C. R.; VANDERLEI, F. M.; BERNARDO, A. F. B.; YAMADA, K. M. H.; DA SILVA, N. T.; DE ABREU, L. C. Impact of obesity on autonomic modulation, heart rate and blood pressure in obese young people. **Autonomic Neuroscience**, v. 193, p. 138–41, 2015.

RUHA, A.; SALLINEN, S.; NISSILA, S. A real-time microprocessor QRS detector system with a 1-ms timing accuracy for the measurement of ambulatory HRV. **IEEE Transactions On Biomedical Engineering**, v. 44, n. 3, p. 159–67, 1997.

SAHA, S.; KARANDIKAR, M. S.; CHAUDHURI, A.; MUKHERJEE, S.; SARKAR, S.; OTHERS. The potential role of short-term heart rate variability tests in identifying risk of hypertension in normotensive offspring of hypertensive parents. **Saudi Journal of Sports Medicine**, v. 15, n. 1, p. 62–7, 2015.

SEELY, A. J.; MACKLEM, P. T. Complex systems and the technology of variability analysis. **Critical Care**, v. 8, n. 6, p. 367–84, 2004.

SIMÃO, A. F.; PRECOMA, D. B.; ANDRADE, J. P.; CORREA FILHO, H.; SARAIVA, J. F. K.; OLIVEIRA, G. M. M.; MURRO, A. L. B.; CAMPOS, A.; ALESSI, A.; AVEZUM JUNIOR, A.; OTHERS. I Diretriz brasileira de prevenção cardiovascular. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 101, n. 6, p. 1–63, 2013.

SINNING, W. E.; DOLNY, D. G.; LITTLE, K. D.; CUNNINGHAM, L. N.; RACANIELLO, A.; SICONOLFI, S. F.; SHOLES, J. L. Validity of “generalized” equations for body composition analysis in male athletes. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v. 17, n. 1, p. 124–30, 1985.

SINNING, W. E.; WILSON, J. R. Validity of “generalized” equations for body composition analysis in women athletes. **Research Quarterly for Exercise and Sport**, v. 55, n. 2, p. 153–60, 1984.

SLAUGHTER, M. H.; LOHMAN, T. G.; BOILEAU, R. A.; HORSWILL, C. A.; STILLMAN, R. J.; VAN LOAN, M. D.; BEMBEN, D. A. Skinfold equations for estimation of body fatness in children and youth. **Human Biology**, v. 60, n. 5, 2014. Disponível em: <<http://digitalcommons.wayne.edu/humbiol/vol60/iss5/4/>>. Acesso em: 7 out. 2016.

SMOOKLER, H. H.; BUCKLEY, J. P. Relationships between brain catecholamine synthesis, pituitary adrenal function and the production of hypertension during prolonged exposure to environmental stress. **International Journal of Neuropharmacology**, v. 8, n. 1, p. 33–41, 1969.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA; SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO. Departamento de Hipertensão Arterial. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 17, n. 1, p. 1–66, 2010.

SOUZA, B. B.; MONTEZE, N. M.; DE OLIVEIRA, F. L. P.; DE OLIVEIRA, J. M.; DE FREITAS, S. N.; DO NASCIMENTO NETO, R. M.; SALES, M. L.; SOUZA, G. G. L. Lifetime shift work

exposure: association with anthropometry, body composition, blood pressure, glucose and heart rate variability. **Occupational and Environmental Medicine**, p. 208–16, 2014.

TARVAINEN, M. P.; NISKANEN, J.-P. Kubios HRV version 2.0 user's guide. **Department of Physics, University of Kuopio, Kuopio, Finland**, 2008.

THIYAGARAJAN, R.; PAL, P.; PAL, G. K.; SUBRAMANIAN, S. K.; BOBBY, Z.; DAS, A. K.; TRAKROO, M. Cardiovagal modulation, oxidative stress, and cardiovascular risk factors in prehypertensive subjects: cross-sectional study. **American Journal of Hypertension**, p. 1–8, 2013.

VAN DER SANDE, M. A.; WALRAVEN, G. E.; MILLIGAN, P. J.; BANYA, W. A.; CEESAY, S. M.; NYAN, O. A.; MCADAM, K. P. Family history: an opportunity for early interventions and improved control of hypertension, obesity and diabetes. **Bulletin of the World Health Organization**, v. 79, n. 4, p. 321–8, 2001.

VAN GAAL, L. F.; MERTENS, I. L.; CHRISTOPHE, E. Mechanisms linking obesity with cardiovascular disease. **Nature**, v. 444, n. 7121, p. 875–80, 2006.

VARBO, A.; BENN, M.; SMITH, G. D.; TIMPSON, N. J.; TYBJ\A ERG-HANSEN, A.; NORDESTGAARD, B. G. Remnant cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol, and blood pressure as mediators from obesity to ischemic heart disease. **Circulation Research**, v. 116, n. 4, p. 665–73, 2015.

VASQUES, A. C. J.; PRIORE, S. E.; ROSADO, L. E. F. P. de; FRANCESCHINI, S. do C. C.; OTHERS. Utilização de medidas antropométricas para a avaliação do acúmulo de gordura visceral. **Revista de Nutrição**, v. 23, n. 1, p. 107–18, 2010.

VELLOSA, J. C. R.; CHIBINSKI PARABOCZ, G.; MANENTE, F. A.; TONIN RIBAS, J.; WERLE LIMA, L. Alterações metabólicas e inflamatórias em condições de estresse oxidativo. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 34, n. 3, p. 305–12, 2013.

VINCENT, H. K.; TAYLOR, A. G. Biomarkers and potential mechanisms of obesity-induced oxidant stress in humans. **International Journal of Obesity**, v. 30, n. 3, p. 400–18, 2006.

VOSS, A.; SCHULZ, S.; SCHROEDER, R.; BAUMERT, M.; CAMINAL, P. Methods derived from nonlinear dynamics for analysing heart rate variability. **Philosophical Transactions of the Royal Society of London A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences**, v. 367, n. 1887, p. 277–96, 2009.

WU, J.-S.; LU, F.-H.; YANG, Y.-C.; LIN, T.-S.; CHEN, J.-J.; WU, C.-H.; HUANG, Y.-H.; CHANG, C.-J. Epidemiological Study on the Effect of Pre-Hypertension and Family History of Hypertension on Cardiac Autonomic Function. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 51, n. 19, p. 1896–1901, 2008.

WULSIN, L. R.; HORN, P. S.; PERRY, J. L.; MASSARO, J. M.; D'AGOSTINO, R. B. Autonomic imbalance as a predictor of metabolic risks, cardiovascular disease, diabetes, and mortality. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 100, n. 6, p. 2443–8, 2015.

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 2

Escala do Stresse Percepicionado

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 stresse?					
4. No último mês, com que frequência sentiu confiança na sua capacidade para enfrentar os seus problemas pessoais?					
5. No último mês, com que frequência sentiu que as coisas estavam a correr à sua maneira?					
6. No último mês, com que frequência sentiu que não aguentava com as coisas todas que tinha para fazer?					
7. No último mês, com que frequência foi capaz de controlar as suas irritações?					
8. No último mês, com que frequência sentiu ter tudo sob controlo?					
9. No último mês, com que frequência se sentiu furioso(a) por coisas que ultrapassaram o seu controlo?					
10. No último mês, com que frequência sentiu que as dificuldades se estavam a acumular tanto que não as conseguia ultrapassar?					
	0	1	2	3	4

Fonte: Cohen, S.; Kamarck, T. & Mermelstein, R. (1983). A global measure of perceived stress. *Journal of Health and Social Behavior*, 24 (December), 385-396. **Tradução, preparação e adaptação da versão portuguesa da PSS de 10 itens:** Trigo, M.; Canudo, N.; Branco, F. & Silva, D. (2010). Estudo das propriedades psicométricas da Perceived Stress Scale (PSS) na população portuguesa, *Revista Psicológica*, 53, 353-378



Anexo 3

Laboratório de Fisiologia Translacional

Questionário

Nome: _____

Nasc: _____ Telefone: _____ Sexo: () F () M

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 algum tipo de problema de saúde? () sim () não. Em caso afirmativo descreva qual?

7. Qual o seu peso corporal aproximado? _____ kg. Qual a sua altura? _____ metros.

8. Você é fumante? () Sim () Não. Qual a quantidade? _____ cigarros/dia. Há quanto tempo? _____

Você já fumou antes? () Sim () Não. Parou há quanto tempo? _____

Por quanto tempo fumou? _____. Houve aumento de peso após? () sim () não

É fumante passivo? () Sim () Não

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

Tipo de bebida: () destilados () fermentados

Quantidade: _____ Há quanto tempo? _____ Frequência: _____

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

11. 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.

12. Você já praticou algum tipo de esporte? () Sim () Não. Em caso afirmativo, por quanto tempo praticou?_____

Há quanto tempo foi a interrupção?_____

Qual tipo de atividade física praticou?_____

13. Você tem Diabetes? () Sim () Não. Há quanto tempo?_____ Como você controla seu Diabetes?_____ Mudou sua dieta com a presença do Diabetes?_____

14. Você possui hipertensão arterial? () Sim () Não. Há quanto tempo?_____

Faz algum tipo de terapia para controle? () Sim () Não
Quais?_____

Anexo 4

TCLE- TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (FASE 1)

TÍTULO DA PESQUISA: “IMPACTO DO SOBREPESO EM INDIVÍDUOS COM HISTÓRICO FAMILIAR POSITIVO DE HIPERTENSÃO: AVALIAÇÕES DE MARCADORES AUTONÔMICOS, DE INFLAMAÇÃO E ESTRESSE OXIDATIVO.”

Eu, _____ (nome, RG, telefone), abaixo assinado, dou meu consentimento livre e esclarecido para participar como voluntário do projeto de pesquisa supracitado, sob responsabilidade dos pesquisadores _____, membros da Coordenadoria de Pós Graduação *Stricto Sensu* em Medicina da UNIVERSIDADE NOVE DE JULHO. Assinando este Termo de Consentimento, estou ciente de que:

- 1) Esses questionários tem como objetivos principais verificar minhas condições gerais de saúde, detectar filhos de pessoas com pressão arterial normal e elevada, e indagar sobre o meu interesse em participar de uma pesquisa sobre avaliação dos efeitos cardiovasculares relacionados a presença de diversos fatores de risco;
- 2) Durante o preenchimento do questionário serão realizadas perguntas para que eu possa ser incluído no estudo;
- 3) O risco é considerado mínimo nos procedimentos adotados para coleta dos dados;
- 4) Obtive todas as informações necessárias para poder decidir conscientemente sobre a minha participação na referida pesquisa ;
- 5) Estou livre para interromper a qualquer momento minha participação na pesquisa;
- 6) Meus dados pessoais serão mantidos em sigilo e os resultados gerais obtidos através da pesquisa serão utilizados apenas para alcançar os objetivos do trabalho, expostos acima, incluída sua publicação na literatura científica especializada e terei acesso aos dados sempre que julgar necessário;
- 7) Poderei contatar o Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Nove de Julho (Fone:) para apresentar recursos ou reclamações em relação à pesquisa;
- 8) Local da Pesquisa: A pesquisa será desenvolvida no Laboratório de Fisiologia Translacional da Universidade Nove de Julho-Unidade Vergueiro. Endereço do Comitê de Ética da Uninove: Rua. Vergueiro nº 235/249 – Liberdade – São Paulo – SP. CEP. 01504-001 - Fone: 3385-9059.
- 9) Nome Completo e telefones dos Pesquisadores para Contato: Profa. Dra. Kátia de Angelis - (011 33859154), Ariane Oliveira Viana - (011 99422-1158).
- 10) Este Termo de Consentimento é feito em duas vias, sendo que uma permanecerá em meu poder e outra com o pesquisador responsável.

São Paulo, _____ de _____ de 2016

Nome e assinatura do Voluntário

Nome e assinatura do Pesquisador Responsável pelo Estudo

Anexo 5

TCLE - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para Participação em Pesquisa Clínica

Nome do Voluntário: _____

RG: _____ RA: _____

Endereço: _____ Telefone para
contato: _____ Cidade: _____ CEP: _____

E-mail: _____

As Informações contidas neste prontuário foram fornecidas pela aluna Ariane Oliveira Viana (Mestrado em Medicina 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: “IMPACTO DO SOBREPESO EM INDIVÍDUOS COM HISTÓRICO FAMILIAR POSITIVO DE HIPERTENSÃO: AVALIAÇÕES DE MARCADORES AUTÔNOMICOS, DE INFLAMAÇÃO E ESTRESSE OXIDATIVO.”

2. Objetivo: O objetivo do presente trabalho será avaliar parâmetros cardiovasculares, autonômicos, inflamatórios e de estresse oxidativo em indivíduos com histórico familiar positivo familiar de HAS com e sem sobrepeso, comparando-os com indivíduos eutróficos ou com sobrepeso sem histórico familiar de HAS.

3. Justificativa: Considerando a alta prevalência de HAS na população mundial, a importância de seu histórico familiar positivo e a expressiva mudança no estilo de vida, que tem sido associada ao aumento na prevalência de sobrepeso e obesidade, faz-se necessário o estudo de mecanismos clássicos e novos que poderiam estar envolvidos na gênese desta disfunção. Neste sentido, neste estudo pretendemos avaliar sob o ponto de vista cardiovascular e de marcadores autonômicos, de inflamação e estresse oxidativo filhos de pais hipertensos que sejam eutróficos ou que apresentem sobrepeso, comparando-os a filhos de pais normotensos que sejam eutróficos ou que apresentem sobrepeso. Neste estudo, testaremos a hipótese que filhos com sobrepeso de pais hipertensos apresentam disfunções precoces mais marcantes do que filhos eutróficos de pais hipertensos. Vale destacar que a compreensão dos mecanismos envolvidos na gênese da HAS pode auxiliar na busca de futuras intervenções mais precisas para a prevenção da HAS em populações geneticamente predispostas.

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

1º 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 nível de atividade física e estresse percebido através do preenchimento de dois questionários contendo aproximadamente 10 questões cada com duração aproximada de 15 minutos para serem respondidos.

2º visita: Será realizada coleta de sangue por um enfermeiro para análises hematológicas e bioquímicas, bem como análise da composição corporal por meio de um equipamento e bioimpedância elétrica que necessita da colocação de quatro eletrodos superficiais, sem nenhum grau de invasividade ou desconforto.

5. Desconforto ou Riscos aos participantes: Os riscos serão mínimos como incomodo, 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-Unidade Vergueiro. 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 33859154), Ariane Oliveira Viana - (011 99422-1158).

14. Consentimento Pós-Informação:

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

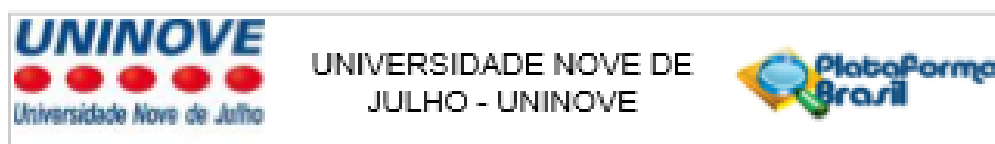
* Não assine este termo se ainda tiver alguma dúvida a respeito.

São Paulo, _____ de _____ de 2016.

Nome (por extenso): _____

Assinatura: _____

1ª via: Instituição 2ª via: Voluntário



PARECER COM SUBSTÂNCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: IMPACTO DO SOBREPESO EM INDIVÍDUOS COM HISTÓRICO FAMILIAR POSITIVO DE HIPERTENSÃO; AVALIAÇÕES DE MARCADORES AUTONÔMICOS, DE INFLAMAÇÃO E ESTRESSE OXIDATIVO

Pesquisador: KATIA DE ANGELIS LOBO D'AVILA

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 46439315.9.0000.5511

Instituição Proponente: ASSOCIACAO EDUCACIONAL NOVE DE JULHO

Patrocinador Principal: MINISTERIO DA CIENCIA, TECNOLOGIA E INOVACAO

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.122.207

Data da Relatoria: 24/08/2015

Apresentação do Projeto:

Considerando a alta prevalência de HAS na população mundial, a importância de seu histórico familiar positivo e a expressiva mudança no estilo de vida, que tem sido associada ao aumento na prevalência de sobrepeso e obesidade, faz-se necessário o estudo de mecanismos clássicos e novos que poderiam estar envolvidos na gênese desta disfunção.

Objetivo da Pesquisa:

O objetivo do presente trabalho será avaliar parâmetros cardiovasculares, autonômicos, inflamatórios e de estresse oxidativo em indivíduos com histórico familiar positivo familiar de HAS com e sem sobrepeso, comparando-os com indivíduos eutróficos ou com sobrepeso sem histórico familiar de HAS.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os riscos avaliados para este estudo serão mínimos como desconforto, extravasamento, e em caso extremo, fadiga em virtude do momento da coleta de sangue.

Como 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.

Endereço: VERGUEIRO nº 239249

Bairro: LIBERDADE

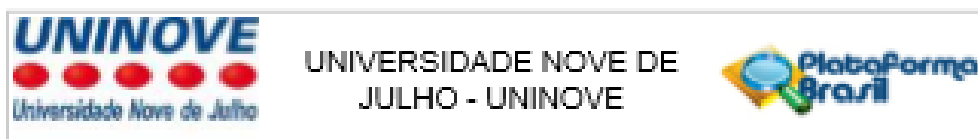
CEP: 01.504-001

UF: SP

Município: SÃO PAULO

Telefone: (11)3385-9197

E-mail: comiteetica@uninove.br



Continuação do Parecer: 1.132.207

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O projeto segue os princípios éticos obrigatórios para estudo em humanos. Descreve os riscos e benefícios, bem como as avaliações de maneira satisfatória.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O TCLE está devidamente apresentado. Consta de maneira clara os objetivos e método do estudo, tempo de avaliações realizadas.

Recomendações:

Nada a sugerir.

Conclusões ou Pendências e Lista de inadequações:

Projeto satisfatório e adequado do ponto de vista ético.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

SAO PAULO, 24 de Junho de 2015

Assinado por:
Stella Regina Zamuner
 (Coordenador)

Endereço: VERGUEIRO nº 2352-69	CCP: 01.504-001
Cidade: LIBERDADE	
UF: SP	Município: SÃO PAULO
Telefone: (11)3385-9197	E-mail: comitedetica@uninove.br



Sociedade
Brasileira
de Hipertensão

sbh.org.br

ISSN-1809-4260

Janeiro - Março 2015

Volume 18, Número 1

R e v i s t a

Hipertensão

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

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 (FIBEX), 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.

Arlane 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 Angella

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 Angella – Laboratório de Fisiologia Translacional, Universidade Nove de Julho – Rua Vergueiro, 235/249 – Liberdade – CEP: 01504-001 – São Paulo (SP), Brasil – E-mail: prof.kangella@uninove.br

Fonte de financiamento: CAPES/CNPq/Fapesp.

cardiometabólicas, 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.

cardiometabolic 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 cardiometabólicas 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 mundial¹. 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)^{2,3}.

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^{4,5}. De fato, nos últimos 30 anos, observou-se um aumento de 40% no consumo de bebidas açucaradas derivadas do xarope de milho⁶. Sabe-se que

o aumento no consumo de frutose causa alterações cardiometabólicas, tais como resistência à insulina, hiperglicemia, hipertensão, níveis elevados de triglicérides, dislipidemia e obesidade abdominal^{4,5,6,7}. O conjunto destes fatores pode levar ao quadro clínico de SM⁸, a qual está associada ao aumento substancial no risco de desenvolvimento de diabetes e doenças cardiovasculares^{10,11}, ocasionando uma importante redução da qualidade de vida e elevada morbimortalidade nos sujeitos acometidos¹². Vale ressaltar que pacientes com SM apresentam uma maior prevalência de acidente vascular encefálico e infarto do miocárdio quando comparados à pacientes sem a síndrome¹³.

Estudos clínicos e epidemiológicos têm demonstrado que a ingestão de frutose está relacionada ao desenvolvimento de níveis elevados de pressão arterial^{14,15}, independentemente do histórico familiar positivo para hipertensão¹⁶. 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 barorreflexa¹⁷.

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 arterial¹⁴⁻²². 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^{23-25,26}. Farah et al.²³ 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 autonômicas²⁷.

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 frutose²⁸. 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^{29,30}. 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 insulinêmicos³¹. 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^{32,33}.

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^{34,35}. 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 Ruggeri et al.³⁶ 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 metabólicas³⁴. 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 cardiovascular³²⁻³⁴. Vários trabalhos experimentais e clínicos têm evidenciando que um desequilíbrio do sistema nervoso autônomo 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^{34,35-37}.

Mecanismos associados às disfunções cardiometabólicas

Muitos componentes da SM são caracterizados por um aumento na atividade do sistema nervoso simpático⁴³. Além disso, a resistência à insulina tem sido considerada um importante fator na gênese de tal síndrome^{44,45}. É interessante notar que correlações foram demonstradas entre as disfunções cardiovasculares, autonômicas e metabólicas em humanos e animais^{33,43,44,46,47}.

Atualmente, evidências sugerem que a obesidade visceral e a resistência à insulina aumentam o risco cardiovascular, por mecanismos clássicos (dislipidemia, hipertensão e distúrbio do metabolismo da glicose), bem como por alterações na secreção de biomoléculas pelo tecido adiposo, por macrófagos infiltrados neste tecido, ou mesmo pelo baço⁴⁷⁻⁴⁹. De fato, há evidências que a inflamação desempenha um papel importante na gênese de doenças cardiovasculares, incluindo hipertensão⁵⁰ e SM⁵¹. Somado a isso, Van Gaan et al.⁴⁷, 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 antioxidantes⁵². 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 SM⁵³⁻⁵⁶. 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^{57,58}. Em contrapartida, mecanismos antioxidantes como a enzima superóxido dismutase, a catalase, a glutationa peroxidase e o sistema não enzimático tem o papel de manter a homeostase redox⁵².

O óxido nítrico, quando produzido em excesso, tem capacidade de reagir com radicais, como, por exemplo, o radical superóxido^{52,59}, formando um potente radical oxidante denominado peroxinitrito⁶⁰. Este equilíbrio entre os níveis de radical superóxido e o óxido nítrico desempenham um papel fundamental na preservação da função endotelial⁶¹. Nesse cenário, uma característica importante em pacientes com SM é a disfunção endotelial, que aumenta progressivamente a rigidez arterial⁶¹. Sugere-se ainda que o aumento do óxido nítrico e do ânion superóxido em situações de estresse cause alterações na função dos pressoreceptores^{62,63}.

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 reativa⁴⁴, interleucina 6 e fator de necrose tumoral alfa^{45,46}, estão associados ao maior risco cardiovascular e ao aumento da morbidade e mortalidade entre a população em geral^{45,47}. Estudos têm demonstrado que citocinas pró-inflamatórias, como o fator de necrose tumoral alfa, aumentam o estresse oxidativo e regulam negativamente as enzimas antioxidantes^{48,49}. 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 adiposo⁷⁵. 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 10⁷⁵. 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 hipertensão⁷¹. 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 β

pancreáticas^{72,73}. 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 vascular⁷⁴. Chu et al.⁷⁴ demonstraram que, centralmente, a angiotensina II ativa o sistema nervoso simpático, alterando a sensibilidade dos pressoreceptores. Assim, o sistema renina angiotensina e sistema nervoso simpático podem regular positivamente um a ação do outro⁷⁴. Interessantemente, Putnam et al.⁷⁵ 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 Hellstrom⁷⁶ 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^{44,48}.

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 cardiovascular⁴⁷. 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 metabólica²⁴. 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 autônomo²⁵. 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 SM²⁶⁻³².

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 simpática³³, bem como em razão da melhora da sensibilidade dos pressorreceptores³⁴. Além disso, o exercício físico regular tem seus benefícios já bastante evidenciados na literatura, como diminuição da pressão arterial em hipertensos^{35,36}; redução da dose ou até a suspensão do uso de medicamentos anti-hipertensivos em pacientes hipertensos³⁷; bradicardia de repouso^{38,39,40,41}; melhora da razão parede/luz das artérias do músculo treinado e redução da resistência vascular periférica⁴²; melhora da sensibilidade do mecanismo barorreflexo em ratos machos normotensos, hipertensos, diabéticos e ratos ooforectomizados^{38,43,44}; bem como melhora do mecanismo do quimiorreflexo e do reflexo cardiopulmonar em ratos hipertensos e diabéticos^{45,46}. 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^{41,42}, 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 treinados⁴². Outros fatores que contribuem para a redução da pressão arterial são a atenuação da disfunção barorreflexa^{44,46}, redução da resistência vascular periférica^{44,46} e redução do volume sistólico, promovidas pelo treinamento físico dinâmico em indivíduos hipertensos⁴⁸.

Um estudo recente do nosso grupo demonstrou que, após 10 semanas de treinamento físico aeróbio, ratos Wistar submetidos à sobrecarga de frutose apresentam melhoras morfofuncionais cardíacas e metabólicas⁴⁷. No entanto, Sanches et al.³³

demonstraram que ratos espontaneamente hipertensos privadas dos hormônios ovarianos, não submetidas à sobrecarga de frutose, apresentaram redução da pressão arterial e aumento do tônus vagal após o treinamento físico aeróbio, resultado este não observado no grupo submetido à sobrecarga de frutose. Estes resultados sugerem que a associação de fatores de risco possa dificultar os efeitos benéficos do treinamento físico. Entretanto, um estudo com portadores de SM observou que, após um período de seis meses de treinamento físico aeróbio associado à dieta, diminuições no índice de massa corporal, nos níveis de triglicérides, colesterol, glicose sanguínea, bem como na pressão arterial sistólica e diastólica, foram observados⁴⁴. De fato, vale destacar que, além das alterações cardiovasculares e autonômicas citadas acima, sabe-se que o treinamento físico modifica favoravelmente outros fatores de risco cardiovascular, tais como a resistência à insulina, a dislipidemia, a obesidade, a inflamação e o estresse oxidativo^{44,45,46,48}.

Em adição a estes achados, sabe-se que o treinamento físico também apresenta benefícios anti-inflamatórios em indivíduos saudáveis⁴⁹ e em idosos¹⁰⁰. Foi observado em um modelo experimental, que o exercício físico aeróbio realizado em esteira durante 16 semanas induziu não somente redução de citocinas pró-inflamatórias, como também atenuou a hiperatividade simpática, melhorou a defesa anti-inflamatória e o eixo vasoprotetor do sistema renina angiotensina no cérebro¹⁰¹. Além disso, nosso grupo demonstrou que ratos normotensos ou hipertensos submetidos ao treinamento físico aeróbio apresentaram redução do estresse oxidativo e aumento das enzimas antioxidantes^{44,102}. Recentemente, foi realizado um estudo com mulheres portadoras de SM, no qual observou-se melhora da função

cardiovascular e redução de marcadores sistêmicos de estresse oxidativo após de 18 sessões de exercício físico aeróbio¹⁰³. É importante destacar que estudos do nosso grupo em animais submetidos a treinamento físico evidenciaram redução do estresse oxidativo e aumento das enzimas antioxidantes, correlacionados com melhora em parâmetros cardiovasculares e autonômicos^{44,45,102,104}.

Em suma, conforme ilustrado na Figura 1, estudos experimentais e clínicos nos levam a hipotetizar que os benefícios do treinamento físico estão associados com a melhora da sensibilidade dos pressorreceptores, da aferência e da integração em áreas centrais deste reflexo, resultando no aumento da atividade vagal para órgãos importantes (com sistema retículo endotelial, incluindo o coração e o baço) e na diminuição da atividade simpática. Estas importantes adaptações do controle autonômico, por sua vez, poderiam estar diretamente associadas com a melhora do perfil inflamatório e de estresse oxidativo na condição de associação de alterações cardiometabólicas.

No entanto, estudos clínicos e experimentais, englobando associações de fatores de risco para as doenças cardiovasculares, são necessários para o melhor entendimento dos efeitos benéficos do treinamento físico no perfil lipídico, função autonômica, estresse oxidativo, perfil inflamatório, bem como na possível inter-relação entre tais mecanismos que comprometem a saúde cardiovascular dos indivíduos.

Agradecimentos

BR e KDA dispõem de financiamentos oriundos do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq – BPQ) e da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP).

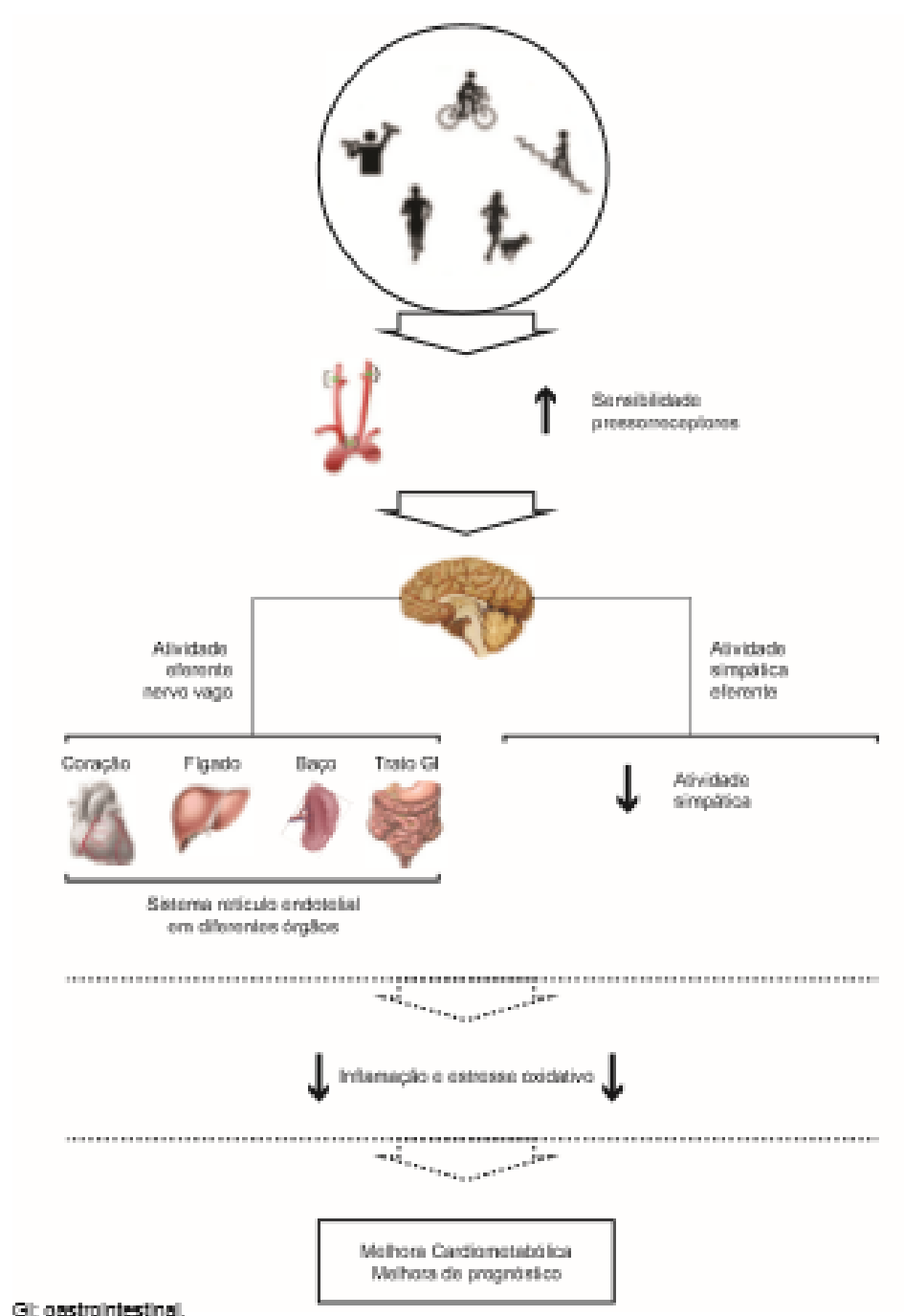


Figura 1.

Possíveis mecanismos associados aos benefícios do treinamento físico em indivíduos acometidos de disfunções cardiometabólicas.

Referências

1. Saniati A, Henry LJ, Wang YF, Bah JJ. 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*. 2019;30:54-60.
2. Simão DF, Freire DS, Andrade JP, Correa FH, Saraiva JR, Oliveira GM, et al. Efeito da dieta de prevenção cardiovascular. *Arq Bras Cardiol*. 2019;101:1-6.
3. Murali GR, Franciosi L, Ribeiro-Alves ML. Prevalência das compoentes associadas a síndrome metabólica no Brasil e revisão crítica dos fatores dietéticos associados à prevenção e tratamento. *Revista Rede de Cuidados em Saúde*. 2015;6:1-15.
4. Elliot GS, Kahn NL, Stam JG, Toffi K, Havel PT. Fructose, weight gain, and the insulin resistance syndrome. *Am J Clin Nutr*. 2003;76:911-23.
5. Gasolano H, Frederico L, Adeli K. Fructose, insulin resistance, and metabolic dyslipidemia. *Nutr Metab*. 2005;2(1):5.
6. Sarmiento RC, Bazzucchi G, Trindade CCR. Fructose em humanos: efeitos metabólicos, utilização clínica e áreas cinzas associadas. *Revista PUCOBR*. 2005;16:57-66.
7. Havel PJ. Dietary fructose: implications for dysregulation of energy homeostasis and lipid/carbohydrate metabolism. *Nutr Rev*. 2005;63:133-57.
8. Raven GM. Banding lecture 1999. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1999;37:1595-607.
9. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KO, 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;119:1603-5.
10. Vilgaf FC, Ribeiro JG, Sato N, Sales-Silva J, Sreene J. Prevalence of metabolic syndrome and pre-metabolic syndrome in health professionals: LITHMETIS Brazilian study. *Diabetol Metab Syndr*. 2012;7:6.
11. Gamel LA, Wit BJ, Howard DE, Ervin RJ, Gamel 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;49:459-14.
12. World Health Organization Regional Office for Europe. European Health for All Database (HEA-DB). WHO Regional Office for Europe, Copenhagen, Denmark; 2019. Available from: <http://data.euro.who.int/headb/>
13. Alberti KG, Zimmet P, Shaw Z. IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome-a new worldwide definition. *Lancet*. 2005;366(9397):1059-65.
14. Nguyen S, Choi HK, Ludwig RH, Heo CY. Sugar-sweetened beverages, serum uric acid, and blood pressure in adolescents. *J Pediatr*. 2008;154: 607-10.
15. Pardo-Perez AG, Schold J, Nakagawa T, Sanchez-Lopez 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;34:654-61.
16. Jafar DJ, Sirta G, Johnson RJ, Chandal M. Increased fructose associated with elevated blood pressure. *J Am Soc Nephrol*. 2010;21:1543-6.
17. Brown CM, Bullock AG, Vogel G, Moroni JR. Fructose ingestion acutely elevates blood pressure in healthy young humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2006;294:R750-7.
18. Suzuki M, Homma G, Otsuka H, Ikeda H. Effect of an insulin sensitizer, pioglitazone, on hyperuricemia in fructose-drinking rats. *Jpn J Pharmacol*. 1997;74:287-92.
19. Toffi KL, Elliot GS, Tashiro M, Kaffer TJ, Rader D, Helman 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;88:2669-73.
20. Farah Y, Elased K, Chen Y, Kay MP, Cunha TG, Ingoyen MC, et al. Nocturnal hypertension in mice consuming a high fructose diet. *Neuroendocrinol*. 2006;130:4-52.
21. Cunha TG, Farah Y, Paulini J, Pazzina M, Elased KH, Marcondes FK, et al. Relationship between renal and cardiovascular changes in a murine model of glucose intolerance. *Regul Pept*. 2007;139:1-4.
22. Brito JO, Ponciano K, Figueroa D, Bernardes N, Sanchez IC, Ingoyen MC, et al. Parasympathetic dysfunction is associated with insulin resistance in fructose-fed female rats. *Br J Med Biol Res*. 2006;41:204-9.
23. Morita M, Inoue K, Polman RL, Mangus MC, Rodman NS, Farah YMA. Timing of fructose intake: An important regulator of adiposity. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2013;39:57-65.
24. De Angelis K, Senador DD, Moranda C, Ingoyen MC, Morita M. Sympathetic overactivity precedes metabolic dysfunction in a fructose model of glucose intolerance in mice. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2012;302:R669-7.
25. Sunag RD, Eriksson L, Krieger D. Baroreceptor reflex impairment and mild hypertension in rats with dietary-induced obesity. *Hypertension*. 1995;15:297-306.
26. Dobrian AD, Davies MJ, Prewitt RL, Lasserio TJ. Development of hypertension in a rat model of diet-induced obesity. *Hypertension*. 2005;35:1009-15.
27. Sunag RD, Kuhn CM, Cochran C, McCubbin JS, Feinglos MK. Diet-induced type II diabetes in C57BL/6J mice. *Diabetes*. 1996;37:1163-67.
28. Williams TD, Chambers JB, Roberts LM, Henderson RR, Gnanapavan JM. Diet-induced obesity and cardiovascular regulation in C57BL/6J mice. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2009;36:769-79.
29. Zucker LM. Hereditary obesity in the rat associated with hyperlipemia. *Ann N Y Acad Sci*. 1962;101:547-56.
30. Cunningham JJ, Calles-Garcandia J, Gamito F, Carr DB, Bode HH. Hypercalcaemiauria and diminished glutathione reductase to corticosterone-releasing factor in obese Zucker rats. *Endocrinology*. 1999;145:99-101.
31. Roggeri P, Brunori G, Cogo CE, Sironi D, Di Nardo E, Santini R. Enhanced sympathetic reactivity associates with insulin resistance in the young Zuckermans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2006;291:R279-92.
32. 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; 93:1043-65.
33. Sanchez IC, Brito JO, Candido GO, de Silva Dias G, Jorge L, Ingoyen MC, et al. Cardiorespiratory benefits of aerobic training in an experimental model of metabolic syndrome and menopause. *Menopause*. 2013;19:583-9.
34. Rodrigues B, Santana JA, Santamarina JA, Oyama LM, Caporaso EC, de Souza CT, et al. Role of training and detraining on inflammatory and metabolic profile in infarcted rats: influences of cardiovascular autonomic nervous system. *Mediators Inflamm*. 2016;2014:257131.

35. Zanchetti A, Manolis A. Cardiovascular reflexes and hypertension. *Hypertension*. 1991;18:313-21.
36. La Rovere MT, Bigger Jr JT, Marcus FI, Mortara A, Schwartz PJ. Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. *STROMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators*. *Lancet*. 1998;351:799-804.
37. Ingoyan MC, Krieger EM. Baroreflex control of sympathetic activity in experimental hypertension. *Br J Med Biol Sci*. 1996;31:1213-20.
38. Wiklund M, Wester RC, Michell DO, Freeman R. Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care*. 2003;26:1559-73.
39. De Angelis K, Wicki RS, Jassat WR, Morais ED, Morais M, Krieger EM, et al. Exercise training changes autonomic cardiovascular balance in mice. *J Appl Physiol*. 2004;96:2173-8.
40. Farah Y, De Angelis K, Joazeiro LF, Candia G, Sarmiento N, Fazzari RJ, et al. Autonomic modulation of arterial pressure and heart rate variability in hypertension diabetic rats. *Clinica*. 2007;62:477-82.
41. Rodrigues B, Jorge L, Moreira CT, Rosa RT, Medeiros A, Maffei 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;18:733-43.
42. Morais E, Lima NE, Machi JR, Moreira C, De Angelis K, Ingoyan MC, et al. Metabolic, hemodynamic and structural adjustments to low intensity exercise training in a metabolic syndrome model. *Cardiovasc Diabetol*. 2013;12:68.
43. Grassi G. Sympathetic overdrive and cardiovascular risk in the metabolic syndrome. *Hypertens Res*. 2008; 26:669-87.
44. Grassi G, Arenas F, Quarti-Treano F, Sirtori CR, Mancia G. Heart rate, sympathetic cardiovascular influences, and the metabolic syndrome. *Prog Cardiovasc Dis*. 2009;52:31-7.
45. Smith MM, Milson DT. Obesity and adipokines: effects on sympathetic overactivity. *J Physiol*. 2010;580:1767-80.
46. Hallerstedt 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;66:415-26.
47. Van Gaal LF, Mertens IL, De Block CE. Mechanisms linking obesity with cardiovascular disease. *Nature*. 2006;444:975-80.
48. Borovikova DO, Ivanova S, Zhang M, Yang H, Borokina GJ, Watkins LR, et al. Vagus nerve stimulation attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin. *Nature*. 2000;405:459-62.
49. Huston JM, Cohen M, Rozsa-Gallina M, Liao H, Cohen K, Pavlov VA, et al. Splenectomy increases the cholinergic anti-inflammatory pathway during lethal endotoxemia and polymicrobial sepsis. *J Exp Med*. 2006;209:1623-9.
50. Leblondet A, Schiffrin EL. Immune mechanisms in hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2011;13:665-73.
51. Hossaini Ali G. Inflammation and metabolic disorders. *Nature*. 2006;444:860-7.
52. Campos JC, Gomes RM, Femia JC. Impact of exercise training on redox signaling in cardiovascular diseases. *Food Chem Toxicol*. 2013;62:107-19.
53. Santos JPV, Carneiro MHC. Efeito protetor de losartano em el sistema cardiovascular. *Arquivos Cardiol*. 2009;75:4-11.
54. Belli-Gleim A, Beck PM, Tranchesi M, Senna SM, Lacey S, de Simascom PI Jr, et al. Myocardial oxidative stress and antioxidants in hypertension as a result of nitric oxide synthase inhibition. *Cardiovasc Toxicol*. 2001;1:55-60.
55. Churchill EN, Ismaili CL, Chan CH, Mohly-Rose U, Savada LJ. Reperfusion-induced translocation of diacylglycerol to cardiac mitochondria prevents pyruvate dehydrogenase reactivation. *Circulation*. 2005;112:778-82.
56. Yogalingam G, Huang S, Femia JC, Mohly-Rose U. Glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase (GAPDH) phosphorylation by protein kinase C δ (PKC δ) inhibits mitochondrial elimination by lysosomal-like structures following ischemia and reperfusion-induced injury. *J Biol Chem*. 2013;288:16947-60.
57. Carratala K, El Hafid M, Barlas G. Myocardial damage due to ischemia and reperfusion in hypertensive rats: participation of free radicals and calcium overload. *J Hypertens*. 1999;17:1607-16.
58. Roberts CK, Sindhu KK. Oxidative stress and metabolic syndrome. *Life Sci*. 2008;84:705-12.
59. Rubanyi GM. The role of endothelium in cardiovascular homeostasis and diseases. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1999;32:591-61.
60. Montecano SC, Touyz RM. Reactive oxygen species and endothelial function-role of nitric oxide synthase uncoupling and NADPH oxidase-derived superoxide. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2012; 109:97-99.
61. Moenley CM, Wallace S, Mackenzie IS, McConnell S, Yasmin, Newby DE, et al. Endothelial function is associated with pulse pressure, pulse wave velocity, and augmentation index in healthy humans. *Hypertension*. 2006;48:603-9.
62. De Angelis K, Gadenelli G, Fang J, Dall'Aglio P, Albuquerque VL, Palacios LR, et al. Exercise increases peripheral insulin resistance in trained L-MHIG-hypertensive rats. *Hypertension*. 1999;34:769-72.
63. Choudhary S, Valle JC, Fletcher J, Ross HF, Coore JH, Townsend JR. Nitric oxide and cardiac autonomic control in humans. *Hypertension*. 2000;36:266-9.
64. Kim CG, Ridker PM, Ross LM, Cook NR, Everett BM, Suring JE, et al. Oral postmenopausal hormone therapy, C-reactive protein and cardiovascular outcomes. *Menopause*. 2011;18:55-6.
65. Ridker PM, Rifkin M, Pfeffer M, Sacks F, Lepage S, Braunwald E. Elevation of tumor necrosis factor- α and increased risk of recurrent coronary events after myocardial infarction. *Circulation*. 2000;102:174-82.
66. Park HT, Cho SH, Cho GJ, Shin JH, Hong SC, Kim T, et al. Relationship between serum adipocytokine levels and metabolic syndrome in menopausal women. *Gynecol Endocrinol*. 2009;25:27-31.
67. Pradhan AD, Manson JE, Rossouw JE, Blazevic DZ, Miconi CP, Rifkin M, et al. Inflammatory biomarkers, hormone replacement therapy, and incident coronary heart disease: prospective analysis from the Women's Health Initiative observational study. *JAMA*. 2005;294:590-7.
68. Kaur K, Sharma JK, Dhillon S, Singal PK. Interplay of TNF- α and IL-10 in regulating oxidative stress in isolated adult cardiac myocytes. *J Mol Cell Cardiol*. 2006;41:1529-32.
69. Dhillon S, Sharma JK, Singal PK. p38 and ERK1/2 MAPKs mediate the interplay of TNF- α and IL-10 in regulating oxidative stress and cardiac myocyte apoptosis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007;293:H2226-31.
70. Conti CR, Brito J de O, Sarmiento N, Dias Dda S, Sanches IC, Maffei 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;14:165.
71. Boussery CM, Bharadwaj K, Daugherty A, Brown DR, Randall DC, Coates LJ. 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:R643-9.

73. Schulman IH, Zhou MQ, Raj L. Interaction between nitric oxide and angiotensin II in the endothelium: role in atherosclerosis and hypertension. *J Hypertens Suppl*. 2006;24:S46-S50.
73. Zhu KY, Leung PK. Angiotensin II in type 2 diabetes mellitus. *Curr Protein Pept Sci*. 2008;10:75-84.
74. Zeri T, Uhalil M, Szczepanska-Sadowska E. Central TNF- α elevates blood pressure and sensitizes central pressure sensor of angiotensin II in the infarcted rats. *J Physiol Pharmacol*. 2006;58:117-21.
75. Purnam K, Shoemaker R, Yamikoula E, Casala LD. The renin-angiotensin system: a target of and contributor to dyslipidemia, altered glucose homeostasis, and hyperension of the metabolic syndrome. *Am J Physiol*. 2012;302:H1219-30.
76. Hallstrom AR. The shared 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;60:15-22.
77. Rodrigues S, Lira F, Consolim-Colombo RM, Rocha JA, Caporaso 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 as an inflammatory disease. *Am Heart J*. 1999;128:115-26.
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;286:2884-97.
80. Tuomilehto J, Uusimäki J, Eriksson JG, Lahti TT, Hämäläinen H, Ilanne-Pääle R, 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, Balin G. Evidence for prescribing exercise as therapy in chronic disease. *Scand J Med Sci Sports*. 2006;16 Suppl 1:3-63.
82. Guimarães GV, Olsac EG. Physical activity: practice this idea. *Am J Cardiovasc Dis*. 2014;4:21-2.
83. Hull GB JR, Vanoli E, Adamson PG, Warner RL, Foreman RD, Schwartz PJ. Exercise training confers antilipidatory protection from sudden death during acute myocardial ischemia. *Circulation*. 1994;89:548-53.
84. La Rovere MT, Gensini G, Giammi M, Spazchia G, Schwartz PJ. Exercise-induced increase in baroreflex sensitivity gradients: improved prognosis after myocardial infarction. *Circulation*. 2002;106:945-9.
85. Silva GJJ, Brum PC, Negrão CE, Krieger EM. Acute and chronic effect of exercise on baroreflex in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension*. 1997;29:14-8.
86. Moggi M, Paulini J, Flores LJ, Flores K, Benagnoli M, Moreira ED, et al. Exercise training improves baroreflex sensitivity associated with oxidative stress reduction in ovariectomized rats. *Hypertension*. 2005;45:998-1005.
87. Lucena MC, de Moraes LD, Trombetta KC, Braga JM, Roveda F, Alves MJ, et al. Exercise training reduces baroreflex sensitivity in never-treated hypertensive patients. *Hypertension*. 2007;49:1086-90.
88. De Angelis KL, Oliveira JR, Warner JL, Bock R, Belló-Klein A, Fernandes TG, et al. Exercise training in aging: hemodynamic, metabolic, and oxidative stress: evaluations. *Hypertension*. 1997;29(Pt 2):767-71.
89. Amaral GL, Zom TM, Michelini LC. Exercise training normalizes wall-to-lumen ratio of the gracilis muscle arteries and reduces pressure in spontaneously hypertensive rats. *J Hypertens*. 2006;19:1269-72.
90. Hartmann SD, De Angelis K, Costa LP, Senador D, Schaan GO, Krieger EM, et al. Exercise training improves arterial baro- and chemoreflex in control and diabetic rats. *Avon Neurosci*. 2007;13:115-20.
91. Jennings G, Nelson L, Nestel R, Eiler M, Kerner R, Burton D, et al. The effects of changes in physical activity on major cardiovascular risk factors, hemodynamics, sympathetic function, and glucose utilization in man: a controlled study of four levels of activity. *Circulation*. 1986;73:58-65.
92. Viana-Silva AS, Moraes KC, Garza NG, Brum PC, Negrão CE, Krieger EM. Low-intensity exercise training decreases cardiac output and hypertension in spontaneously hypertensive rats. *Am J Physiol*. 1997;273(Pt 2):H2627-31.
93. Brum PC, De Silva GJ, Moreira ED, Lira F, Negrão CE, Krieger EM. Exercise training increases baroreceptor gain sensitivity in normal and hypertensive rats. *Hypertension*. 2006;24:1019-23.
94. Cléroux J, Kozani N, Nadeau A, Coulombe D, Lacourcière Y. Baroreflex regulation of forearm vascular resistance after exercise in hypertensive and normotensive humans. *Am J Physiol*. 1999;266(Pt 2):H229-35.
95. Hara K, Flores JG. Effects of salience on hemodynamics and sympathetic activity after exercise. *J Appl Physiol*. (1995). 1995;73:2888-95.
96. Brandão Rondon MU, Alves MJ, Braga JM, Teixeira DT, Moraes KC, Krieger EM, et al. Postexercise blood pressure reduction in elderly hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:679-82.
97. Moreira C, Moraes-Silva KC, Salemi VM, Machi JF, Rodrigues S, De Angelis K, et al. Exercise training prevents diastolic dysfunction induced by metabolic syndrome in rats. *Clinics*. 2012;67:415-20.
98. Dragutski A, Elci A, Dragutski S, Goran D, Bagoll L, Sah V. Treatment Benefits on Metabolic Syndrome with Diet and Physical Activity. *Scand J Basic Med Sci*. 2012;10:169-76.
99. Pedersen BK, Richer CR. Physiological roles of muscle-derived interleukin-6 in response to exercise. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2007;10:266-71.
100. Pedersen BK, Bruusgaard H. Possible beneficial role of exercise in modulating low-grade inflammation in the elderly. *Scand J Med Sci Sports*. 2006;16:59-62.
101. Agarwal D, Wolach MB, Keller JN, Francis J. Chronic exercise modulates ROS components and improves balance between pro- and anti-inflammatory cytokines in the brain of SHR. *Basic Res Cardiol*. 2011;106:1569-85.
102. Benagnoli M, Campos C, Schenkel PC, de Oliveira VL, De Angelis K, Belló-Klein A, et al. Baroreflex sensitivity improvement is associated with decreased oxidative stress in trained spontaneously hypertensive rats. *J Hypertens*. 2006;24:2657-63.
103. Eleonório-Silva MA, Sá Da Fonseca LJ, Velloso EP, da Silva Guedes G, Sangalo 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*. 2010;42:573-9.
104. Benagnoli M, Schenkel PC, Campos C, Moreira CT, Casarini SE, Belló-Klein A, et al. Exercise training reduces sympathetic modulation on cardiovascular system and cardiac oxidative stress in spontaneously hypertensive rats. *Am J Hypertens*. 2006;19:1169-80.

Maria Edileusa de Vasconcelos Negrette Garcia

29/11, 20:26

Você;

Mario Cesar Nascimento (marionascimento@udesc.br);

KÃtia De Angelis (prof.kangelis@uninove.br);

mais 1

Você respondeu em 29/11/2016 21:33.

Boa tarde,

Concluimos o primeiro passo da Etapa de Edição de Texto referente ao artigo submetido à ConScientiae Saúde.

Artigo: 6351

Título: Atividade física não supervisionada no manejo de disfunções cardiometabólicas: uma revisão de literatura.

O texto está à disposição no Sistema Eletrônico de Editoração de Revistas (Seer) ou anexo para a próxima etapa, Edição de Texto do Autor. Nesta etapa, os autores deverão revisar todo o artigo, ou seja, revisar a gramática, inglês e as normas Vancouver, caso prefiram, solicitem ajuda a um profissional “Revisor de Texto”. Salientamos que as informações contidas no artigo são de total responsabilidade dos autores e sua aprovação estará condicionada a revisão do texto.

Esta é a última oportunidade para realizar alterações substanciais ao documento. Após recebermos o artigo com suas considerações faremos os ajustes necessários. Em seguida, solicitaremos sua última intercessão para a Leitura de Provas, porém nesse estágio serão permitidas somente alterações mínimas para correção de eventuais erros tipográficos e de layout.

Contamos com sua colaboração e compreensão para devolução do artigo, no Seer, o mais breve possível. Caso tenha alguma dificuldade em atender nossa solicitação, por gentileza, nos avise.

Lembrete:

Para anexar o artigo (versão do autor) já revisado, entre no sistema Seer, Situação – em fila para edição, Procurar (insira o arquivo), clique em Transferir, e em seguida, na área Concluída clique no ícone semelhante a um envelope de carta verde/branco, do lado direito da tela, e finalize o procedimento enviando e-mail de confirmação (este último passo é imprescindível para a continuidade do processo).

Atenciosamente,

COMISSÃO EDITORIAL

Mª Edileusa de V.N. Garcia

Editorial – Dir. Pesquisa

Universidade Nove de Julho – Uninove

Fone: 3385 9198

edileusavng@uninove.br

PS: Por favor, confirmar o recebimento desta mensagem.

ConScientiae Saúde

<http://www.uninove.br/revistasaude>

conscientiaesaude@uninove.br

6351. CnSaúde [Versão Edição Final]**Atividade física não supervisionada no manejo de disfunções cardiometabólicas:
uma revisão de literatura****Unsupervised physical activity on cardiometabolic disorders management: a literature
review**

Atividade física não supervisionada & SM

Unsupervised physical activity & MS

Viana A, Nascimento MC, De Angelis K.

Ariane Viana¹, Mário Cesar Nascimento², Kátia De Angelis³

1- Mestranda em Medicina. Laboratório de Fisiologia Translacional, Universidade Nove de Julho – UNINOVE. São Paulo, SP – Brasil.

2- Mestre e Professor da Universidade do Estado de Santa Catarina - UDESC e Doutorando em Ciências da Reabilitação - UNINOVE, Laboratório de Fisiologia Translacional, Universidade Nove de Julho – UNINOVE. São Paulo, SP – Brasil.

3- Doutora e Professora do Programa de Mestrado e Doutorado em Ciências da Reabilitação e do Programa de Mestrado em Medicina, Laboratório de Fisiologia Translacional, Universidade Nove de Julho – UNINOVE. São Paulo, SP – Brasil.

Endereço para Correspondência:

Kátia De Angelis

Laboratório de Fisiologia Translacional - Universidade Nove de Julho

Rua Vergueiro, nº 235 –Liberdade

01504-001 - São Paulo – S.P [Brasil]

prof.kangelis@uni9.pro.br

Resumo

Introdução: Programas de atividade física (AF) não supervisionada pode ser uma alternativa complementar na reabilitação. **Objetivo:** Revisar estudos que investigaram a efetividade de programas de AF não supervisionada em indivíduos com fatores predisponentes à síndrome metabólica (SM). **Métodos:** Revisão de literatura em indexadores (*Medline* e *Pubmed*), com os termos: atividade física, não supervisionada, obesidade, diabetes, hipertensão e SM. Foram incluídos 22 artigos publicados entre 2003 e 2016. **Resultados:** Os programas de AF não supervisionada para adultos ou idosos na maioria das vezes orientavam para a prática de AF aeróbia, com frequência de 3-5x/semana ou por mais de >150 min/semana, tendo duração de 6-12 meses, evidenciando desistência normalmente entre 14 e 35% e benefícios metabólicos, antropométricos e/ou hemodinâmicos em obesos, diabéticos, hipertensos ou portadores de SM. **Conclusão:** A AF não supervisionada pode representar mais uma estratégia para auxiliar no manejo de disfunções e para aumentar a aderência a um estilo de vida fisicamente ativo em populações com risco cardiometabólico.

Descritores: Atividade Física; Obesidade; Diabetes *Mellitus*; Hipertensão Arterial; Síndrome X Metabólica.

Abstract

Introduction: Unsupervised physical activity (PA) programs may be a complementary alternative in rehabilitation. **Objective:** To review the findings of studies investigating effectiveness of unsupervised PA programs in patients with predisposing factors for metabolic syndrome (MS). **Method:** A literature review in indexers (Medline and Pubmed) was conducted using the terms: physical activity, unsupervised, obesity, diabetes, hypertension, MS. Twenty-two articles published between 2003 and 2016 were included. **Results:** Unsupervised PA programs for adults or the elderly mostly guided the practice of aerobic PA, with a frequency of 3-5x/week or more than >150min/week, with a duration of 6-12 months, evidencing dropout usually between 14 and 35% and metabolic, anthropometric and/or hemodynamic benefits in obese, diabetic, hypertensive or MS patients. **Conclusion:** Unsupervised PA may represent an additional strategy to promote the management of dysfunctions and to increase adherence to a physically active lifestyle in populations under cardiometabolic risk.

Key words: Physical Activity; Obesity; Diabetes *Mellitus*; Hypertension; Metabolic Syndrome X.

Introdução

As mudanças socioeconômicas e culturais das últimas décadas levaram a mudanças dos hábitos alimentares (aumento) e de prática de atividade física (redução) desencadeando alterações negativas na composição e distribuição da gordura corporal na população¹⁻³. Essas alterações podem estar associadas com o desenvolvimento de sobrepeso ou obesidade, diabetes mellitus (DM), hipertensão arterial sistêmica (HAS) e síndrome metabólica (SM)^{4,5}.

A SM é definida como um conjunto de fatores de risco metabólico agrupados, e requer 3 de 5 componentes clínicos para seu diagnóstico: aumento da circunferência abdominal (≥ 102 cm homens e ≥ 88 cm em mulheres), diminuição do HDL-C (<40 mg/dl em homens e < 50 mg/dl em mulheres), elevação dos triglicérides (≥ 150 mg/dl), níveis elevados de glicose em jejum (≥ 100 mg/dl) e pressão arterial elevada ($\geq 130/85$ mmHg)^{6,7}.

Dentre os fatores que estão associados à SM, a obesidade parece estar envolvida na patogênese da resistência à insulina e lesão vascular⁸. Adicionalmente, a obesidade aumenta o risco de prevalência da HAS em 1,56 vezes, sendo a HAS um dos principais fatores de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares. Além disto, esta síndrome é caracterizada por um ambiente inflamatório e pró-trombótico que atua em conjunto com uma dislipidemia aterogênica promovendo aumento do risco de doença aterosclerótica e doença cardiovascular^{6,7}. Neste sentido, o acúmulo de tecido adiposo abdominal, uma das características mais marcantes da SM, aumenta a produção e secreção de peptídeos e proteínas denominadas adipocitocinas⁹.

A SM tem se tornado cada vez mais comum, com prevalência elevada em diferentes populações como a asiática, a norte americana e a mexicana. No entanto, esse aumento tem variado em função do critério diagnóstico utilizado, já que ainda não há consenso, e também em função das características da população estudada. Contudo, a prevalência de SM no Brasil está entre 12,4% a 28,5% em homens e de 10,7% a 40,5% em mulheres, chegando a 80% em pessoas com DM tipo 2¹⁰. Vale destacar que o impacto da SM em saúde pública é importante porque aumenta a mortalidade geral em 1,5 vezes e a mortalidade cardiovascular em 2,5 vezes.

São muitas as estratégias de intervenção para o manejo das disfunções cardiometabólicas associadas à SM, sendo as associadas às modificações no estilo de vida, como hábitos alimentares equilibrados e aumento nos níveis de atividades físicas, as consideradas mais efetivas⁵. Neste sentido, a adoção precoce de estilos de vida relacionados à manutenção da saúde, como dieta adequada e prática regular de atividade física, preferencialmente desde a infância, é a base da prevenção das disfunções associadas à SM^{6,9}.

No entanto, apesar das evidências da prática da atividade física regular prevenir e reabilitar disfunções cardiometabólicas, o sedentarismo vem crescendo em diferentes populações, com percentuais de 45,9% no Brasil, 68,3 na Argentina, 22% na França e 17% na Inglaterra¹¹. De fato, o homem contemporâneo está adotando, cada vez mais, um estilo de vida sedentário¹².

A prática regular de exercício físico ou níveis moderados a elevados de aptidão física, bem como alimentação adequada, têm sido associados à redução da pressão arterial¹³, bem como redução da mortalidade cardiovascular¹⁴. É importante destacar que a maioria dos estudos que relataram os benefícios cardiovasculares e metabólicos do exercício físico empregaram protocolos de treinamento físico com sessões controladas e supervisionadas de exercícios físicos por profissionais especializados^{15,16}. Entretanto, profissionais da área de saúde recomendam à população a prática da caminhada, que poderia melhorar a capacidade aeróbia trazendo benefícios significativos e reduzindo os fatores de risco cardiovasculares¹⁷. Neste sentido, a atividade física não supervisionadas parece ser uma importante estratégia para o manejo de disfunções em populações com risco cardiometabólico¹².

Atividades físicas não supervisionadas são definidas em programas estruturados com objetivos claros para os participantes, incluindo monitoramento, visitas de acompanhamento, cartas ou telefonemas de acompanhamento ou pelo menos diários de auto monitoramento, podendo ser realizadas em diversos espaços como o domicílio, praças, parques e logradouros públicos^{18,19}.

É interessante notar que o aconselhamento para a atividade física não supervisionada é uma prática comum na orientação clínica e pode ser viável para a obtenção de benefícios fisiológicos, com menor custo e uma possibilidade de uma melhor aderência à prática. Entretanto, embora os benefícios dos programas formais de exercícios físicos supervisionados tenham sido bem demonstrados, pouco se sabe sobre o papel da atividade física não supervisionada para indivíduos com disfunções cardiometabólicas. Desse modo, o presente artigo é uma revisão sistematizada de literatura que teve por objetivo revisar os achados de estudos que investigaram a aderência e os efeitos cardiometabólicos de programas de atividade física não supervisionada em indivíduos com fatores que predispõe à SM, como o sobrepeso ou obesidade, a DLP, o DM e a HAS.

Método

Realizou-se uma pesquisa nos indexadores *SciELO*, *Medline* e *PubMed* de artigos que contemplam o período de 2003 a 2016 com os *unitermos*: atividade física não supervisionada,

hipertensão arterial, dislipidemia, obesidade, diabetes *mellitus* e síndrome metabólica em diferentes formas combinadas em citações no título ou no resumo. Foram considerados para esta revisão somente artigos em inglês ou português que atendessem os seguintes critérios de inclusão: a) ter utilizado protocolos de atividade física não supervisionada; b) ter avaliado populações de portadores de sobrepeso, obesidade, dislipidemia, DM, HAS ou SM; e c) ter sido realizado em humanos. Foram excluídos estudos envolvendo atividades físicas não supervisionadas em crianças e adolescentes, e àqueles estudos que avaliaram indivíduos fisicamente ativos. Após a leitura de títulos e resumos, foram descartados os trabalhos que não preenchiam os critérios de inclusão estabelecidos e, assim, foram incluídos nesta revisão 22 artigos.

Resultados

Nesta revisão foram incluídos 22 artigos que estudaram a atividade física não supervisionada em pacientes com SM, ou com sobrepeso, obesidade, DLP, DM e HAS, que são fatores que predispõe à SM.

Foram encontrados 06 (seis) artigos que estudaram indivíduos com DM tipo 2, 05 (cinco) que estudaram DM tipo 2 associados ao sobrepeso, 04 (quatro) que estudaram indivíduos com HAS, 01 (um) que estudou indivíduos com sobrepeso/obesidade, 01 (um) que estudou indivíduos com associação de DLP + sobrepeso + HAS, e 02 (dois) que estudaram indivíduos com SM. Estes estudos são apresentados de forma sistematizada na Tabela 1.

INSERIR TABELA 1

Em indivíduos obesos realizando duas sessões por semana de exercício aeróbico supervisionado e três sessões por semana de exercício em domicílio em bicicleta ergométrica durante 12 semanas com carga de 50% do VO_2 máximo foi demonstrado um aumento do VO_2 máx. (12,8%) e a massa corporal e a massa gorda foram reduzidas, 5,9% ($88,5 \pm 8,2$ vs. $83,3 \pm 7,7$ kg,) e 6,4% ($38,8 \pm 4,2\%$ vs. $36,3 \pm 4,6\%$), respectivamente. O treinamento aeróbio não influenciou os níveis plasmáticos de insulina de jejum ($6,0 \pm 3,9$ vs. $5,5 \pm 2,1$ mIU / L, $p > 0,05$) ou a glicemia de jejum ($5,0 \pm 0,5$ vs. $5,1 \pm 0,3$ mmol / L, $p > 0,05$). Não foi descrito desistência no período do treinamento físico²⁰.

Outro trabalho investigou a inconstância na aderência ao exercício físico não supervisionado em 29 mulheres obesas. As mulheres foram submetidas a 16 semanas de intervenção no estilo de vida, que consistiu em reuniões semanais e promoção de um maior gasto energético pela atividade física (1500 kcal semana) e uma diminuição da ingestão calórica (500 kcal/dia) com o objetivo de perda de mais de 5% do peso corpóreo. Como

resultados, nove participantes alcançaram as duas metas, quatorze indivíduos não alcançaram nenhuma das metas e seis atingiram somente a meta de perda de peso. Observou-se maior perda de peso (-9,9 vs. -4,1 kg), massa gorda (-6,8 vs. -3,0kg) e circunferência da cintura (-9,8 vs. -5,6 cm) nos indivíduos que aderiram ao programa. Houve uma desistência de 21,62%²¹.

Outro estudo² identificou os efeitos de um programa de saúde no local de trabalho na melhoria da saúde física entre pessoas com sobrepeso e obesidade. Participaram do estudo 28 funcionários de um escritório com IMC ≥ 25 kg/m². Os sujeitos foram orientados por um período de seis meses a realizarem alongamentos, exercícios livres, exercícios com pesos mínimos e exercícios aeróbicos na maioria dos dias da semana com duração de 30 minutos/dia e, adicionalmente, receberam orientação nutricional. Os autores concluíram que o programa proposto de seis meses, que combinou a orientação dietética e de exercícios físicos, efetivamente reduziu o percentual de gordura corporal ($-0,9 \pm 3,4\%$), aumentou a aptidão cardiorrespiratória ($2,0 \pm 0,2$ ml/kg⁻¹/min⁻¹) e melhorou a flexibilidade ($6,5 \pm 0,2$ cm). No entanto, não se alterou os níveis de auto percepção de exercício físico e o comportamento de interesse na busca por exercício físico entre os participantes. Neste estudo houve uma taxa de abandono de 14%.

Recentemente, um trabalho²² que incluiu 77 indivíduos (18 a 70 anos, IMC ≥ 25 kg/m² associado a alguma comorbidade) na qual foi realizada orientação ao exercício físico supervisionado (Fase I - durante 03 meses) e comparada a uma segunda etapa do estudo com orientação de exercícios físicos não supervisionados (Fase II - durante 09 meses, com fisiologista disponível para tirar dúvidas). Neste estudo, observou-se uma adesão de 58 indivíduos (75,3%), os quais completaram a Fase I, sendo que 40 (69%) aderiram efetivamente (definido por pelo menos oito visitas por mês). Vinte e quatro sujeitos (41,4%) que completaram a Fase I continuaram na Fase II, sendo eu apenas oito participantes (33,3%) completaram esta fase, com apenas um indivíduo considerado efetivamente aderente. Foram analisados nível de exercício físico, massa corporal, IMC, relação cintura/quadril, porcentagem de gordura corporal, pressão arterial, frequência cardíaca e nível de colesterol no sangue, sendo observado melhora em todos os parâmetros para aqueles que compareceram ao menos oito vezes por mês ao programa na Fase I. Observou relação entre a diminuição à aderência ao exercício físico e sintomas como articulações inchadas, rígidas e dolorosas e tornozelos e pernas inchados. No entanto, comorbidades não se correlacionaram significativamente com a adesão²².

Com relação ao DM, o treinamento físico tornou-se um coadjuvante para a prevenção e gestão do DM tipo 2. A aderência em longo prazo ao exercício é necessária para o controle efetivo do DM, mas revisões sistemáticas envolvendo programas de treinamento físico com uma duração superior a seis meses e alguns estudos de curta duração relataram taxas de adesão insuficiente para promover ou manter benefícios para a saúde²³.

Di Loretto e colaboradores (2003)²⁴ estudaram pacientes com DM tipo 2 que foram aconselhados a realizar dieta e atividade física. Os sujeitos da pesquisa foram divididos em grupo controle (n= 158), tratados com cuidados habituais, e grupo de intervenção (n= 182), orientados à realização de atividade física voluntária para atingir um dispêndio de energia de 10 equivalentes metabólicos (METs)-h/semana. O grupo intervenção recebeu 30 minutos adicionais de aconselhamento para atividade física e telefonema mensal. O aconselhamento seguia estes passos listados a seguir. (A) Motivação: explicar os benefícios das atividades físicas aeróbias regulares. (B) Auto eficácia: treinamento passo-a-passo com o paciente. (C) Prazer: propor dois a três tipos diferentes tipos de atraentes atividades físicas aeróbias. (D) Suporte: convidar os membros da família para compartilhar as atividades físicas com o paciente. (E) Compreensão: entender se o paciente tem uma atitude positiva para a mudança de comportamento. (F) Falta de impedimentos: ajudar o paciente a superar e encontrar uma solução para obstáculos à atividade física. (G) Diário: convidar o paciente a registrar o tipo e a duração da atividade física. Após dois anos, o grupo de intervenção teve aumento sete vezes maior no gasto energético (METs x h/ semana) por meio da atividade física voluntária e não supervisionada do que o grupo controle (tratamento usual). O índice de massa corpórea (IMC) no grupo intervenção foi significativamente menor do que no início do estudo e do que no grupo controle. No grupo controle, o IMC aumentou significativamente após dois anos ($30,4 \pm 0,3$ versus $28,9 \pm 0,2$ kg/m²) e HbA1c diminuiu significativamente no grupo intervenção ($7,0 \pm 0,1\%$) em relação ao grupo de controle ($7,6 \pm 0,1\%$)²⁴.

Dunstan e colaboradores (2005)²⁵ compararam orientação nutricional *versus* orientação nutricional mais treinamento físico resistido (60-80% de 1 RM) em 21 homens e 15 mulheres com DM tipo 2 e sobrepeso que foram divididos aleatoriamente em dois grupos durante 12 meses: 06 meses de exercícios físicos supervisionados, seguido de seis meses de atividade física não supervisionada. Foram realizadas 3 séries de 8 a 10 repetições de 60 a 80% de 1 RM três vezes/semana. A força muscular, massa magra corporal e o controle glicêmico melhoraram associadas com o treinamento de resistência supervisionado em combinação com perda de peso moderada, mas tais benefícios não foram mantidos após o treinamento (no período de atividade física não supervisionada). Ambos os grupos

apresentaram uma diminuição significativa na adesão durante o programa de atividades físicas em casa (a adesão média relatada foi de 72,6% para o grupo orientação nutricional e treinamento resistido e 78,1% para o grupo orientação nutricional). Da mesma forma, a frequência de exercício (dias/semana) diminuiu em ambos os grupos durante o programa de atividades físicas em casa (grupo treinamento resistido e orientação nutricional: 2,8 vs. 2,2; versus grupo orientação nutricional: 2,7 vs. 2,2). Houve uma abstenção de 26% no grupo intervenção e 28% no grupo controle²⁵.

Na comparação entre orientação nutricional *versus* orientação nutricional mais exercícios físicos supervisionados, foi realizado um protocolo de atividade física supervisionada por 8 semanas e as demais não supervisionadas (16 semanas) em pacientes com DM tipo 2 e IMC $\geq 28\text{kg/m}^2$. Foram realizadas sessões de grupo por 8 semanas (de 6 a 10 indivíduos por grupo) supervisionadas por um fisiologista do exercício envolvendo 45min de exercício físico aeróbio (esteira, bicicleta, *cross-trainer*) e 15min de alongamento. O programa foi descontinuado e a partir de 8 semanas os sujeitos foram incentivados a continuar a atividade física por pelo menos 135 minutos semanais sem supervisão. Após 24 semanas, o grupo aconselhamento dietético com exercício supervisionado e não supervisionado perdeu um pouco mais de massa corporal (-1,5% *versus* 0%), mas as mudanças da circunferência da cintura foram semelhantes entre os grupos (-1,5% vs. -1,2%), teve ainda melhora significativa no controle da pressão arterial (-3,3% vs. 1,1%). Mudança na HbA1c não diferiram significativamente entre os grupos, mesmo quando assiduidade ao exercício foi considerada (-3,0% vs. 0%). Houve uma abstenção de 23,8% neste estudo²⁶.

Além disto, pacientes com DM tipo 2 foram submetidos a intervenções no estilo de vida como modificação na dieta tendo por objetivo a perda de 5% da massa corporal inicial e atividades físicas de moderada intensidade por 150 minutos/semana, utilizando 40-60% FC máxima por 6 meses, sendo comparados a um grupo controle com cuidados habituais e orientação alimentar. Com exceção de um participante do grupo intervenção, todos os demais alcançaram as metas de atividades físicas propostas. O grupo intervenção apresentou uma diminuição significativa na HbA1c ($-1,0 \pm 1,3$ vs. $+0,1\% \pm 1,2\%$) e na pressão arterial sistólica e diastólica; porém só a pressão sistólica teve uma diferença significativa ($-8,2 \pm 15,9$ vs. $0,4 \pm 14,1\text{mmHg}$) comparado ao grupo controle. Além disto, 25% dos participantes do grupo intervenção alcançaram perda de 5% da massa corporal inicial e somente um participante teve perda de 10% da massa corporal inicial ao fim do estudo. No grupo controle não houve perdas significativas de massa corporal. Houve uma desistência de 25% no estudo²⁷.

Christian e colaboradores (2008)²⁸ compararam a intervenção nos cuidados + orientações habituais (n=155) em comparação a orientações quanto a atividade física, mudança no estilo de vida e reuniões motivacionais (n=155). Um total de 310 participantes com DM e IMC ≥ 25 kg/m² responderam questionários com o objetivo de buscar estratégias para aumentar a motivação, para aumentar os níveis de atividade física e reduzir a ingestão calórica, identificar potenciais barreiras para fazer mudanças de estilo de vida e para fornecer sugestões de aconselhamento adaptadas para aumentar a prontidão, tomada de decisão e auto eficácia para fazer mudanças no estilo de vida. Os resultados evidenciaram que 53% dos pacientes do grupo intervenção conseguiram alcançar no mínimo 150 min/semana após 12 meses comparado com 37% do grupo controle. No que se refere à perda de peso, 21% dos pacientes do grupo intervenção tiveram 5% de perda de peso quando comparados com 10,6% do grupo controle²⁸.

Jakicic e colaboradores (2009)²⁹ avaliaram pacientes com DM tipo 2 (IMC $35,8 \pm 5,8$ kg/m²) que foram orientados sobre mudanças nos hábitos de vida e de atividade física em casa e que foram comparados com um grupo controle que foi orientado a manter os cuidados habituais. Nos primeiros 6 meses, os pacientes foram seguidos *on line* com reuniões semanais em grupos e individuais para orientações quanto à mudança no estilo de vida. Durante os 6 meses seguintes, houve duas reuniões mensais (uma individual e outra em grupo), mantendo uma campanha motivacional para promover mudanças no estilo de vida e manter aderência nas atividades propostas. Houve um aumento no nível de atividade física no grupo intervenção comparado ao início do estudo ($6,8 \pm 1,9$ METs vs. $7,3 \pm 2,0$ METs). A perda de massa corporal foi significativa também em pacientes de ambos os grupos ($8,6 \pm 6,9\%$ e $0,7 \pm 4,8\%$). Houve 15% de desistência no final do protocolo²⁹.

Um estudo³⁰ avaliou os efeitos da pratica regular de atividade física sobre a função miocárdica em portador de DM tipo 2 (n= 223), na qual o protocolo consistiu de orientações em ginásio seguido de atividades físicas em casa monitoradas pelo telefone. Neste trabalho, houve melhora na circunferência abdominal, massa gorda, glicemia, hemoglobina glicada, sensibilidade à insulina, VO₂ máx. e no teste de caminhada de 6 minutos no grupo de intervenção (p <0,05). Este último grupo também realizou mais tempo de atividade vigorosa (p <0,05). Dos 223 pacientes, 42 (18,8%) não continuaram o programa.

Segundo MacAnaney e colaboradores (2012)³¹, exercícios físicos supervisionados em portadores de DM tipo 2 melhoram a cinética de captação de oxigênio durante a prática de exercícios. No entanto, a manutenção deste benefício não tem sido observada quando a supervisão é interrompida. Assim, os autores estudaram se haveria melhora na cinética de

absorção de oxigênio após 12 semanas de exercício físico supervisionado, que combinavam treinamento aeróbio e de resistência, associado a 12 semanas de atividades físicas não supervisionado. Foram recrutados 19 voluntários (12 homens e 07 mulheres) com DM tipo 2 (50 ± 6 anos, HbA1c $7,3\% \pm 1,2\%$, glicose de jejum $8,4 \pm 1,7$ mmol⁻¹), permanecendo 13 indivíduos após o término do período de supervisão. A atividade física sem supervisão manteve os benefícios na cinética de captação de oxigênio obtida durante o programa de exercício supervisionado em indivíduos com DM, e esses benefícios foram associados a uma resposta dinâmica mais rápida da frequência cardíaca após o exercício.

Na relação IMC, PA, dislipidemia e histórico de diabetes um estudo³² avaliou 135 participantes com ao menos um dos seguintes fatores de risco: IMC ≥ 24 Kg/m², PAS ≥ 130 mmHg ou PAD ≥ 85 mmHg, dislipidemia com triglicérides ≥ 150 mg/dl ou HDL < 40 mg/dl para homens e < 50 mg/dl para mulheres, parentes de até terceiro grau com DM tipo 2 ou intolerância à glicose. Os sujeitos da pesquisa foram divididos em dois grupos: Grupo controle (GC), que recebeu instruções verbais e escritas para controle de peso, dieta adequada e realização de atividades físicas regulares; e grupo intervenção (GI), que se reuniu com uma fisioterapeuta por uma a uma hora e meia para alcance de objetivos individuais para realização de atividade física sem supervisão. Foi orientada a realização de atividades físicas de moderada intensidade por 05 dias na semana, 30 minutos por dia ou 03 dias por semana de atividade vigorosa por no mínimo 30 minutos. Foram realizadas consultas por telefone durante uma ou duas semanas por três meses, sendo diminuídas essas consultas após e finalizadas com 06 meses. Houve melhora da flexibilidade (+2,4 cm) e do IMC no grupo intervenção após 03 meses (-0,6 Kg/m²) e 06 meses (-0,5 Kg/m²), porém não houve mudança no grupo controle. Ambos os grupos (grupo intervenção vs. grupo controle após 09 meses, respectivamente) diminuíram os valores de circunferência abdominal (GI: $78,4 \pm 9,0$ vs. $76,3 \pm 8,7$ cm e GC: $80,0 \pm 7,7$ vs. $78,3 \pm 7,2$ cm), PAS (GI: $124,2 \pm 17,2$ vs. $114,0 \pm 14,6$ mmHg e GC: $125,2 \pm 17,0$ vs. $115,4 \pm 15,2$ mmHg) e PAD (GI: $79,1 \pm 10,0$ vs. $76,3 \pm 8,7$ mmHg e GC: $80,7 \pm 10,7$ vs. $76,1 \pm 9,0$ mmHg). Houve um abandono de 4 indivíduos no grupo controle e 3 pessoas no grupo intervenção.

Em um estudo randomizado²³, pacientes com DM tipo 2 e sobrepeso (IMC ≥ 27 kg/m²), com idade de 18 a 80 anos (n= 39), foram submetidos a um programa de caminhada individualizada com fornecimento de frequencímetro e telefonemas semanais para o grupo intervenção por seis meses, realizando 180 minutos/semanais. Observou-se que o grupo intervenção realizou uma média de 138 min/semana de exercício físico comparado com 59,8 min/semana no grupo controle. Houve um aumento significativo do VO₂ de pico (5,5%), no

teste de esteira (18%) e frequência cardíaca máxima (3%) no grupo intervenção comparada ao grupo controle; não se observou mudanças significativas nos parâmetros de glicose ou lipídeos após seis meses. As mudanças no VO_2 de pico não se correlacionaram com o número total de horas de exercício ($r=0,41$; $p=0,12$) nem intensidade média do exercício ($r=0,47$; $p=0,06$). Houve 33% de desistência do programa.

Em uma análise retrospectiva de 1686 pessoas com DM tipo 2 que tinham participado no Programa de Exercícios e Diabetes do Instituto de Reabilitação de Toronto³³ todos os indivíduos completaram 6 meses de exercício aeróbio e resistido supervisionados uma vez por semana no local, com mais 4 sessões sem supervisão por semana realizada em casa. O VO_2 máx. melhorou significativamente de $19,1 \pm 0,2$ no início do estudo para $21,9 \pm 0,3$ ml/kg/min após 6 meses ($p < 0,001$). A massa corporal e o índice de massa corporal também melhoraram de forma significativa ($p < 0,001$) ao final do programa.

Em um estudo recente³⁴ em portadores de DM tipo 2, 151 indivíduos receberam cuidados habituais *versus* 151 indivíduos que tiveram aconselhamento telefônico para aumento de atividade física e mudanças de comportamento (receberam até 27 chamadas durante 18 meses), houve aumento modesto, mas significativo de 40 minutos de atividades físicas semanais nos indivíduos que sofreram intervenção. Porém, em relação a perda de peso (-0,72% vs. -1,42%) e circunferência abdominal (-0,95 vs. -1,84cm) não foram observadas diferenças estatisticamente significantes entre os grupos. Os autores sugerem a necessidade de novos estudos para avaliar estratégias para aumento da participação e aderência a AF.

Muitos estudos epidemiológicos mostraram que o tratamento e o controle da PA são inadequados em mais de 50% dos pacientes hipertensos, apesar da disponibilidade de várias classes de anti-hipertensivos bem tolerados e eficazes. Em portadores de HAS, o efeito protetor do exercício físico supervisionado pode ir além da redução da pressão arterial, estando esta prática associada à redução dos fatores de risco cardiovasculares e à menor morbimortalidade quando comparadas pessoas ativas com indivíduos de menor aptidão física, o que explica a recomendação deste na prevenção primária e no tratamento da hipertensão³⁵.

Com relação a programas de atividade física não supervisionados em hipertensos, foi realizado um trabalho que avaliou sujeitos com HAS estágios I ou II que participaram de um programa de atividade física não-supervisionado (extramuros) ($n=29$; idade: 53 ± 11 anos) ou de um programa de exercício de tipo comunitário (ginástica) ($n=42$; idade: 62 ± 9 anos), ambos por 18 meses. Foram analisados os níveis de pressão arterial, aptidão física (massa corporal, percentual de gordura, IMC, somatório de dobras, relação cintura-quadril, capacidade cardiorrespiratória) e variáveis bioquímicas (colesterol total, LDL, HDL,

triglicerídeos e glicemia). O programa extramuros consistia em atividades programadas para serem feitas em casa (caminhada e flexibilidade), três vezes por semana, e duração de 30 minutos, com treinamento dos sujeitos para controle da intensidade e duração das atividades e preenchimento de fichas individuais, que eram entregues periodicamente à equipe de pesquisa. O programa comunitário envolvia atividades ginásticas em grupo, ministradas por profissionais de educação física, também feitas três vezes por semana com 60 minutos de duração, além de exercícios de flexibilidade e força muscular. Os grupos foram avaliados trimestralmente. Neste estudo não houve diferenças entre os valores obtidos, porém limitações podem ter comprometido os resultados como a não homogeneização dos grupos e as medidas terem sido realizadas por diferentes avaliadores³⁶.

Farinatti e colaboradores (2005)³⁵ realizaram um protocolo de atividade física em pessoas com HAS, sendo avaliados um grupo não supervisionado e um grupo de indivíduos com nenhuma intervenção (grupo controle). A intervenção consistiu de atividade física não supervisionada aeróbia (60-80% da FC máxima estimada para idade) e exercícios estáticos de flexibilidade por 4 meses, no mínimo 3 vezes/semana e 150 minutos/semana. Os sujeitos da pesquisa receberam orientação quanto ao controle da intensidade das caminhadas (pela verificação da FC no pulso radial), sua duração e frequência. Os resultados evidenciaram modificações favoráveis quanto a massa corporal (-3,7 kg), somatório de dobras cutâneas (-12 mm), porcentagem de gordura (-4,4%), relação cintura-quadril (-0,03 cm), flexibilidade (+2,3 cm) e pressão arterial (-6 e -9 mmHg da pressão arterial sistólica e diastólica, respectivamente). A frequência média de realização das atividades previstas ficou em 81% e houve uma desistência de 22%³⁵.

Bernocchi e colaboradores (2014)³⁷ avaliaram indivíduos com HAS não controlada, divididos em grupo com tele monitoramento (76 indivíduos) e grupo com cuidados habituais (97 indivíduos). As consultas telefônicas programadas para o grupo tele monitorado foram realizadas aproximadamente a cada 15 dias. Durante esses contatos, a enfermeira realizou uma entrevista padronizada sobre a condição clínica geral dos pacientes. O paciente também foi aconselhado sobre o controle de peso e realização de atividade física, cessação do tabagismo, mudanças na dieta e gestão do estresse. Os valores médios da pressão arterial sistólica diminuíram de 153 ± 19 mmHg para 130 ± 15 mmHg ($p < 0,0001$) e a pressão arterial diastólica diminuiu de 89 ± 10 mmHg para 76 ± 11 mmHg ($p < 0,0001$) no final do estudo. No grupo de cuidado habituais, os valores médios da pressão arterial sistólica diminuíram de 156 ± 16 mmHg para 149 ± 17 mmHg ($p < 0,05$) e os valores da pressão arterial diastólica diminuíram de 90 ± 8 mmHg para 86 ± 9 mmHg ($P < 0,05$) no final do estudo. Assim, parece

que a adição de uma abordagem estruturada de médico-enfermeiro apoiada por tele monitorização remota da pressão arterial é susceptível de melhorar o resultado em doentes com HAS não controlada³⁷.

Recentemente (2016) em um ensaio clínico controlado ³⁸ investigou a influência de um programa de atividade física em casa sobre a pressão arterial, o perfil metabólico e a aptidão física de indivíduos brasileiros, de baixa renda e com diagnóstico de HAS. Vinte e nove pacientes (22 mulheres, idade: 53 ± 11 anos) passaram 16 meses realizando atividades físicas em casa, incluindo 30 minutos de atividade de intensidade moderada e exercícios de alongamento. Quatorze pacientes (9 mulheres, idade: 48 ± 5 anos) compuseram um grupo controle sem exercício. Os desfechos primários foram avaliados a cada dois meses. Foi observado diminuição da pressão arterial sistólica e diastólica até o sexto mês de intervenção versus o grupo controle, permanecendo estável em níveis mais baixos depois disso (PA sistólica: $-4,5 \pm 0,3$ mmHg, $p = 0,03$; PA diastólica: $-2,5 \pm 0,6$ mmHg; $p = 0,05$). Os autores concluíram que um programa de atividade física domiciliar de longa duração, foi eficaz em melhorar a capacidade funcional, perfil metabólico e pressão arterial de hipertensos³⁸.

Em outro estudo recente³⁹ foram randomizados 120 adultos com SM, 60 no grupo de cuidados médicos padrão e 60 indivíduos no grupo intervenção. Todos os participantes, receberam uma descrição detalhada de seus valores laboratoriais e se reuniram com a equipe médica para obter sugestões de alteração de estilo de vida e o manejo da SM, no início e durante a sua visita de avaliação de 6 meses. No grupo intervenção, as sessões foram de 90 minutos de duração e direcionadas para redução da massa corporal por meio da alteração dos hábitos alimentares e atividades físicas por meio da educação e modificação do comportamento e gestão do estresse. A atividade física não supervisionada, que consistia em caminhada rápida, foi iniciado na primeira semana, começando com quatro sessões semanais de 15 minutos, aumentando progressivamente para cinco sessões semanais de 30 minutos até a quinta semana. Os autores observaram uma modesta, mas significativa, perda de massa corporal e redução da glicemia de jejum em indivíduos do grupo intervenção *versus* grupo de cuidados padrão³⁹.

Ao se investigar as diferenças no cumprimento e na eficácia da atividade física domiciliar em indivíduos com e sem SM, um estudo com 110 indivíduos com risco para DM identificou os fatores de risco metabólicos após 3 meses de atividade física domiciliar (pelo menos 30 minutos, 3 sessões por semana). Além da entrevista inicial em que o programa de exercícios foi elaborado, os sujeitos receberam reforço por telefone a cada 1 ou 2 semanas. Os participantes foram solicitados a manter um diário de atividade física e registrar sua massa

corporal diariamente para facilitar o auto monitoramento. O programa de atividade física domiciliar melhorou o índice de massa corporal e o perfil lipídico em indivíduos com risco de DM, independentemente de o sujeito ser portador de SM. Indivíduos sem SM tiveram maior eficácia no início do estudo e realizaram maior volume de atividade física em comparação com indivíduos com SM durante a intervenção. O aumento do volume de atividade física em indivíduos sem SM pode ter contribuído para a melhora adicional na resistência à insulina nesses sujeitos em comparação com indivíduos com SM. Além disso, a eficácia ao exercício foi correlacionada com o volume de atividade física executado pelos sujeitos em casa. Assim, os autores concluíram que programas de atividade física domiciliar são benéficos para indivíduos com risco de DM. No entanto, sugerem que pode ser necessária uma intervenção mais intensiva e/ou supervisionada do exercício para aqueles com SM⁴⁰.

Discussão

O exercício físico aeróbio realizado de forma regular e supervisionado tem demonstrado reduzir o risco de complicações metabólicas em indivíduos obesos⁸. Vários estudos têm recomendado que 60 a 90 minutos de exercício físico de moderada intensidade por dia com intervenção dietética é um bom meio de perda de peso em longo prazo². De fato, a prática de exercícios físicos supervisionados tem demonstrados bons resultados, principalmente para programas que incluíram somente exercícios físicos aeróbicos, mas também há evidências dos benefícios do treinamento físico combinado ou resistido^{9,33}.

Nesta revisão foram analisados 22 estudos que avaliaram indivíduos adultos ou idosos (entre 18 e 80 anos), que receberam orientação para a realização da prática de atividade física não supervisionada, associada ou não a períodos de exercícios supervisionados. Os programas de atividade física não supervisionada recomendavam principalmente a prática de atividades físicas aeróbicas, por vezes associados a exercícios resistidos ou de alongamento/flexibilidade, ou à dieta, na maioria das vezes com frequência de 3 a 5 vezes por semana ou por mais de > 150 min/semana, com duração de 6-12 meses, evidenciando desistência normalmente entre 14 e 35% e benefícios metabólicos, antropométricos e/ou hemodinâmicos em sujeitos obesos, diabéticos, hipertensos ou com SM.

Um aspecto importante relacionado com a prática de exercícios físicos é a baixa adesão a programas formais, que limita a eficácia desta intervenção e destaca a necessidade de se identificar estratégias para promover um aumento da prática¹. Neste contexto, realizar programas de atividade física em domicílio ou de forma mista (supervisionado e domiciliar) poderia emergir como uma importante estratégia, viável para evitar fatores de risco, pois é de

baixo custo e despende menos tempo em deslocamento para o indivíduo, contribuindo assim para uma melhor saúde pública.

O exercício físico como meio de tratamento não medicamentoso em pacientes portadores de obesidade e doenças cardiometabólicas tem sido bem indicada em nosso meio. Portanto, a adoção do comportamento sedentário, além de influenciar negativamente os componentes da aptidão física, reduzindo a flexibilidade, a capacidade aeróbica, a força e a resistência muscular, está diretamente associada à maior prevalência de doenças crônico-degenerativas e dos fatores de risco que as determinam. Por este motivo, a prática de exercícios físicos tem sido recomendada para prevenir e tratar estes fatores, ajudando na redução da obesidade, da PA e melhora do perfil lipídico e da glicemia¹². Vale destacar, que os estudos selecionados na presente revisão de uma forma geral demonstraram benefícios metabólicos, antropométricos e/ou hemodinâmicos, em sujeitos obesos, diabéticos ou hipertensos que aderiram à prática de atividade física não supervisionada.

Um programa de exercícios direcionado ao indivíduo portador de disfunções cardiometabólicas deve conter, em geral, as características de um programa de exercícios aplicado a indivíduos saudáveis que desejam aprimorar a aptidão física, porém com especial atenção aos fatores de risco presentes nesses sujeitos, os quais aumentam o risco de eventos durante a execução do exercício físico. Além disto, os programas devem respeitar os princípios de treinamento físico com relação à frequência, intensidade e duração. Com relação aos parâmetros de recomendação para a prática de atividade física não supervisionada, a maioria dos trabalhos selecionados nesta revisão utilizou frequência de 3 a 5 vezes por semana ou com duração maior que > 150 min/semana.

É importante destacar ainda que é desejável que a intervenção deva ser composta por três componentes essenciais, a saber: treinamento aeróbio, treinamento de força e treinamento de flexibilidade¹⁵. É interessante notar que a maioria dos trabalhos selecionados nesta revisão realizou a recomendação principalmente de exercícios físicos aeróbios, por vezes associados a exercícios resistidos ou de alongamento/flexibilidade ou à hábitos alimentares.

Em nosso meio podemos perceber a dificuldade de população de risco e portadoras de doenças na aderência a programas convencionais de exercício físico, sendo necessária busca de alternativas para tal problema. A atividade física não supervisionada oferece uma alternativa de menor custo em relação a um programa ambulatorial, mas também é propenso a ter baixa adesão, a menos que estratégias sejam implementadas para manter os pacientes motivados²³.

Os resultados da presente revisão evidenciam que a desistência aos programas de atividades físicas não supervisionadas variou entre 10 e 33%. De fato, a atividade física não supervisionada tem demonstrados bons resultados nessas populações quando há estratégias para manter os pacientes motivados²³ e promover a adesão em longo prazo através de uma maior conveniência e flexibilidade, podendo, portanto, ser viável para a prevenção e o manejo do risco cardiometabólico⁸. Neste sentido, atividades como caminhadas, ciclismo ao ar livre ou em cicloergômetro em casa, ou mesmo atividades no meio aquático podem ser aconselhados para estas populações, podendo ser mais atrativas do que exercícios supervisionados, normalmente realizados em horários marcados e muitas vezes dentro de ambientes fechados. Vale destacar que o desenvolvimento de instrumentos não invasivos e de custo acessível de monitoramento de exercício físico, tais como monitores de frequência cardíaca, acelerômetros e pedômetros permitem que o nível de exercício físico possa ser monitorado e quantificado com maior confiança nesta população. Situações que ainda podem auxiliar a aderência são fixar horários para a prática, usar roupas e calçados adequados, traçar alternativas e estratégias para as adversidades do tempo, ter companhia para a prática e ter metas claras e objetivas. Um aspecto muito importante é encontrar o equilíbrio entre esforço e prazer.

Considerações finais

Nesta revisão observamos que existem algumas evidências de benefícios cardiometabólicos associados a programas de atividade física não supervisionada em sujeitos obesos, diabéticos, hipertensos, com DLP ou com SM. Os resultados decorrentes desta abordagem parecem semelhantes ou mesmo atenuados em relação a programas de exercícios físicos supervisionados, podendo, portanto, representar mais uma estratégia para aumentar a aderência desta população a um estilo de vida fisicamente ativo. Os programas que associam atividade física não supervisionada com atividade presencial parecem ser os mais efetivos em atingir as metas e ter menos desistência. No entanto, ainda não há consenso com relação aos parâmetros de prescrição, benefícios e aderência desses programas de atividade física não supervisionada. Os estudos precisam melhor descrever a aderência e analisar a efetividade da relação entre atividades não supervisionadas, sessões supervisionadas e de suporte. De qualquer forma, é fundamental que os portadores de obesidade, HAS, DM ou SM sejam previamente avaliados quanto às suas eventuais limitações ao esforço e que a orientação de atividade física de forma não supervisionada seja realizada por profissional competente e em

sujeitos otimizados sob o ponto de vista de tratamento farmacológico, sempre respeitando os princípios de individualidade biológica e a indicação clínica.

Contribuições individuais

Autor 1 escreveu os primeiros enunciados do artigo, realizou as revisões de literatura, a organização e a análise dos dados e fez o fechamento do artigo. Autor 2 revisou o manuscrito, reanalisou os dados e fez o fechamento do artigo. Autor 3 orientou e revisou todas as etapas realizadas.

REFERÊNCIAS

1. Muruci GR, Francisco I, Ribeiro Alves MA. Prevalência dos Componentes Associados a Síndrome Metabólica no Brasil e Revisão Crítica dos Fatores Dietéticos Associados à Prevenção e ao Tratamento. *Revista Rede de Cuidados em Saúde*. 2015;(9)1-15.
2. Ramli A, Henry LJ, Liang YF, Beh JY. Effects of a Worksite Health Programme on the Improvement of Physical Health among Overweight and Obese Civil Servants: A Pilot Study. *Malays J Med Sci MJMS*. 2013;20(5):54-60.
3. Simão A, Precoma D, Andrade J, Correa Filho H, Saraiva J, Oliveira G, et al. I Diretriz brasileira de prevenção cardiovascular. *Arq Bras Cardiol*. 2013;101(6):1-63.
4. Rodrigues B, Bernardes N, Viana A, Araújo A, Rosa FAS, Freitas SCF, et al. Impacto do treinamento físico nas disfunções cardiometabólicas: papel do sistema nervoso autônomo, da inflamação e do estresse oxidativo. *Rev Hipertens*. 2015;18(1):26-36.
5. Valmorbida LA, Borsatto AC, Feoli AM, Antunes MT, Breigeiron MK, Macagnan FE. Benefícios da modificação do estilo de vida na síndrome metabólica. *Fisioter. Mov*. 2013;26(4):835-43.
6. Kaur J. A comprehensive review on metabolic syndrome. *Cardiology Research and Practice*. 2014; 1-21.
7. Panel NCEPNE. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. 2002; (25):3145-421.
8. Mediano MFF, Neves FA, Cunha AC de SR, Souza EPG de, Moura AS, Sichieri R. Changes in body weight, C-reactive protein, and total adiponectin in non-obese women after 12 months of a small-volume, home-based exercise program. *Clinics*. 2013;68(8):1121-7.
9. Umpierre D, Ribeiro PA, Kramer CK, Leitão CB, Zucatti AT, Azevedo MJ, et al. Physical activity advice only or structured exercise training and association with HbA1c levels in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2011;305(17):1790-9.
10. Sociedade Brasileira de Cardiologia, Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. I Diretriz brasileira de diagnóstico e tratamento da síndrome metabólica. *Arq Bras Cardiol*. 2005;84(supl. 1):3-28.
11. Rocha JV, Rocha SV, Rodrigues WKM, Valença Neto PF, Vasconcelos LRC. Effectiveness of a physical activity program on indicators of health status of users of the Family Health Strategy. *Fisioter. Mov*. 2015;28(2):365-72.

12. Queiroz ACC, Brito LC de, Santos MA dos, Fecchio RY, Stocco ALB, Bezerra AI, et al. Prescrição de caminhada não supervisionada, risco cardiovascular e aptidão física. *Ver. Bras. Educ. Fís. Esporte*. 2013; 377–86.
13. de Vargas L da S, Flôres FS, Farinha JB, Lopes D. Efeito do acompanhamento nutricional e treinamento físico em pessoas com síndrome metabólica. *ConScientiae Saúde*. 2014;13(3):421–28.
14. Vasconcellos FV, Kraemer-Aguiar LG, Lima AFP, Paschoalino TM, Monteiro WD. Exercício físico e síndrome metabólica. *Rev. HUPE*. 2013;10(4); 319-24.
15. Fecchio R, Modesto B, Queiroz A, Bartholomeu T, Tinucci T, Forjaz C. Efeito da prescrição de caminhada não supervisionada sobre o risco cardiovascular global. *Rev. Bras. Ativ. Fís. Saúde*. 2014;19(3):390-98.
16. Souza GV de, Libardi CA, Rocha Jr. J, Madruga VA, Chacon-Mikahil MPT. Efeito do treinamento concorrente nos componentes da síndrome metabólica de homens de meia-idade. *Fisioter. Mov*. 2012;25(3):649–58.
17. Trapé AA, Sacardo AL, Cássia AF, Monteiro HL, Zago AS. Relação entre a prática da caminhada não supervisionada e fatores de risco para as doenças cardiovasculares em adultos e idosos. *Revista FMRP Online*. 2014;47(2):165–76.
18. Taylor RS, Dalal H, Jolly K, Zawada A, Dean SG, Cowie A, et al. Home-based versus centre-based cardiac rehabilitation. *Cochrane Libr [Internet]*. 2015 [citado 9 de novembro de 2016]; Available at: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD007130.pub3/pdf>
19. de Moraes ER, Rassi S, de Sousa Correa K, Borges BA. Efeitos do exercício físico não supervisionado na qualidade de vida e na capacidade funcional de portadores de insuficiência cardíaca crônica. *J Health Sci [Internet]*. 2015 [citado 8 de novembro de 2016];15(2). Available at: <http://www.pgsskroton.com.br/seer/index.php/JHealthSci/article/view/694>
20. Polak J, Klimcakova E, Moro C, Viguerie N, Berlan M, Hejnova J, et al. Effect of aerobic training on plasma levels and subcutaneous abdominal adipose tissue gene expression of adiponectin, leptin, interleukin 6, and tumor necrosis factor α in obese women. *Metabolism*. 2006;55(10):1375–81.
21. Colley RC, Hills AP, O'Moore-Sullivan T, Hickman IJ, Prins JB, Byrne NM. Variability in adherence to an unsupervised exercise prescription in obese women. *Int. J. Obes*. 2008;32(5):837–44.
22. Carpenter R, Gilleland D. Impact of an exercise program on adherence and fitness indicators. *Appl Nurs Res*. 2016;30:184–86.

23. Marios T, Smart NA, Dalton S. The effect of tele-monitoring on exercise training adherence, functional capacity, quality of life and glycemic control in patients with type II diabetes. *J Sports Sci Med*. 2012;11(1):51-56.
24. Di Loreto C, Fanelli C, Lucidi P, Murdolo G, De Cicco A, Parlanti N, et al. Validation of a counseling strategy to promote the adoption and the maintenance of physical activity by type 2 diabetic subjects. *Diabetes Care*. 2003;26(2):404-8.
25. Dunstan DW, Daly RM, Owen N, Jolley D, Vulikh E, Shaw J, et al. Home-based resistance training is not sufficient to maintain improved glycemic control following supervised training in older individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2005;28(1):3-9.
26. Dasgupta K, Grover SA, Da Costa D, Lowensteyn I, Yale J-F, Rahme E. Impact of modified glucose target and exercise interventions on vascular risk factors. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2006;72(1):53-60.
27. Kim SH, Lee SJ, Kang ES, Kang S, Hur KY, Lee HJ, et al. Effects of lifestyle modification on metabolic parameters and carotid intima-media thickness in patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism*. 2006;55(8):1053-9.
28. Christian JG, Bessesen DH, Byers TE, Christian KK, Goldstein MG, Bock BC. Clinic-based support to help overweight patients with type 2 diabetes increase physical activity and lose weight. *Arch Intern Med*. 2008;168(2):141-6.
29. Jakicic JM, Jaramillo SA, Balasubramanyam A, Bancroft B, Curtis JM, Mathews A, et al. Effect of a lifestyle intervention on change in cardiorespiratory fitness in adults with type 2 diabetes: results from the Look AHEAD Study. *Int. J. Obes*. 2009;33(3):305-16.
30. Hordern MD, Coombes JS, Cooney LM, Jeffriess L, Prins JB, Marwick TH. Effects of exercise intervention on myocardial function in type 2 diabetes. *Heart*. 2009;95(16):1343-9.
31. MacAnaney O, O'Shea D, Warmington SA, Green S, Egaña M. Gymnasium-based unsupervised exercise maintains benefits in oxygen uptake kinetics obtained following supervised training in type 2 diabetes. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2012;37(4):599-609.
32. Wu Y-T, Hwang C-L, Chen C-N, Chuang L-M. Home-based exercise for middle-aged Chinese at diabetic risk: a randomized controlled trial. *Prev. Med*. 2011;52(5):337-43.
33. Yang P, Oh P. Predicting Aerobic Fitness Improvements after Participation in a Hybrid Supervised and Home-Based Exercise Program in People with Type 2 Diabetes. *Can J Diabetes*. 2013;37(6):388-93.
34. Eakin EG, Winkler EA, Dunstan DW, Healy GN, Owen N, Marshall AM, et al. Living well with diabetes: 24-month outcomes from a randomized trial of telephone-delivered weight

loss and physical activity intervention to improve glycemic control. *Diabetes Care*. 2014;37(8):2177–85.

35. Farinatti P de TV, Oliveira RB de, Pinto VLM, Monteiro WD, Francischetti E. Programa domiciliar de exercícios: efeitos de curto prazo sobre a aptidão física e pressão arterial de indivíduos hipertensos. *Arq Bras Cardiol*. 2005;84(6):473–9.

36. Pinto VLM, Meirelles LR de, Farinatti P de TV. Influência de programas não-formais de exercícios (doméstico e comunitário) sobre a aptidão física, pressão arterial e variáveis bioquímicas em pacientes hipertensos. *Rev Bras Med Esporte*. 2003;9(5):267–74.

37. Bernocchi P, Scalvini S, Bertacchini F, Rivadossi F, Muiesan ML. Home based telemedicine intervention for patients with uncontrolled hypertension:-a real life-non-randomized study. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2014;14-52.

38. Farinatti P, Monteiro WD, Oliveira RB. Long Term Home-Based Exercise is Effective to Reduce Blood Pressure in Low Income Brazilian Hypertensive Patients: A Controlled Trial. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2016;1–10.

39. Chirinos DA, Goldberg RB, Llabre MM, Gellman M, Gutt M, McCalla J, et al. Lifestyle modification and weight reduction among low-income patients with the metabolic syndrome: the CHARMS randomized controlled trial. *J Behav Med*. 2016;39(3):483–92.

40. Chen C-N, Chuang L-M, Korivi M, Wu Y-T. Home-Based Exercise May Not Decrease the Insulin Resistance in Individuals With Metabolic Syndrome. *J Phys Act Health*. 2015;12:74–9.

Tabela I. Resumo dos 15 artigos que foram incluídos nesta revisão.

Autor	Ano	Idade	Comorbidades	Número de indivíduos avaliados	Intervenção	Frequência, duração e intensidade	Desistências	Resultados
Di Loreto, et al.	2003	Grupo controle: 61,6 +- 0,8 anos; Grupo intervenção: 62 +-0,7 anos	DM tipo 2	Grupo controle: n=158; Grupo intervenção: n= 182	Aconselhamento para a dieta e a atividade física. O grupo intervenção recebeu 30 min. adicionais de aconselhamento para atividade física e telefonema mensal	24 meses/ ≥ 10 METS	Grupo intervenção: 5,46%	Elevação do IMC no grupo controle após 02 anos ($30,4 \pm 0,3$ versus $28,9 \pm 0,2$ kg/m ²); diminuição da HbA1c no grupo intervenção ($7,0 \pm 0,1\%$) em relação ao grupo controle ($7,6 \pm 0,1\%$)
Pinto et al.	2003	Grupo extramuros: 53 ± 11 anos; Grupo comunitário: 62 ± 09 anos	HAS estágio I e II	Grupo extramuros: n=29 Grupo comunitário: n= 42	Programa extramuros: caminhada e flexibilidade vs. Programa comunitário: atividades de ginásticas em grupo, ministradas	3x/semana/18 meses/30 min/dia no grupo extramuros; 3x/semana/18 meses/60 min/dia no grupo comunitário	Não descrito	Os autores descrevem que não houve diferenças entre os valores obtidos, como pressão arterial, aptidão física (massa corporal, percentual de

					por profissionais de educação física, com exercícios de flexibilidade e força muscular.			gordura, IMC, somatório de dobras, relação cintura-quadril, capacidade cardiorrespiratória) e variáveis bioquímicas (colesterol total, LDL, HDL, triglicerídeos e glicemia)
Dunstan et al.	2005	60 a 80 anos	Sobrepeso, DM tipo 2	21 homens e 15 mulheres	Orientação nutricional versus orientação nutricional + treinamento resistido (60-80% de 01 RM). 06 meses de atividade supervisionada, seguido de 06 meses não supervisionado	3x/semana/12 meses: 06 meses de atividade supervisionada, seguido de 06 meses não supervisionado; 03 séries de 08 a 10 repetições de 60 a 80% de 01 RM	Grupo intervenção: 26% Grupo controle: 28%	Não houve diferenças entre o grupo intervenção e grupo controle respectivamente para: Hb1ac: $8,1 \pm 1,0$ vs. $7,5 \pm 1,1\%$; massa corporal: $88,7 \pm 10,9$ vs. $89,5 \pm 12,1$ kg; gordura corporal total: $33,1 \pm 7,4$ vs. $35,6 \pm 6,8$ kg; IMC: $51,8 \pm 8,1$

vs. 49,7 ± 9,5 kg.								
Farinatti et al.	2005	52 ± 12 anos	HAS	Grupo intervenção: 26 homens e 52 mulheres; Grupo controle: 9 homens e 7 mulheres	Nenhuma intervenção vs. atividade aeróbia (60-80% da FC máxima estimada para a idade), além de exercícios estáticos de flexibilidade	3x/semana/04 meses/ 150 min por semana	22%	Melhora da massa corporal (-3,7 kg), somatório de dobras cutâneas (-12 mm), porcentagem de gordura (4,4%), relação cintura-quadril (-0,03 cm), flexibilidade (+2,3 cm) e PA (-6 e -9 mmHg da PA sistólica e diastólica, respectivamente).
Dasgupta et al.	2006	30 a 70 anos	DM 2, IMC ≥ 25kg/m ²	Grupo controle: n=21 Grupo	Orientação nutricional versus orientação	3x/semana/06 meses/ 135 min	23,8%	Grupo de intervenção vs. grupo controle:

				intervenção: n= 21	nutricional e atividade física supervisionada por 08 semanas e as demais não supervisionadas (16 semanas)	por semana		perda de massa corporal: -1,5% vs. 0%; redução da PA: -3,3% vs. 1,1%
Polak et al.	2006	40,4±6,7 anos	Obesidade (IMC: 32,2±2,2 kg/m ²)	55 mulheres	Duas sessões por semana de exercício aeróbio supervisionado e 3 sessões por semana de exercício em domicílio em uma bicicleta ergométrica	5x/semana/ 03 meses/ 50% VO ₂ máx	Não descrito	O treinamento aeróbio resultou em um aumento do VO ₂ máx (12,8%). A massa corporal e a massa gorda foram reduzidos (5,9% e 6,4% respectivamente); o treinamento aeróbio não influenciou a insulina de jejum (6,0± 3,9 vs. 5,5 ± 2,1 mIU / L), ou nível de glicose em jejum (5,0 ± 0,5 vs. 5,1 ± 0,3 mmol / L)

Kim et al.	2006	Grupo intervenção: 55,0 ± 8,1 anos Grupo controle: 53,8 ± 9,0 anos	DM tipo 2 e obesidade	Grupo intervenção: n= 32 Grupo controle: n= 26	Modificação de estilo de vida intenso e reuniões mensais subsequentes vs. cuidados habituais e educação alimentar	06 meses/ 150 min/ perda de 5% do peso com 40-60% FC	25%	Grupo intervenção: diminuição na Hba1c (-1,0 ± 1,3 vs. +0,1% ± 1,2%) e PA sistólica (-8,2 ± 15,9 vs. 0,4 ± 14,1mmHg) comparado ao grupo controle. Além disto, 25% dos participantes do grupo intervenção alcançaram perda de 5% da massa corporal inicial
Colley et al.	2008	45,1 ± 7,7 anos	Obesidade	37 mulheres obesas	Perder 5% do seu massa corporal inicial durante o programa. A intervenção consistiu em reuniões semanais e promoção de um maior gasto energético (1500	04 meses/ 1500 Kcal/sem	21,62%	Maior perda de massa corporal (-9,9 vs. -4,1 kg), massa gorda (-6,8 vs. -3,0kg) e circunferência da cintura (-9,8 vs. -5,6 cm) nos indivíduos que aderiram ao

					kcal semana) e uma diminuição da ingestão (500 kcal/dia).	programa		
Christian et al.	2008	Grupo controle: 53,4 ±10,70 anos; Grupo intervenção: 53 ±11,25 anos	DM 2, IMC ≥25 kg/m ²	Grupo intervenção: n= 155 Grupo controle: n= 155	Cuidados e orientações habituais vs. orientações quanto a atividade física + mudança no estilo de vida e reuniões motivacionais	12 meses/ 150 min/sem ou mais	11,9%; (09 do grupo de intervenção e 13 do grupo controle)	28% dos indivíduos do grupo intervenção tiveram perda de 2,7 kg ou mais em 06 meses e 32% em 12 meses comparado a 24% dos indivíduos do grupo controle em 06 meses e 19% em 12 meses
Jakicic et al.	2009	58,7 ± 6,8 anos	DM tipo 2, HAS, doença cardiovascular	5145 participantes	Educação sobre mudanças nos hábitos de vida + atividade física em casa vs. cuidados habituais	5x/semana/ 13 meses/ 175 min por semana	15%	Um aumento no nível de atividade física no grupo intervenção comparado ao início do estudo (6,8 ±1,9 METs vs.

								7,3 ± 2,0 METs). A perda de massa corporal foi significativa também em pacientes de ambos os grupos (8,6 ± 6,9% e 0,7 ± 4,8 %)
Hordern et al.	2009	18 a 75 anos	DM tipo 2, disfunção miocárdica	Grupo intervenção: n= 111 Grupo controle: n= 112	Treinamento supervisionado seguido de cuidados em casa com telefonemas vs. cuidados habituais	12 meses/ ≥150 min por semana	21,07%; (24 do grupo controle e 23 do intervenção)	Houve melhora na circunferência abdominal, massa gorda, glicemia, Hb1Ac, sensibilidade à insulina, VO ₂ máx e no teste de caminhada de 6 minutos no grupo de intervenção.
Wu et al.	2011	54±5 anos	DLP + sobrepeso + HAS + história famílias de	135 indivíduos	Cuidados habituais versus exercícios em domicílio	05 dias de moderada intensidade ou 3 dias de vigorosa intensidade/ 3 a 6	5,18%; 04 do grupo controle e 03 do grupo	Melhora da flexibilidade (+2,4 cm) e do IMC no grupo intervenção após 03 meses (-

			DM			meses/ 30 min/dia	intervenção	0,6 Kg/m ²) e 06 meses (-0,5 Kg/m ²), porém não houve mudança no grupo controle. Ambos os grupos diminuíram os valores de circunferência abdominal, PA sistólica e PA diastólica.
Marios et al.	2012	18 a 80 anos	DM tipo 2, IMC > 27 kg/m ²	39 indivíduos	Programa de caminhada individualizada de seis meses. Somente para o grupo de intervenção foi fornecido um Polar e receberam chamadas telefônicas semanais	5x/semana/ 06 meses/ 180 minutos por semana	33%	O grupo intervenção realizou uma média de 138 min/semana de atividade física comparado com 59,8 min/semana no grupo controle. Houve um aumento significativo do VO ₂ de pico (5,5%), no teste de

								esteira (18%) e frequência cardíaca máxima (3%) no grupo intervenção vs. grupo controle.
MacAnaney et al.	2012	50 ± 06 anos	DM tipo 2	19 indivíduos	Exercícios aeróbios e de resistência na fase supervisionada, e foram orientados a manter este mesmo ritmo após a retirada da supervisão, mantendo contato telefônico semanal, e aconselhamento quando necessário	03 vezes por semana, durante 12 semanas supervisionado, somado a 12 semanas não supervisionado, com uma média de 50 minutos por dia	Exercícios supervisionado: 19%. Exercício não supervisionado: 28%. Sem diferença entre eles	Exercícios supervisionados induziram cinética de frequência cardíaca mais rápida em todas as 3 intensidades e um aumento maior no débito cardíaco em 30s em relação a 240s com 80% do limiar ventilatório. A atividade física não supervisionada manteve benefícios na cinética de captação de oxigênio obtida durante um

								exercício supervisionado em indivíduos com diabetes e estes benefícios foram associados a uma resposta dinâmica mais rápida da frequência cardíaca após o treinamento
Ramli, et al.	2013	32,96 ± 9,59 anos	Sobrepeso ou obesidade (IMC ≥ 25 kg/m ²)	28 indivíduos	Alongamentos, exercícios livres, reforço de exercícios com pesos mínimos e exercícios aeróbicos + orientação nutricional	Não especificado (na maior parte dos dias da semana)/ 06 meses/ 30 min/dia	14%	Redução do percentual de gordura corporal (- 0,9 ± 3,4%), aumentou a aptidão cardiorrespiratória (2,0 ± 0,2 ml/kg ⁻¹ /min ⁻¹) e melhorou a flexibilidade (6,5 ± 0,2cm)
Yang et al.	2013	57,7 ± 0,7	DM tipo 2	1686	Exercícios aeróbicos e	5x/semana/ 06	31,3%	O VO ₂ max melhorou

		anos		indivíduos	resistidos sendo supervisionado uma vez por semana no local, com mais quatro sessões por semana sem supervisão concluída em casa	meses		significativamente de $19,1 \pm 0,2$ no início do estudo para $21,9 \pm 0,3$ ml/kg/min após 6 meses. Massa corporal e IMC também melhoraram de forma significativa o final do programa
Eakin et al.	2014	20 a 75 anos	DM tipo 2	302 indivíduos	Os participantes do grupo intervenção receberam um caderno de trabalho detalhado e até 27 ligações telefônicas ao longo dos 18 meses (4 chamadas iniciais semanais, chamadas quinzenais por 5	18 meses	Aconselhamento telefônico (26,5%). Grupo de cuidados habituais (20,5%)	Os participantes de aconselhamento por telefone obtiveram melhora modesta, mas significativa, na perda de peso [IC 95%: 22,54 a 20,30% da massa corporal inicial], qualidade da dieta (2,72 [IC 95%: 0,55-4,89]) e circunferência da

					meses, chamadas mensais por 12 meses) para apoiar a iniciação e manutenção da perda de peso corpora,			cintura (21,84 cm [IC 95%: 23,16 a 20,51 cm]), mas não no nível de HbA1c (RR 0,99 [95% IC 0,96-1,02]), ou outros marcadores cardiometabólicos.
Bernocchi et al.	2014	Grupo intervenção: 59,7 ± 12,5 anos. Grupo de cuidados usuais: 59,1 ± 13,3 anos	HAS	173 indivíduos	Aos pacientes do grupo intervenção foram fornecidos um dispositivo de medição da PA e um telefone celular que tinha um aplicativo Java 2 Platform Micro Edition (J2ME) instalado. O sensor A & D poderia transmitir os valores PA para um celular através	A duração do acompanhamento domiciliar foi distribuída por um período mínimo de 40 dias até um máximo de 120 dias. A variabilidade foi relacionada ao tempo necessário para atingir o valor-alvo da PA	2,89% (02 no grupo intervenção e 03 no grupo de cuidados habituais)	Os valores médios da PA sistólica diminuíram de 153 ± 19 mmHg para 130 ± 15 mmHg e a PA diastólica diminuiu de 89 ± 10 mmHg para 76 ± 11 mmHg no final do estudo. No grupo de cuidado habitual, os valores médios da PA sistólica diminuíram de 156

					de bluetooth. O paciente também foi aconselhado sobre o controle de peso e atividade física, cessação do tabagismo, mudanças na dieta e gestão do estresse. Consistiu de suporte telefônico dirigido por enfermeiro adicionado a um telemonitoramento da PA.			± 16 mmHg para 149 ± 17 mmHg e os valores da PA diastólica diminuíram de 90 ± 8 mmHg para 86 ± 9 mmHg no final do estudo.
Chen et al.	2015	48.6 ± 1,1 anos	SM	110 indivíduos (42 homens e 68 mulheres)	Entrevista inicial na qual o programa de atividade física foi elaborado, e telefonemas a cada 1 a 2 semanas	03 meses	Grupo sem SM: 28%; Grupo com SM: 61%	O programa de exercícios domiciliares melhorou IMC e o perfil lipídico em indivíduos com risco de DM, independentemente

incentivando a perda de peso e a atividade física durante o período de 3 meses do programa. Os participantes foram solicitados a manter um diário de atividade física e registrar sua massa corporal diariamente para facilitar o auto monitoramento

da presença de SM. Indivíduos sem SM tiveram maior eficácia no início do estudo e realizaram maior volume de exercício em comparação com indivíduos com SM durante a intervenção. O aumento do volume de exercício em indivíduos sem SM pode contribuir para a melhora adicional da resistência à insulina do que nos indivíduos com SM. Além disso, a eficácia do exercício foi correlacionada

								com o volume de exercício executado pelos sujeitos em casa.
Carpenter et al.	2016	18 a 70 anos	IMC \geq 25kg/m ² com uma comorbidade	77 indivíduos	Fase I (um a três meses de exercício supervisionado) e Fase II (quatro a doze meses de exercício não supervisionado: visitas ao ginásio pelo menos 8 vezes ao mês)	12 meses	Fase I: 24,7%. Fase II: 66,7%	Aqueles que visitaram ao menos 8 vezes/mês tiveram melhora no nível de aptidão, massa corporal, IMC e % de gordura corporal. Sintomas de articulações inchadas, rígidas e dolorosas, e tornozelos e pernas inchados foram associados à diminuição da adesão ao exercício
Farinatti et al.	2016	53 \pm 11 anos	HAS	74 indivíduos	Grupo não supervisionado recebeu orientação quanto a	30 minutos/3x/semana, durante 16 meses	Grupo intervenção: 60%; grupo controle:	Observou-se melhor significativas em relação ao basal vs.

intensidade da caminhada e sessões de alongamento. Foram orientados ao preenchimento de um formulário descrevendo FC e os dias de realização de exercício para controle do protocolo	25,64%	controle na massa corporal ($-5,4 \pm 2,0$ kg), gordura corporal ($-4,7 \pm 0,3\%$), circunferência da cintura ($-6,1 \pm 1,2$ cm), soma de dobras cutâneas ($-14,8 \pm 3,7$), eficiência aeróbia refletida pelas inclinações das relações entre frequência cardíaca e carga de trabalho ($-0,05 \pm 0,01$), flexibilidade do tronco ($7,8 \pm 1,7$ cm), HDL ($1,8 \pm 0,9$ mg / dL), triglicérides ($-12,3 \pm 1,0$ mg / dL) e glicose ($-6,9 \pm 2,9$ mg / dL). PA sistólica e diastólica diminuíram até o sexto mês de intervenção vs.
--	--------	---

								controles, permanecendo estáveis em níveis mais baixos (PA sistólica: $-4,5 \pm 0,3$ mmHg, PA diastólica: $-2,5 \pm 0,6$ mmHg).
Chirinos et al.	2016	30 a 70 anos	SM	120 indivíduos	As sessões foram direcionadas para alcançar a redução de massa corporal, alterando os hábitos alimentares e aumentando a atividade física através da educação, modificação de comportamento e gestão do estresse. As metas de calorias foram de 1200-1500 kcal/dia para indivíduos com	Três meses de 8 sessões. Fase não supervisionada: 05 sessões semanais de 30 minutos totalizando 09 meses	22,5%	Efeitos significativos de intervenção sobre a massa corporal e níveis de glicose aos 6 meses. Estas alterações foram mantidas através da avaliação de 12 meses. Não foram observados efeitos significativos sobre a resistência à insulina ou outros componentes da síndrome metabólica.

peso de 100 kg e
1800-2000
kcal/dia para os
que pesam >100
kg; a atividade
física não
supervisionada
consistia em
caminhada rápida.

Abreviações: DM: diabetes *mellitus*; HAS: hipertensão arterial sistêmica; DLP: dislipidemia; IMC: índice de massa corpórea; FC: frequência cardíaca; PA: pressão arterial; HbA1c: hemoglobina glicada; VO₂ máx: consumo máximo de oxigênio; MET: equivalente metabólico.