

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE  
DOUTORADO EM SAÚDE**

**Josária Ferraz Amaral**

**CONTROLE AUTONÔMICO E HEMODINÂMICO EM PRÉ-HIPERTENSOS COM  
HISTÓRICO FAMILIAR DE HIPERTENSÃO ARTERIAL**

**Juiz de Fora  
2018**

**Josária Ferraz Amaral**

**CONTROLE AUTONÔMICO E HEMODINÂMICO EM PRÉ-HIPERTENSOS COM  
HISTÓRICO FAMILIAR DE HIPERTENSÃO ARTERIAL**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF), como requisito parcial para obtenção do título de Doutora em Saúde. Área de concentração: Saúde Brasileira.

**Orientador: Prof. Dr. Mateus Camaroti Laterza**

**Juiz de Fora  
2018**

Ficha catalográfica elaborada através do programa de geração automática da Biblioteca Universitária da UFJF, com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

Amaral, Josária Ferraz.

Controle autonômico e hemodinâmico em pré-hipertensos com histórico familiar de hipertensão arterial / Josária Ferraz Amaral. -- 2018.

115 f.

Orientador: Mateus Camaroti Laterza

Tese (doutorado) - Universidade Federal de Juiz de Fora, Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Saúde Brasileira, 2018.

1. Pré-hipertensão. 2. Hereditariedade. 3. Barorreflexo. 4. Vasodilatação. 5. Exercício. I. Laterza, Mateus Camaroti, orient. II. Título.

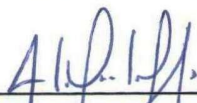
**Josária Ferraz Amaral**

**CONTROLE AUTONÔMICO E HEMODINÂMICO EM PRÉ-HIPERTENSOS COM  
HISTÓRICO FAMILIAR DE HIPERTENSÃO ARTERIAL**

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF), como requisito parcial para obtenção do título de Doutora em Saúde. Área de concentração: Saúde Brasileira.

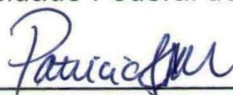
Aprovada em: 29/06/2018

**BANCA EXAMINADORA**



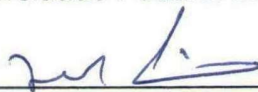
---

Prof. Dr. Mateus Camaroti Laterza  
Universidade Federal de Juiz de Fora



---

Profa. Dra. Patricia Fernandes Trevizan Martinez  
Universidade Federal de Juiz de Fora



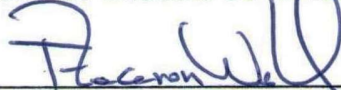
---

Prof. Dr. Jorge Roberto Perrout de Lima  
Universidade Federal de Juiz de Fora



---

Prof. Dr. Henrique Novais Mansur  
Instituto Federal do Sudeste de Minas Gerais



---

Prof. Dr. Francisco Zacaron Werneck  
Universidade Federal de Ouro Preto

*Ao meu marido, Marcus Vinicius, pelo amor e incentivo desde a graduação. A minha filha Laura, por ser minha maior fonte de inspiração e coragem. Amo vocês.*

## **AGRADECIMENTOS**

A Deus pela vida, sabedoria e discernimento para as escolhas.

Aos meus pais, Maria das Dores e José Messias, pelo amor incondicional e por lutar para que eu chegasse até aqui.

Especialmente, agradeço ao meu marido Marcus Vinicius, por estar sempre ao meu lado e com muito amor e carinho, dar-me base para que eu conseguisse trilhar esse caminho da melhor forma possível. Não há palavras para agradecê-lo.

A minha filha Laura, meu maior amor e fonte de inspiração. Você fez do mundo um lugar melhor e de mim uma pessoa mais corajosa e feliz.

Aos meus tios, Ângela, Egnaldo, Eliana, Jamir e Vera, pelo constante incentivo.

A minha avó Terezinha, pelas orações e enorme carinho em todos os momentos da minha vida.

Ao professor Mateus Camaroti Laterza, por promover o meu crescimento pessoal e profissional. Agradeço enormemente o suporte e a compreensão nos momentos difíceis e de incerteza.

Ao Subsistema Integrado de Atenção à Saúde do Servidor da UFJF, pela parceria que tornou possível a concretização deste trabalho e pela solicitude empregada ao mesmo.

Ao professor José Marques Novo Júnior, pelos ensinamentos. Você deixou suas marcas em todas as fases da pós-graduação.

A amiga Diana Medeiros, pela parceria e incentivo durante todo o processo. Você foi imprescindível.

Aos professores, Jorge Perrout, Henrique Mansur, Francisco Zacaron e Patricia Trevizan por aceitarem fazer parte da banca examinadora desta tese, cuja contribuição intelectual a enriquecerá muito.

Aos professores Maurício Bara, Lilian Pinto, Emerson Filipino e Isabelle Guedes, por aceitarem ser membros suplentes da banca examinadora.

Clara Gentil e Débora Dornelas, agradeço pela disponibilidade que tiveram, assim como pelo compromisso e responsabilidade em participar das coletas de dados. Este trabalho só foi possível também pela contribuição de vocês.

A amiga Natália Portela, pela parceria em todas as atividades que realizamos. Foi muito bom trabalhar com você.

Aos professores Edgar Toschi-Dias e Isabelle Guedes, pelo suporte nas análises do controle autonômico deste estudo. Sem o conhecimento e a ajuda de vocês esse processo seria muito mais difícil.

A todos os membros da Unidade de Investigação Cardiovascular e Fisiologia do Exercício da UFJF que, de alguma forma, contribuíram para a realização desta tese.

Aos voluntários deste estudo, por possibilitar a realização do mesmo.

*"Quem se arrisca a andar por ares nunca antes respirados ou pensar fora da curva tem grandes chances de encontrar pedras no caminho. No entanto, ninguém é digno de contribuir para a ciência se não usar suas dores e insônias nesse processo. Não há céu sem tempestade. Risos e lágrimas, sucessos e fracassos, aplausos e vaias fazem parte do currículo de cada ser humano, em especial daqueles que são apaixonados por produzir novas ideias."*

*Augusto Cury*



## RESUMO

**Introdução:** Indivíduos com histórico familiar de hipertensão arterial sistêmica (HAS) ou pré-hipertensão apresentam anormalidades autonômicas e vasculares, tanto em repouso quanto em resposta a situações estressoras. Tendo em vista que essas alterações estão relacionadas ao desenvolvimento da HAS e que nos indivíduos com histórico familiar de HAS há alta incidência de pré-hipertensão, o entendimento dessas disfunções em indivíduos pré-hipertensos com histórico de HAS é de fundamental importância. **Objetivo:** Comparar as funções autonômica e vascular em repouso e as respostas hemodinâmicas durante estresse mental e exercício isométrico de preensão manual de pré-hipertensos e normotensos com histórico familiar de HAS. **Métodos:** Vinte e cinco voluntários jovens com histórico familiar de HAS ( $30 \pm 5$  anos,  $24 \pm 4$  kg/m<sup>2</sup>), sendo 14 normotensos (PAS: 116 [105-119], PAD: 67[60-71] mmHg) e 11 pré-hipertensos (PAS: 128[124-132], PAD: 75[71-75] mmHg) foram submetidos à avaliação da função vascular (hiperemia reativa, Hokanson<sup>®</sup>) e da modulação autonômica cardíaca e periférica, quantificada, respectivamente, por meio da análise espectral da frequência cardíaca (ECG) e da pressão arterial sistólica (FinometerPRO<sup>®</sup>). A análise da função de transferência foi utilizada para mensurar o ganho e o tempo de resposta do barorreflexo. Além disso, foram registrados pressão arterial, frequência cardíaca (Dixtal<sup>®</sup>), fluxo sanguíneo muscular do antebraço e calculada a condutância vascular do antebraço (Hokanson<sup>®</sup>) por 3 minutos durante o repouso e 1<sup>o</sup>, 2<sup>o</sup> e 3<sup>o</sup> minutos dos protocolos de estresse mental (*Stroop Color Word Conflict Test*) e de exercício isométrico de preensão manual a 30% da contração voluntária máxima (Saehan<sup>®</sup>). Os dados foram reportados como média  $\pm$  desvio padrão ou como mediana [1<sup>o</sup> quartil - 3<sup>o</sup> quatil]. A significância estatística adotada foi de 5%. **Resultados:** Pré-hipertensos, em relação aos normotensos, possuem maior condutância vascular tanto em repouso ( $3,48 \pm 1,26$  vs.  $2,67 \pm 0,72$  unidades;  $p=0,05$ , tamanho do efeito (TE): 1,13) quanto no pico hiperemia reativa ( $25,02 \pm 8,18$  vs.  $18,66 \pm 6,07$  unidades;  $p=0,04$ , TE: 1,05). Os índices da modulação autonômica cardíaca foram semelhantes entre os grupos. Entretanto, na modulação autonômica periférica, foi observado, nos pré-hipertensos em relação aos normotensos, maior variabilidade ( $9,4$  [4,9-12,7] vs.  $18,3$  [14,8-26,7] mmHg<sup>2</sup>;  $p<0,01$ ) e maiores componentes espectrais de muito baixa ( $6,9$  [2,0-11,1] vs.  $13,5$  [10,7-22,4] mmHg<sup>2</sup>;  $p=0,01$ ) e baixa frequências ( $1,7$  [1,0-3,0] vs.  $3,0$  [2,0-4,0] mmHg<sup>2</sup>;  $p=0,04$ ) da pressão arterial sistólica. Adicionalmente, observamos menor ganho do controle barorreflexo

nos pré-hipertensos em relação aos normotensos ( $12,16 \pm 4,18$  vs.  $18,23 \pm 7,11$  ms/mmHg;  $p=0,03$ , TE:1,1), porém com tempo de retardo semelhante ( $-1,55 \pm 0,66$  vs.  $-1,58 \pm 0,72$  s;  $p=0,90$ ). Durante todo o protocolo de estresse mental os grupos normotenso e pré-hipertenso aumentaram (deltas) significativa e similarmente a pressão arterial sistólica (efeito tempo:  $p<0,01$ , efeito interação:  $p=0,70$ , efeito grupo:  $p=0,58$ ), diastólica (efeito tempo:  $p<0,01$ , efeito interação:  $p=0,35$ , efeito grupo:  $p=0,78$ ) e média (efeito tempo:  $p<0,01$ , efeito interação:  $p=0,82$ , efeito grupo:  $p=0,60$ ), a frequência cardíaca (efeito tempo:  $p<0,01$ , efeito interação:  $p=0,68$ , efeito grupo:  $p=0,66$ ), o fluxo sanguíneo muscular (efeito tempo:  $p<0,01$ , efeito interação:  $p=0,42$ , efeito grupo:  $p=0,91$ ) e a condutância vascular do antebraço (efeito tempo:  $p=0,01$ , efeito interação:  $p=0,47$ , efeito grupo:  $p=0,84$ ) em relação ao basal. Não sendo observadas diferenças entre as respostas dos grupos em nenhuma das variáveis. De modo semelhante, durante todo o protocolo de exercício isométrico, ambos os grupos aumentaram (deltas) significativa e similarmente a pressão arterial sistólica (efeito tempo:  $p<0,01$ , efeito interação:  $p=0,35$ , efeito grupo:  $p=0,99$ ), diastólica (efeito tempo:  $p<0,01$ , efeito interação:  $p=0,93$ , efeito grupo:  $p=0,79$ ) e média (efeito tempo:  $p<0,01$ , efeito interação:  $p=0,89$ , efeito grupo:  $p=0,89$ ) e a frequência cardíaca (efeito tempo:  $p<0,01$ , efeito interação:  $p=0,65$ , efeito grupo:  $p=0,79$ ) em relação ao basal. Porém, o fluxo sanguíneo muscular do antebraço aumentou em relação ao basal apenas no terceiro minuto (efeito tempo:  $p<0,01$ , efeito interação:  $p=0,62$ , efeito grupo:  $p=0,98$ ) e a condutância vascular do antebraço (efeito tempo:  $p=0,06$ , efeito interação:  $p=0,66$ , efeito grupo:  $p=0,92$ ) se manteve semelhante ao basal em ambos os grupos estudados em todos os momentos. Não foram observadas diferenças entre os grupos em nenhuma das variáveis. **Conclusão:** Jovens pré-hipertensos com histórico familiar de HAS possuem disfunção autonômica e condutância vascular do antebraço aumentada quando comparados a normotensos com o mesmo fator de risco. Durante estresse mental e exercício físico, os grupos estudados apresentam resposta hemodinâmica semelhante. Adicionalmente, ambos os grupos apresentam disfunção vascular durante o exercício, caracterizada por ausência de vasodilatação durante essa manobra.

Palavras-chave: Pré-hipertensão. Hereditariedade. Barorreflexo. Vasodilatação. Exercício. Estresse.

## ABSTRACT

**Introduction:** Individuals with a family history of systemic arterial hypertension (SAH) or prehypertension have autonomic and vascular abnormalities, both at rest and in response to stressful situations. Considering that these changes are related to the development of SAH and that in individuals with a family history of SAH there is a high incidence of prehypertension, the understanding of these disorders in prehypertensive individuals with a history of SAH is of fundamental importance. **Objective:** To compare the autonomic and vascular functions in rest and the hemodynamic response during mental stress and isometric handgrip exercise the prehypertensive and normotensive patients with family history of SAH. **Methods:** Twenty-five young volunteers with family history of SAH ( $30 \pm 5$  years,  $24 \pm 4$  kg/m<sup>2</sup>), 14 normotensive (SBP: 116 [105-119], DBP: 67[60-71] mmHg) and 11 prehypertensive subjects (SBP: 128[124-132], DBP: 75[71-75] mmHg) were submitted to vascular function evaluation (reactive hyperemia, Hokanson®), and cardiac and peripheral autonomic modulation, quantified, respectively, by spectral analysis of heart rate (ECG) and systolic blood pressure (SBP, FinometerPRO®). The transfer function analysis was used to measure the gain and response time of baroreflex. Additionally, were recorded blood pressure, heart rate (Dixtal®) and forearm blood flow and calculated forearm vascular conductance (Hokanson®) for 3 minutes during rest and 1<sup>o</sup>, 2<sup>o</sup> and 3<sup>o</sup> minutes of the protocols of mental stress (Stroop Color Word Conflict Test) and isometric exercise at 30% of maximal voluntary contraction (Saehan®). Data were presented as mean  $\pm$  standard deviation of the mean or as median [1<sup>o</sup> quartile – 3<sup>o</sup> quartile]. The statistical significance adopted was 5%. **Results:** Pre-hypertensive individuals, in relation to normotensive individuals, have higher forearm vascular conductance both at rest ( $3.48 \pm 1.26$  vs.  $2.67 \pm 0.72$  units,  $p = 0.05$ , effect size (ES): 1.13) and peak reactive hyperemia ( $25, 02 \pm 8.18$  vs.  $18.66 \pm 6.07$  units,  $p = 0.04$ , ES: 1.05). The indices of cardiac autonomic modulation were similar between the groups. However, in the peripheral autonomic modulation, greater variability was observed in prehypertensive patients compared to normotensive individuals ( $9.4$  [4.9-12.7] vs.  $18.3$  [14.8-26.7] mmHg<sup>2</sup>;  $p < 0.01$ ) and higher spectral components of very low ( $6.9$  [2.0-11.1] vs.  $13.5$  [10.7-22.4] mmHg<sup>2</sup>,  $p = 0.01$ ) and low frequencies ( $1.7$  [1.0-3.0] vs.  $3.0$  [2.0-4.0] mmHg<sup>2</sup>,  $p = 0.04$ ) of SBP. Additionally, we observed a lower gain of baroreflex control in prehypertensive patients compared to normotensive patients ( $12.16 \pm 4.18$  vs.  $18.23 \pm 7.11$  ms/mmHg,  $p = 0.03$ , ES: 1.1), but similar delay time ( $-1.55 \pm 0.66$  vs.  $-1.58 \pm 0.72$  s,  $p = 0.90$ ). During the

protocols of mental stress normotensive and prehypertensive groups increased (deltas) significantly and similarly systolic blood pressure (time effect:  $p < 0.01$ , interaction effect:  $p = 0.70$ , group effect:  $p = 0.58$ ), diastolic (time effect:  $p < 0.01$ , interaction effect:  $p = 0.35$ , group effect:  $p = 0.78$ ) and mean (time effect:  $p < 0.01$ , interaction effect:  $p = 0.82$ , group effect:  $p = 0.60$ ), heart rate (time effect:  $p < 0.01$ , interaction effect:  $p = 0.68$ , group effect:  $p = 0.66$ ), forearm muscle blood flow (time effect:  $p < 0.01$ , interaction effect:  $p = 0.42$ , group effect:  $p = 0.91$ ) and forearm vascular conductance (time effect:  $p = 0.01$ , interaction effect:  $p = 0.47$ , group effect:  $p = 0.84$ ) in relation to the baseline. No differences were observed between group responses in any of the variables. Similarly, throughout the isometric exercise protocol, both groups increased (deltas) significantly and similarly systolic blood pressure (time effect:  $p < 0.01$ , interaction effect:  $p = 0.35$ , group effect:  $p = 0.99$ ), diastolic (time effect:  $p < 0.01$ , interaction effect:  $p = 0.93$ , group effect:  $p = 0.79$ ) and mean (time effect:  $p < 0.01$ , interaction effect:  $p = 0.89$ , group effect:  $p = 0.89$ ) and heart rate (time effect:  $p < 0.01$ , interaction effect:  $p = 0.65$ , group effect:  $p = 0.79$ ) in relation to the baseline. However, the forearm muscle blood flow increased from baseline only in the third minute (time effect:  $p < 0.01$ , interaction effect:  $p = 0.62$ , group effect:  $p = 0.98$ ) and forearm vascular conductance (time effect:  $p = 0.06$ , interaction effect:  $p = 0.66$ , group effect:  $p = 0.92$ ) remained similar to baseline in both groups in all moments. No differences were observed between groups in any of the variables. **Conclusion:** Young prehypertensive patients with family history of SAH have autonomic dysfunction and increased forearm vascular conductance when compared to normotensive patients with the same risk factor. During mental stress and physical exercise, the groups studied had a similar hemodynamic response. Additionally, both groups present vascular dysfunction during exercise, characterized by the absence of vasodilation during this maneuver.

Keywords: Prehypertension. Heredity. Baroreflex. Vasodilation. Exercise. Stress.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Representação esquemática dos mecanismos envolvidos na regulação da pressão arterial.....	22
Figura 2. Resumo das anormalidades autonômicas e vasculares, em repouso e durante manobras fisiológicas, observadas em indivíduos com histórico de HAS....	29
Figura 3. Resumo das anormalidades autonômicas e vasculares, em repouso e durante manobras fisiológicas, observadas em pré-hipertensos.....	32
Figura 4. Monitoramento contínuo da pressão arterial, da frequência cardíaca e da frequência respiratória.....	37
Figura 5. Registro do fluxo sanguíneo muscular do antebraço por meio do método de pletismografia de oclusão venosa. ....	39
Figura 6. Protocolo de estresse mental.....	42
Figura 7. Protocolo de estresse mental.....	43
Figura 8. Protocolo de exercício isométrico.....	44
Figura 9. Esquema temporal do protocolo experimental. ....	45
Figura 10. Fluxograma dos voluntários avaliados em cada protocolo realizado na pesquisa.....	47
Figura 11. Função vascular.....	49
Figura 12. Ganho BF PAS-iRR.....	51
Figura 13. Tempo de retardo BF PAS-iRR.....	52
Figura 14. Pressão arterial sistólica durante estresse mental. ....	54
Figura 15. Delta absoluto da pressão arterial sistólica durante estresse mental.....	54
Figura 16. Pressão arterial diastólica durante estresse mental.....	55
Figura 17. Delta absoluto da pressão arterial diastólica durante estresse mental.....	55
Figura 18. Pressão arterial média durante estresse mental.....	56
Figura 19. Delta absoluto da pressão arterial média durante estresse mental.....	56
Figura 20. Frequência cardíaca durante estresse mental. ....	58
Figura 21. Delta absoluto da frequência cardíaca durante estresse mental.....	58
Figura 22. Fluxo sanguíneo do antebraço durante estresse mental.....	59
Figura 23. Delta absoluto do fluxo sanguíneo do antebraço durante estresse mental. ....	59
Figura 24. Condutância vascular do antebraço durante estresse mental.....	60

Figura 25. Delta absoluto da condutância vascular do antebraço durante estresse mental. ....	60
Figura 26. Pressão arterial sistólica durante exercício físico isométrico. ....	62
Figura 27. Delta absoluto da pressão arterial sistólica durante exercício físico isométrico.....	62
Figura 28. Pressão arterial diastólica durante exercício físico isométrico. ....	63
Figura 29. Delta absoluto da pressão arterial diastólica durante exercício físico isométrico.....	63
Figura 30. Pressão arterial média durante exercício físico isométrico. ....	64
Figura 31. Delta absoluto da pressão arterial média durante exercício físico isométrico. ....	64
Figura 32. Frequência cardíaca durante exercício físico isométrico.....	66
Figura 33. Delta absoluto da frequência cardíaca durante exercício físico isométrico.....	66
Figura 34. Fluxo sanguíneo do antebraço durante exercício físico isométrico.....	67
Figura 35. Delta absoluto do fluxo sanguíneo do antebraço durante exercício físico isométrico.....	67
Figura 36. Condutância vascular do antebraço durante exercício físico isométrico..	68
Figura 37. Delta absoluto da condutância vascular do antebraço durante exercício físico isométrico.....	68
Figura 38. Pressão arterial sistólica durante oclusão circulatória.....	69
Figura 39. Delta absoluto da pressão arterial sistólica durante oclusão circulatória.	70
Figura 40. Pressão arterial diastólica durante oclusão circulatória.....	70
Figura 41. Delta absoluto da pressão arterial diastólica média durante oclusão circulatória.....	71
Figura 42. Pressão arterial média durante oclusão circulatória.....	71
Figura 43. Delta absoluto da pressão arterial média durante oclusão circulatória. ...	72

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Características demográficas e clínicas da amostra .....	48
Tabela 2. Modulação autonômica cardíaca e periférica .....	50
Tabela 3. Função barorreflexa arterial .....	51
Tabela 4. Nível de estresse percebido pelos grupos normotenso e pré-hipertenso ao final do estresse mental. ....	61

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AF: alta frequência

BF: baixa frequência

CVM: contração voluntária máxima

DC: débito cardíaco

dP/dT máxima: taxa de variação de pressão o tempo

FC: frequência cardíaca

FHDE: fator hiperpolarizante dependente do endotélio

FR: frequência respiratória

FSM: fluxo sanguíneo muscular

HAS: hipertensão arterial sistêmica

HU: hospital universitário

iRR: intervalo RR

MBF: muito baixa frequência

n: número de participantes

NO: óxido nítrico

PA: pressão arterial

PAD: pressão arterial diastólica

PAS: pressão arterial sistólica

RVP: resistência vascular periférica

SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona

TE: tamanho do efeito

UFJF: Universidade Federal de Juiz de Fora

un: unidades normalizadas

VS: volume sistólico



## LISTA DE SÍMBOLOS

↑ aumentada

↓ diminuída

↔ semelhante

< menor que

> maior que

® marca registrada

% por cento

± mais ou menos

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO .....	18
1.1. Fisiologia da pressão arterial normal.....	18
1.2. Hipertensão arterial .....	22
1.3. Desenvolvimento da hipertensão arterial .....	24
1.4. Histórico familiar de hipertensão arterial .....	26
1.5. Pré-hipertensão .....	29
2. OBJETIVOS.....	33
2.1. Geral.....	33
2.2. Específicos .....	33
3. HIPÓTESES .....	34
4. MATERIAIS E MÉTODOS .....	35
4.1. Amostra .....	35
4.2. Medidas e procedimentos.....	35
4.2.1. Antropometria .....	35
4.2.2. Pressão arterial, frequência cardíaca e frequência respiratória .....	36
4.2.3. Fluxo sanguíneo muscular do antebraço e condutância vascular durante repouso e hiperemia reativa.....	37
4.2.4. Modulação autonômica cardíaca e periférica.....	39
4.2.5. Controle barorreflexo arterial .....	40
4.2.6. Estresse Mental .....	41
4.2.7. Exercício isométrico de preensão manual .....	43
4.3. Protocolo experimental.....	44
4.4. Análise estatística.....	45
5. RESULTADOS.....	47
5.1. Características da amostra.....	48
5.2. Condutância vascular do antebraço durante repouso e hiperemia reativa .....	49
5.3. Modulação autonômica cardíaca e periférica durante repouso .....	50
5.4. Controle barorreflexo arterial .....	50
5.5. Estresse mental.....	52
5.6. Exercício físico isométrico de preensão manual.....	61
6. DISCUSSÃO.....	73

6.1.	Funções autonômica e vascular em repouso .....	73
6.2.	Respostas hemodinâmicas durante estresse mental e exercício físico isométrico.....	77
6.3.	Implicações clínicas.....	80
6.4.	Limitações .....	81
7.	CONCLUSÃO .....	83
8.	REFERÊNCIAS .....	84
9.	ANEXO .....	98
9.1.	ANEXO I. Aprovação no Comitê de Ética em Pesquisa .....	98
10.	APÊNDICES.....	101
10.1.	APÊNDICE I. Anamnese .....	101
10.2.	APÊNDICE II.Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	104
10.3.	APÊNDICE III. Artigo Publicado .....	107

## **1. INTRODUÇÃO**

### **1.1. Fisiologia da pressão arterial normal**

A pressão arterial é mantida em níveis normais e relativamente constantes, em curto e longo prazos, por meio de mecanismos neurais, hormonais e de fatores vasculares locais (DURAND; FAZAN JR; SALGADO, 2012; MALPAS, 2004; NISHIDA et al., 2012). A neuroregulação autonômica da pressão arterial, realizada em curto prazo, funciona como um arco reflexo que integra as informações do sistema circulatório advindas de receptores mecânicos e químicos (ex.: barorreceptores arteriais, receptores cardiopulmonares e quimiorreceptores arteriais) para modificar a atividade eferente simpática e parassimpática aos diferentes órgãos efetores e, conseqüentemente, desencadear os ajustes apropriados para manutenção pressórica (SALMAN, 2016).

O barorreflexo arterial é o principal responsável pela regulação momento a momento da pressão arterial. Esse sistema informa ao sistema nervoso central as variações da pressão arterial detectadas no arco aórtico e nos seios carotídeos, o qual, por sua vez, modula o sistema nervoso simpático e parassimpático produzindo mudanças reflexas na frequência cardíaca, na contratilidade cardíaca, na resistência vascular periférica e no retorno venoso (WEHRWEIN; JOYNER, 2013). Assim, quando a pressão arterial se eleva acima dos níveis basais, a deformação dos vasos provoca aumento da frequência de disparos de potenciais de ação dos barorreceptores arteriais desencadeando aumento da atividade nervosa parassimpática cardíaca e inibindo a atividade simpática tanto para o coração quanto para os vasos periféricos. Essas alterações autonômicas, por sua vez, provocam redução da frequência cardíaca, diminuição da contratilidade cardíaca e diminuição da resistência vascular periférica e do retorno venoso, alterações essas que, em conjunto, contribuem para a pressão arterial retornar aos níveis normais. Por outro lado, a redução da pressão arterial, provoca desativação dos barorreceptores, o que eleva a atividade simpática e inibe a vagal, desencadeando respostas cardiovasculares opostas (LA ROVERE et al., 2008).

Apesar de o barorreflexo arterial exercer papel central na rápida estabilização da pressão arterial, o reflexo cardiopulmonar também exerce importante contribuição no controle reflexo da função cardiovascular (SALMAN, 2016). Os receptores cardiopulmonares são terminações nervosas localizadas nas câmaras

cardíacas e vasos pulmonares que respondem às alterações de volume sanguíneo central, desempenhando importante papel na regulação da pressão arterial (DURAND; FAZAN JR; SALGADO, 2012). De forma semelhante aos barorreceptores arteriais, esses receptores são ativados por distensão da parede dos vasos, dando origem a sinais aferentes para o centro vasomotor e desencadeando o reflexo de inibição da atividade eferente simpática. Além disso, a ativação desses receptores também resulta em redução da atividade simpática renal e liberação de vasopressina, as quais determinam aumento do volume urinário e, conseqüentemente, redução do volume sanguíneo e da pressão arterial (THOMAS, 2011).

Os quimiorreceptores arteriais periféricos, localizados nos corpúsculos aórticos e carotídeos, percebem desvios para mais ou para menos das pressões parciais de oxigênio e de gás carbônico e da concentração de íons hidrogênio (pH) do sangue e, projetando-se aos centros respiratórios e cardiovasculares, determinam alterações apropriadas na ventilação e na pressão arterial para corrigir tais variações, mantendo assim, a composição química do sangue e a pressão de perfusão em níveis adequados (MICHELINI, 2008). Assim, a ativação dos quimiorreceptores causa estimulação da atividade nervosa parassimpática, simpática e frênica (WENKER et al., 2013).

A regulação da pressão arterial em longo prazo é realizada, principalmente, por mecanismos neuro-humorais. Nesse sentido, fatores humorais tais como os hormônios circulantes, vasopressina, noradrenalina, adrenalina, angiotensina II, peptídeo atrial natriurético, endotelina, histamina, bradicinina e óxido nítrico podem modular as vias neurais e impactar na regulação da pressão arterial por longos períodos (NISHIDA et al., 2012; SALMAN, 2016).

O sistema renal exerce papel fundamental na regulação da pressão arterial em longo prazo. O mecanismo renal de regulação da pressão arterial se dá por meio de ajustes do líquido extracelular, alterando a excreção renal de sódio e água para corrigir alterações na pressão arterial (GUYTON, 1989). Assim, quando a pressão arterial está elevada, os rins excretam maior quantidade de líquido extracelular causando retorno da pressão arterial aos níveis normais. Por sua vez, com redução do volume extracelular a pressão arterial cai, fazendo com que os rins excretem menor quantidade de líquido extracelular para que a pressão arterial seja restaurada (GUYTON, 1989). Essa resposta renal às alterações da pressão arterial é denominada natriurese pressórica aguda (GUYTON, 1989; IVY; BAILEY, 2014).

O sistema rim-líquido corporal atua no equilíbrio entre a ingestão e a excreção de sódio e água. Entretanto, diferentemente do que acontece com a ingestão isolada de água, que é rapidamente eliminada pelos rins sem promover grandes alterações no volume extracelular, o acúmulo ou a redução de sódio no organismo altera o volume extracelular e, conseqüentemente aumenta ou reduz a pressão arterial, respectivamente (DURAND; FAZAN JR; SALGADO, 2012; IVY; BAILEY, 2014). A sensibilidade desse mecanismo de ajuste pode ser modificada por vários sistemas regulatórios neuro-hormonais, dentre eles o sistema renina-angiotensina e a atividade nervosa simpática renal (IVY; BAILEY, 2014).

O sistema renina-angiotensina auxilia no balanço de sódio, sendo suprimido à medida que a pressão arterial ou o consumo de sódio aumenta, o que melhora a habilidade dos rins em excretar sódio e água, ou promovendo altos níveis endógenos de angiotensina II, quando a pressão arterial ou o consumo de sódio é reduzido, o que diminui a função renal e desencadeia retenção de sódio (LOHMEIER et al., 2001). Vale destacar, que a angiotensina II atua tanto central quanto periféricamente. No sistema nervoso central, a angiotensina II desencadeia hiperatividade simpática e, periféricamente, além de atuar na musculatura lisa dos vasos promovendo efeito vasoconstritor direto, no córtex adrenal ela promove a liberação de aldosterona e na medula adrenal a liberação de catecolaminas, ações essas que causam aumento da resistência vascular periférica e retenção de sódio e água e, conseqüentemente, aumento da pressão arterial (MALPAS, 2004; MUÑOZ-DURANGO et al., 2016).

A atividade nervosa simpática renal eferente tem sido apontada como um dos mecanismos de controle da pressão arterial em longo prazo, uma vez que sua hiperatividade também afeta a excreção de sódio e água, o que eleva a volemia e, conseqüentemente, a pressão arterial (FINK, 2009; IVY; BAILEY, 2014, MALPAS, 2004). Essa habilidade da atividade nervosa simpática renal em alterar a natriurese pressórica para pressões mais elevadas se dá tanto de forma direta quanto indireta, por meio da secreção de renina, com conseqüente elevação da angiotensina II e da aldosterona (FINK, 2009).

Substâncias vasoativas na circulação também participam da regulação da pressão arterial em médio e longo prazo. Embora a circulação sofra influência dos hormônios circulantes e dos nervos simpáticos, os sinais gerados localmente, principalmente pelas células endoteliais, exercem papel principal, uma vez que a ação

vasodilatadora desses sinais excedem o efeito vasoconstritor dos nervos e dos hormônios (NISHIDA et al., 2012).

O endotélio, monocamada de epitélio pavimentoso localizado em todos os vasos do organismo, é capaz de detectar e responder adequadamente a qualquer estímulo mecânico, físico e químico, processando as informações e liberando fatores que modificam o tônus vascular, a função plaquetária, a adesão de moléculas ao endotélio, as alterações metabólicas e a permeabilidade capilar por meio das junções intercelulares (NASCIMENTO; PATRIARCA; HEIMANN, 2005). Os mediadores vasodilatadores mais importantes produzidos pelo endotélio são o óxido nítrico, as prostaciclina e o fator hiperpolarizante produzido pelo endotélio (GILES et al., 2012; SCOTLAND et al., 2005). Já os principais fatores vasoconstritores são a angiotensina II (circulante ou local), a endotelina, as prostaglandinas, o tromboxano e os radicais superóxido (GIOGI, 2005; STANKEVIČIUS et al., 2003). Em condições fisiológicas, os efeitos vasodilatadores sobrepujam os vasoconstritores, entretanto, na disfunção endotelial ocorre prejuízo na vasodilatação e, conseqüentemente, elevação pressórica (GILES et al., 2012).

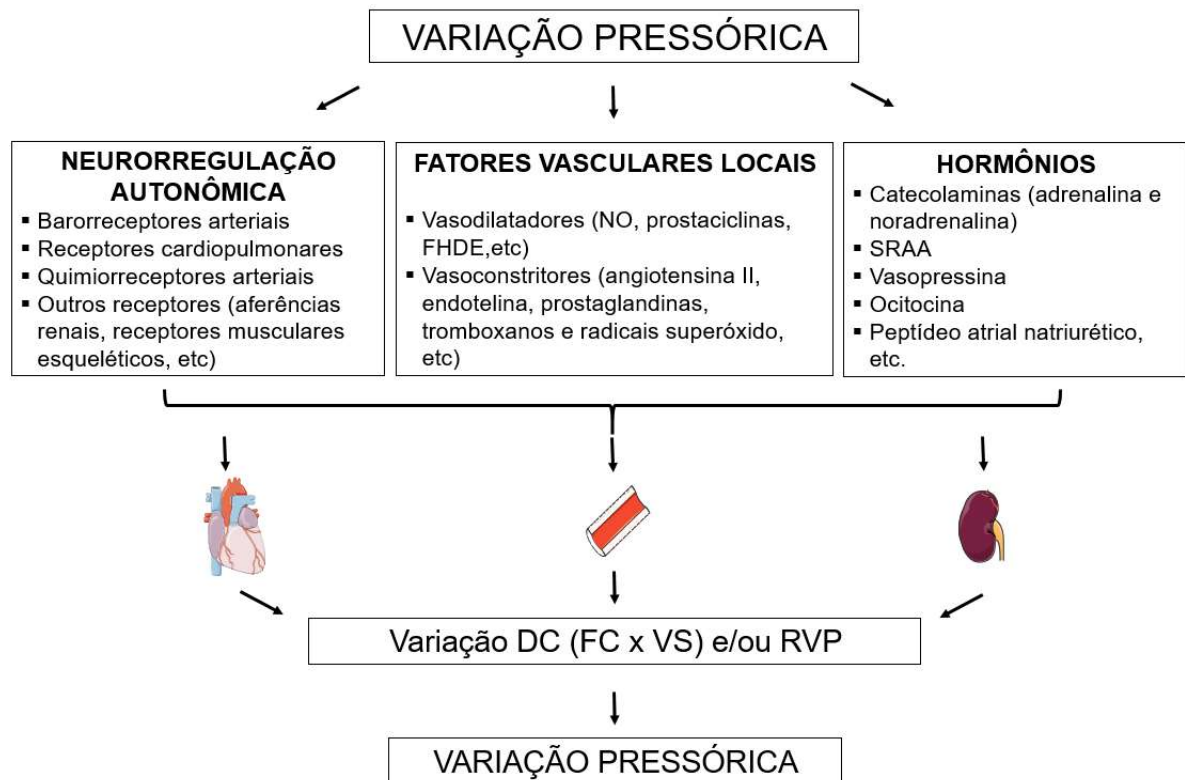


Figura 1. Representação esquemática dos mecanismos envolvidos na regulação da pressão arterial. A manutenção da pressão arterial depende de mecanismos neurais, hormonais e vasculares locais, os quais atuam sobre os sistemas cardiovascular e renal determinando, em última análise, ajustes apropriados no débito cardíaco e na resistência vascular periférica para corrigir os desvios da pressão arterial. NO = óxido nítrico; FHDE= fator hiperpolarizante dependente do endotélio; SRAA=sistema renina-angiotensina-aldosterona; FC= frequência cardíaca; VS= volume sistólico; DC=débito cardíaco; RVP=resistência vascular periférica; PA=pressão arterial. Fonte: A autora, 2018.

## 1.2. Hipertensão arterial

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é caracterizada por elevação sustentada dos níveis pressóricos sistólico  $\geq 140$  e/ou diastólico  $\geq 90$  mmHg, mensurados clinicamente, em condições ideais, em duas ou mais ocasiões (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2016). Essa condição clínica é multifatorial e poligênica e resulta de anormalidades dos mecanismos de controle da pressão arterial (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2016).



Em 2010, a prevalência mundial de adultos hipertensos, com idade maior ou igual a 20 anos, foi de 31,1%, sendo maior nos países de renda baixa e média em relação aos de renda alta (31,5% e 28,5%, respectivamente) (MILLS et al., 2016). No Brasil, a prevalência de indivíduos com 18 anos ou mais com diagnóstico de HAS no ano de 2016 foi de 25,7%, elevando-se com o aumento da idade, nos indivíduos de baixa escolaridade e nos do sexo feminino (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016).

Dada a sua alta prevalência e baixo controle, a HAS é caracterizada como um dos principais fatores de risco para o surgimento e desenvolvimentos de eventos cardiovasculares (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2016). De fato, estima-se que a HAS aumente o risco de acidente vascular encefálico isquêmico em 3,14 vezes e de acidente vascular encefálico hemorrágico em 9,18 vezes, sendo responsável por até 62% das doenças cerebrovasculares no mundo (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2002). Além disso, já foi demonstrado que a HAS quadriplica o risco de infarto agudo do miocárdio no Brasil (LANAS et al., 2007).

A HAS pode ser desencadeada por muitos fatores, incluindo fatores genéticos e ambientais. A identificação de variantes gênicas que contribuem para o desenvolvimento da HAS ainda é difícil uma vez que seus determinantes, o débito cardíaco e a resistência vascular periférica, são controlados por outros sistemas, incluindo o sistema nervoso autonômico, hormônios vasopressores e vasodilatadores, estrutura e função cardíaca e vascular, volume de fluidos corporais e função renal (GONG; HUBNER, 2006). Ou seja, a HAS é o resultado final do sistema de homeostase de uma série de sistemas fisiológicos atuando para determinar um dado nível pressórico. Apesar dessa dificuldade em identificar os determinantes genéticos, estima-se que entre 30 e 50% da variação da pressão arterial seja atribuída à genética e cerca de 50% aos fatores ambientais (BUTLER, 2010; HOTTENGA et al., 2005; MIALI; OLDHAM, 1963). Dentre os fatores ambientais que contribuem para o aumento da pressão arterial pode-se citar: consumo elevado de álcool, consumo elevado de sal (em indivíduos com sensibilidade ao sal), sedentarismo, estresse, baixo consumo de potássio e cálcio, entre outros (CARRETERO; OPARIL, 2000).

Adicionalmente, a interação entre uma variante genética presente em um determinado indivíduo e os fatores ambientais em que ele é exposto pode desencadear alterações epigenéticas e levar ao desenvolvimento de diversas patologias, dentre elas a HAS (LIU; LESLIE; MARTIN, 2015; SIMON et al., 2016). A epigenética compreende um conjunto de mecanismos que influenciam a expressão

gênica por meio de modificações químicas no DNA e na cromatina sem, no entanto, alterar a sequência de DNA (LIU; LESLIE; MARTIN, 2015). Essas alterações possuem padrão herdável, podendo assim produzir efeitos sobre a expressão gênica ao longo das gerações (LEVY et al., 2017; LIU; LESLIE; MARTIN, 2015). Nesse sentido, segundo Levy et al. (2017) diversos mecanismos podem influenciar a pressão arterial via alterações epigenéticas, tais como estresse oxidativo, inflamação, angiogênese, disfunção endotelial, obesidade, alterações no sistema nervoso central e doenças renais. Reciprocamente, as alterações epigenéticas desencadeadas pela HAS podem predispor ou exacerbar as referidas disfunções.

A interação gene-ambiente determina o padrão de funcionamento dos mecanismos responsáveis pela regulação da pressão arterial e esses, por sua vez, desencadeiam adaptações funcionais e estruturais no sistema cardiovascular (SEIDEL; SCHOLL, 2017). Assim, a HAS pode ocorrer em função de anormalidades em um ou em vários dos sistemas controladores da pressão arterial e, uma vez que há uma intensa inter-relação entre eles, a identificação dos fatores desencadeadores dessa doença é difícil (CONSOLIM-COLOMBO; IRIGOYEN; KRIEGER, 2012).

### **1.3. Desenvolvimento da hipertensão arterial**

A doença hipertensiva ocorre em função de alterações no débito cardíaco e/ou na resistência vascular periférica. Nas fases iniciais da doença, o aumento do débito cardíaco parece ser o responsável pela elevação dos níveis pressóricos, fato que está relacionado tanto ao aumento da contratilidade quanto da frequência cardíaca e que pode refletir a redução do tônus vagal e/ou o aumento do tônus simpático cardíaco (DAVIS et al., 2012; LUND-JOHANSEN, 1989; POST; LARSON; LEVY, 1994). Já o aumento da resistência periférica, marcador típico da HAS, tende a ocorrer ao longo do desenvolvimento da doença (LUND-JOHANSEN, 1989). Inicialmente o aumento da resistência vascular periférica ocorre em função de alterações funcionais dos vasos, como, por exemplo, a hiperatividade do sistema nervoso simpático e do sistema renina-angiotensina e, posteriormente, na HAS crônica, em decorrência de alterações tanto funcionais quanto estruturais, como remodelamento e hipertrofia vascular (CONSOLIM-COLOMBO; IRIGOYEN; KRIEGER, 2012).

Segundo Egan (1989), o aumento da atividade nervosa simpática está presente na gênese da HAS e pode elevar a pressão arterial por meio de seus efeitos

no coração, nos vasos e nos rins, desencadeando aumento do débito cardíaco, vasoconstrição arterial e venosa e alterando a função renal (natriurese pressórica), respectivamente. Uma importante alteração no sistema nervoso autonômico que pode influenciar diretamente o tônus simpático é a redução do controle barorreflexo. De fato, nas fases iniciais da elevação pressórica vários estudos têm observado prejuízos na sensibilidade barorreflexa (LIN et al., 2012; PAL et al., 2016; SERAVALLE et al., 2015) o que fortalece a conjectura de que essa é alteração primária da HAS e não consequência de outras alterações relacionadas à doença (YLITALO et al., 1997). Essa incapacidade do barorreflexo arterial em corrigir as mudanças na pressão arterial pode ocorrer em função de vários fatores, tais como prejuízos na detecção da distensão arterial em resposta as mudanças na pressão arterial, na integração central em produzir mudanças na atividade nervosa simpática e parassimpática ou no coração e nos vasos em responder às alterações autonômicas (SALMAN, 2016).

Durante o desenvolvimento e a progressão da HAS alterações estruturais ocorrem na parede dos vasos, tais como hipertrofia e danos endoteliais. A disfunção endotelial está relacionada à redução da biodisponibilidade de óxido nítrico, seja por sua menor produção e/ou por sua maior degradação pelas espécies reativas de oxigênio, e a maior liberação de fatores vasoconstritores derivados do endotélio, espécies reativas de oxigênio e/ou endotelina-1 pela parede vascular (DHARMASHANKAR; WIDLANSKY, 2010; NASCIMENTO; PATRIARCA; HEIMANN, 2005). Já no que se refere ao mecanismo da disfunção endotelial associado à HAS, embora ele seja multifatorial, o estresse oxidativo e a inflamação local e sistêmica desempenham papel central (DHARMASHANKAR; WIDLANSKY, 2010).

O papel da disfunção endotelial na gênese da HAS arterial não é totalmente entendido (BENJAMIN et al., 2004; DHARMASHANKAR; WIDLANSKY, 2010). Diversos estudos transversais sugerem que essa disfunção pode antecipar e, possivelmente, contribuir para o desenvolvimento dessa doença (BECK et al., 2013; BECK et al., 2014; WEIL et al., 2012). Entretanto, em coorte envolvendo 3500 indivíduos etnicamente diversos, foi demonstrado, após ajuste para fatores de risco adicionais e pressão arterial de base, que a vasodilatação fluxo mediada da artéria braquial não foi preditora significativa do desenvolvimento da HAS, sugerindo que prejuízos na função endotelial não representa papel importante no desenvolvimento dessa patologia (SHIMBO et al., 2010). Além disso, apesar de estudos envolvendo filhos de pais hipertensos demonstrarem disfunção endotelial nessa população,

sugerindo uma possível contribuição genética nessa alteração (BOUTCHER; YOUNG; BOUTCHER, 2009; EVRENGUL et al., 2012), dados da coorte dos descendentes de Framingham demonstraram uma contribuição genética modesta na variabilidade da disfunção endotelial (BENJAMIN et al., 2004).

Assim, considerando as anormalidades autonômicas e vasculares mecanismos possivelmente envolvidos no gênese da HAS, o entendimento dessas alterações nos indivíduos com risco aumentado para desenvolver essa patologia, tais como os pré-hipertensos e os normotensos com histórico familiar de HAS, é de extrema importância e poderia favorecer a adoção de medidas preventivas precoces visando evitar ou, pelo menos, retardar o desenvolvimento da HAS e suas consequências cardiovasculares e cerebrovasculares.

#### **1.4. Histórico familiar de hipertensão arterial**

Estudos demonstram que independentemente de qualquer outro fator de risco, indivíduos normotensos filhos de pai e/ou mãe hipertensos possuem risco aumentado para o desenvolvimento de HAS (BENJAMIN et al., 2017; IGARASHI et al., 2016; MITSUMATA et al., 2012; SHOOK et al., 2012; WANG et al., 2008;). Wang e colaboradores (2008) investigaram o impacto da HAS dos pais nas alterações nos níveis pressóricos e no risco de desenvolver HAS em 1160 homens normotensos durante 54 anos de seguimento. Nesse estudo, após ajuste das covariáveis tempo-dependente pressão arterial sistólica e pressão arterial diastólica, índice de massa corporal, consumo de álcool, consumo de cafeína, nível de atividade física e tabagismo, o risco relativo de desenvolver HAS foi de 1,5, 1,8 e 2,4 para os indivíduos que possuíam, respectivamente, somente a mãe, somente o pai e ambos os pais hipertensos comparativamente aos indivíduos cujos pais eram normotensos (WANG et al., 2008). Embora não se conheça a partir de qual idade o efeito do histórico familiar de HAS induza elevações na pressão arterial de normotensos filhos de hipertensos, Mitsumata et al. (2012) sugerem que esse fato ocorra a partir da segunda e terceira década de vida.

A razão para a maior suscetibilidade dos descendentes de hipertensos em desenvolver HAS não está completamente elucidada. Entretanto, estudos apontam que anormalidades autonômicas e vasculares estão entre as alterações que podem contribuir para o desencadeamento da HAS em normotensos filhos de hipertensos. Do ponto de vista autonômico, tem sido observado nesses indivíduos durante o

repouso, redução da modulação autonômica cardíaca (FRANCICA et al., 2013; MAVER; STRUCL; ACCETTO, 2004; MURALIKRISHNAN; BALASUBRAMANIAN; RAO, 2011; PITZALIS et al., 2001), aumento da modulação simpática (FRANCICA et al., 2013) e diminuição da sensibilidade barorreflexa (LÉNÁRD et al., 2005; MAVER; STRUCL; ACCETTO, 2004; PITZALIS et al., 2001).

Já no que se refere às alterações vasculares, anormalidades tanto na estrutura (CIOLAC et al., 2010; EVRENGUL et al., 2012; FALZONE; BROWN, 2004; KYVELOU et al., 2008) como na função vascular (BOUTCHER; YOUNG; BOUTCHER, 2009; EVRENGUL et al., 2012) têm sido observadas em normotensos filhos de hipertensos. Por exemplo, Ciolac et al. (2010) avaliaram mulheres jovens filhas de apenas um dos pais hipertensos e filhas de ambos os pais hipertensos e observaram que a velocidade de onda de pulso, marcador de rigidez arterial, estava aumentada em ambos os grupos quando comparadas às mulheres sem histórico da doença. Já Falzone e Brown (2004), avaliaram indivíduos de ambos os sexos e observaram maior rigidez arterial, avaliada por meio do índice de amplificação, nos filhos de hipertensos em relação aos filhos de normotensos, mesmo após ajuste para outros determinantes tais como idade, sexo, pressão arterial média, frequência cardíaca, índice de massa corporal e níveis de homocisteína.

Ainda no que se refere à função vascular, Boutcher et al. (2009) observaram reduzido fluxo sanguíneo de pico no antebraço durante hiperemia reativa associado a maior resistência vascular periférica em indivíduos filhos de hipertensos em comparação aos filhos de normotensos. E, Evrengul et al. (2012), além de alterações na estrutura vascular como redução das propriedades elásticas da aorta, também observaram diminuição da vasodilatação dependente do endotélio, por meio da técnica de hiperemia reativa, em filhos de hipertensos comparados a filhos de normotensos. E mais, redução na produção endotelial de substâncias vasodilatadoras e elevação na produção de substâncias vasoconstritoras também têm sido reportadas em filhos de hipertensos (CIOLAC et al., 2010).

Adicionalmente, respostas cardiovasculares hiper-reativas a protocolos de estresse laboratoriais, tais como exercício físico e estresse mental agudo, também são consideradas preditoras do desenvolvimento da HAS (CHIDA; STEPTOE, 2010; SCHNEIDER et al., 2003; SCHULTZ; LA GERCHE; SHARMAN, 2017; SCHULTZ et al., 2015). De fato, Schultz et al. (2015) verificaram, por meio de meta-análise integrando dados de 16 estudos com seguimento médio de 5,3 anos, que a resposta

pressórica exacerbada durante exercício físico está associada à incidência de HAS em normotensos, independentemente do protocolo de exercício realizado e da pressão arterial de repouso. No que se refere ao estresse mental, já foi demonstrado que, tanto a maior reatividade quanto a recuperação mais lenta, predizem elevação do risco de doenças cardiovasculares, com aumento de aproximadamente 23% na incidência de HAS nos indivíduos que exibem maior quando comparados aqueles com menor reatividade ao estresse mental (CHIDA; STEPTOE, 2010). Além disso, Kamarck et al. (2003) observaram correspondência entre as respostas fisiológicas a testes laboratoriais de estresse mental e a reatividade cardiovascular durante as atividades da vida diária, demonstrando o valor preditivo desses testes para a identificação de indivíduos com risco cardiovascular elevado.

Em filhos de hipertensos, respostas cardiovasculares hiper-reativas durante estresse mental (FRANCICA et al., 2013; NOLL et al., 1996) e teste pressor ao frio (GREANEY; MATTHEWS; WENNER, 2015; LOPES et al., 2008) têm sido observadas. Já durante o exercício físico, enquanto alguns trabalhos observaram respostas cardiovasculares exacerbadas em filhos de hipertensos (DEYANOV; VANGELOVA, 2006; FRANCICA et al., 2013; GREANEY; MATTHEWS; WENNER, 2015), outros verificaram respostas semelhantes nesses indivíduos em relação aos filhos de normotensos (LOPES et al., 2001; LOPES et al., 2008; MANGIERI et al., 1998; PORTELA et al., 2017). Os diferentes resultados encontrados podem estar relacionados às características da população estudada tais como idade, sexo e estado emocional, bem como ao protocolo e o tipo de exercício físico realizado. Por exemplo, Francica et al. (2013) investigaram a resposta pressórica e cronotrópica de normotensos filhos de hipertensos após exercício físico isocinético de extensão do joelho e de flexão do cotovelo e só observaram resposta exacerbada dessas variáveis no primeiro exercício, sugerindo que exercícios que envolvam maiores grupos musculares podem desencadear respostas cardiovasculares hiper-reativas nessa população.

Os mecanismos envolvidos na resposta cardiovascular hiper-reativa ao estresse parecem estar relacionados às disfunções autonômicas presentes nessa população. Por exemplo, durante estresse mental (NOLL et al., 1996), teste pressor ao frio (GREANEY et al., 2015) e exercício físico isométrico (LOPES et al., 2008; GREANEY et al., 2015) foi demonstrada maior elevação pressórica acompanhada de maior reatividade simpática em filhos de hipertensos em comparação ao filhos de

normotensos, sugerindo que a maior reatividade pressórica pode ser mediada, pelo menos em parte, pelo sistema nervoso simpático. Além disso, alterações na regulação endotelial também têm sido apontadas como mecanismos vasoconstritores responsáveis pela elevação da resistência periférica e, conseqüentemente, da pressão arterial durante exercício físico (PORTELA et al., 2017) e estresse mental (POITRAS; PYKE, 2013). Nesse cenário, já foi demonstrado em filhos de hipertensos, redução da produção/biodisponibilidade de óxido nítrico durante exercício físico (CIOLAC et al., 2010) e níveis elevados de endotelina-1, substância vasoconstritora derivada do endotélio, tanto durante exercício físico (CIOLAC et al., 2010; MANGIERI et al., 1998; TANZILLI et al., 2003) quanto durante estresse mental (NOLL et al., 1996).

<b>Repouso</b>	<b>Manobras fisiológicas</b>
↓ Variabilidade da FC	↑ Resposta pressórica e cronotrópica durante estresse mental e teste pressor ao frio
↑ Modulação simpática cardíaca	↑↔ Resposta pressórica e cronotrópica durante exercício físico
↓ Modulação vagal cardíaca	↑ Reatividade simpática durante exercício físico, estresse mental e teste pressor ao frio
↑ Razão simpato-vagal	↓ Produção/biodisponibilidade de óxido nítrico durante exercício físico
↓ Sensibilidade barorreflexa arterial	↑ Endotelina-1 durante exercício físico e estresse mental
↑ Rigidez arterial	
↓ Vasodilatação fluxo mediada	
↑ Resistência vascular	
↓ Produção endotelial de substâncias vasodilatadoras	
↑ Produção endotelial de substâncias vasoconstritoras	

Figura 2. Resumo das anormalidades autonômicas e vasculares, em repouso e durante manobras fisiológicas, observadas em indivíduos com histórico de HAS. ↑ aumentada, ↓ diminuída e ↔ semelhante em relação aos filhos de normotensos.

### 1.5. Pré-hipertensão

A pré-hipertensão é uma condição caracterizada por pressão arterial sistólica entre 121 e 139 e/ou pressão arterial diastólica entre 81 e 89 mmHg (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2016), que afeta entre 25 e 50% dos adultos no mundo e possui taxa de progressão anual para a doença hipertensiva que

variam entre 8 e 20%, em estudos com duração entre 2 e 4 anos, e entre 4 e 9% nos estudos de longo prazo de acompanhamento (EGAN; STEVENS-FABRY, 2015)

No que se refere às complicações cardiovasculares, já foi demonstrado que o risco cardiovascular aumenta significativamente com elevações de 20 e 10 mmHg a partir de 115 e 75 mmHg de pressão arterial sistólica e pressão arterial diastólica, respectivamente (VASAN et al., 2001). Além disso, em comparação aos indivíduos que possuem pressão arterial normal, já foi demonstrado risco cardiovascular 58% maior nos pré-hipertensos com pressão entre 120–129/80–84 mmHg e 70% maior naqueles com pressão arterial 130–139/85–89 mmHg (FUKUHARA et al., 2012). Sendo assim, na tentativa de minimizar a taxa de progressão da pressão arterial para níveis hipertensivos e de reduzir complicações cardiovasculares, a pré-hipertensão tem sido reconhecida como importante alvo de prevenção primária (CHOBANIAN et al., 2003).

As disfunções autonômicas têm sido reportadas como as alterações primárias responsáveis pela elevação pressórica na pré-hipertensão (DAVIS et al., 2012; DOGRU et al., 2010; HERING et al., 2013; PAL et al., 2011a; SERAVALLE et al., 2015; SMITH et al., 2004; WU et al., 2008). Davis et al. (2012), buscando entender a origem e a progressão da pré-hipertensão, avaliaram 812 indivíduos, subdivididos nos grupos normotenso, pré-hipertenso e hipertenso. Após avaliação hemodinâmica, autonômica e bioquímica, os autores observaram que a elevação da pressão arterial na pré-hipertensão resulta do aumento do débito cardíaco, desencadeado pelo aumento da contratilidade e da frequência cardíaca, o que pode refletir tanto a redução da modulação parassimpática quanto a elevação da modulação simpática cardíaca. Outros estudos demonstraram que o desequilíbrio simpato-vagal observado em pré-hipertensos com histórico familiar de HAS apresenta maior contribuição da redução da modulação vagal em relação à elevação da modulação simpática (PAL et al., 2011b; PAL et al., 2012). Além disso, nos filhos de ambos os pais hipertensos a razão simpato-vagal foi maior em relação aos filhos de apenas um dos pais com histórico dessa patologia (PAL et al., 2011b).

Além da exacerbação da modulação simpática cardíaca (DOGRU et al., 2010; PAL et al., 2011b; PAL et al., 2012; WU et al., 2008), também tem sido observada modulação simpática periférica aumentada em pré-hipertensos no repouso (HERING et al., 2013; SERAVALLE et al., 2015; SMITH et al., 2004). Uma das possíveis causas desse estado hiperadrenérgico poderia ser a inabilidade do controle



barorreceptor em exercer seu papel simpato-inibitório (SERAVALLE et al., 2015). Entretanto, Seravalle et al. (2015) observaram associação entre a modulação simpática periférica e o controle vagal da frequência cardíaca exercido pelo barorreflexo arterial, mas não com o controle barorreflexo da atividade nervosa simpática periférica em indivíduos com pressão arterial normal-alta em relação aos indivíduos com pressão arterial ótima, ambos os grupos sem histórico familiar de HAS. Prejuízos no controle barorreflexo da frequência cardíaca em pré-hipertensos também foram reportados em outros estudos (LIN et al., 2012; PAL et al., 2016).

Além das alterações autonômicas, as alterações vasculares também podem estar presentes no desenvolvimento da HAS. De fato, em pré-hipertensos, têm sido observadas diversas anormalidades tais como prejuízos na vasodilatação dependente do endotélio, avaliada por meio da infusão de acetilcolina (WEIL et al., 2011; WEIL et al., 2012), redução de substâncias vasodilatadoras, como o óxido nítrico (BECK et al., 2013) e aumento de vasoconstritores como a endotelina-1 (BECK et al., 2013; WEIL et al., 2012). Além disso, Beck et al. (2013) e Beck et al. (2014) demonstraram menor vasodilatação mediada pelo fluxo, avaliada por meio da técnica de hiperemia reativa, em pré-hipertensos quando comparados a normotensos.

Durante manobras fisiológicas de estresse físico (BOND et al., 2016; CHOI et al., 2013; PAL et al., 2013) e mental (MEDEIROS et al., 2011; SCHWARTZ et al., 2011) alguns estudos observaram respostas cardiovasculares exacerbadas em pré-hipertensos, porém não todos (HERING et al., 2013). Medeiros et al. (2011) demonstraram maior resposta pressórica e vasodilatação periférica bloqueada em pré-hipertensos em relação a normotensos durante estresse mental. Resultados semelhantes foram reportados por Schwartz et al. (2011), os quais também observaram maior resposta pressórica e resposta vasodilatadora do antebraço bloqueada em pré-hipertensos em relação aos normotensos. Além disso, nesse estudo, a resposta da atividade nervosa simpática muscular foi semelhante, sugerindo que a resposta pressórica exacerbada durante estresse mental está associada às alterações vasculares e não à hiperatividade nervosa simpática muscular. Já durante exercício isométrico de preensão manual, Choi et al. (2013) e Bond et al. (2016) verificaram maior resposta da pressão arterial e da resistência vascular sistêmica em homens pré-hipertensos em relação a normotensos. Entretanto, diferentemente dos resultados reportados pelos estudos supracitados, tanto durante estresse mental quanto durante exercício físico, Hering et al. (2013) não observaram diferenças nas

respostas hemodinâmica e da atividade nervosa simpática periférica em pré-hipertensos jovens quando comparados a normotensos, apesar de os pré-hipertensos terem apresentado atividade simpática de repouso aumentada.

Assim, tendo em vista que as disfunções vasculares e autonômicas, tanto as presentes em repouso quanto as em resposta a situações estressoras, estão relacionadas ao desenvolvimento da HAS e que nos indivíduos com histórico familiar de HAS há alta incidência de pré-hipertensão (PAL et al., 2011b) e, conseqüentemente, de HAS, o entendimento dessas disfunções poderia favorecer a implementação de estratégias preventivas visando minimizar o desenvolvimento de pré-hipertensão e de HAS em normotensos com histórico familiar de HAS. Apesar disso, poucos estudos avaliaram a modulação autonômica cardíaca em pré-hipertensos com histórico familiar de HAS (PAL et al., 2011b; PAL et al., 2012) e, até o momento, a modulação simpática periférica, a sensibilidade barorreflexa arterial, a função vascular, bem como as respostas hemodinâmicas ao exercício físico e ao estresse mental não foram analisadas nessa população.

<b>Repouso</b>	<b>Manobras fisiológicas</b>
↓ Variabilidade da FC ↑ Modulação simpática cardíaca ↓ Modulação vagal cardíaca ↑ Razão simpato-vagal ↑ Modulação simpática periférica ↓ Sensibilidade barorreflexa arterial ↓ Vasodilatação fluxo mediada ↓ Vasodilatação dependente do endotélio ↓ Produção endotelial de substâncias vasodilatadoras ↑ Produção endotelial de substâncias vasoconstritoras	↑↔ Resposta pressórica e cronotrópica durante exercício físico e estresse mental ↓ Resposta vasodilatadora durante estresse mental ↑ Resistência vascular sistêmica durante exercício físico

Figura 3. Resumo das anormalidades autonômicas e vasculares, em repouso e durante manobras fisiológicas, observadas em pré-hipertensos. ↑ aumentada, ↓ diminuída e ↔ semelhante em relação aos normotensos.

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1. Geral**

Comparar as funções autonômica e vascular em repouso e as respostas hemodinâmicas durante estresse mental e exercício isométrico de preensão manual de pré-hipertensos e normotensos com histórico familiar de HAS.

### **2.2. Específicos**

Comparar a modulação autonômica cardíaca, a modulação simpática periférica e o controle barorreflexo arterial em repouso de indivíduos pré-hipertensos e normotensos com histórico familiar de HAS.

Comparar a função vascular em repouso de indivíduos pré-hipertensos e normotensos com histórico familiar de HAS.

Comparar a pressão arterial, a frequência cardíaca, o fluxo sanguíneo do antebraço e a condutância vascular do antebraço durante estresse mental e exercício físico isométrico de preensão manual de indivíduos pré-hipertensos e normotensos com histórico familiar de HAS.

### 3. HIPÓTESES

Neste estudo testamos as hipóteses que indivíduos pré-hipertensos com histórico familiar de HAS apresentam:

- a) Maior modulação simpática cardíaca e periférica e redução do controle barorreflexo arterial em repouso em relação aos normotensos;
- b) Menor função vascular em repouso em relação aos normotensos;
- c) Resposta da pressão arterial e da frequência cardíaca exacerbada e resposta do fluxo sanguíneo do antebraço e da condutância vascular do antebraço deprimida em relação aos normotensos durante estresse mental e exercício físico isométrico de preensão manual.

## **4. MATERIAIS E MÉTODOS**

### **4.1. Amostra**

A amostra foi do tipo não probabilística e intencional, sendo constituída por 25 voluntários, subdivididos de acordo os níveis pressóricos nos grupos normotenso (pressão arterial sistólica < 121 mmHg e/ou pressão arterial diastólica < 81 mmHg; n= 14) e pré-hipertenso (pressão arterial sistólica entre 121 e 139 mmHg e/ou pressão arterial diastólica entre 81 e 89 mmHg; n=11) (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2016). Para essa classificação foram utilizados os valores pressóricos mensurados utilizando o método de fotopleletismografia infravermelha digital (FinometerPRO®, Finapres Medical Systems, Amsterdam, Holanda). Todos os voluntários possuíam histórico familiar de HAS definido como pai, mãe ou ambos com diagnóstico de HAS, o qual foi avaliado por meio de questionário (APÊNDICE I).

Os grupos foram compostos por funcionários e alunos da Universidade Federal de Juiz de Fora. Como critérios de inclusão foram adotados idade entre 18 e 40 anos, pressão arterial sistólica menor que 140 mmHg, pressão arterial diastólica menor que 90 mmHg e não estar envolvido em exercícios físicos sistematizados há, no mínimo, seis meses prévios à pesquisa. Além disso, foram incluídos apenas os voluntários que possuíam resultados de exames laboratoriais de sangue em seu prontuário médico realizados, no máximo, 30 dias antes do início da pesquisa. Indivíduos com doenças cardiometabólicas, tabagistas ou em tratamento com medicamentos que pudessem interferir no sistema cardiovascular não foram incluídos.

Este estudo foi aprovado no Comitê de Ética em Pesquisa Humana do HU/UFJF sob o parecer nº 720/370 (ANEXO I). Todos os voluntários concordaram e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (APÊNDICE II).

### **4.2. Medidas e procedimentos**

#### **4.2.1. Antropometria**

Para as medidas de massa corporal e estatura foram utilizados, respectivamente, balança com precisão de 0,1 kg e estadiômetro escalonado com precisão de 0,5 cm acoplado à mesma (Líder®, São Paulo, Brasil). O índice de massa corporal foi calculado dividindo-se a massa corporal pela estatura ao quadrado ( $\text{kg/m}^2$ ) (QUETELET, 1870). A circunferência da cintura foi mensurada utilizando-se uma fita

métrica inextensível (Cescorf<sup>®</sup>, Rio Grande do Sul, Brasil), com precisão de 0,1 cm. Todas essas variáveis acima foram aferidas segundo os critérios estabelecidos pelo *American College of Sports Medicine* (ACSM, 2007).

#### **4.2.2. Pressão arterial, frequência cardíaca e frequência respiratória**

Com o voluntário em posição supina e em repouso, foram monitorados simultaneamente a pressão arterial, a frequência cardíaca e a frequência respiratória durante 15 minutos. A pressão arterial batimento a batimento foi monitorada por fotopleximografia infravermelha digital (FinometerPRO<sup>®</sup>, Finapres Medical Systems, Amsterdam, Holanda) no braço dominante do voluntário. As frequências cardíaca e respiratória foram registradas continuamente (Biopac<sup>®</sup>, Califórnia, Estados Unidos da América) utilizando eletrocardiograma na derivação II e cinta piezoelétrica torácica, respectivamente.

Todos os sinais adquiridos foram reconstruídos, digitalizados e gravados em microcomputador com frequência de amostragem de 1 kHz e resolução de 16 bits (Biopac<sup>®</sup>, Califórnia, Estados Unidos da América) para posterior realização da análise.

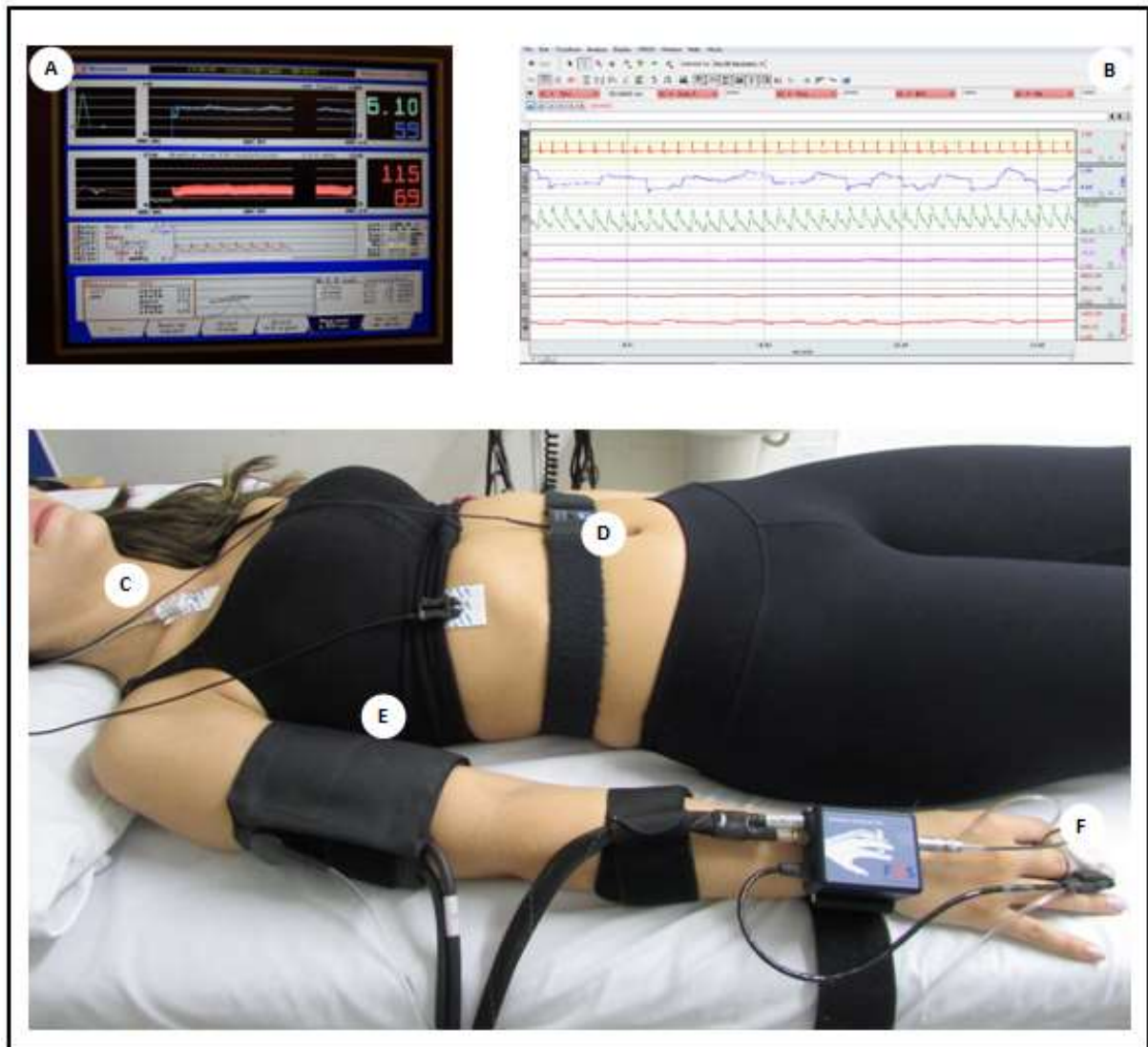


Figura 4. Monitoramento contínuo da pressão arterial, da frequência cardíaca e da frequência respiratória.

Monitor Finometer® (A); Monitor Biopac® (B); Eletrodos cutâneos (C); Cinta respiratória (D); Manguito braquial (E); Manguito dedo médio (F). Fonte: A autora, 2017.

#### 4.2.3. Fluxo sanguíneo muscular do antebraço e condutância vascular durante repouso e hiperemia reativa

O fluxo sanguíneo muscular do antebraço foi avaliado utilizando pletismografia de oclusão venosa (Pletismógrafo Hokanson®, Washington, Estados Unidos da América). O voluntário foi posicionado em decúbito dorsal e o antebraço não dominante foi elevado acima do nível do coração para garantir adequada drenagem venosa.

Um tubo silástico preenchido com mercúrio, conectado ao transdutor de baixa pressão e ao pletismógrafo, foi colocado ao redor do antebraço do voluntário, a cinco centímetros de distância da articulação úmero-radial. Um manguito foi posicionado ao redor do punho e outro na parte superior do braço do voluntário. O manguito posicionado no punho foi insuflado a nível pressórico supra sistólico (200 mmHg) um minuto antes do início das medidas e foi mantido insuflado durante todo o procedimento. Em intervalos de 15 segundos, o manguito posicionado no braço foi insuflado a nível pressórico supra venoso (60 mmHg) por 10 segundos, em seguida foi desinsuflado rapidamente e mantido pelo mesmo período. Esse procedimento totalizou três ciclos por minuto, sendo considerado para a análise o valor médio desses valores de fluxo sanguíneo muscular do antebraço registrados durante três minutos.

O aumento da tensão no tubo silástico refletiu o aumento de volume do antebraço e, conseqüentemente, de forma indireta, o aumento do fluxo sanguíneo muscular do antebraço, reportado em ml/min/100ml. O sinal da onda de fluxo sanguíneo muscular do antebraço foi adquirido em tempo real, em um computador, por meio do programa *Non Invasive Vascular Program 3*.

A avaliação da condutância vascular periférica foi realizada por meio da divisão do fluxo sanguíneo vascular periférico pela pressão arterial média (mmHg), multiplicada por 100 e expressa em “unidades” (TARVAINEN; RANTA-HAO; KARJALAINEN, 2002).

Após a medida do fluxo sanguíneo do antebraço no repouso durante três minutos, o manguito de oclusão posicionado no braço foi insuflado a 200 mmHg por cinco minutos. Um minuto antes da deflação do mesmo, o manguito posicionado no punho foi insuflado também a 200 mmHg permanecendo assim até a conclusão da mensuração. Finalizados os cinco minutos de oclusão, o manguito do braço foi rapidamente desinsuflado para induzir a hiperemia reativa e o fluxo sanguíneo foi registrado durante os três minutos seguintes, mantendo o protocolo de ciclos, inflando-se a 60 mmHg durante 10 segundos seguido de 10 segundos de deflação (BOUSQUET-SANTOS; SOARES; NOBREGA, 2005). Foi considerado fluxo pico, o valor do fluxo da primeira onda após o início da hiperemia reativa.

Durante a avaliação do fluxo sanguíneo do antebraço no repouso e do protocolo de hiperemia reativa, a pressão arterial foi mensurada batimento a batimento (FinometerPRO®, Finapres Medical Systems, Amsterdam, Holanda). Adicionalmente,



durante o período de repouso, o débito cardíaco, a contratilidade do ventrículo esquerdo ( $dP/dT$  máxima) e a resistência periférica total também foram mensuradas pelo mesmo equipamento. Para o cálculo do índice cardíaco o débito cardíaco foi corrigido pela área de superfície corporal (DUBOIS; DUBOIS; 1989).

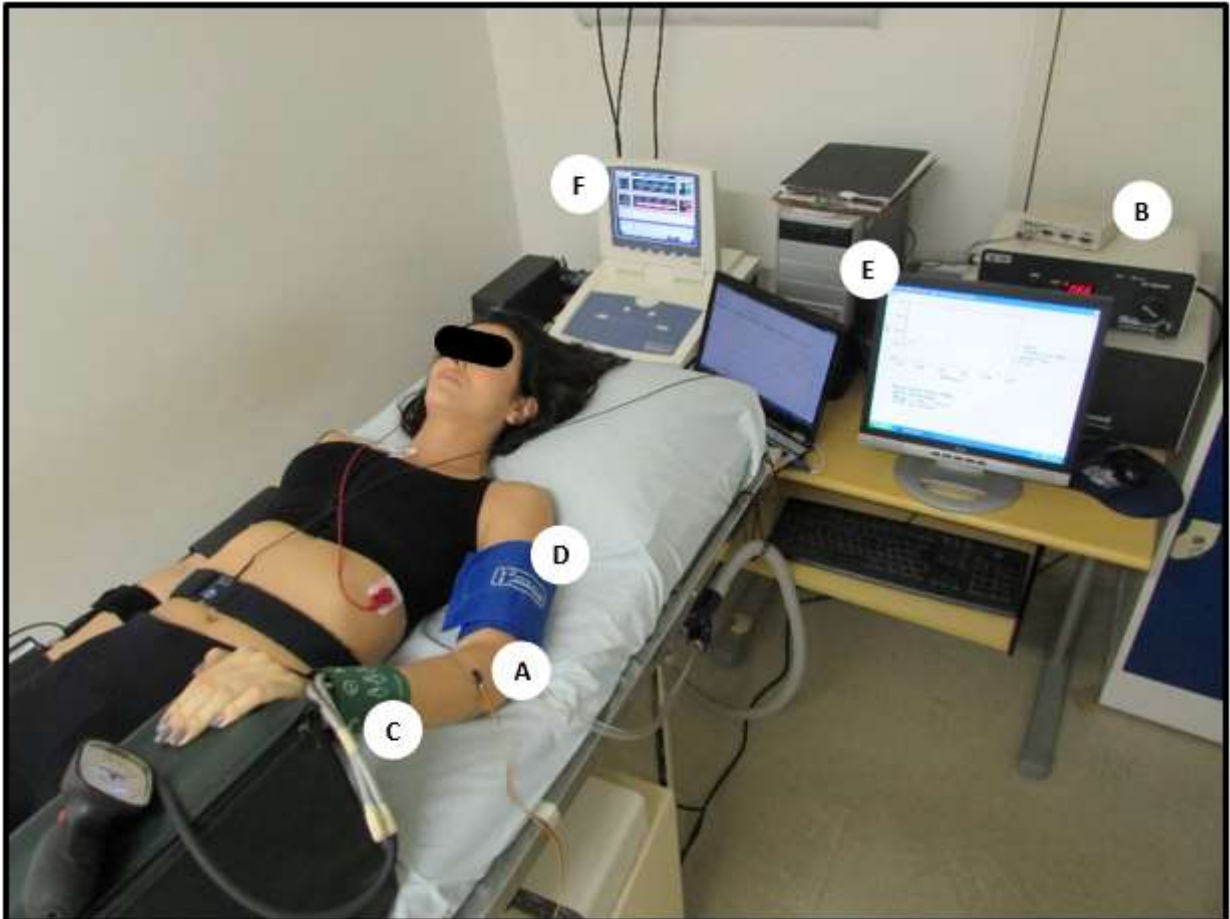


Figura 5. Registro do fluxo sanguíneo muscular do antebraço por meio do método de pletismografia de oclusão venosa.

Tubo silástico preenchido com mercúrio (A); Pletismógrafo (B); Manguito do pulso (C); Manguito do braço (D); Monitor com o sinal da onda de fluxo sanguíneo muscular do antebraço (E); Monitor Finometer® (F). Fonte: A autora, 2017.

#### 4.2.4. Modulação autonômica cardíaca e periférica

As variabilidades dos intervalos RR (iRR), da pressão arterial sistólica e da frequência respiratória foram avaliadas no domínio da frequência por meio da análise espectral autorregressiva.

Em segmentos estacionários de 250 a 300 pontos, as séries temporais do iRR, da respiração e da pressão arterial sistólica foram decompostas em seus

componentes de frequência pelo método autorregressivo, utilizando o recurso de Levinson-Durbin e o critério de Akaike para a escolha da ordem do modelo (PAGANI et al., 1986). Esse procedimento permitiu a quantificação automática da frequência central e da potência de cada componente relevante do espectro. Os componentes espectrais da banda de frequência entre 0 e 0,04 Hz foram considerados muito baixa frequência (MBF), a banda de frequência entre 0,04 e 0,15 Hz foi considerada baixa frequência (BF) e a banda de frequência entre 0,15 e 0,40 Hz, sincronizada com a respiração, considerada alta frequência (AF). Devido ao curto período de registro, o componente MBF da variabilidade do iRR não apresenta explicação fisiológica bem estabelecida (TASK FORCE, 1996) enquanto a MBF da variabilidade da pressão arterial sistólica parece estar relacionada à função vascular miogênica (HÖCHT, 2013). Já o componente BF da variabilidade do iRR reflete, predominantemente, a modulação simpática cardíaca e o componente AF, sincronizado com a respiração, a modulação parassimpática cardíaca (TASK FORCE, 1996). Na variabilidade da pressão arterial sistólica, o componente BF quantifica a modulação simpática vasomotora, enquanto o AF reflete o efeito mecânico da respiração no coração e nos vasos e não representa um índice autonômico (STAUSS et al., 2007).

A potência espectral de cada componente da variabilidade do iRR e da pressão arterial sistólica foi calculada em termos absoluto e em unidades normalizadas (TASK FORCE, 1996). A razão entre os componentes BF e AF do iRR foi calculada para quantificar o balanço simpato-vagal cardíaco.

#### **4.2.5. Controle barorreflexo arterial**

O ganho e o tempo de retardo de resposta do controle barorreflexo da frequência cardíaca foram mensurados por meio da análise da função de transferência, utilizando o procedimento de identificação autorregressiva bivariada (FREITAS et al., 2017). Esse procedimento permitiu a quantificação da coerência, do desvio de fase e do ganho entre as séries temporais do iRR (sinal de saída) e da pressão arterial sistólica (sinal de entrada). A função de coerência quantifica o grau de correlação linear entre as oscilações de mesma frequência desses sinais, enquanto o desvio de fase avalia o deslocamento de fase entre as oscilações de ambos os sinais (FREITAS et al., 2017).

Neste estudo, o ganho foi calculado sempre que a coerência entre os sinais foi maior que 0.5 e o desvio de fase negativo na banda BF, o que indica que as

alterações na pressão arterial sistólica precediam as mudanças no iRR. Além disso, vale ressaltar que a coerência, o desvio de fase, o ganho e o tempo de retardo do controle barorreflexo da frequência cardíaca foram quantificados na frequência central correspondente à máxima coerência dentro da banda BF.

#### **4.2.6. Estresse Mental**

O protocolo de estresse mental foi conduzido pelo mesmo avaliador por meio do Teste de Conflito de Cores - *Stroop Color Word Conflict Test* (STROOP, 1992) adaptado, o qual consiste em uma série de nomes de cores escritos com tinta de cor diferente daquela do significado da palavra. O voluntário foi orientado a pronunciar a cor que preenche a letra da palavra visualizada e não ler a palavra que aparecia em imagens sucessivas em um tablet (Figura 5) enquanto outras cores eram ouvidas por um fone de ouvido. Além disso, o mesmo foi orientado a pronunciar a cor em voz alta e o mais rápido possível, sendo gentilmente advertidos quando houvesse erro. O teste foi composto pelos registros simultâneos da frequência cardíaca (Biopac®, Califórnia, Estados Unidos da América), da pressão arterial batimento a batimento (FinometerPRO®, Finapres Medical Systems, Amsterdam, Holanda) e do fluxo sanguíneo muscular do antebraço (Pletismógrafo Hokanson®, Washington, Estados Unidos da América) durante três minutos no repouso e três minutos de estresse mental.

Ao final do teste foi questionado ao voluntário o grau de dificuldade do mesmo a partir de uma tabela de graus de dificuldades: 0 = não estressante; 1 = pouco estressante; 2 = estressante; 3 = muito estressante; 4 = extremamente estressante.

ROXO	MARROM	ROXO	VERDE	VERMELHO
AZUL	VERDE	MARROM	VERMELHO	AZUL
VERDE	AZUL	VERMELHO	ROXO	MARROM
ROXO	VERMELHO	MARROM	AZUL	VERDE
MARROM	ROXO	VERDE	MARROM	AZUL
VERDE	VERMELHO	ROXO	VERMELHO	AZUL

Figura 6. Protocolo de estresse mental. Ordem das imagens apresentadas aos voluntários durante o teste (esquerda para direita).

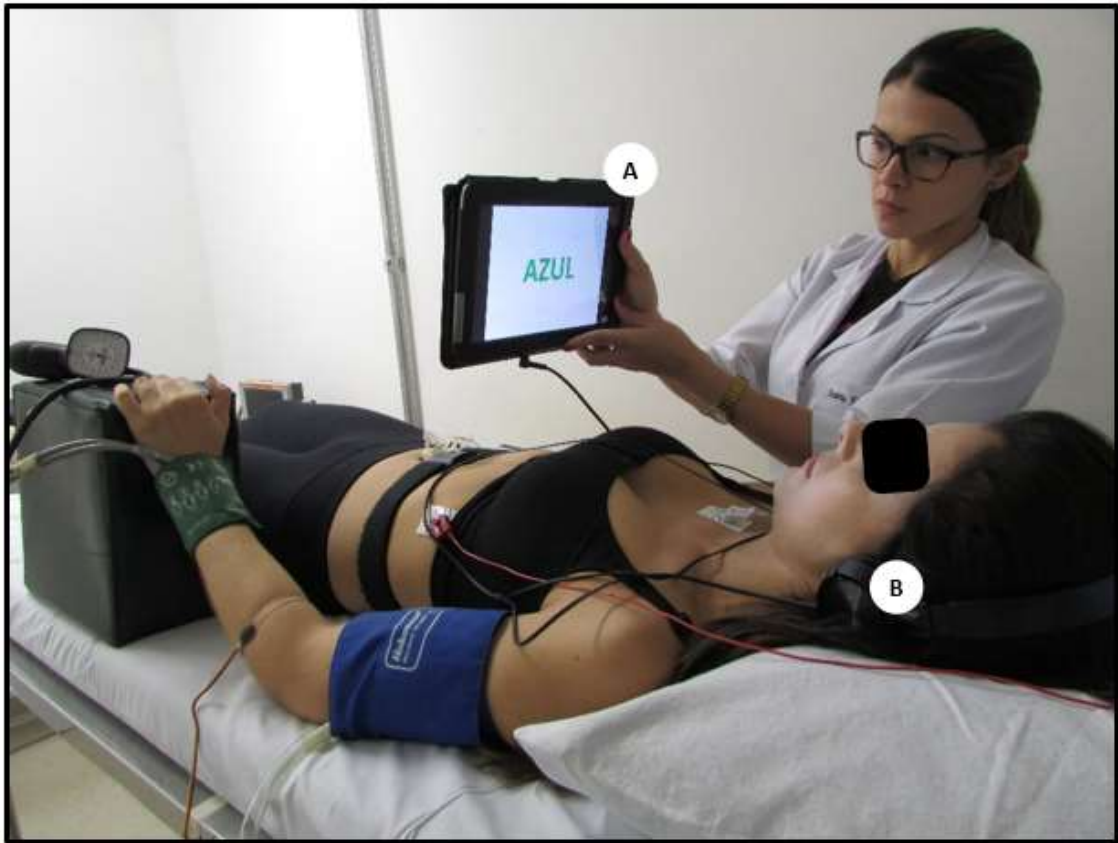


Figura 7. Protocolo de estresse mental.

Tablet com apresentação das imagens (A); Fone de ouvido (B). Fonte: A autora, 2017.

#### 4.2.7. Exercício isométrico de preensão manual

Para a avaliação das respostas hemodinâmicas durante a ativação do comando central, mecanorreceptores e metaborreceptores, foi realizado exercício isométrico de preensão manual utilizando um dinamômetro Saehan® (Saehan Corporation, Masan, Coreia do Sul). Inicialmente, com o voluntário na posição supina, a força isométrica máxima de preensão manual foi calculada pela média de três tentativas de contração voluntária máxima (CVM) realizada no membro dominante. Posteriormente, a frequência cardíaca, a pressão arterial e o fluxo sanguíneo muscular do antebraço foram mensurados por três minutos durante o repouso e três minutos durante o exercício físico isométrico a 30% da CVM. Em seguida, para a avaliação isolada do metaborreflexo muscular, um manguito posicionado no braço exercitado foi insuflado a nível pressórico supra sistólico (200 mmHg), quinze segundos antes da finalização do exercício físico, para promover a oclusão circulatória por 2 minutos.

A pressão arterial foi aferida no membro inferior direito pelo método automático oscilométrico, por meio do monitor multiparamétrico DIXTAL<sup>®</sup>, modelo 2023 (Amazonas, Brasil). A frequência cardíaca foi registrada continuamente por meio de cinco eletrodos cutâneos, posicionados de acordo com a derivação padrão fornecida pelo cabo de cinco vias do mesmo monitor multiparamétrico (MANO et al., 2002). O fluxo sanguíneo muscular do antebraço foi avaliado pela técnica de pletismografia de oclusão venosa (Pletismógrafo Hokanson<sup>®</sup>, Washington, Estados Unidos da América).

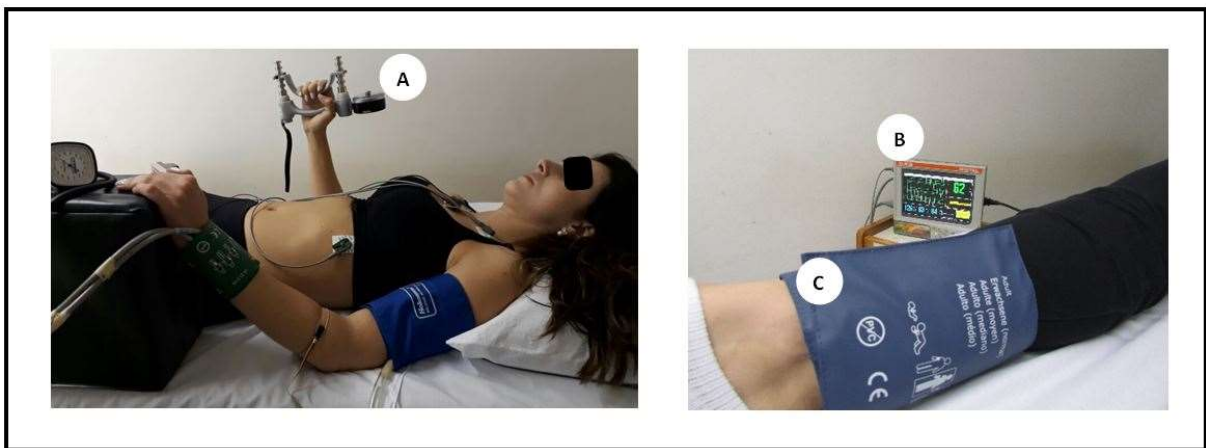


Figura 8. Protocolo de exercício isométrico.

Dinamômetro Saehan<sup>®</sup> (A); Monitor DIXTAL, modelo 2023 (B); manguito posicionado na perna direita (C). Fonte: A autora, 2017.

#### 4.3. Protocolo experimental

As avaliações foram realizadas na Unidade de Investigação Cardiovascular e Fisiologia do Exercício (InCFEx) da Faculdade de Educação Física e do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora (HU-CAS), sempre no período da manhã. Os voluntários foram instruídos a não ingerir álcool e/ou cafeína e a não realizar atividades físicas vigorosas nas 24 horas antecedentes às avaliações, bem como a não ingerir alimentos gordurosos no dia da coleta de dados.

Os voluntários responderam à anamnese (APÊNDICE II) que contemplou os dados clínicos dos mesmos e de seus pais e foram submetidos à avaliação antropométrica. Após os voluntários permanecerem 10 minutos em repouso em posição supina, foi iniciado o registro simultâneo da frequência cardíaca, da frequência respiratória e da pressão arterial por 15 minutos em repouso. Em seguida,

após 10 minutos de repouso, o fluxo sanguíneo muscular do antebraço foi mensurado durante três minutos de repouso e três minutos de hiperemia reativa.

Dez minutos após a finalização do protocolo de hiperemia reativa, os voluntários realizaram o protocolo de estresse mental seguido da determinação da força isométrica máxima de prensão manual e do protocolo de exercício. O protocolo de estresse mental consistiu de três minutos de repouso e três minutos de estresse mental, enquanto o protocolo de exercício foi composto por três minutos de repouso, três minutos de exercício e dois minutos de oclusão circulatória (Figura 7).

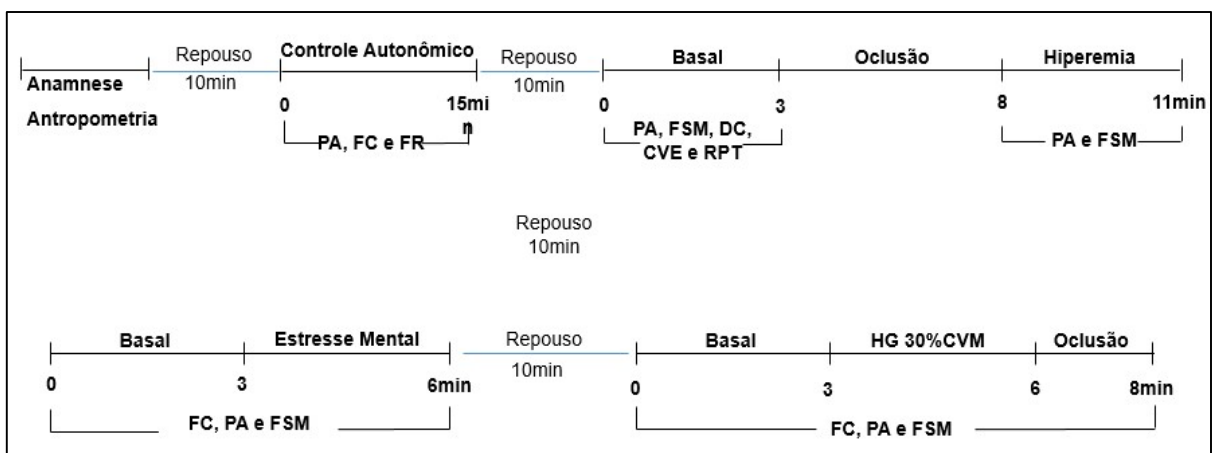


Figura 9. Esquema temporal do protocolo experimental.

PA= pressão arterial; FC= frequência cardíaca; FR=frequência respiratória; FSM = fluxo sanguíneo muscular.

#### 4.4. Análise estatística

Os dados foram apresentados como média  $\pm$  desvio padrão ou como mediana [1 quartil – 3 quartil]. Para verificar a normalidade da distribuição de todas as variáveis analisadas, utilizou-se o teste de Shapiro-Wilk. Além disso, também foi verificado o pressuposto de homogeneidade de variância pelo teste de Lèvene. A distribuição dos sexos entre os grupos foi apresentada em valores absolutos e percentuais.

O teste exato de Fisher foi empregado para verificar a possível diferença entre os grupos quanto às proporções dos sexos e de ambos os pais hipertensos e a intensidade do estresse mental percebido. Para a análise dos dados, os níveis de intensidade de estresse mental foram agrupados em duas categorias: de não

estressante a pouco estressante (faixa de escore 0 a 2 pontos), e de estressante a extremamente estressante (faixa de escore > 2 pontos).

As possíveis diferenças relacionadas às características demográficas, clínicas e autonômicas dos grupos foram verificadas por meio do Teste t de Student independente para os dados que apresentaram distribuição normal e teste U de Mann-Whitney para as variáveis que violaram esse pressuposto.

A análise de variância de dois fatores para medidas repetidas foi utilizada para testar as possíveis diferenças entre os grupos na condutância vascular durante repouso e hiperemia reativa. Para testar possíveis diferenças entre os grupos nas respostas hemodinâmicas, valores absolutos e deltas, durante os protocolos de estresse mental e de exercício isométrico de preensão manual também foi utilizada a análise de variância de dois fatores para medidas repetidas. O teste de Mauchly foi realizado e a correção de Greenhouse-Geisser foi aplicada nos casos em que a esfericidade foi violada. Os efeitos principais e os de interação foram analisados com ajuste do intervalo de confiança por Bonferroni.

O tamanho do efeito (TE) das diferenças entre grupos foi calculado pelo d de Cohen, com posterior classificação de sua força como: pequeno ( $0,20 \leq d < 0,50$ ), médio ( $0,50 \leq d < 0,80$ ) e grande ( $d \geq 0,80$ ) (COHEN, 1988).

Todas as análises estatísticas foram realizadas pelo software IBM SPSS® versão 20 para Windows (Chicago, IL, Estados Unidos da América). A significância estatística adotada foi 5% ( $p \leq 0,05$ ).



## 5. RESULTADOS

Dos 25 voluntários analisados, um voluntário normotenso e dois pré-hipertensos não apresentavam a dosagem dos níveis séricos de creatinina em seu prontuário médico, do mesmo modo, cinco normotensos e quatro pré-hipertensos não apresentavam os níveis séricos de ácido úrico.

Um voluntário normotenso não apresentou as frequências centrais dos espectros das séries temporais da variabilidade da frequência cardíaca e da variabilidade da pressão arterial sistólica sincronizadas e, portanto, foi excluído das análises da modulação autonômica cardíaca e periférica. Além disso, um voluntário normotenso e dois pré-hipertensos não atenderam aos critérios de aceitabilidade da análise da função barorreflexa arterial, ou seja, não apresentam coerência entre os sinais da variabilidade da frequência cardíaca e da variabilidade da pressão arterial sistólica maior que 0,5 e desvio de fase negativo. Três voluntários normotensos não realizaram o protocolo de estresse mental porque já haviam realizado esse teste anteriormente e essa familiarização poderia interferir nas respostas hemodinâmicas durante o mesmo. Um voluntário pré-hipertenso não realizou o protocolo de exercício físico isométrico de preensão manual devido à indisponibilidade de horário do mesmo no dia da coleta (Figura 8).

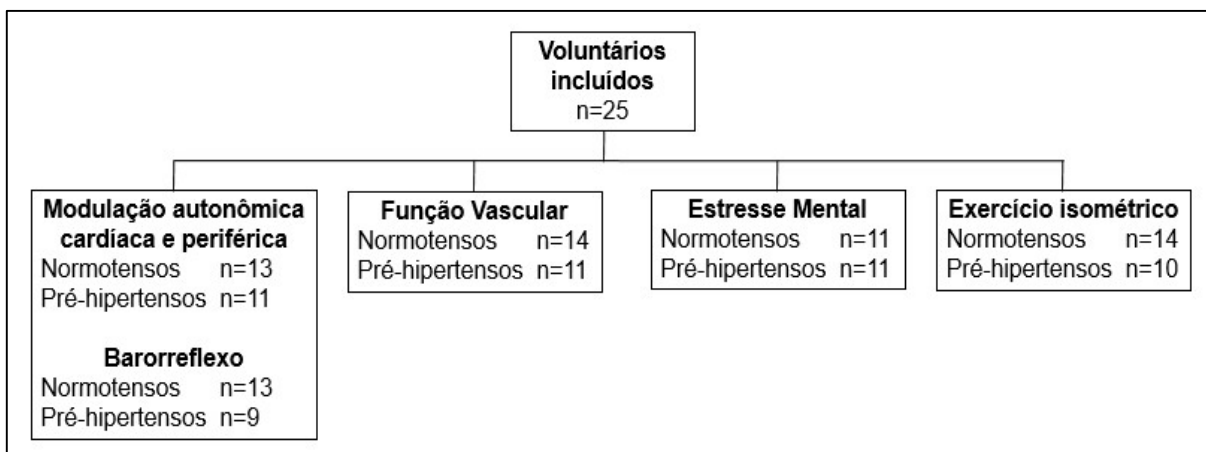


Figura 10. Fluxograma dos voluntários avaliados em cada protocolo realizado na pesquisa.

### 5.1. Características da amostra

A tabela 1 apresenta as características demográficas e clínicas dos grupos avaliados.

Tabela 1. Características demográficas e clínicas da amostra

Variável	Normotenso	n	Pré-hipertenso	n	p	TE
Sexo masculino n (%)	5 (35,7)	14	6 (54,5)	11	0,43 <sup>a</sup>	-
Filhos de ambos os pais hipertensos n (%)	4 (28,6)	14	5 (45,5)	11	0,43 <sup>a</sup>	-
Idade (anos)	30 ± 6	14	29 ± 4	11	0,57 <sup>b</sup>	0,21
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	24 ± 4	14	25 ± 3	11	0,28 <sup>b</sup>	0,41
Circunferência de cintura (cm)	79 ± 11	14	82 ± 9	11	0,51 <sup>b</sup>	0,26
Glicemia (mg/dl)	83 [80-93]	14	89 [83-93]	11	0,23 <sup>c</sup>	-
Creatinina (mg/dl)	0,8 ± 0,2	13	0,9 ± 0,2	9	0,35 <sup>b</sup>	0,42
Ácido úrico (mg/dl)	4,1 ± 1,5	9	4,8 ± 1,1	7	0,30 <sup>b</sup>	0,49
Colesterol total (mg/dl)	177,9 ± 39,6	14	187,3 ± 29,7	11	0,53 <sup>b</sup>	0,24
Triglicérides (mg/dl)	91,5 [57,9-131]	14	103,5 [63-148]	11	0,60 <sup>c</sup>	-
PAS (mmHg)	116 [105-119]	14	128 [124-132]	11	<0,01 <sup>c</sup>	-
PAD (mmHg)	67 [60-71]	14	75 [71-75]	11	<0,01 <sup>c</sup>	-
Débito cardíaco (L/min)	5,7 ± 0,8	14	7,0 ± 1,5	11	0,01	1,67
Índice cardíaco (L/min/m <sup>2</sup> )	3,3 ± 0,3	14	3,7 ± 0,6	11	0,05 <sup>b</sup>	1,28
Resistência periférica total (mmHg/L)	15,0 [13,8-16,0]	14	13,8 [12,4-15,7]	11	0,15 <sup>c</sup>	-
Índice de contratilidade cardíaca (mmHg/s)	1113 ± 195	14	1340 ± 167	11	<0,01 <sup>b</sup>	1,16
Frequência cardíaca (bpm)	67 [ 63-69]	14	63 [ 62-76]	11	0,70 <sup>c</sup>	-
Frequência respiratória (ipm)	17 ± 2	14	17 ± 4	11	1,00 <sup>b</sup>	0,00

Dados apresentados como média ± desvio padrão da média ou mediana [1º quartil – 3º quartil]; valor absoluto e percentual para sexo masculino; <sup>a</sup> - Teste exato de Fisher; <sup>b</sup> - Teste t de Student independente; <sup>c</sup> - Teste U de Mann-Whitney; TE – tamanho do efeito avaliado pelo d de Cohen; IMC - índice de massa corpórea; PAS – pressão arterial sistólica; PAD – pressão arterial diastólica.

## 5.2. Condutância vascular do antebraço durante repouso e hiperemia reativa

A análise da função vascular, mensurada por meio da condutância vascular do antebraço, durante repouso e hiperemia reativa está representada na figura 11. Foi observado efeito interação significativo entre os grupos e o momento da medida da condutância vascular do antebraço (repouso e hiperemia reativa) (efeito interação:  $p=0,05$ ). A condutância vascular aumentou durante a hiperemia reativa tanto no grupo normotenso (delta =  $16,8 \pm 5,8$ ;  $p<0,01$ ) quanto no pré-hipertenso (delta =  $22,6 \pm 7,9$  ( $p<0,01$ ), sendo o TE da diferença entre os grupos grande (TE=0,99). Além disso, apesar de o grupo pré-hipertenso ter apresentado maior condutância vascular do antebraço tanto no repouso ( $3,5 \pm 1,3$  vs.  $2,7 \pm 0,7$ ;  $p=0,05$ ; TE=1,13) quanto no pico de hiperemia reativa ( $25,0 \pm 8,2$  vs.  $18,6$  vs.  $6,1$ ;  $p=0,04$ ; TE=1,05), essa diferença entre os grupos tende a ser mais pronunciada durante a manobra de hiperemia reativa.

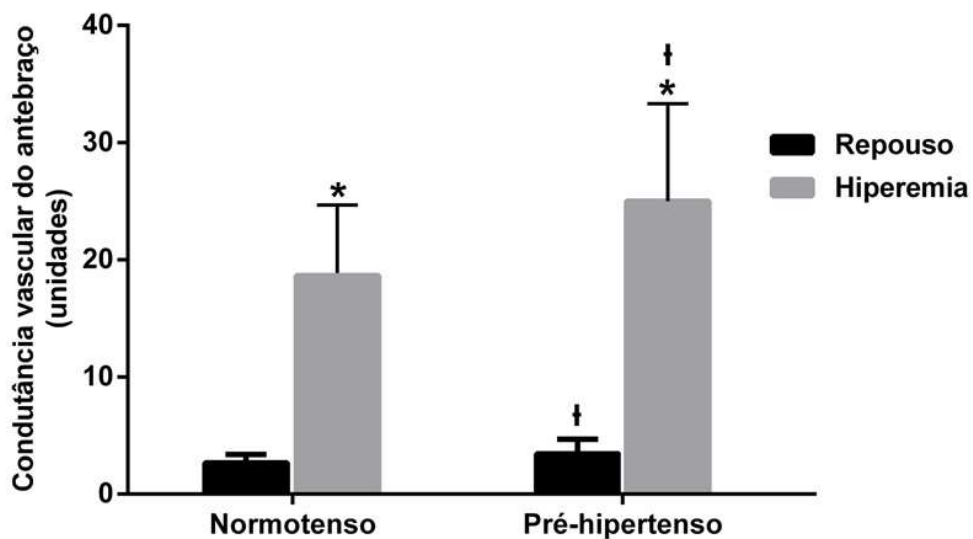


Figura 11. Função vascular.

Dados representados como média  $\pm$  desvio padrão; ANOVA de dois fatores para medidas repetidas (efeito interação:  $p=0,049$ ; efeito tempo:  $p<0,001$ ; efeito grupo:  $p=0,029$ ); TE: Basal=1,13 e Hiperemia=1,05; \* - diferenças significativas em relação ao repouso; † - diferenças significativas em relação ao grupo normotenso.

### 5.3. Modulação autonômica cardíaca e periférica durante repouso

Os índices da modulação autonômica cardíaca foram semelhantes entre os grupos (Tabela 2). Entretanto, na modulação autonômica periférica, foi observado maior variabilidade ( $Variância_{PAS}$ ) e maiores componentes espectrais  $MBF_{PAS}$  e  $BF_{PAS}$  nos pré-hipertensos em relação aos normotensos (Tabela 2).

Tabela 2. Modulação autonômica cardíaca e periférica

Variável	Normotenso (n=13)	Pré-hipertenso (n=11)	p	TE
<b>Modulação cardíaca</b>				
Variância <sub>iRR</sub> (ms <sup>2</sup> )	2050 [985-3264]	1718 [1067-3806]	0,50 <sup>b</sup>	-
MBF <sub>iRR</sub> (ms <sup>2</sup> )	905 ± 699	1178 ± 625	0,33 <sup>a</sup>	0,39
BF <sub>iRR</sub> (ms <sup>2</sup> )	565 [277-1067]	413 [263-1360]	0,98 <sup>b</sup>	-
AF <sub>iRR</sub> (ms <sup>2</sup> )	481 [212-897]	340 [195-606]	0,54 <sup>b</sup>	-
BF <sub>iRR</sub> (un)	51 ± 19	57 ± 17	0,46 <sup>a</sup>	0,29
AF <sub>iRR</sub> (un)	49 ± 19	43 ± 17	0,46 <sup>a</sup>	0,29
BF/AF	0,90 [0,58-1,87]	1,52 [0,98-1,91]	0,50 <sup>b</sup>	-
<b>Modulação periférica</b>				
Variância <sub>PAS</sub> (mmHg <sup>2</sup> )	9,4 [ 4,9-12,7]	18,3 [ 14,8-26,7]	<0,01 <sup>b</sup>	-
MBF <sub>PAS</sub> (mmHg <sup>2</sup> )	6,9 [2,0-11,1]	13,5 [10,7-22,4]	0,01 <sup>b</sup>	-
BF <sub>PAS</sub> (mmHg <sup>2</sup> )	1,7 [1,0-3,0]	3,0 [2,0-4,0]	0,04 <sup>b</sup>	-
AF <sub>PAS</sub> (mmHg <sup>2</sup> )	2,0 [1,0-2,0]	1,0[1,0-2,5]	0,77 <sup>b</sup>	-
<b>Respiração</b>				
BF (un)	0 [ 0-6]	0 [ 0-12]	0,92 <sup>b</sup>	-
AF (un)	100 [94-100]	100 [88-100]	0,92 <sup>b</sup>	-

Dados apresentados como média ± desvio padrão da média ou mediana [1<sup>o</sup> quartil – 3<sup>o</sup> quartil]; <sup>a</sup> Teste t de Student independente; <sup>b</sup> - Teste U de Mann-Whitney; TE – tamanho do efeito avaliado pelo d de Cohen; iRR – intervalo RR; PAS- pressão arterial sistólica; MBF - muito baixa frequência; BF – baixa frequência; AF – alta frequência; un - unidades normalizadas.

### 5.4. Controle barorreflexo arterial

Foi observado menor ganho do controle barorreflexo (Ganho  $BF_{PAS-iRR}$ ) nos pré-hipertensos, porém, tempo de retardo  $BF_{PAS-iRR}$  semelhante entre os grupos (Figuras 12 e 13).

A tabela 3 apresenta a frequência central, o desvio de fase e a coerência do componente BF da relação PAS-iRR, bem como a frequência central e a coerência dos componentes BF e AF da relação entre a atividade respiratória e o iRR.

Tabela 3. Função barorreflexa arterial

Variável	Normotenso (n=13)	Pré-hipertenso (n=9)	p	TE
<b>PAS-Irr</b>				
Frequência central BF (Hz)	0,10 ± 0,02	0,10 ± 0,01	0,58 <sup>a</sup>	0,19
Desvio de fase BF (rad)	-0,96 ± 0,33	- 0,94 ± 0,31	0,90 <sup>a</sup>	0,05
Coerência BF	0,85 ± 0,08	0,79 ± 0,14	0,15 <sup>a</sup>	0,89
<b>Resp-Irr</b>				
Frequência central BF (Hz)	0,14 [0,10-0,15]	0,10 [0,07-0,12]	0,08 <sup>b</sup>	-
Coerência BF	0,47 ± 0,19	0,42 ± 0,16	0,56 <sup>a</sup>	0,24
Frequência central AF (Hz)	0,29 [0,28-0,30]	0,32 [0,27-0,33]	0,42 <sup>b</sup>	-
Coerência AF	0,96 [0,91-0,98]	0,93 [0,92-0,95]	0,22 <sup>b</sup>	-

Dados apresentados como média ± desvio padrão da média ou mediana [1º quartil – 3º quartil interquartil]; <sup>a</sup> Teste t de Student independente; <sup>b</sup> - Teste U de Mann-Whitney; ; TE – tamanho do efeito avaliado pelo d de Cohen; iRR – intervalo RR; PAS- pressão arterial sistólica; BF – baixa frequência; AF – alta frequência.

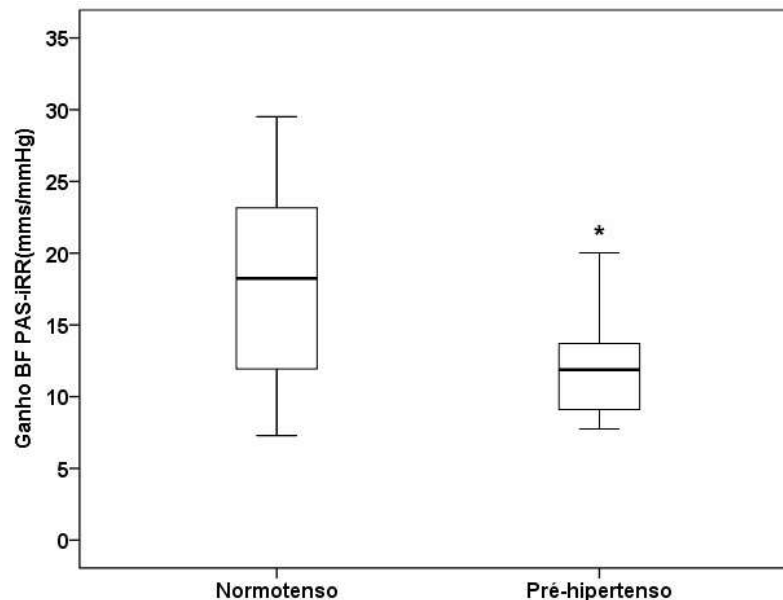


Figura 12. Ganho BF PAS-iRR

Dados representados em Box plot (valor mínimo, primeiro quartil, mediana, terceiro quartil e valor máximo); iRR – intervalo RR; PAS- pressão arterial sistólica; BF – baixa frequência; Teste t de Student independente: \* diferença significativa em relação ao grupo normotenso (p=0,03; TE= 0,85).

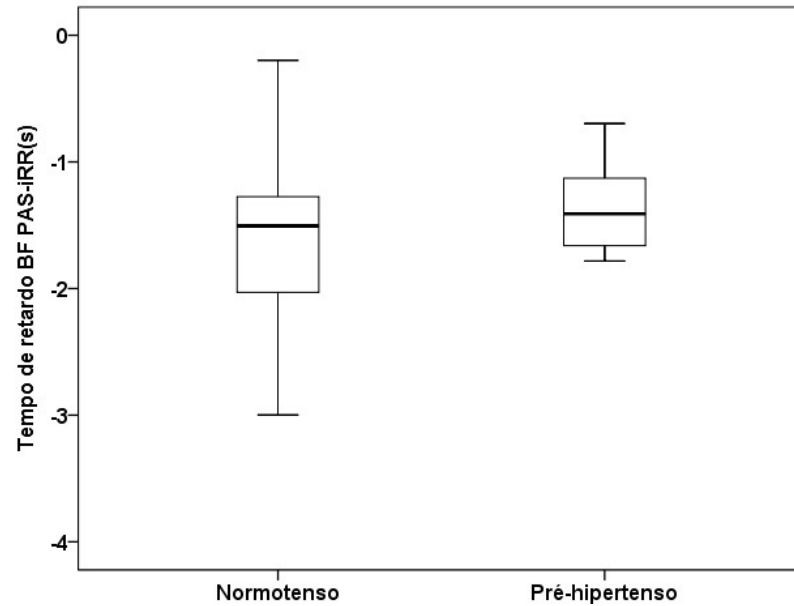


Figura 13. Tempo de retardo BF PAS-iRR

Dados representados em Box plot (valor mínimo, primeiro quartil, mediana, terceiro quartil e valor máximo); iRR – intervalo RR; PAS- pressão arterial sistólica; BF – baixa frequência; Teste t de Student independente ( $p=0,90$ ,  $TE=0,05$ ).

### 5.5. Estresse mental

Durante o protocolo de estresse mental a pressão arterial sistólica (Figura 14), diastólica (Figura 16) e média (Figura 18) aumentaram similar e significativamente (efeito interação:  $p=0,70$ ,  $p=0,92$  e  $p=0,83$ , respectivamente) no primeiro (efeito tempo:  $p<0,01$ ,  $p<0,01$  e  $p<0,01$ , respectivamente), no segundo (efeito tempo:  $p<0,01$ ,  $p<0,01$  e  $p<0,01$ , respectivamente) e no terceiro (efeito tempo:  $p<0,01$ ,  $p<0,01$  e  $p<0,01$ , respectivamente) minutos, em relação ao basal, nos grupos normotenso e pré-hipertenso. O grupo pré-hipertenso apresentou valores significativamente maiores para pressão arterial sistólica (efeito grupo:  $p<0,01$ ) em todos os momentos, sendo essas diferenças de efeito grande no basal ( $TE=2,11$ ), primeiro ( $TE=1,23$ ), segundo ( $TE=0,98$ ) e terceiro ( $TE=1,19$ ) minutos. Do mesmo modo, pressão arterial média (efeito grupo:  $p=0,05$ ) também foi maior nos pré-hipertensos em todos os momentos e o TE dessas diferenças médio a grande no basal ( $TE=1,15$ ), primeiro ( $TE=0,80$ ), segundo ( $TE=0,72$ ) e terceiro ( $TE=0,78$ ) minutos. A pressão arterial diastólica foi semelhante entre os grupos (efeito grupo:  $p=0,18$ ) com tamanho de efeito, respectivamente, 0,73, 0,49, 0,55 e 0,53, no basal, primeiro, segundo e terceiro minutos.

Tendo em vista que os grupos partiram de níveis pressóricos diferentes, os deltas absolutos de todas as variáveis também foram analisados. De fato, ambos os grupos apresentaram resposta de aumento similar (efeito interação:  $p=0,70$ ,  $p=0,35$  e  $p=0,82$ , respectivamente) e significativa da pressão arterial sistólica (Figura 15), diastólica (Figura 17) e média (Figura 19) durante o primeiro (efeito tempo:  $p=0,01$ ,  $p<0,01$  e  $p<0,01$ , respectivamente), segundo (efeito tempo:  $p<0,01$ ,  $p<0,01$  e  $p<0,01$ , respectivamente) e terceiro (efeito tempo:  $p<0,01$ ,  $p<0,01$  e  $p<0,01$ , respectivamente) minutos de estresse mental, não sendo observada diferença entre os grupos (efeito grupo:  $p=0,58$ ,  $p=0,78$  e  $p=0,60$ , respectivamente). O TE das diferenças entre grupos para a pressão arterial sistólica foi 0,39, 0,25 e 0,10, no primeiro, segundo e terceiro minutos de estresse mental. Para a pressão arterial diastólica, o TE foi 0,17, 0,05 e 0,43, e para a pressão arterial diastólica 0,25, 0,20 e 0,17, no primeiro, segundo e terceiro minutos, respectivamente.

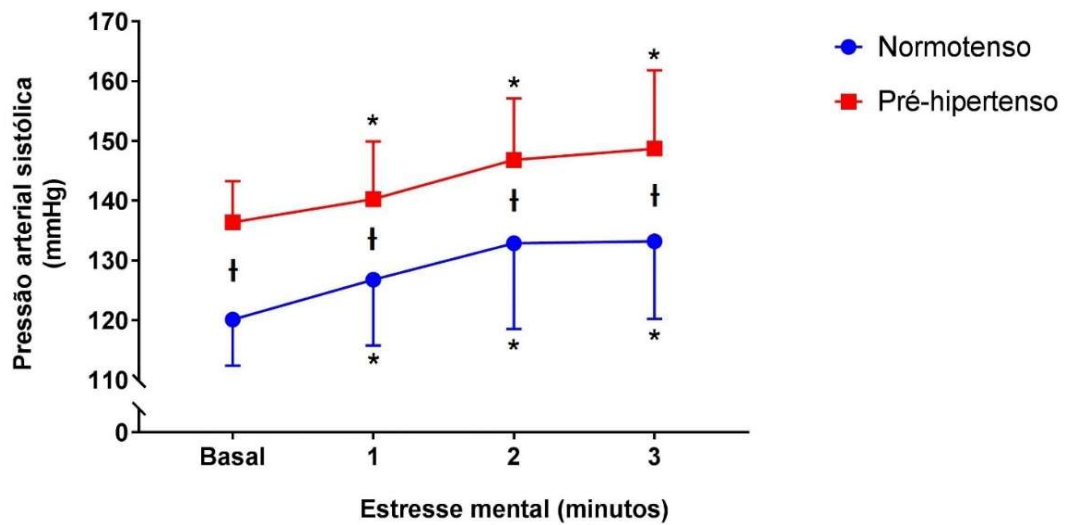


Figura 14. Pressão arterial sistólica durante estresse mental.

† Diferença significativa em relação ao grupo Normotenso; \* Diferença significativa em relação ao basal. TE 2,11, 1,23, 0,98 e 1,19, no basal, primeiro, segundo e terceiro minutos, respectivamente.

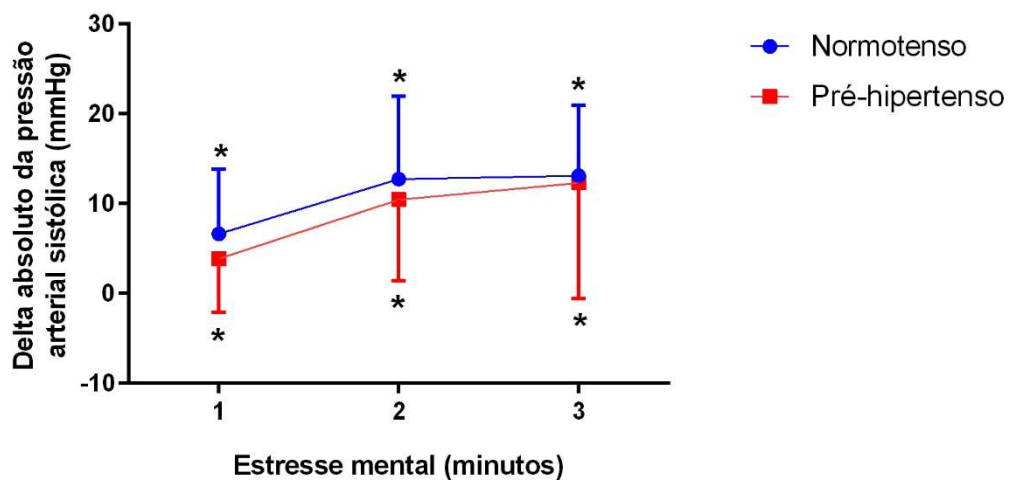


Figura 15. Delta absoluto da pressão arterial sistólica durante estresse mental.

\* Diferença significativa em relação ao basal. TE 0,39, 0,25 e 0,10 no primeiro, segundo e terceiro minutos, respectivamente.



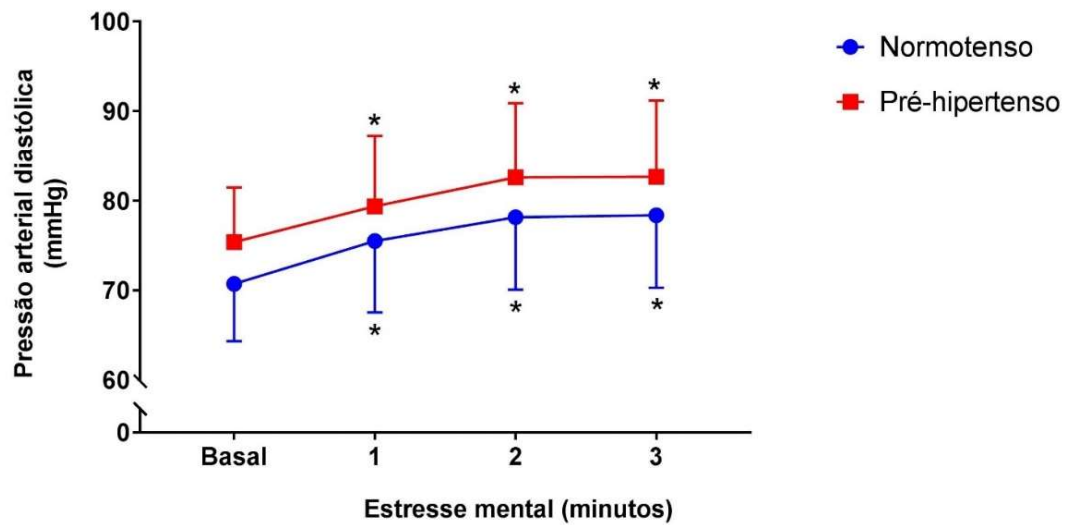


Figura 16. Pressão arterial diastólica durante estresse mental.

\* Diferença significativa em relação ao basal. TE 0,73, 0,49, 0,55 e 0,53, no basal, primeiro, segundo e terceiro minutos, respectivamente.

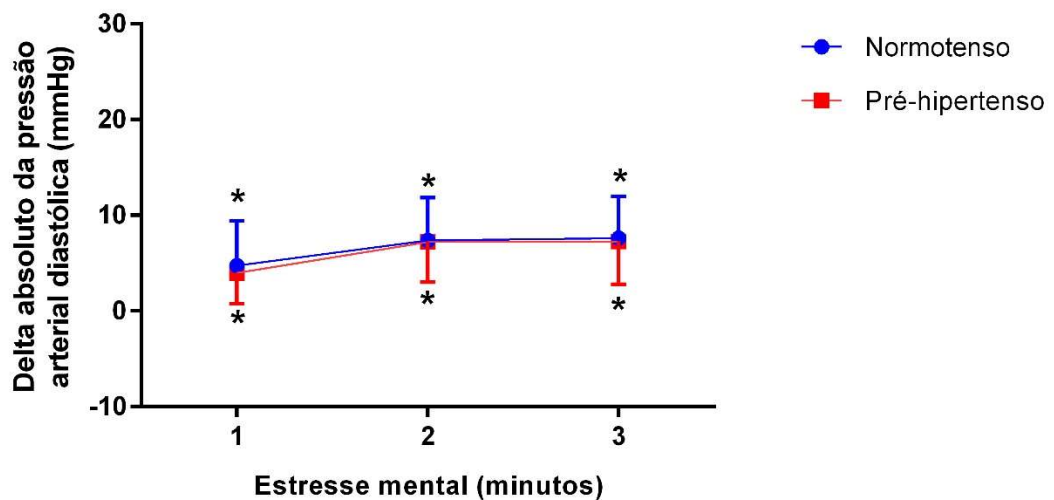


Figura 17. Delta absoluto da pressão arterial diastólica durante estresse mental.

\* Diferença significativa em relação ao basal. TE 0,17, 0,05 e 0,43 no primeiro, segundo e terceiro minutos, respectivamente.

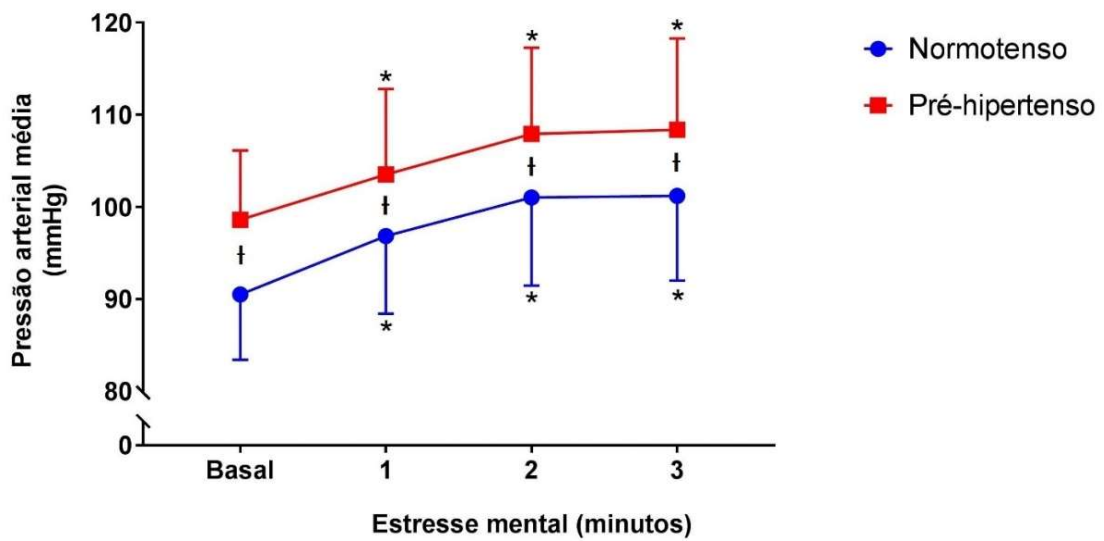


Figura 18. Pressão arterial média durante estresse mental.

† Diferença significativa em relação ao grupo Normotenso; \* Diferença significativa em relação ao basal. TE 1,15, 0,80, 0,72 e 0,78, no basal, primeiro, segundo e terceiro minutos, respectivamente.

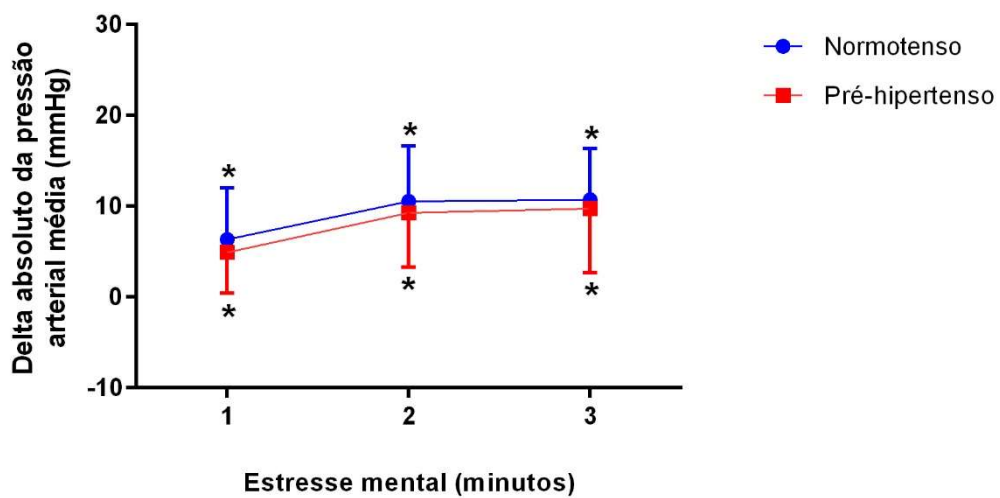


Figura 19. Delta absoluto da pressão arterial média durante estresse mental.

\* Diferença significativa em relação ao basal. TE 0,25, 0,20 e 0,17 no primeiro, segundo e terceiro minutos, respectivamente.

Em relação ao basal, os valores de frequência cardíaca (Figura 20), de fluxo sanguíneo do antebraço (Figura 22) e de condutância vascular do antebraço (Figura 24) aumentaram similar (efeito interação:  $p=0,68$ ,  $p=0,55$  e  $p=0,89$ , respectivamente) e significativamente no primeiro (efeito tempo:  $p<0,01$ ,  $p<0,01$  e  $p=0,03$ , respectivamente), no segundo (efeito tempo:  $p<0,01$ ,  $p<0,01$  e  $p=0,01$ , respectivamente) e no terceiro minutos (efeito tempo:  $p<0,01$ ,  $p<0,01$  e  $p=0,02$ , respectivamente), não sendo observada diferença entre os grupos (efeito grupo:  $p=0,28$ ,  $p=0,38$  e  $p=0,70$ , respectivamente). O TE das diferenças entre grupos para a frequência cardíaca foi, respectivamente, 0,43, 0,40, 0,43 e 0,79, no basal, primeiro, segundo e terceiro minutos. Para o fluxo sanguíneo do antebraço foi observado tamanho de efeito de 1, 02 no basal, 0,66 no primeiro, 0,34 no segundo e 0,34 no terceiro minutos. Já para a condutância vascular do antebraço, o TE das diferenças entre grupos foi 0,69, 0,47, 0,11 e 0,04, no basal, primeiro, segundo e terceiro minutos, respectivamente.

Do mesmo modo a análise dos deltas absolutos demonstram que as respostas da frequência cardíaca (Figura 21), do fluxo sanguíneo do antebraço (Figura 23) e da condutância vascular do antebraço (Figura 25) também foram semelhantes (efeito interação:  $p=0,86$ ,  $p=0,42$ ,  $p=0,47$ , respectivamente), aumentando no primeiro (efeito tempo:  $p<0,01$ ,  $p<0,01$  e  $p<0,01$ , respectivamente), segundo (efeito tempo:  $p<0,01$ ,  $p<0,01$  e  $p<0,01$ , respectivamente) e terceiro (efeito tempo:  $p<0,01$ ,  $p=0,01$  e  $p=0,02$ , respectivamente) minutos em relação ao basal. Para todas as variáveis citadas os grupos foram semelhantes (efeito grupo:  $p=0,66$ ,  $p=0,91$  e  $p=0,84$ , respectivamente). Para a frequência cardíaca, o TE das diferenças entre grupos foi 0,13, 0,03 e 0,57, para o fluxo sanguíneo do antebraço 0,35, 0,05 e 0,33 e para a condutância vascular do antebraço 0,26, 0,17 e 0,36, no primeiro, segundo e terceiro minutos, respectivamente.

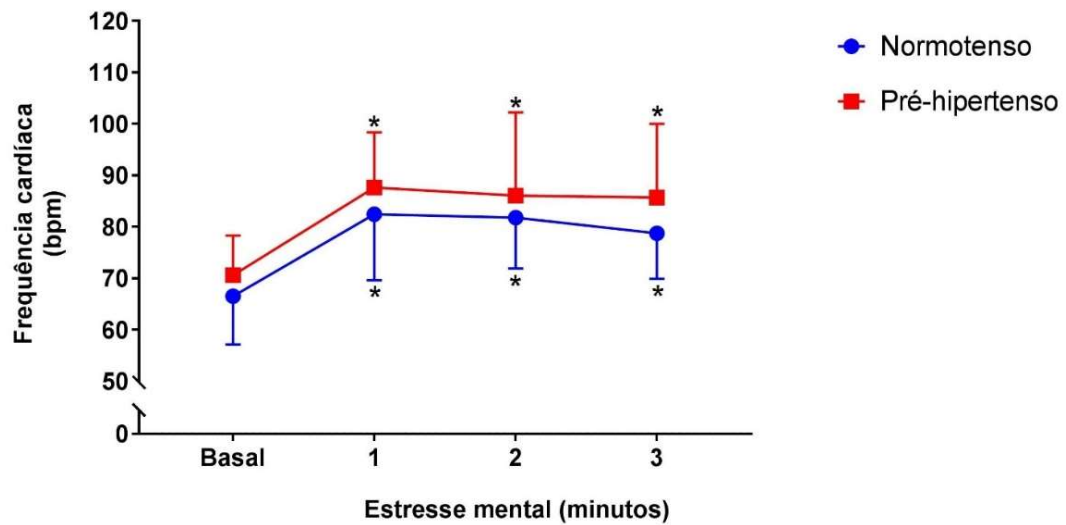


Figura 20. Frequência cardíaca durante estresse mental.

\* Diferença significativa em relação ao basal. TE 0,43, 0,40, 0,43 e 0,79, no basal, primeiro, segundo e terceiro minutos, respectivamente.

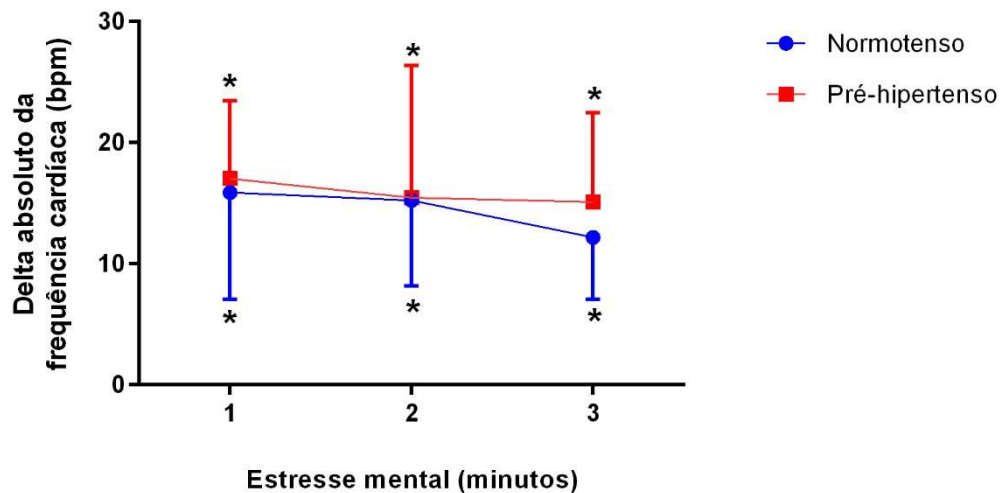


Figura 21. Delta absoluto da frequência cardíaca durante estresse mental.

\* Diferença significativa em relação ao basal. TE 0,13, 0,03 e 0,57 no primeiro, segundo e terceiro minutos, respectivamente.

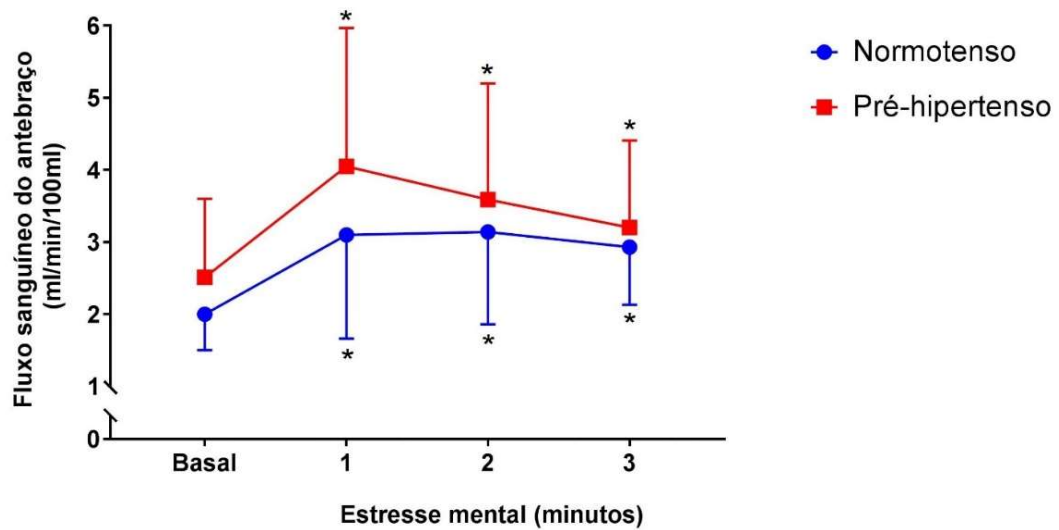


Figura 22. Fluxo sanguíneo do antebraço durante estresse mental.

\* Diferença significativa em relação ao basal. TE 1,02, 0,66, 0,34 e 0,34, no basal, primeiro, segundo e terceiro minutos, respectivamente.

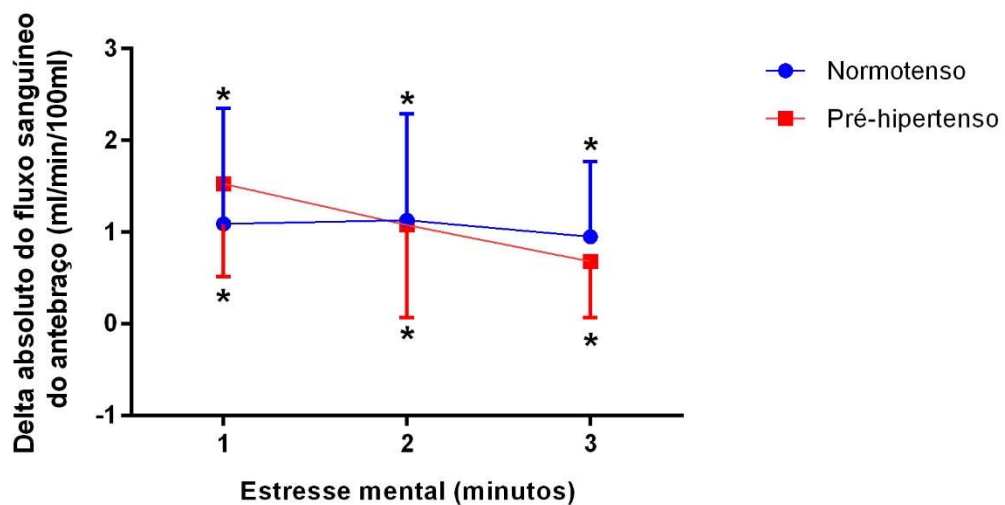


Figura 23. Delta absoluto do fluxo sanguíneo do antebraço durante estresse mental.

\* Diferença significativa em relação ao basal. TE 0,35, 0,05 e 0,33 no primeiro, segundo e terceiro minutos, respectivamente.

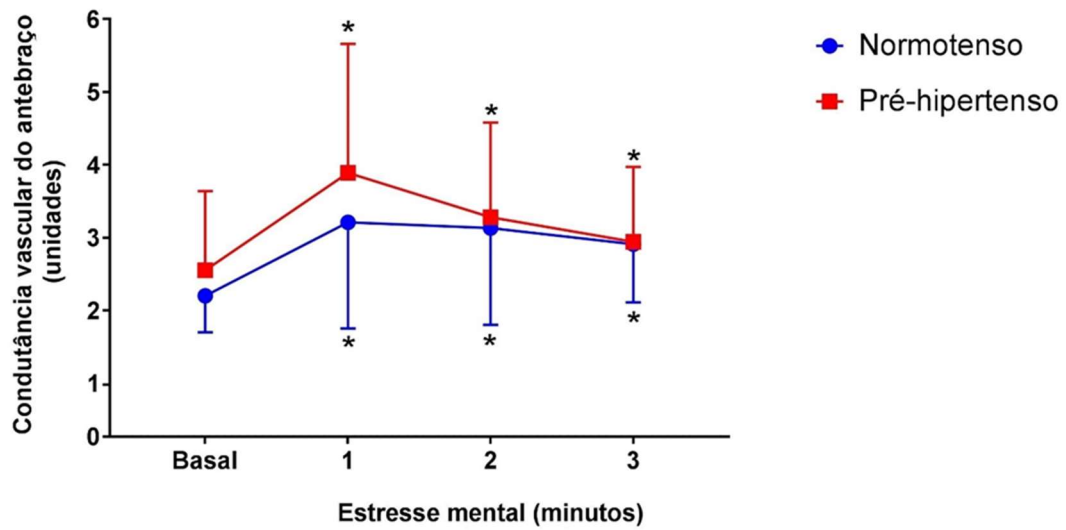


Figura 24. Condutância vascular do antebraço durante estresse mental.

\* Diferença significativa em relação ao basal. TE 0,69, 0,47, 0,11 e 0,04, no basal, primeiro, segundo e terceiro minutos, respectivamente.

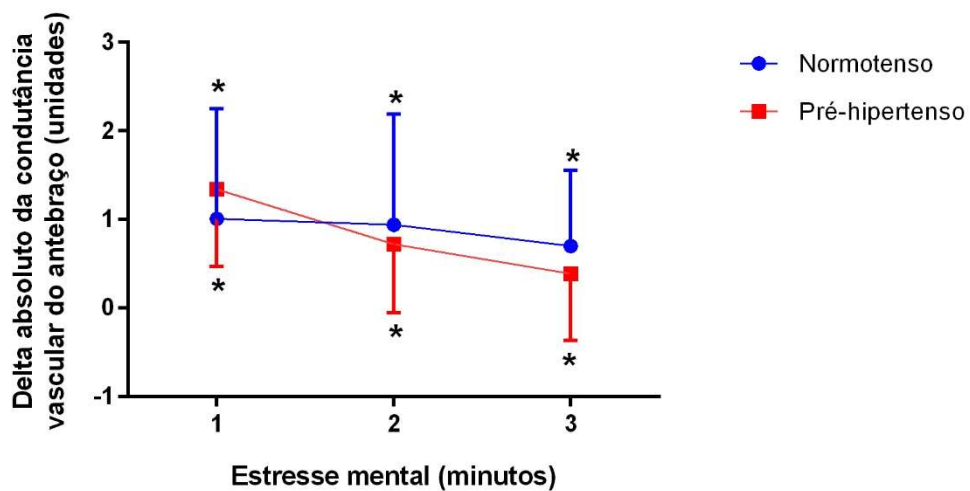


Figura 25. Delta absoluto da condutância vascular do antebraço durante estresse mental.

\* Diferença significativa em relação ao basal. TE 0,26, 0,17 e 0,36 no primeiro, segundo e terceiro minutos, respectivamente.

A intensidade de estresse mental percebido foi semelhante entre os grupos normotenso e pré-hipertenso (Tabela 4).

Tabela 4. Nível de estresse percebido pelos grupos normotenso e pré-hipertenso ao final do estresse mental.

Nível de estresse percebido n (%)	Normotenso (n=11)	Pré-hipertenso (n=11)
Não estressante a pouco estressante	7 (64)	9 (82)
Estressante a extremamente estressante	4 (36)	2 (18)

p=0,63; Teste Exato de Fisher.

### 5.6. Exercício físico isométrico de preensão manual

As pressões arteriais sistólica (Figura 26), diastólica (Figura 28) e média (Figura 30) aumentaram similarmente (efeito interação:  $p=0,33$ ,  $p=0,93$ ,  $p=0,74$ , respectivamente) durante o exercício isométrico de preensão manual, no primeiro (efeito tempo:  $p=0,01$ ,  $p<0,01$  e  $p<0,01$ , respectivamente), no segundo (efeito tempo:  $p<0,01$ ,  $p<0,01$  e  $p<0,01$ , respectivamente) e no terceiro (efeito tempo:  $p<0,01$ ,  $p<0,01$  e  $p<0,01$ , respectivamente) minutos, em relação ao basal, nos grupos normotenso e pré-hipertenso. O grupo pré-hipertenso apresentou maior pressão arterial sistólica (efeito grupo:  $p=0,01$ ) e maior pressão arterial média (efeito grupo:  $p=0,03$ ) em todos os momentos, sendo o TE dessas diferenças no basal 1,28 e 1,0, no primeiro 1,11 e 0,90, no segundo 1,05 e 0,82 e no terceiro minutos 0,73 e 0,62, respectivamente. A pressão arterial diastólica foi semelhante entre os grupos (efeito grupo:  $p=0,12$ ) e o TE das diferenças entre grupos foram 0,73 no basal, 0,68 no primeiro, 0,62 no segundo e 0,51 no terceiro minutos de exercício físico.

As análises dos deltas absolutos demonstraram resposta de aumento semelhante em ambos os grupos (efeito interação:  $p=0,33$ ,  $p=0,93$  e  $p=0,74$ , respectivamente) para a pressão arterial sistólica (Figura 27), diastólica (Figura 29) e média (Figura 31) durante o primeiro (efeito tempo:  $p=0,01$ ,  $p<0,01$  e  $p<0,01$ , respectivamente), segundo (efeito tempo:  $p<0,01$ ,  $p<0,01$  e  $p<0,01$ , respectivamente) e terceiro (efeito tempo:  $p<0,01$ ,  $p<0,01$  e  $p<0,01$ , respectivamente) minutos de estresse mental, não sendo observada diferença entre os grupos (efeito grupo:  $p=0,99$ ,  $p=0,79$  e  $p=0,89$ , respectivamente). Para a pressão arterial sistólica, o TE das diferenças entre grupos foi 0,29, 0,23 e 0,34, respectivamente, no primeiro, segundo e terceiro minutos. Já para a pressão arterial diastólica, o TE foi 0,20, 0,06 e 0,08, e para a pressão arterial média 0,28, 0,11 e 0,09, no primeiro, segundo e terceiro minutos, respectivamente.

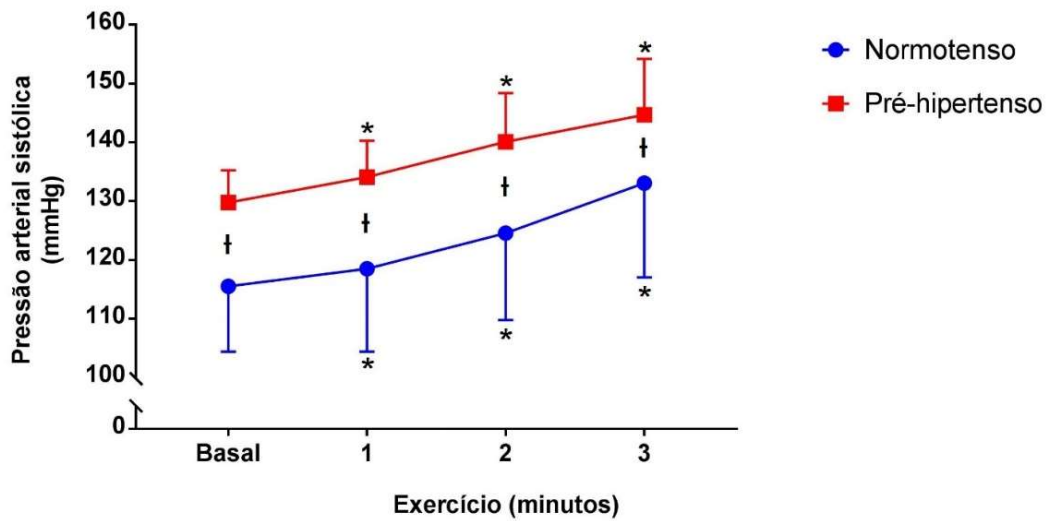


Figura 26. Pressão arterial sistólica durante exercício físico isométrico.

† Diferença significativa em relação ao grupo Normotenso; \* Diferença significativa em relação ao basal. TE 1,28, 1,11, 1,05 e 0,73, no basal, primeiro, segundo e terceiro minutos, respectivamente.

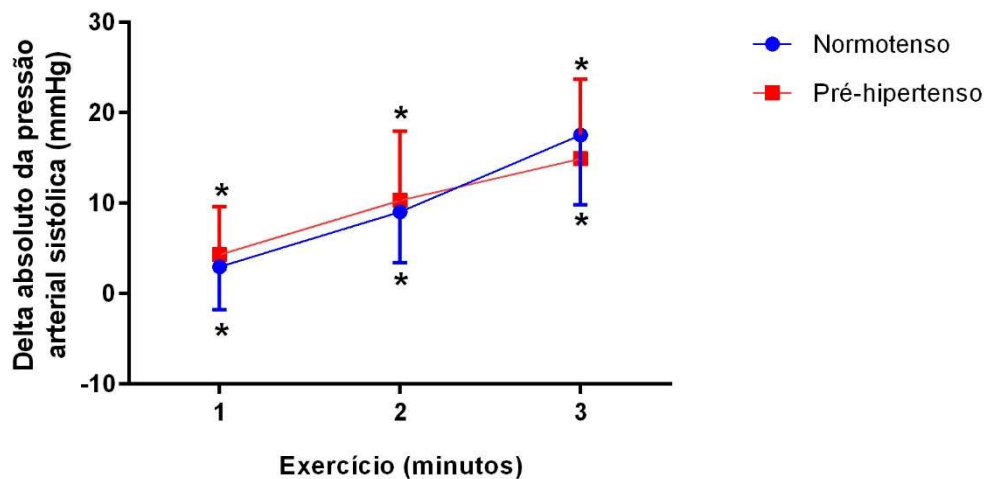


Figura 27. Delta absoluto da pressão arterial sistólica durante exercício físico isométrico.

\* Diferença significativa em relação ao basal. TE 0,29, 0,23 e 0,34, no primeiro, segundo e terceiro minutos, respectivamente.



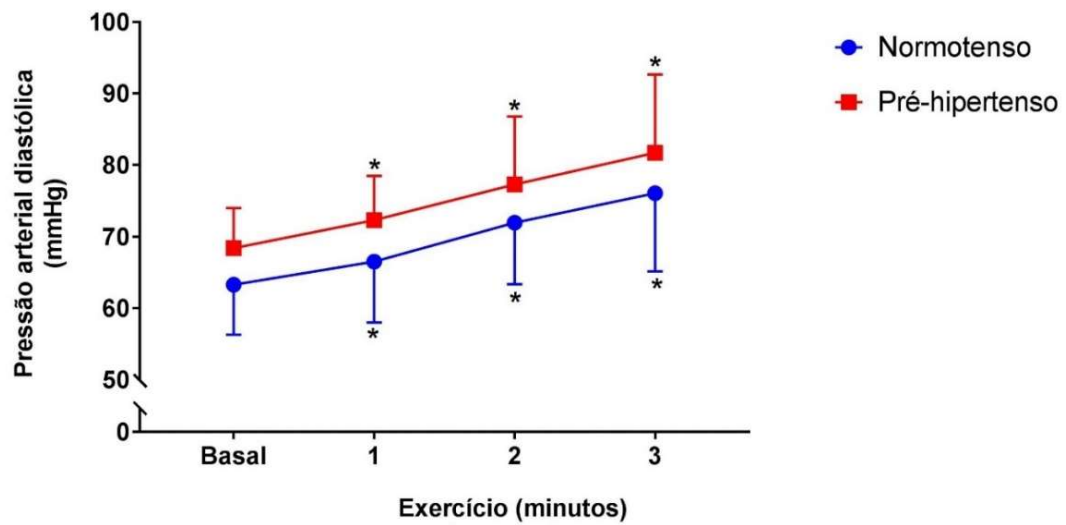


Figura 28. Pressão arterial diastólica durante exercício físico isométrico.

† Diferença significativa em relação ao grupo Normotenso; \* Diferença significativa em relação ao basal. TE 0,73, 0,68, 0,62 e 0,51, no basal, primeiro, segundo e terceiro minutos, respectivamente.

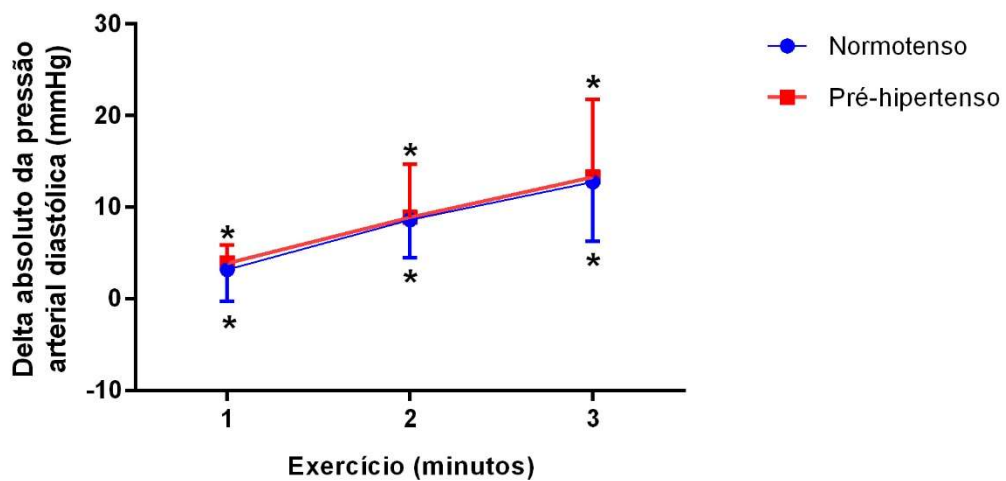


Figura 29. Delta absoluto da pressão arterial diastólica durante exercício físico isométrico.

\* Diferença significativa em relação ao basal. TE 0,20, 0,06 e 0,08, no primeiro, segundo e terceiro minutos, respectivamente.

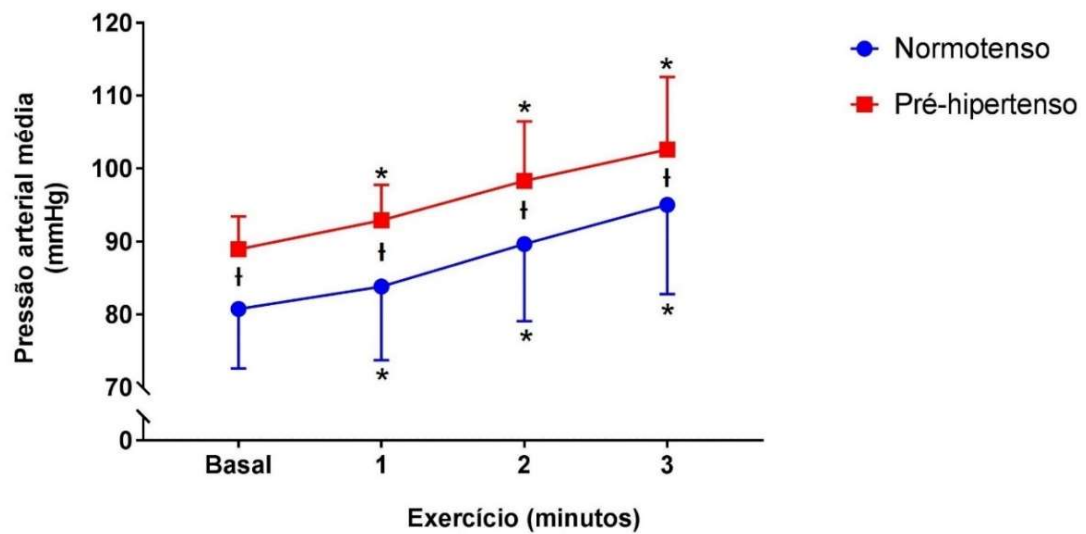


Figura 30. Pressão arterial média durante exercício físico isométrico.

† Diferença significativa em relação ao grupo Normotenso; \* Diferença significativa em relação ao basal. TE 0,28, 0,11 e 0,09, no primeiro, segundo e terceiro minutos, respectivamente.

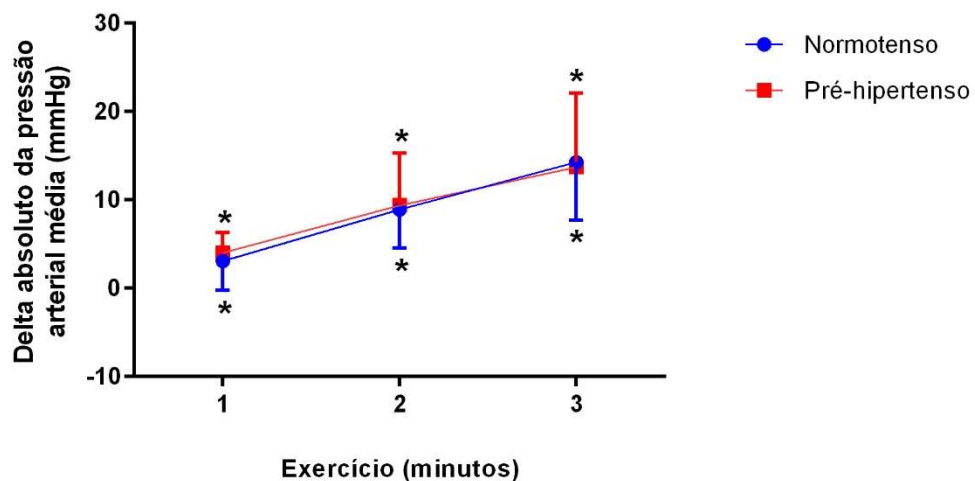


Figura 31. Delta absoluto da pressão arterial média durante exercício físico isométrico.

\* Diferença significativa em relação ao basal. TE 1,00, 0,90, 0,82 e 0,62, no basal, primeiro, segundo e terceiro minutos, respectivamente.

Em relação ao basal, a frequência cardíaca (Figura 32) aumentou similar (efeito interação:  $p=0,65$ ) e significativamente no primeiro (efeito tempo:  $p<0,01$ ), no segundo (efeito tempo:  $p<0,01$ ) e no terceiro minutos (efeito tempo:  $p<0,01$ ), não sendo observada diferença entre os grupos (efeito grupo:  $p=0,99$ ), sendo o TE da

diferença entre grupos 0,06, 0,08, 0,14 e 0,12, no basal, primeiro, segundo e terceiro minutos de exercício físico, respectivamente.

Os grupos estudados apresentaram comportamento semelhante do fluxo sanguíneo (Figura 34) e da condutância vascular do antebraço (Figura 36) (efeito interação:  $p=0,62$  e  $p=0,65$ , respectivamente) durante o protocolo de exercício isométrico. O fluxo sanguíneo do antebraço foi semelhante ao basal no primeiro (efeito tempo:  $p=0,13$ ) e no segundo minutos (efeito tempo:  $p=0,07$ ), porém aumentou no terceiro minuto (efeito tempo:  $p<0,01$ ). Por outro lado, na condutância vascular do antebraço não foram observadas alterações significativas durante o exercício (efeito tempo:  $p=0,06$ ). Além disso, os grupos normotenso e pré-hipertenso apresentaram valores semelhantes de fluxo sanguíneo (efeito grupo:  $p=0,35$ ) e de condutância vascular do antebraço (efeito grupo:  $p=0,68$ ). O TE das diferenças entre grupos foi 1,01 e 0,53 no basal, 0,72 e 0,27 no primeiro, 0,51 e 0,30 no segundo e 0,17 e 0,04 no terceiro minutos de exercício físico para as variáveis fluxo sanguíneo do antebraço e condutância vascular do antebraço, respectivamente.

As respostas de aumento da frequência cardíaca (Figura 33) foram similares (efeito interação:  $p=0,65$ ) e significativas no primeiro (efeito tempo:  $p<0,01$ ), segundo (efeito tempo:  $p<0,01$ ) e terceiro (efeito tempo:  $p<0,01$ ) minutos de exercício isométrico em relação ao basal, nos grupos normotenso e pré-hipertenso. Não sendo observada diferenças entre os grupos (efeito grupo: 0,79), sendo o TE das diferenças 0,27, 0,13 e 0,19, no primeiro, segundo e terceiro minutos de exercício físico, respectivamente.

Já a resposta do fluxo sanguíneo do antebraço (Figura 35) e da condutância vascular do antebraço (Figura 37) foram semelhantes entre os grupos (efeito interação: 0,62,  $p=0,66$ , respectivamente) durante o protocolo. O fluxo sanguíneo se mantendo semelhante ao basal no primeiro (efeito tempo:  $p=0,13$ ) e segundo minutos (efeito tempo:  $p=0,07$ ) e aumentou em relação a ele no terceiro (efeito tempo:  $p<0,01$ ) minuto. Enquanto, a condutância vascular do antebraço não apresentou alterações significativas em relação ao basal durante o exercício (efeito tempo:  $p=0,06$ ). Não foram observadas diferenças entre os grupos normotenso e pré-hipertenso nas respostas das variáveis fluxo sanguíneo do antebraço (efeito grupo:  $p=0,98$ ) e condutância vascular do antebraço (efeito grupo:  $p=0,92$ ). O TE das diferenças entre grupos foi 0,16, 0,18 e 0,22 para o fluxo sanguíneo do antebraço e 0,02, 0,13 e 0,26

para a condutância vascular do antebraço, no primeiro, segundo e terceiro minutos, respectivamente.

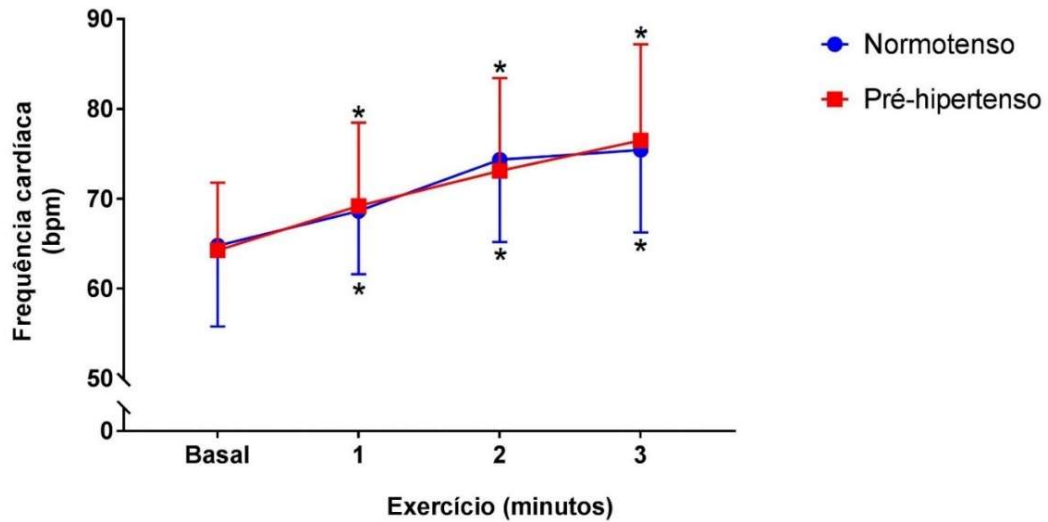


Figura 32. Frequência cardíaca durante exercício físico isométrico.

\* Diferença significativa em relação ao basal. TE 0,06, 0,08, 0,14 e 0,12, no basal, primeiro, segundo e terceiro minutos, respectivamente.

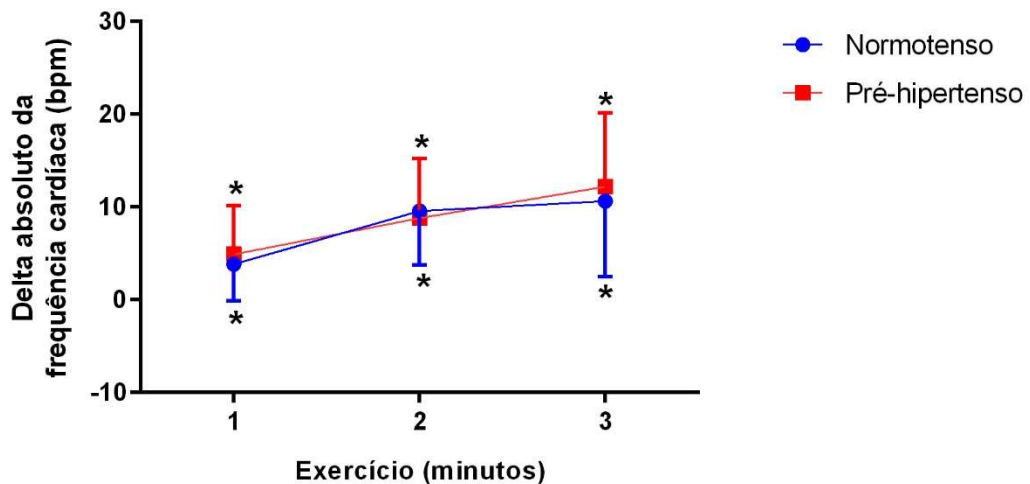


Figura 33. Delta absoluto da frequência cardíaca durante exercício físico isométrico.

\* Diferença significativa em relação ao basal. TE 0,27, 0,13 e 0,19, no primeiro, segundo e terceiro minutos, respectivamente.

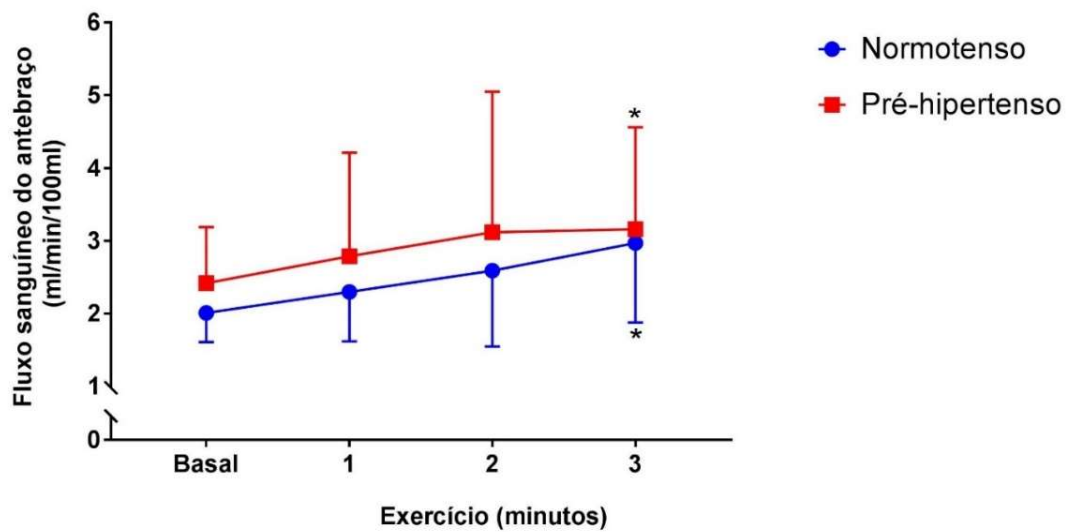


Figura 34. Fluxo sanguíneo do antebraço durante exercício físico isométrico.

\* Diferença significativa em relação ao basal. TE 1,01, 0,72, 0,51 e 0,17, no basal, primeiro, segundo e terceiro minutos, respectivamente.

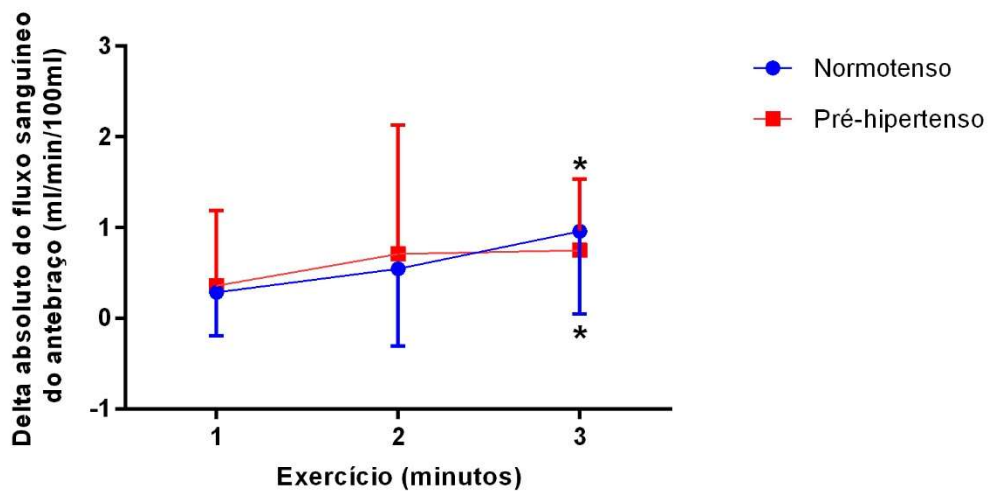


Figura 35. Delta absoluto do fluxo sanguíneo do antebraço durante exercício físico isométrico.

\* Diferença significativa em relação ao basal. TE 0,16, 0,18 e 0,22, no primeiro, segundo e terceiro minutos, respectivamente.

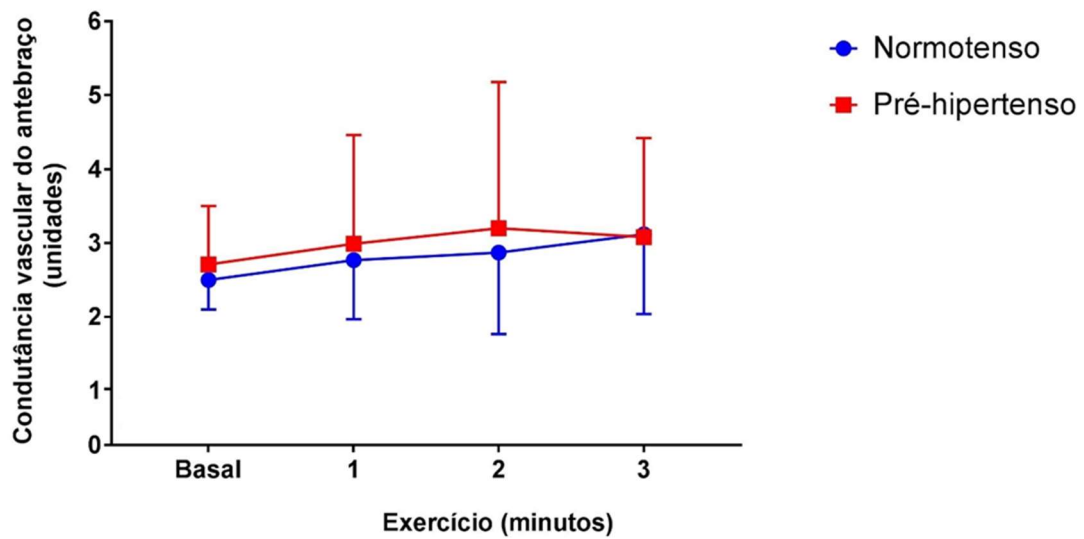


Figura 36. Condutância vascular do antebraço durante exercício físico isométrico. TE 0,53, 0,27, 0,30 e 0,04, no basal, primeiro, segundo e terceiro minutos, respectivamente.

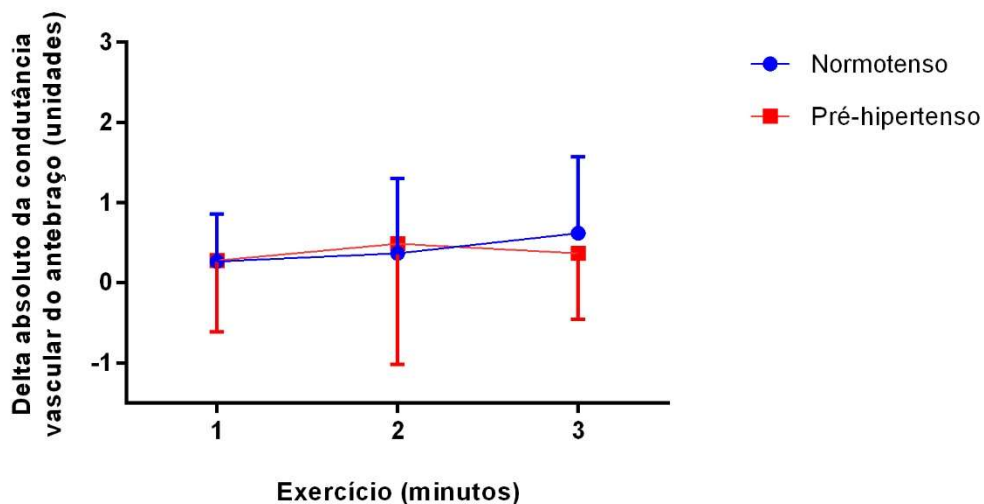


Figura 37. Delta absoluto da condutância vascular do antebraço durante exercício físico isométrico.

TE 0,02, 0,13 e 0,26, no primeiro, segundo e terceiro minutos, respectivamente.

Durante a oclusão circulatória, em ambos os grupos, os valores de pressão arterial sistólica (Figura 38), diastólica (Figura 40) e média (Figura 42) aumentaram similarmente (efeito interação:  $p=0,47$ ,  $p=0,68$  e  $p=0,71$ , respectivamente) no primeiro (efeito tempo:  $p<0,01$ ,  $p<0,01$  e  $p<0,01$ , respectivamente) e no segundo minutos (efeito tempo:  $p<0,01$ ,  $p<0,01$  e  $p<0,01$ , respectivamente) em relação ao basal. O

grupo pré-hipertenso apresentou maior pressão arterial sistólica (efeito grupo:  $p=0,01$ ) e pressão arterial média (efeito grupo:  $p=0,03$ ) em relação ao grupo normotenso em todos os momentos. O TE dessas diferenças entre grupos foi 1,28, 0,84 e 0,96 para a pressão arterial sistólica e 1,0, 0,67 e 0,67 para a pressão arterial média, no basal, primeiro e segundo minutos de oclusão circulatória, respectivamente. Os valores de pressão arterial diastólica foram semelhantes entre os grupos (efeito grupo:  $p=0,16$ ), sendo o TE das diferenças entre grupos 0,73, 0,50 e 0,36, respectivamente, no basal, primeiro e segundo minutos.

As análises dos deltas absolutos demonstraram resposta de aumento semelhante em ambos os grupos (efeito interação:  $p=0,47$ ,  $p=0,68$  e  $p=0,71$ , respectivamente) para a pressão arterial sistólica (Figura 39), diastólica (Figura 41) e média (Figura 43) durante o primeiro (efeito tempo:  $p<0,01$ ,  $p<0,01$  e  $p<0,01$ , respectivamente) e segundo (efeito tempo:  $p<0,01$ ,  $p<0,01$  e  $p<0,01$ , respectivamente) minutos de oclusão circulatória, não sendo observada diferença entre os grupos (efeito grupo:  $p=0,38$ ,  $p=0,52$  e  $p=0,46$ , respectivamente). O TE das diferenças entre grupos para as pressões arteriais sistólica, diastólica e média foi, respectivamente, 0,52, 0,08 e 0,25 no primeiro minuto e 0,26, 0,46 e 0,36 no segundo minuto de oclusão.

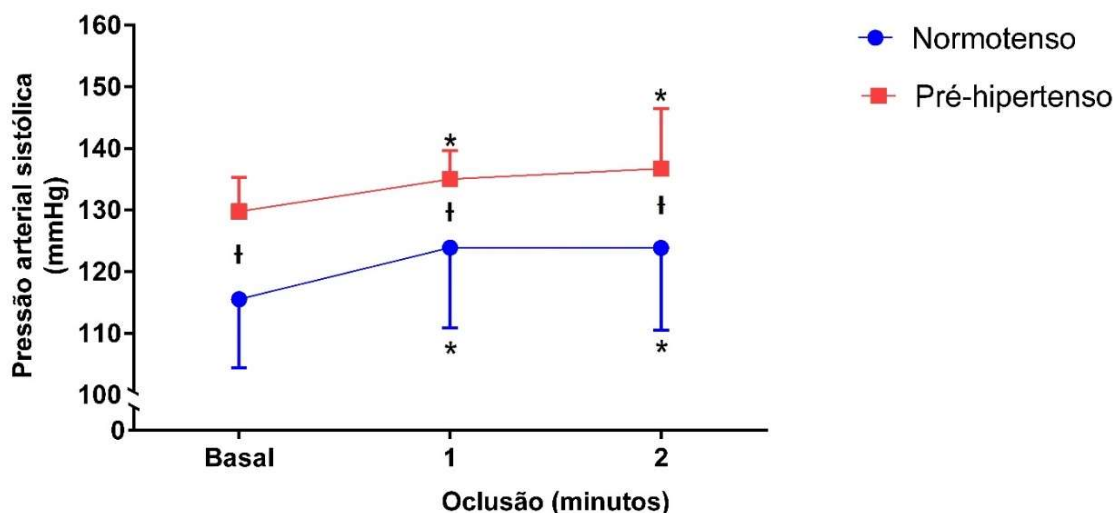


Figura 38. Pressão arterial sistólica durante oclusão circulatória.

† Diferença significativa em relação ao grupo Normotenso; \* Diferença significativa em relação ao basal. TE 1,28, 0,84 e 0,96, no basal, primeiro e segundo minutos, respectivamente.

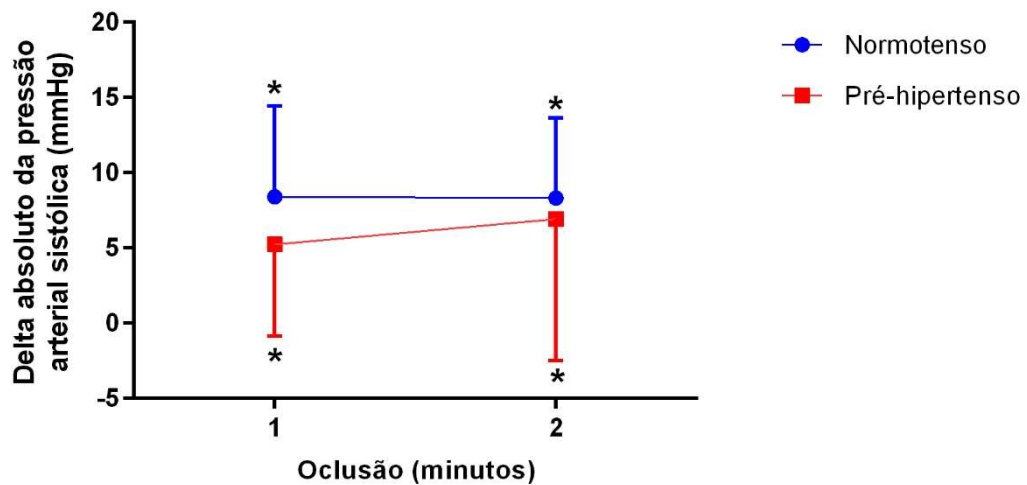


Figura 39. Delta absoluto da pressão arterial sistólica durante oclusão circulatória.

\* Diferença significativa em relação ao basal. TE 0,52 e 0,26, no primeiro e segundo minutos, respectivamente.

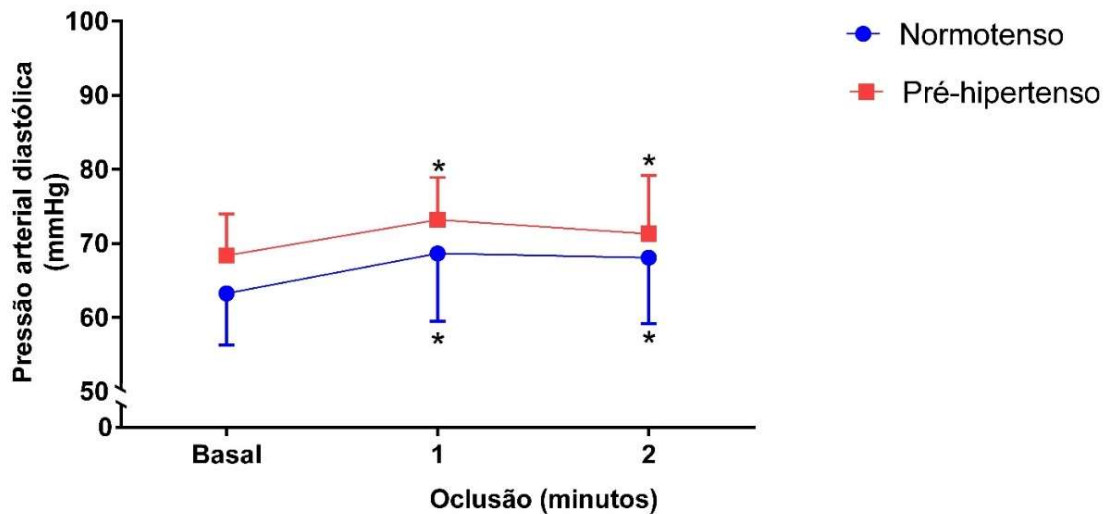


Figura 40. Pressão arterial diastólica durante oclusão circulatória.

\* Diferença significativa em relação ao basal. TE 0,73, 0,50 e 0,36, no basal, primeiro e segundo minutos, respectivamente.



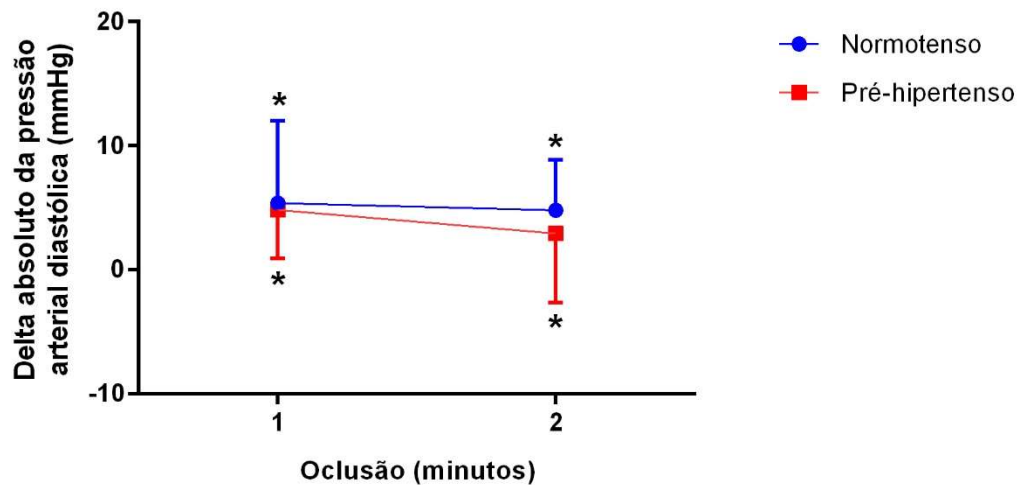


Figura 41. Delta absoluto da pressão arterial diastólica média durante oclusão circulatória.

\* Diferença significativa em relação ao basal. TE 0,08 e 0,46, no primeiro e segundo minutos, respectivamente.

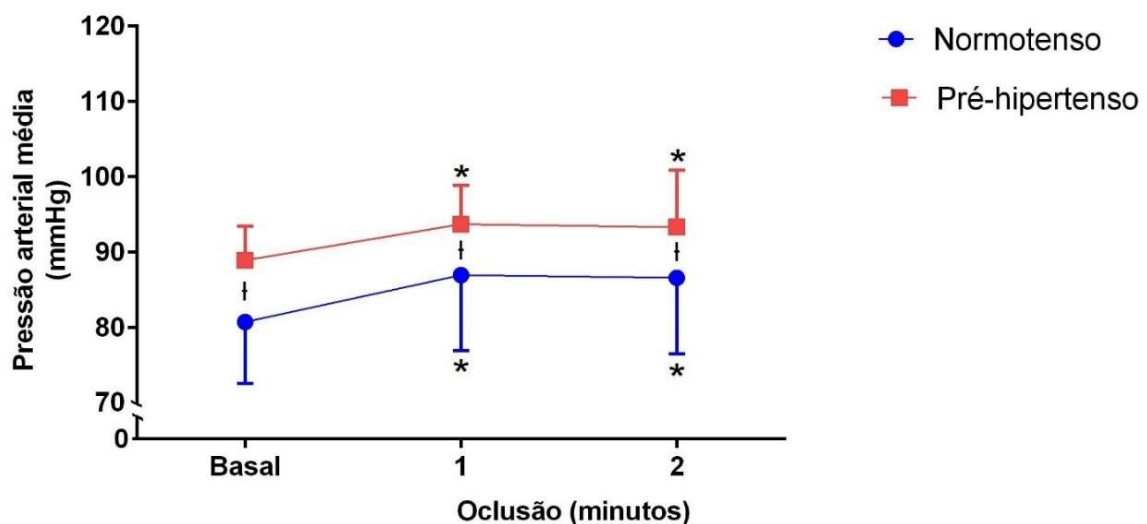


Figura 42. Pressão arterial média durante oclusão circulatória.

† Diferença significativa em relação ao grupo Normotenso; \* Diferença significativa em relação ao basal. TE 1,00, 0,67 e 0,67, no basal, primeiro e segundo minutos, respectivamente.

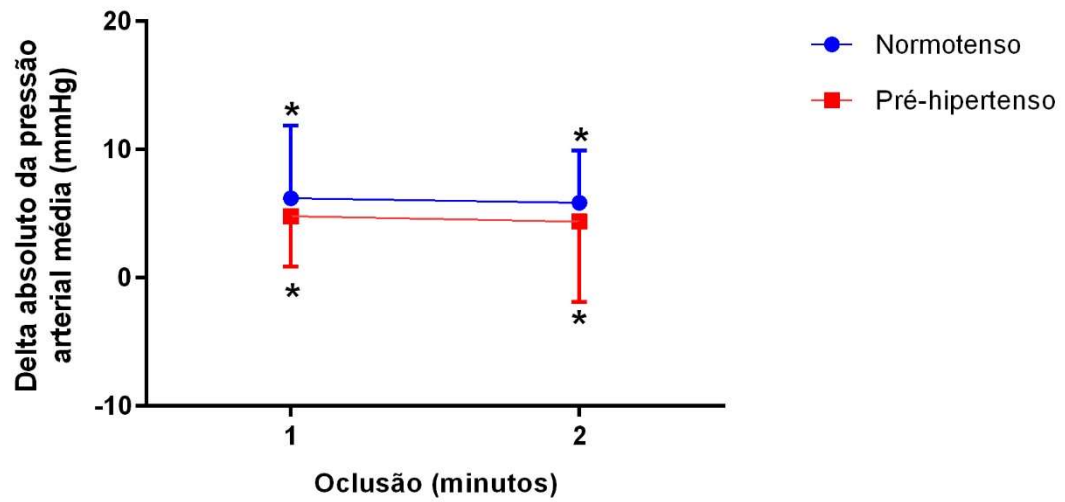


Figura 43. Delta absoluto da pressão arterial média durante oclusão circulatoria.

\* Diferença significativa em relação ao basal. TE 0,25 e 0,36, no primeiro e segundo minutos, respectivamente.

## **6. DISCUSSÃO**

O principal achado deste estudo é que indivíduos pré-hipertensos com histórico familiar de HAS apresentam disfunção autonômica periférica e redução do ganho barorreflexo arterial da frequência cardíaca, porém melhor função vascular quando comparados a normotensos com o mesmo fator de risco. Além disso, observamos que as respostas pressóricas e cronotrópica, tanto durante o estresse mental quanto durante o exercício isométrico de preensão manual, apresentaram comportamento fisiológico de aumento de modo semelhante entre os grupos normotenso e pré-hipertenso. Por outro lado, a condutância vascular do antebraço aumentou de modo semelhante entre os grupos durante o protocolo de estresse mental, porém, durante o exercício físico não foi observada alteração nessa variável em nenhum dos grupos estudados.

### **6.1. Funções autonômica e vascular em repouso**

Conforme esperado, o grupo pré-hipertenso apresentou maior pressão arterial sistólica e pressão arterial diastólica. Tendo em vista que o valor pressórico é determinado pelo débito cardíaco e pela resistência vascular periférica, neste estudo, o aumento do débito cardíaco por meio do aumento do volume sistólico, possivelmente, modulado por maior contratilidade cardíaca, parece estar relacionado à elevação pressórica, uma vez que tanto a frequência cardíaca quanto a resistência vascular periférica foram semelhantes entre os grupos. Resultados semelhantes foram obtidos por Davis et al. (2012) os quais também observaram elevação do índice cardíaco e da contratilidade cardíaca, porém resistência periférica semelhante, em indivíduos jovens pré-hipertensos quando comparados aos normotensos. Assim, embora o achado hemodinâmico típico da HAS seja a elevação da resistência periférica, a elevação do débito cardíaco parece ser a responsável pela elevação pressórica nas fases iniciais do desenvolvimento da doença (LUND-JOHANSEN, 1989; POST; LARSON; LEVY, 1994).

Adicionalmente, estudos têm demonstrado prejuízos na função vascular de pré-hipertensos tais como redução da vasodilatação dependente do endotélio, avaliada por meio da infusão de acetilcolina (WEIL et al., 2012), redução da concentração plasmática de substâncias vasodilatadoras, como o óxido nítrico (BECK et al., 2013) e elevação de vasoconstritores como a endotelina-1 (WEIL et al., 2012; BECK et al., 2013). Entretanto, neste estudo, observamos maior condutância vascular

do antebraço tanto no repouso quanto no pico de hiperemia reativa nos pré-hipertensos quando comparados aos normotensos. Outros estudos, também utilizando a técnica de pletismografia de oclusão venosa, obtiveram resultados controversos no que diz respeito à função vascular de pré-hipertensos. Por exemplo, Schwartz, John e Jason (2011) avaliaram a condutância vascular do antebraço em repouso de homens jovens normotensos e pré-hipertensos e não observaram diferenças entre os grupos. Já Beck et al. (2014) avaliaram jovens de ambos os sexos e observaram menor condutância vascular nos pré-hipertensos em relação aos normotensos.

Já durante a manobra de hiperemia reativa, Beck et al. (2013) e Beck et al. (2014), em contraposição aos resultados deste estudo, observaram menor fluxo pico nos pré-hipertensos utilizando, respectivamente, as técnicas de pletismografia de oclusão venosa e ultrassom de alta resolução. As divergências entre os resultados deste estudo e os demais podem estar relacionadas às características da população estudada como, por exemplo, a presença do histórico familiar de HAS em ambos os grupos, uma vez que indivíduos com esse fator de risco têm demonstrado disfunção vascular em vários estudos (BOUTCHER; YOUNG; BOUTCHER, 2009; EVRENGUL et al., 2012). Além do histórico familiar de HAS, os voluntários pré-hipertensos do presente estudo apresentam maior índice cardíaco e de contratilidade, o qual pode ter desencadeado resposta homeostática vasodilatadora local na tentativa de atenuar a elevação pressórica (DAVIS et al., 2012), embora esse mecanismo tenha se mostrado falho sistemicamente, tendo em vista que não foi observado diferença entre os grupos na resistência vascular periférica. Não foram encontrados estudos que investigaram a associação entre o índice cardíaco e de contratilidade e a condutância vascular em pré-hipertensos. Em hipertensos com circulação hipercinética, caracterizada por elevação do índice cardíaco e da pressão arterial média, Julius et al. (1991) observaram maior fluxo sanguíneo muscular do antebraço quando comparados aos normotensos. Entretanto, nesse estudo o cálculo da condutância vascular não foi realizado. Assim, futuros estudos devem investigar a associação entre as referidas variáveis em pré-hipertensos com histórico familiar de HAS.

Segundo Davis et al. (2012), a elevação da pressão arterial na pré-hipertensão resulta de distúrbios hereditários que apresentam um conjunto de determinantes genéticos e traços patogênicos que atuam em eventos hemodinâmicos e autonômicos em série e desencadeiam a HAS. Nesse cenário, as alterações

autonômicas parecem ser as primeiras alterações observadas nos pré-hipertensos (DAVIS et al., 2012). Entretanto, embora alterações nos índices espectrais da modulação autonômica cardíaca tenham sido demonstradas em pré-hipertensos com histórico familiar de HAS quando comparados a normotensos com o mesmo fator de risco (PAL et al., 2011b; PAL et al., 2012), neste estudo, elas não foram observadas. Resultados semelhantes aos nossos foram reportados por Lin et al. (2012), os quais também observaram componentes BF e AF em unidades normalizadas, assim como a razão BF/AF da variabilidade da frequência cardíaca, semelhantes entre jovens normotensos e pré-hipertensos, porém, nesse estudo o histórico familiar de HAS não foi controlado. Uma possível explicação para esses resultados contraditórios é a população estudada. Nos estudos de PAL et al. (2012) e de PAL et al., (2011b) os grupos pré-hipertensos apresentaram maior índice de massa corporal e circunferência de cintura, variáveis essas correlacionadas positivamente com a razão BF/AF, sugerindo que o grau de adiposidade pode ser um determinante do aumento da modulação simpática e redução da modulação vagal cardíaca nessa população. Por outro lado, neste estudo e no de Lin et al. (2012) os grupos normotenso e pré-hipertenso apresentaram índice de massa corporal semelhante.

Já no que diz respeito à modulação autonômica periférica, neste estudo verificamos disfunções nesse sistema nos indivíduos pré-hipertensos. Observamos maior componente BF da variabilidade da pressão arterial sistólica nos pré-hipertensos em relação aos normotensos, o que demonstra maior atuação da modulação simpática do tônus vascular, bem como da função vascular miogênica nessa população (STAUSS, 2007). Resultados semelhantes foram reportados por Hering et al. (2013) e Seravalle et al. (2015), os quais avaliaram indivíduos com pressão normal-alta e também observaram maior modulação simpática periférica, avaliada por meio da técnica de microneurografia, nesses indivíduos quando comparada aos normotensos.

A variabilidade da pressão arterial sistólica batimento a batimento, assim como a elevação dos níveis pressóricos, tem sido reconhecida como importante fator de risco para danos em órgãos alvo (KOUCHAKI et al., 2016). Neste estudo, os indivíduos pré-hipertensos apresentaram maior variância da pressão arterial sistólica em relação aos normotensos corroborando os resultados de Duprez et al. (1995). Entretanto, esses autores não reportaram o histórico familiar de HAS dos participantes do estudo.

As flutuações na pressão arterial são desencadeadas por múltiplos sistemas que incluem o sistema renina-angiotensina, o barorreflexo, a resposta vascular miogênica e a liberação de óxido nítrico (STAUSS, 2007). Sendo assim, as elevações dos componentes BF e MBF, observadas neste estudo, podem estar relacionadas ao aumento da variabilidade da pressão arterial sistólica via alterações na função vascular miogênica (STAUSS, 2007). Já o componente AF, que parece ser relacionado ao óxido nítrico endotelial (STAUSS, 2007), foi semelhante entre os grupos e não parece estar envolvido no aumento da variabilidade pressórica.

Adicionalmente, este estudo demonstrou redução no ganho do controle barorreflexo da frequência cardíaca nos indivíduos pré-hipertensos quando comparados aos normotensos, fator que também pode estar relacionado ao aumento da variabilidade pressórica e da modulação simpática periférica observadas (WEI et al., 2013). Os resultados deste estudo corroboram os achados de trabalhos prévios (LIN et al., 2012; PAL et al., 2016; SERAVALLE et al., 2015) que também observaram redução da sensibilidade barorreflexa em pré-hipertensos. Entretanto, este é o primeiro estudo a demonstrar essa alteração autonômica em pré-hipertensos com histórico familiar de HAS em relação a normotensos com o mesmo fator de risco.

Além da sensibilidade, o tempo de resposta do barorreflexo também pode determinar a eficiência desse reflexo (CEVESE et al., 2001). Neste estudo, verificamos tempo de resposta do barorreflexo preservado nos pré-hipertensos. Essa característica do controle barorreflexo é afetada, principalmente, por mudanças na modulação nervosa parassimpática cardíaca (KEYL et al., 2001), alteração essa que não foi observada nos pré-hipertensos avaliados neste estudo. Sendo assim, é possível que o tempo de resposta do barorreflexo seja afetado mais tardiamente no curso da elevação pressórica e desenvolvimento da HAS e que na fase de pré-hipertensão apenas a redução do ganho contribua para a redução da eficiência desse reflexo. Além disso, o fato de os voluntários deste estudo possuírem histórico familiar de HAS podem estar relacionados aos resultados observados. Não foram encontrados estudos com o propósito de investigar esse tempo de atraso da resposta efetora do barorreflexo em pré-hipertensos, bem como em filhos de pais hipertensos, o que dificultou a comparação dos nossos resultados.

## **6.2. Respostas hemodinâmicas durante estresse mental e exercício físico isométrico**

Tanto o estresse mental quanto o físico ocorrem na vida diariamente, sendo a capacidade do organismo em responder a esses estímulos natural e necessária. O sistema cardiovascular exerce importante papel nessa resposta orgânica, desencadeando ajustes hemodinâmicos que envolvem aumento da pressão arterial e da frequência cardíaca e redistribuição do fluxo sanguíneo, ajustes esses necessários para garantir o bom funcionamento do cérebro e dos músculos durante o desafio (POITRAS; KYRA, 2013). Por outro lado, quando a resposta psicofisiológica gerada pelos estressores é exacerbada, desencadeia reações negativas ao organismo e pode trazer implicações na saúde cardiovascular dos indivíduos, dentre elas o desenvolvimento da HAS (ARMÁRIO et al., 2003; MATTHEWS et al., 2004; YOICHI; STEPTOE, 2010). Assim, sendo a hiper-reatividade cardiovascular ao estresse agudo considerada um preditor do desenvolvimento futuro de HAS, sobretudo em indivíduos propensos a desenvolver essa patologia, tais como os pré-hipertensos e os normotensos com histórico familiar de HAS (BORGHI et al., 1996; FLAA et al., 2008; LIGHT et al., 1999; MATTHEWS et al., 2004; YOICHI e STEPTOE, 2010), este estudo teve como objetivo avaliar as respostas hemodinâmicas de indivíduos pré-hipertensos com histórico familiar de HAS tanto ao estímulo mental, por meio do teste de conflito de cores (STROOP, 1992), quanto ao estímulo físico, por meio do exercício físico isométrico de preensão manual.

Neste estudo, tanto durante o protocolo de estresse mental quanto durante o exercício isométrico de preensão manual, os grupos normotenso e pré-hipertenso aumentaram de modo semelhante as pressões arteriais sistólica, diastólica e média, bem como a frequência cardíaca. No que se refere a resposta da frequência cardíaca, nossos resultados corroboram os achados de estudos anteriores que avaliaram essa resposta durante estresse mental (HERING et al., 2013; MEDEIROS et al., 2011; SCHWARTZ et al., 2011) e exercício físico (CHOI et al., 2013; KIM et al., 2015). Do mesmo modo, a resposta pressórica ao estresse mental agudo observada neste estudo está em acordo com a resposta observada por Medeiros et al. (2011) e Hering et al. (2013), os quais também observaram comportamento semelhante dessa variável em pré-hipertensos e normotensos.

Por outro lado, durante o exercício isométrico, ao contrário dos resultados deste estudo, trabalhos prévios demonstraram maior reatividade pressórica em pré-

hipertensos quando comparados aos normotensos (BOND et al., 2016; CHOI et al., 2013; KIM et al., 2015; PAL et al., 2013). Os diferentes resultados podem estar relacionados às características da população estudada como, por exemplo, o histórico familiar de HAS, característica que não foi reportada nos trabalhos supracitados e que também tem demonstrado resultados controversos no que se refere a reatividade pressórica. Por exemplo, enquanto Portela et al. (2017) observaram reatividade pressórica semelhante em filhos de hipertensos e filhos de normotensos, Greaney, Matthews e Wenner (2015) observaram resposta pressórica exacerbada em mulheres com histórico familiar de HAS durante o exercício isométrico.

O sistema nervoso autonômico, por meio da modulação da atividade nervosa simpática e da atividade nervosa parassimpática, é o principal responsável pela resposta ao estressor, uma vez que sua atuação é imediata, provocando alterações rápidas nos estados fisiológicos (XIONG; LUBO, 2013). Assim, os ajustes hemodinâmicos que ocorrem durante uma situação aguda de estresse, seja ele físico ou mental, são mediados, principalmente, pelo aumento da atividade nervosa simpática sobre o coração e os vasos, promovendo aumento da frequência e da contratilidade cardíaca, do débito cardíaco e da pressão arterial, bem como redistribuição do fluxo sanguíneo (FISHER; COLIN; FADEL, 2015). Entretanto, em indivíduos pré-hipertensos (MATSUKAWA, 1991) e em normotensos com histórico familiar de HAS (GREANEY, MATTHEWS; WENNER, 2015; LOPES et al., 2008), estudos têm demonstrado atividade neural simpática exacerbada durante manobras fisiológicas de estresse agudo.

Durante o exercício, o mecanismo responsável pela exacerbção da atividade nervosa simpática e, conseqüentemente, da resposta pressórica em pré-hipertensos não está completamente elucidado. Entretanto, alterações no reflexo pressor do exercício têm sido apontadas como candidatas potenciais (CHOI et al., 2013; KIM et al., 2015). De fato, estudos têm observado maior sensibilidade dos mecanorreceptores musculares em pré-hipertensos (CHOI et al., 2013; KIM et al., 2015), condição que poderia induzir maior ativação simpática e retirada vagal e, conseqüentemente, maior resposta pressórica. Neste estudo, não observamos diferenças nas respostas pressóricas de pré-hipertensos e normotensos durante a manobra de oclusão circulatória o que indica que o metaborreflexo muscular desses indivíduos está preservado, fato que pode ter contribuído para a resposta pressórica semelhante desses indivíduos observada durante o exercício.



Apesar de estudos anteriores terem reportado resposta vasodilatadora prejudicada em pré-hipertensos durante estresse mental (SCHWARTZ; JOHN; JASON, 2011), neste estudo, os grupos normotenso e pré-hipertenso apresentaram condutância vascular do antebraço semelhante no repouso e durante o estresse mental, bem como comportamento fisiológico de aumento semelhante durante esse protocolo. Prévios estudos sugeriram a retirada simpática como um mecanismo potencial de vasodilatação muscular durante estresse mental (HALLIWILL et al., 1997; PIKE et al., 2009). Entretanto, essa associação entre a atividade nervosa simpática muscular e a resposta vasodilatadora durante estresse mental não tem sido consistentemente demonstrada (CARTER; KUPIERS; RAY, 2005; SCHWARTZ, JOHN; JASON, 2011). De fato, Carter, Kupiers e Ray (2005) não observaram, em indivíduos saudáveis, correlação entre a condutância vascular do antebraço e a atividade nervosa simpática muscular em resposta ao estresse mental. Ainda, Schwartz, John e Jason (2011), apesar de terem observado atenuação da condutância vascular do antebraço em pré-hipertensos durante estresse mental, verificaram resposta semelhante da atividade nervosa simpática muscular desses indivíduos em relação aos normotensos. Tais resultados sugerem que fatores não-neurais, tais como a liberação endotelial de óxido nítrico mediada pelo fluxo, também estejam envolvidos na resposta vascular ao estresse mental (SCHWARTZ, JOHN; JASON, 2011). Ressalta-se que, neste estudo, tanto no repouso quanto durante a manobra de hiperemia reativa não observamos comprometimentos na resposta vasodilatadora dos pré-hipertensos. Esses resultados podem justificar, pelo menos em parte, o comportamento semelhante da condutância vascular e da pressão arterial observado durante o estresse mental neste estudo. Apesar desses achados, futuros estudos devem avaliar a resposta hemodinâmica, a atividade nervosa simpática e a função vascular durante o estresse mental em indivíduos normotensos e em pré-hipertensos com histórico familiar de HAS.

Ao contrário da resposta vascular ao estresse mental, durante o exercício não observamos aumento da condutância vascular do antebraço, em relação ao basal, em nenhum dos grupos avaliados. Estudos têm demonstrado que, jovens pré-hipertensos quando comparados a normotensos, apresentam maior resistência vascular sistêmica durante exercício físico isométrico (BOND et al., 2016; CHOI et al., 2013; KIM et al., 2015), porém, esses trabalhos não reportaram o histórico familiar de HAS dos avaliados, característica essa que tem sido relacionada à ausência de

vasodilatação periférica durante exercício isométrico de preensão manual (BORGHI et al., 1988; PORTELA et al., 2017). A maior resistência vascular periférica observada em indivíduos com histórico familiar de HAS durante o exercício pode estar relacionada ao desequilíbrio entre forças dilatadoras e constritoras, tais como a exacerbação da atividade nervosa simpática e alterações funcionais na regulação endotelial, respectivamente, características essas observadas nessa população (PORTELA et al., 2017). Neste estudo, a ausência de grupo controle composto por normotensos com histórico familiar de HAS negativo não nos permitiu analisar se os voluntários deste estudo, todos com histórico familiar de HAS, possuíam disfunções autonômica e vascular. Assim, futuros estudos devem incluir esse grupo para ajudar a elucidar as alterações nas respostas hemodinâmicas ao estresse em indivíduos normotensos e pré-hipertensos com histórico familiar de HAS.

### **6.3. Implicações clínicas**

Este estudo demonstrou que jovens pré-hipertensos com histórico familiar de HAS apresentam, durante o repouso, disfunção autonômica, porém melhor função vascular em relação a normotensos com o mesmo fator de risco. Prejuízos na função autonômica, tais como redução da sensibilidade barorreflexa, têm importante relevância clínica, uma vez que estão associados ao aumento do risco cardiovascular (LA ROVERE et al., 2008; LA ROVERE et al., 2013). Já durante exercício isométrico de preensão manual, ambos os grupos apresentaram disfunção vascular, caracterizada por ausência de vasodilatação em resposta ao exercício físico. Assim, os resultados deste estudo ressaltam a importância de intervenção de caráter preventivo com medidas que visem atenuar essas disfunções e, conseqüentemente, atuar na prevenção da HAS nessa população. Nesse sentido, o exercício físico tem sido considerado efetivo uma vez que o mesmo atua de forma benéfica em múltiplos sistemas fisiológicos (COLLIER et al., 2012). Além disso, os benefícios da prática regular de exercícios físicos aeróbios na atenuação da disfunção autonômica e vascular já foram demonstrados tanto em pré-hipertensos (COLLIER et al., 2009) quanto em descendentes de pais hipertensos (GOLDBERG; BOUTCHER; BOUTCHER, 2012) o que nos leva a acreditar que indivíduos com ambos os fatores de risco também poderão se beneficiar dos efeitos dessa prática.

Não existem recomendações específicas de prática de exercícios físicos para pré-hipertensos. Entretanto, para hipertensos, tem sido recomendado, pelo

menos, 30 minutos de exercício aeróbio de moderada intensidade de forma contínua ou acumulada, com frequência semanal mínima de 5 sessões. Além disso, deve ser incluído de forma complementar ao treinamento aeróbio, exercícios resistidos 2 a 3 vezes por semana, envolvendo 8 a 10 exercícios para os grandes grupos musculares, os quais devem ser executados em 1 a 3 séries de 10 a 15 repetições até a fadiga moderada com pausas de 90 a 120 segundos entre as séries (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2016). Vale destacar que, antes de iniciar o programa de exercícios físicos, o indivíduo pré-hipertenso deve ser submetido a avaliação cardiológica detalhada, de modo a identificar possíveis alterações tanto em repouso quanto desencadeadas por estresse físico. Essa medida possibilitará a prescrição individualizada dos exercícios e favorecerá melhor controle e segurança durante a prática.

#### **6.4. Limitações**

O diagnóstico de HAS dos pais dos voluntários deste estudo foi auto-reportado, assim, a ausência de avaliação clínica direta dos pais pode ser considerada uma limitação deste estudo. Apesar disso, o auto-relato tem sido utilizado em muitos estudos (BOUTCHER et al., 2011; GOLDBERG; BOUTCHER; BOUTCHER et al., 2012). A presença de doenças renais não foi critério de exclusão deste estudo, uma vez que não foram realizados todos os exames necessários para excluir com segurança essa característica. Apesar disso, todos os voluntários declararam não possuir diagnóstico de doenças renais e os que fizeram os exames de creatinina e ácido úrico apresentaram valores de normalidade para essas variáveis. Adicionalmente, as mulheres deste estudo não foram avaliadas no mesmo período do ciclo menstrual, fato que também pode se configurar uma limitação deste trabalho. No entanto, Jarvis et al. (2011) e Carter e Lawrence (2007) não observaram influência da fase do ciclo ovariano sobre a modulação simpática, frequência cardíaca e pressão arterial durante repouso e durante exercício físico de preensão manual e estresse mental, respectivamente. O pequeno tamanho da amostra também pode ser apontado como limitação deste estudo, uma vez que essa pode ter sido insuficiente para o poder estatístico de algumas análises. Entretanto, as análises da modulação simpática periférica, do ganho do controle barorrelexo da frequência cardíaca e do tempo de retardo de resposta do controle barorreflexo apresentaram alto poder estatístico (respectivamente, 0,99, 0,99 e 0,95). Apesar das limitações apontadas,

ressalta-se que a grande força deste estudo está no fato de termos avaliado adultos jovens, sem uso de medicações e com perfil glicêmico e lipídico semelhantes.

## **7. CONCLUSÃO**

Jovens pré-hipertensos com histórico familiar de HAS possuem disfunção autonômica, caracterizada por aumento da modulação simpática periférica e redução no ganho do controle barorreflexo da frequência cardíaca, e condutância vascular aumentada em repouso quando comparados a normotensos com o mesmo fator de risco. Durante estresse mental e exercício físico, os grupos estudados apresentam resposta hemodinâmica semelhante. Adicionalmente, ambos os grupos apresentam disfunção vascular durante o exercício, caracterizada por ausência de vasodilatação durante o esforço de preensão manual.

## 8. REFERÊNCIAS

AMERICAN COLLEGE OF SPORTS MEDICINE. **Diretrizes do ACSM para os testes de esforço e sua prescrição**, 2007.

BECK, D.T. et al. Exercise training improves endothelial function in young prehypertensives. **Experimental Biology and Medicine**, v.238, n.4, p.433-41, 2013.

BECK, D.T.; MARTIN J.S.; CASEY, D.P.; BRAITH, R.W. Exercise training improves endothelial function in resistance arteries of young prehypertensives. **Journal of Human Hypertension**, v.28, n.5, p.303-309, 2014.

BENJAMIN, E.J. et al. Clinical correlates and heritability of flow-mediated dilation in the community: the Framingham Heart Study. **Circulation**, v.109, n.5, p.613-619, 2004.

BENJAMIN, E.J. et al. Heart disease and stroke statistics-2017 update: a report from the American Heart Association. **Circulation**, v.135, n.10, p.146-603, 2017.

BOND, V. et al. Cardiovascular responses to an isometric handgrip exercise in females with prehypertension. **North American Journal of Medical Sciences**, v.8, n.6, p.243-249, 2016.

BORGHI, C. et al. E. Impaired vasodilator capacity and exaggerated pressor response to isometric exercise in subjects with family history of hypertension. **American Journal of Hypertension**, v.1, n.3, p.106-109, 1988.

BORGHI, C. et al. Factors associated with the development of stable hypertension in young borderline hypertensives. **Journal of Hypertension**, v.14, n.4, p.509-518, 1996.

BOUSQUET-SANTOS, K.; SOARES, P.P.; NOBREGA, A.C. Subacute effects of a maximal exercise bout on endothelium-mediated vasodilation in healthy subjects. **Brazilian Journal Medical and Biological Research**, v.38, n.4, p.621-627, 2005.

BOUTCHER, Y.N.; HOPP, J.P.; BOUTCHER, S.H. Acute effect of a single bout of aerobic exercise on vascular and baroreflex function of young males with a family history of hypertension. **Journal of Human Hypertension**, v.25, n.5, p.311-319, 2011.

BOUTCHER, Y.N.; YOUNG, J.P.; 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.653-658, 2009.

BUTLER, M.G. Pediatric hypertension: genetics of hypertension - current status. **The Lebanese Medical Journal**, v.58, n.3, p.175, 2010.

CARRETERO, O.A.; OPARIL, S. Essential hypertension: part I: definition and etiology. **Circulation**, v.101, n.3, p.329-335, 2000.

CARTER, J.R.; KUPIERS, N.; RAY, C.A. Neurovascular responses to mental stress. **Journal of Physiology**, v.1, n.564, p.321-327, 2005.

CARTER, J.R.; LAWRENCE, J.E. Effects of the menstrual cycle on sympathetic neural responses to mental stress in humans. **Journal of Physiology**, v.585, n.2, p.635-641, 2007.

CEVESE, A. et al. Baroreflex and oscillation of heart period at 0.1 Hz studied by  $\alpha$ -blockade and cross-spectral analysis in healthy humans. **Journal of Physiology**, v.531, n.1, p.235-244, 2001.

CHIDA, Y; STEPTOE, A. Greater cardiovascular responses to laboratory mental stress are associated with poor subsequent cardiovascular risk status: a meta-analysis of prospective evidence. **Hypertension**, v.55, n.4, p.1026-1032, 2010.

CHOBANIAN, A.V. et al. The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure: the JNC 7 report. **Jama**, v.289, n.19, p.2560-2571, 2003.

CHOI, HYUN-MIN et al. Augmentation of the exercise pressor reflex in prehypertension: roles of the muscle metaboreflex and mechanoreflex. **Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism**, v.38, n.2, p.209-215, 2013.

CIOLAC, E.G. et al. Haemodynamic, metabolic and neuro-humoral abnormalities in young normotensive women at high familial risk for hypertension. **Journal of Human Hypertension**, v.24, n.12, p.814-22, 2010.

COHEN, J. **Statistical power analysis for the behavioral sciences**. 2nd ed. Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Associates, 1988.

COLLIER, S.R. et al. Cardiac autonomic function and baroreflex changes following 4 weeks of resistance versus aerobic training in individuals with pre-hypertension. **Acta Physiology**, v.195, n.3, p.339-348, 2009.

COLLIER, S.R.; MICHAEL, J.L. Treatment of prehypertension: lifestyle and/or medication. **Vascular Health and Risk Management**, v.8, p.613-19, 2012.

CONSOLIM-COLOMBO, F.M.; IRIGOYEN, M.C.; KRIEGER, E.M. **Papel dos principais componentes na gênese da hipertensão arterial: Sistema nervoso simpático**. In: BRANDÃO, A.A., AMODEO, C.; NOBRE, F. Hipertensão. Rio de Janeiro: Elsevier; 2012.

DAVIS, J.T et al. Autonomic and hemodynamic origins of pre-hypertension: central role of heredity. **Journal of the American College of Cardiology**, v.59, n.24, p.2206-2216, 2012.

DEYANOV, C.; VANGELOVA, K. Blood pressure response to exercise test and serum lipids in normotensive men with positive family history of hypertension. **Central European Journal of Public Health**, v.14, n.4, p.186, 2006.

DHARMASHANKAR, K.; WIDLANSKY, M. E. Vascular endothelial function and hypertension: insights and directions. **Current Hypertension Reports**, v.12, n.6, p.448-455, 2010.

DOGRU, M. T. et al. Differences in autonomic activity in individuals with optimal, normal, and high-normal blood pressure levels. **Turk Kardiyoloji Dernegi Arsivi**, v.38, n.3, p.182-188, 2010.

DUBOIS, D.; DUBOIS, E.F. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known.1916. **Nutrition**, v.5, n.5, p.303-311, 1989.

DUPREZ, D.A. et al. Renin-angiotensin-aldosterone system, RR interval, and blood pressure variability during postural changes in borderline arterial hypertension. **American Journal of Hypertension**, v.8, n.7, p. 683-688, 1995.

DURAND, M.T.; FAZAN, J.R.; SALGADO, H.C. **Fisiologia da pressão arterial normal**. In: Brandão AA, Amodeo C, Nobre F. Hipertensão. Rio de Janeiro: Elsevier; 2012.



- EGAN, M. B. Neurogenic mechanisms initiating essential hypertension. **American Journal of Hypertension**, v.2, n.12, p. 357-362, 1989.
- EGAN, B. M.; STEVENS-FABRY, S. Prehypertension--prevalence, health risks, and management strategies. **Nature Reviews Cardiology**, v.12, n. 5, p. 289-300, 2015.
- EVRENGUL, H. et al. Aortic stiffness and flow-mediated dilatation in normotensive offspring of parents with hypertension. **Cardiology Young**, v.22, n.4, p.451-56, 2012.
- FADEL, P.J. Reflex control of the circulation during exercise. **Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports**, v.25, n.4, p. 74-82, 2015.
- FALZONE, R.; BROWN, M.J. Determinants of arterial stiffness in offspring of families with essential hypertension. **American Journal of Hypertension**, v.17, n.4, p. 292-298, 2004.
- FINK, G.D. Sympathetic activity, vascular capacitance, and long-term regulation of arterial pressure. **Hypertension**, v.53, n.2, p.307-312, 2009.
- FISHER, J.P.; COLIN, N.Y.; FADEL, P.J. Autonomic adjustments to exercise in humans. **Comprehensive Physiology**, v.5, n.2, p.475-512, 2015.
- FLAA, A. et al. Sympathoadrenal stress reactivity is a predictor of future blood pressure. **Hypertension**, v.52, n.2, p.336-341, 2008.
- FRANCICA, J.V. et al. Impairment on cardiovascular and autonomic adjustments to maximal isometric exercise tests in offspring of hypertensive parents. **European Journal of Preventive Cardiology**, v.20, n.3, p.480-485, 2013.
- FREITAS, I.M.G. et al. Baroreflex gain and vasomotor sympathetic modulation in resistant hypertension. **Clinical Autonomic Research**, v.27, n.3, p.175-184, 2017.
- FUKUHARA, M. et al. Impact of lower range of prehypertension on cardiovascular events in a general population: the Hisayama Study. **Journal of Hypertension**, v.30, n.5, p.893-900, 2012.
- GILES, T.D. et al. Impaired vasodilation in the pathogenesis of hypertension: focus on nitric oxide, endothelial-derived hyperpolarizing factors, and prostaglandins. **The Journal of Clinical Hypertension**, v.14, n.4, p.198-205, 2012.

GIOGI, D.M.A. **Endotélio na hipertensão arterial**. In: LUZ, P.L.; LAURINDO, F.R.M; CHAGAS, A.C.P. Endotélio & doenças cardiovasculares. São Paulo: Atheneu, 2005.

GOLDBERG, M.; BOUTCHER, S.; BOUTCHER, Y. The effect of 4 weeks of aerobic exercise on vascular and baroreflex function of young men with a family history of hypertension. **Journal of Human Hypertension**, v.26, n.11, p.644-649, 2012.

GONG, M.; HUBNER, N. Molecular genetics of human hypertension. **Clinical Science**, v.110, n.3, p.315-326, 2006.

GREANEY, J.L.; MATTHEWS, E.L.; WENNER, M.M. Sympathetic reactivity in young women with a family history of hypertension. **American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology**, v.308, n.8, p.816-822, 2015.

GUYTON, A.C. Dominant role of the kidneys and accessory role of whole-body autoregulation in the pathogenesis of hypertension. **American Journal of Hypertension**, v.2, n.7, p.575-585, 1989.

HALLIWILL, J.R. et al. Forearm sympathetic withdrawal and vasodilatation during mental stress in humans. **The Journal of Physiology**, v.504, n.1, p.211-220, 1997.

HERING, D. et al. High-normal blood pressure is associated with increased resting sympathetic activity but normal responses to stress tests. **Blood Press**, v.22, n.3, p.183-187, 2013.

HOTTENGA, J. et al. Heritability and stability of resting blood pressure. **Twin Research and Human Genetics**, v.8, n.5, p.499-508, 2005.

IGARASHI, R. et al. Impact of individual components and their combinations within a family history of hypertension on the incidence of hypertension: Toranomon hospital health management center study 22. **Medicine**, v.95, n.38, p.1-8, 2016.

IVY, J.R.; BAILEY, M.A. Pressure natriuresis and the renal control of arterial blood pressure. **The Journal of Physiology**, v.592, n.18, p.3955-3967, 2014.

JARVIS, S.S. et al. Sex differences in the modulation of vasomotor sympathetic outflow during static handgrip exercise in healthy young humans. **American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**, v.301, n.1, p.193-200, 2011.

JULIUS, S. et al. Hyperkinetic borderline hypertension in Tecumseh, Michigan. **Journal of Hypertension**, v.9, n.1. p.77-84,1991.

KAMARCK, T.W. et al. Correspondence between laboratory and ambulatory measures of cardiovascular reactivity: a multilevel modeling Approach. **Psychophysiology**, v. 40, n.5, p. 675-683, 2003.

KEYL, C. et al. Time delay of vagally mediated cardiac baroreflex response varies with autonomic cardiovascular control. **Journal of Applied Physiology**, v.91, n.1, p.283-289, 2001.

KIM, K.A. et al. Mechanisms Underlying Exaggerated Metaboreflex Activation in Prehypertensive Men. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v.47, n.8, p.1605-1612, 2015.

KOUCHAKI, Z. et al. Quantification of peripheral and central blood pressure variability using a time-frequency method **2016 38th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC)**, Orlando, p.2941-2944, 2016.

KYVELOU, S.M.G. et al. Arterial stiffness in offspring of hypertensive parents: A pilot study. **International Journal of Cardiology**, v.129, n.3, p.438-440, 2008.

LANAS, F. et al. Risk factors for acute myocardial infarction in Latin America: the INTERHEART Latin American study. **Circulation**, v.115, n.9, p.1067-1074, 2007.

LA-ROVERE, M. T.; PINNA, G.D.; RACZAK, G. Baroreflex sensitivity: measurement and clinical implications. **Annals of Noninvasive Electrocardiology**, v.13, n.2, p. 191-207, 2008.

LA-ROVERE, M. T. et al. Clinical value of baroreflex sensitivity. **Netherlands Heart Journal**, v. 21, n. 2, p. 61-63, 2013.

LÉNÁRD, Z. et al. Cardiovagal autonomic function in sedentary and trained offspring of hypertensive parents. **Journal of Physiology**, v.565, n.3, p.1031-1038, 2005.

LEVY, E. et al. The Epigenetic Machinery in Vascular Dysfunction and Hypertension. **Current Hypertension Reports**, v.19, n.6, p.52, 2017.

LIGHT, K.C. et al. High stress responsivity predicts later blood pressure only in combination with positive family history and high life stress. **Hypertension**, v.33, n.6, p.1458-1464, 1999.

LIN, G. et al. Heart rate variability biofeedback decreases blood pressure in prehypertensive subjects by improving autonomic function and baroreflex. **Journal of Alternative and Complementary Medicine**, v.18, n.2, p.143-152, 2012.

LIU, R.; LESLIE, K.L.; MARTIN, K. A. Epigenetic regulation of smooth muscle cell plasticity. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Gene Regulatory Mechanisms**, v. 1849, n.4, p.448-453, 2015.

LOHMEIER, T.E. The sympathetic nervous system and long-term blood pressure regulation. **American Journal of Hypertension**, v.14, n.3, p.147-154, 2001.

LOPES, H.F. et al. Hemodynamic and metabolic profile in offspring of malignant hypertensive parents. **Hypertension**, v.38, n.2, p.616-620, 2001.

LOPES, H. F. et al. Increased sympathetic activity in normotensive offspring of malignant hypertensive parents compared to offspring of normotensive parents. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v.41, n.10, p.849-853, 2008.

LUND-JOHANSEN, Per. Central haemodynamics in essential hypertension at rest and during exercise: a 20-year follow-up study. **Journal of Hypertension**, Supplement: official journal of the International Society of Hypertension, v. 7, n. 6, p. S52-5, 1989.

MALPAS, S.C. What sets the long-term level of sympathetic nerve activity: is there a role for arterial baroreceptors? **American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**, v.286, n.1, p.1-12, 2004.

MANGIERI, E, et al. Handgrip increases endothelin-1 secretion in normotensive young male offspring of hypertensive parents. **Journal American College Cardiology**, v.31, n.6, p.1362-1366, 1998.

MANO, G.M. et al. Assessment of the DIXTAL DX-2710 automated oscillometric device for blood pressure measurement with the validation protocols of the British

Hypertension Society (BHS) and the Association for the Advancement of Medical Instrumentation (AAMI). **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v.79, n.6, p.606-610, 2002.

MAVER, J.; STRUCL, M.; ACCETTO, R. Autonomic nervous system activity in normotensive subjects with a family history of hypertension. **Clinical Autonomic Research**, v.14, n.6, p.369–375, 2004.

MATSUKAWA, T. et al. Augmented sympathetic nerve activity in response to stressors in young borderline hypertensive men. **Acta Physiologica**, v.141, n.2, p.157-165, 1991.

MATTHEWS, K.A. et al. Blood pressure reactivity to psychological stress predicts hypertension in the CARDIA study. **Circulation**, v.110, n.1, p.74-78, 2004.

MEDEIROS, R.M. et al. Impaired hemodynamic response to mental stress in subjects with prehypertension is improved after a single bout of maximal dynamic exercise. **Clinics**, v.66, n.9, p.1523-1529, 2011.

MIALL, W. E.; OLDHAM, P. D. The hereditary factor in arterial blood-pressure. **British Medical Journal**, v.1, n.5323, p.75, 1963.

MILLS, K.T. et al. Global Disparities of Hypertension Prevalence and Control Clinical Perspective: A Systematic Analysis of Population-Based Studies From 90 Countries. **Circulation**, v.134, n.6, p.441-450, 2016.

MICHELINI, L.C. **Regulação neuro-hormonal da PA: mecanismos neuro-hormonais**. In: Aires M M. Fisiologia. 3° ed. - Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Vigitel Brasil 2016: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico**. Brasília: Ministério da Saúde, 2017.

MITSUMATA, K. et al. Effects of Parental Hypertension on Longitudinal Trends in Blood Pressure and Plasma Metabolic Profile Mixed-Effects Model Analysis. **Hypertension**, v.60, n.5, p.1124-1130, 2012.

- MUÑOZ-DURANGO, N. et al. Role of the renin-angiotensin-aldosterone system beyond blood pressure regulation: molecular and cellular mechanisms involved in end-organ damage during arterial hypertension. **International Journal of Molecular Sciences**, v.17, n.7, p.797, 2016.
- MURALIKRISHNAN, K.; BALASUBRAMANIAN, K.; RAO, B.V. Heart rate variability in normotensive subjects with family history of hypertension. **Indian Journal Physiology Pharmacol**, v.55, n.3, p.253–261, 2011
- NASCIMENTO, C.A.; PATRIARCA, G.; HEIMANN, J.C. **Estrutura orgânica do endotélio vascular**. In: LUZ, P.L.; LAURINDO, F.R.M.; CHAGAS A.C.P. Endotélio & doenças cardiovasculares. São Paulo: Atheneu, 2005.
- NISHIDA, Y. et al. Long-term blood pressure control: is there a set-point in the brain? **The Journal of Physiological Sciences**, v.62, n.3, p.147-161, 2012.
- NOLL, G. et al. Increased activation of sympathetic nervous system and endothelin by mental stress in normotensive offspring of hypertensive parents. **Circulation**, v.93, n.5, p.866–869, 1996.
- PAL, G. K. et al. Increased vascular tone due to sympathovagal imbalance in normotensive and prehypertensive offspring of hypertensive parents. **International Angiology: a Journal of the International Union of Angiology**, v.31, n.4, p.340-347, 2012.
- PAL, G.K. et al. Assessment of sympathovagal imbalance by spectral analysis of heart rate variability in prehypertensive and hypertensive patients in Indian population. **Clinical and Experimental Hypertension**, v.33, n.7, p.478-483, 2011a.
- PAL, G. K. et al. Sympathovagal imbalance in prehypertensive offspring of two parents versus one parent hypertensive. **International Journal of Hypertension**, v.2011, p-19, 2011b.
- PAL, G.K., et al. Association of sympathovagal imbalance with cardiovascular risks in young prehypertensives. **The American Journal of Cardiology**, v.112, n.11, p.1757-1762, 2013.

PAL, G.K. et al. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms are associated with cardiovascular risks in prehypertensives. **Journal of the American Society of Hypertension**, v.10, n.11, p.865-872, 2016.

PAGANI, M. et al. E. Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog. **Circulation Research**, v.599, n.2, p.178-193, 1986.

PITZALIS, M.V. et al. Influence of gender and family history of hypertension on autonomic control of heart rate, diastolic function and brain natriuretic peptide. **Journal of Hypertension**, v.19, n.1, p-143–148, 2001.

PIKE, T.L. et al. Forearm vascular conductance during mental stress is related to the heart rate response. **Clinical Autonomic Research**, v.19, n.3, p.183-187, 2009.

POITRAS, V.J.; KYRA, E.P. The impact of acute mental stress on vascular endothelial function: evidence, mechanisms and importance. **International Journal of Psychophysiology**, v.88, n.2, p.124-135, 2013.

POITRAS, V.J.; PYKE, K.E. The impact of acute mental stress on vascular endothelial function: evidence, mechanisms and importance. **International Journal of Psychophysiology**, v.88, n.2, p.124-135, 2013.

PORTELA, N. et al. Prejuízo da Resistência Vascular Periférica durante o Exercício Físico Isométrico em Indivíduos Normotensos Filhos de Hipertensos. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v.109, n.2, p.110-116, 2017.

POST, W.S.; LARSON, M.G; LEVY, D. Hemodynamic predictors of incident hypertension. The Framingham Heart Study. **Hypertension**, v.24, n.5, p.585-590, 1994.

QUETELET, A. **Anthropométrie ou mesure des différentes facultés de l'homme**. C. Muquardt, 1870.

SALMAN, I.M. Major autonomic neuroregulatory pathways underlying short-and long-term control of cardiovascular function. **Current Hypertension Reports**, v.18, n.3, p.18, 2016.

SERAVALLE, G. et al. Sympathetic nerve traffic and baroreflex function in optimal, normal, and high-normal blood pressure states. **Journal of Hypertension**, v.33, n.7, p.1411-1417, 2015.

SCOTLAND, R.S. et al. Investigation of vascular responses in endothelial nitric oxide synthase/cyclooxygenase-1 double-knockout mice: key role for endothelium-derived hyperpolarizing factor in the regulation of blood pressure in vivo. **Circulation**, v.111, n.6, p.796-803, 2005.

SCHNEIDER, G.M. et al. Cardiovascular haemodynamic response to repeated mental stress in normotensive subjects at genetic risk of hypertension: evidence of enhanced reactivity, blunted adaptation, and delayed recovery. **Journal of Human Hypertension**, v.17, n.12, p.829-40, 2003.

SCHULTZ, M.G.; LA GERCHE, A.; SHARMAN, J.E. Blood Pressure Response to Exercise and Cardiovascular Disease. **Current Hypertension Reports**, v.19, n.11, p.89, 2017.

SCHULTZ, M.G. et al. Clinical relevance of exaggerated exercise blood pressure. **Journal of the American College of Cardiology**, v.66, n.16, p.1843-1845, 2015.

SCHWARTZ, C.E.; JOHN, J.D.; JASON, R.C. Neurovascular responses to mental stress in prehypertensive humans. **Journal of Applied Physiology**, v.110, n.1, p.76-82, 2011.

SEIDEL, E.; SCHOLL, U.I. Genetic mechanisms of human hypertension and their implications for blood pressure physiology. **Physiological Genomics**, v.49, n.11, p.630-652, 2017.

SIMON, P.H.G. et al. Key considerations and methods in the study of gene–environment interactions. **American Journal of Hypertension**, v.29, n.8, p.891-899, 2016.

SHIMBO, D. et al. Endothelial dysfunction and the risk of hypertension: the multi-ethnic study of atherosclerosis. **Hypertension**, v.55, n.5, p.1210-1216, 2010.



SHOOK, R.P. et al. Cardiorespiratory fitness reduces the risk of incident hypertension associated with a parental history of hypertension. **Hypertension**, v.59, n.6, p.1220-1224, 2012.

SMITH, P.A. et al. Relationship between central sympathetic activity and stages of human hypertension. **American Journal of Hypertension**, v.17, n.3, p.217-222, 2004.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. Departamento de Hipertensão Arterial. VII Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. **Revista Brasileira de Hipertensão**, v.107, n.3, p.1-83, 2016.

STANKEVIČIUS, E. et al. Role of nitric oxide and other endothelium-derived factors. **Medicina (Kaunas)**, v.39, n.4, p.333-41, 2003.

STAUSS, H.M. Identification of blood pressure control mechanisms by power spectral analysis. **Clinical Experimental Pharmacology Physiology**, v.34, n.4, p.362-68, 2007.

STROOP, J. R. Studies of interference in serial verbal reactions. **Journal of Experimental Psychology: General**, v. 121, n. 1, p.15, 1992.

TARVAINEN, M.P.; RANTA-AHO, P.O.; KARJALAINEN, P.A. An Advanced Detrending Method With Application to HRV Analysis. **IEEE Trans Biomed Eng**, v.49, n.2, p.172-75, 2002.

TANZILLI, G. et al. Exercise training counteracts the abnormal release of plasma endothelin-1 in normal subjects at risk for hypertension. **Italian Heart Journal**, v.4, n.2, p.107-12, 2003.

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**, v.93, n.5, p.1043-65, 1996.

THOMAS, G.D. Neural control of the circulation. **Advances in Physiology Education**, v. 35, n.1, p.28-32, 2011.

VASAN, R.S. et al. Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. **The New England Journal of Medicine**, v.345, n.18, p.1291-1297, 2001.

WANG, N.Y. et al. Blood pressure change and risk of hypertension associated with parental hypertension: the Johns Hopkins Precursors Study. **Archives of Internal Medicine**, v.168, n.6, p.643-648, 2008.

WEIL, B.R. et al. Prehypertension is associated with impaired nitric oxide-mediated endothelium-dependent vasodilation in sedentary adults. **American Journal of Hypertension**, v.24, n.9, p.976-981, 2011.

WEIL, B.R. et al. Elevated endothelin-1 vasoconstrictor tone in prehypertensive adults. **Canadian Journal of Cardiology**, v.28, n.3, p.347-353, 2012.

WEI, X. et al. The effect of baroreflex function on blood pressure variability. **International Journal of Clinical and Experimental Medicine**, v.4, n.9, p.378, 2013.

WEHRWEIN, E. A.; JOYNER, M.J. Regulation of blood pressure by the arterial baroreflex and autonomic nervous system. **Handbook of Clinical Neurology**, v.117, n.3, p. 89-102, 2013.

WENKER, I.C. et al. P2Y1 receptors expressed by C1 neurons determine peripheral chemoreceptor modulation of breathing, sympathetic activity, and blood pressure. **Hypertension**, v.62, n.2, p.263-273, 2013.

WHO. **World Health Report 2002: Reducing Risks, Promoting Healthy Life**. Disponível em: <http://www.who.int/whr/2002>.

WU, J.S. et al. Epidemiological study on the effect of pre-hypertension and family history of hypertension on cardiac autonomic function. **Journal of the American College of Cardiology**, v.51, n.19, p.1896-1901, 2008.

XIONG, F.; LUBO, Z. Role of the hypothalamic–pituitary–adrenal axis in developmental programming of health and disease. **Frontiers in Neuroendocrinology**, v.34, n.1, p.27-46, 2013.

YLITALO, A. et al. Baroreflex sensitivity in drug-treated systemic hypertension. **American Journal of Cardiology**, v.80, n.10, p.1369-1372, 1997.

YOICHI, C.; STEPTOE, A. Greater cardiovascular responses to laboratory mental stress are associated with poor subsequent cardiovascular risk status. **Hypertension**, v.55, n.4, p.1026-1032, 2010.

## 9. ANEXO

### 9.1. ANEXO I. Aprovação no Comitê de Ética em Pesquisa



#### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

##### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Efeito do treinamento físico aeróbio sobre a função autonômica e vascular de normotensos filhos de hipertensos.

**Pesquisador:** Mateus Camaroti Laterza

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 32149414.1.0000.5133

**Instituição Proponente:** UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA UFJF

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

##### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 720.370

**Data da Relatoria:** 23/06/2014

##### Apresentação do Projeto:

O projeto de pesquisa intitulado "Efeito do treinamento físico aeróbio sobre a função autonômica e vascular de normotensos filhos de hipertenso" mostra de forma clara que a hipertensão arterial sistêmica (HAS) é um fator de risco independente para morbidade e mortalidade cardiovascular, afetando em média 32,5% da população brasileira, com aumento para 50% na faixa etária entre 60 e 69 anos e para 75% em indivíduos com mais de 70 anos.

Conseqüentemente, a prevenção primária tem sido recomendada para os indivíduos com risco aumentado para desenvolver HAS, dentre eles se destacam aqueles indivíduos que apresentam histórico familiar positivo de HAS. De fato, estudos demonstram que independentemente de qualquer outro fator de risco, indivíduos normotensos filhos de pai e/ou mãe hipertensos possuem risco aumentado para o desenvolvimento de HAS.

##### Objetivo da Pesquisa:

Objetivo primário: Testar a hipótese de que indivíduos normotensos com histórico familiar positivo de hipertensão arterial apresentam diminuição do controle barorreflexo da frequência cardíaca e da variabilidade da frequência cardíaca; - Testar a hipótese de que indivíduos normotensos com histórico familiar positivo de hipertensão arterial apresentam vasodilatação prejudicada durante hiperemia reativa, exercício físico e estresse mental agudo.

**Endereço:** Rua Catulo Breviglieri, s/n- Comitê de Ética  
**Bairro:** Bairro Santa Catarina **CEP:** 36.036-110  
**UF:** MG **Município:** JUIZ DE FORA  
**Telefone:** (32)4009-5205 **Fax:** (32)4009-5160 **E-mail:** cep.hu@uff.edu.br

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA  
UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
JUIZ DE FORA-MG



Continuação do Parecer: 720.370

**Objetivos secundários:** - Testar a hipótese de que o treinamento físico aeróbio melhorará em indivíduos normotensos com histórico familiar positivo de hipertensão arterial o controle barorreflexo da frequência cardíaca e a variabilidade da frequência cardíaca.

- Testar a hipótese de que o treinamento físico aeróbio melhorará em indivíduos normotensos com histórico familiar positivo de hipertensão arterial a hiperemia reativa e a reatividade cardiovascular ao estresse físico e mental agudo.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Os pesquisadores citam os riscos mínimos que estão sujeitos os participantes da pesquisa de acordo com as exigências do CEP.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Trata-se de um estudo relevante, cujos conhecimentos poderão favorecer a adoção de medidas preventivas e de estratégias terapêuticas para a redução da incidência da hipertensão arterial em indivíduos com histórico familiar positivo dessa patologia.

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

Os termos exigidos pelo CEP forma apresentados pelos pesquisadores.

**Recomendações:**

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

Por se tratar de um estudo que poderá contribuir para a prevenção e redução da incidência da hipertensão arterial em indivíduos sadios com histórico familiar de hipertensão e atender as exigências do CEP, ele foi aprovado.

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Considerações Finais a critério do CEP:**

**Endereço:** Rua Catulo Breviglieri, s/n- Comitê de Ética  
**Bairro:** Bairro Santa Catarina **CEP:** 36.036-110  
**UF:** MG **Município:** JUIZ DE FORA  
**Telefone:** (32)4009-5205 **Fax:** (32)4009-5160 **E-mail:** cep.hu@ufjf.edu.br

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA  
UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
JUIZ DE FORA-MG



Continuação do Parecer: 720.370

JUIZ DE FORA, 16 de Julho de 2014

---

**Assinado por:**  
**Gisele Aparecida Fófano**  
**(Coordenador)**

**Endereço:** Rua Catulo Breviglieri, s/n- Comitê de Ética  
**Bairro:** Bairro Santa Catarina **CEP:** 36.036-110  
**UF:** MG **Município:** JUIZ DE FORA  
**Telefone:** (32)4009-5205 **Fax:** (32)4009-5160 **E-mail:** cep.hu@uff.edu.br



## 10. APÊNDICES

### 10.1. APÊNDICE I. Anamnese

Avaliador: _____		Data: ___/___/___	
<b>ANAMNESE - HISTÓRICO MÉDICO E DADOS CLÍNICOS</b>			
<b>1. Dados Pessoais</b>			
Nome _____		Data de Nasc. ___/___/___	
Idade _____	Sexo <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F	Cor autodeclarada <input type="checkbox"/> branca <input type="checkbox"/> parda <input type="checkbox"/> negra <input type="checkbox"/> amarela	
Telefones _____		Email _____	
Profissão _____		Escolaridade _____	
Local de trabalho _____		Cargo _____	
Matrícula SIAPE _____		Tempo UFJF ___ anos	
<b>2. História Patológica</b>			
2.1. Possui alguma doença? _____			
2.2. Faz uso de algum medicamento? _____			
<b>2.3 Possui algum desconforto no sistema músculo-esquelético?</b>			
<input type="checkbox"/> Trauma <input type="checkbox"/> Deformidade <input type="checkbox"/> Dor <input type="checkbox"/> Rigidez Outros: _____			
Fraturas com colocação de placas, pinos, parafusos e próteses? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não			
Onde? _____			
<b>2.4 Aspectos Psicológicos</b>			
<input type="checkbox"/> Depressão <input type="checkbox"/> Distúrbio do sono <input type="checkbox"/> Ansiedade <input type="checkbox"/> Estresse Outros: _____			
<b>3. Mulheres</b>			
Apresenta ciclo menstrual regular? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não		Utiliza anticoncepcional? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	
Início da última menstruação ___/___/___		Duração do ciclo ___ dias	
Número de filhos _____		Número de gestações _____	
Teve diabetes gestacional? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não			
Está na menopausa? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não		Faz reposição hormonal? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	
<b>4. Fatores de Risco</b>			
<b>4.1 Tabagismo</b>			
Você é fumante? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não ___ cigarros/dia		Você já fumou antes? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	
Há quanto tempo? _____		Parou há quanto tempo? _____	
Você é fumante passivo? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não			
<b>4.2 Alcoolismo</b>			
Você possui o hábito de ingerir bebidas alcoólicas?			
<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não Quantidade: _____ ml/semana Há quanto tempo? _____			

4.3 Antropometria					
Peso corpóreo (kg):	Estatura (m):	IMC (kg/m <sup>2</sup> ):	Circunferência da cintura (cm):		
Dobras cutâneas		Já teve problemas com a obesidade? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não Por quanto tempo? _____ Como você controla (ou controlava) seu peso corporal? _____			
Homens				Mulheres	
Peitoral				Tríceps	
Abdome				Supra-iliaca	
Coxa				Coxa	
% G		% G			

ANAMNESE - HISTÓRICO MÉDICO E DADOS CLÍNICOS				
<b>4.4. Estresse</b>				
Como você classifica o seu nível de estresse?				
<input type="checkbox"/> Leve <input type="checkbox"/> Moderado <input type="checkbox"/> Severo				
Faz algum tipo de terapia para controlar a sua ansiedade, depressão, cansaço, insônia?				
<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não Qual? _____ Há quanto tempo? _____				
<b>4.5. Sedentarismo</b>				
Você pratica algum tipo de atividade física?				
<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não Qual? _____ Frequência semanal _____ Duração _____ min				
Com qual intensidade você desempenha sua atividade? <input type="checkbox"/> Leve <input type="checkbox"/> Moderada <input type="checkbox"/> Forte				
Você recebeu algum tipo de orientação para realizar essa atividade física?				
<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não De quem? _____				
Você apresenta (ou) algum mal-estar durante a atividade física? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não				
Você já praticou algum tipo de atividade física? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não				
Qual foi o motivo da interrupção? _____				
<b>4.6. História Familiar</b>				
Seu <u>pai</u> sofre de problemas cardiovasculares? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não Idade do pai: _____ anos				
Qual (s)? <input type="checkbox"/> Hipertensão arterial <input type="checkbox"/> Diabetes <input type="checkbox"/> Doença renal crônica <input type="checkbox"/> Obesidade <input type="checkbox"/> Dislipidemia <input type="checkbox"/> Infarto				
<input type="checkbox"/> Outros: _____ Há quanto tempo? _____				
Faz algum tipo de terapia para controle? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não Quais? _____				
Sua <u>mãe</u> sofre de problemas cardiovasculares? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não Idade da mãe: _____ anos				
Qual (s)? <input type="checkbox"/> Hipertensão arterial <input type="checkbox"/> Diabetes <input type="checkbox"/> Doença renal crônica <input type="checkbox"/> Obesidade <input type="checkbox"/> Dislipidemia <input type="checkbox"/> Infarto				
<input type="checkbox"/> Outros: _____ Há quanto tempo? _____				
Faz algum tipo de terapia para controle? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não				
Quais? _____				
<b>5. Qual é o seu membro dominante? ( ) Direito ( ) Esquerdo</b>				
<b>6. Resultados de Exames Laboratoriais</b>				
Data do exame ____ / ____ / ____				
Glicemia mg/dl	Colesterol total mg/dl	LDL mg/l	HDL mg/dl	VLDL mg/dl
Triglicérides mg/dl	Creatinina mg/dl	Insulina	Hbglic %	Potássio mEq/l
Sódio mEq/l	Ác. Úrico mg/dl	Uréia mg/dl	TGO U/l	TGP U/l
			TSH	microU/l



7. Resultados do teste de esforço cardiopulmonar										
Data do exame ____ / ____ / ____										
Protocolo					Avaliador					
Duração Teste		min.		Distância		Km		VO2 máx.		ml/kg/min
FC máx.		PAS máx.		MmHg		PAS pré-esf.		mmHg		
Déficit Cronotrópico		Déficit Funcional de VE			Reserva Cronotrópica			MVO2 máx.		
FAI	MAI	Variação PAS		Variação PAD		Aptidão Cardior.(AHA)				

## 10.2. APÊNDICE II.Termo de Consentimento Livre e Esclarecido



UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA  
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA – CEP HU/UFJF  
JUIZ DE FORA – MG – BRASIL

### PESQUISADORES RESPONSÁVEIS

Mateus Camaroti Laterza (coordenador)  
Endereço: Faculdade de Educação Física e  
Desportos da Universidade Federal de Juiz de Fora  
Bairro Martelos, Campus Universitário  
CEP: 36030 - 900 – Juiz de Fora – MG  
Fone: (32) 8887-7252 / (32) 2102-3287  
E-mail: [mateuslaterza@hotmail.com](mailto:mateuslaterza@hotmail.com)

Daniel Godoy Martinez  
Endereço: Faculdade de Educação Física e  
Desportos da Universidade Federal de Juiz de Fora  
Bairro Martelos, Campus Universitário  
CEP: 36030 - 900 – Juiz de Fora – MG  
Fone: (32) 9934-9333 / (32) 2102-3287  
E-mail: [danielgmartinez@yahoo.com.br](mailto:danielgmartinez@yahoo.com.br)

Josária Ferraz Amaral  
Endereço: Rua Orestes Pereira, 50/102 São Pedro  
CEP: 36037-300 - Juiz de Fora (MG)  
Fone: (32) 8825-9323  
E-mail: [josaria\\_ferraz@hotmail.com](mailto:josaria_ferraz@hotmail.com)

Clara Alice Gentil Daher  
Endereço: Rua Halfeld, 1420/403 Centro.  
CEP: 36010-900 - Juiz de Fora (MG)  
Fone:(32)88340115  
E-mail: [claragentil@ymail.com](mailto:claragentil@ymail.com)

### **TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

O Sr.(a) está sendo convidado(a) como voluntário(a) a participar da pesquisa “Efeito do treinamento físico aeróbico sobre a função autonômica e vascular de normotensos filhos de hipertensos”. Essa pesquisa tem como motivo conhecer o efeito do treinamento físico aeróbico sobre os mecanismos de controle da pressão arterial em indivíduos normotensos com histórico familiar positivo de hipertensão arterial. Para isso, pretendemos medir a sua pressão arterial, frequência cardíaca e a quantidade de sangue que passa pelo antebraço antes a após um programa de treinamento físico.

Na primeira visita o senhor(a) responderá algumas questões sobre o seu histórico médico e três questionários, um para avaliar os seus hábitos alimentares, e dois para avaliar o seu nível de ansiedade e depressão. Além disso, serão mensurados a pressão arterial com um aparelho semelhante ao utilizado pelos médicos, o peso com uma balança, a altura com uma fita métrica, a circunferência da cintura com uma fita métrica e a medida das dobras cutâneas com um adipômetro (pinça) para o cálculo do percentual de gordura.

Na segunda visita, mediremos a pressão arterial, os batimentos cardíacos com o eletrocardiograma (aparelho semelhante ao do posto de saúde) e a quantidade de sangue que passa pelo antebraço utilizando um aparelho simples que não utiliza agulha por três minutos. No final desse tempo, colocaremos um aparelho de pressão no seu braço que ficará apertado por mais cinco minutos. Durante essa medida o senhor(a) poderá sentir, no máximo, um leve formigamento na mão, que passa rapidamente. Para representar às situações do dia a dia o senhor(a) realizará os seguintes testes: 1. Exercício físico de prensão manual: Durante esse teste o senhor(a) irá segurar um aparelho (semelhante ao freio de bicicleta) por três minutos. No final

desse tempo, colocaremos um aparelho de pressão no seu braço que ficará apertado por mais dois minutos. Nesse teste, o senhor(a) poderá sentir um cansaço na mão, por causa do exercício físico, e um formigamento no braço, por causa do aparelho de pressão apertado, mas isso passará rapidamente quando terminado o teste. 2. Jogo de cores: Durante esse teste o senhor(a) verá uma folha com palavras escritas com nomes de cores. E, irá nos dizer por 3 minutos a cor com que a palavra está pintada.

Na terceira visita, o senhor(a) será submetido a um teste de exercício físico em bicicleta ergométrica. Durante esse teste mediremos a sua pressão arterial, os seus batimentos cardíacos com o eletrocardiograma (aparelho semelhante ao do posto de saúde) e o seu consumo de oxigênio com uma máscara que envolverá o nariz e a boca. Todos esses testes e medidas apresentam risco mínimo para a sua saúde. Apesar disso, você tem assegurado o direito a ressarcimento ou indenização no caso de quaisquer danos eventualmente produzidos pela pesquisa.

Finalizadas as avaliações descritas acima, o senhor(a) será submetido a 16 semanas de treinamento aeróbio (bicicleta ergométrica) de moderada intensidade, três vezes por semana durante 60 minutos ou permanecerá sedentário durante esse período. Após o término desse período todas as avaliações serão novamente realizadas. Os resultados dos seus exames laboratoriais de sangue e urina e do teste de esforço ergométrico serão coletados em seu prontuário médico.

Todas as medidas e o treinamento físico serão realizadas no Laboratório de Avaliação Física do Hospital Universitário da UFJF – HU/CAS. O senhor(a) terá como benefícios na participação desta pesquisa, avaliação dos mecanismos de controle da pressão arterial, a medida do peso, altura, circunferência da cintura e percentual de gordura e, caso participe, do treinamento físico.

Para participar deste estudo o senhor (a) não terá nenhum custo, nem receberá qualquer vantagem financeira. O senhor (a) será esclarecido sobre o estudo em qualquer aspecto que desejar e estará livre para participar ou se recusar a participar dos testes. Poderá retirar seu consentimento ou interromper a participação a qualquer momento do estudo. A sua participação é voluntária e a recusa em participar não acarretará qualquer penalidade ou modificação na forma em que é atendido pelo pesquisador e os centros de tratamento.

O pesquisador irá tratar a sua identidade com padrões profissionais de sigilo.

Os resultados da pesquisa estarão à sua disposição quando finalizada. Seu nome ou o material que indique sua participação não será liberado sem a sua permissão.

O senhor (a) não será identificado em nenhuma publicação que possa resultar deste estudo.

Este termo de consentimento encontra-se impresso em duas vias, sendo que uma cópia será arquivada pelo pesquisador responsável, na Faculdade de Educação Física e Desportos da UFJF e a outra será fornecida à senhora.

Eu, \_\_\_\_\_, portador do documento de Identidade \_\_\_\_\_ fui informado (a) dos objetivos do estudo “Efeito do treinamento físico aeróbio sobre anormalidades autonômicas e vasculares em normotensos filhos de hipertensos”, de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas. Sei que a qualquer momento poderei solicitar novas informações e modificar minha decisão de participar se assim o desejar.

Declaro que concordo em participar desse estudo. Recebi uma cópia deste termo de consentimento livre e esclarecido e me foi dada a oportunidade de ler e esclarecer as minhas dúvidas.

Juiz de Fora, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 201 \_\_\_\_.

---

Nome	Assinatura participante	Data
------	-------------------------	------

---

Nome	Assinatura pesquisador	Data
------	------------------------	------

---

Nome	Assinatura testemunha	Data
------	-----------------------	------

Em caso de dúvidas com respeito aos aspectos éticos deste estudo, você poderá consultar o:  
CEP HU - COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA HU/UFJF  
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO UNIDADE SANTA CATARINA  
PRÉDIO DA ADMINISTRAÇÃO SALA 27  
CEP 36036-110. E-mail: [cep.hu@ufjf.edu.br](mailto:cep.hu@ufjf.edu.br)

## 10.3. APÊNDICE III. Artigo Publicado

### Artigo Original



## Controle Autonômico e Vascular em Pré-Hipertensos com Histórico Familiar de Hipertensão Arterial

*Autonomic and Vascular Control in Prehypertensive Subjects with a Family History of Arterial Hypertension*

Josária Ferraz Amaral,<sup>1</sup> Diana de Medeiros Andrade Borsato,<sup>1</sup> Isabelle Magalhães Guedes Freitas,<sup>1</sup> Edgar Toschi-Dias,<sup>2</sup> Daniel Godoy Martinez,<sup>1</sup> Mateus Camaroti Laterza<sup>1</sup>

Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF),<sup>1</sup> Juiz de Fora, MG; Instituto do Coração (InCor) - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo,<sup>2</sup> São Paulo, SP – Brasil

### Resumo

**Fundamento:** Indivíduos com histórico familiar de hipertensão arterial sistêmica (HFHAS) e/ou pré-hipertensão apresentam maior risco de desenvolver essa patologia.

**Objetivo:** Avaliar as funções autonômica e vascular de pré-hipertensos com HFHAS.

**Métodos:** Vinte e cinco voluntários jovens com HFHAS, sendo 14 normotensos e 11 pré-hipertensos foram submetidos à avaliação da função vascular, por meio da condutância vascular do antebraço (CV) durante repouso e hiperemia reativa (Hokanson®), e da modulação autonômica cardíaca e periférica, quantificada, respectivamente, por meio da análise espectral da frequência cardíaca (ECG) e da pressão arterial sistólica (PAS) (FinometerPRO®). A análise da função de transferência foi utilizada para mensurar o ganho e o tempo de resposta do barorreflexo. A significância estatística adotada foi  $p \leq 0,05$ .

**Resultados:** Pré-hipertensos, em relação aos normotensos, tem maior CV tanto em repouso ( $3,48 \pm 1,26$  vs.  $2,67 \pm 0,72$  unidades;  $p = 0,05$ ) quanto no pico hiperemia reativa ( $25,02 \pm 8,18$  vs.  $18,66 \pm 6,07$  unidades;  $p = 0,04$ ). Os índices da modulação autonômica cardíaca foram semelhantes entre os grupos. Entretanto, na modulação autonômica periférica, foi observado, nos pré-hipertensos em relação aos normotensos, maior variabilidade ( $9,4 [4,9-12,7]$  vs.  $18,3 [14,8-26,7]$  mmHg<sup>2</sup>;  $p < 0,01$ ) e maiores componentes espectrais de muito baixa ( $6,9 [2,0-11,1]$  vs.  $13,5 [10,7-22,4]$  mmHg<sup>2</sup>;  $p = 0,01$ ) e baixa frequências ( $1,7 [1,0-3,0]$  vs.  $3,0 [2,0-4,0]$  mmHg<sup>2</sup>;  $p = 0,04$ ) da PAS. Adicionalmente, observamos menor ganho do controle barorreflexo nos pré-hipertensos em relação aos normotensos ( $12,16 \pm 4,18$  vs.  $18,23 \pm 7,11$  ms/mmHg;  $p = 0,03$ ), porém, tempo de retardo semelhante ( $-1,55 \pm 0,66$  vs.  $-1,58 \pm 0,72$  s;  $p = 0,90$ ).

**Conclusão:** Pré-hipertensos com HFHAS tem disfunção autonômica e condutância vascular aumentada quando comparados a normotensos com o mesmo fator de risco. (Arq Bras Cardiol. 2018; 110(2):166-174)

**Palavras-chave:** Hipertensão / genética; Sistema Nervoso Autonômico; Fatores de Risco; Endotélio Vascular / fisiopatologia.

### Abstract

**Background:** Individuals with a family history of systemic arterial hypertension (FHSAH) and / or prehypertension have a higher risk of developing this pathology.

**Objective:** To evaluate the autonomic and vascular functions of prehypertensive patients with FHSAH.

**Methods:** Twenty-five young volunteers with FHSAH, 14 normotensive and 11 prehypertensive subjects were submitted to vascular function evaluation by forearm vascular conductance (VC) during resting and reactive hyperemia (Hokanson®) and cardiac and peripheral autonomic modulation, quantified, respectively, by spectral analysis of heart rate (ECG) and systolic blood pressure (SBP) (FinometerPRO®). The transfer function analysis was used to measure the gain and response time of baroreflex. The statistical significance adopted was  $p \leq 0.05$ .

**Results:** Pre-hypertensive individuals, in relation to normotensive individuals, have higher VC both at rest ( $3.48 \pm 1.26$  vs.  $2.67 \pm 0.72$  units,  $p = 0.05$ ) and peak reactive hyperemia ( $25.02 \pm 8.18$  vs.  $18.66 \pm 6.07$  units,  $p = 0.04$ ). The indices of cardiac autonomic modulation were similar between the groups. However, in the peripheral autonomic modulation, greater variability was observed in prehypertensive patients compared to normotensive individuals ( $9.4 [4.9-12.7]$  vs.  $18.3 [14.8-26.7]$  mmHg<sup>2</sup>;  $p < 0.01$ ) and higher spectral components of very low ( $6.9 [2.0-11.1]$  vs.  $13.5 [10.7-22.4]$  mmHg<sup>2</sup>,  $p = 0.01$ ) and low frequencies ( $1.7 [1.0-3.0]$  vs.  $3.0 [2.0-4.0]$  mmHg<sup>2</sup>,  $p = 0.04$ ) of SBP. Additionally, we observed a lower gain of baroreflex control in prehypertensive patients compared to normotensive patients ( $12.16 \pm 4.18$  vs.  $18.23 \pm 7.11$  ms/mmHg,  $p = 0.03$ ), but similar delay time ( $-1.55 \pm 0.66$  vs.  $-1.58 \pm 0.72$  s,  $p = 0.90$ ).

**Conclusion:** Prehypertensive patients with FHSAH have autonomic dysfunction and increased vascular conductance when compared to normotensive patients with the same risk factor. (Arq Bras Cardiol. 2018; 110(2):166-174)

**Keywords:** Hypertension / genetic; Autonomic Nervous System; Risk Factors; Endothelium, Vascular / physiopathology.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Josária Ferraz Amaral •

Universidade Federal de Juiz de Fora - Faculdade de Educação Física e Desportos.  
Campus Universitário, S/N. CEP 36036-900, Martelos, Juiz de Fora, MG – Brasil.

E-mail: josaria\_ferraz@hotmail.com

Artigo recebido em 15/06/2017, revisado em 18/09/2017, aceito em 27/09/2017

DOI: 10.5935/abc.20180006

## Introdução

A prevenção primária tem sido recomendada para os indivíduos com risco aumentado para desenvolver hipertensão arterial sistêmica (HAS). Dentre eles se destacam aqueles indivíduos que tem histórico familiar de HAS (HFHAS)<sup>1,2</sup> e/ou pré-hipertensão.<sup>3</sup>

A razão para a maior suscetibilidade dos descendentes de hipertensos para desenvolver HAS não está completamente elucidada. Entretanto, estudos apontam que anormalidades autonômicas, tais como o aumento da modulação simpática,<sup>4</sup> a redução da variabilidade da frequência cardíaca<sup>4</sup> e a diminuição da sensibilidade barorreflexa<sup>5</sup> estão entre as alterações que podem contribuir para o desencadeamento da HAS em normotensos filhos de hipertensos. Adicionalmente, anormalidades vasculares também têm sido consideradas candidatas potenciais para o surgimento da HAS nessa população.<sup>6,7</sup>

Em pré-hipertensos, de modo semelhante aos indivíduos com HFHAS, as disfunções autonômica<sup>8,9</sup> e vascular<sup>10</sup> também têm sido apontadas como os principais fatores etiológicos da elevação pressórica.

Embora a pré-hipertensão tenha uma forte predisposição genética,<sup>11,12</sup> os mecanismos fisiopatológicos responsáveis pela elevação pressórica em indivíduos com ambos os fatores de risco, ou seja, pré-hipertensão e HFHAS, ainda não são conhecidos. Sendo assim, este estudo teve como objetivo avaliar as funções autonômica e vascular de indivíduos pré-hipertensos com HFHAS.

## Métodos

### Amostra

A partir do cálculo amostral realizado com base na diferença da modulação simpática cardíaca de 0,31 ms<sup>2</sup> entre as médias dos grupos normotenso e pré-hipertenso,<sup>13</sup> desvio-padrão de 0,21 ms<sup>2</sup>, erros alfa de 5% e beta de 20%, seriam necessários 7 indivíduos em cada grupo. A amostra foi constituída por 25 voluntários, subdivididos de acordo aos níveis pressóricos nos grupos normotenso (PAS < 121 mmHg e/ou PAD < 80 mmHg; n = 14) e pré-hipertenso (PAS entre 121 e 139 mmHg e/ou PAD entre 80 e 89 mmHg; n = 11).<sup>14</sup> Todos os voluntários tinham HFHAS definido como pai, mãe ou ambos com diagnóstico de HAS, o qual foi avaliado por meio de questionário.

Como critérios de inclusão foram adotados idade entre 18 e 40 anos, PAS menor que 140 mmHg, PAD menor que 90 mmHg e não estar envolvido em exercícios físicos sistematizados há, no mínimo, seis meses prévios à pesquisa. Além disso, foram incluídos apenas os voluntários que possuíam resultados de exames laboratoriais de sangue em seu prontuário médico realizados, no máximo, 30 dias antes do início da pesquisa. Indivíduos com doenças cardiometabólicas, tabagistas ou em tratamento com drogas que pudessem interferir no sistema cardiovascular não foram incluídos.

Este estudo foi aprovado no Comitê de Ética em Pesquisa Humana do HU/UFJF sob o parecer nº 720/370. Todos os voluntários assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

## Medidas e procedimentos

### Antropometria

Para as medidas de massa corporal e estatura foram utilizados, respectivamente, balança com precisão de 0,1 kg e estadiômetro escalonado com precisão de 0,5 cm acoplado à mesma (Líder®). O índice de massa corporal foi calculado dividindo-se a massa corporal pela estatura ao quadrado (kg/m<sup>2</sup>).<sup>15</sup> A circunferência da cintura foi mensurada utilizando-se uma fita métrica inextensível (Cescorf®), com precisão de 0,1 cm. Todas essas variáveis acima foram aferidas segundo os critérios estabelecidos pelo American College of Sports Medicine.<sup>16</sup>

### Pressão arterial, frequência cardíaca e frequência respiratória

Com o voluntário em posição supina e em repouso, foram monitorados simultaneamente a pressão arterial (PA), a frequência cardíaca e a frequência respiratória durante 15 minutos. A PA batimento a batimento foi monitorada por fotopletismografia infravermelha digital (FinometerPRO®) no braço dominante do voluntário. As frequências cardíaca e respiratória foram registradas continuamente (Biopac®) utilizando eletrocardiograma na derivação II e cinta piezoelétrica torácica, respectivamente.

Todos os sinais adquiridos foram reconstruídos, digitalizados e gravados em microcomputador com frequência de amostragem de 1 kHz e resolução de 16 bits para posterior realização da análise.

### Fluxo sanguíneo muscular do antebraço e condutância vascular durante repouso e hiperemia reativa

O fluxo sanguíneo muscular do antebraço foi avaliado utilizando pletismografia de oclusão venosa (Pletismógrafo Hokanson®). O voluntário foi posicionado em decúbito dorsal e o antebraço não dominante foi elevado acima do nível do coração para garantir adequada drenagem venosa.

Um tubo silástico preenchido com mercúrio, conectado ao transdutor de baixa pressão e ao pletismógrafo, foi colocado ao redor do antebraço do voluntário, a cinco centímetros de distância da articulação úmero-radial. Um manguito foi posicionado ao redor do punho e outro na parte superior do braço do voluntário. O manguito posicionado no punho foi insuflado a nível pressórico supra sistólico (200 mmHg) um minuto antes do início das medidas e foi mantido insuflado durante todo o procedimento. Em intervalos de 15 segundos, o manguito posicionado no braço foi insuflado a nível pressórico supra venoso (60 mmHg) pelo período de sete a oito segundos, em seguida foi desinsuflado rapidamente e mantido pelo mesmo período. Esse procedimento totalizou quatro ciclos por minuto.

O aumento da tensão no tubo silástico refletiu o aumento de volume do antebraço e, conseqüentemente, de forma indireta, o aumento do fluxo sanguíneo muscular do antebraço, reportado em ml/min/100 ml. O sinal da onda de fluxo sanguíneo muscular do antebraço foi adquirido em tempo real, em um computador, por meio do programa *Non Invasive Vascular Program 3*.



## Artigo Original

A avaliação da condutância vascular periférica foi realizada por meio da divisão do fluxo sanguíneo vascular periférico pela PA média (mmHg), multiplicada por 100 e expressa em "unidades".<sup>17</sup>

Após a medida do fluxo sanguíneo do antebraço no repouso durante três minutos, o manguito de oclusão posicionado no braço foi insuflado a 200 mmHg por cinco minutos. Um minuto antes da deflação do mesmo, o manguito posicionado no punho foi insuflado também a 200 mmHg permanecendo assim até a conclusão da mensuração. Finalizados os cinco minutos de oclusão, o manguito do braço foi rapidamente desinsuflado para induzir a hiperemia reativa e o fluxo sanguíneo foi registrado durante os três minutos seguintes, mantendo o protocolo de ciclos, inflando-se a 60 mmHg durante 10 segundos seguido de 10 segundos de deflação.<sup>18</sup> Foi considerado fluxo pico, o valor do fluxo da primeira onda após o início da hiperemia reativa.

Durante a avaliação do fluxo sanguíneo do antebraço no repouso e do protocolo de hiperemia reativa, a PA foi mensurada batimento a batimento (FinometerPRO®). Adicionalmente, durante o período de repouso, o débito cardíaco, a contratilidade do ventrículo esquerdo (dP/dT máxima) e a resistência periférica total também foram mensuradas pelo mesmo equipamento. Para o cálculo do índice cardíaco o débito cardíaco foi corrigido pela área de superfície corporal.<sup>19</sup>

### Modulação autonômica cardíaca e periférica

As variabilidades do iRR, da PAS e da atividade respiratória foram avaliadas no domínio da frequência por meio da análise espectral autorregressiva.

Em segmentos estacionários de 250 a 300 pontos, as séries temporais do iRR, da respiração e da PAS foram decompostas em seus componentes de frequência pelo método autorregressivo, utilizando o recurso de Levinson-Durbin e o critério de Akaike para a escolha da ordem do modelo.<sup>20</sup> Esse procedimento permitiu a quantificação automática da frequência central e da potência de cada componente relevante do espectro. Os componentes espectrais da banda de frequência entre 0 e 0.04 Hz foram considerados muito baixa frequência (MBF), a banda de frequência entre 0.04 e 0.15 Hz foi considerada baixa frequência (BF) e a banda de frequência entre 0.15 e 0.40 Hz, sincronizada com a respiração, considerada alta frequência (AF). Devido ao curto período de registro, o componente MBF da variabilidade do iRR não apresenta explicação fisiológica bem estabelecida<sup>21</sup> enquanto a MBF da variabilidade da PAS parece estar relacionada à função vascular miogênica.<sup>22</sup> Já o componente BF da variabilidade do iRR reflete, predominantemente, a modulação simpática cardíaca e o componente AF, sincronizado com a respiração, a modulação parassimpática cardíaca.<sup>21</sup> Na variabilidade da PAS, o componente BF quantifica a modulação simpática vasomotora, enquanto o AF reflete o efeito mecânico da respiração no coração e nos vasos e não representa um índice autonômico.<sup>23</sup>

A potência espectral de cada componente da variabilidade do iRR e da PAS foi calculada em termos absoluto e em unidades normalizadas.<sup>21</sup> A razão entre os componentes

BF e AF do iRR foi calculada para quantificar o balanço simpato-vagal cardíaco.

### Controle barorreflexo arterial

O ganho e o tempo de retardo de resposta do controle barorreflexo da frequência cardíaca foram mensurados por meio da análise da função de transferência, utilizando o procedimento de identificação autorregressiva bivariada.<sup>24</sup> Esse procedimento permitiu a quantificação da coerência, do desvio de fase e do ganho entre as séries temporais do iRR (sinal de saída) e da PAS (sinal de entrada) conforme descrito por Freitas et al.<sup>24</sup>

Neste estudo, o ganho foi calculado sempre que a coerência entre os sinais foi maior que 0.5 e o desvio de fase negativo na banda BF, o que indica que as alterações na PAS precediam as mudanças no iRR. Além disso, vale ressaltar que a coerência, o desvio de fase, o ganho e o tempo de retardo do controle barorreflexo da frequência cardíaca foram quantificados na frequência central correspondente à máxima coerência dentro da banda BF.

### Protocolo experimental

As avaliações foram realizadas no Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora (HU-CAS), sempre no período da manhã. Os voluntários foram instruídos a não ingerir álcool e/ou caféina e a não realizar atividades físicas vigorosas nas 24 horas antecedentes às avaliações, bem como a não ingerir alimentos gordurosos no dia da coleta de dados.

Os voluntários responderam à anamnese que contemplou os dados clínicos dos mesmos e de seus pais e foram submetidos à avaliação antropométrica. Após os voluntários permanecerem 10 minutos em repouso em posição supina, foi iniciado o registro simultâneo da frequência cardíaca, da frequência respiratória e da PA por 15 minutos em repouso. Em seguida, o fluxo sanguíneo muscular do antebraço foi mensurado durante três minutos de repouso e três minutos de hiperemia reativa.

### Análise estatística

Os dados foram apresentados como média  $\pm$  desvio padrão da média ou como mediana e intervalo interquartil. Para verificar a normalidade da distribuição de todas as variáveis analisadas, utilizou-se o teste de Shapiro-Wilk. Além disso, também foi verificado o pressuposto de homogeneidade de variância pelo teste de Lèvene. A distribuição dos sexos entre os grupos foi apresentada em valores absolutos e percentuais. O teste exato de Fisher foi empregado para verificar a possível diferença entre as proporções dos sexos e de voluntários com ambos os pais hipertensos nos grupos.

As possíveis diferenças relacionadas às características demográficas, clínicas e autonômicas dos grupos foram verificadas por meio do Teste *t* de Student não pareado para os dados que apresentaram distribuição normal e U de Mann-Whitney para as variáveis que violaram esse pressuposto. A análise de variância de dois fatores para medidas repetidas foi utilizada para testar as possíveis diferenças entre os grupos na condutância vascular durante repouso e hiperemia reativa. Os efeitos principais e os de interação foram analisados com ajuste do intervalo de confiança por Bonferroni.

Todas as análises estatísticas foram realizadas pelo software SPSS® versão 20. A significância estatística adotada foi  $p \leq 0,05$ .

## Resultados

Dos 25 voluntários analisados, um voluntário normotenso não atendeu aos critérios de aceitabilidade das análises da modulação autonômica cardíaca e periférica e, um voluntário normotenso e dois pré-hipertensos não atenderam a análise da função barorreflexa arterial.

A tabela 1 apresenta as características demográficas e clínicas dos grupos avaliados. Além dos exames laboratoriais de glicemia, colesterol total e triglicérides (Tabela 1), 13 voluntários normotensos e nove pré-hipertensos dosaram os níveis séricos de creatinina ( $0,85 \pm 0,21$  e  $0,94 \pm 0,21$  mg/dl, respectivamente;  $p = 0,350$ ) e nove normotensos e sete pré-hipertensos dosaram os níveis séricos de ácido úrico ( $4,09 \pm 1,55$  e  $4,84 \pm 1,12$  mg/dl, respectivamente;  $p = 296$ ). Não foram observadas diferenças entre os grupos em nenhuma das variáveis laboratoriais analisadas. A análise da função vascular, mensurada por meio da condutância vascular do antebraço durante repouso e hiperemia reativa está representada na figura 1. A condutância vascular aumentou durante a hiperemia tanto no grupo normotenso ( $p < 0,01$ ) quanto no pré-hipertenso ( $p < 0,01$ ). Além disso, apesar de o grupo pré-hipertenso ter apresentado maior condutância vascular do antebraço tanto no repouso ( $p = 0,05$ ) quanto no pico de hiperemia reativa ( $p = 0,04$ ), essa diferença entre os grupos tende a ser mais pronunciada durante a manobra de hiperemia reativa (efeito interação:  $p = 0,05$ ).

Os índices da modulação autonômica cardíaca foram semelhantes entre os grupos (Tabela 2). Entretanto, na modulação autonômica periférica, foi observada maior variabilidade

(Variância<sub>PAS</sub>) e maiores componentes espectrais MBF<sub>PAS</sub> e BF<sub>PAS</sub> nos pré-hipertensos em relação aos normotensos (Tabela 2). Adicionalmente, observamos menor ganho do controle barorreflexo nos pré-hipertensos (Ganho BF<sub>PAS-iRR</sub>), porém, tempo de retardo BF<sub>PAS-iRR</sub> semelhante entre os grupos (Figura 2).

A tabela 3 apresenta a frequência central, o desvio de fase e a coerência do componente BF da relação PAS-iRR, bem como a frequência central e a coerência dos componentes BF e AF da relação entre a atividade respiratória e o iRR.

## Discussão

O principal achado deste estudo é que a disfunção autonômica periférica precede a possível disfunção vascular em indivíduos pré-hipertensos com HHAS.

Conforme esperado, o grupo pré-hipertenso apresentou maior PAS e PAD. Tendo em vista que os valores pressóricos são determinados pelo débito cardíaco e pela resistência vascular periférica, neste estudo, o aumento do débito cardíaco por meio do aumento do volume sistólico, possivelmente, modulado por maior contratilidade cardíaca, parece estar relacionado à elevação pressórica, uma vez que tanto a frequência cardíaca quanto a resistência vascular periférica foram semelhantes entre os grupos. Resultados semelhantes foram obtidos por Davis et al.,<sup>12</sup> os quais também observaram elevação do índice cardíaco e da contratilidade cardíaca, porém resistência periférica semelhante, em indivíduos jovens pré-hipertensos quando comparados aos normotensos. Assim, embora o achado hemodinâmico típico da hipertensão seja a elevação da resistência periférica, a elevação do débito cardíaco parece ser a responsável pela elevação pressórica nas fases iniciais do desenvolvimento da doença.<sup>25</sup>

Tabela 1 – Características demográficas e clínicas da amostra

Variável	Normotenso (n = 14)	Pré-hipertenso (n = 11)	p
Sexo masculino n (%)	5 (35,7)	6 (54,5)	0,43 <sup>a</sup>
Filhos de ambos os pais hipertensos n (%)	4 (28,6)	5 (45,5)	0,43 <sup>a</sup>
Idade (anos)	30 ± 6	29 ± 4	0,57 <sup>b</sup>
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	24 ± 4	25 ± 3	0,28 <sup>b</sup>
Circunferência de cintura (cm)	79 ± 11	82 ± 9	0,51 <sup>b</sup>
Glicemia (mg/dl)	83 [80-93]	89 [83-93]	0,23 <sup>c</sup>
Colesterol total (mg/dl)	177,9 ± 39,6	187,3 ± 29,7	0,53 <sup>b</sup>
Triglicérides (mg/dl)	91,5 [57,9-131]	103,5 [63-148]	0,60 <sup>c</sup>
PAS (mmHg)	116 [105-119]	128 [124-132]	< 0,01 <sup>f</sup>
PAD (mmHg)	67 [60-71]	75 [71-75]	< 0,01 <sup>f</sup>
Índice cardíaco (L/min/m <sup>2</sup> )	3,3 ± 0,3	3,7 ± 0,6	0,05 <sup>b</sup>
Resistência periférica total (mmHg/L)	15,0 [13,8-16,0]	13,8 [12,4-15,7]	0,15 <sup>c</sup>
Índice de contratilidade cardíaca (mmHg/s)	1113 ± 195	1340 ± 167	< 0,01 <sup>b</sup>
Frequência cardíaca (bpm)	67 [63-69]	63 [62-76]	0,70 <sup>c</sup>
Frequência respiratória (pm)	17 ± 2	17 ± 4	1,00 <sup>b</sup>

Dados apresentados como média ± desvio padrão da média ou mediana [intervalo interquartil]; valor absoluto e percentual para sexo masculino; <sup>a</sup>: Teste exato de Fisher; <sup>b</sup>: Teste t de Student não pareado; <sup>c</sup>: Teste U de Mann-Whitney; IMC: índice de massa corpórea; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica.



## Artigo Original

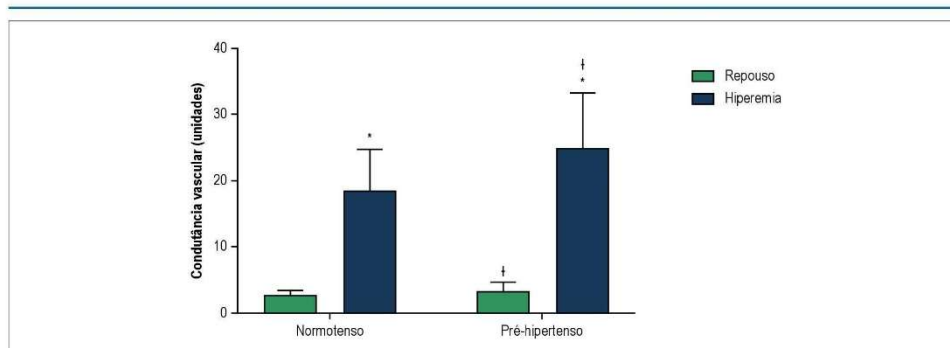


Figura 1 – Função vascular. Dados representados como média  $\pm$  desvio padrão; ANOVA de dois fatores para medidas repetidas: \* diferenças significativas em relação ao repouso; † diferenças significativas em relação ao grupo normotenso.

Tabela 2 – Modulação autonômica cardíaca e periférica

Variável	Normotenso (n = 13)	Pré-hipertenso (n = 11)	p
<b>Modulação cardíaca</b>			
Variância <sub>RR</sub> (ms <sup>2</sup> )	2050 [985-3264]	1718 [1067-3806]	0,50 <sup>b</sup>
MBF <sub>RR</sub> (ms <sup>2</sup> )	905 $\pm$ 699	1178 $\pm$ 625	0,33 <sup>a</sup>
BF <sub>RR</sub> (ms <sup>2</sup> )	565 [277-1067]	413 [263-1380]	0,98 <sup>b</sup>
AF <sub>RR</sub> (ms <sup>2</sup> )	481 [212-897]	340 [195-608]	0,54 <sup>b</sup>
BF <sub>HS</sub> (un)	51 $\pm$ 19	57 $\pm$ 17	0,46 <sup>a</sup>
AF <sub>HS</sub> (un)	49 $\pm$ 19	43 $\pm$ 17	0,46 <sup>a</sup>
BF/AF	0,90 [0,58-1,87]	1,52 [0,98-1,91]	0,50 <sup>b</sup>
<b>Modulação periférica</b>			
Variância <sub>PAS</sub> (mmHg <sup>2</sup> )	9,4 [4,9-12,7]	18,3 [14,8-26,7]	<0,01 <sup>b</sup>
MBF <sub>PAS</sub> (mmHg <sup>2</sup> )	6,9 [2,0-11,1]	13,5 [10,7-22,4]	0,01 <sup>b</sup>
BF <sub>PAS</sub> (mmHg <sup>2</sup> )	1,7 [1,0-3,0]	3,0 [2,0-4,0]	0,04 <sup>b</sup>
AF <sub>PAS</sub> (mmHg <sup>2</sup> )	2,0 [1,0-2,0]	1,0 [1,0-2,5]	0,77 <sup>a</sup>
<b>Respiração</b>			
BF (un)	0 [0-6]	0 [0-12]	0,92 <sup>b</sup>
AF (un)	100 [94-100]	100 [88-100]	0,92 <sup>b</sup>

Dados apresentados como média  $\pm$  desvio padrão da média ou mediana [intervalo interquartil]; <sup>a</sup>: Teste t de Student não pareado; <sup>b</sup>: Teste U de Mann-Whitney; IRR: Intervalo RR, PAS: pressão arterial sistólica, MBF: muito baixa frequência; BF: baixa frequência, AF: alta frequência, un: unidades normalizadas.

Adicionalmente, estudos têm demonstrado prejuízos na função vascular de pré-hipertensos tais como redução da vasodilatação dependente do endotélio, avaliada por meio da infusão de acetilcolina,<sup>10</sup> redução da concentração plasmática de substâncias vasodilatadoras, como o óxido nítrico<sup>26</sup> e elevação de vasoconstritores como a endotelina-1.<sup>10,26</sup> Entretanto, neste estudo, observamos maior condutância vascular do antebraço tanto no repouso quanto no pico de hiperemia reativa nos pré-hipertensos quando comparados aos normotensos. Outros estudos, também utilizando a técnica de pletismografia de oclusão venosa, obtiveram resultados controversos no que diz respeito à função vascular de pré-

hipertensos. Por exemplo, Schwartz et al.,<sup>27</sup> avaliaram a condutância vascular do antebraço em repouso de homens jovens normotensos e pré-hipertensos e não observaram diferenças entre os grupos. Já Beck et al.,<sup>28</sup> avaliaram jovens de ambos os sexos e observaram menor condutância vascular nos pré-hipertensos em relação aos normotensos.

Já durante a manobra de hiperemia reativa, Beck et al.,<sup>26</sup> e Beck et al.,<sup>28</sup> em contraposição aos resultados deste estudo, observaram menor fluxo pico nos pré-hipertensos utilizando, respectivamente, as técnicas de pletismografia de oclusão venosa e ultrassom de alta resolução. As divergências entre os

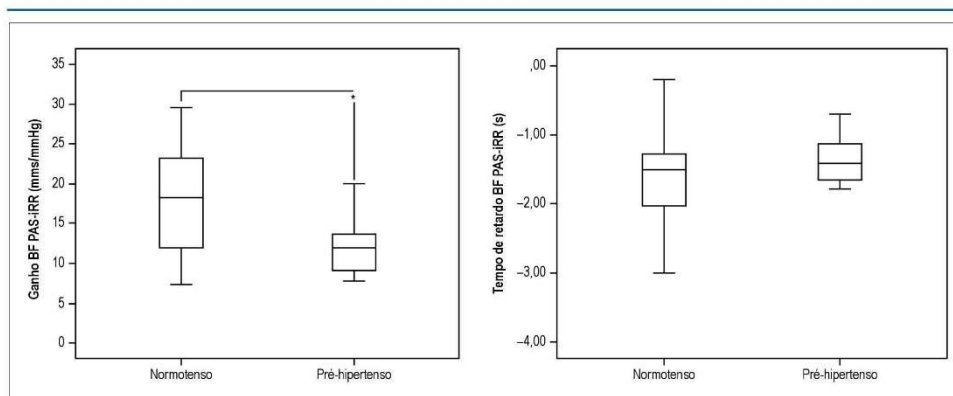


Figura 2 – Ganho BF PAS-iRR e Tempo de retardo BF PAS-iRR; Dados representados em Box plot (valor mínimo, primeiro quartil, mediana, terceiro quartil e valor máximo); iRR: intervalo RR; PAS: pressão arterial sistólica; BF: baixa frequência; Teste t de Student não pareado; \*: diferença significativa em relação ao grupo normotenso ( $p = 0,03$ ).

Tabela 3 – Função barorreflexa arterial

Variável	Normotenso (n = 13)	Pré-hipertenso (n = 9)	p
<b>PAS-iRR</b>			
Frequência central BF (Hz)	0,10 ± 0,02	0,10 ± 0,01	0,58 <sup>a</sup>
Desvio de fase BF (rad)	-0,96 ± 0,33	-0,94 ± 0,31	0,90 <sup>a</sup>
Coerência BF	0,85 ± 0,08	0,79 ± 0,14	0,15 <sup>a</sup>
<b>Resp-iRR</b>			
Frequência central BF (Hz)	0,14 [0,10-0,15]	0,10 [0,07-0,12]	0,08 <sup>b</sup>
Coerência BF	0,47 ± 0,19	0,42 ± 0,16	0,56 <sup>a</sup>
Frequência central AF (Hz)	0,29 [0,28-0,30]	0,32 [0,27-0,33]	0,42 <sup>b</sup>
Coerência AF	0,96 [0,91-0,98]	0,93 [0,92-0,95]	0,22 <sup>b</sup>

Dados apresentados como média ± desvio padrão da média ou mediana [intervalo interquartil]; <sup>a</sup>: Teste t de Student não pareado; <sup>b</sup>: Teste U de Mann-Whitney; iRR: intervalo RR; PAS: pressão arterial sistólica; BF: baixa frequência; AF: alta frequência.

resultados deste estudo e os demais podem estar relacionadas às características da população estudada como, por exemplo, a presença do HFHAS em ambos os grupos, uma vez que indivíduos com esse fator de risco têm demonstrado disfunção vascular em vários estudos.<sup>6,7</sup> Além do HFHAS, os voluntários pré-hipertensos deste estudo apresentam maiores índices cardíaco e de contratilidade, o qual pode ter desencadeado uma resposta homeostática vasodilatadora local na tentativa de atenuar a elevação pressórica,<sup>12</sup> embora esse mecanismo tenha se mostrado falho sistemicamente tendo em vista que não foi observada diferença entre os grupos na resistência vascular periférica. Não foram encontrados estudos que investigaram a associação entre os índices cardíaco e de contratilidade e a condutância vascular em pré-hipertensos. Em hipertensos com circulação hiperkinética, caracterizada por elevação do índice cardíaco e da pressão arterial média, Stevo et al.,<sup>29</sup> observaram, maior fluxo sanguíneo muscular do antebraço quando comparados aos normotensos.

Entretanto, nesse estudo o cálculo da condutância vascular não foi realizado. Assim, futuros estudos devem investigar a associação entre as referidas variáveis em pré-hipertensos com histórico familiar de hipertensão arterial.

Segundo Davis et al.,<sup>12</sup> a elevação da PA na pré-hipertensão resulta de distúrbios hereditários que apresentam um conjunto de determinantes genéticos e traços patogênicos que atuam em eventos hemodinâmicos e autonômicos em série e desencadeiam a HAS. Nesse cenário, as alterações autonômicas parecem ser as primeiras alterações observadas nos pré-hipertensos.<sup>12</sup> Entretanto, embora alterações nos índices espectrais da modulação autonômica cardíaca em pré-hipertensos tenham sido demonstradas em outros estudos,<sup>8,30</sup> neste elas não foram observadas. Resultados semelhantes aos nossos foram reportados por Lin et al.,<sup>13</sup> os quais também observaram componentes BF e AF em unidades normalizadas, assim como a razão BF/AF da variabilidade da frequência cardíaca, semelhantes entre jovens normotensos e pré-hipertensos. Uma possível explicação

## Artigo Original

para esses resultados contraditórios é a população estudada. Neste estudo avaliamos indivíduos normotensos e pré-hipertensos com HFHAS, enquanto que os outros trabalhos não controlaram a distribuição desse fator de risco nos grupos analisados. Assim, tendo em vista que alterações na modulação autonômica cardíaca têm sido demonstrada em indivíduos normotensos filhos de pai e/ou mãe hipertensos,<sup>4,5</sup> mais estudos são necessários para elucidar as referidas alterações em indivíduos que tem ambos os fatores de risco, pré-hipertensão e HFHAS.

Já no que diz respeito à modulação autonômica periférica, neste estudo verificamos disfunções nesse sistema em indivíduos pré-hipertensos. Observamos maior componente BF da variabilidade da PAS nos pré-hipertensos em relação aos normotensos, o que demonstra maior atuação da modulação simpática do tônus vascular, bem como da função vascular miogênica nessa população.<sup>23</sup> Resultados semelhantes foram reportados por Hering et al.,<sup>31</sup> e Seravalle et al.,<sup>9</sup> os quais avaliaram indivíduos com pressão normal-alta e também observaram maior modulação simpática periférica, avaliada por meio da técnica de microneurografia, nesses indivíduos quando comparada aos normotensos.

A variabilidade da PAS batimento a batimento, assim como a elevação dos níveis pressóricos, tem sido reconhecida como importante fator de risco para danos em órgãos alvo.<sup>32</sup> Neste estudo, os indivíduos pré-hipertensos apresentaram maior variância da PAS em relação aos normotensos corroborando os resultados de Duprez et al.<sup>33</sup> Entretanto, esses autores não reportaram o HFHAS dos participantes do estudo.

As flutuações na PA são desencadeadas por múltiplos sistemas que incluem o sistema renina-angiotensina, o barorreflexo, a resposta vascular miogênica e a liberação de óxido nítrico.<sup>23</sup> Sendo assim, as elevações dos componentes BF e MBF, observadas neste estudo, podem estar relacionadas ao aumento da variabilidade da PAS via alterações na função vascular miogênica.<sup>23</sup> Já o componente AF, que parece ser relacionado ao óxido nítrico endotelial,<sup>23</sup> foi semelhante entre os grupos e não parece estar envolvido no aumento da variabilidade pressórica.

Adicionalmente, este estudo demonstrou redução no ganho do controle barorreflexo da frequência cardíaca nos indivíduos pré-hipertensos quando comparados aos normotensos, fator que também pode estar relacionado ao aumento da variabilidade pressórica e da modulação simpática periférica observados.<sup>34</sup> Os resultados deste estudo corroboram os achados de trabalhos prévios<sup>9,11,13</sup> que também observaram redução da sensibilidade barorreflexa em pré-hipertensos. Entretanto, este é o primeiro a demonstrar alterações autonômicas em pré-hipertensos com HFHAS em relação a normotensos com o mesmo fator de risco.

Além da sensibilidade, o tempo de resposta do barorreflexo também pode determinar a eficiência desse reflexo.<sup>35</sup> Neste estudo, verificamos tempo de resposta do barorreflexo preservado nos pré-hipertensos. Essa característica do controle barorreflexo é afetada, principalmente, por mudanças na modulação nervosa parassimpática cardíaca,<sup>36</sup> alteração essa que não foi observada nos pré-hipertensos avaliados neste estudo. Sendo assim, é possível que o tempo de resposta do barorreflexo seja afetado mais tardiamente

no curso da elevação pressórica e desenvolvimento da hipertensão e que na fase de pré-hipertensão apenas a redução do ganho contribua para a redução da eficiência desse reflexo. Além disso, o fato de os voluntários deste estudo possuírem HFHAS podem estar relacionados aos resultados observados. Não foram encontrados estudos com o propósito de investigar esse tempo de atraso da resposta efetora do barorreflexo em pré-hipertensos, bem como em filhos de pais hipertensos, o que dificultou a comparação dos nossos resultados.

Este estudo demonstrou que jovens pré-hipertensos com HFHAS apresentam disfunção autonômica e função vascular semelhante a normotensos com o mesmo fator de risco. Assim, os resultados deste estudo ressaltam a importância de intervenção de caráter preventivo com medidas que visem atenuar essa disfunção e, consequentemente, atuar na prevenção da HAS nessa população. Nesse sentido, o exercício físico tem sido considerado efetivo uma vez que o mesmo atua de forma benéfica em múltiplos sistemas fisiológicos.<sup>37</sup> Além disso, os benefícios da prática regular de exercícios físicos aeróbios na atenuação da disfunção autonômica já foram demonstrados tanto em pré-hipertensos<sup>37</sup> quanto em descendentes de pais hipertensos<sup>38</sup> o que nos leva a acreditar que indivíduos com ambos os fatores de risco também poderão se beneficiar dos efeitos dessa prática.

#### Limitações

O diagnóstico de HAS dos pais dos voluntários deste estudo foi autorreportado. Apesar do autorrelato ter sido utilizado em muitos estudos,<sup>38,39</sup> futuras pesquisas devem incluir avaliação médica detalhada dos pais. A presença de doenças renais não foi critério de exclusão deste estudo, uma vez que não foram realizados todos os exames necessários para excluir com segurança essa característica. Apesar disso, todos os voluntários declararam não possuir diagnóstico de doenças renais e os que fizeram os exames de creatinina e ácido úrico apresentaram valores de normalidade para essas variáveis. Adicionalmente, as mulheres deste estudo não foram avaliadas no mesmo período do ciclo menstrual, fato que também pode se configurar uma limitação deste trabalho. No entanto, Jarvis et al.,<sup>40</sup> e Carter et al.,<sup>41</sup> não observaram influência da fase do ciclo ovariano sobre a modulação simpática, frequência cardíaca e PA durante repouso em mulheres jovens. Apesar das limitações apontadas, ressalta-se que a grande força deste estudo está no fato de termos avaliado adultos jovens, sem uso de medicações e com perfil glicêmico e lipídico semelhantes.

#### Conclusão

Conclui-se que jovens pré-hipertensos com HFHAS tem disfunção autonômica, caracterizada por aumento da modulação simpática periférica e redução no ganho do controle barorreflexo da frequência cardíaca, e condutância vascular aumentada quando comparados a normotensos com o mesmo fator de risco.

#### Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante:



Amaral JF, Borsato DMA, Freitas IMG, Toschi-Dias E, Martínez DG, Laterza MC; Obtenção de dados: Amaral JF, Borsato DMA, Laterza MC; Análise e interpretação dos dados: Amaral JF, Borsato DMA, Freitas IMG, Toschi-Dias E, Laterza MC; Análise estatística e Redação do manuscrito: Amaral JF, Laterza MC.

#### Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

#### Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

#### Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de tese de Doutorado de Josária Ferraz Amaral pela Universidade Federal de Juiz de Fora.

#### Aprovação Ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Federal de Juiz de Fora sob o número de protocolo 720/370. Todos os procedimentos envolvidos nesse estudo estão de acordo com a Declaração de Helsinki de 1975, atualizada em 2013. O consentimento informado foi obtido de todos os participantes incluídos no estudo.

## Referências

- Mitsumata K, Saitoh S, Ohnishi H, Akasaka H, Miura T. Effects of parental hypertension on longitudinal trends in blood pressure and plasma metabolic profile mixed-effects model analysis. *Hypertension*. 2012;60(5):1124-30. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.201129.
- Wang NY, Young JH, Meoni LA, Ford DF, Fringer TP, Klag MJ. Blood pressure change and risk of hypertension associated with parental hypertension: the Johns Hopkins Precursors Study. *Arch Intern Med*. 2008;168(6):643-8. doi: 10.1001/archinte.168.6.643.
- Collier SR, Landram MJ. Treatment of prehypertension: lifestyle and/or medication. *Vasc Health Risk Manag*. 2012;8:613-9. doi: 10.2147/VHRM.S29138.
- Francica JV, Heeren MV, Tubalchini M, Sartori M, Mostarda C, Araujo RC, et al. Impairment on cardiovascular and autonomic adjustments to maximal isometric exercise tests in offspring of hypertensive parents. *Eur J Prev Cardiol*. 2013;20(3):480-85. doi: 10.1177/2047487312452502.
- Lénárd Z, Studinger P, Mersich B, Pavlik G, Kollai M. Cardiovascular autonomic function in sedentary and trained offspring of hypertensive parents. *J Physiol*. 2005;565(Pt 3):1031-8. doi: 10.1113/jphysiol.2005.083386.
- Boutcher YN, Park YJ, Boutcher SH. Vascular and baroreceptor abnormalities in young males with a family history of hypertension. *Lurr J Appl Physiol*. 2009;107(6):653-8. doi: 10.1007/s00421-009-1170-y.
- Evrengul H, Janriverdi H, Kilic ID, Dursunoglu D, Ozcan EE, Kaftan A, et al. Aortic stiffness and flow-mediated dilatation in normotensive offspring of parents with hypertension. *Cardiol Young*. 2012;22(4):451-6. doi: 10.1017/S104795111200008X. Erratum in: *Cardiol Young*. 2012;22(4):491.
- Pal GK, Adithan C, Amudharaj D, Dutta TK, Pal P, Nandan PG, et al. Assessment of sympathovagal imbalance by spectral analysis of heart rate variability in prehypertensive and hypertensive patients in Indian population. *Clin Exp Hypertens*. 2011;33(7):478-83. doi: 10.3109/10641963.2010.549275.
- Seravalle G, Lonati L, Buzzi S, Cairo M, Quarti Trevano F, Dell'Oro R, et al. Sympathetic nerve traffic and baroreflex function in optimal, normal, and high-normal blood pressure states. *J Hypertens*. 2015;33(7):1411-17. doi: 10.1097/HJH.0000000000000567.
- Weil BR, Westby CM, Greiner JJ, Stauffer BL, DeSouza CA. Elevated endothelin-1 vasoconstrictor tone in prehypertensive adults. *Can J Cardiol*. 2012;28(3):347-53. doi: 10.1016/j.cjca.2011.11.006.
- Pal GK, Adithan C, Umamaheswaran G, Pal P, Nanda N, Indumathy J, et al. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms are associated with cardiovascular risks in prehypertensives. *J Am Soc Hypertens*. 2016;10(11):865-72. doi: 10.1016/j.jash.2016.09.001.
- Davis JT, Rao F, Naqshbandi D, Fung MM, Zhang K, Schork AJ, et al. Autonomic and hemodynamic origins of pre-hypertension: central role of heredity. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(24):2206-16. doi: 10.1016/j.jacc.2012.02.040.
- Lin G, Xiang Q, Fu X, Wang S, Wang S, Chen S, et al. Heart rate variability biofeedback decreases blood pressure in prehypertensive subjects by improving autonomic function and baroreflex. *J Altern Complement Med*. 2012;18(2):143-52. doi: 10.1089/acm.2010.0607.
- Malachias MV, Souza WK, Plavnik FL, Rodrigues CI, Brandão AA, Neves MF, et al; Sociedade Brasileira de Cardiologia. 7a Diretriz Brasileira de hipertensão arterial. *Arq Bras Cardiol*. 2016;107(3 supl 3):1-83. doi: http://dx.doi.org/10.5935/abc.20160153.
- Quetelet A. *Anthropométrie ou mesure des différentes facultés de l'homme*. Bruxelles: C. Muquardt; 1870.
- American College of Sports Medicine. (ACSM). *Diretrizes do ACSM para os testes de esforço e sua prescrição*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2007.
- Tarvainen MP, Ranta-Aho PO, Karjalainen PA. An advanced detrending method with application to HRV analysis. *IEEE Trans Biomed Eng*. 2002;49(2):172-5. doi: 10.1109/10.979357.
- Bousquet-Santos K, Soares PP, Nobrega AC. Subacute effects of a maximal exercise bout on endothelium-mediated vasodilation in healthy subjects. *Braz J Med Biol Res*. 2005;38(4):621-7. doi: 10.1590/S0100-879X2005000400017.
- DuBois D, DuBois LF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. *Nutrition*. 1989;5(5):303-11. PMID: 2520314.
- Pagani M, Lombardi F, Guzzetti S, Rimoldi O, Furlan R, Pizzinelli P, et al. Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog. *Circ Res*. 1986;59(2):178-93. PMID: 2874900.
- 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(5):1043-65. PMID: 8598068.
- Hocht C. Blood pressure variability: prognostic value and therapeutic implications. *ISRN Hypertension*. 2013;ID398485:1-16. doi: http://dx.doi.org/10.5402/2013/398485.
- Stauss HM. Identification of blood pressure control mechanisms by power spectral analysis. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2007;34(4):362-8. doi: 10.1111/j.1440-1681.2007.04588.x.
- Freitas IM, de Almeida LB, Pereira NP, de Carvalho Mira PA, de Paula RB, Martínez DG, et al. Baroreflex gain and vasomotor sympathetic modulation in resistant hypertension. *Clin Auton Res*. 2017;27(3):175-184. doi: 10.1007/s10286-017-0417-7.

## Artigo Original

25. Post WS, Larson MG, Levy D. Hemodynamic predictors of incident hypertension. The Framingham Heart Study. *Hypertension*. 1994;24(5):585-90. PMID: 7960017.
26. Beck DT, Casey DP, Martin JS, Emerson BD, Braith RW. Exercise training improves endothelial function in young prehypertensives. *Exp Biol Med*. 2013;238(4):433-41. doi: 10.1177/1535370213477600.
27. Schwartz CL, Durocher JJ, Carter JR. Neurovascular responses to mental stress in prehypertensive humans. *J Appl Physiol* (1985). 2011;110(1):76-82. doi: 10.1152/jappphysiol.00912.2010.
28. Beck DT, Martin JS, Casey DP, Braith RW. Exercise training improves endothelial function in resistance arteries of young prehypertensives. *J Hum Hypertens*. 2014;28(5):303-9. doi: 10.1038/jhh.2013.109.
29. Julius S, Krause L, Schork NJ, Mejia AD, Jones KA, van de Ven C, et al. Hyperkinetic borderline hypertension in Tecumseh, Michigan. *J Hypertens*. 1991;9(1):77-84. PMID: 1848264.
30. Wu JS, Lu FH, Yang YC, Lin TS, Chen JJ, Wu CH, et al. Epidemiological study on the effect of pre-hypertension and family history of hypertension on cardiac autonomic function. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(19):1896-901. doi: 10.1016/j.jacc.2007.12.053.
31. Hering D, Kara T, Kucharska W, Somers VK, Narkiewicz K. High-normal blood pressure is associated with increased resting sympathetic activity but normal responses to stress tests. *Blood press*. 2013;22(3):183-7. doi: 10.3109/08037051.2012.759689.
32. Kouchaki Z, Butlin M, Qasem A, Avolio AP. Quantification of peripheral and central blood pressure variability using a time-frequency method. In: *38 Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC)*, Orlando, 16-20 Aug, 2016. doi: 10.1109/EMBC2016.7591346.
33. Duprez DA, De Sutter JH, De Buyzere ML, Rietzschel ER, Rimbaut S, Kaufman JM, et al. Renin-angiotensin-aldosterone system, RR interval, and blood pressure variability during postural changes in borderline arterial hypertension. *Am J Hypertens*. 1995;8(7):683-8. doi: 10.1016/0895-7061(95)00080-9.
34. Wei X, Fang X, Ren I, Meng Y, Zhang Z, Wang Y, et al. The effect of baroreflex function on blood pressure variability. *Int J Clin Med*. 2013;4(9):378-83. doi: http://dx.doi.org/10.4236/ijcm.2013.49068.
35. Cevese A, Gulli G, Polati E, Gottin L, Grasso R. Baroreflex and oscillation of heart period at 0.1 Hz studied by  $\alpha$ -blockade and cross-spectral analysis in healthy humans. *J Physiol*. 2001;531(Pt 1):235-44. PMID: 11179406.
36. Keyl C, Schneider A, Dambacher M, Bernardi L. Time delay of vagally mediated cardiac baroreflex response varies with autonomic cardiovascular control. *J Appl Physiol* (1985). 2001;91(1):283-9. PMID: 11408442.
37. Collier SR, Kanaley JA, Carhart R Jr, Frechette V, Tobin MM, Bennett N, et al. Cardiac autonomic function and baroreflex changes following 4 weeks of resistance versus aerobic training in individuals with pre-hypertension. *Acta Physiol (Oxf)*. 2009;195(3): 339-48. doi: 10.1111/j.1748-1716.2008.01897.x.
38. Goldberg M, Boutcher S, Boutcher Y. The effect of 4 weeks of aerobic exercise on vascular and baroreflex function of young men with a family history of hypertension. *J Hum Hypertens*. 2012;26(11):644-9. doi: 10.1038/jhh.2011.95.
39. Boutcher YN, Hopp JP, Boutcher SH. Acute effect of a single bout of aerobic exercise on vascular and baroreflex function of young males with a family history of hypertension. *J Hum Hypertens*. 2011;25(5):311-9. doi: 10.1038/jhh.2010.62.
40. Jarvis SS, VanGundy TB, Galbreath MM, Shibata S, Okazaki K, Reelick ME, et al. Sex differences in the modulation of vasomotor sympathetic outflow during static handgrip exercise in healthy young humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2011;301(1):R193-200. doi: 10.1152/ajpregu.00562.2010.
41. Carter JR, Lawrence JE. Effects of the menstrual cycle on sympathetic neural responses to mental stress in humans. *J Physiol*. 2007;585(Pt 2):635-41. doi: 10.1113/jphysiol.2007.141051.



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons