

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

**INFLUÊNCIA DO HISTÓRICO FAMILIAR DE HIPERTENSÃO ARTERIAL,
ESTRESSE MENTAL E DO EXERCÍCIO FÍSICO AERÓBIO NA
MODULAÇÃO AUTONÔMICA CARDÍACA E NA PRESSÃO ARTERIAL
LABORATORIAL E AMBULATORIAL EM ADULTOS JOVENS**

Marilene Gonçalves Queiroz

CUIABÁ
MATO GROSSO – BRASIL

2023

MARILENE GONÇALVES QUEIROZ

**Influência do histórico familiar de hipertensão arterial, estresse mental e do
exercício físico aeróbio na modulação autonômica cardíaca e na pressão arterial
laboratorial e ambulatorial em adultos jovens**

Tese apresentada a Faculdade de Medicina da
Universidade Federal de Mato Grosso, como
requisito para obtenção do título de doutora em
Ciências da Saúde na área de concentração
Fisiologia e Bioquímica.

Área de Concentração: Fisiologia e Bioquímica

Orientador: Prof. Dr. Amílcar Sabino Damazo

Coorientadora: Prof. Dra. Lucieli Teresa Cambri

CUIABÁ
MATO GROSSO - BRASIL
2023

Dados Internacionais de Catalogação na Fonte.

G635i Gonçalves Queiroz, Marilene.

Influência do histórico familiar de hipertensão arterial, estresse mental e do exercício físico aeróbio na modulação autonômica cardíaca e na pressão arterial laboratorial e ambulatorial em adultos jovens [recurso eletrônico] / Marilene Gonçalves Queiroz. -- Dados eletrônicos (1 arquivo : 165 f., il. color., pdf). -- 2023.

Orientador: Amílcar Sabino Damazo.

Coorientadora: Lucieli Teresa Cambri.

Tese (doutorado) - Universidade Federal de Mato Grosso, Faculdade de Ciências Médicas, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Cuiabá, 2023.

Modo de acesso: World Wide Web: <https://ri.ufmt.br>.

Inclui bibliografia.

Ficha catalográfica elaborada automaticamente de acordo com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Permitida a reprodução parcial ou total, desde que citada a fonte.



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO
PRÓ-REITORIA DE ENSINO DE PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

FOLHA DE APROVAÇÃO

TÍTULO : "INFLUÊNCIA DO HISTÓRICO FAMILIAR DE HIPERTENSÃO ARTERIAL, ESTRESSE MENTAL E DO EXERCÍCIO FÍSICO AERÓBIO NA MODULAÇÃO AUTÔNOMICA CARDÍACA E NA PRESSÃO ARTERIAL LABORATORIAL E AMBULATORIAL EM ADULTOS JOVENS"

AUTOR : Doutoranda Marilene Gonçalves Queiroz

Tese de Doutorado defendida e aprovada em 15/02/2023.

COMPOSIÇÃO DA BANCA EXAMINADORA

Coorientador/Presidente da Banca **Doutor(a)** **Lucieli Teresa Cambri**

Instituição : **UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO**

Examinador Interno: **Doutor (a)** **Alexandre Konig Garcia Prado**

Instituição : **UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO**

Examinador Interno **Doutor(a)** **Cláudia Marlise Balbinotti Andrade**

Instituição : **UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO**

Examinador Externo **Doutor(a)** **Guilherme Moraes Puga**

Instituição : **UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA**

Examinador Externo Doutor(a) Ana Carolina Ghezzi

Instituição : UNICAMP

Examinador Suplente Doutor(a) Márcia Queiroz Latorraca

Instituição : UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO

Cuiabá, 14/03/2023.



Documento assinado eletronicamente por **LUCIELI TERESA CAMBRI, Docente da Universidade Federal de Mato Grosso**, em 17/03/2023, às 16:38, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **ALEXANDRE KONIG GARCIA PRADO, Docente da Universidade Federal de Mato Grosso**, em 17/03/2023, às 18:22, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **CLAUDIA MARLISE BALBINOTTI ANDRADE, Docente da Universidade Federal de Mato Grosso**, em 19/03/2023, às 08:31, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Guilherme Moraes Puga, Usuário Externo**, em 20/03/2023, às 14:52, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Ana Carolina Ghezzi Beghini, Usuário Externo**, em 20/03/2023, às 17:14, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sei.ufmt.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **5622155** e o código CRC **4537D0C6**.

AGRADECIMENTOS

Gostaria de expressar meus agradecimentos a todos que estiveram ao meu lado durante esta jornada:

Em primeiro lugar, agradeço a Deus por me abençoar com saúde, sabedoria e força para nunca desistir, além de me proteger nos momentos mais desafiadores.

À minha família, especialmente aos meus pais, Sirley e Osvaldo, pelo amor incondicional e constante incentivo. Também sou grata ao meu irmão, Eduardo, pelo suporte familiar na minha ausência.

À minha avó, Maria Maura, pelas suas orações e por ser um exemplo de sabedoria ao longo de toda a minha trajetória.

À minha madrinha, Maura Shirlene, pelo cuidado, apoio e pelo exemplo de força e resiliência que foram fundamentais para o meu fortalecimento emocional e para alcançar essa conquista. Agradeço também à minha prima, Bruna, pela cumplicidade e pelo suporte operacional ao longo desses anos.

Aos amigos de Cuiabá que se mantiveram presentes, em especial a Rosimeire e Sara, pelos diversos momentos em que me auxiliaram. Agradeço à família Guedes e Silva por me acolherem e pela convivência ao longo desses anos.

Ao saudoso professor Fernando Roberto de Oliveira (in memória), por conseguir me orientar e acolher quando mais precisei.

Aos amigos do programa de pós-graduação em Ciências da Saúde (UFMT), Jefferson e Mariana, pelas conversas acadêmicas, convivência, aprendizado e amizade.

Aos amigos do programa de pós-graduação em Educação Física (UFMT), André, Diogo, Denise e Johhan, pela companhia nas inúmeras horas no ambulatório e por nunca me deixarem sozinha durante as noites. Agradeço também à professora Jacieli pelo suporte e atenção durante as coletas e o tempo de construção deste trabalho.

Aos amigos do grupo de estudos que me auxiliaram ao longo deste período e pelo convívio enriquecedor.

À Universidade Federal de Mato Grosso, em especial ao Núcleo de Estudos de Atividade Física, Informática, Metabolismo, Esporte e Saúde (NAFIMES), pela oportunidade concedida para a realização deste trabalho

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pelo apoio financeiro.

Aos voluntários, que foram indispensáveis para a realização deste trabalho.

À professora Lucieli Teresa Cambri, pela coorientação, paciência, sabedoria e apoio que foram de grande relevância para o meu crescimento acadêmico.

Ao professor Amilcar, pela orientação, disponibilidade e apoio ao longo de todo esse processo.

Aos membros da banca examinadora, por aceitarem o convite e por contribuírem para o enriquecimento deste trabalho.

Enfim, a todos que, de alguma forma, contribuíram para a minha formação e para a realização deste trabalho, expresso meus sinceros agradecimentos.

A Deus, por sempre estar presente na minha vida.

Ao professor Fernando Roberto de Oliveira (in memória) e a professora Lucieli Teresa Cambri pela sabedoria e apoio que foram imprescindíveis nesse momento.

Dedico

**Dificuldades preparam pessoas
comuns para destinos extraordinários.**

C.S. Lewis

RESUMO

QUEIROZ, M.G. Influência do histórico familiar de hipertensão arterial, estresse mental e do exercício físico aeróbico na modulação autonômica cardíaca e na pressão arterial laboratorial e ambulatorial em adultos jovens. 2023. 164 f. Tese (Doutorado em Ciências da Saúde) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Mato Gros; 2023.

Filhos de pais hipertensos (FH^+) apresentam disfunções hemodinâmicas, tanto em repouso, quanto em situações estressoras. O exercício físico aeróbico é recomendado para a prevenção e tratamento não farmacológicos dessas disfunções. Apesar da relevância clínica, os estudos que avaliam a modulação autonômica ambulatorial são controversos e escassos, sobretudo frente ao exercício. Diante disso, o objetivo desse estudo foi avaliar se o histórico familiar de hipertensão arterial influencia na modulação autonômica cardíaca e na PA laboratoriais em repouso, sob estresse mental e pós-exercício aeróbico. Assim como, investigar se o histórico familiar de hipertensão arterial é capaz de influenciar na VFC e PA ambulatoriais em repouso e 24 horas pós-exercício aeróbico. Para tanto, 22 FH^+ ($24,65 \pm 4,05$ anos; $110,48 \pm 11,24/ 69,68 \pm 6,00$ mmHg) e 22 FH^- ($23,70 \pm 5,25$ anos; $112,57 \pm 11,40/68,73 \pm 6,86$ mmHg) foram submetidos de forma aleatória à sessão de exercício (SE) e a sessão controle (SC). A PA, FC e VFC foram avaliadas em repouso. Em seguida, os voluntários foram submetidos a uma sessão de exercício físico aeróbico. Logo após, realizaram 5 minutos de recuperação imediata e 1 hora de recuperação laboratorial. Posteriormente, realizaram o teste de Stroop e 5 minutos de recuperação pós estresse mental. Por fim, foi colocado a MAPA e Holter por 24 horas. Na sessão controle os voluntários permaneceram sentados por 30 min, em vez de realizar o exercício. No primeiro momento avaliamos a PA e VFC laboratoriais. Não houve diferença entre os grupos FH^+ e FH^- para as variáveis hemodinâmicas de repouso, durante e pós-exercício. No segundo momento, avaliamos a influência do estresse mental e do histórico familiar de hipertensão na modulação hemodinâmica em repouso e após uma sessão de exercício aeróbico. Não houve diferença entre os FH^+ e FH^- na PA tanto na sessão controle, quanto na sessão exercício. Entretanto o Ln-HF (u.n) de repouso foi superior no grupo FH^- na sessão exercício (FH^+ : $3,42 \pm 0,54$; FH^- : $4,22 \pm 0,30$; $p < 0,01$) e LF (ms) de repouso inferior no grupo FH^- independente da sessão (FH^+ : $6,77 \pm 0,94$; FH^- : $6,05 \pm 1,35$; $p = 0,02$). O exercício aeróbico foi capaz de amenizar a reatividade da PAS/PAD ao estresse mental, porém, aumentou agudamente a resposta da FC em ambos os grupos ($p < 0,01$). No terceiro momento avaliamos a influência do histórico familiar de hipertensão e do exercício aeróbico na PA e VFC ambulatorial. Houve diferença na VFC ambulatorial entre os FH^+ e FH^- ($p \leq 0,05$). A PAD (mmHg) durante o sono foi superior nos FH^+ (SC: $61,45 \pm 5,72$; SE: $58,21 \pm 7,60$) do que FH^- (SC: $60,33 \pm 7,55$ SE: $59,35 \pm 7,69$), porém não encontramos diferença entre os grupos na PAS. O exercício aeróbico de intensidade moderada promoveu hipotensão da PAD durante o sono nos FH^+ ($p < 0,01$) e não alterou a FC ambulatorial ($p = 0,95$). Os índices da VFC do domínio da frequência demonstraram maior predominância da modulação autonômica cardíaca simpática nos FH^+ quando comparados aos FH^- independente da sessão analisada ($p \leq 0,05$). Conclui-se que FH^+ jovens apresentam modulação hemodinâmica laboratorial preservada. Assim, como durante o estresse mental. Entretanto, o exercício aeróbico de intensidade moderada foi capaz de reduzir a reatividade da PA, porém, aumentou a modulação autonômica cardíaca simpática ao estresse mental em adultos jovens, independente do histórico familiar de hipertensão arterial. Os FH^+ jovens apresentam maior PAD ambulatorial e disfunções na modulação autonômica cardíaca ambulatorial em repouso, e preservada após o exercício.

Palavras-chave: histórico parental de hipertensão; variabilidade da frequência; estresse mental; exercício aeróbio.

ABSTRACT

QUEIROZ, M.G. **Influence of family history of arterial hypertension, mental stress and aerobic physical exercise on cardiac autonomic modulation and laboratory and ambulatory blood pressure in young adults.** 2023. 164f. Thesis (Doctorate in Health Sciences) – Faculty of Medicine, Federal University of Mato Grosso. 2023.

Children of hypertensive parents (FH+) have hemodynamic dysfunctions, both at rest and in stressful situations. Aerobic physical exercise is recommended for the prevention and non-pharmacological treatment of these disorders. Despite the clinical success, studies that evaluate outpatient autonomic modulation are controversial and scarce, especially regarding exercise. Therefore, the objective of this study was to evaluate whether the family history of arterial hypertension influences cardiac autonomic modulation and laboratory BP during breathing, under mental stress and after aerobic exercise. Likewise, investigate whether the family history of arterial hypertension is capable of influencing HRV and ambulatory BP at rest and 24 hours after aerobic exercise. Therefore, 22 FH+ (24.65 ± 4.05 years; $110.48 \pm 11.24/69.68 \pm 6.00$ mmHg) and 22 FH- (23.70 ± 5.25 years; $112.57 \pm 11.40/68.73 \pm 6.86$ mmHg) were randomly manifested in the exercise session (SE) and the control session (SC). BP, HR and HRV were evaluated at rest. Then, the volunteers were allowed a session of aerobic physical exercise. Soon after, I got 5 minutes of immediate recovery and 1 hour of laboratory recovery. Subsequently, the Stroop test and 5 minutes of post metal stress recovery were performed. Finally, ABPM and Holter for 24 hours were placed. In the control session, the volunteers remained seated for 30 min, instead of performing the exercise. At first, we evaluated laboratory BP and HRV. There was no difference between the FH+ and FH- groups for hemodynamic variables at rest, during and post-exercise. In the second moment, we evaluated the influence of mental stress and family history of hypertension on hemodynamic modulation at rest and after an aerobic exercise session. There was no difference between the FH+ and FH- in BP both in the control session and in the exercise session. However, the Ln-HF (u.n) at rest was higher in the FH- group in the exercise session (FH+: 3.42 ± 0.54 ; FH-: 4.22 ± 0.30 ; $p < 0.01$) and LF (ms) of lower rest in the FH- group regardless of the session (FH+: 6.77 ± 0.94 ; FH-: 6.05 ± 1.35 ; $p = 0.02$). Aerobic exercise was able to attenuate the SBP/DBP reactivity to mental stress, however, it sharply increased the HR response in both groups ($p < 0.01$). In the third moment, we evaluated the influence of family history of hypertension and aerobic exercise on ambulatory BP and HRV. There was a difference in ambulatory HRV between FH+ and FH- ($p \leq 0.05$). DBP (mmHg) during sleep was higher in FH+ (SC: 61.45 ± 5.72 ; SE: 58.21 ± 7.60) than FH- (SC: 60.33 ± 7.55 SE: 59.35 ± 7.69), but we found no difference between groups in SBP. Moderate-intensity aerobic exercise promoted DBP hypotension during sleep in FH+ ($p < 0.01$) and did not change ambulatory HR ($p = 0.95$). The HRV indices of the fever domain had a greater predominance of sympathetic cardiac autonomic modulation in FH+ when compared to FH- regardless of the patient session ($p \leq 0.05$). It is concluded that young FH+ have preserved laboratory hemodynamic modulation. So, as during mental stress. However, moderate-intensity aerobic exercise was able to reduce BP reactivity, however, it increased sympathetic cardiac autonomic modulation to mental stress in young adults, regardless of family history of arterial hypertension. FH+ youngsters have greater ambulatory DBP and dysfunctions in ambulatory cardiac autonomic modulation at rest, and preserved after exercise.

Keywords: parental history of hypertension; frequency variability; mental stress; aerobic exercise.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Fatores que induzem a vasodilatação e/ou vasoconstrição (o círculo vermelho representa um vaso sanguíneo). Adaptada de Krüger-Genge et al. (2019)	48
Figura 2: Fluxograma do estudo.....	74
Figura 3: Desenho experimental: procedimentos.....	76
Figura 4-A: Esquema temporal do protocolo de triagem e seleção do voluntário	77
Figura 4-B: Esquema temporal do protocolo experimental da sessão controle.....	78
Figura 4-C: Esquema temporal do protocolo experimental da sessão exercício físico....	79
Figura 5: Protocolo de estresse mental. Exemplo de ordem de como as imagens eram apresentadas aos voluntários durante o teste de Stroop	84
Figura 6: Posicionamento do manguito de análise da pressão arterial, da MAPA e do posicionamento do braço durante a aferição.....	85
Figura 7: Posicionamento dos eletrodos do Holter nos pontos anatômicos específicos durante a realização do exame.....	86

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Variáveis antropométricas, glicemia casual, nível de atividade física, idade dos pais e análise hemodinâmica laboratorial em repouso, durante e após o exercício.....	89
A tabela 2: Carga, percepção subjetiva de esforço e variáveis hemodinâmicas durante 30 minutos de exercício aeróbio entre grupos FH ⁺ e FH ⁻	91
Tabela 3: Respostas hemodinâmicas ao estresse mental na sessão controle e na sessão de exercícios no grupo filho de pais hipertensos e filhos de pais no normotensos.....	94
Tabela 4: Delta - Δ (exercício – valores da condição basal) das respostas hemodinâmicas ao estresse mental no grupo filhos de pais hipertensos e filhos de pais normotensos.....	97
Tabela 6: Modulação autonômica cardíaca e pressão arterial em 24 h, acordado e dormindo no dia controle e experimental.....	100

LISTAS DE QUADROS

Quadro 1: Valores de corte para diagnóstico e tratamento da hipertensão considerando diferentes diretrizes...29

Quadro 2: Resumo comparativo das principais alterações/disfunções metabólicas, autonômicas e vasculares encontradas nos FH⁺ e indivíduos hipertenso.....58

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

- Ang 7:** Angiotensina 7
- Ang I:** Angiotensina I
- Ang II:** Angiotensina II
- AVC:** Acidente vascular cerebral
- AVE:** Acidente vascular cerebral hemorrágico
- DCV:** Doença cardiovascular
- DNA:** Ácido desoxirribonucleico
- ECA:** Enzima conversora de angiotensina
- ECA2:** Enzima conversora de angiotensina 2
- EDHF:** Fator hiperpolarizante derivado do endotélio
- eNOS:** Enzima óxido nítrico sintase
- EROs:** Espécies reativas de oxigênio
- EUA:** Estados Unidos da América
- FC:** Frequência cardíaca
- HFm.s:** Componente espectral de alta frequência
- HFu.n.:** Componente espectral de alta frequência em unidades normalizadas
- IMC:** Índice de massa corporal
- LFms:** Componente espectral de baixa frequência
- LF/HF:** Razão entre os componentes de baixa e alta frequência
- LFu.n.:** Componente espectral de baixa frequência em unidades normalizadas
- MMPs:** metaloproteinases
- PKC:** Proteína quinase
- PGI₂:** Vasodilatador prostciclina
- pNN50:** Porcentagem dos intervalos R-R adjacentes com diferença de duração maior que 50 ms
- PT:** a soma dos componentes VLF, LF e HF
- FH-:** Filho normotenso de pais hipertensos
- HA:** Hipertensão arterial
- HDL:** Lipoproteína de alta densidade
- LDL:** Lipoproteína de baixa densidade
- MAPA:** Monitoração da pressão arterial
- MAPK:** proteínas quinases ativadas por mitôgênio

NADH: Nicotinamida Adenina Dinucleotídeo

NN50: números de batimentos consecutivos diferentes em mais de 50 ms

NO: Óxido nítrico

O₂⁻: superóxido

PA: Pressão arterial

PAD: Pressão arterial diastólica

PAM: Pressão arterial média

PAS: Pressão arterial sistólica

pNN50%: percentagem das diferenças sucessivas entre os intervalos R-R que são < 50 ms

RMSSD: Raiz quadrada da média das diferenças sucessivas ao quadrado, entre intervalos R-R adjacentes

SD1: Desvio padrão dos intervalos R-R instantâneos

SD2: Desvio padrão dos intervalos R-R analisados em longo prazo

SDNN: Desvio padrão de todos os intervalos R-R normais gravados em um intervalo de tempo

FH+: Filho normotenso de pais hipertensos

RMSSD: raiz quadrada da média das diferenças sucessivas ao quadrado entre R-R adjacentes

RR: Risco relativo

SBR: Sensibilidade do barorreflexo

VFC: Variabilidade da frequência cardíaca

VPA: Variabilidade da pressão arterial

XO: xantino oxidase

Sumário

1	INTRODUÇÃO	20
1.1	OBJETIVOS	24
1.1.1	<i>Objetivo Geral:.....</i>	24
1.1.2	<i>Objetivos Específicos:</i>	24
2	HIPÓTESES:	24
3	JUSTIFICATIVA:	25
4	REVISÃO DE LITERATURA	26
4.1	HIPERTENSÃO ARTERIAL: PANORAMA GERAL.....	26
4.1.1	<i>Contexto histórico.....</i>	26
4.1.2	<i>Índice de prevalência global da hipertensão arterial.....</i>	30
4.1.3	<i>Metas do American College of Cardiology e o custo efetivo do tratamento da hipertensão arterial</i>	33
4.1.4	<i>Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial e exercício físico.....</i>	34
4.2	FISIOPATOLOGIA DA HIPERTENSÃO ARTERIAL	38
4.2.1	<i>Controle da pressão arterial</i>	38
4.2.2	<i>Pressão arterial e endotélio.....</i>	47
4.3	INFLUÊNCIA DO HISTÓRICO FAMILIAR DE HIPERTENSÃO NA PRESSÃO ARTERIAL E MODULAÇÃO AUTÔNOMICA CARDÍACA.....	52
4.3.1	<i>Medidas ambulatoriais da pressão arterial e variabilidade da frequência cardíaca</i>	59
4.4	INFLUÊNCIA DO EXERCÍCIO AERÓBIO NA PRESSÃO ARTERIAL E VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA	64
4.5	ESTRESSE MENTAL E REATIVIDADE CARDIOVASCULAR	69
4.6	ESTRESSE MENTAL E HISTÓRICO FAMILIAR DE HIPERTENSÃO	70
4.7	EXERCÍCIO FÍSICO E REATIVIDADE AO ESTRESSE	71
5	MÉTODOS	73
5.1	TIPO DE ESTUDO, CASUÍSTICA E AMOSTRAGEM.....	73
5.2	PROTOCOLO EXPERIMENTAL.....	77
5.3	PROCEDIMENTOS E ANÁLISES DE DADOS NAS SESSÕES EXPERIMENTAIS	79
5.3.1	<i>Anamnese e questionários</i>	79
5.3.2	<i>Avaliações antropométricas</i>	80
5.3.3	<i>Glicemia capilar</i>	81
5.3.4	<i>Frequência cardíaca, variabilidade da frequência cardíaca e pressão arterial</i>	81
5.3.5	<i>Exercício Físico.....</i>	82
5.3.6	<i>Recuperação hemodinâmica após o exercício.....</i>	82
5.3.7	<i>Estresse mental.....</i>	83
5.3.8	<i>Monitoramento ambulatorial da pressão arterial (MAPA)</i>	84
5.3.9	<i>Variabilidade da frequência cardíaca ambulatorial</i>	85
5.3.10	<i>Análise dos dados hemodinâmicos laboratoriais e ambulatoriais</i>	86
5.3.11	<i>Análise estatística</i>	88
6	RESULTADOS	89
6.1	LABORATORIAL	89
6.2	ESTRESSE MENTAL.....	92
6.3	AMBULATORIAL	99

7	DISCUSSÃO	102
7.1	LABORATORIAL	102
7.2	ESTRESSE MENTAL.....	105
7.3	AMBULATORIAL	110
8	CONCLUSÕES GERAIS	114
9	REFERÊNCIA	115
10	ANEXOS.....	144

1 INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial é considerada o principal fator de risco modificável para doenças e morbidades cardiovasculares, com 54% dos acidentes cardiovasculares cerebrais e 47% das doenças isquêmicas do coração atribuídos aos valores de pressão arterial elevados (LAWES et al., 2008). O componente hereditário contribui de 30 a 65% para o desenvolvimento da hipertensão (CORVOL et al., 1992; CARRETERO e OPARIL, 2000; LEVY et al., 2000; HOTTENGA et al., 2005; ALWAN et al., 2015; BENJAIN et al., 2017), porém sozinho não é suficiente para explicar todo o processo fisiopatológico (ROSSIER et al., 2017). Diante disso, por associar características genéticas e hábitos de vida (LEVY et al., 2000; HOTTENGA et al., 2005), o histórico de histórico familiar de hipertensão arterial é um importante fator de risco não modificável a ser considerado na incidência de hipertensão nos filhos (BURKE et al., 1998; WANG et al., 2008; MITSUMATA et al., 2012; IGARASI et al., 2016). Estima-se que filhos normotensos de pais diagnosticados com hipertensão arterial precoce tem o risco 20 vezes maior de desenvolver a doença aos 35 anos que os filhos de pais normotensos (FH⁻) (WANG et al., 2008).

Embora a prevenção primária seja recomendada para os filhos normotensos de pais hipertensos (FH⁺), devido ao aumento do risco de desenvolverem hipertensão arterial (WANG et al., 2008; MITSUMATA et al., 2012) levando a gastos substanciais com saúde (LAWES et al., 2008), a causa para uma maior suscetibilidade a doença ainda não foi totalmente elucidada. Estudos demonstram resultados controversos, com valores elevados de pressão arterial (PA) laboratorial (LOPES et al., 2001; MAVER et al., 2004; OTHMAN et al., 2012; KARMACHARYA et al., 2020), de PA ambulatorial (LOPES et al., 2001; PELÀ et al., 2011; PATTONERI et al., 2019) ou sem alteração (CIOLAC et al., 2010; JOHNCY et al., 2015; ALMEIDA et al., 2017) e variabilidade da frequência cardíaca (VFC) laboratorial diminuída (FRANCISCA et al., 2013; ALMEIDA et al., 2017; SANTA-ROSA et al., 2018) em FH⁺ jovens quando comparados a FH⁻. Além disso, FH⁺ também apresentam elasticidade carotídea diminuída (MEANEY et al., 1999; BOUTCHER et al., 2009), sensibilidade barorreflexa prejudicada (IWASE et al., 1984; PARMER et al., 1992; MATHEWS et al., 2019), desequilíbrio simpátovagal (MAVER et al., 2004; PAL et al., 2011; PAL et al., 2012), disfunções noradrenérgicas (BIANCHETTI et al., 1984) e alterações microvasculares (MAVER et al., 2004; MATEWS et al., 2021). Essas disfunções são em partes explicadas pelo aumento da atividade nervosa simpática que pode ocorrer antes mesmo da elevação da PA a níveis

hipertensivos (CARTHY, 2014) e é reconhecido como um importante fator de risco cardiovascular (LOPES et al., 2000; BROTMAN et al., 2007).

Apesar das alterações na modulação autonômica cardíaca serem candidatas em potencial para o desenvolvimento da hipertensão arterial (MAVER et al., 2004; EVRENGUL et al., 2012; ALMEIDA et al., 2017), ainda não está claro se essa adaptação cardiovascular é dependente da elevação da PA mesmo que não esteja na faixa hipertensiva ou se de fato elas precedem o desenvolvimento da hipertensão arterial nessa população. Uma VFC diminuída foi associada a um risco de 32-45% maior de um primeiro evento cardiovascular fatal ou não fatal entre indivíduos sem diagnóstico prévio de doenças (HILLERAND et al., 2013).

Vale ressaltar que a VFC é considerada uma importante ferramenta não invasiva e de baixo custo (TASK FORCE, 1996; NG et al., 2009) capaz de avaliar a integridade do sistema autonômico cardíaco em repouso (MURALIKRISHNAN et al., 2011; SANTA-ROSA et al., 2018) e pós-exercício (BORRESEN e LAMBERT, 2008; PEÇANHA et al., 2014; PEÇANHA et al., 2017; CASONATTO et al., 2020). Entretanto, apesar de diversos estudos terem investigado a influência do histórico familiar de hipertensão arterial na modulação autonômica cardíaca em repouso (MAVER et al., 2004; LENARD et al., 2005; PELÀ et al., 2011; FRANCISCA et al., 2013; JOHNCY et al., 2015; ALMEIDA et al., 2017; SANTA-ROSA et al., 2018), não temos conhecimento de estudos que avalie a VFC pós-exercício aeróbico agudo. Nesse sentido, destaca-se a importância de se avaliar a VFC laboratorial, sobretudo pós-exercício, uma vez que, além das disfunções na modulação autonômica cardíaca, FH^+ tendem a apresentarem prejuízos na capacidade de vasodilatação cardiovascular periférica (PORTELA et al., 2017) e alterações funcionais na regulação endotelial como maiores concentrações de catecolaminas, endotelina-1 e menor biodisponibilidade de nitrito/nitrato em repouso e pós-exercício aeróbico (CIOLAC et al., 2010).

Outra lacuna encontrada na literatura é o fato de que a PA e VFC são geralmente avaliadas com poucas medidas laboratoriais, o que pode não representar o real comportamento dessas variáveis ao longo do tempo. Recentemente um estudo de meta-análise do nosso grupo demonstrou que dos 39 estudos que avaliaram a influência do histórico familiar de hipertensão arterial nas variáveis hemodinâmicas em adultos jovens, apenas 8 estudos analisaram a PA ambulatorial e nenhum estudo avaliou a VFC ambulatorial (QUEIROZ et al., 2022). As análises ambulatoriais da PA e VFC

possibilitam a avaliação do ciclo circadiano individual durante a realização de atividades cotidianas, e do período de sono (BONNEMEIER et al., 2003; KIM et al., 2014).

O histórico familiar de hipertensão arterial é capaz de promover alterações negativas na PA ambulatorial (GOLDESTEIN et al., 2008; PELÀ et al., 2011), sobretudo nos valores de PA durante o sono (LOPES et al., 2011; PATTONERI et al. 2019). Evidências demonstram que a monitoração da PA (MAPA), principalmente a pressão arterial sistólica (PAS) durante o sono são análises superiores na previsão de lesão de órgãos alvo e desfechos cardiovasculares quando comparadas as aferições de PA laboratoriais (DOLAN et al., 2005; BOGGIA et al., 2007; TOKER et al., 2015). Nesse sentido, a utilização da MAPA é uma importante estratégia na estratificação de risco à saúde em FH⁺, uma vez que, permite avaliar a hipertensão mascarada (WILLIAMS, 2016) e apresenta valores mais precisos de aferições do que as medidas isoladas de PA laboratoriais (WHITE et al., 1989; BOGGIA et al., 2007).

Embora não tenhamos conhecimento de nenhum estudo que avalie os efeitos do histórico familiar de hipertensão arterial na VFC ambulatorial, o estudo de Zang et al. (2020) demonstrou que as alterações na VFC durante o sono, como a diminuição do HF un. precedem o início das doenças cardiovasculares (DCV). Entre os indivíduos sem o diagnóstico prévio de doenças a diminuição da VFC foi associada de maneira mais forte com o risco de um primeiro evento cardiovascular fatal ou não fatal nas análises com série temporal maiores como ao longo de 2 a 24 h do que mais curtas de 2-3min, ou ~30 segundos (HILLEBRAND et al., 2013).

Apesar do histórico familiar de hipertensão arterial ser um fator de risco independente para o desenvolvimento de DCV (STALER et al., 1979; VAN DEN ELZEN et al., 2004; WANG et al., 2008; SOLANKI et al., 2019; BARROSO et al., 2020), o seu efeito pode ser amenizado pela melhoria dos fatores de risco modificáveis como o sedentarismo (LENARD et al., 2005). Diante disso, a prática de exercício aeróbico de intensidade moderada é amplamente recomendada para o tratamento e prevenção da hipertensão arterial por conseguir diminuir a sobrecarga cardiovascular e os valores pressóricos pós-exercício (WHELTON et al., 2018; WILLIAMS et al., 2018; CAO et al., 2019; SACO-LEDO et al., 2020; UNGER et al., 2020; SACO-LEDO et al., 2022).

O exercício aeróbico agudo é capaz de desencadear hipotensão pós-exercício com duração de 2 a 24 horas em indivíduos saudáveis (KENNEY e SEALS, 1993; FORJAZ et al., 2000) e mais de 12 horas em indivíduos hipertensos (KENNEY e SEALS, 1993; BRANDÃO RONDON, 2002). Além de aumentar a vasodilatação periférica durante a

hiperemia reativa em FH⁺ (BOUTCHER et al., 2011) e promover melhoras significativa da VFC (SDNN) na fase aguda da recuperação em indivíduos normotensos e hipertensos (CASONATTO et al., 2020). Ao contrário, uma diminuição prolongada da VFC pós-exercício representa condições prejudiciais à saúde, uma vez que, é capaz de elevar o tempo de exposição de alto risco a eventos cardíacos (THOMPSON et al., 2007). Durante o período de vigília a VFC é alterada de forma acentuada nas primeiras horas pós-exercício, sendo menos sensível nos períodos subsequentes (PEÇANHA et al., 2014) e durante o sono a redução da VFC é dependente da intensidade e o tempo de duração do exercício (HYNYNEN et al., 2010; PEÇANHA et al., 2014; DIAS et al., 2021).

Sabendo que as análises ambulatoriais da FC e VFC pós-exercício são capazes de avaliar os riscos e as adaptações positivas decorrentes da prática de exercício aeróbico agudo (BORRESEN e LAMMBERT, 2008) e que ainda não há estudos que avalie FH⁺, torna-se necessário avaliar a influência do histórico familiar de hipertensão arterial na modulação hemodinâmica ambulatorial pós-exercício, uma vez que essas informações poderiam auxiliar na criação de estratégias de prevenção da hipertensão arterial em FH⁺ e no tratamento não farmacológico da doença adicionando informações relevantes sobre a proteção cardiovascular desse protocolo de exercício.

O exercício aeróbico também é capaz de minimizar as injúrias fisiológicas ocasionadas pelo estresse mental laboratorial (Stroop) em FH⁺ (HAMER et al., 2006). A hiper-reatividade da PA ao estresse é associada a DCV, como aterosclerose carotídea (MATHEWS et al., 1998; JENNINGS et al., 2004) e hipertensão arterial (CARROLL et al., 2001; CARROL et al., 2003; CHIDA e STEPTOE, 2010). Indivíduos que apresentam maior reatividade durante o teste de estresse mental laboratorial apresentam uma incidência de hipertensão 23% maior do que os que não apresentam (CHIDA e STEPTOE, 2010). Além disso, a condição ser FH⁺ é considerada um fator de risco adicional para o desenvolvimento de hiper-reatividade cardiovascular frente ao estresse e pode estar envolvida nos eventos fisiopatológicos relacionados à causa da hipertensão (LIGHT et al., 1999). FH⁺ apresentam hiper-reatividade da PA durante o teste de Stroop (HAMER et al., 2006) e alterações na FC e VFC (FRANCICA et al., 2013).

É importante ressaltar que o teste de stroop é uma ferramenta capaz de induzir respostas cardiovasculares a eventos psicológicos (MACLEOD, 1992), com a função de investigar adaptações hemodinâmicas frente ao estresse e assim analisar as possíveis disfunções cardiovasculares (GOLDBERG et al., 1996; SANTAELLA, 2006; GAUCHE et al., 2017). Conhecendo as alterações cardiovasculares em repouso que FH⁺ apresentam,

torna-se necessário também estudar o comportamento hemodinâmico em situações que simulam o estresse psicológico do cotidiano como durante o teste de Stroop, sobretudo frente ao exercício aeróbio, uma vez que os estudos são escassos e controversos.

1.1 OBJETIVOS

1.1.1 Objetivo Geral:

Avaliar se o histórico familiar de hipertensão arterial influencia na modulação autonômica cardíaca e na pressão arterial em repouso e após exercício aeróbio. Assim como, avaliar se exercício aeróbio reduz a reatividade da pressão arterial e do sistema autonômico cardíaco ao estresse mental, em adultos com histórico de HA.

1.1.2 Objetivos Específicos:

- a. Avaliar se o histórico familiar de hipertensão arterial influencia na modulação autonômica cardíaca e pressão arterial;
- b. Verificar a influência do histórico familiar de hipertensão arterial na reatividade da modulação autonômica cardíaca e na pressão arterial durante o teste de stroop;
- c. Verificar se o Exercício aeróbio de intensidade moderada reduz a reatividade autonômica cardíaca e pressão arterial durante o teste de Stroop em indivíduos jovens normotensos.
- d. Avaliar se o histórico familiar de hipertensão arterial influencia na modulação autonômica cardíaca e pressão arterial ambulatoriais;
- e. Avaliar se o histórico familiar de hipertensão arterial influencia na modulação autonômica cardíaca e na hipotensão da PA nas 24 horas pós-exercício;

2 HIPÓTESES:

Neste estudo testamos as hipóteses que indivíduos normotensos filhos de pais hipertensos apresentam:

- a. Alterações negativas na modulação autonômica cardíaca e pressão arterial laboratorial e ambulatorial em repouso e/ou após o exercício aeróbio de intensidade moderada;
- b. Hiper-reatividade da PA e do sistema cardiovascular ao estresse mental.
- c. O exercício aeróbio de intensidade moderada é capaz de reduzir a reatividade da pressão arterial e do sistema autonômico cardíaco ao estresse mental.
- d. Apresentariam maior hipotensão após exercício aeróbio de intensidade moderada.

3 JUSTIFICATIVA:

Embora o histórico familiar de hipertensão arterial seja um fator de risco de desenvolvimento de DCV independente de outros fatores (STAMLER et al., 1979; VAN DEN ELZEN, 2004; WANG et al., 2008; SOLANKI et al. 2019; BARROSO et al., 2020) a literatura científica é insuficiente para demonstrar e explicar as alterações ambulatoriais na modulação da PA e VFC em FH⁺ (QUEIROZ et al., 2022). Essas análises são importantes, uma vez que, permitem avaliar o comportamento hemodinâmico durante a realização de atividades cotidianas em diferentes horas do dia e do sono (BONNEMEIER et al., 2003; KIM et al., 2014), sendo capazes de nortear melhorias nas estratégias de prevenção em indivíduos com maior propensão ao desenvolvimento de hipertensão arterial, como nos FH⁺ e consequentemente, diminuir a sua incidência e custo efetivo da doença em longo prazo.

O exercício aeróbio é uma das estratégias não farmacológica adotadas na prevenção e tratamento da hipertensão arterial, uma vez que, é capaz de promover até 24 horas de hipotensão pós-exercício (KENNEY e SEALS, 1993; FORJAZ et al., 2000; BRANDÃO RONDON, et al., 2002), aumentar a vasodilatação periférica durante a hiperemia reativa (BOUTCHER et al., 2011) e melhoras significativa da VFC na fase aguda da recuperação (CASONATTO et al., 2020). Após o exercício a VFC reduz devido ao aumento da modulação simpática ou redução da modulação parassimpática (PEÇANHA et al., 2017). Estudos demonstram resultados controversos com a VFC retornando aos valores de repouso até 2 horas pós-exercício (SEILER et al., 2007; CABRAL-SANTOS et al., 2016; DE-ARAÚJO et al., 2017) e outros com reduções na VFC que perduram por mais horas estendendo ao período de sono (JAMES et al., 2002; MOUROT et al., 2004; HYNYNEN et al., 2010; MYLLYMÄKI et al., 2012; PEÇANHA et al., 2014; YOSIDA et al., 2018; DIAS et al., 2021). Essas divergências podem ser explicadas em parte pela diferença nos protocolos de exercício adotados nos estudos supracitados, ou ser um indicativo de que a PA e VFC ambulatoriais pós-exercício são mais sensíveis a alterações durante o período de sono. No entanto, a literatura atual não possui estudos que avalie as alterações hemodinâmicas ambulatoriais pós-exercício aeróbio agudo em FH⁺. Nesse sentido, dados incluindo a avaliação hemodinâmica ambulatorial pós-exercício aeróbio pode fornecer informações importantes sobre a proteção cardiovascular do exercício aeróbio em FH⁺.

A hiper-reatividade cardiovascular ao estresse também é um fator de risco associado à fisiopatologia da hipertensão arterial (LIGHT et al., 1999). Apesar do teste de Stroop ser utilizado amplamente como estressor laboratorial em diferentes populações

(REJESKI et al., 1991; BOONE et al., 1993; GOLDBERG et al., 1996; HAMER et al. 2006; SANTAELLA et al., 2006; GAUCHE et al., 2017), ainda existe poucos estudos que analisam a influência do histórico familiar de hipertensão arterial na modulação autonômica cardíaca, sobretudo o efeito cardioprotetor do exercício aeróbico frente ao estresse mental. A maioria dos estudos analisam indivíduos de maior idade e/ou com alguma doença já associada (BOONE et al., 1993; GOLDBERG et al., 1996) e quando analisam FH⁺ utilizam outro estressor laboratorial, como o cold pressor, teste aritmético (CAVALCANTE et al., 1997; MAVER et al., 2004; XIE et al., 2018) ou teste de inclinação postural (MAVER et al., 2004). Entre os estudos que analisam a influência do exercício associando o teste de estresse mental, a maioria utiliza o exercício isométrico (CAVALCANTE et al., 1997; FRANCICA et al., 2013). Diante desse contexto, os achados desse estudo seriam úteis por fornecer informações importantes sobre os possíveis efeitos cardioprotetores do exercício aeróbico agudo frente ao estresse mental em FH⁺.

4 REVISÃO DE LITERATURA

4.1 Hipertensão Arterial: panorama geral

4.1.1 Contexto histórico

O primeiro estudo sobre a hipertensão arterial vinculado à base de dados *PubMed* data o ano de 1908 (PEARCE, 1908), porém, as evidências preexistentes de aferição da PA foram relatadas em papiros antigos que descreviam as primeiras populações egípcias realizando a palpação do pulso (BOOTH, 1977). Além dessa técnica, outras contribuições científicas como a construção do manômetro de mercúrio em 1828 e o desenvolvimento da esfigmomanometria com o auxílio de um manguito em 1896 foram primordiais para que os valores elevados de PA fossem considerados como doença e associados ao aumento do risco de mortalidade cardiovascular (OSLER, 1912; WHELTON, 2019). Posteriormente, a construção desses equipamentos que facilitaram a aferição da PA, Korotkov em 1905 descreveu um método não invasivo de aferição da PA denominado de auscultatório (WHELTON, 2019). Finalmente, a partir da descrição do método auscultatório diversos estudos clínicos observacionais foram conduzidos com o intuito de descreverem a história natural da hipertensão arterial (OSLER, 1912; JANEWAY, 1913; KLAG et al., 1997; KANNEL, 2000). Dentre tais estudos, destacam-se o estudo Framingham Heart Study e o MRFIT que após anos de acompanhamento concluíram que

à medida que os valores de pressão arterial sistólica/pressão arterial diastólica (PAS/PAD) aumentavam para $\geq 140/90$ mmHg a taxa de eventos cardiovasculares, sobretudo, os índices de mortalidade por doenças coronarianas também aumentavam em relação aos indivíduos com PAS/PAD $< 140/90$ mmHg (NEATON e WENTWORTH, 1992; KANNEL, 2000). Esses resultados associados a ensaios clínicos (JANEWAY, 1913; WOLFF e LINDEMAN, 1996) foram primordiais para o entendimento de que os benefícios do tratamento farmacológico da hipertensão arterial eram superiores ao custo efetivo da doença e os efeitos colaterais da medicação (WHELTON, 2019). Diante desse contexto, em 1977 foi criada a primeira diretriz de recomendações e tratamentos da hipertensão arterial (Report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure, 1977).

Vale ressaltar que as primeiras diretrizes de recomendações e tratamentos da hipertensão arterial enfatizavam o tratamento medicamentoso apenas para indivíduos com PAD > 105 mmHg, sem mencionar os efeitos deletérios a saúde dos valores elevados da PAS. Essa orientação foi baseada na interpretação equivocada do estudo Framingham Heart Study que demonstrou uma maior associação entre os valores de PAD e incidência de mortalidade cardiovascular do que os valores aumentados de PAS, levando a errônea conclusão de que a PAD > 90 mmHg era em decorrência de uma maior resistência vascular periférica e uma PAS > 140 mmHg representaria um coração saudável (WHELTON, 2019). Diante desse cenário, o impacto da PAS elevada só foi reconhecido em 1984, porém as metas de tratamento da doença ainda eram baseadas na PAD (CAREY et al., 1984). Somente a partir do ano 1993, a necessidade de maior atenção ao aumento exacerbado da PAS de forma persistente passou a ser considerado na prescrição do tratamento anti-hipertensivo (WHELTON, 2019). Entretanto, para que os valores de corte para o diagnóstico e tratamento anti-hipertensivo fosse estabelecido foi necessário que mais estudos observacionais (OSLER, 1912; DAHL, 1972), de coortes (DAWBER et al., 1957; KLAG et al., 1997) e ensaios clínicos randomizados (WOLFF e LINDEMAN, 1966; Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults: principal results. MRC Working Party, 1992) relatarem que o não tratamento da hipertensão arterial estaria associado ao desenvolvimento precoce de doenças cardiovasculares e o aumento do risco de morbidades (WHELTON, 2019).

Na década de 90, o estudo de meta-análise de Macmahon et al. (1990) após avaliar 7 estudos prospectivos (10 anos de acompanhamento), envolvendo 420.000 participantes (6-25 anos) demonstrou que o aumento de 5 mmHg na PAD de forma persistente

aumentava em 34% o risco de AVC e em 21% a incidência de doenças coronarianas (avaliando 9 estudos). Após os valores de corte da PAD serem estabelecidos, o estudo de Neaton e Wentworth (1992) avaliando 316.099 homens (35-57anos), por um período de acompanhamento de 12 anos, demonstrou que os valores de PAS >140 mmHg aumentava de forma mais acentuada a taxa de mortalidade por doenças coronariana quando comprado com os valores de PAD elevados. Corroborando com esses achados Kannel (2000) após analisar diversos estudos com diferentes populações demonstrou que a hipertensão arterial sistólica isolada exerce maior influência no aumento das taxas de mortalidade por eventos cardiovasculares do que a hipertensão arterial diastólica.

Atualmente, as principais diretrizes direcionadas para o tratamento da hipertensão arterial apresentam orientações similares (MALACHIAS et al., 2016; WHELTON et al., 2018; Unger et al., 2020), apenas a diretriz Americana diverge em dois pontos importantes: a) a substituição do termo pré-hipertensão para pressão arterial elevada quando os valores de PAS > 120 - 129 mmHg e PAD < 80 mmHg; e b) a classificação de hipertensão estágio 1 para indivíduos com valores de PAS > 130-139 mmHg e PAD > 80- 89 mmHg (Quadro 1) (WHELTON, 2018).

Contudo, apesar da diretriz ACC/AHA de 2017 apresentar valores de corte para o diagnóstico da hipertensão arterial inferiores as demais diretrizes, a recomendação de tratamento da doença nos estágios iniciais é priorizar o tratamento não medicamentoso, ou seja, a diminuição dos valores de corte para o diagnóstico da doença hipertensiva, foi uma estratégia adotada para chamar a atenção e tentar conscientizar a população para os riscos cardiovasculares já existentes entre os indivíduos que estão descritos nas outras diretrizes como pré-hipertensos ou hipertensos limítrofes (WHELTON et al., 2018).

Quadro 1: Valores de corte para diagnóstico e tratamento da hipertensão considerando diferentes diretrizes

Classificação	DBH (2016) PAS/PAD	ACC/AHA (2017) PAS/PAD	ESC/ESH (2018) PAS/PAD	ISH (2020) PAS/PAD
PA consultório (mmHg)	≥ 140/90	≥ 130/80	≥ 140/90	≥ 140/90
Classificação da PA (mmHg)	- ≤ 120/80 normal 121-139/81-89 pré-hipertensão	- < 120/80 normal 120-129/<80 elevada	< 120/80 Ótima 120-129/80-84 normal 130-139/85-89 normal elevada	<130/85 normal 130-139/85-89 normal elevada -
Hipertensão Estágio 1 (mmHg)	140-159/90-99	130 - 139/80-89	140-159/90-99 hipertensão grau 1	140-159/90-99 grau 1
Hipertensão Estágio 2 (mmHg)	160-179/100-109	≥ 140/90	160-179/100-109 hipertensão grau2	≥ 160/100 – grau 2
Hipertensão Estágio 3 (mmHg)	≥ 180/110	-	≥180/110 hipertensão grau 3	-
Crise (mmHg)	-	>180/110	-	-
Hipertensão Sistólica Isolada (mmHg)	≥ 140/90	≥ 140/90	≥ 140/90	≥ 140/90
PAM Vigília (mmHg)	≥ 135/85	≥ 130/80	≥ 135/85	≥ 135/85
PAM Noturna (mmHg)	≥ 120/70	≥ 110/65	≥120/70	≥ 120/70
PA de 24 h (mmHg)	≥ 130/80	≥ 125/75	≥ 130/80	≥ 130/80
PAM Residencial (mmHg)	≥135/85	≥ 130/80	≥ 135/85	≥135/85

ACC = American College of Cardiology; AHA = American Heart Association; DBHA = Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial; ESC = European Society of Cardiology; ESH = European Society of Hypertension; ISH = International Society of Hypertension; Quadro baseado nas referências: (MALACHIAS et al., 2016; WHELTON et al., 2018; WILLIAMS et al., 2018; UNGER et al., 2020)

4.1.2 Índice de prevalência global da hipertensão arterial

Em perspectivas mundiais a hipertensão arterial é considerada uma epidemia com maior prevalência entre os países de baixa e média renda (MILLS et al., 2016; MILLS et al., 2020). Estimativas da WHO (2020) indicam que 1,13 bilhão de pessoas são consideradas hipertensas no mundo, o que significa uma prevalência global de 22%, com mais de 103 milhões de hipertensos nos Estados Unidos da América (EUA) (WHELTON et al., 2018) e 150 milhões na Europa (WILLIAMS et al., 2018). O Brasil apresenta uma prevalência de hipertensão de 26,3% entre os indivíduos com idade ≥ 18 anos, com índices semelhantes entre as mulheres (27,1%) e os homens (25,4%) (VIGITEL, 2021). Além da renda média, outros fatores como a idade, etnia e histórico familiar de hipertensão arterial são associados aos maiores índices de prevalência da doença (HAHN et al., 1989; MILLS et al., 2016; MILLS et al., 2020).

Hahn et al (1989) demonstraram que a idade influencia de forma significativa no aumento da PA. Entretanto, apesar da maior prevalência de hipertensão arterial ser entre os indivíduos com idade ≥ 55 anos (WILLIAMS et al., 2018), a faixa etária de 30-59 anos é a mais acometida por doenças cardiovasculares, com exceção do aneurisma de aorta terminal que possui maior incidência entre os indivíduos de 60-79 anos (RAPSOMANIKI et al., 2014). Esses índices poderiam ser explicados pela diferença entre os mecanismos fisiológicos de modulação da PA nas diversas doenças. Dentre tais diferenças, destaca a forte associação da PA elevada com o acidente cerebral vascular hemorrágico (AVE) e a angina que podem apresentar como possíveis causas a ruptura vascular e hipertrofia ventricular esquerda. Ao contrário, o aumento da rigidez arterial protege contra o aneurisma de aorta abdominal, porém, pode ser responsável pela associação fraca com a PAS e uma associação forte com a PAD e pressão arterial média (PAM) (FORSDAHL, 2009).

Outro índice a ser considerado em relação à idade é o que se refere aos anos de vida perdidos em decorrência dos valores elevados de PA. Estimativas mostram que entre os indivíduos com idades > 30 (4,8 – 5,4) anos a hipertensão arterial está associada a 5 anos de vida perdidos, com idade > 60 (3,3 – 3,6) anos 3,4 anos de vidas perdidos e entre os com mais de 80 (1,5 – 1,7) anos 1,6 anos de vidas perdidos. Os indivíduos com idade de 30-59 anos apresentam uma prevalência de hipertensão arterial sistólica isolada de 35%, enquanto aqueles entre 60-79 anos 60% e os com ≥ 80 anos 64%. A hipertensão arterial sistólica é responsável por 1/4 dos anos de vida perdidos entre os mais jovens (30-59

anos), bem como, cerca da metade dos anos de vida perdidos entre os indivíduos de maior idade. Em contrapartida, a hipertensão arterial diastólica isolada está presente em apenas 10% dos indivíduos com idade de 30-59 anos, 1,4% entre os com idade de 60-79 anos e 0,6% entre os com idade ≥ 80 anos. A hipertensão diastólica isolada é responsável por apenas 0,5% dos anos de vida perdido entre a população mais jovem (30-59) e não apresenta uma contribuição significativa entre os indivíduos de maior idade (60-79 anos; ≥ 80 anos) (RAPSOMMANIKI et al., 2014).

Em relação à raças/etnia já está bem estabelecido na literatura que a população negra possui maior prevalência e incidência de hipertensão arterial do que as outras etnias (BARNES et al. 2000; GLASSER et al., 2014; THOMAS et al., 2018), mesmo em uma população miscigenada como a do Brasil, a prevalência de hipertensão arterial é maior entre os indivíduos que se autodeclararam negros (49,3%), do que entre os pardos (38,2%) e os brancos (30,3%) (CHOR et al., 2015). É importante ressaltar que as diferenças raciais no desenvolvimento da hipertensão arterial surgem em idade precoce, com elevação da PA e aumento do risco para o desenvolvimento da doença entre as crianças negras quando comparadas a crianças brancas (BERENSON et al., 1996; DYER et al., 1999; CHEN e WANG, 20008). Assim como, entre os adultos jovens a prevalência de hipertensão arterial é maior nos negros do que nos brancos (HERTZ et al., 2005; CARNETHHON et al., 2017; HARDY et al., 2017). Independente dos valores de PAS e PAD apresentados entre os adultos jovens, os negros têm um risco 1,5-2 vezes maior de desenvolverem hipertensão arterial do que os brancos até os 55 anos. Após um acompanhamento de 30 anos a incidência acumulativa de hipertensão arterial entre negros é de 75,5% entre os homens e 75,7% entre as mulheres; enquanto nos indivíduos brancos é de 54,5% entre os homens e 40,0% entre as mulheres (THOMAS et al., 2018). Esses índices podem ser explicados em partes pelas disparidades raciais da hipertensão arterial como menos anos de estudos (BERLIN e COLDITZ, 1990), menor aptidão física (Berlin, 1990 #737), piores comportamentos de manutenção a saúde (maior IMC, ácido úrico elevado, consumo grande de álcool, dietas ricas em sal, maior propensão ao tabaco) (FRIEDMAN et al., 1988; NIKANEN et al., 2004; SUNDSTRÖM et al., 2005; SELASSIE et al., 2011) e maior incidência de histórico familiar de hipertensão arterial entre os negros (PERERA et al., 1972; THOMAS et al., 1984; FRIEDMAN et al., 1988).

O histórico familiar de hipertensão arterial é um importante fator de risco não modificável na incidência de hipertensão arterial na prole (MITSUMATA et al., 2012; IGARASHI et al., 2016; BENJAMIN et al., 2017). Entre os indivíduos com histórico

familiar de duas gerações hipertensas (com ambos os pais e pelo menos um dos avós; 20-82 anos), o risco de desenvolverem hipertensão ao longo de 5 anos é 3,05 vezes maior do que os indivíduos sem histórico familiar de hipertensão arterial (IGARASHI et al., 2016). A incidência acumulativa de hipertensão arterial em FH^+ (40 anos) é 4 vezes maior do que em FH^- . Os filhos de pelo menos um dos pais (pai ou mãe) com hipertensão desenvolvida em idade precoce (até os 55 anos) possuem o risco 7,1 vezes maior de desenvolverem hipertensão ao longo da vida do que os FH^- . Estima-se que os filhos de ambos os pais diagnosticados com hipertensão precoce têm o risco 20 vezes maior de desenvolver hipertensão arterial aos 35 anos que os FH^- . Entre os FH^+ jovens (26 anos) os valores da PA na linha de base já são superiores e a taxa de aumento da PAS se mantém superior (2,9 mmHg vs 2,6 mmHg), mesmo após o ajuste considerando o IMC, consumo de álcool, café, atividade física e o ato de fumar. Ao contrário, a taxa de aumento da PAD ao longo do tempo não apresenta diferença significativa entre FH^+ e FH^- (WANG et al., 2008). Esses resultados corroboram com o estudo de Mitsumata et al., (2012) que demonstrou que os FH^+ apresentam uma elevação nos valores PAD a partir dos 30 anos, com o pico nos 60 anos e decréscimo depois desta idade.

Embora a prevalência de hipertensão arterial no mundo seja alta, estima-se que esses valores podem ser ainda maiores, caso o valor de corte para hipertensão for estabelecido de acordo com American College of Cardiology e a American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines (PAS/PAD > 120/80 mmHg) (Quadro1). O percentual de pessoas hipertensas nos EUA aumentaria em 15,4%, na China em 23,2% (MILLS et al., 2020) e na Suécia em 9% (VAUCHER et al., 2018), o que refletiria em um aumento substancial nos gastos com saúde (MILLS et al., 2020). Entretanto é importante enfatizar que o estudo Systolic Blood Pressure Intervention Trial (SPRINT) demonstrou reduções expressivas na taxa de óbitos e eventos cardiovasculares nos grupos que foram monitorados e estabelecidos como meta o valor de PAS $\leq$ 120 mmHg (AMBROSIUS et al., 2014; GROUP et al., 2015). De forma complementar, Atalar et al. (2010) demonstraram que os valores de corte tanto para a PAS, quanto para a PAD em mulheres jovens saudáveis podem ser inferiores aos atuais. Os intervalos de referência para PAS encontrados foram de 74 a 115 mmHg e para PAD de 45 a 72 mmHg. Esses resultados podem ser explicados em parte pelo fato de que as mulheres no início da fase adulta apresentam valores de PA menores que os homens. Entretanto, é importante destacar a necessidade de novos estudos que valide a importância e aplicabilidade clínica

desses resultados para que esses valores sejam adotados como mecanismos terapêuticos atuando na prevenção das doenças cardiovasculares.

As novas metas mencionadas acima além de atingir a população com maior idade e propensão ao desenvolvimento da hipertensão arterial, também aumenta de forma significativa a prevalência da doença entre os adultos jovens saudáveis (ATALAR et al., 2010; ALHAWARI et al., 2018; AL-MOHAISSEN et al. 2020). O estudo de Alhawari et al. (2018) demonstraram que a prevalência de hipertensão arterial sistólica aumentaria 11, 7 % entre estudantes universitários saudáveis, com idade de 18 a 26 anos e a hipertensão arterial diastólica em 39,4%. Al-Mohaissen et al. (2020) avaliando indivíduos com idade semelhante (17 a 29 anos), porém apenas do sexo feminino encontrou um aumento de 23,1% na prevalência de hipertensão arterial. Além de demonstrar que considerando a nova meta apenas os fatores de risco modificáveis como IMC e FC foram bons preditores para a doença e considerado os valores de corte de PAS/PAD $\geq 140/90$ mmHg o aumento da idade, IMC, FC, histórico parental de hipertensão, histórico de doenças crônicas e a presença de diabetes mellitus foram associados à presença de hipertensão arterial.

4.1.3 Metas do American College of Cardiology e o custo efetivo do tratamento da hipertensão arterial

Em relação ao custo-eficácia do tratamento da hipertensão arterial considerando as metas de PAS ≤ 120 mmHg projeções demonstraram que o maior controle da PA por meio de mais consultas médicas, exames laboratoriais e uso de medicamentos como prevenção de eventos cardiovasculares apresentavam despesas abaixo dos valores orçamentários previstos pelo EUA para o tratamento da doença. O custo-efetivo do tratamento seria independente da redução dos efeitos da terapia após 5 anos, ou permanência dos efeitos por toda vida. Além disso, o custo-benefício da nova abordagem terapêutica seria maximizado após o período de 10-20 anos, uma vez que no início de sua implementação os gastos seriam elevados e em longo prazo seriam compensados devido à redução de eventos cardiovasculares e ganho de qualidade de vida dos hipertensos (BRESS et al., 2017). Corroborando com esses achados, porém considerando os valores da nova meta tanto para PAS (≤ 120 mmHg), quanto para a PAD (≤ 80 mmHg) Vaucher et al. (2018) estimaram que o custo com tratamento anti-hipertensivo na Suécia aumentaria em 63 milhões de euros. Entretanto, apesar de citar que a implementação da diretriz ACC/AHA de 2017 poderia reduzir os custos do tratamento devido à prevenção

de doenças cardiovasculares em longo prazo, o estudo não apresenta estimativa desses valores. De forma semelhante, estimativas envolvendo a população do México indicaram um aumento de 59 milhões de dólares nos gastos com acompanhamento médico caso seguisse as metas da ACC/AHA de 2017, o que seria extremamente oneroso. Além disso, o país teria gastos adicionais com a efetivação de uma equipe técnica multidisciplinar (nutricionistas, educadores físicos, dentre outros) para de fato cumprir as metas estabelecidas para o tratamento farmacológico e não farmacológico da hipertensão arterial (MARTINEZ-RUEDA et al., 2019). Entretanto, apesar de destacar o aumento dos gastos para atingir as metas da diretriz citada o estudo não apresenta projeções de ganho de qualidade e/ou tempo de vida dos pacientes hipertensos e não considera a diminuição dos recursos gasto em longo prazo devido à prevenção de novos casos e/ou diminuição das complicações e óbitos devido à hipertensão arterial.

As falhas nas políticas de saúde, a não conscientização e o baixo poder aquisitivo dos pacientes são os principais fatores responsáveis pela baixa taxa de adesão ao medicamento anti-hipertensivo (20 a 60% dos pacientes não aderem ao tratamento) que pode diminuir a incidência de eventos cardiovasculares fatais e não fatais. O aumento de 20% na adesão ao medicamento anti-hipertensivo é responsável pela diminuição de 9% no risco de AVC e 6% de acidente vascular cerebral isquêmico (XU et al., 2017).

Outro fator relevante a ser mencionado é que mesmo com o avanço na área medicamentosa, a taxa de controle da PA entre os indivíduos hipertensos ainda permanece relativamente baixa (43,5%) (WHELTON et al., 2018). Esses resultados ressaltam a importância da associação das terapias não farmacológicas, como a prática regular de exercício físico no tratamento da hipertensão grau 1 e na prevenção da doença. Além da associação de terapias farmacológicas a essas práticas em indivíduos com hipertensão em estágios mais severos (MALACHIAS et al., 2016; WILIAMS et al., 2018; NACI et al., 2019). Essas recomendações são expostas de forma clara na ACC/AHA de 2017 como estratégia de chamar atenção aos indivíduos que ainda apresentam baixo risco cardiovascular, mas com propensão ao desenvolvimento de eventos graves devido à evolução da doença (WHELTON et al., 2018).

4.1.4 Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial e exercício físico

Recentemente, as diretrizes Brasileiras foram atualizadas mantendo as informações que já constavam na 7ª Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial, porém, ocorreu uma subdivisão em alguns capítulos e o acréscimo de outros dois: 1) Pressão Arterial e Danos

Vasculares; e 2) Equipe Multiprofissional – que aborda especificamente as ações das equipes multiprofissionais no tratamento do paciente hipertenso. Entre os profissionais citados está o professor de educação física e o fisioterapeuta que devem atuar em conjunto nas atividades que visam o repasse de informações sobre saúde, bem como, a elaboração de Campanhas de Prevenção e Combate à Hipertensão Arterial. Além disso, devem atuar no “letramento” e motivação dos pacientes, ou seja, motivar os pacientes a tomar medicação, conforme prescrição médica e reduzir os obstáculos que possa desmotivar o paciente do tratamento farmacológico. Também é recomendado que esses profissionais promovam a comunicação e integração entre a equipe e os prestadores de serviços. Entre as funções exclusivas do professor de educação física, está o incentivo da população em geral a prática de atividade física através de ações coletivas, prescrição e supervisão de programas de exercício físico individuais ou em grupos, de forma presencial ou à distância, desde que sejam adequadas as realidades socioculturais de cada indivíduo. Nessa prática, recomenda-se o uso de tecnologias para controlar a intensidade e tempo de duração do exercício por meio da FC e do % da carga. Adicionalmente, é de responsabilidade do profissional de educação física realizar avaliações individuais prévias ao exercício, assim como, recomendar a avaliação médica prévia nos casos indicados e reavaliar seus alunos regularmente descrevendo a efetividade do exercício e o ajuste da progressão de cada aluno (BARROSO et al., 2020).

Apesar das recomendações acima a taxa de prevalência global de pessoas insuficientemente ativas ainda é alta (27,5%), com índices maiores entre as mulheres (31,7%) do que entre os homens (23,4%) (GUTHOLD *et al.*, 2018). O Brasil apresenta índices superiores à taxa global, com mais de 40% da população adulta sendo considerada insuficientemente ativa, seguindo com maiores índices entre as mulheres (55,7%) do que entre os homens (39,3%) (VIGITEL, 2021). Entre os fatores preocupantes do sedentarismo está a sua associação ao aumento do custo-efetivo da hipertensão arterial e menor expectativa de vida dos pacientes (OZEMEK *et al.*, 2019; ZHAO *et al.*, 2020). Nesse sentido, recomenda-se evitar o comportamento sedentário como longos períodos na posição sentada THOMPSON et al., 2003; BARROSO et al., 2020).

Sabendo que a prática de 150 minutos de atividade física por semana pode reduzir de 27 a 50% os riscos de óbitos e que um menor tempo de prática também é capaz de trazer benefícios à saúde (LEITZMANN et al., 2007) recomenda-se que todos os adultos pratiquem 150 minutos de atividade física de intensidade moderada por semana, ou 75 minutos por semana em intensidade vigorosa. Entre os adultos saudáveis que queiram

obter um benefício adicional do exercício, recomenda-se 300 minutos por semana em intensidade moderada ou 150 minutos por semana em intensidade vigorosa, ou uma combinação equivalente de ambas as intensidades, preferencialmente acompanhados por um professor de educação física (BARROSO et al., 2020).

O exercício aeróbio é o mais indicado na literatura para tratamento e prevenção da hipertensão arterial (WHELTON et al., 2018; WILLIAM et al., 2018; CAO et al., 2019; BARROSO et al., 2020; SACO-LEDO et al., 2020; UNGER et al., 2020; SACO-LEDO et al., 2022) por conseguir com apenas uma sessão promover hipotensão laboratorial pós-exercício (CUNHA et al., 2006), hipotensão ambulatorial (BRANDÃO RONDON et al., 2002; DIAS et al., 2021; TRICOT e NOVELLI, 2021) e avaliar os riscos cardiovasculares em diferentes populações (THOMPSON et al., 2007; BORRESEN e LAMBERT, 2008). Ademais, o treinamento aeróbio também é capaz de reduzir a PA laboratorial de repouso (CORNELISSEN e SMART, 2013), a PA ambulatorial (CAO et al., 2019), a circunferência da cintura (MURTAGH et al., 2015), os triglicerídeos séricos (KELLEY et al., 2006), melhorar a hemoglobina glicada (CHUDYK e PETRELLA, 2011) e aumentar a lipoproteína de alta densidade (HDL-C) (KODAMA et al., 2007).

Vale ressaltar que a melhora dos fatores citados acima relacionados à obesidade são extremamente relevante, uma vez que, o excesso de massa corporal também é caracterizado como uma doença crônica capaz de promover alterações negativas na modulação autonômica cardíaca e na PA e tem sido associado ao desenvolvimento de doenças cardiovasculares (GELER et al., 2007; WORMSER et al., 2011; LAVIS et al., 2018; TRICOT e NOVELLI, 2021). Estimativas mostram uma relação direta, contínua e quase linear entre o sobrepeso/obesidade com o aumento da PA (ARNETT DONNA et al., 2019). O aumento de 5kg/m² no IMC é capaz de elevar em 30% a taxa de mortalidade por todas as causas entre os indivíduos eutróficos (WHITLOCK et al., 2009). Diante desse cenário, a prática de exercício aeróbio é recomendada de 3 a 5 vezes/semana, durante 30-60 minutos por dia em intensidade moderada. Além disso, o teste ergométrico deve ser realizado para mensurar a aptidão aeróbia e prescrição do exercício físico, principalmente entre os indivíduos que apresentem suspeita de doenças coronarianas e/ou com múltiplos fatores de riscos cardiovasculares (BARROSO et al., 2020).

O treinamento resistido também é citado na nova diretriz, porém devido um número menor de estudos, principalmente os que demonstram redução da PA ambulatorial pós-exercício esse treinamento é tratado como complementar ao treinamento aeróbio (BARROSO et al., 2020). Evidências demonstram redução da PA

laboratorial pós-exercício resistido em indivíduos saudáveis (REZK et al., 2006) e hipertensos (MOTA et al., 2009). Rezk et al. (2006) demonstraram redução na PAS laboratorial tanto após uma sessão de exercício resistido de baixa intensidade (40% 1RM – 3 séries de 20 repetições, 45 s' entre as séries e 90 s' entre os exercícios), quanto o após uma sessão de alta intensidade (80% 1RM- 3 séries de 10 repetições, 60 s' entre os exercícios), porém, apenas o exercício de baixa intensidade foi capaz de reduzir a PAD. Além das alterações positivas na PA, o treinamento resistido promove melhoras na modulação autonômica cardíaca como reduções no LF u.n e LF/HF e aumento do HF u.n (SANTA-ROSA et al., 2018). Lee et al. (2010) demonstraram que a combinação de ambos os exercícios (exercício aeróbio e resistido) reduz de forma mais acentuada a PAS (10 mmHg vs 8 mmHg) do que apenas o exercício aeróbio. Diante desses resultados, recomenda-se o treinamento resistido de 2-3 vezes/semana, com a execução de 8 a 10 exercícios envolvendo os principais grupamentos musculares, com 1-3 séries de 10-15 repetições até a fadiga moderada com pausas longas entre as séries (90 -120 segundos) (BARROSO et al., 2020).

É importante salientar que tanto o exercício aeróbio, quanto o exercício resistido promovem hipotensão pós-exercício. Mota et al. (2009) demonstraram que o exercício aeróbio (corrida na esteira – 70-80% da FCres.) reduz a PAS em relação aos valores da linha de base em indivíduos hipertensos e o exercício resistido (40% 1RM – 3 séries de 20 repetições, 13 exercícios, 60 s' entre as séries e 90 s' entre os exercícios) promove o decaimento da PAD. Comparando em relação ao dia controle (sem exercício) ambos os exercícios desencadearam redução da PA ao longo de 7 horas pós-exercício.

Na sessão destinada ao tratamento não farmacológico da hipertensão arterial também é abordado outros exercícios como exercício isométrico (hand gripe), aquáticos, ioga, tai chi e o treinamento intervalado de alta intensidade, porém, são indicados com cautela, uma vez que, ainda há necessidade de mais estudos que comprovem a eficácia no tratamento da hipertensão arterial, principalmente demonstrando a redução da PA ambulatorial pós-exercício (BARROSO et al., 2020). O estudo de meta-análise de Carlson et al. (2014) observaram redução na PA pós-exercício isométrico (hand gripe) com relevância clínica (PAS: -6,77 mmHg; PAD: -3,96 mmHg; PAM: -3,94 mmHg) e magnitude do efeito superior ao treinamento aeróbio. Entretanto a literatura científica não demonstra evidências da redução da PA ambulatorial pós-exercício isométrico. De forma semelhante, Cunha et al., (2006) demonstraram redução da PA pós-exercício intervalado de alta intensidade (45 min.- 2min. (50% FCres.) vs 1 min. (80% da FCres.)) em

indivíduos hipertensos. Entretanto, Peçanha et al. (2014) demonstraram uma diminuição da VFC ambulatorial após o exercício de alta intensidade, com maiores reduções no período de sono em indivíduos sedentários. Esses resultados não corroboram com o estudo de Dias et al., (2021) que não encontraram perturbações na modulação autonômica cardíaca pós-exercício intervalado de alta intensidade em indivíduos com sobrepeso/obesidade.

Em relação aos cuidados envolvendo a prática do exercício físico como intervenção no tratamento da hipertensão arterial a nova diretriz traz as seguintes orientações: a) indicação de uma avaliação médica em indivíduos hipertensos com comorbidades, sintomas de desconforto e/ou que queiram realizar o treinamento de alta intensidade; b) se a PAS/PAD $\geq 160/105$ mmHg não iniciar o treinamento; c) em caso de hipertensos reativos realizar a avaliação da PA durante o exercício aeróbico e diminuir a intensidade caso a PAS/PAD $\geq 180/105$ mmHg (BARROSO et al., 2020).

Outros dois pontos merecem ser abordados: 1) a mudança da classificação da PA de acordo com as medidas de consultórios para a) PA ótima = PAS < 120 mmHg e PAD < 80 mmHg; e PA normal = PAS 120-129 mmHg e PAD 80-84 mmHg ao invés de PA norma = PAS ≤ 120 mmHg e PAD ≤ 80 mmHg; e Pré-hipertensão = PAS 121-129 mmHg e PAD 81-89 mmHg (Quadro 1); e 2) o relato de que situações de estresse mental, psicológico ou psicossomático podem estar entre as possíveis causas do desenvolvimento da hipertensão arterial. Diante desse último cenário também é indicado a prática de atividade física/exercício como forma de prevenção e tratamento da hipertensão arterial (BARROSO et al., 2020).

Contudo, a 8ª Diretrizes Brasileira de tratamento da hipertensão arterial ressalta, assim como a ACC/AHA de 2017, a importância da atuação de uma equipe multidisciplinar no controle da PA, uma vez que, evidências mostram melhora na taxa de adesão ao tratamento anti-hipertensivo (farmacológico e não farmacológico), redução dos fatores de risco cardiovasculares e mortalidade/morbidade (POTHOFF e VONEND, 2017; BARROSO et al. 2020).

4.2 Fisiopatologia da hipertensão arterial

4.2.1 Controle da pressão arterial

A PA é uma variável complexa que pode ser determinada através de conceitos físicos associados a características fisiológicas (COFFMAN, 2011). Em condições

fisiológicas normais, o coração contrai e relaxa de forma ritmada bombeando o sangue para os vasos, que realizam o transporte de gases e nutrientes para todo o corpo (PUGSLEY e TABRIZCHI, 2000). Devido o enchimento e o esvaziamento cardíaco de forma cíclica o fluxo sanguíneo normal possui característica pulsátil. Dessa forma, as alterações no volume de sangue na aorta são capazes de esticar as paredes das artérias produzindo uma força de recuo (energia elástica), que por consequência gera uma pressão denominada de PA (DOBRIN, 1978; MAGDER, 2018).

A PA possui característica oscilométrica que é acompanhada pela ritmicidade cardíaca, frequência respiratória e atividades vasomotoras (ROSSIER et al., 2017). Essas características são reguladas pelo débito cardíaco e pela resistência periférica total que seguem os preceitos da lei de Ohm que aplicada à fisiologia estabelece que o fluxo sanguíneo seja “diretamente proporcional à diferença de pressão entre duas extremidades do vaso, mas inversamente proporcional a resistência ($\text{Fluxo sanguíneo} = (PA1 - PA2) / R$)”. Nesse sentido, o fluxo sanguíneo seria dependente do débito cardíaco e do volume de sangue, enquanto a resistência vascular seria determinada apenas pelo estado contrátil das artérias e arteríolas do corpo (COFFMAN, 2011). Assim, em algumas situações como nos estágios iniciais da hipertensão arterial ocorre uma elevação do débito cardíaco (POST et al., 199; DAVIS et al., 2012), mas na maioria dos diagnósticos a doença é ocasionada pelo aumento da resistência vascular que promove a elevação do tônus simpático, hiperatividade do sistema renina-angiotensina-aldosterona e alterações maléficas no remodelamento vascular (BEEVERS et al., 2001).

Os mecanismos moduladores da PA são subdividido em regulatórios de médio a curto prazo (barorreflexo, quimiorreflexo e reflexo ativados por receptores cardiopulmonares) que são ativados em segundos e/ou minutos; e regulatórios à longo prazo (mecanismo dependente da regulação renal, sistema renina-angiotensina-aldosterona, microcirculação e sistema linfático) que são ativados em horas e/ou dias (GUYTON, 1991).

Para atender as diferentes demandas fisiológicas (estado alimentado ou jejum, repouso ou a prática de exercício físico, aumento ou queda de temperatura, susto e estresse) o sistema nervoso autônomo ajusta a circulação de forma rápida. Esses ajustes ocorrem devido às mudanças no débito cardíaco e na resistência arterial envolvida que promovem a elevação da PA e são na maioria das situações mecanismos fisiológicos adaptativos capazes de facilitar a troca de metabolitos nos tecidos ativos (GUYENET, 2006). Essa neuro regulação autonômica da PA tem como principal função a integração de um arco reflexo entre as informações do sistema circulatório advindas dos

receptores mecânicos e químicos que modulam a atividade eferente simpática e parassimpática diante dos diferentes órgãos efetores e consequentemente, promovem os ajustes necessários para a manutenção da PA (SALMAN, 2016).

A modulação da PA a curto prazo é controlada principalmente pelo barorreflexo (GUYENET, 2006). O barorreflexo é um mecanismo neural que é ativado durante o ciclo cardíaco capaz de controlar a PA momento a momento (DAMPNEY, 1994). Quando os barorreceptores (terminações nervosas) localizados na parede da aorta no tórax e na parede das artérias carótidas internas do pescoço percebem uma maior pressão de fluxo sanguíneo estendendo a parede dos vasos, que são estimulados e sinalizam para o cérebro através do sistema nervoso central fornecendo informações acerca dos níveis sistêmicos da PA. Após este processo, o cérebro sinaliza para o sistema circulatório que inicia as respostas reflexas e a liberação de quimiorreceptores que dilatam a parede dos vasos e diminui a força de bombeamento do coração, consequentemente, os valores pressóricos são normalizados (SVED e GORDON, 1994).

O reflexo carotídeo inicia-se com as aferências barorreceptoras da bifurcação da carótida que realizam uma primeira sinapse no núcleo bilateral do trato solitário que recebe aferências da periferia. Essa sinapse ativa o núcleo ambiguus o qual ativa as fibras parassimpáticas que ao mesmo tempo que inibem a FC, ativa a região caudal ventrolateral do bulbo. A região ventrolateral do bulbo age inibindo a região rostral ventrolateral do bulbo que sai as fibras pré simpáticas que fazem conexão com a medula espinhal e com os neurônios pré e pós glanglionares simpáticos que vão controlar a resistência vascular periférica e a função renal (SVED e GORDON, 1994; GUYENET, 2006).

Em situações em que ocorre o aumento da PA esses receptores promovem ao mesmo tempo a ativação parassimpática desencadeando uma braquicardia e a ativação caudal inibindo o simpático fazendo com que haja uma vasodilatação periférica. Ao contrário, quando ocorre uma queda da PA os barorreceptores são silenciados inibindo as terminações parassimpáticas e ativando o sistema simpático promovendo uma vasoconstrição periférica aumentando a força de contração do coração tentando reestabelecer os níveis de PA (SVED e GORDON, 1994).

No entanto, apesar dos valores pressóricos sofrerem variações diante diferentes condições fisiológicas a média da pressão arterial de 24 horas é minuciosamente ajustada. O sistema nervoso autônomo exerce o controle neural da circulação através de neurônios parassimpáticos que inervam o coração e os neurônios eferentes simpáticos que inervam os vasos sanguíneos, o coração, os rins e a medula adrenal (GUYENET, 2006).

Entre os eferentes que regulam a PA estão as sensíveis a glicose que controlam a liberação de adrenalina na medula adrenal. A adrenalina exerce uma função especializada e pode ser liberada quando o organismo, principalmente o cérebro está submetido a taxas de oxigênio extremamente baixa (isquemia) e/ou altas taxas de gás carbono. Esse quimiorreceptor é especialmente importante durante a prática de exercício e/ou em condições de isquemia cardíaca e hipoglicemia (CAO e MORRISON, 2001).

Os quimiorreceptores localizados no seio carotídeo e no arco aórtico quando detectam o quadro de hipóxia mencionado no parágrafo acima estimulam os neurônios glutamatérgicos do núcleo do trato solitário através do nervo sinusal a ativar a coluna respiratória ventral que por sua vez estimulam as células responsáveis por ativar os neurônios da área rostro ventrolateral da medula que promovem o aumento da ventilação. Enquanto a ativação dos neurônios colinérgicos no nervo sinusal promove o decaimento da FC, a área rostro ventrolateral da medula estimula os neurônios glutamatérgicos a ativar as vias simpáticas promovendo um aumento da resistência vascular periférica. Esses mecanismos são extremamente importantes para o restabelecimento dos níveis adequados da pressão parcial de oxigênio, da pressão parcial de dióxido de carbono e as concentrações de íons de hidrogênio restabelecendo os valores de PA (GUYENET, 2006).

Outra classe de neurônios eferentes simpático que controlam a PA são os que atuam durante mudanças fisiológicas envolvendo emoções e situações capazes de desencadear hiperventilação. Os neurônios eferentes cardiovasculares termossensíveis promovem uma vasoconstrição cutânea na tentativa de manter o controle da PA e são responsáveis pela hipertensão ocasionada pelo estresse (VALLBO et al., 2004). E por fim, mas não menos importante, a maior classe de neurônios eferentes cardiovasculares simpáticos que compõe o grupo dos barossensíveis que são capazes de controlar o coração e os rins de forma contínua em situação de repouso através do tônus simpático que é sincronizado com o pulso arterial e a respiração (GUYENET, 2006). Embora o aumento da pressão arterial de pulso ambulatorial de 24 horas seja associado às variações da FC que são mediadas pelo barorreflexo, à modulação autonômica cardíaca não é influenciada de forma significativa (VIRTANEN et al., 2004).

Os neurônios cardiovasculares simpáticos liberam noradrenalina através de um subconjunto de células cromafins adrenais que promovem uma vasoconstrição nas arteríolas de resistência e consequentemente, controlam a PA em curto prazo. Além disso, também controlam a secreção de renina, a reabsorção renal de sódio e o fluxo de sangue

nos rins controlando a PA a longo prazo (GUYENET, 2006). Embora a adrenalina seja importante no controle da PA, a norepinefrina, a epinefrina e a dopamina também exercem função de neurotransmissores. Enquanto a norepinefrina é liberada e armazenada pelos terminais nervosos em forma de grânulos subcelulares promovendo efeito vasoconstritor aumentando a PA, a dopamina através de seus diferentes receptores dopaminérgicos (a densidade desses receptores varia de acordo com o tecido em que irá atuar) atua promovendo vasodilatação e interferindo em diferentes mecanismos da regulação cardiovascular e renal. Além disso, a dopamina também exerce um papel importante na regulação hormonal (GASSI e RAM, 2016).

Evidências apontam que o aumento da atividade simpática é proporcional ao grau de hipertensão (GRASSI, 2004). O aumento consistente da atividade neural simpática já foi observado em indivíduos pré-hipertensos, hipertensos limítrofes, hipertensos com síndrome do avental branco (GRASSI e RAM, 2016) e indivíduos com grau de hipertensão moderado a grave (GREENWOOD et al., 2001). Além disso, a elevação do fluxo adrenérgico associada ao aumento dos valores de PA está relacionada ao desenvolvimento de lesão de órgão alvo (GREENWOOD et al. 2001, SMITH et al., 2004; LATERZA et al., 2007; OPARIL et al., 2018).

O papel fisiopatológico do aumento neuro adrenérgico no desenvolvimento da hipertensão arterial já está bem estabelecido na literatura e foi demonstrado em diversos estudos que avaliaram indiretamente os níveis de epinefrina e norepinefrina, ou a VPA e VFC (GRASSI e RAM, 2016). O aumento do transbordamento de catecolaminas avaliado por técnica de microneurografia também é associado ao grau de hipertensão (SMITH et al., 2004; LATERZA et al., 2007; OPARIL et al., 2018) e a hipertrofia cardíaca (GREENWOOD et al., 2001). De forma complementar, é importante ressaltar que apesar do aumento de catecolaminas plasmáticas ser associado de forma direta ao aumento da idade devido ao enrijecimento das artérias, ele é mais evidente entre os indivíduos hipertensos independente da idade quando comparados aos normotensos (GOLDSTEIN, 1983).

Estudos demonstram que indivíduos obesos, hipertensos com isquemia cardíaca e hipertensos com doença renal crônica apresentam maior atividade simpática (SMITH et al., 2004; OPARIL et al., 2018). Assim como, indivíduos normotensos com histórico familiar de hipertensão arterial (GRASSI et al., 2015). FH⁺ jovens apresentam de forma simultânea valores de PA laboratoriais, PA ambulatoriais, níveis de catecolaminas séricas

em repouso superiores e menores aumento FC em resposta a hipotensão induzida por vasodilatadores quando comparados aos FH⁻ (LOPES et al., 2000).

A sensibilidade do barorreflexo assim como a modulação autonômica cardíaca é um bom marcador clínico de disfunções e de mortalidade cardíaca. Uma menor sensibilidade do barorreflexo avaliada através da resposta da pressão à fenilefrina intravenosa e uma menor VFC de 24 horas avaliada pelo holter foram associadas ao aumento de risco de mortalidade em indivíduos pós-infartados. O estudo prospectivo demonstrou que indivíduos que apresentavam baixa sensibilidade do barorreflexo e menor VFC (SBR < 3ms/mmHg e SDNN < 70 ms, respectivamente) apresentavam maior índice de mortalidade em um período de 2 anos (SBR 9 % vs 2 % e SDNN 10% vs 2%, $p < 0,0001$) do que os que apresentavam o barorreflexo e a modulação autonômica cardíaca preservados (SBR 3,1-6,1 ms/mmHg e SDNN 70-105 ms) (LA ROVERE et al., 1998).

Outro estudo, porém, de meta-análise e meta-regressão dose-resposta demonstrou que além do SDNN os índices do domínio da frequência como o LF e o HF são bons marcadores clínicos de eventos cardiovasculares. Os menores valores de VFC foram associados ao aumento de risco de desenvolvimento de um primeiro evento cardiovascular em populações sem diagnóstico de doenças. Entre os índices avaliados a diminuição do HF foi associada ao maior risco relativo de desenvolvimento DCV fatal e não fatal (RR = 1,32; IC = 95% 0,96-1,81; $I^2 = 67\%$), seguida do SDNN (RR = 1,35; IC = 95% 1,10-1,67; $I^2 = 60,2\%$) e LF (RR = 1,45; IC = 95% 1,12- 1,87; $I^2 = 50,4\%$). Além disso, as associações foram mais fortes entre as análises da VFC com uma série temporal maior, como ao longo de 2 à 24 h (RR = 1,70; IC = 95% 1,33- 2,17); do que em séries temporais menores como de 2-3min (RR = 1,35; IC = 95% 1,08- 1,69) e ~30 segundos (RR = 0,97; IC = 95% 0,74- 1,28) (HILLEBRAND et al., 2013).

O barorreflexo devido a sua função pressorreceptora também regula a liberação de hormônios com o intuito de manter os valores basais da PA. Além da epinefrina e da norepinefrina já mencionadas, em situações em que envolve o aumento da PA de forma sustentada, o barorreflexo inibe a liberação de vasopressina pela neuro-hipófise e diminui a liberação dos níveis de renina (OPARIL et al., 2018). De forma semelhante, o reflexo cardiopulmonar contribui significativamente na modulação do arco reflexo cardiovascular (SALMAN, 2016). Os receptores cardiopulmonares (terminações nervosas localizadas nas câmaras cardíacas e vasos pulmonares) respondem as mudanças do volume sangue central e são ativados pela distensão dos vasos sanguíneos (FISHER et al., 2015). Após essa ativação, sinalizam para o centro vasomotor e desencadeiam o

reflexo inibitório da atividade eferente simpática. A sinalização dos receptores cardiopulmonares também desencadeia a diminuição da atividade simpática renal e liberação de vasopressina, que determinam a elevação do volume urinário e, conseqüentemente, a redução do volume sanguíneo e da PA a longo prazo (ZANUTTO et al., 2010; ZANUTTO et al., 2011).

A atividade dos neurônios do núcleo paraventricular do hipotálamo é regulada pelo volume sanguíneo, valores de PA e concentrações de sódio. O aumento no volume sanguíneo promove uma expansão nos vasos que é percebida pelos mecanorreceptores vagais localizados nas junções venoso atrial do coração que excita os neurônios do núcleo do trato solitário e o reflexo dos nervos simpáticos renais e conseqüentemente, regula a reabsorção de sódio pelos rins, o que leva a diminuição do volume sanguíneo. A atividade do nervo simpático renal também é regulada pela osmolaridade sanguínea e cerebral por meio dos osmorreceptores periféricos e centrais. Além da influência dos níveis de sódio que atua no nível dos receptores hipotalâmicos (GUYENET, 2006). Diante desse contexto, o controle da PA a longo prazo acontece principalmente pela ação de mecanismos neuro-humorais, ou seja, hormônios circulantes, vasopressina, noradrenalina, adrenalina, angiotensina II (Ang.II), peptídeo atrial natriurético, endotelina, histamina, bradicinina e óxido nítrico (SALMAN, 2016).

A renina age sob o angiotensinogênio produzido no fígado que libera a angiotensina I (Ang I). A Ang I é clivada pela enzima conversora de angiotensina (ECA) em Ang II. A Ang II é um peptídeo vasoconstritor capaz de estimular a liberação de aldosterona. Em situações em que o fluxo de sangue está elevado os rins inibem a secreção de renina no sangue que com uma biodisponibilidade menor não cliva a Ang I em Ang II. Em consequência não ocorre a contração das artérias e os valores de PA retornam ao normal. Entretanto, em condições extremas como após o consumo excessivo de sal e/ou em indivíduos hipertensos o sistema renina-angiotensina geralmente necessita da ajuda dos mecanismos de controle pressóricos dos fluidos renais (OPARIL et al., 2018). A Ang II é associada à lesão de órgãos-alvo durante o processo de hipertensão arterial. Entre os mecanismos que explicam essas complicações está a disfunção endotelial, os efeitos pró-fibróticos e pró-inflamatórios que são mediados em parte pela elevação do estresse oxidativo, resultando em lesão renal e cardiovascular (HALL e HALL, 2018).

Diante da patogênese da hipertensão arterial surgiu a ECA2 que devido a sua capacidade de metabolizar a Ang II em Ang 1-7 se tornou moduladora da fisiopatologia não somente da hipertensão, mas também de DCV e renal. A Ang 1-7 é um peptídeo que

contrapõe as funções da Ang II induzindo vasodilatação, diurese e natriurese, efeitos antiproliferativos e anti-crescimento nas células do músculo liso vascular, dos miócitos cardíacos e fibroblastos, nas células glomerulares e tubulares proximais. Além disso, a Ang 1-7 quando mediada por sinalização de proteínas quinases ativadas por mitogênio (MAPK), PI3-AKT, NADH oxidase, TGF- β 1 e atividade NF- κ B) exerce efeitos protetores no coração e nos rins (VARAGIC et al., 2014).

O sistema renina-angiotensina é encontrado em diferentes tecidos e células com a principal função de auxiliar no controle da homeostase da pressão-volume no rim. O principal percussor desse sistema é a renina que é produzida e armazenada nas células justaglomerulares dos rins que são situadas nas paredes das arteríolas aferentes e são liberados em resposta a vários estímulos. A renina circula como renina e pró-renina, quando ela circula como renina na superfície da célula ela libera a partir do angiotensinogênio a Ang I que é clivada rapidamente pela ECA1 em Ang II, porém recentemente foi descoberto o pro receptor da renina e foi demonstrado que quando a pró renina se liga no seu receptor ela é capaz de clivar o angiotensinogênio liberando a Ang I para que depois a ECA1 possa clivar a Ang I liberando a Ang II (DANSER e DEINUM, 2005).

O precursor proteico para formar a Ang I é o angiotensinogênio que é produzido no fígado, porém alguns estudos demonstraram que o angiotensinogênio também pode ser produzido no túbulo proximal do nefron proximal. Quando o angiotensinogênio é produzido ele pode circular no nefron e nas porções finais do ducto coletor onde existe o sistema renina- angiotensina e tem ação da renina que libera nas porções finais a Ang I que é clivada pela ECA1 em Ang II (OPARIL et al., 2018).

A ECA é capaz de liberar a Ang II que também é chamada de cininase II porque no sistema calcitrina cinina ela destrói a bradicinina que é um peptídeo vasodilatador (OPARIL et al., 2018). Além disso a ECA é herdada como uma característica multifatorial, ou seja, vários genes diferentes podem estar envolvidos com a regulação da patogêneses da hipertensão arterial (TEIXEIRA et al., 2008; RYSZ et al. 2020). As disfunções ocorridas em decorrência da ECA e do angiotensinogênio são fortes candidatas ao desenvolvimento de hipertensão arterial essencial em humanos (LIFTON, 1996).

A ECA urinária possui isoformas moleculares que sofre variações em seu peso molecular. Indivíduos normotenso sem histórico familiar de hipertensão apresentam recorrentemente a ECA 190 e 65 kDa, os indivíduos normotensos com histórico familiar

de hipertensão a ECA 190, 90 e 65 kDa e os hipertensos a ECA 90 e 65 kDa (CASARINI et al., 1995; MARQUES et al., 2003). Teixeira et al. (2008) demonstraram que FH^+ além de apresentarem a ECA 90 kDa de forma mais recorrente, também apresentam níveis mais baixos de HDL-colesterol e níveis mais alto de triglicerídeos do que os FH^- . Esses resultados explicam em partes a redução do efeito vasodilatador e o perfil lipídico deletério dos indivíduos com histórico familiar de hipertensão sugerindo que a ECA 90 kDa é um bom marcador de hipertensão arterial e pode estar relacionada a disfunções ateroscleróticas precoce. Entre os fatores responsáveis pela menor vasodilatação está a diminuição da secreção de renina-aldosterona o que desencadeia alterações hemodinâmicas renal nos FH^+ jovens levando ao desenvolvimento da doença ao longo do tempo (VAN HOOFT et al., 1991).

Além dos mecanismos já relatados a manutenção da PA também é dependente da regulação dos fluídos renais que é descrita com auxílio de dois modelos teóricos. O modelo de dois compartimentos proposto por Guyton (1980) e Guyton (1991), que considera que o fluído extracelular no interior dos espaços intersticial e intravascular está em homeostase e que a excreção ineficiente de sódio promoveria um aumento no volume de líquido extracelular promovendo um aumento exponencial da pressão arterial. E o modelo mais atual, em que postula que a regulação dos fluídos renais seriam realizadas em três compartimentos de vez de dois. Essa teoria considera a pele como um microambiente cutâneo que funciona como um reservatório e agente regulatório dinâmico de sódio. O interstício da pele diminuiria o impacto do excesso de sódio no volume intravascular e nos valores pressóricos, ou seja, em condições de uma ingestão elevada de sal, o sódio seria armazenado no interstício subdérmico (COFFMAN, 2011; RUCKER et al., 2018).

No entanto, o consumo de forma exacerbada de sódio pode levar ao desenvolvimento de hipertensão. O armazenamento de sódio em excesso no interstício subdérmico pode desencadear um processo inflamatório devido a sua associação a menores níveis circulantes de fator de crescimento endotelial. Essas alterações associadas a uma maior suscetibilidade fenotípica são os principais mecanismos capazes de ativar tanto sistema imunológico inato, quanto o adaptativo. As células mieloides regulam ações pró- hipertensivas nos rins, vasculatura do cérebro e na pele que em situações extremas atuam em conjunto com os linfócitos T (imunidade adaptativa) que produzem citocinas tentando regular e minimizar os impactos da elevação da PA. Diante deste contexto, a hipertensão pode desencadear um processo inflamatório desenfreado devido ao acúmulo

de sal subcutâneo e ao mesmo tempo exercer um papel de doença autoimune (RUCKER et al., 2018).

Contudo, apesar de muitos mecanismos envolvendo o controle da PA já terem sido elucidados, a compreensão do processo fisiopatológico da hipertensão ainda não foi totalmente esclarecido devido a sua alta complexidade, sobretudo em populações com maiores predisposições a doença como FH⁺ (COFFMAN, 2011; ROSSIER et al., 2017).

4.2.2 Pressão arterial e endotélio

As artérias, arteríolas, veias e capilares são protegidos dos danos e disfunções ocasionadas pelo fluxo sanguíneo por um revestimento interno formado por uma fina linha de células endoteliais próximas a luz do vaso (AIRD, 2012). Essas células foram descritas pela primeira vez em 1865 e até início da década de 70 eram consideradas como uma mera barreira hemocompatível inerte que separa o sangue dos tecidos circundantes (LEE et al., 1999). No entanto, a literatura atual aponta o endotélio como um dos maiores tecidos e órgão endócrino do organismo (KRÜGER-GENGE et al., 2019).

A principal função do endotélio é secretar e sintetizar diversas substâncias vasodilatadoras e vasoconstritoras em resposta a diferentes estímulos fisiológicos (humorais, neurais e mecânicos). Essas substâncias são capazes de modular o fluxo sanguíneo, o tônus e o calibre vascular. É devido às células endoteliais que as vênulas, arteríolas, veia e artérias (vasos de grande calibre) são capazes de transportar o sangue do coração até os tecidos e órgãos e o contrário também quase sem nenhuma perda de fluido sanguíneo (KRÜGER-GENGE et al., 2019).

Embora o sistema vascular possua características histológicas e funcionais semelhantes, é necessário que haja diferenças entre suas propriedades celulares a ponto de garantir o seu desempenho nas diversas situações (PUGGSLEY e TABRIZCHI, 2000). Os vasos de grande calibre possuem uma grande variabilidade de permeabilidade e diversas alterações de pressões sanguíneas “(arterial vs venosa, baixa carga de trabalho com baixa pressão cardíaca / pulsação versus alta carga de trabalho com alta pressão cardíaca / pulsação)”. A permeabilidade reduzida é mantida nesses vasos pelas células do endotélio. Em contrapartida, os capilares são vasos destinados à troca de fluidos e solutos no meio intra e extracelular e por esse motivo as células endoteliais lhes conferem uma maior permeabilidade de fluidos. É importante ressaltar que em condições fisiológicas “normais” a maioria dos capilares regula a permeabilidade de plasma sanguíneo,

enquanto os capilares dos glóbulos renais controlam a permeabilidade de soluto através do mecanismo de nanofiltração especializada (KRÜGER-GENGE et al., 2019).

O mecanismo de nanofiltração especializada é extremamente relevante para a manutenção da PA, uma vez que o rim é um órgão muito sensível à queda de PA e por esse motivo a obstrução coronariana é uma doença bastante grave. Em termos gerais o fluxo sanguíneo pode aumentar cerca de 5 vezes acima do fluxo normal da FC de repouso, o que garante que o coração tenha uma reserva de fluxo de sangue relativamente grande com uma FC baixa. Esse cenário faz com que o coração tolere grandes quedas de PA, o que não acontece no rim, pois esse órgão tem a capacidade de aumentar a relação fluxo/pressão limitada (MAGDER, 2014; MAGDER, 2018). Além de controlar o fluxo sanguíneo as células do endotélio também são responsáveis por controlar a adesão plaquetária, ativação leucocitária, adesão e transmigração, respostas imunológicas à inflamação, angiogênese e fibrinólise (KRÜGER-GENGE et al., 2019). A figura abaixo representa os principais fatores e mecanismos que regulam a vasodilatação e vasoconstrição dos vasos sanguíneos:

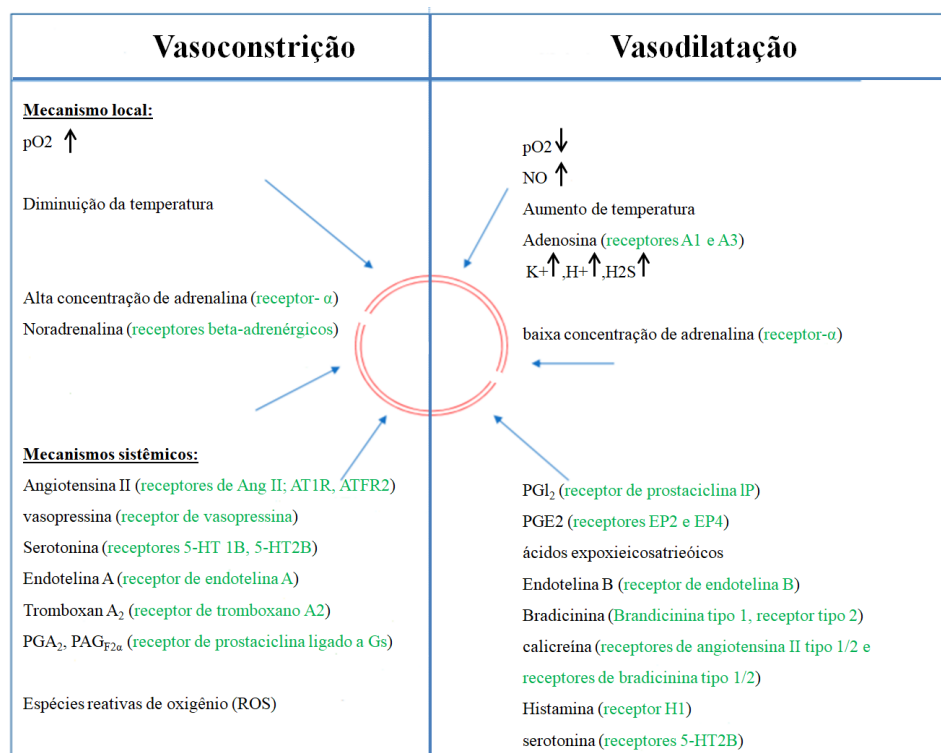


Figura 1: Fatores que induzem a vasodilatação e/ou vasoconstrição (o círculo vermelho representa um vaso sanguíneo). Adaptada de krüger-Genge et al. (2019).

É através da ampla diversidade morfológica, funcional, de expressão gênica e composição de antígenos que as células endoteliais conseguem suprir as demandas dos

tecidos (AIRD, 2012). Essa extensa variabilidade fenotípica é em algumas ocasiões dependente do microambiente e em outras da epigenética (AIRD, 2006). Quando as células endoteliais identificam e desencadeiam respostas ao microambiente extracelular dos tecidos, acabam ocasionando uma sinalização entre órgãos adjacentes que amplia heterogeneidade fenotípica em todo sistema vascular. Por outro lado, quando as células endoteliais são retiradas do seu tecido originário e cultivadas em culturas de tecido diferentes, elas se desligam de pistas extracelulares relevantes e sofrem uma variação fenotípica, porém, algumas características são fixadas epigeneticamente (AIRD, 2012).

Em termos gerais o microambiente é capaz de modificar o fenótipo das células endoteliais após a tradução de proteínas mediadas por fosforilação de um sinal intermediário e indução gênica dependente do fator de transcrição. Já a epigenética amplia a diversidade fenotípica através da metilação do DNA; e metilação e acetilação das histonas que podem induzir a expressão gênica de forma positiva ou negativamente (AIRD, 2007). É importante ressaltar que as alterações hemodinâmicas e do fluxo sanguíneo são capazes de promoverem mudanças na morfologia das células endoteliais que respondem de forma imediata alterando sua atividade eletroquímica e expressão gênica (KRÜGER-GENGE et al., 2019). No entanto, os mecanismos que desencadeiam o remodelamento vascular ainda não foram totalmente elucidados. Evidências apontam que o estresse de cisalhamento, as regulações neuro-humorais e as proteínas alocadas na matriz extracelular podem participar desse processo (LEE et al. 1995; SCHIFFRIN, 2004; GREEN et al., 2017).

O estresse de cisalhamento ocasionado pelo fluxo sanguíneo é capaz de controlar mudanças agudas no diâmetro das artérias promovendo importantes variações fisiológicas que em longo prazo acaba induzindo uma remodelação lenta da parede estrutural do vaso que pode ocasionar um comprometimento sistêmico e regional, aumentando os fatores de risco (hiperlipidemia, hipertensão, diabetes e alterações inflamatórias) de desenvolvimento de aterosclerose (DAVIS, 2009). Para suprir a demanda de oxigênio dos tecidos, o endotélio sintetiza e libera fatores de hiperpolarização (óxido nítrico-NO), metabólitos do ácido araquidônico e peptídeos (endotelina, urotensina, peptídeo tipo C, adrenomedulina, adenosina, purinas e espécies reativas de oxigênio). No entanto, um desequilíbrio nesses processos é capaz de levar a disfunção endotelial contribuindo para o desenvolvimento de patologias cardiovasculares (MARTI et al., 2012; GREEN et al. 2017).

Na parede arterial e em outros tecidos existe um equilíbrio entre a produção de óxido nítrico a partir da enzima óxido nítrico sintase (eNOS) e a produção de superóxido através da NADPH oxidase e da xantino oxidase (XO) em menor quantidade. Em indivíduos hipertensos e com elevada liberação de angiotensina II (Ang II) ocorre uma maior ativação da enzima NADPH oxidase que produz em excesso superóxido (GREEN et al., 2017). O O_2^- começa a se inativar ligando-se as moléculas de óxido nítrico que diminui a sua biodisponibilidade dentro da célula que por consequência desencadeia um predomínio de vasoconstrição (estresse oxidativo) (LIN e LEE, 2018). Além da Ang II, outros 2 peptídeos (aldosterona e endotelina) e o $NF\kappa B$ são capazes de ativar a NADPH oxidase e consequentemente aumentar a produção de espécies reativas de oxigênio (MULANI et al., 2021), diminuindo a biodisponibilidade de óxido nítrico. O $NF\kappa B$ é um fator de transcrição que em situações “normais” fica inativado no citoplasma da célula e através da ação da Ang II e da endotelina – 1 é ativado, sendo capaz de chegar até o núcleo celular e desviar a síntese de proteínas para a síntese de citosinas inflamatórias e fatores de crescimento desencadeando o processo de inflamação vascular levando o remodelamento vascular (SCHIFFRIN, 2004).

Apesar das espécies reativas de oxigênio (EROs) possuírem importantes funções fisiológicas para as células (síntese de algumas proteínas e defesa celular através da resposta imune imediata) quando essas moléculas conseguem adentrar no interior celular tornam-se tóxicas (AIRD, 2021), sendo capazes de danificar as membranas lipídicas das células, proteínas e o DNA nuclear e mitocondrial (CLAUDIO et al., 2017).

No entanto, hábitos de vida saudável, como a prática de exercício físico, principalmente o exercício aeróbico, é capaz de aumentar a biodisponibilidade de óxido nítrico e consequentemente a vasodilatação (VALENZUELA et al., 2021). O exercício físico em uma sessão aguda é capaz de promover maior síntese de óxido nítrico através da eNOS levando a uma maior vasodilatação imediata do vaso. Em longo prazo (exercício crônico) desencadeia adaptações antigênicas na função endotelial e nas células musculares lisas (BROWN, 2023; JOYNER e GREEN, 2009; GREEN et al., 2017) que consequentemente aumenta a produção de superóxido dismutase (FIGUEIREDO et al., 2021) e atividade da catalase (CLAUDIO et al., 2017). O treinamento aeróbico de intensidade moderada também é capaz de promover melhoras nos valores de PA (MALACHIAS et al., 2016; WHELTON et al., 2018; WILLIAMS et al., 2018), modulação autonômica, sensibilidade barorreflexa, estresse oxidativo, função cardiovascular e dislipidemia (LIN e LEE, 2018).

Atualmente, um estudo de revisão sistemática demonstrou que o treinamento de resistência em indivíduos pré – hipertensos e hipertensos é capaz de reduzir os valores de PA, promover um aumento na condutância vascular, dilatação mediada por fluxo e resposta vasodilatadoras. No entanto, esses resultados foram mais robustos nos estudos que avaliavam mulheres de meia idade. Em relação às respostas de modulação hemodinâmicas sistêmicas, regulação autonômica, hormonais e substâncias vasoativas os estudos ainda são escassos e controversos, o que não permite concluir que o treinamento resistido é capaz de promover efeitos benéficos. Apesar de fornecer dados que demonstram benefícios vasculares em indivíduos jovens e em homens o estudo destaca a necessidade de mais investigação com essas populações, uma vez que o exercício resistido pode ser uma alternativa na prevenção da hipertensão (FECCHIO et al., 2021). Devido essa capacidade de modificar os múltiplos fatores de risco cardiovascular o exercício físico é considerado uma “polipílula” capaz de confrontar a hereditariedade genética desfavorável e hábitos de vida não saudáveis, como o sedentarismo e má alimentação (BUTLER, 1978; BOOTH et al., 2002). Ademais, o exercício apresenta efeitos colaterais mínimos (NACI et al., 2019) e melhor taxa de adesão do que os anti-hipertensivos. Estimativas retrospectivas mostram uma taxa de aderência ao exercício de 81% (SACO-LEDO et al., 2020), enquanto o tratamento medicamentoso considerando um ano após a prescrição apenas 50% (VRIJENS et al., 2008) e entre os que foram recém-medicados 72,5 % (FISCHER et al., 2010).

Em relação à intensidade do exercício, até o presente momento a literatura não apresenta um consenso a respeito de qual intensidade de exercício físico alta ou moderada promove melhores adaptações funcionais mediadas pelo NO (GOTO et al., 2003; RAMOS et al., 2015). Entretanto, a estimulação hemodinâmica de forma repetida durante cada sessão de exercício é capaz de promover a remodelação externa que modifica as relações parede – lúmen que são capazes de aumentar o calibre arterial (GREN e SMITH, 2018). Adicionalmente, o exercício resistido promove o aumento de força muscular de forma mais eficiente do que o exercício aeróbio e é associado à diminuição do risco de desenvolvimento de hipertensão (MASLOW et al., 2010). A combinação do exercício resistido com o aeróbio é capaz de diminuir a rigidez arterial e consequentemente os índices de mortalidade (SON et al., 2017). Em contrapartida, hábitos de vida nocivos à saúde como o sedentarismo é capaz de promover uma redução na capacidade da função endotelial e no diâmetro da artéria braquial (BOYLE et al, 2013). Apenas 3 horas de sedentarismo prolongado é o suficiente para desencadear uma diminuição no fluxo

sanguíneo, principalmente nas artérias de membro inferior devido o decaimento da biodisponibilidade de óxido nítrico e elevação do estresse oxidativo e da endotelina-1 gerando vasoconstrição no vaso (GREEN e SMITH, 2018) acarretando disfunções vasculares (THOSAR et al., 2014).

O estudo de Rizzoni et al. (2003) avaliou o remodelamento vascular através de biópsia de gordura subcutânea (uma técnica minimamente invasiva validada que avalia a estrutura de pequenas artérias através de biópsia de gordura subcutânea dos glúteos ou na região anterior do abdômen seguida de avaliação micromiográfica) e demonstrou que indivíduos hipertensos, de meia idade, de ambos os sexos apresentam uma maior relação média luz das artérias o que representa uma maior taxa de eventos cardiovasculares, ou seja, uma menor sobrevida livre de eventos.

A relação da túnica média do lúmen interno representa um importante índice que avalia a disfunção estrutural na circulação. Esse índice pode ser um amplificador de outros fatores de risco cardiovasculares citados acima. É sugerido que os valores elevados da pressão arterial são ocasionados pelas disfunções na vasculatura de resistência que promove um maior estímulo constritor nos indivíduos hipertensos (RIZZONI et al., 2003). Além disso, alterações na morfologia das pequenas artérias de resistência podem estar diretamente associadas a maior ocorrência de danos em órgãos alvos em indivíduos hipertensos (PARK e SCHIFFRIN, 2001; MUIESAN et al., 2002).

4.3 Influência do histórico familiar de hipertensão na pressão arterial e modulação autonômica cardíaca

A hipertensão arterial sistêmica é uma doença multifatorial que pode desencadear precocemente eventos cardiovasculares fatais e não fatais. Apesar de o tratamento anti-hipertensivo ser relativamente simples, a conjuntura dos fatores de risco modificáveis e não modificáveis podem dificultar o diagnóstico clínico da doença (ROSSIER et al., 2017). Dentre tais aspectos não modificáveis, está a hereditariedade que interfere diretamente na incidência de hipertensão arterial (NEUTEL et al., 1992; VAN DEN ELZEN et al., 2004). Indivíduos que exibem genes responsáveis pela suscetibilidade à hipertensão arterial apresentam de forma mais recorrente alterações autonômicas cardíacas e bioquímicas que, com o decorrer do tempo, ocasionam importantes mudanças fisiológicas como o aumento do índice de contração cardíaca, redução da resistência vascular sistêmica, níveis elevados de norepinefrina plasmática e redução nos índices parassimpáticos. Entretanto, é importante ressaltar que a hipertensão arterial é uma

doença complexa e por isso a identificação de mecanismos genéticos no seu desenvolvimento é uma tarefa difícil (DAVIS et al., 2012).

As características da patogênese da hipertensão arterial são moduladas por covariantes genéticos pleiotróficos, ou seja, a ação de um gene é coordenada em mais de uma característica responsável pela herdabilidade da doença (DAVIS et al., 2012). Além disso, a hipertensão arterial é caracterizada por ser uma doença poligênica, o que dificulta ainda mais a determinação de variantes genéticas para seu diagnóstico, uma vez que, apenas um único locus gênico não pode ser utilizado como biomarcador clínico para todos os indivíduos (PADMANABHAN et al., 2017). Apesar de não existir variantes gênicas capazes de prevê fatores de riscos individuais para a hipertensão arterial (DE OLIVEIRA et al., 2008) progressos importantes são encontrados na literatura como a identificação de polimorfismo de genes (RYSZ et al., 2020; DIAS-FILHO, 2021) e mutações gênicas que são capazes de modificar os diferentes mecanismos envolvidos no controle da PA (ROSSIER et al., 2017). Diante desse contexto, o histórico familiar de hipertensão arterial surge como uma importante ferramenta de triagem capaz de prevê o desenvolvimento de doenças cardiovasculares ao longo da vida (BURKE et al., 1998; WANG et al., 2008; MITSUMATA et al., 2012; IGARASHI et al., 2016).

Vale ressaltar que o histórico familiar de hipertensão arterial é uma ferramenta simples e de baixo custo que avalia em conjunto a carga genética e os hábitos de vida (LEVY et al., 2000; HOTTENGA et al., 2005). Essa ferramenta faz parte de um tópico promissor de pesquisa que tem sido bastante investigado nos últimos anos (SANTA-ROSA et al., 2018; XIE et al., 2018; MATHEUS et al., 2021; KOHORI SEGAWA et al., 2022; QUEIROZ, et al., 2022; YILDIRIM e KOSGER, 2022). Perera et al. (1972) descreveram que irmãos e filhos de indivíduos hipertensos estão mais propensos ao desenvolvimento de hipertensão arterial. De maneira interessante, os resultados não demonstraram diferença nos índices de prevalência entre os cônjuges dos hipertensos e normotensos, assim como, nos fatores de risco ambientais analisados. Corroborando com esses resultados, os primeiros estudos encontrados na base de dados *Pub Med* observaram maior prevalência de hipertensão arterial entre os irmãos e filhos dos indivíduos hipertensos quando comparados aos normotensos (PERERA et al., 1960; GEARING et al., 1962; ORCHARD et al., 1982). Thomas et al. (1983), em um artigo de revisão, destacaram que o histórico familiar de hipertensão arterial é um dos percussores de doenças cardiovasculares entre as mulheres. De forma complementar Perera et al. (1972),

observaram maior influência do histórico familiar de hipertensão arterial na prevalência de hipertensão entre as mulheres do que entre os homens.

Outra linha de investigação tem associado o histórico familiar de hipertensão arterial a maiores concentrações de catecolaminas plasmáticas. Nesse sentido, Mccrory et al., (1982) observaram maiores concentrações de catecolaminas plasmáticas em indivíduos pré-hipertensos e nos normotensos que possuíam pelo menos um irmão hipertenso. Bianchi et al. (1983), por sua vez, observaram uma resposta pressora cardiovascular média exacerbada a adrenalina infundida, mas sem alterações no tônus adrenérgico basal em FH^+ quando comparados a FH^- . Nesse estudo, as concentrações sanguíneas de noradrenalina, adrenalina e a atividade da renina na linha de base não se diferiram em decorrência do histórico familiar de hipertensão arterial. Esses resultados são importantes, uma vez que, as respostas pressóricas exageradas podem ser um indicativo de disfunções do barorreflexo.

Embora o histórico familiar de hipertensão arterial seja uma ferramenta simples, a literatura científica apresenta uma grande variação metodológica na sua avaliação. Diversos estudos consideram a presença de hipertensão arterial em outros parentes além dos pais, como irmãos, cônjuges (PERERA et al., 1960; GEARING et al., 1962; PERERA et al., 1972; MCCCROY et al., 1982; ORCHARD et al., 1982) e avós (BOUTCHER et al., 2009; GOLDBERG et al., 2012; IGARASHI et al., 2016). Além disso, a presença de hipertensão arterial nos pais pode ser avaliada através de autodeclaração (dos filhos/ avaliados) de diagnóstico clínico para hipertensão essencial ($PAS \geq 140$ mmHg e/ou $PAD \geq 90$ mmHg), e/ou uso de medicamentos anti-hipertensivos (SCHNEIDER et al., 2003; BOND et al., 2004; MAVER et al., 2004; LENARD et al., 2005; KRATOCHVILOVA et al., 2006; RATHI et al., 2013; ALMEIDA et al., 2017; PORTELA et al., 2017; XIE et al., 2018; VIANA et al. 2020), histórico de aferição da PA (BOUTCHER et al., 2009), prontuários médicos (CIOLAC et al., 2010; GREANEY et al., 2015; VISHNU et al., 2019), diagnóstico médico (LOPES et al. 2001; JACKSON e DISHMAN, 2002; LOPES et al. 2008; JOHNCY et al., 2015), e a combinação de aferição da PA e diagnóstico médico (PAZARLOGLOU et al., 2007; PELÀ et al., 2011; PATTONERI et al., 2019).

O diagnóstico de hipertensão arterial nos pais em idade precoce (≤ 50 anos) está entre os fatores de risco que são capazes de aumentar a suscetibilidade da doença na prole (WANG et al., 2018). Entretanto, poucos estudos descreveram a idade em que os pais receberam o diagnóstico de hipertensão arterial. Entre os estudos que apresentaram a idade de diagnóstico apenas o de Jackson e Dishman (2002) a idade era $\leq 47,6$ anos, o

de Maver et al. (200) ≤ 55 anos, o de Lopes et al. (2001) e Viana et al. (2020) > 50 anos e o de Schneider et al. (2003) ≥ 45 anos.

O fato de ambos os pais serem hipertensos também pode aumentar a chance dos filhos desenvolverem hipertensão arterial ao longo da vida em comparação com os filhos de apenas um dos pais hipertensos e/ou FH⁻ (PERERA et al., 1972; WANG et al., 2008), porém a maioria dos estudos não estratificam os grupos e consideram pelo menos um ou ambos os pais hipertensos no mesmo grupo (DELCRETAZ et al., 2001; JAKKSON e DISHMAN, 2002; SCHNEIDER et al., 2003; BOND et al., 2004; MAVER et al. 2004; VLASÁKOVÁ et al., 2004; LENARD et al., 2005; PAZARLOGLOU et al., 2007; BOUTCHER et al., 2009; PELÀ et al. 2011; RATHI et al., 2013; GREANEY et al. 2015; ALMEIDA et al., 2017; PORTELA et al., 2017; SANTA-ROSA et al. 2018; XIE et al., 2018; PATTONERI et al., 2019; KARMACHARYA et al., 2020; VIANA et al. 2020), apenas os estudos de Goldstein et al. (2006); Lieb et al. (2008) e Ciolac et al. (2010) consideraram apenas um dos pais (pai ou mãe) e os demais estudos não especificaram (LOPES et al., 2001; OTHMAN et al., 2012; SANTA-ROSA et al., 2018; VISHNU et al., 2019). Wang et al. (2008) avaliaram 1160 homens por um período de acompanhamento de 54 anos, após ajuste das covariáveis tempos-dependentes como PAS, PAD, IMC, nível de atividade física, tabagismo, consumo de álcool e de cafeína observaram um risco relativo 1,5; 1,8 e 2,4 vezes maior dos FH⁺ desenvolverem hipertensão do que FH⁻, quando somente a mãe, somente o pai ou ambos os pais eram hipertensos (pai e mãe), respectivamente.

Embora a literatura não seja suficiente para descrever à idade inicial em que o histórico familiar de hipertensão arterial induz o aumento da PA, existe relatos da doença hipertensiva em idade precoce entre os FH⁺ (6-12 anos). Tal doença é associada a uma inflamação subclínica com maiores concentrações de proteína C reativa (AGLONY et al., 2009) e menores valores de HDL-colesterol entre as crianças (ELIAS et al., 2004), o que reflete a necessidade de um maior acompanhamento dos FH⁺ ainda na infância (CAVALCANTE et al., 1997). Contrariando esses estudos, Mitsumata et al., 2012 observaram que a elevação da PAS nos FH⁺ ocorre a partir dos 20 anos e da PAD a partir dos 30 anos.

O motivo de uma maior suscetibilidade da doença hipertensiva ainda não foi totalmente esclarecido, porém, estudos apontam diversas disfunções nos FH⁺. Do ponto de vista cardiometabólico tem sido observado alterações nos valores de PA que podem ser acentuadas quando associadas a fatores de risco modificáveis, como a obesidade e o

sedentarismo (FRANCICA et al., 2013; JOHNCY et al., 2015; VIANA et al., 2020). FH^+ apresentam um aumento nos níveis de resistência à insulina, LDL colesterol e diminuição do HDL colesterol quando comparados a FH^- (LOPES et al., 2001; GOLDSTEIN et al., 2008; CIOLAC et al., 2010).

O excesso de massa corporal associado à condição FH^+ também é capaz de promover aumento do estresse oxidativo com elevação de níveis de peróxido de hidrogênio e nitrito. Entretanto, a elevação da enzima NADPH oxidase (enzima que produz o peróxido de hidrogênio) parece sofrer maior influência do excesso de massa corporal do que do histórico familiar de hipertensão arterial, uma vez que, os FH^- obesos apresentaram maiores concentrações de NADPH oxidase quando comparados a FH^+ eutróficos, FH^+ obesos e FH^- eutróficos (VIANA et al., 2020). Além dessas disfunções, FH^+ também apresentam maiores níveis de norepinefrina, endotelina-1 e menor biodisponibilidade de óxido nítrico do que FH^- indicando que a vasodilatação dependente do endotélio prejudicada pode preceder a hipertensão arterial nos FH^+ (LOPES et al., 2001; GOLDSTEIN et al., 2008; CIOLAC et al., 2010). Nesse sentido, diversos estudos tem demonstrado que FH^+ apresentam disfunções vasculares estruturais (CIOLAC et al., 2010; EVRENGUL et al., 2012) e funcionais (BOUTCHER et al., 2009; EVRENGUL et al., 2012). Ciolac et al. (2010) avaliando mulheres jovens observaram, um aumento na velocidade de onda de pulso entre as FH^+ quando comparada as FH^- . PATTONERI et al. (2019), por sua vez, encontraram valores de PA “normais”, mas PAD superior nos FH^+ com hipertrofia do ventrículo esquerdo e comprometimento do enchimento diastólico quando comparados aos FH^- . Durante hiperemia reativa FH^+ apresentam diminuição do fluxo sanguíneo de pico no antebraço (BOUTCHER et al., 2009), disfunções na condutância vascular (AMARAL et al., 2018) e reduções das propriedades elásticas da aorta e vasodilatação dependente do endotélio (EVRENGUL et al., 2012).

As disfunções vasculares mencionadas acima podem ser explicadas em parte pelo fato de que os FH^+ tendem a apresentar o volume sanguíneo sistólico elevado o que pode desencadear o aumento do débito cardíaco devido às exigências fisiológicas de uma maior contratilidade cardíaca e resistência vascular periférica (DAVIS et al., 2012). Ademais, durante hiperemia reativa os valores de resistência vascular sistêmica não decaem a níveis homeostáticos nos FH^+ exibindo evidências substanciais de uma síndrome hereditária de disfunções cardiovasculares mesmo antes da elevação da PA a níveis hipertensivos (AMARAL et al., 2018).

Outro ponto associado ao desenvolvimento de hipertensão arterial nos FH⁺ são as alterações autonômicas. A etiologia do aumento dos valores pressóricos e disfunções cardiovasculares em FH⁺ é complexa. O aumento da atividade simpática pode ser devido à herança genética e/ou em consequência da interação entre a hereditariedade e fatores ambientais (MILLS et al., 2020). FH⁺ apresentam VFC reduzida e/ou elevação da modulação da atividade simpática (PICCIRILLO et al., 2000; MAVER et al., 2004; LOPES et al., 2008; WU et al., 2008; MMURALIKRISNAN, 2011; FRANCICA et al., 2013) e alterações no barorreflexo (MAVER et al., 2004; LENARD et al., 2005). Muralikrishnan et al. (2011) observou aumento no LF ms; PT; LF un e diminuição do HF ms; HF un e SDNN nos FH⁺ quando comparados a FH⁻. De forma semelhante, FH⁺ jovens com excesso de massa corporal apresentaram uma elevação no índice LF ms e na PAD quando comparado aos FH⁻ eutróficos. Entretanto, os FH⁺ independentemente de serem eutróficos ou sobrepeso demonstram uma elevação na razão LF/HF (VIANA et al., 2020).

A sensibilidade temporal do barorreflexo inalterada nos FH⁺ pode ser um mecanismo de amortecimento das tendências de aumentos nos valores pressóricos (PICCIRILLO et al., 2000). Ao contrário, a menor sensibilidade do barorreflexo cardiovagal nos FH⁺ frente a estresse fisiológico como a fenilefrina e inalação de nitrito de amila pode ser indicativo da hereditariedade da doença hipertensiva, uma vez que, considerando os ajustes como idade, PAM, massa corporal e raça essa alteração se mantiveram como um bom preditor de hipertensão (PARMER et al., 1992). Diversos estudos descrevem alterações autonômicas e no barorreflexo em FH⁺. Dentre tais estudos, Mathews et al. (2019) observaram alterações na função autonômica cardíaca e menor sensibilidade barorreflexa cardiovagal tanto em repouso, quanto durante a manobra de valsava em mulheres jovens FH⁺ quando comparadas a mulheres FH⁻. Já, (BOUTCHER et al., 2009) encontraram valores menores apenas para o barorreflexo carotídeo, sem diferença significativa no barorreflexo cardiopulmonar entre homens jovens FH⁺ quando comparados com FH⁻.

As diferenças encontradas nos estudos mencionados acima podem ser em decorrência das diferentes técnicas empregadas para avaliação do barorreflexo, uma vez que Parmer et al. (1992) utilizaram-se de substâncias vasodilatadoras, Matheus et al. (2019) de microneurografia peroneal para avaliar a atividade nervosa do músculo pós-ganglionar em repouso e durante manobra de valsava e Boutcher et al. (2009) utilizaram-se da técnica de sucção cervical que induz uma pressão negativa na parte inferior do corpo para desafiar o barorreflexo.

Evidências apontam características hereditárias não somente no aumento PA, mas também na circulação de biomarcadores selecionados (BEST et al., 2004; NEWTON-CHEH et al., 2007), como níveis de proteína C reativa e razão aldosterona/renina superiores nos FH⁺ sugerindo que o processo inflamatório pode mediar pelo menos em parte o desenvolvimento de hipertensão devido à condição do histórico familiar positivo para hipertensão (BIANCHETTI et al., 1986; LIEB et al., 2008; CIOLAC et al., 2010). Abaixo segue o quadro com o resumo comparativo das principais disfunções metabólica, vascular e autonômica encontradas em FH⁺ e indivíduos hipertensos (Quadro 2).

Quadro 2: Resumo comparativo das principais alterações/disfunções metabólicas, autonômicas e vasculares encontradas nos FH⁺ e indivíduos hipertensos.

Filho normotenso de pais hipertensos	Hipertenso
↑ ↔ IMC	↑ ↔ IMC
↑ ↔ Circunferência do abdômen	↑ ↔ Circunferência do abdômen
↑ ↔ PAS laboratorial	↑ PAS laboratorial
↑ ↔ PAD laboratorial	↑ PAD laboratorial
↑ ↔ PAS de 24 horas	↑ PAS de 24 horas
↑ ↔ PAD de 24 horas	↑ PAD de 24 horas
↑ ↔ PAS de vigília	↑ PAS de vigília
↑ ↔ PAD de vigília	↑ PAD de vigília
↑ PAS durante o sono	↑ PAS durante o sono
↑ PAD durante o sono	↑ PAD durante o sono
↑ ↔ Resistência à insulina	↑ ↔ Resistência à insulina
↔ Glicemia casual	↔ Glicemia casual
↑ ↔ LDL- colesterol	↑ ↔ LDL- colesterol
↑ ↔ HDL-colesterol	↑ ↔ HDL-colesterol
↑ Estresse oxidativo	↑ Estresse oxidativo
↑ Perfil inflamatório	↑ Perfil inflamatório
↑ ↔ Rigidez arterial	↑ Rigidez arterial
↑ ↔ Resistência vascular	↑ ↔ Resistência vascular
↓ Produção endotelial de substâncias vasodilatadoras	↓ Produção endotelial de substâncias vasodilatadoras
↑ Produção endotelial de substâncias vasoconstritoras	↑ Produção endotelial de substâncias vasoconstritoras
↓ ↔ Vasodilatação do fluxo mediada	↓ Vasodilatação do fluxo mediada
↓ Vasodilatação dependente do endotélio	↓ Vasodilatação dependente do endotélio
↓ VFC laboratorial	↓ VFC laboratorial
Não tem estudos – VFC ambulatorial	↓ VFC ambulatorial
↑ Modulação simpática cardíaca	↑ Modulação simpática cardíaca
↓ Modulação vagal cardíaca	↓ Modulação vagal cardíaca
↑ ↔ Balanço simpato-vagal	↑ Balanço simpato-vagal
↓ ↔ Sensibilidade do barorreflexo	↓ ↔ Sensibilidade do barorreflexo

Resumo comparativo considerando FH⁺ vs FH⁻ e hipertenso vs normotenso. ↑ aumentada, ↓ diminuída, ↔ semelhante ao FH⁻ ou normotenso. Modulação hemodinâmica em repouso.

4.3.1 Medidas ambulatoriais da pressão arterial e variabilidade da frequência cardíaca

A monitorização da PA (MAPA) e o Holter são ferramentas importantes que permitem avaliar o ciclo circadiano da PA e da modulação autonômica cardíaca durante a realização de atividades cotidianas, sobretudo no período de sono (BONNEMEIER et al., 2003; BOGGIA et al., 2007; KIM et al., 2014; WILLIAMS, 2016; MCMULLAN et al., 2022; VAZQUEZ-AGRA e MARQUES-AFONSO, 2022). Diversos estudos têm demonstrado que a avaliação da PA ambulatorial são medidas mais robustas do que a PA laboratorial, uma vez que, é capaz de estimar o grau de hipertensão (VAZQUEZ-AGRA e MARQUES-AFONSO, 2022), a eficácia das terapias anti-hipertensivas (CHO, 2019; KARIO et al., 2022; KIM et al., 2022; PAWLAK-CHOMICKA et al., 2022) e excluir a hipertensão do avental branco (WILLIAMS, 2016; MUNTNER et al., 2019; CAO et al., 2022).

Os primeiros estudos de nosso conhecimento sobre PA de 24 horas vinculados a base de dados *Medline/Pub Med* são da década de 60, Kain et al. (1964) descreveram a técnica utilizada pela MAPA e Zülch e Hossmann (1967) observaram que a PA apresenta um ritmo circadiano e que o decaimento embotado da PA durante o sono poderia estar relacionado a ocorrência de AVC. Posteriormente, O'Brien et al. (1988) confirmou esses resultados e demonstrou que as alterações na PA circadiana com uma diminuição menos acentuada no período noturno estão associadas ao aumento do risco de AVC. Outro estudo conduzido no início da década de 70 descreveu as vantagens de um equipamento capaz de registrar a PA e variáveis do eletrocardiograma de forma ecológica. Tal equipamento era apresentado como uma evolução científica importante no diagnóstico e tratamento das DCV (LITLER et al., 1972). Ohkubo et al. (1997) avaliaram 1.542 indivíduos por um período de 8,1 anos e observaram que a MAPA é melhor preditora de mortalidade cardiovascular do que as medidas de PA laboratoriais. Fagard et al. (2009), por sua vez, avaliando indivíduos hipertensos em tratamento anti-hipertensivo e sem doenças cardiovasculares graves, por um tempo de seguimento de 23,164 pacientes/ano demonstram que o declínio da PA embotado durante a noite está associado a eventos cardiovasculares.

Atualmente, as alterações circadianas da PA são associadas a diversas doenças degenerativas como hipertensão (KIM et al., 2022), diabetes melitus tipo 1 (HELLEPUTTE et al., 2022), obesidade (KOTSIS et al., 2005; VICHAYANRAT et al., 2017; TRICOT e NOVELLI, 2021; SHEN et al., 2022). Diante desse contexto, a MAPA

vem sendo utilizada como ferramenta padrão “ouro” de referência capaz de fornecer dados de PA ao longo de 24 horas (CHO, 2019; MUNTNER et al., 2019). Existe um consenso na literatura de que o decaimento da PA durante a noite é considerado o padrão fisiológico “normal” e divide em dippers as pessoas que apresentam uma diminuição da PAS média $\geq 10\%$ e não dippers $< 10\%$ (O'BRIEN et al., 1988; PICKERING, 1990). A condição não dippers está associada a diversas disfunções e morbidade cardiovascular (OHKUBO et al., 2002; HERMIDA et al., 2007; TOKER et al., 2015; YAN et al., 2020).

O estudo prospectivo, de Dolan et al. (2005) após avaliarem 5.292 indivíduos hipertensos não tratados observaram que a cada aumento de 10 mmHg na PAS diurna o risco relativo de mortalidade cardiovascular aumenta 1,12 vezes (1,06 -1,18; $p < 0,001$), enquanto a PAS noturna em 1,21 vezes (1,15 – 1,27; $p < 0,001$) e a cada aumento de 5mmHg na PAD noturna o risco relativo é 1,09 vezes maior (1,04 -1,13; $p < 0,001$). Nesse sentido, há evidências crescentes de que a análise da PAS noturna é superior na previsão de danos de órgãos alvo e desfechos cardiovasculares quando comparadas as análises laboratoriais (OHKUBO et al., 2002; DOLAN et al., 2005; BOGGIA et al., 2007; TOKER et al., 2015; LIU et al., 2022). Assim como, a disfunção na razão noite/dia da PAD também foi associada ao desenvolvimento de doença aterosclerótica (CAI et al., 2016).

Vale ressaltar que a análise da PA ambulatorial é capaz de evidenciar danos de órgãos alvo em idade precoce, uma vez que, Toker et al. (2015) observaram disfunções no índice de massa do ventrículo esquerdo entre crianças FH^+ e quando o histórico familiar de hipertensão era associado ao status de não dippers os danos eram ainda maiores. No entanto, um estudo recente demonstrou maior herdabilidade nos valores elevados de PA ambulatoriais diurnas e PA de 24 h do que durante o sono e análise laboratorial respectivamente. As análises bivariadas demonstraram que o ambiente contribui de forma mais acentuada para a disfunção da variabilidade da PA (VPA) laboratorial do que os componentes genéticos (MAN et al., 2019).

O histórico familiar positivo de hipertensão é capaz de promover alterações negativas na PA ambulatorial (GOLDSTEIN et al., 2006; GOLDSTEIN et al., 2008; PELÀ et al., 2011), sobretudo nos valores de PA durante o sono (LOPES et al., 2001; PATTONERI et al., 2019). Entre as mulheres FH^+ , a associação da condição ser filha de ambos os pais hipertensos e elevados níveis de norepinefrina foi capaz de promover alterações na PAS e PAD durante a vigília e no sono. Entretanto, nos homens essa

combinação foi associada apenas ao aumento da PAD durante a vigília (GOLDSTEIN et al., 2008).

O estudo prospectivo Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA), observou que indivíduos jovens com declínio na função renal e não medicados apresentam PAS e PAD noturna elevadas durante a meia idade. Além disso, a taxa de filtração glomerular normal não foi associada ao aumento dos valores de PA de vigília, da PA de 24 horas e da condição não dipping (GHAZI et al., 2022). Esses resultados indicam que alterações circadianas estão associadas a disfunções não somente cardiovasculares, mas também renais (HERMIDA et al., 2007).

Outra linha de investigação tem associado à modulação circadiana da PA com o sistema nervoso autônomo (KOHARA et al., 1995; DAUPHINOT et al., 2010). Nesse sentido, estudos observaram que tanto a PA, quanto a FC sofrem variações de acordo com as diferentes demandas fisiológicas que ocorrem devido a alterações do meio externo ou interno (GUYTON, 1991; WANG, 2017). Essas variáveis são moduladas pelo núcleo supraquiasmático localizado no hipotálamo anterior e apresentam ritmos circadianos (HASTINGS e MAYWOOD, 2000; RÜGER e SCHEER, 2009). De uma forma simplória, durante o sono o núcleo supraquiasmático sinaliza para as vias aferentes do núcleo paraventricular que por sua vez, reduz a atividade do metabolismo, da PA e da FC (FABBIAN et al., 2013). Tal redução da PA é conhecida como descenso pressórico e a variação dos valores da FC ao longo de 24 horas de VFC de 24h (HANSEN et al., 2008).

Embora a PA e VFC ambulatoriais sejam frequentemente utilizadas na estratificação de risco de doenças e predição de eventos cardíacos/coronarianos (OHKUBO et al., 1997; HANSEN et al., 2008; FAGARD et al., 2009; ARSENO et al., 2016; ZHANG et al., 2020; KIM et al., 2022) estabelecer valores de referências para se determinar padrões circadianos da VFC ainda é uma tarefa difícil, uma vez que, os estudos são escassos. Diante desse cenário, a Task Force of the European Society of Cardiology (ESC) e a North American Society of Pacing and Electrophysiology (NASPE) enfatizaram a importância de descrever os padrões de VFC de 24 horas e essa temática vem sendo considerada promissora (BONNEMEIER et al., 2003; BIAGGIONI, 2008; HANSEN et al., 2008; WIERSEMA et al., 2022).

Acredita-se que a VFC (SDNN, RMSSD, pNN50, Ln-HF e Ln-LF) é menor durante a vigília quando comparados ao período de sono (Burger, 1999 #876) e esse comportamento é acentuado com o aumento da idade (BONNEMEIER et al., 2003; WIERSEMA et al., 2022). Entre os agravantes do envelhecimento natural está o declínio

da atividade parassimpática, sobretudo no período durante a noite (RAMAEKERS et al., 1998; UMETANI et al., 1998). Estima-se que os índices de VFC reduzem (13,5% no sNN50, 40,6% no RMSSD, 50,2% no SDNNi, 66,3% no SDNN e 67,8% no SDANN) aos 60 anos quando comparados a faixa etária de 20-30 anos. Além das reduções da VFC ambulatorial, indivíduos de meia idade apresentam aumento da FC de 24h, do α -2 (índices que representa as flutuações de longo prazo da FC) e uma fase do ciclo circadiano adiantada quando comparados a adultos jovens. Entretanto, é importante enfatizar que essas alterações podem ser em decorrência do aumento da idade ou da diferença dos estilos de vida adotados, uma vez que, os adultos jovens apresentam o hábito de dormirem e acordarem mais tarde e são mais ativos em suas atividades cotidianas como no trabalho do que os adultos de meia idade (BONNEMEIER et al., 2003).

Apesar dos indivíduos de meia idade apresentarem VFC ambulatorial reduzida quando comparados a adultos jovens, Kim et al. (2022) após avaliarem indivíduos hipertensos de meia idade demonstraram que os valores de VFC mais elevados em comparação com seus pares também hipertensos e de meia idade é indicativo de ocorrência de fibrilação atrial, uma vez que, os valores de RMSSD e pNN50 maiores foram associados a fatores de risco tradicionais (idade e hemodiálise) para fibrilação atrial. Esses resultados podem ser indicativos de uma flutuação autonômica anormal já que os indivíduos hipertensos apresentam comorbidades e menor VFC do que os normotensos.

Os mecanismos responsáveis pela redução da VFC devido ao envelhecimento são diversos como aumento do enrijecimento arterial (HUNT et al., 2001), dos níveis de norepinefrina (PFEIFER et al., 1983), diminuição da termorregulação (KERCKHOFFS et al., 1998), da atividade do sistema renina angiotensina (Anderson, 1997 #882) e da função e densidade dos receptores muscarínicos (BRODDE et al., 1998). Além desses mecanismos, também ocorre o declínio da FC intrínseca que desencadeia a diminuição da despolarização diastólica e da constante de arritmia sinusal respiratória (OPTHOF, 2000). Essas alterações são associadas a disfunções do sistema nervoso autonômico (HOOD e AMIR, 2017; MONFREDI e LAKATTA, 2019). Adicionalmente, são encontrados na literatura três padrões circadianos diferentes de modulação autonômica cardíaca entre adultos de meia idade, sendo: a) RMSSD e SNN50 elevados durante o sono com maior pico nas 2-3 horas antes do acordar; b) SDNN e SDNNi com maiores valores na hora de acordar; e c) e SDANN menor durante o período de sono e elevação na hora de acordar (BONNEMEIER et al. 2003). Entre os fatores preocupantes associados às

alterações circadianas da modulação autonômica cardíaca está o risco aumentado de eventos cardiovasculares no período matutino (HOOD e AMIR, 2017; MONFREDI e LAKATTA, 2019). Nesse sentido, é recomendado que indivíduos hipertensos de meia idade sejam avaliados com o auxílio da MAPA e Holter, uma vez que, podem apresentar arritmias cardíacas de forma assintomática e essas ferramentas são capazes de fornecer informações de forma integrada nos momentos em que ocorre as anormalidades cardiovasculares (NASER et al., 2022).

Embora o tratamento da hipertensão arterial adequado seja imprescindível para a prevenção de disfunções cardíacas estruturais e funcionais (NASER et al., 2022) a maioria dos estudos não apresentam análises de PA ambulatoriais associadas à VFC de 24 horas (OHKUBO et al., 2002; DOLAN et al., 2005; FAGARD et al., 2009; CHO, 2019; YAN et al., 2020; PAWLAK-CHOMICKA et al., 2022; VARQUEZ-AGRA e MARQUES- AFONSO, 2022). Essa lacuna na literatura pode ser explicada em parte pelo custo relativamente alto dos equipamentos capazes de realizar a avaliação hemodinâmica de forma integrada. Além disso, é importante ressaltar que apesar das arritmias cardíacas serem mais recorrentes entre os indivíduos com diagnóstico de hipertensão arterial de longa data (NASER et al., 2022) a avaliação hemodinâmica ambulatorial também é recomendada para indivíduos com outras doenças como angina crônica estável, diabetes mellitus (BERNARDI et al., 1992; BURGER et al., 1999), obesos (TRICOT e NOVELLI, 2021), infartados (HJALMARSON et al., 1989) e com insuficiência cardíaca (MORTARA et al., 1994).

Burger et al. (1999) após avaliarem indivíduos com angina crônica e diabetes mellitus tipo 1 observaram que ambos os grupos apresentam uma redução da VFC ambulatorial quando comparados aos indivíduos saudáveis. Os índices do domínio do tempo (NN, SDNN, SDANN, pNN50 e RMSSD) e do domínio da frequência (PT, Ln-LF, Ln-HF) foram moderadamente menores nos indivíduos com angina crônica e acentuadamente nos diabéticos tipo 1. Adicionalmente, as variações circadianas dia/noite eram superiores nos indivíduos saudáveis seguida dos indivíduos com angina e menor nos diabéticos. Esses resultados indicam que indivíduos diabéticos apresentam neuropatia vagal de 24h. Já, os indivíduos com angina crônica apesar de apresentar um padrão circadiano da VFC semelhante aos diabéticos ainda apresentam uma preservação do tônus vagal. Por outro lado, indivíduos com angina crônica após serem tratados com betabloqueadores demonstram melhoras na função vagal (HF, pNN50, RMSSD) e redução da atividade simpática (LF/HF), o que seria desejado para se evitar futuros

eventos cardiovasculares graves e/ou fatais. Esses resultados demonstram a importância da avaliação de VFC de 24 h para se estabelecer estratégias terapêuticas adequadas (BURGER et al., 1996).

Os fatores de risco cardiovasculares como obesidade, triglicerídeos, glicemia de jejum e resistência à insulina são inversamente associados à modulação hemodinâmica de 24 horas (JARCZOK et al., 2013). Indivíduos com sobrepeso e obesidade apresentam valores de PAS e FC elevados tanto no período de vigília, quanto no período de sono. Os valores de PA laboratorial, PA de pulso de 24 h são correlacionados de forma direta ao IMC. Além disso, os indivíduos com sobrepeso/obesidade apresentam maior incidência de síndrome da hipertensão do avental branco do que os eutróficos (KOTSIS et al., 2005). De acordo com Jarczok et al. (2013), a VFC de 24h (log-HF, log LF, log-RMSSD e SDNN) e a razão dia/noite decai conforme ocorre o aumento da circunferência da cintura entre adultos de meia idade. Já entre os adolescentes o excesso de massa corporal é capaz de influenciar de forma negativa a modulação autonômica durante a vigília, porém, no período durante o sono essa disfunção não é observada (POLIAKOVA et al., 2012). Tricot e Novelli (2021), por sua vez, avaliando adultos jovens e com obesidade grau 1 encontrou apenas os valores de PAD durante o sono superiores aos eutróficos sem alterações na VFC de 24h (Ln-LF u.n, Ln-HF u.n) .

Contudo, apesar da utilização da MAPA e do Holter serem estratégias importantes na prevenção de incidência de hipertensão arterial e estratificação de risco de DCV (OHKUO et al., 1997; HANSEN et al., 2008; FAGARD et al., 2009; ARSENOS et al., 2016; ZHANG et al., 2020; KIM et al. 2022) não encontramos até o presente momento estudos que avaliem os efeitos do histórico familiar de hipertensão na VFC ambulatorial em indivíduos jovens FH⁺ (diagnóstico de hipertensão dos pais em idade ≤ 50 anos).

4.4 Influência do exercício aeróbio na pressão arterial e variabilidade da frequência cardíaca

A conjuntura dos mecanismos que contribuem para as alterações hemodinâmicas no início e durante o exercício aeróbio já estão bem elucidados na literatura (FORJAZ et al., 1998; COOTE, 2010; BOUTCHER, HOPP, BOUTCHE, 2011). Estudos demonstram que a FC aumenta de forma exponencial nos primeiros minutos devido a retirada da atividade nervosa parassimpática que se torna mais gradual nos minutos subsequentes (GLADWELL et al., 2005; COOTE, 2010). Em seguida, o sistema nervoso simpático é acionado pelo comando central, mecanorreceptores musculares e metaborreceptores

(FORJAZ e TINUCCI, 2000). Em resposta a atuação de forma predominante do sistema nervoso simpático, observa-se um aumento na FC, no volume sanguíneo sistólico e débito cardíaco. Além disso, os metabólitos musculares (óxido nítrico) produzidos durante o exercício promovem vasodilatação na musculatura ativa, desencadeando a redução da resistência vascular periférica que leva ao aumento da PAS e a manutenção ou redução da PAD (FORJAZ et al., 1998).

Vale ressaltar que as respostas fisiológicas ao exercício aeróbio mencionadas acima são dependentes da intensidade do exercício, mas não se alteram com o tempo de duração, caso seja realizado em uma intensidade inferior ao limiar anaeróbio. Outro fator relevante é que, quanto maior a massa muscular exercitada, maior será o aumento da FC e menor será o aumento da PA (FORJAZ e TINUCCI, 2000). Essas informações são extremamente importantes, uma vez que, durante a prática de exercício aeróbio indivíduos hipertensos apresentam picos pressóricos que são associados ao aumento de ruptura de aneurismas (NICHOLS, GALL, STIRLING, 2016).

Os barorreceptores arteriais também exercem um importante papel na regulação da FC durante o exercício, uma vez que, o aumento da atividade nervosa simpática e dos hormônios circulantes fazem com que a FC continue aumentando até atingir a FC máxima que é limitada pelos barorreceptores arteriais (RAVEN, FADEL, OGOH, 2006). Entretanto, durante o exercício o barorreflexo é ajustado para um ponto mais elevado (OGOH et al., 2005). Esse ajuste é diretamente relacionado a intensidade do exercício que promove um deslocamento para a direita e para cima na curva de resposta da FC-barorreflexo carotídeo, assumindo assim, uma posição de ganho reduzido da FC que reflete a redução do tônus vagal induzida pelo exercício. Apesar da redução do controle do barorreflexo de forma crescente desde o repouso até o exercício máximo, um nível de controle da FC ainda é mantido devido a inibição do sistema nervoso simpático (DICARLO e BISHOP, 1992). Desta forma, as alterações cardiovasculares são reguladas de acordo com a intensidade do exercício (OGOH et al., 2005). De maneira simplória, caso a atuação dos barorreceptores for diminuída pela regulação da PA em valores de repouso durante a prática de exercício as alterações da FC serão elevadas de forma exacerbada (DICARLO e BISHOP, 1992). Durante o exercício os barorreceptores também auxiliam nos ajustes da PA. Isso ocorre de forma independente da condutância vascular dos músculos exercitados que são em parte compensados por alterações em outros vasos (KELLER et al., 2003).

Embora o pico de PA seja observado durante o exercício aeróbio (FORJAZ et al., 1998), ele é amplamente recomendado para o tratamento e prevenção da hipertensão arterial por diminuir a sobrecarga cardiovascular e os valores pressóricos pós-exercício (WHELTON et al., 2018; WILLIAMS et al., 2018; BARROSO et al., 2020; UNGER et al., 2020). Quando a prática de exercício físico é interrompida a FC reduz no primeiro minuto devido à retomada da atividade parassimpática imediata e de forma mais gradual nos minutos seguintes levando não somente a retomada do tônus vagal, mas também a retirada do tônus simpático (PEÇANHA et al., 2017). Além disso, a interrupção das contrações musculares leva a inativação da bomba muscular o que desencadeia a diminuição do retorno venoso e do volume sistólico. A redução da PA após o exercício aeróbio acontece devido a essa conjuntura de mecanismos e a continuidade da atuação do óxido nítrico nos vasos (AZEVEDO et al., 2019). Essa redução nos valores da PA após a prática de exercício aeróbio em comparação a PA aferida antes do exercício e/ou em um dia controle é definida como hipotensão arterial pós-exercício (PESCATELLO et al., 2004). Entre as hipóteses mais relevantes sobre os benefícios do efeito hipotensor do exercício físico está a janela de oportunidade a qual a carga hemodinâmica é reduzida por um período (BROWNLEY, 1996). Diante disso, a hipotensão pós-exercício apresenta uma relevância clínica importante, uma vez, que não desencadeia efeitos colaterais como os medicamentos hipertensivos (NACI et al., 2019) e pode perdurar por um longo período (MOUROT et al., 2004; JAMES et al., 2002).

O efeito hipotensor de uma sessão de exercício aeróbio a 50% do VO_{2pico} com duração de 45 minutos foi observado por 24 horas em indivíduos jovens normotensos (PAS: -2 ± 2 mmHg; PAM: -1 ± 1 mmHg; PAD: -1 ± 1 mmHg e FC: $+2 \pm 2$ bpm), com reduções significativas na PAM e PAD durante o sono (-2 ± 1 mmHg e 2 ± 1 mmHg) e na PAS durante a vigília (-2 ± 2 mmHg). Entretanto, o efeito hipotensor do exercício não foi observado entre os indivíduos hipertensos de mesma idade (FORJAZ et al., 2000). Em contrapartida, Rueckert et al. (1996) demonstraram que uma sessão aguda de exercício aeróbio a 70% da FC de reserva foi capaz promover efeitos hipotensores com relevância clínica em indivíduos hipertensos de meia idade de ambos os sexos. Após 10 minutos do término do exercício, os valores de PA laboratoriais demonstraram redução (PAS -14 ± 3 mmHg; PAM -7 ± 2 mmHg; FC $+19 \pm 2$ bpm) e se mantiveram por duas horas. Entretanto, os valores de PA ambulatoriais não reduziram em relação ao dia controle. Ao contrário, o exercício aeróbio agudo em cicloergômetro a 50 % do $VO_{2máx}$ durante 45 minutos foi capaz de promover um efeito hipotensor com redução da PAS, PAD e PAM

por um período de 22 horas, com reduções durante a vigília e no sono em idosos hipertensos (BRANDÃO-RONDON et al., 2002).

Em relação a modulação autonômica, De Araújo et al. (2017), observaram que indivíduos jovens com maior aptidão apresentam uma recuperação mais rápida da FC pós-exercício aeróbico máximo devido a retomada do tônus vagal, independentemente do IMC. Corroborando com esses achados, Peçanha et al. (2014) descreveram uma diminuição da VFC (HF e LF) e maiores valores de FC na primeira hora pós-exercício aeróbico em indivíduos sedentários. Entretanto, a VFC ambulatorial não demonstrou alterações durante o período subsequente de vigília. Ao contrário do que ocorre no período de vigília, o exercício é capaz de promover uma diminuição da VFC durante o período de sono, que é proporcional a intensidade e o tempo de duração do exercício (HYNYNEN et al., 2013; PEÇANHA et al., 2014). Esses resultados reforçam a importância de avaliar a modulação autonômica cardíaca ambulatorial pós-exercício, principalmente em indivíduos com maior propensão ao desenvolvimento de doenças e eventos cardiovasculares, uma vez que, já foi demonstrado que o restabelecimento da função parassimpática a níveis basais ou a níveis superiores a fase aguda da recuperação pós-exercício pode levar de 24 a 72 horas (JAMES et al., 2002; MOUROT et al., 2004). Além disso, o exercício aeróbico de intensidade moderada pode ser utilizado como terapia não farmacológica, uma vez que, o exercício influencia de forma positiva na função vascular melhorando a capacidade vasodilatadora (BOUTCHER et al., 2011).

Evidências apontam que a soma dos efeitos agudos da hipotensão pós-exercício pode levar um efeito crônico na redução da PA de repouso nos indivíduos que são submetidos ao treinamento aeróbico (BRITO et al., 2018). Além disso, a hipotensão pós-exercício de forma crônica é um fenômeno clinicamente relevante uma vez que a redução de 3 mmHg na PAS e PAD é capaz de diminuir em 5% o risco de desenvolvimento de doenças coronarianas, 8% do risco de AVC e 4% das mortalidades ocasionadas por doenças cardiovasculares diversas (CHOBANIAN et al., 2003). Cao et al. (2019), em um artigo de revisão de metanálise, demonstraram que o treinamento aeróbico em indivíduos hipertensos é capaz de reduzir a PAS em 12 mmHg e a PAD em 6,12 mmHg. De forma complementar, (CORNELISSEN et al., 2013) encontrou reduções superiores nos indivíduos hipertensos do que nos pré-hipertensos e normotensos. Por fim, Sosner et al. (2019), também em um estudo de metanálise, descreveu que o treinamento aeróbico é capaz promover hipotensão arterial ambulatorial com reduções de 4,6 mmHg na PAS e 2,8 mmHg na PAD. Entre os benefícios crônicos do treinamento aeróbico está a redução

do consumo de medicamentos anti-hipertensivos e/ou o controle da PA somente com a prática do exercício (CADE et al., 1984).

O exercício de forma crônica é capaz de melhorar a aptidão aeróbia e consequentemente elevar a VFC. Além disso, as alterações nos índices de VFC em indivíduos normotensos são bons indicadores de desenvolvimentos de hipertensão. O aumento de 1% no SDNN é capaz de reduzir ~1% no risco de um evento cardíaco fatal e não fatal em indivíduos sem diagnóstico prévio de doenças (HILLEBRAND et al., 2013). Goldberg, Boutcher e Boutcher (2012) demonstraram que a prática de exercício aeróbio moderado, durante 4 semanas em cicloergômetro foi capaz de reduzir a rigidez arterial e aumentar a aptidão de adultos jovens com histórico familiar de hipertensão. Além de melhorar a capacidade de vasodilatação da perna (músculo exercitado), porém não melhora a capacidade vasodilatadora do braço. Adicionalmente, o exercício de forma crônica parece proteger os indivíduos ativos com histórico familiar de hipertensão, uma vez que a prática de esporte aeróbio por um período de 10 anos, com uma frequência aproximada de 5 vezes por semana é associada a níveis mais elevados de fluxo cardiovagal e no barorreflexo quando comparados aos indivíduos com histórico familiar de hipertensão sedentários (LÉNÁD et al., 2005). Por fim, Ciolac et al. (2010) demonstrou que o treinamento aeróbio intervalado de alta intensidade é superior ao exercício de intensidade moderada na reversão das alterações hemodinâmicas, metabólicas e hormonais que estão envolvidas na fisiopatologia da hipertensão em mulheres jovens FH⁺.

A literatura científica aponta diferenças nos mecanismos que desencadeiam a hipotensão após o exercício aeróbio. Na população jovem, sem excesso de massa corporal e com recuperação na posição supina a hipotensão pós-exercício é dependente da diminuição da resistência vascular periférica independentemente da hora do dia, intensidade e do tempo de duração do exercício. Enquanto em idosos, hipertensos, indivíduos com excesso de massa corporal e a recuperação na posição sentada é dependente da redução do débito cardíaco (BRITO, QUEIROZ e FORJAZ, 2014). Entre os fatores que influenciam a hipotensão arterial de forma crônica em decorrência do treinamento aeróbio está a redução da resistência vascular periférica que ocorre devido a redução da razão parede/luz dos vasos que controlam a resistência (as arteríolas) (AMARAL et al., 2000). Além disso, é observado uma adaptação neural com redução da atividade nervosa simpática muscular favorecendo a mudança da razão parede/luz dos

vasos (LATERZA et al., 2007). Essas adaptações são capazes de promover melhoras na função dos vasos com o aumento da vasodilatação (HIAGASHI et al., 1999).

4.5 Estresse mental e reatividade cardiovascular

O Estresse cotidiano agudo e crônico é capaz de elevar os valores de PA (PICKERING, 2001). A elevação da PA frente ao estresse é conhecida como reatividade da PA. A reatividade da PA exacerbada é associada a doenças cardiovasculares, como aterosclerose carotídea (MATTHEWS et al., 1998; JENNINGS et al., 2004) e hipertensão (CARROL et al., 2001; CARROL et al., 2003; CHILDA e STEPTOE, 2010). No entanto, avaliar o estresse mental de forma ecológica é uma tarefa complexa. Diante desse cenário os testes de estresse mental laboratoriais foram criados. Indivíduos que apresentam maior reatividade durante o teste de estresse mental laboratorial e/ou uma recuperação mais lenta apresentam uma incidência de hipertensão 23% maior do que os que não apresentam. A maior reatividade da PA foi associada de forma mais acentuada na previsão de fatores de risco cardiovasculares entre os homens, sobretudo na população mais jovem (18 anos) (CHILDA e STEPTOE, 2010). Além disso, foi demonstrada similaridade entre as respostas fisiológicas aos testes laboratoriais de estresse e a reatividade cardiovascular as atividades cotidianas, demonstrando a sua capacidade de identificar indivíduos com o risco cardiovascular elevado (KAMARCK et al., 2003).

O teste de Stroop é um teste de incongruência de cores capaz de analisar atenção seletiva através do aumento do tempo de resposta do indivíduo devido à sobreposição do processo automatizado da leitura, sobre a determinação da representação gráfica da cor da palavra (STROOP, 1935). Esse teste inicialmente foi criado para avaliar questões da área da psicologia (MACLEOD, 1992) e posteriormente passou a ser utilizado como estressor laboratorial (GOLDBERG et al., 1996; GAUCHE et al., 2017). Durante o teste de Stroop há uma elevação da PAS (GOLDBERG et al., 1996); PAS, PAD, PAM (BOONE et al., 1993; NEVES et al., 2012; GAUCHE et al., 2017), FC (GOLDBERG et al., 1996; BOUTCHER e BOUTCHER, 2006; HAMER et al., 2006; NEVES et al., 2012; FRANCICA et al., 2013), débito cardíaco (GOLDBERG et al., 1996) e níveis norepinefrina (BOUTCHER e BOUTCHER, 2006).

O aumento nos valores de PA durante o Stroop pode ser em parte explicado pelo aumento da vasoconstrição sistêmica provocada por uma atividade simpático-adrenal aumentada. A ativação simpática é responsável pelo aumento dos níveis circulantes de adrenalina e noradrenalina. O aumento da adrenalina de forma intermitente desencadeia

uma vasoconstrição neurogênica que associada à ação dos receptores pré-sinápticos é capaz de facilitar a liberação de norepinefrina elevando a resistência vascular sistêmica, consequentemente aumentando FC e a PA (FLORA, 1992; GOLDBERG et al., 1996; BOUTCHER e BOUTCHER, 2006, HAMMER et al., 2006). Indivíduos hipertensos apresentam valores de PAS mais acentuados durante o teste de Stroop que os normotensos (SANTAELLA et al., 2006). Além do aumento dos valores de PA e FC outras respostas hemodinâmicas são observadas durante o teste de Stroop. Entre elas a vasodilatação do antebraço ocasionada pela diminuição do tônus vasoconstritor simpático e das catecolaminas circulantes que contribuem para vasodilatação via receptor adrenérgico juntamente com a liberação do óxido nítrico (HALLIWILL et al., 1997) e as alterações na VFC com aumento da atividade nervosa simpática (FRANCICA et al., 2013; VAZAN et al., 2017).

A VFC é uma variável não invasiva, de baixo custo e fácil acesso capaz de avaliar as alterações no sistema nervoso autonômico durante o teste de Stroop. O teste de Stroop computadorizado é capaz induzir um aumento na atividade do sistema nervoso simpático (LF u. n. e LF/HF) e uma redução da atividade parassimpática (HF u. n.; SDNN e RMSSD) em indivíduos de ambos os sexos quando avaliados na posição supina (sem interferência da fala) (VAZAN et al., 2017).

Durante o teste de stroop computadorizado também é observado uma diminuição do HF u.n. e VLF e um aumento da razão LF/HF entre mulheres normotensas (GARDE et al., 2002). Entre homens normotensos jovens o InHF e o VLF também diminuíram significativamente e a razão LF/HF aumentou durante o teste. Entretanto os valores de InHF e LF/HF retornam aos valores de repouso imediatamente e quando comparados a linha de base não demonstraram diferenças significativas, enquanto o VLF diminuiu significativamente em relação a linha de base e mantém essa diferença durante duas horas após o teste (USUI e NISHIDA, 2017). Esses resultados são indicativos de que o InHF e a LF/HF estão ligados a recuperação rápida do sistema cardiovascular (NIIZEKI e SAITOH, 2012; USUI e NISHIDA, 2017) e VLF a recuperação lenta (USUI e NISHIDA, 2017).

4.6 Estresse Mental e Histórico Familiar de Hipertensão

A condição FH⁺ é considerada um fator de risco adicional para o desenvolvimento de hiper-reatividade cardiovascular que pode estar envolvida nos eventos fisiopatológicos relacionados a causa da hipertensão (LIGHT et al., 1999). FH⁺ apresentam um aumento

na modulação cardíaca simpática em repouso com valores semelhantes aos apresentados pelos FH⁻ após a realização do teste de Stroop (FRANCICA et al., 2013). Além de apresentarem menor resistência vascular do antebraço o que reflete uma maior vasodilação periférica em relação aos indivíduos sem histórico familiar de hipertensão (HAMER et al., 2006).

Crianças e adolescentes FH⁺ submetidas ao teste de estresse mental (teste de estresse mental aritmético) apresentam maiores valores de PAS quando comparadas a filhos de pais normotensos. Em contrapartida, durante o teste de cold pressor test e a realização do exercício isométrico (handgrip, 30% da força máxima), os valores de PA foram semelhantes aos de crianças e adolescentes FH⁻ (CAVALCANTE et al., 1997). No entanto, as alterações da PA ao exercício isométrico parecem estar relacionadas não somente ao histórico familiar positivo para hipertensão, mas também aos fatores ambientais em que as crianças estão inseridas. Em crianças e adolescentes obesos, o fator histórico familiar de hipertensão positivo é capaz de determinar respostas elevadas da PA durante a realização de exercício isométrico (handgrip, 30%) (LACERDA et al., 2013).

Francica et al. (2013) demonstraram que adultos jovens filhos de pais hipertensos com valores de PA e VFC em repouso semelhantes aos adultos jovens filhos de pais normotensos não apresentam alterações na modulação autonômica durante o teste de estresse mental (teste de Stroop Color Word) e teste isométrico máximo de membros superiores (pequenos grupamentos musculares). Entretanto quando submetidos ao teste máximo de exercício isométrico de membros inferiores (envolvendo grandes grupamentos musculares) demonstram resposta exacerbada da PA e FC que podem estar associados a disfunção autonômica cardíaca precoce.

4.7 Exercício Físico e Reatividade ao Estresse

O exercício físico, principalmente o exercício aeróbio, por conseguir diminuir a sobrecarga cardiovascular devido a condição FH⁺ e a hiper-reatividade ao estresse mental pode ser utilizado como estratégia não farmacológica de prevenção e tratamento da hipertensão arterial (HAMER et al., 2006). O exercício físico aeróbio em apenas uma sessão é capaz de controlar ou, pelo menos diminuir os valores pressóricos promovendo um efeito hipotensor pós-exercício (BOONE et al., 1993; HAMER et al., 2006).

A redução da reatividade ao estresse mental pós-exercício aeróbio foi demonstrada em indivíduos hipertensos borderline com redução dos valores de PAS/PAD (7 e 6 mmHg) (BOONE et al., 1993), em indivíduos jovens normotensos PAD (3,5 mmHg)

(REJESKI et al., 1991), em mulheres ciclistas treinadas após exercício vigoroso (80% $VO_{2máx.}$) PAS/PAD (6,7 mmHg e 5,87 mmHg) (HOBSON e REJESKI, 1993) e em indivíduos com histórico familiar positivo de hipertensão FC (2,4 bpm) (HAMER et al., 2006).

A atenuação da hiper-reatividade cardiovascular ao estresse ocasionada pelo exercício aeróbio agudo é diretamente proporcional a intensidade e tempo de duração do exercício físico (REJESKI et al., 1991). Embora o exercício aeróbio agudo tenha demonstrado maior atenuação nos valores pressóricos em intensidades vigoras ($> 60\% VO_{2máx.}$ ou $75\% FC_{máx.}$, com duração por pelo menos 20 min), um efeito benéfico também é observado em intensidades menores (30 min a $50\% VO_{2máx.}$ e 20 min em $60-70\% FC_{máx.}$ prevista pela idade) (HAMER et al., 2006).

A atenuação da hiper-reatividade ao estresse mental ocasionada pelo exercício aeróbio agudo ainda não é totalmente elucidada. Entre os mecanismos envolvidos está a diminuição do volume sistólico e do débito cardíaco (NEVES et al., 2012). Durante o exercício físico ocorre um aumento do débito cardíaco e da redistribuição do fluxo sanguíneo ocasionada pela vasodilatação metabólica nos músculos ativos e vasoconstrição adrenérgica nos músculos em repouso (JOYNER e WILKINS, 2007), porém uma única sessão de exercício é capaz de reduzir o débito cardíaco a valores menores que o estabelecido anteriormente em repouso (BRANDÃO-RONDON et al., 2002). Além dessa redução, o volume sistólico também é reduzido durante o teste de estresse mental indicando um somatório de mecanismos na redução da hiper-reatividade cardiovascular (HAMER et al., 2006). Entretanto, o mecanismo mais citado é a alteração da resistência vascular periférica desencadeada por estresse de cisalhaamento e a resposta vasodilatadora provocada pelo exercício (HAMER et al., 2006).

Apesar do teste de Stroop ser utilizado amplamente como estressor laboratorial em diferentes populações, ainda existem poucos estudos que analisam a influência do histórico familiar de hipertensão na modulação autonômica cardíaca, sobretudo frente ao exercício aeróbio. A maioria dos estudos analisam indivíduos de maior idade e/ou com alguma doença já associada (BOONE et al., 1993; GOLDBERG et al., 1996) e quando analisam FH^+ utilizam outro estressor laboratorial, como o cold pressor, teste aritmético (CAVALCANTE et al., 1997; MAVER et al., 2004) ou teste de inclinação postural (MAVER et al., 2004). Entre os estudos que analisam a influência do exercício associando o teste de estresse mental, a maioria dos estudos utiliza o exercício isométrico (CAVALCANTE et al., 1997). Diante desse contexto, os achados desse estudo poderiam

ser úteis na compreensão dos mecanismos envolvidos no processo de desenvolvimento da hipertensão, sendo capaz de nortear estratégias de prevenção não farmacológicas.

5 MÉTODOS

5.1 Tipo de estudo, casuística e amostragem

A presente pesquisa se classifica como um estudo quase experimental segundo os critérios de Medronho et al. (2008). A amostragem foi realizada de forma intencional e não probabilística. Os critérios de inclusão foram: ter idade entre 18 e 40 anos, ser normotenso (PAS/PAD < 140/90 mmHg), não obesos (IMC < 30Kg/m²) e não estar praticando exercício físico de forma regular há no mínimo 4 meses. Enquanto que os critérios de exclusão foram: ser fumante, consumir em excesso bebidas alcoólicas (MALACHIAS et al., 2006), utilizar drogas ilícitas, uso de medicamentos que interfira nas avaliações, possuir doenças cardiovasculares (hipertensão, diabetes, hipo/hipertireoidismo), doenças renais, problemas osteoarticulares que interfiram na prática de exercício físico, não possuir um padrão de sono adequado (dormir menos que 6 ou mais do que 10 horas), ser trabalhadores por turno, ser intolerantes ao uso da MAPA, não possuir o ciclo menstrual regular, fazer uso de anticoncepcional de forma contínua (para mulheres) e não conseguir realizar os 30 minutos de exercício.

Os voluntários foram recrutados através da divulgação do projeto em folders que foram afixados pelo Campus da Universidade Federal de Mato Grosso, redes sociais e palestras informativas (formato on-line e presencial) em universidades / faculdades / escolas técnicas da grande região metropolitana de Cuiabá. Cento e noventa e três indivíduos se candidataram para participar do estudo. Desses, cento e quarenta e três foram excluídos por não atenderem os critérios de elegibilidade. Dessa forma, 50 voluntários foram selecionados, porém 4 desistiram de realizar a segunda visita ao ambulatório e 2 foram excluídos por não conseguirem finalizar os 30 minutos de exercício físico. Assim, 44 voluntários realizaram as avaliações laboratoriais e 41 completaram todos os procedimentos (3 participantes apresentaram problemas nas análises ambulatoriais) (Figura 2: Fluxograma do estudo).

Inicialmente, os 44 voluntários (35 homens e 9 mulheres; normotensos PAS/PAD < 140/90 mmHg e não obesos IMC < 30Kg/m²) foram subdivididos em dois grupos de acordo com o histórico familiar positivo para hipertensão, sendo 22 filhos de pais

hipertensos (apenas o pai hipertenso, ou apenas a mãe hipertensa e/ou ambos (pai e mãe) hipertenso) e 22 filhos de pais normotensos.

O histórico familiar positivo para hipertensão foi definido por autodeclaração de diagnóstico clínico para hipertensão essencial ($PAS \geq 140$ mmHg e/ou $PAD \geq 90$ mmHg) e/ou uso de medicamentos anti-hipertensivos (BENJAMIN et al., 2017). O grupo de histórico familiar de hipertensão foi determinado por entrevista aos filhos que confirmaram a presença de diagnóstico de hipertensão arterial nos pais biológicos com diagnóstico antes dos 60 anos e presente há pelo menos 1 ano antes das avaliações. Nos dois grupos ambos os pais (pai e mãe) deveriam ser biológicos e não poderiam ter falecido antes dos 45 anos.

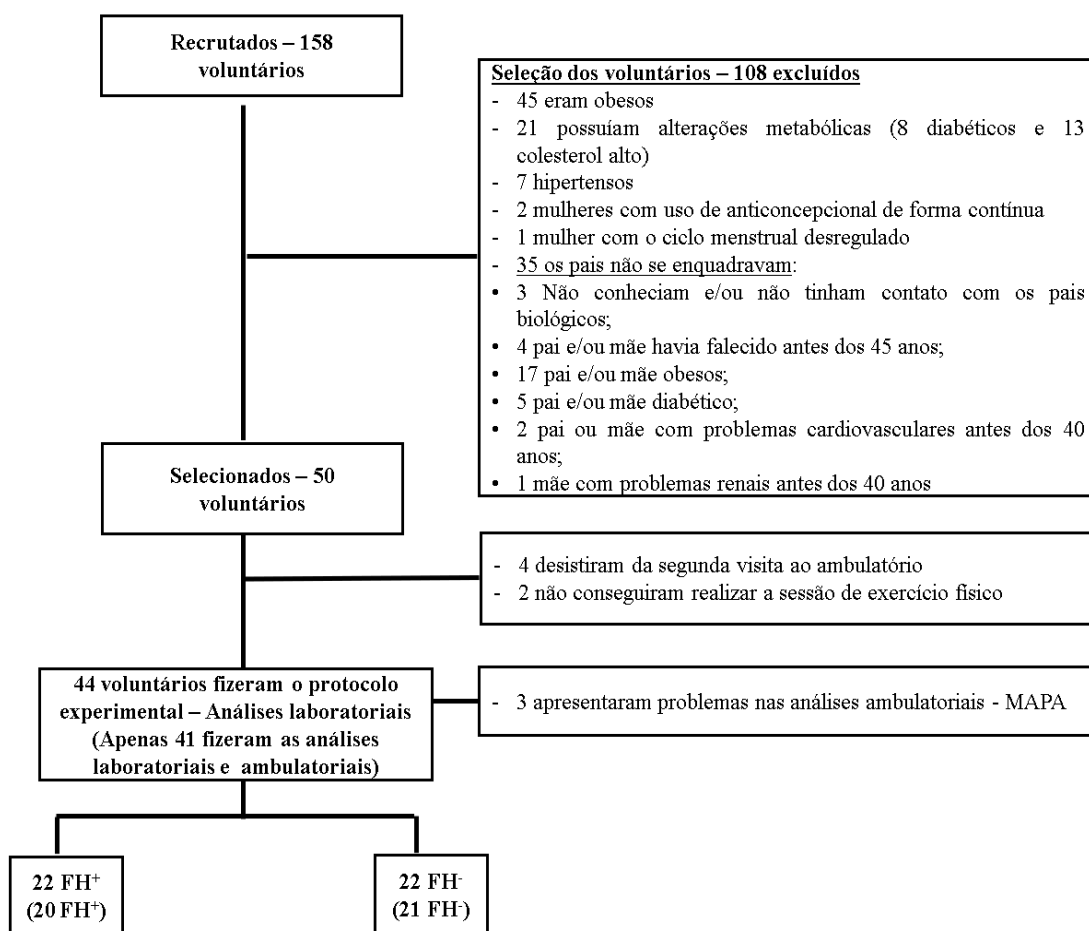


Figura 2: Fluxograma do estudo

Os protocolos adotados neste estudo foram aprovados no comitê de ética de pesquisa em humanos (nº 58461222.5.0000.8124) da Universidade Federal de Mato Grosso e estão esquematizados no fluxograma apresentado na Figura 3.

Todos os voluntários elegíveis e que concordaram em participar foram informados a respeito dos procedimentos da presente pesquisa e assinaram um Termo de Consentimento Livre Esclarecido seguindo as normativas estabelecidas na Declaração de Helsinki (1964).



Figura 3: Desenho experimental: procedimentos.

5.2 Protocolo experimental

Todas as avaliações foram realizadas entre 7:00 e 13:30 horas, nas dependências da Universidade Federal de Mato Grosso, no ambulatório do Núcleo de Aptidão Física, Metabolismo, Esporte e Saúde da Faculdade de Educação Física. Após o recrutamento e explicação de todos os procedimentos os voluntários foram convidados a realizarem duas visitas ao ambulatório. Antes de realizarem as visitas ao ambulatório, no momento em que os voluntários aceitaram participar das avaliações foi realizada uma aferição de familiarização da PA após um repouso de 5 minutos na posição sentada (Figura 4-A).



Figura 4-A: Esquema temporal do protocolo de triagem e seleção do voluntário

Na primeira visita foi realizado a assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido, o preenchimento da anamnese, do questionário de atividade física IPAQ (ANEXO A) e os protocolos de avaliação antropométrica. Em seguida foi realizado um sorteio simples para randomizar a ordem em que ocorreu a sessão controle e a sessão exercício.

Na segunda visita os voluntários responderam ao questionário de qualidade de sono de Pittsburg (PSQI) (ANEXO B), o questionário de cronótipo (ANEXO C) e realizaram a sessão de avaliação faltante de acordo com o sorteio já pré-determinado.

Os voluntários foram orientados em ambas as visitas (sessão controle e sessão exercício) a não ingerirem bebidas alcoólicas e/ou estimulantes, a não praticarem exercício físico intensos nas 24 horas que precediam as avaliações e não consumir líquidos em excesso no dia. Além disso, foi fornecido um “lanche” padronizado com carga glicêmica e índice glicêmico moderados (FOSTER-POWELL et al., 2002) que foi consumido uma hora antes do início das avaliações. Os voluntários compareceram ao laboratório com vestimenta e calçados adequados para a prática de exercício físico e trouxeram um “Kit” de higiene

pessoal em ambas às sessões. Os procedimentos das sessões controle e experimental ocorreram, com intervalo mínimo de 72 h, na mesma hora do dia.

A sessão controle constituiu da avaliação das variáveis hemodinâmicas em repouso por 15 minutos e durante o tempo que foi realizado o exercício físico (30 minutos sentado). A recuperação hemodinâmica imediata foi realizada em dois momentos. No primeiro momento foi monitorado a FC e VFC (POLAR®, modelo RS800CX) durante 10 minutos e aferida a PAS/PAD ao final (Microlife BP3T0-A), com os voluntários na posição sentada. No segundo momento, com os voluntários também na posição sentada, a FC e VFC foram monitoradas durante 60 minutos e a PAS e PAD aferidas a cada 15 minutos (Microlife BP3T0-A). Em seguida o voluntário realizou o teste de estresse mental (Stroop – TESTINPACS). Após o período de recuperação do teste de estresse o avaliado teve 15 minutos para higiene pessoal e foi instalado a MAPA e o Holter por um período de 24 horas (Figura 4B).

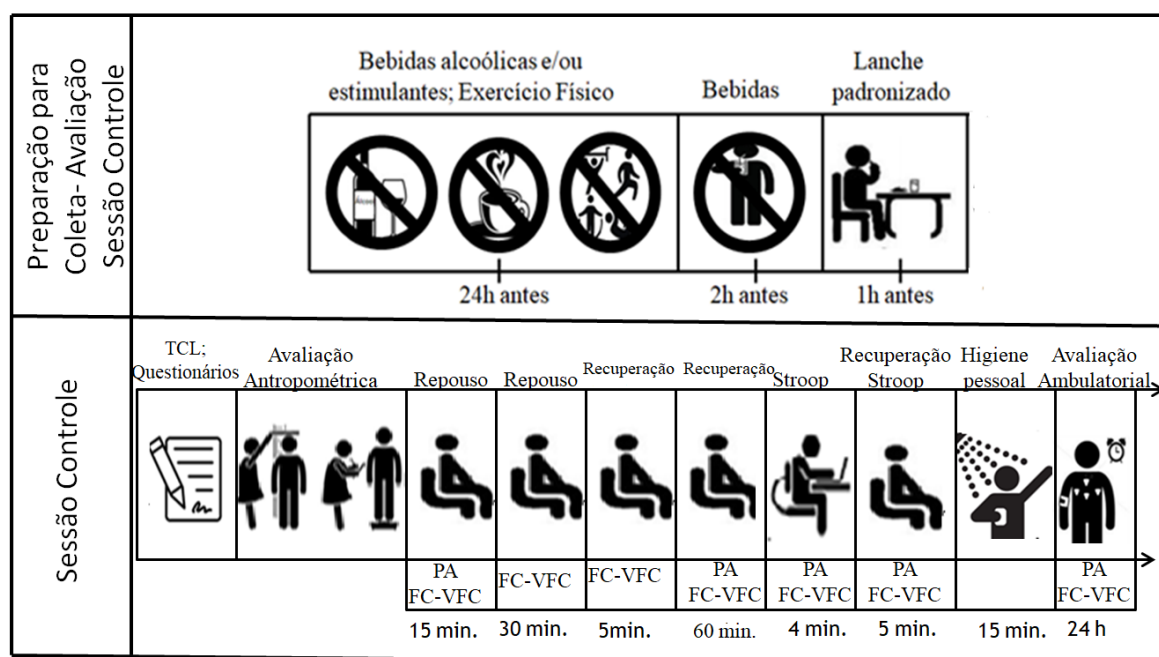


Figura 4-B: Esquema temporal do protocolo experimental da sessão controle.

A sessão exercício foi realizada de forma semelhante à sessão controle com o acréscimo do protocolo de exercício físico. As variáveis hemodinâmicas foram avaliadas em repouso através do registro da FC e VFC (POLAR®, modelo RS800CX) durante 10 minutos, com os voluntários na posição sentada, após 5 minutos de repouso, a PAS e PAD foram aferidas ao final (Microlife BP3T0-A) em triplicata seguindo as recomendações da American Heart Association Recommendations (2005). Em seguida os voluntários foram conduzidos

para realizarem uma sessão de 30 minutos de exercício aeróbio em cicloergômetro (INBRAMED, CG-04), com intensidade entre 50% e 60% da FC de reserva e cadência de 50-60 rpm. Após o término do exercício foi realizada a recuperação imediata ao exercício com o registro da FC e VFC por 5 minutos (POLAR®, modelo RS800CX) na posição sentada no cicloergômetro. Imediatamente após, os voluntários foram acomodados em uma cadeira confortável e foi avaliada a recuperação hemodinâmica durante 60 minutos após o exercício físico. Em seguida os voluntários foram submetidos ao teste de estresse mental (Stroop – TESTINPACS) e avaliação da recuperação após estresse mental através do monitoramento da FC, VFC (POLAR®, modelo RS800CX) e da PA (Microlife BP3T0-A). Em seguida os voluntários tiveram 15 minutos para higiene pessoal e foi instalada a MAPA e o Holter por um período de 24 horas (Figura 4 C). Todo os protocolos foram conduzidos pela mesma avaliadora para todos os voluntários.

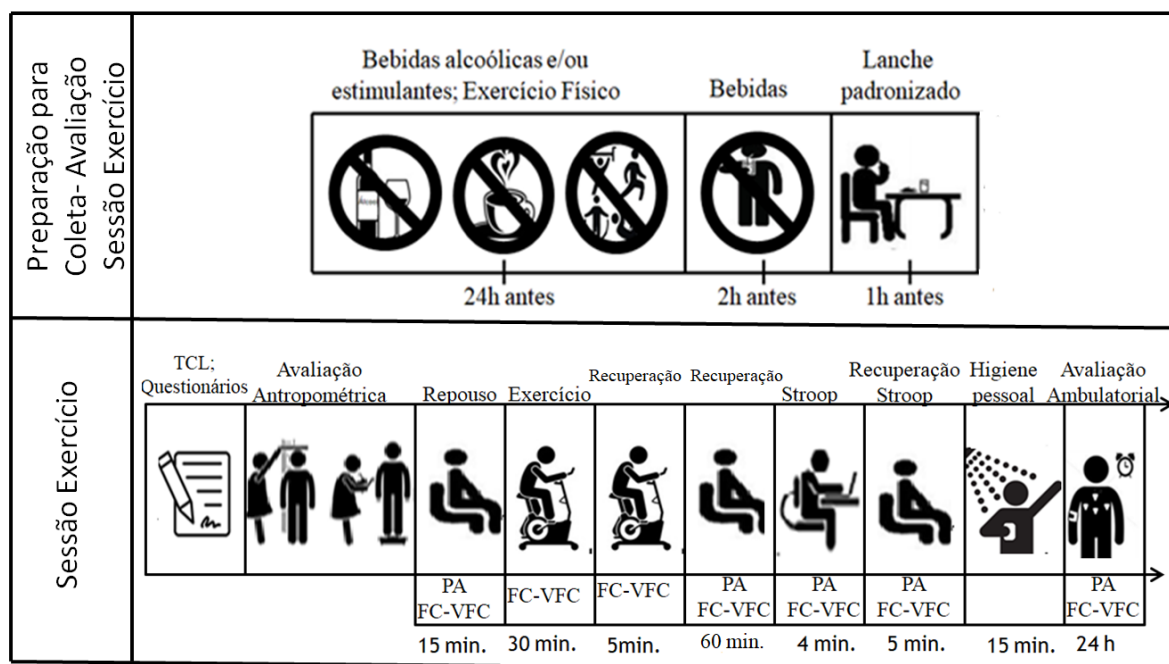


Figura 4-C: Esquema temporal do protocolo experimental da sessão exercício físico.

5.3 Procedimentos e análises de dados nas sessões experimentais

5.3.1 Anamnese e questionários

Os voluntários responderam uma anamnese elaborada pela pesquisadora, englobando questões sobre hábito de saúde, consumo de álcool e o hábito de fumar. Também foi perguntado sobre o histórico clínico de seus pais referentes à presença de doenças como:

obesidade, diabetes, hipertensão arterial, doenças cardíacas, dislipidemias, doenças renais e crônicas.

A qualidade do sono foi avaliada usando o questionário adaptado de Pittsburg (PSQI) (Anexo B). Para esta avaliação utilizamos a versão do instrumento traduzida para o português do Brasil e validada para pessoas com doenças cardiopulmonares e metabólicas (De- ARAUJO et al., 2015). Esse instrumento é composto de 19 questões de autorrelato da percepção da qualidade do sono que são agrupadas em sete categorias (1ª- qualidade subjetiva do sono, 2ª- latência do sono, 3ª-duração do sono, 4ª- eficiência habitual do sono, 5ª- alterações do sono, 6ª- uso de medicamentos para dormir e 7ª- disfunção diurna do sono). Essas categorias foram analisadas de forma quantitativa através da soma dos escores atribuídos. O somatório dos escores pode variar de zero a 21, sendo que quanto maior o escore atribuído pior a qualidade do sono (escore > 5 o indivíduo apresenta grandes disfunções em pelo menos duas categorias, ou disfunções moderadas em pelo menos três categorias) (BUYSSSE et al., 1989).

A presença do cronótipo manhã, noite ou intermediário foi avaliada através da versão em português do questionário original de Horne e Östberg (1976) (Anexo C). Esse questionário contém 19 questões que englobam três aspectos: 1ª- preferências em relação à hora de acordar e dormir; 2ª- horário preferido para realizar atividades mentais e físicas e; 3ª- horário em que os avaliados estão em estado de alerta.

O nível de atividade física foi avaliado pelo questionário Internacional de Atividade Física adaptado (IPAQ – versão curta) (Anexo A). Esse questionário contém sete perguntas abertas que permitem estimar o tempo gasto, por semana, em diferentes tipos de atividade física e intensidades (baixa, moderada e vigorosa). O IPAQ também avalia o sedentarismo representado pelo tempo sentado. Os voluntários foram classificados em muito ativos, ativos, irregularmente ativos e sedentários de acordo com os critérios apresentados por Matsudo et al. (2001). Os valores do equivalente metabólico (METs) foram calculados pelo somatório de cada uma das dimensões de atividade física avaliadas (caminhada – 3,3 METs, atividade moderada – 4 METs e vigorosa – 8 METs). Estas foram calculadas multiplicando-se a frequência (dias/semana), a duração (min/dia) e a intensidade (METs) correspondente a cada uma das dimensões.

5.3.2 Avaliações antropométricas

A massa corporal foi mensurada pela balança (CAMRY®) e a estatura pelo estadiômetro (SANNY®) considerando a maior distância entre o vértex e a região plantar

(FARIA et al. 2011). O cálculo do índice de massa corporal foi realizado através da divisão da massa corporal pela altura ao quadrado. A circunferência do abdômen e do braço esquerdo foram medidas pela fita inelástica (CARDIOMED®) com os voluntários na posição ortostática. A circunferência do abdômen foi medida ao nível da cicatriz umbilical e a circunferência do braço com a musculatura flexora contraída sendo mensurada a maior circunferência em relação ao seu eixo (ACSM, 2007; FARIA et al. 2011).

A avaliação da composição corporal foi realizada por bioimpedância (OMRON Corporation HBF-514C, Kyoto, Japan), seguindo as recomendações estabelecidas por Kylea et al. (2004). A resistência e a reactância corporal foram convertidas em percentual de massa gorda, percentual de massa muscular e quantidade absoluta de gordura visceral, sendo avaliados através dos critérios estabelecidos por Lohman (1992).

5.3.3 Glicemia capilar

A glicemia capilar foi avaliada em repouso e após a recuperação laboratorial (60 minutos pós-exercício) através de amostras de sangue coletadas na polpa do dedo da mão, com a utilização de lancetas (Roche®, Softclix), tiras reagentes e um monitor de glicose (Accu-Check®, Advantage).

5.3.4 Frequência cardíaca, variabilidade da frequência cardíaca e pressão arterial

Durante o repouso, exercício e recuperação laboratorial, a FC e VFC foram registradas (POLAR®, modelo RS800CX). Em seguida, esses registros foram transferidos para o programa Polar Precision Performance (v.5.0, Polar Electro, Filand) e um arquivo em formato txt foi gerado. Esse arquivo contendo a série temporal dos iRR (intervalos RR entre batimentos cardíacos consecutivos) e a FC foi tratado no programa Kubius HRV (versão 5.0, Biosignal Analysis and Medical Imaging Group, Kuopio, Filand). Por fim, os artefatos foram filtrados através de um filtro moderado do Kubius no qual os ruídos e os batimentos ectópicos foram excluídos automaticamente (qualquer iRR maior ou menor que a média do sinal) e substituídos por valores interpolados pela função spline cúbica (TASK FORCE, 1996). O percentual de erro observado foi < 2% em todos os arquivos analisados.

Os voluntários foram monitorados (POLAR®, modelo RS800CX) em repouso durante 10 minutos, na posição sentada, após 5 minutos de repouso em uma sala tranquila e climatizada. A FC de repouso foi determinada utilizando a média dos 5 minutos finais da gravação. Os índices da VFC do domínio do tempo [SD1 (ms) desvio padrão dos intervalos

R-R instantâneos e RMSSD (ms): raiz quadrada da média das diferenças sucessivas ao quadrado entre R-R adjacentes] foram apresentados após análise dos dados.

A PA “clínica/laboratorial” foi aferida (Microlife BP3T0-A) por método oscilométrico ao término do registro da VFC. Para os valores de PAS e PAD foram considerados a média de três aferições com um intervalo de um minuto entre cada aferição. Se necessário, foi utilizado o fator de correção da pressão arterial que leva em consideração a circunferência do braço do avaliado e o tamanho do manguito, seguindo os critérios estabelecidos pela 7ª Diretriz Brasileira de hipertensão arterial (2016).

5.3.5 Exercício Físico

A sessão de exercício físico foi realizada em cicloergômetro (INBRAMED, CG-04), com 3 minutos de aquecimento (50% da FC de reserva) e 30 minutos de exercício aeróbio contínuo (50% a 60% da FC de reserva e cadência de 50-60 rpm). A FC, VFC e Percepção subjetiva de esforço (PSE) utilizando a escala de 15 pontos (Borg, 1982) foram monitoradas a cada 5 minutos e a intensidade do exercício físico foi calculada pela fórmula de Karven (1957) que segue abaixo:

$$FC \text{ Treino} = FC \text{ repouso} + [(FC \text{ máx.} - FC \text{ repouso}) \times \% \text{ de intensidade}]$$

Durante a sessão de exercício físico a FC e VFC (POLAR®, modelo RS800CX) foram mensuradas e gravadas de forma contínua.

Os dados de FC e os índices da VFC do domínio do tempo [SD1 e RMSS] foram analisadas a cada 5 minutos.

A cada 5 minutos dos 30 minutos de exercício a carga obtida foi anotada e a carga média W foi calculada pela média aritmética dos valores obtidos a cada estágio dos 5 minutos.

5.3.6 Recuperação hemodinâmica após o exercício

Após a sessão de exercício os voluntários permaneceram no cicloergômetro por 5 minutos sem poder pedalar e foi avaliada a recuperação hemodinâmica. A FC e VFC foram registradas (POLAR®, modelo RS800CX) e ao final aferida a PA (Microlife BP3T0-A). A FC e VFC referente a recuperação de 5 minutos foram tratadas no Kubius.

Em seguida, os voluntários foram conduzidos e posicionados em uma cadeira confortável e foi realizado um novo registro das variáveis hemodinâmicas por um período de 60 minutos e aferição da PA a cada 15 minutos.

5.3.7 Estresse mental

A influência do estresse mental nas variáveis hemodinâmica foi avaliada pelo Teste de Conflito de Cores – Stroop Color Word Conflict Test (STROOP, 1992) adaptado em uma versão computadorizada denominada de Stroop – TESTINPACS (SALGADO et al., 2002) e com estímulo aditivo incongruente. Esse protocolo consiste em uma série de nomes de cores escritas em tintas com cores diferentes (cores primárias) do significado da palavra. Para realizar esta avaliação o avaliador solicitou ao voluntário que falasse o mais rápido possível o nome da cor que preenche as letras que formam a palavra (Figura 5). A familiarização ao teste foi minimizada com a utilização de duas versões diferentes (sequências de palavras). As palavras foram apresentadas em um computador de 17 polegadas que foi posicionado a 80 cm de seu campo visual. Cada palavra apareceu por 1 s. O teste durou 4 minutos. Durante todo o teste a FC e VFC foram monitoradas (POLAR®, modelo RS800CX) e a PA foi aferida no momento 0, 2 minuto e 4 minutos (Microlife BP3T0-A). Após a realização do teste a FC e VFC foram monitoradas por 5 minutos (POLAR®, modelo RS800CX) e a PA arterial aferida (Microlife BP3T0-A) aos 1, 3 e 5 minutos pós teste de estresse. Em seguida foi solicitado que os voluntários relatassem o grau de dificuldade/estresse encontrado no teste em uma variação de 0 a 4, sendo que quanto maior o valor atribuído mais estressante a atividade.

0: Não estressante; 1: Pouco estressante; 2: Estressante; 3: Muito estressante; 4: Extremamente estressante.

Os dados de FC e os índices da VFC tanto do domínio do tempo, quanto do domínio da frequência foram analisados com um janelamento de série temporal de 1 minuto e apresentados no minuto 1, 3 e 5 após o teste.

AZUL	AMARELO	VERMELHO	VERDE	VERMELHO
AMARELO	AZUL	VERMELHO	AZUL	AMARELO
VERMELHO	AMARELO	VERDE	AMARELO	VERDE
AMARELO	AZUL	VERDE	VERMELHO	AZUL
VERMELHO	VERDE	VERMELHO	AMARELO	AZUL

Figura 5: Protocolo de estresse mental. Exemplo de ordem de como as imagens eram apresentadas aos voluntários durante o teste de Stroop (esquerda para direita).

5.3.8 Monitoramento ambulatorial da pressão arterial (MAPA)

A pressão ambulatorial foi monitorada simultaneamente com a VFC por um aparelho oscilométrico (CardioMapa, Cardios®, Brazil; sampling frequency of 800 Hz). A instalação e programação da MAPA acontecerão entre 7:30 h e 13:30 h e sua retirada foi após 24 horas de monitoramento. O manguito foi devidamente posicionado e ajustado ao tamanho da circunferência do braço esquerdo de cada avaliado (Figura 6). A MAPA foi programada de forma a não aparecer os valores momentâneos de PA e para realizar as leituras a cada 15 minutos durante a vigília e a cada 30 minutos durante o sono.

O monitoramento do período da vigília e do sono foi sincronizado de acordo com os horários de dormir e de acordar relatados por cada voluntário. Também foi solicitado que os voluntários durante o monitoramento registrassem em um diário de eventos estressantes e/ou que fuja da situação cotidiana. Os voluntários foram orientados a realizarem suas atividades cotidianas, a não dormirem durante o dia e no momento das aferições manterem o braço esquerdo posicionado ao lado do corpo de maneira imóvel (PICKERING et al., 2005). A avaliação foi considerada apta para a análise somente se obtiverem pelo menos 90% das medidas válidas tanto no período de vigília, quanto no período de sono. Todo o protocolo de avaliação foi estabelecido segundo a V Diretrizes de Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial da Sociedade Brasileira de Cardiologia (2011).



Figura 6: Posicionamento do manguito de análise da pressão arterial, da MAPA e do posicionamento do braço durante a aferição.

5.3.9 Variabilidade da frequência cardíaca ambulatorial

As medidas da VFC ambulatorial foram realizadas pelo Holter (CardioSmart 540CS - Cardios, Brazil – 800 pulse per second, with a resolution of 12bits) por um período de 24 horas. Os participantes foram informados previamente sobre o protocolo de instalação e retirada do aparelho. Também foram instruídos a não desligar e/ou retirar o equipamento até o término das 24 horas de gravação do exame; não realizar exercício físico, não consumirem bebidas alcoólicas e qualquer medicamento, nos casos em que o uso de medicamento fosse indispensável deveriam informar a avaliadora, não tomar banho e ao deitar não adotar a posição decúbito ventral, e sempre posicionar o Holter sobre a cama do lado do tórax ou acima da cabeça. A instalação e programação do Holter aconteceram no período das 7:30 h às 13:30 h. Os voluntários foram higienizados nos pontos anatômicos em que foi posicionado os eletros com algodão umedecido com álcool a 70%. Além disso, lâminas descartáveis foram passadas sobre a pele dos avaliados para reduzir a impedância da pele e aumentar a condutividade. Os eletrodos foram fixados na região do tórax em pontos anatômicos específicos - eletrodo de cor branca: no manúbrio esternal – M (entre as duas clavículas); eletrodo de cor preta: no sexto espaço intercostal situado na linha axilar anterior esquerdo – V5 (dois dedos abaixo do processo xifóide do lado esquerdo); eletrodo de cor verde: no apêndice xifóide – V1 (dois dedos abaixo do processo xifóide do lado direito); e eletrodo de cor vermelha: T - posicionado sobre a sétima costela na linha axilar média direita (Figura 7). Para garantir a segurança e permanência dos eletrodos em caso de tração dos cabos uma alça de segurança foi realizada para cada cabo do monitor Holter. Para melhorar a fixação dos eletrodos foi utilizada fita cirúrgica microporosa sobre cada eletrodo e da alça

de segurança dos cabos. O software Cardiomapa foi utilizado para a programação do Holter e aquisição do exame. O monitoramento do período da vigília e do sono foi sincronizado de acordo com os horários de dormir e de acordar relatados por cada voluntário que deveriam seguir a mesma rotina nos dois dias de avaliações. Após o fim do período de gravação do exame, os dados foram transferidos para um computador e salvos em Formato Portátil de Documento (PDF). A FC e os índices de VFC do domínio do tempo: SDNN (ms); RMSSD (ms) e pNN50% e do domínio da frequência: Potência Total; VLF (ms); LF (ms); HF (ms); PT; LF (un); HF (un) e LF/HF foram analisados de forma contínua identificando os períodos de 24h, sono e vigília de cada índice.

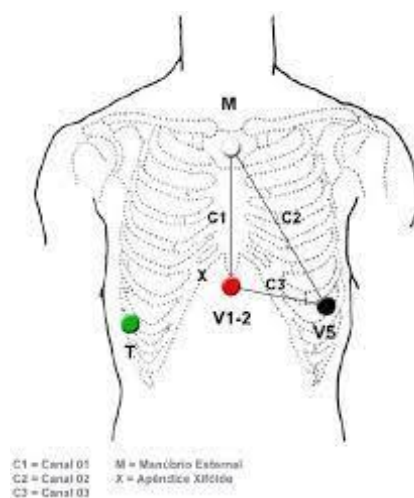


Figura 7: Posicionamento dos eletrodos do Holter nos pontos anatômicos específicos durante a realização do exame.

5.3.10 Análise dos dados hemodinâmicos laboratoriais e ambulatoriais

Durante a fase laboratorial do estudo, a PA foi aferida por esfigmômetro oscilométrico automático (Microlife BP3T0-A) e em seguida os dados foram tabulados em uma planilha do Excel. A aferição da PA laboratorial foi realizada em quatro momentos: repouso – três medidas com intervalo de um minuto entre cada uma ao final de 10 minutos de repouso na posição sentada; - recuperação laboratorial de 1 hora – uma medida a cada 15 minutos da recuperação; - durante o estresse mental: uma aferição no tempo 0, 2 e 4 minutos. Além disso, os valores de Δ para PAS e PAD foram calculados sendo considerado Δ final- Δ inicial. Durante o teste de estresse mental foi calculado o Δ 2, Δ 4 e Δ pico (o maior valor de Δ).

A VFC laboratorial foi registrada por um cardiófrequencímetro (POLAR®, modelo RS800CX) e os dados foram transferidos para um computador e salvos em formato txt.

Diferentemente da PA, a VFC foi tabulada e analisada às cegas. Após os arquivos serem codificados para que a pesquisadora não conseguisse identificar o grupo (FH^+ ou FH^-) de que pertenciam, os intervalos R-R foram tratados no programa Kubius (Matlab versão 5.0, Kuopio, Finlândia). Nenhum método de remoção de componentes de tendência foi utilizado. A correção dos ruídos foi realizada através do filtro médio do Kubius, o qual identifica os intervalos R-R que são 0,25 segundos (4Hz) maiores ou menores do que a média dos iR-R local. Uma série temporal contendo os cinco minutos finais foi empregada para obtenção da média da FC e dos índices da VFC dos 10 minutos de repouso. Utilizou-se a média de seis períodos de cinco minutos durante a sessão de exercício e na sessão controle para a mensuração da FC (bpm), do SD1 (ms) e do RMSSD (ms). Na recuperação laboratorial imediata os cinco minutos de gravação da VFC foram tabulados em 10 séries temporais com o janelamento de 30s para obtenção da média da FC (bpm), do RMSSD (ms) e do SDNN (ms) em ambas as sessões (controle e exercício). Enquanto que na recuperação laboratorial de uma hora a FC (bpm) e os índices da VFC (SD1 (ms), SD2 (ms), RMSSD (ms), pNN50%, VLF, LF(ms), HF(ms), PT (ms), LF (u.n), HF (u.n) e LF/HF) foram tabuladas em quatro séries temporais de cinco minutos, sendo considerado os cinco minutos finais a cada quinze minutos do total dos 60 minutos. Para as análises realizadas durante o estresse mental utilizou-se a média de três períodos de um minuto em ambas as seções controle e experimental nos tempos 0, 2 e 4 minutos do Stroop e os índices da VFC como SD1 (ms), SD2 (ms), RMSSD (ms), pNN50%, VLF (ms), LF(ms), HF(ms), LF (u.n), HF (u.n) e LF/HF foram obtidos. De forma semelhante a PA, foi calculado os valores de Δ para FC considerando $\Delta 2$, $\Delta 4$ e Δ pico durante o Stroop. Por fim, a recuperação do teste de estresse mental foi obtida através de três períodos e um minuto tanto para sessão controle, quanto para a sessão exercício. O tempo considerado foi 1, 3 e 5 minutos e os índices o SD1(ms), SD2 (ms), RMSSD (ms), pNN50%, VLF (ms), LF(ms), HF(ms), LF (u.n), HF (u.n) e LF/HF. Também foi calculado o Δ para FC após o Stroop considerando $\Delta 1$, $\Delta 3$, $\Delta 5$, Δ menor e Δ pico.

A PAS, PAD, PAM, FC e VFC ambulatoriais foram fornecidas automaticamente pelo software CardioSmart 54CS (Cardios, São Paulo, Brasil). A PA ambulatorial foi obtida em intervalos de 15 minutos durante a vigília e 30 minutos durante o sono, enquanto a FC e VFC foram concedidas com intervalos de uma hora entre cada medida. Após o cegamento da avaliadora, os valores de PAS, PAD, PAM e FC de 24 h, vigília e sono foram determinados. Assim como, para os índices da VFC ambulatorial do domínio do tempo

(RMSSD (ms), pNN50 (%) e SDNN (ms)) e domínio da frequência (VLF (ms), LF (ms), HF (ms), PT (ms), LF (u.n), HF (u.n) e LF/HF) os valores de 24 h, vigília e sono foram determinados.

5.3.11 Análise estatística

O teste de Shapiro Wilk foi utilizado para verificar o critério de normalidade dos dados, o teste de Levene a homogeneidade e o teste de Mauchly a esfericidade. Por não apresentarem distribuição normal os índices de VFC tanto laboratorial, quanto ambulatorial foram transformados em logaritmos naturais. Os dados foram apresentados em média e desvio padrão. As características dos grupos FH⁺ e FH⁻, as variáveis morfofisiológicas, glicemia casual, o nível de atividade física, as variáveis hemodinâmicas laboratoriais em repouso, durante e pós exercício foram comparadas entre os grupos utilizando o T de Student de amostras independentes para os dados paramétricos e o teste U de Mann Whitney para dados não paramétricos. O efeito do histórico familiar de hipertensão e/ou exercício aeróbio na reatividade hemodinâmica em cada grupo (FH⁺ e FH⁻) durante o teste de Stroop foi comparado pela ANOVA de três vias (ANOVA Three-Way) de medidas repetidas. Assim como, o efeito do histórico familiar de hipertensão e/ou o exercício aeróbio nos valores de $\Delta 2$, $\Delta 4$ e Δ pico foram comparados através da ANOVA de duas vias (ANOVA Two-Way). As variáveis hemodinâmicas ambulatoriais intergrupos e intragrupos entre as sessões experimental e controle foram comparadas através da ANOVA de três fatores de medidas repetidas, levando em consideração os seguintes fatores e níveis: Grupo (FH⁺ e FH⁻); Sessão (controle/experimental); Tempo (24h; vigília; sono). Todas as variáveis analisadas por ANOVA de medidas repetidas que violaram o critério de esfericidade foram corrigidas pelo Greenhouse-Geisser. O Post-hoc de Bonferroni foi utilizado quando houve interação entre os fatores para as análises das variáveis hemodinâmicas laboratoriais, ambulatoriais, durante e pós teste de estresse mental. O tamanho do efeito foi calculado pelo teste de d Cohen considerando o efeito pequeno ($\leq 0,5$), moderado ($>0,5$ e $\leq 0,8$) e grande ($>0,8$). Para investigar associação entre a qualidade do sono e cronotipo com o histórico familiar de hipertensão foi utilizado o teste de chi-quadrado. O nível de significância adotado foi $p \leq 0,05$.

6 Resultados

6.1 Laboratorial

Não houve diferença entre os grupos FH⁺ e FH⁻ nas variáveis morfofisiológicas, nível de atividade física, glicemia casual de repouso e pós-exercício. Assim como, nas variáveis hemodinâmicas de repouso, durante e pós-exercício. Também não houve diferença estatística entre os grupos em relação a carga de trabalho e PSE durante o exercício aeróbio (tabela 1).

Tabela 1: Variáveis antropométricas, glicemia casual, nível de atividade física, idade dos pais e análise hemodinâmica laboratorial em repouso, durante e após o exercício

	Filhos de Pais Hipertensos (n = 22)	Filhos de Pais Normotensos (n = 22)	p	ES
Sexo (F/M)	5/17	4/18		
Idade (anos)	24,65 ± 4,05	23,70 ± 5,25	0,12	0,23
Massa Corporal (Kg)	73,69 ± 12,59	71,29 ± 11,90	0,52	-0,20
IMC (kg.m⁻²)	24,05 ± 3,35	23,83 ± 3,98	0,84	-0,53
Circunferência do abdômen (cm)	83,98 ± 8,56	84,18 ± 9,97	0,94	-0,02
Gordura Corporal (%)	25,11 ± 9,44	21,30 ± 9,93	0,33	0,15
Massa Livre de Gordura (%)	36,14 ± 6,65	38,19 ± 6,91	0,32	-0,30
Gordura Visceral	5,86 ± 2,82	5,27 ± 3,19	0,53	-0,19
Glicemia casual repouso (mg.dl⁻¹)	98,50 ± 12,73	104,24 ± 13,12	0,29	0,20
IPAQ (MET's.min. semana)	1163,65 ± 1234,53	1724,68 ± 1685,13	0,72	0,06
Análise Clínica (laboratorial –repouso)				
PAS (mmHg)	110,48± 11,24	112,57 ± 11,40	0,30	-0,32
PAD (mmHg)	69,68 ± 6,00	68,73 ± 6,86	0,54	0,18
FC (bpm)	75,52 ± 10,30	78,20 ± 10,50	0,40	-0,23
Ln-SD1 (ms)	3,11 ± 0,52	2,81 ± 0,70	0,16	0,21
Ln-RMSSD (ms)	3,45 ± 0,52	3,16 ± 0,70	0,16	0,21

Tabela 1: Variáveis antropométricas, glicemia casual, nível de atividade física, idade dos pais e análise hemodinâmica laboratorial em repouso, durante e após o exercício. (Continuação).

	Filhos de Pais Hipertensos (n = 22)	Filhos de Pais Normotensos (n = 22)	p	ES
Parâmetros do Exercício				
Carga média(W)	68,26 ± 22,30	69,89 ± 25,50	0,82	-0,66
FC média(bpm)	141,80 ± 4,48	142,70 ± 5,11	0,54	-0,19
PSE média (pontos)	12,10 ± 2,30	11,49 ± 2,03	0,36	0,28
Recuperação				
Glicemia casual pós-exercício (mg.dl⁻¹)	83,64 ± 8,48	87,96 ± 9,23	0,48	-0,22
FC 1º minuto (bpm)	114,05 ± 8,71	111,91 ± 13,18	0,53	0,19
FC 2º minuto (bpm)	108,18 ± 7,67	107,27 ± 13,52	0,79	0,08
FC 3º minuto (bpm)	108,36 ± 10,02	105,18 ± 13,36	0,38	0,27
FC 4º minuto (bpm)	105,50 ± 10,40	104,59 ± 11,51	0,79	0,08
FC 5º minuto (bpm)	99,95 ± 21,79	102,68 ± 11,77	0,79	0,08

Nota: IMC: índice de massa corporal; IPAQ: questionário de atividade física; MET's: equivalentes metabólicos; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; FC: frequência cardíaca; Ln-SD1: desvio padrão dos intervalos R-R instantâneos; Ln-RMSSD: raiz quadrada da média das diferenças sucessivas ao quadrado entre os intervalos R-R adjacentes; PSE: percepção subjetiva de esforço; ES: tamanho do efeito.

Não houve diferença estatística entre os grupos em relação a carga de trabalho e PSE durante o exercício aeróbio. Assim como, a FC e os índices da VFC não apresentaram diferença estatísticas em nenhum dos tempos analisados entre os grupos FH⁺ e FH⁻ (tabela 2).

Tabela 2: Carga, percepção subjetiva de esforço e variáveis hemodinâmicas durante 30 minutos de exercício aeróbio entre grupos FH⁺ e FH⁻.

Variáveis	Filhos de Pais Hipertensos (n= 22)	Filhos de Pais Normotensos (n= 22)	P	ES
Carga 5º minuto (W)	67,27 ± 25,99	74,32 ± 35,23	0,46	-0,23
Carga 10º minuto (W)	70,45 ± 22,62	69,09 ± 25,15	0,85	-0,06
Carga 15º minuto (W)	68,86 ± 21,04	69,09 ± 24,86	0,97	0,08
Carga 20º minuto (W)	67,50 ± 21,37	70,45 ± 23,70	0,67	-0,13
Carga 25º minuto (W)	67,50 ± 22,0	68,64 ± 23,26	0,87	-0,05
Carga 30º minuto (W)	67,95 ± 23,28	67,73 ± 23,99	0,98	0,01
PSE – 5º minuto (pontos)	12,27 ± 2,57	11,73 ± 1,91	0,43	0,30
PSE – 10º minuto (pontos)	11,73 ± 2,49	11,36 ± 1,99	0,60	0,17
PSE – 15º minuto (pontos)	11,73 ± 2,29	11,09 ± 2,02	0,33	0,30
PSE – 20º minuto (pontos)	11,77 ± 2,43	11,41 ± 2,40	0,62	0,15
PSE – 25º minuto (pontos)	12,45 ± 2,56	11,50 ± 2,50	0,22	0,38
PSE- 30º minuto (pontos)	12,64 ± 2,56	11,73 ± 2,59	0,29	0,32
FC 5º minuto (W)	141,55 ± 6,95	141,77 ± 7,04	0,92	-0,03
FC 10º minuto (W)	142,27 ± 6,03	142,14 ± 6,18	0,94	0,02
FC 15º minuto (W)	141,95 ± 5,60	142,27 ± 6,06	0,86	-0,06
FC 20º minuto (W)	141,64 ± 6,33	143,90 ± 5,97	0,54	0,19
FC 25º minuto (W)	141,23 ± 5,66	143,59 ± 5,45	0,17	-0,43
FC 30º minuto (W)	142,14 ± 4,74	142,36 ± 5,17	0,88	-0,05
SD1 – 5º minuto (ms)	6,47 ± 4,40	6,15 ± 3,85	0,76	0,05
SD1 – 10º minuto (ms)	3,54 ± 3,76	2,79 ± 1,59	0,82	0,03
SD1 – 15º minuto (ms)	3,17 ± 3,65	2,26 ± 0,98	0,83	0,03
SD1- 20º minuto (ms)	3,41 ± 3,75	2,62 ± 1,62	0,73	0,05
SD1 – 25º minuto (ms)	3,33 ± 4,70	2,55 ± 1,61	0,89	0,03

Tabela 2: Carga, percepção subjetiva de esforço e variáveis hemodinâmicas durante 30 minutos de exercício aeróbio entre grupos FH⁺ e FH⁻. (Continuação).

Variáveis	Filhos de Pais Hipertensos (n= 22)	Filhos de Pais Normotensos (n= 22)	P	ES
SD1 – 30° minuto (ms)	3,59 ± 4,90	2,63 ± 1,77	0,64	0,07
RMSSD – 5° minuto (ms)	9,11 ± 6,23	8,69 ± 5,44	0,77	0,05
RMSSD – 10° minuto (ms)	4,83 ± 5,34	3,94 ± 2,24	0,51	0,10
RMSSD – 15° minuto (ms)	4,48 ± 5,15	3,38 ± 1,44	0,80	0,09
RMSSD – 20° minuto (ms)	4,82 ± 5,30	3,34 ± 1,65	0,43	0,05
RMSSD – 25 ° minuto (ms)	4,59 ± 6,65	4,05 ± 2,79	0,42	0,12
RMSSD – 30 ° minuto (ms)	5,08 ± 6,92	3,53 ± 2,31	0,63	0,07

Nota: FC: frequência cardíaca; PSE: percepção subjetiva de esforço; SD1: desvio padrão dos intervalos R-R instantâneos; RMSSD: raiz quadrada da média das diferenças sucessivas ao quadrado entre os intervalos R-R adjacentes; ES: tamanho do efeito.

6.2 Estresse mental

O histórico familiar de hipertensão arterial e o exercício aeróbio não foram capazes de influenciar as respostas hemodinâmicas ao estresse mental. Entretanto, a FC apresentou interação significativa de grupo, tempo e sessão ($p < 0,01$; ES: 0,96; Pr: 1,00). Além disso, os valores de PAS ($p = 0,01$; ES: 0,37; Pr: 0,82) e PAD ($p = 0,03$; ES: $<0,01$; Pr: 0,06) foram superiores no grupo FH⁻ com efeito de interação de grupo e tempo, porém o grupo FH⁺ apresentou maiores reduções nos valores de PAS ($p < 0,01$; ES: 0,54; Pr: 1,00) e PAD ($p < 0,01$; ES: 0,48; Pr: 0,99) na sessão exercício quando comparado a sessão controle. Entre os índices da VFC do domínio do tempo, o Ln-SD1 ($p < 0,01$; ES: 0,40; Pr: 0,95); o Ln-RMSSD ($p < 0,01$; ES: 0,39; Pr: 0,94) apresentaram valores menores na sessão exercício quando comparado a sessão controle. Não houve interação significativa de grupo, tempo e sessão no Ln-SD2 ($p = 0,49$; ES: 0,07; Pr: 0,16). Houve diferença de tempo para o Ln-pNN50 ($p < 0,01$; ES: 0,41; Pr: 0,98) e SDNN ($p = 0,01$; ES: 0,39; Pr: 0,85). Também encontramos diferença significativa de sessão nos valores do Ln-pNN50 ($p = 0,01$; ES: 0,42; Pr: 0,87) e do Ln-SDNN ($p = 0,02$; ES: 0,22; Pr: 0,65). Em relação ao grupo apenas o Ln-VLF ($p = 0,04$; ES: 0,18; Pr: 0,54) apresentou valores superiores no grupo FH⁺ independente da sessão e tempo. Entre os índices da Ln-VFC do domínio da frequência o Ln-LF (ms) apresentou maiores

valores no grupo FH^+ ($p = 0,02$; ES: 0,28; Pr: 0,71) e tempo 4 min. ($p < 0,01$; ES: 0,35; Pr: 0,97) independentemente da sessão controle ou exercício. O Ln-HF (ms) apresentou valores superiores na sessão controle ($p < 0,01$; ES: 0,57; Pr: 1,00) quando comparada a sessão exercício independente do grupo e tempo analisado. O Ln-LF (u.n) apresentou interação principal de grupo e tempo ($p = 0,02$; ES: 0,16; Pr: 0,70) e interação de tempo e sessão ($p = 0,05$; ES: 0,13; Pr: 0,57). Houve diferença de sessão tanto para o Ln-HF (u.n) ($p < 0,01$; ES: 0,41; Pr: 0,95), quanto para Ln-LLF/HF ($p = 0,01$; ES: 0,26; Pr: 0,73). Assim como, ambos os índices Ln-HF (u.n) ($p = 0,01$; ES: 0,36; Pr: 0,79) e Ln-LLF/HF ($p = 0,02$; ES: 0,17; Pr: 0,72) apresentaram interação grupo e tempo. Além de também apresentarem interação de tempo e sessão Ln-HF (u.n) ($p = 0,04$; ES: 0,28; Pr: 0,63) e Ln-LLF/HF ($p = 0,03$; ES: 0,15; Pr: 0,65) (tabela 3).

Tabela 3: Respostas hemodinâmicas ao estresse mental na sessão controle e na sessão de exercícios no grupo filho de pais hipertensos e filhos de pais no normotensos

Filho de pais hipertensos (n = 22)					Filhos de pais normotensos (n = 22)			Three-Way ANOVA							
	Tempos	0	2	4	0	2	4		Grupo	Tempo	Sessão	Grupo x Tempo	Grupo x Sessão	Tempo x Sessão	Grupo x Tempo x Sessão
PAS	Sessão Controle	114,59 ± 8,86 ^a	121,82± 10, 43 ^{bs}	121,23±11,18 ^b	114,96±10,19 ^a	127,09 ±10,56 ^b	123,00±12,27 ^c	<i>P</i>	0,13	<0,01	<0,01	0,01	0,68	0,71	0,84
(mmHg)	Sessão [#] Exercício	107,91±10,21 ^a	113,59 ±11,88 ^{bs}	114,27±10,50 ^b	110,05 ±10,40 ^a	119,95± 11,90 ^b	115,86±12,55 ^c	<i>ES</i>	0,11	0,75	0,54	0,37	0,01	0,03	0,02
								<i>Pr</i>	0,33	1,00	1,00	0,82	0,07	0,01	0,07
PAD	Sessão controle	71,77 ± 7,47 ^a	79,65 ± 8,98 ^b	78,10 ± 8,47 ^b	74,45 ± 11,50 ^a	79,86 ± 9,79 ^b	77,86 ± 9,20 ^b	<i>P</i>	0,65	<0,01	<0,01	0,03	0,73	0,26	0,35
(mmHg)	Sessão [#] Exercício	68,41 ±5,59 ^a	75,09 ±6,81 ^b	73,64 ±5,78 ^{bs}	67,45 ± 6,76 ^a	75,86 ± 10,56 ^b	75,64 ± 10,86 ^b	<i>ES</i>	0,01	0,63	0,48	<0,01	<0,01	0,06	0,05
								<i>Pr</i>	0,07	1,00	0,99	0,06	0,06	0,28	0,21
FC	Sessão Controle	63,73 ± 10,24 ^a	73,25 ± 9,04 ^{b ‡}	74,75 ± 9,87 ^b	70,27 ± 11,42 ^a	78,05 ± 12,62 ^b	77,23 ± 10,57 ^b	<i>P</i>	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
(bpm)	Sessão [#] Exercício	74,86 ± 9,23 ^{a *}	79,95 ±7,63 ^{b * ‡}	82,14 ± 9,15 ^{b *}	78,09 ± 9,81 ^a	86,59 ± 11,73 ^b	88,00 ± 15,51 ^b	<i>ES</i>	0,45	0,93	0,59	0,95	0,89	0,95	0,96
								<i>Pr</i>	0,98	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Ln-SD1	Sessão Controle	3,28 ± 0,40	3,41 ± 0,31	3,86 ± 10,34	3,24 ± 0,74	3,30 ± 0,78	3,33 ± 0,66	<i>P</i>	0,19	0,48	<0,01	0,67	0,27	0,19	0,29
(ms)	Sessão [#] Exercício							<i>ES</i>	0,08	0,07	0,40	0,04	0,06	0,16	0,12
		3,20 ± 0,41	3,20 ± 0,29	3,24 ± 0,33	2,96 ± 0,67	2,95 ± 0,80	2,89 ± 0,80	<i>Pr</i>	0,25	0,16	0,95	0,11	0,19	0,34	0,25
Ln-SD2	Sessão Controle	4,02 ± 0,36	4,11 ± 0,38	4,22 ± 0,30	3,92 ± 0,60	3,95 ± 0,58	4,03 ± 0,58	<i>P</i>	0,06	0,08	0,06	0,30	0,29	0,25	0,26
(ms)	Sessão Exercício							<i>ES</i>	0,16	0,11	0,16	0,05	0,05	0,06	0,01
		4,03 ± 0,31	4,07 ± 0,23	4,14 ± 0,30	3,77 ± 0,54	3,78 ± 0,81	3,71 ± 0,71	<i>Pr</i>	0,49	0,50	0,48	0,18	0,18	0,29	0,09
Ln-RMSSD	Sessão Controle	3,62 ± 40,0	3,75 ± 0,31	3,76 ± 0,29	3,58 ± 0,74	3,64 ± 0,78	3,58 ± 0,85	<i>P</i>	0,16	0,15	<0,01	0,50	0,24	0,65	0,50
(ms)	Sessão [#] Exercício							<i>ES</i>	0,09	0,09	0,39	0,03	0,06	0,20	0,03
		3,54 ± 0,41	3,54 ± 0,29	3,58 ± 0,33	3,20 ± 0,81	3,29 ± 0,80	3,23 ± 0,80	<i>Pr</i>	0,28	0,38	0,94	0,16	0,21	0,12	0,16

Tabela 3: Respostas hemodinâmicas ao estresse mental na sessão controle e na sessão de exercícios no grupo filho de pais hipertensos e filhos de pais no normotensos. (Continuação)

		Filho de pais hipertensos (n = 22)			Filhos de pais normotensos (n = 22)			Three-Way ANOVA							
		Tempos	0	2	4	0	2	4	Grupo	Tempo	Sessão	Grupo x Tempo	Grupo x Sessão	Grupo x Sessão x Tempo	Grupo x Tempo x Sessão
Ln-pNN50 (%)	Sessão Controle		2,55 ± 0,96 ^a	2,91 ± 0,51 ^b	2,98 ± 0,70 ^b	2,79 ± 1,14 ^a	2,80 ± 1,10 ^b	2,93 ± 0,91 ^b	<i>P</i>	<0,01					
									0,66		0,01	0,91	0,35	0,79	0,52
	Sessão [#] Exercício		2,50 ± 0,66 ^a	2,59 ± 0,67 ^b	2,55 ± 0,66 ^b	2,02 ± 1,05 ^a	2,52 ± 1,00 ^b	2,36 ± 0,96 ^c	<i>ES</i>	0,01	0,41	0,42	0,01	0,06	0,04
Ln-SDNN (ms)	Sessão Controle		3,78 ± 0,36 ^a	3,93 ± 0,36 ^b	3,97 ± 0,29 ^b	3,70 ± 0,62 ^a	3,74 ± 0,62 ^a	3,80 ± 0,59 ^b	<i>Pr</i>	0,07	0,98	0,87	0,06	0,15	0,15
									0,08	0,01	0,02	0,53	0,21	0,50	0,12
	Sessão [#] Exercício		3,78 ± 0,32 ^a	3,81 ± 0,22 ^a	3,88 ± 0,30 ^b	3,43 ± 0,68 ^a	3,53 ± 0,80 ^b	3,47 ± 0,71 ^a	<i>ES</i>	0,14	0,39	0,22	0,06	0,07	0,19
Ln-LF (ms)	Sessão Controle		6,86 ± 0,76 ^a	7,03 ± 0,95 ^a	7,32 ± 0,73 ^b	6,44 ± 1,12 ^a	6,58 ± 1,23 ^b	6,79 ± 1,41 ^b	<i>Pr</i>	0,43	0,85	0,65	0,15	0,2	0,42
									0,02	<0,01	0,15	0,40	0,60	0,54	0,12
	Sessão Exercício		6,77 ± 0,94 ^{a *}	7,03 ± 0,58 ^a	7,29 ± 0,65 ^{b *}	6,05 ± 1,35 ^a	6,29 ± 1,85 ^b	6,10 ± 1,61 ^a	<i>ES</i>	0,28	0,35	0,11	0,05	0,02	0,11
Ln-HF (ms)	Sessão Controle		6,16 ± 0,98	6,50 ± 0,71	6,44 ± 0,70	5,79 ± 1,37	6,21 ± 1,59	6,20 ± 1,40	<i>Pr</i>	0,71	0,97	0,30	0,20	0,08	0,42
									0,11	0,21	<0,01	0,81	0,13	0,38	0,91
	Sessão [#] Exercício		6,15 ± 0,93	6,03 ± 0,74	6,11 ± 0,76	5,20 ± 1,54	5,41 ± 1,75	5,37 ± 1,56	<i>ES</i>	0,12	0,08	0,57	0,01	0,11	0,01
Ln-LF (u.n)	Sessão Controle		4,15 ± 0,26 ^a	4,08 ± 0,31 ^{bs}	4,19 ± 0,26 ^a	4,29 ± 0,58 ^a	4,00 ± 0,39 ^b	4,10 ± 0,27 ^b	<i>Pr</i>	0,35	0,32	1,00	0,08	0,32	0,06
									0,74	0,20	0,14	0,02	0,77	0,05	0,73
	Sessão Exercício		4,15 ± 0,26 ^a	4,23 ± 0,23 ^{bs}	4,29 ± 0,17 ^a	4,22 ± 0,30 ^a	4,20 ± 0,42 ^a	4,15 ± 0,48 ^a	<i>ES</i>	0,01	0,07	0,01	0,16	<0,01	0,02
Ln-LF (u.n)	Sessão Controle		4,15 ± 0,26 ^a	4,08 ± 0,31 ^{bs}	4,19 ± 0,26 ^a	4,29 ± 0,58 ^a	4,00 ± 0,39 ^b	4,10 ± 0,27 ^b	<i>Pr</i>	0,06	0,34	0,31	0,70	0,06	0,10
									0,06	0,34	0,31	0,70	0,06	0,57	0,10
	Sessão Exercício		4,15 ± 0,26 ^a	4,23 ± 0,23 ^{bs}	4,29 ± 0,17 ^a	4,22 ± 0,30 ^a	4,20 ± 0,42 ^a	4,15 ± 0,48 ^a	<i>Pr</i>	0,06	0,34	0,31	0,70	0,06	0,10

Tabela 3: Respostas hemodinâmicas ao estresse mental na sessão controle e na sessão de exercícios no grupo filho de pais hipertensos e filhos de pais normotensos. (Continuação)

		Filho de pais hipertensos (n = 22)			Filhos de pais normotensos (n = 22)			Three-Way ANOVA							
	Tempos	0	2	4	0	2	4	Grupo	Tempo	Sessão	Grupo x Tempo	Grupo x Sessão	Grupo x Tempo x Sessão		
Ln-HF (u.n)	Sessão Controle	3,44 ± 0,50 ^a	3,55 ± 0,45 ^{a #}	3,32 ± 0,56 ^b	3,32 ± 0,50 ^{a &}	3,63 ± 0,46 ^{b #}	3,51 ± 0,55 ^{b #}	P	0,91	0,20	<0,01	0,01	0,55	0,04	0,88
	Sessão Exercício	3,42 ± 0,54 ^{a *}	3,23 ± 0,60 ^{a #}	3,12 ± 0,56 ^b	4,22 ± 0,30 ^{a *}	4,20 ± 0,42 ^{a #}	4,15 ± 0,48 ^{a #}	ES	<0,01	0,15	0,41	0,36	0,02	0,28	0,01
								Pr	0,01	0,32	0,95	0,79	0,09	0,63	0,07
Ln-LF/HF (u.n)	Sessão Controle	0,70 ± 0,75 ^a	0,52 ± 0,72 ^{b #}	0,87 ± 0,81 ^{c # \$}	0,86 ± 0,82 ^{a #}	0,37 ± 0,84 ^{b # &}	0,59 ± 0,81 ^{b #}	P	0,67	0,35	0,01	0,02	0,86	0,03	0,68
	Sessão Exercício	0,72 ± 0,79 ^{a *}	1,00 ± 0,82 ^{b #}	1,18 ± 0,72 ^{b * #}	1,00 ± 0,83 ^{a * #}	0,98 ± 0,99 ^{a #}	0,76 ± 1,39 ^{b #}	ES	0,01	0,05	0,26	0,17	<0,01	0,15	0,02
								Pr	0,07	0,23	0,73	0,72	0,05	0,65	0,11

Nota: PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; FC: frequência cardíaca; Ln-SD1: desvio padrão dos intervalos R-R instantâneos; Ln-SD2: desvio padrão dos intervalos R; Ln-SD2/SD1: razão desvio padrão dos intervalos R-R instantâneo por desvio padrão dos intervalos R; Ln-RMSSD: raiz quadrada da média das diferenças sucessivas ao quadrado entre os intervalos R-R adjacentes; Ln-pNN50: percentagem das diferenças sucessivas entre os intervalos R-R que são < 50 ms; Ln-SDNN: desvio padrão dos intervalos R-R normais, a cada 5 minutos em um intervalo de tempo; Ln-VLF(ms): componente espectral de baixíssima frequência; Ln-LF(ms): componente espectral de baixa frequência; Ln-HF(ms): componente espectral de alta frequência; Ln-LF (n.u): componente espectral de baixa frequência em unidades normalizadas; Ln-HF (u.n): componente espectral de alta frequência em unidades normalizadas ; Ln-LF/HF: relação dos componentes Ln-LF e Ln-HF. ES: tamanho do efeito; Pr: Poder estatístico a posteriori. Letras diferentes indicam diferenças significativas entre os tempos (pré, 2 e 4 min) durante o teste de cor Stroop. *Diferença significativa entre o grupo filhos de pais hipertensos e filhos de pais normotensos na condição pós-exercício. #Diferença significativa entre a sessão controle e sessão exercício. \$ Diferença de interação de grupo e tempo. & Diferença de tempo e sessão. ‡ Diferença de interação grupo, tempo e sessão.

Não houve interação significativa de grupo e sessão para as variáveis hemodinâmicas durante os tempos analisados. Entretanto, independente do grupo os valores de $\Delta 2$ para PAS foram menores na sessão exercício (p = 0,01; ES: 0,01; Pr: 0,05) quando comparados a sessão controle. Também encontramos diferenças significativas

no $\Delta 2$ da FC com valores superiores na sessão exercício ($p = 0,01$; ES: $<0,01$; Pr: 0,05). Em relação ao $\Delta 4$ da FC em ambos os grupos foram superiores na sessão exercício ($p < 0,001$; ES: 0,42; Pr: 0,96) e o grupo FH⁻ apresentou maiores valores pós exercício ($p = 0,02$; ES: 0,22; Pr: 0,64) (tabela 4)

Tabela 4 Delta - Δ (exercício – valores da condição basal) das respostas hemodinâmicas ao estresse mental no grupo filhos de pais hipertensos e filhos de pais normotensos

		Sessão Controle		Sessão Exercício		Two-Way ANOVA			
		Filhos de pais hipertensos (n= 22)	Filhos de pais normotensos (n=22)	Filhos de pais hipertensos (n=22)	Filhos de pais normotensos (n=22)		Grupo	Sessão	Grupo x sessão
PAS (mmHg)	$\Delta 2^{\#}$	7,23 $\pm$ 8,57	12,14 $\pm$ 8,40	5,68 $\pm$ 7,64	10,82 $\pm$ 9,86	<i>P</i>	0,76	0,01	0,53
						<i>ES</i>	$<0,01$	0,01	0,02
						<i>Pr</i>	0,06	0,05	0,09
	$\Delta 4$	6,64 $\pm$ 8,16	8,05 $\pm$ 12,01	6,36 $\pm$ 7,40	5,82 $\pm$ 10,42	<i>p</i>	0,45	0,45	0,26
						<i>ES</i>	$<0,01$	0,02	0,01
						<i>Pr</i>	0,06	0,10	0,01
	$\Delta pico$	9,73 $\pm$ 7,78	13,50 $\pm$ 8,53	8,82 $\pm$ 5,90	11,32 $\pm$ 11,95	<i>p</i>	0,17	0,10	0,36
						<i>ES</i>	0,01	0,12	0,04
						<i>Pr</i>	0,28	0,37	0,14
PAD (mmHg)	$\Delta 2$	7,23 $\pm$ 7,84	5,41 $\pm$ 10,67	6,68 $\pm$ 6,24	8,41 $\pm$ 8,09	<i>p</i>	0,25	0,66	0,35
						<i>ES</i>	0,98	0,35	0,04
						<i>Pr</i>	$<0,01$	0,41	0,15
	$\Delta 4$	5,59 $\pm$ 8,00	3,41 $\pm$ 12,27	5,23 $\pm$ 6,05	8,18 $\pm$ 7,52	<i>p</i>	0,85	0,16	0,23
						<i>ES</i>	$<0,01$	0,01	0,07
						<i>Pr</i>	0,05	0,28	0,22
	$\Delta pico$	8,68 $\pm$ 7,59	6,67 $\pm$ 12,59	7,05 $\pm$ 7,04	9,82 $\pm$ 8,63	<i>p</i>	0,35	0,26	0,87
						<i>ES</i>	0,20	0,06	$<0,01$
						<i>Pr</i>	0,58	0,20	0,05

Tabela 4 Delta - Δ (exercício – valores da condição basal) das respostas hemodinâmicas ao estresse mental no grupo filhos de pais hipertensos e filhos de pais normotensos. (Continuação).

		Sessão Controle		Sessão Exercício		Two-Way ANOVA			
		Filhos de pais hipertensos (n= 22)	Filhos de pais normotensos (n=22)	Filhos de pais hipertensos (n=22)	Filhos de pais normotensos (n=22)		Grupo	Sessão	Grupo x sessão
FC (bpm)	$\Delta 2^{\#}$	5,50 $\pm$ 8,47	7,77 $\pm$ 8,33	5,09 $\pm$ 5,04	8,50 $\pm$ 8,05	<i>p</i>	0,13	0,01	0,70
						<i>ES</i>	0,11	<0,01	0,15
						<i>Pr</i>	0,34	0,05	0,07
	$\Delta 4^{\#*}$	1,09 $\pm$ 8,25	6,95 $\pm$ 6,74	7,27 $\pm$ 5,16	9,91 $\pm$ 10,42	<i>p</i>	<0,01	0,02	0,38
						<i>ES</i>	0,42	0,22	0,81
						<i>Pr</i>	0,96	0,64	0,13
	$\Delta pico$	9,64 $\pm$ 6,37	9,32 $\pm$ 6,41	8,05 $\pm$ 5,28	11,91 $\pm$ 10,50	<i>p</i>	0,23	0,77	0,17
						<i>ES</i>	0,07	<0,01	0,09
						<i>Pr</i>	0,21	0,06	0,27

Nota: PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; FC: frequência cardíaca ANOVA de duas vias (grupo x sessão) para medidas repetidas e Post-hoc de Bonferroni. ES: tamanho do efeito; Pr: Poder estatístico a posteriori. $\#$ Diferença significativa entre a sessão controle e a sessão exercício. $*$ Diferença significativa entre o grupo filhos de pais hipertensos e filhos de pais normotensos na condição pós-exercício

6.3 Ambulatorial

O histórico familiar de hipertensão arterial e o exercício aeróbio foram capazes de influenciar as respostas hemodinâmicas ambulatoriais. Entretanto, os valores de PA de vigília não apresentaram diferenças significativas. Assim como, a PAS de 24 h ($p = 0,41$; ES: 0,04) e PAD de 24 h ($p = 0,36$; ES: 0,05) e a PAS durante o sono ($p = 0,10$; ES: 0,30). Enquanto, a PAD durante o sono ($p < 0,01$; ES: 0,47) apresentou maiores reduções na sessão exercício no grupo FH⁺. Independente do histórico familiar de hipertensão e da sessão a FC não apresentou diferença significativa nas 24 h ($p = 0,69$; ES: 0,07), durante a vigília ($p = 0,81$; ES: $< 0,01$) e o sono ($p = 0,95$; ES: 0,01). Em relação aos índices da VFC do domínio do tempo, o Ln-RMSSD apresentou diferença durante o sono ($p = 0,04$; ES: 0,21) com valores superiores no grupo FH⁺. Ao contrário, o Ln-RMSSD 24 h ($p = 0,21$; ES: 0,23) e o Ln-RMSSD de vigília ($p = 0,26$; ES: 0,20) não apresentaram diferença significativa. Já o Ln-pNN50 apresentou efeito principal de grupo e sessão nas análises de 24h ($p < 0,01$; ES: 0,85), durante a vigília ($p = 0,01$; ES: 0,34) e sono ($p < 0,01$; ES: 0,59) com maiores valores no grupo FH⁺ na sessão controle. Apesar do Ln-SDNN não apresentar diferença nos valores de 24 h ($p = 0,46$; ES: 0,03) e de vigília ($p = 0,68$; ES: 0,01) encontramos valores superiores no grupo FH⁺ durante o sono ($p = 0,02$; ES: 0,27). Entre os índices de VFC do domínio da frequência o Ln-VLF de 24h não apresentou diferença significativa ($p = 0,13$; ES: 10,12), porém, encontramos efeito principal de grupo e sessão para o Ln-VLF de vigília ($p < 0,01$; ES: 0,85) e diferença de grupo ($p = 0,01$; ES: 0,38) e sessão ($p = 0,04$; ES: 0,23) no Ln-VLF durante o sono. As análises de 24 h do Ln-LF (ms) ($p = 0,39$; ES: 0,04), do Ln-HF (ms) ($p = 0,08$; ES: 0,17), do Ln-HF (u.n) ($p = 0,98$; ES: $< 0,01$) e da Ln-LF/HF ($p = 0,40$; ES: 0,04) não apresentaram diferença estatística. Assim como, não houve diferença no Ln-HF (u.n) durante a vigília ($p = 0,85$; ES: $< 0,01$) e no sono ($p = 0,40$; ES: 0,76). Enquanto o Ln-LF (ms) de vigília ($p = 0,03$; ES: 0,24) e durante o sono ($p = 0,03$; ES: 0,026) apresentaram maiores valores no grupo FH⁺. Apesar de não encontrar diferença estatística no Ln-HF (ms) de vigília ($p = 0,10$; ES: 0,14), houve diferença com efeito principal de grupo no Ln-HF (ms) durante o sono ($p = 0,04$; ES: 0,21). A Ln-PT foi o único índice da VFC que apresentou valores superiores no grupo FH⁺ independente da sessão nos três momentos analisados, 24 h ($p = 0,03$; ES: 0,25), vigília ($p = 0,04$; ES: 0,21) e durante o sono ($p = 0,01$; ES: 0,33). Houve diferença no LF (u.n) de 24h com efeito principal de grupo ($p = 0,03$; ES: 0,26) com valores superiores no grupo FH⁺. Assim como, diferença estatística com efeito principal de interação de grupo e sessão no Ln-LF (u.n) de vigília ($p < 0,01$; ES: 0,67) com menores valores nos FH- na sessão

exercício. Ao contrário, o Ln-LF (u.n) durante o sono não apresentou diferença ($p = 0,20$; ES: 0,01). Por fim, a Ln-LF/HF de vigília apresentou menores valores na sessão exercício ($p < 0,01$; ES: 0,86) independente do grupo e a Ln-LF/HF durante o sono ($p = 0,03$; ES 0,26) maiores valores no grupo FH⁺ independente da sessão (tabela 5).

Tabela 5: Modulação autonômica cardíaca e pressão arterial em 24 h, acordado e dormindo na sessão controle e experimental

		Sessão Controle		Sessão Experimental		ANOVA			
		Filhos de pais hipertensos (n = 20)	Filhos de pais normotensos (n = 21)	Filhos de pais hipertensos (n = 20)	Filhos de pais normotensos (n = 21)		Grupo	Sessão	Grupo vs. Sessão
PAS (mmHg)	24 h	118,65±8,34	119,52±10,13	112,53±20,63	118,11±9,29	<i>p</i>	0,30	0,20	0,41
						<i>ES</i>	0,08	0,09	0,04
	Vigília	120,65±8,34	121,62±10,14	113,63±23,10	120,00±9,33	<i>p</i>	0,65	0,18	0,76
						<i>ES</i>	0,01	0,09	<0,01
	Dormindo	111,45±7,78	112,10±12,32	110,11 ± 7,64	110,75±11,53	<i>p</i>	0,10	0,11	0,10
						<i>ES</i>	0,30	0,13	0,30
PAD (mmHg)	24 h	68,80 ± 5,54	68,24 ± 6,17	65,84 ± 9,38	68,07 ± 6,43	<i>p</i>	0,69	0,28	0,36
						<i>ES</i>	0,01	0,06	0,05
	Vigília	71,00 ± 6,04	70,43 ± 6,58	66,26 ± 15,73	70,00 ± 6,31	<i>p</i>	0,54	0,22	0,34
						<i>ES</i>	0,02	0,08	0,05
	Dormindo	61,45 ± 5,72 [#]	60,33 ± 7,55	58,21 ± 7,60 ^{# ‡ \$}	59,35 ± 7,69 [‡]	<i>p</i>	0,01	<0,01	<0,01
						<i>ES</i>	0,33	0,50	0,47
FC (bpm)	24 h	70,80±18,89	71,17 ± 18,87	73,98 ± 7,61	70,61 ± 18,12	<i>p</i>	0,65	0,58	0,69
						<i>ES</i>	0,01	0,08	0,07
	Vigília	77,03±21,79	76,37 ± 20,44	80,03 ± 9,47	76,51 ± 19,43	<i>p</i>	0,56	0,51	0,81
						<i>ES</i>	0,02	0,02	<0,01
	Dormindo	59,04±16,28	60,05 ± 17,03	62,35 ± 6,34	61,78 ± 17,27	<i>p</i>	0,97	0,34	0,95
						<i>ES</i>	<0,01	0,16	0,01
Ln-RMSSD (ms)	24 h	3,81 ± 0,35	3,59 ± 0,41	3,73 ± 0,38	3,42 ± 0,41	<i>p</i>	0,10	0,87	0,21
						<i>ES</i>	0,38	0,05	0,23
	Vigília	3,55 ± 0,38	3,40 ± 0,40	3,47 ± 0,36	3,88 ± 0,43	<i>p</i>	0,27	0,98	0,26
						<i>ES</i>	0,07	<0,01	0,20
	Dormindo[‡]	4,18 ± 0,36	3,88 ± 0,46	4,08 ± 0,45	3,61 ± 0,41	<i>p</i>	0,04	0,18	0,20
						<i>ES</i>	0,21	0,07	0,24
Ln-pNN50 (%)	24 h	2,81 ± 0,66	2,33 ± 0,88 [#]	2,67 ± 0,67 ^{\$ ‡}	0,76 ± 0,46 ^{# ‡}	<i>p</i>	<0,01	<0,01	<0,01
						<i>ES</i>	0,74	0,93	0,85
	Vigília	2,21±0,87 [#]	1,85 ± 1,05	1,34 ± 0,76 ^{# \$ ‡}	1,84 ± 0,97 [‡]	<i>p</i>	0,86	0,03	0,01
						<i>ES</i>	<0,01	0,25	0,34
	Dormindo	3,38 ± 0,58	2,86 ± 0,81 [#]	2,78 ± 1,05 ^{‡ \$}	1,01 ± 0,32 ^{# ‡}	<i>p</i>	<0,01	<0,01	<0,01
						<i>ES</i>	0,70	0,83	0,59

Tabela 5: Modulação autonômica cardíaca e pressão arterial em 24 h, acordado e dormindo na sessão controle e experimental. (Continuação)

		Sessão Controle		Sessão Experimental		ANOVA			
		Filhos de pais hipertensos (n = 20)	Filhos de pais normotensos (n = 21)	Filhos de pais hipertensos (n = 20)	Filhos de pais normotensos (n = 21)		Grupo	Sessão	Grupo vs. Sessão
Ln-SDNN (ms)	24 h	4,54 ± 0,17	4,43 ± 0,26	4,52 ± 0,17	4,31 ± 0,53	<i>P</i>	0,09	0,27	0,46
						<i>ES</i>	0,15	0,07	0,03
	Vigília	4,43 ± 0,19	4,36 ± 0,26	4,43 ± 0,19	4,32 ± 0,22	<i>P</i>	0,31	0,68	0,68
						<i>ES</i>	0,06	0,01	0,01
	Dormindo[‡]	4,73 ± 0,15	4,56 ± 0,28	4,70 ± 0,22	4,46 ± 0,57	<i>P</i>	0,02	0,36	0,58
						<i>ES</i>	0,27	0,04	0,08
Ln-LF (ms)	24 h	7,30 ± 0,37	6,90 ± 0,70	6,87 ± 1,53	6,89 ± 0,56	<i>P</i>	0,55	0,27	0,39
						<i>ES</i>	0,02	0,07	0,04
	Vigília[‡]	7,06 ± 0,46	6,74 ± 0,71	7,00 ± 0,38	6,63 ± 0,62	<i>P</i>	0,03	0,41	0,78
						<i>ES</i>	0,24	0,4	<0,01
	Dormindo[‡]	7,60 ± 0,47	7,13 ± 0,82	7,49 ± 0,36	7,21 ± 0,61	<i>P</i>	0,03	0,94	0,63
						<i>ES</i>	0,26	<0,01	0,01
Ln-HF (ms)	24 h	6,67 ± 0,76	6,30 ± 0,87	6,30 ± 0,67	6,30 ± 0,67	<i>P</i>	0,08	0,25	0,08
						<i>ES</i>	0,17	0,07	0,17
	Vigília	6,05 ± 0,83	5,83 ± 0,91	5,96 ± 0,70	5,75 ± 0,83	<i>P</i>	0,10	0,46	0,96
						<i>ES</i>	0,14	0,03	<0,01
	Dormindo[‡]	7,31 ± 0,75	6,81 ± 0,92	7,13 ± 0,83	6,87 ± 0,68	<i>P</i>	0,04	0,57	0,48
						<i>ES</i>	0,21	0,02	0,03
Ln-PT (ms)	24 h[‡]	8,30 ± 0,43	7,99 ± 0,65	8,26 ± 0,37	8,04 ± 0,55	<i>P</i>	0,03	0,52	0,39
						<i>ES</i>	0,25	0,03	0,05
	Vigília[‡]	7,97 ± 0,51	7,78 ± 0,66	7,98 ± 0,41	7,68 ± 0,62	<i>P</i>	0,04	0,97	0,89
						<i>ES</i>	0,21	<0,01	<0,01
	Dormindo[‡]	8,71 ± 0,48	8,30 ± 0,72	8,64 ± 0,45	8,45 ± 0,59	<i>P</i>	0,01	0,62	0,23
						<i>ES</i>	0,33	0,01	0,08
Ln-LF (u.n)	24 h[‡]	6,67 ± 0,76	6,30 ± 0,87	4,22 ± 0,15	4,03 ± 0,18	<i>P</i>	0,03	0,94	0,63
						<i>ES</i>	0,26	<0,01	0,01
	Vigília	4,28 ± 0,17 [‡]	4,45 ± 0,90 ^{# ‡ \$}	4,30 ± 0,12	4,26 ± 0,15 ^{# \$}	<i>P</i>	0,80	<0,01	<0,01
						<i>ES</i>	<0,01	0,62	0,67
	Dormindo	4,00 ± 0,30	4,28 ± 0,98	4,02 ± 0,26	4,19 ± 0,15	<i>P</i>	0,20	1,00	0,84
						<i>ES</i>	0,01	<0,01	<0,01
Ln-HF (u.n)	24 h	3,40 ± 0,35	3,49 ± 0,30	3,35 ± 0,30	3,43 ± 0,33	<i>P</i>	0,60	0,23	0,98
						<i>ES</i>	0,02	0,08	<0,01
	Vigília	3,22 ± 0,35	3,30 ± 0,32	3,20 ± 0,29	3,25 ± 0,43	<i>P</i>	0,80	0,57	0,85
						<i>ES</i>	<0,01	0,02	<0,01
	Dormindo	3,70 ± 0,40	3,77 ± 0,31	3,50 ± 0,92	3,72 ± 0,27	<i>P</i>	0,32	0,26	0,40
						<i>ES</i>	0,06	0,07	0,76

Tabela 5: Modulação autonômica cardíaca e pressão arterial em 24 h, acordado e dormindo na sessão controle e experimental. (Continuação)

		Sessão Controle		Sessão Experimental		ANOVA			
		Filhos de pais hipertensos (n = 20)	Filhos de pais normotensos (n = 21)	Filhos de pais hipertensos (n = 20)	Filhos de pais normotensos (n = 21)	Grupo	Sessão	Grupo vs. Sessão	
Ln-LF/HF	24 h	0,79 ± 0,53	0,77 ± 0,47	0,59 ± 0,99	0,76 ± 0,38	P	0,45	0,24	0,40
						ES	0,03	0,08	0,04
	Vigília [#]	3,22 ± 0,35	3,48 ± 1,07	1,10 ± 0,40	1,02 ± 0,46	P	0,57	<0,01	0,30
						ES	0,02	0,86	0,08
	Dormindo [‡]	0,30 ± 0,70	0,19 ± 0,58	0,51 ± 1,01	0,31 ± 0,39	P	0,03	0,94	0,63
						SE	0,26	<0,01	0,01

Nota: PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; FC: frequência cardíaca; Ln-SD1: desvio padrão dos intervalos R-R instantâneos; Ln-SD2: desvio padrão dos intervalos R; Ln-SD2/SD1: razão desvio padrão dos intervalos R-R instantâneo por desvio padrão dos intervalos R; Ln-RMSSD: raiz quadrada da média das diferenças sucessivas ao quadrado entre os intervalos R-R adjacentes; Ln-pNN50: percentagem das diferenças sucessivas entre os intervalos R-R que são < 50 ms; Ln-SDNN: desvio padrão dos intervalos R-R normais, a cada 5 minutos em um intervalo de tempo; Ln-VLF(ms): componente espectral de baixíssima frequência; Ln-LF(ms): componente espectral de baixa frequência; Ln-HF(ms): componente espectral de alta frequência; Ln-LF (n.u): componente espectral de baixa frequência em unidades normalizadas; Ln-HF (u.n): componente espectral de alta frequência em unidades normalizadas; Ln-LF/HF: relação dos componentes Ln-LF e Ln-HF. ANOVA de duas vias de medidas repetidas ($p \leq 0,05$). [#]Diferença entre sessão exercício e sessão controle (efeito principal da sessão). [‡]Diferença entre o grupo filho de pais hipertensos e filhos de pais normotensos (efeito principal do grupo). ^{\$} Diferença de interação de grupo e sessão.

7 Discussão

7.1 Laboratorial

O principal achado desse estudo foi que FH⁺ jovens apresentam a modulação hemodinâmica em repouso semelhante aos FH⁻. Esses resultados podem ser explicados em partes pelo fato de que ambos os grupos possuíam idade relativamente baixa, não apresentavam obesidade ou outras doenças relatadas e nível de atividade física semelhante aos FH⁻. Nesse sentido, apesar de existir algumas controvérsias na literatura a respeito da faixa etária inicial em que o histórico familiar de hipertensão arterial é capaz de levar ao desenvolvimento da doença hipertensiva, de acordo com Han, Brooks e Hite (1989), o envelhecimento natural influencia de forma negativa no aumento da PA. Esse processo é elucidado por uma conjuntura de mecanismos como o aumento da resistência vascular (HUNT, (HUNT, FARQUHAR, TAYLOR; 2001), da disfunção endotelial (VAN VARIK et al., 2012), da atividade do sistema renina angiotensina (ANDERSON, 1997) e da atividade simpática (HOOD e AMIR, 2017;

MONFREDI e LAKATTA, 2019). Essas alterações no controle da PA são associadas a outro fator agravante que é a incapacidade dos indivíduos idosos de amortecer de forma eficiente os aumentos da PA devido a menor sensibilidade do sistema barorreflexo e dos rins (PICCIRILLO et al., 2001). Os barorreceptores respondem a deformação mecânica dos vasos ocasionada pelo fluxo sanguíneo caótico e por isso são associados ao aumento da rigidez arterial na doença hipertensiva (MONAHAN et al., 2001). Por outro lado, a sensibilidade temporal do barorreflexo inalterada nos FH⁺ jovens pode ser um mecanismo de amortecimento das tendências de aumentos nos valores pressóricos (PICCIRILLO et al., 2000), uma vez que, não haveria aumento da rigidez arterial ocasionado pela idade elevada o que explicaria a PAS e PAD semelhante nos FH⁻ no presente estudo.

Embora a literatura demonstre que FH⁺ jovens apresentam valores de PAS e PAD de repouso superiores aos FH⁻ é importante ressaltar que esses indivíduos já possuem alterações metabólicas e inflamatórias (LOPES et al., 2001; MAVER et al., 2004; OTHMAN et al., 2012). No presente estudo, apesar dos níveis de triglicerídeos, HDL-colesterol, LDL-colesterol, colesterol total e glicemia sérica não serem avaliados diretamente, nenhum dos indivíduos avaliados relatou alterações nesses parâmetros. Além disso, vale ressaltar que os valores de glicemia casual de repouso e pós-exercício em ambos os grupos foram semelhantes e que no autorrelato dos filhos sobre a condição clínica dos pais foi descartado a presença de alterações metabólicas e inflamatórias. Portanto, ainda que de forma especulativa, acreditamos que a faixa etária, bem como, a ausência de alterações metabólicas, podem ter contribuído para não diferença nas variáveis hemodinâmicas em repouso.

Para compreender as alterações da PA e da modulação autonômica cardíaca resultantes do histórico familiar de hipertensão arterial, é necessário caracterizar algumas disfunções hemodinâmicas no início da doença hipertensiva, tais como aumento do volume sistólico e da FC, porém resistência vascular periférica preservada (POST et al., 1994; GOLDBERG et al., 1996; DAVIS et al., 2012). Em relação a modulação autonômica cardíaca, hipertensos limítrofes e/ou pré-hipertensos apresentam predominância da atividade simpática (PAL et al., 2011; DAVIS et al., 2012) e diminuição da sensibilidade do barorreceptor (MEDEIROS et al., 2011; SCHWARTZ et al., 2011). Estudos prévios relataram que FH⁺ apresentam VFC reduzida e/ou elevação da modulação da atividade simpática (PICCIRILLO et al., 2000; MAVER et al., 2004; LOPES et al., 2008; WU et al., 2008; MURALIKRISHNAN et al., 2011; FRANCICA et al., 2013) e alterações no barorreflexo (MAVER et al., 2004; LENARD et al., 2005). Entretanto, a maioria desses estudos apresentam importantes pontos que devem ser considerados, tais como, a obesidade

e alterações metabólicas associadas ao histórico familiar de hipertensão arterial (LIEB et al., 2008; LOPES et al., 2008; JOHNCY et al., 2015; VIANA et al., 2020), a presença de indivíduos fumantes (MAVER et al., 2004; WU et al., 2008) e o fato de não considerarem o nível de atividade física (PICCIRILLO et al., 2000; MAVER et al., 2004; MURALIKRISHNAN et al., 2011; FRANCICA et al., 2013). No presente estudo, os indivíduos eram não obesos, não fumantes e insuficientemente ativos. Essas características podem explicar a ausência de diferença estatística na FC e VFC (Ln-SD1 e Ln-RMSSD) de repouso entre os FH⁺ e FH⁻. Assim como, os resultados semelhantes entre os grupos para carga de trabalho, PSE e FC de recuperação do 1º ao 5º minuto.

Por serem considerados fatores de risco modificáveis para o desenvolvimento de DCV a obesidade e o sedentarismo podem acentuar o aumento da PA (FRANCICA et al., 2013; JOHNCY et al., 2015; VIANA et al., 2020). FH⁺ jovens com excesso de massa corporal apresentaram uma elevação na modulação autonômica cardíaca simpática, PAD e níveis de estresse oxidativo quando comparados aos FH⁻ eutróficos. Ademais, a enzima NADPH responsável por produzir o peróxido de hidrogênio é encontrada em maior quantidade em indivíduos com excesso de massa corporal (VIANA et al., 2020) e em hipertensos (LIN e LEE, 2018). A ativação da NADPH de forma exacerbada se torna um problema, uma vez que, passa a produzir em excesso superóxido (O₂⁻) que para se inativar liga-se as moléculas de óxido nítrico que diminui a sua biodisponibilidade dentro da célula desencadeando um processo de vasoconstrição aumentando a PA (LIN e LEE, 2018). Além dessas disfunções, FH⁺ também apresentam maiores níveis de norepinefrina, endotelina-1 que FH⁻ indicando que a vasodilatação dependente do endotélio prejudicada pode preceder a hipertensão arterial nos FH⁺ (LOPES et al., 2001; GOLDSTEIN et al., 2008; CIOLAC et al., 2010). Nesse sentido, diversos estudos tem demonstrado que FH⁺ apresentam disfunções vasculares estruturais (CIOLAC et al., 2010; EVRENGUL et al., 2012) e funcionais (BOUTCHER et al., 2009; EVRENGUL et al., 2012).

No entanto, a prática de exercício físico, principalmente o exercício aeróbio, é capaz de aumentar a biodisponibilidade de óxido nítrico e consequentemente a vasodilatação imediata (VALENZUELA et al., 2021). FH⁺ considerados suficientemente ativos apresentam maior VFC (SANTA-ROSA et al., 2018), maior fluxo cardiovagal e sensibilidade do barorreflexo quando comparados FH⁺ e FH⁻ considerados insuficientemente ativos (LENARD et al., 2005). De forma crônica, apenas 4 semanas de treinamento aeróbio é capaz de reduzir a rigidez arterial e aumentar a aptidão física. Além de **melhorar** o perfil hemodinâmico dos FH⁺ (GOLDBERG et al., 2012).

O presente estudo possui algumas limitações: a) Os resultados são limitados a FH⁺ jovens, sedentários, não obesos, não fumantes e sem alterações metabólicas; b) O histórico familiar de hipertensão foi avaliado por autorrelato dos filhos ao invés de aferição da PA nos pais. Entretanto vale ressaltar que a maioria dos estudos encontrados na literatura utilizou-se do autorrelato dos filhos para determinar a presença do histórico familiar de hipertensão arterial (SCHNEIDER et al., 2003; BOND et al., 2004; MAVER et al., 2004; LENARD et al., 2005; KRATOCHVILOVA et al., 2006; RATHI et al., 2013; ALMEIDA et al., 2017; PORTELA et al., 2017; XIE et al., 2018; VIANA et al., 2020); c) Apesar de avaliar o histórico familiar de hipertensão arterial não avaliamos de forma direta alterações metabólicas e inflamatórias, e esses fatores apresentam importantes implicações nas disfunções hemodinâmicas nos FH⁺; d) Embora ser filho de ambos os pais (pai e mãe) hipertensos aumente o risco de desenvolver hipertensão ao longo da vida quando comparado ao fato de ser filho de apenas um dos pais hipertensos (PERERA et al., 1972; WANG et al., 2008), não estratificamos o grupo FH⁺. Entretanto, no presente estudo apenas 3 indivíduos (~13,66%) eram filhos de ambos pais hipertensos (pai e mães), 9 filhos de mães hipertensas (~40,90 %) e 10 filhos de pais hipertensos (~45,45%); e e) apenas os índices do domínio do tempo da VFC de predominância parassimpática foram avaliados, portanto, a atividade simpática não foi avaliada, porém, mesmo os índices do domínio da frequência que conseguem avaliar de forma indireta esse parâmetro, as inferências fisiológicas desses índices requerem cautela, uma vez que podem ser influenciados pelo estiramento do átrio, sensibilidade do barorreflexo e pela frequência respiratória, independente das alterações na modulação autonomia cardíaca (TASK FORCE, 1996; GOLDSTEIN et al., 2011; BILLMAN, 2013).

Em conjunto os resultados discutidos acima refutam a hipótese de que FH⁺ jovens, não obesos, não fumantes, sedentários e sem relato de doenças metabólicas e inflamatórias apresentam alterações hemodinâmicas de repouso quando comparados a FH⁻.

7.2 Estresse Mental

O presente estudo avaliou se o histórico familiar de hipertensão arterial e/ou o exercício aeróbico de intensidade moderada influência na reatividade da PA e da modulação autonômica cardíaca em adultos jovens. A hipótese desse estudo foi que FH⁺ e FH⁻ possuem diferentes níveis de reatividade hemodinâmica ao estresse mental e que 30 minutos de exercício aeróbico amenizaria as respostas hemodinâmicas ao estresse. Os principais achados demonstram que: 1) em repouso (na linha de base) ambos os grupos FH⁺ e FH⁻ apresentaram valores semelhantes de PAS e PAD tanto na sessão controle, quanto na sessão exercício. Entretanto, a FC e o Ln-HF

(u.n) de repouso foram superiores no grupo FH^- na sessão exercício e LF (ms) de repouso inferior no grupo FH^- independente da sessão; 2) Os FH^+ apresentaram valores de PAS, PAD e FC menores durante o estresse mental do que os FH^- tanto na sessão controle, quanto na sessão exercício; 3) os 30 minutos de exercício aeróbio em intensidade moderada foram capazes de amenizar a reatividade da PAS e PAD ao estresse mental, porém, aumentou agudamente a resposta da FC ao estresse mental em ambos os grupos FH^+ e FH^- ; 4) A reatividade da VFC ao Stroop foi superior na sessão exercício independente do grupo e tempo, com valores inferiores nos índices de predominância parassimpática (Ln-SD1; Ln-RMSSD; pNN50; Ln-HF (ms); Ln-HF (u.n)) e de VFC global (Ln-SDNN) e superiores nos índices de predominância simpática (Ln-SD2/SD1; Ln-LF (u.n); Ln-LF/HF); 5) Uma resposta aumentada na modulação autonômica cardíaca simpática ao Stroop (Ln-VLF e Ln-LF (ms)) foi observada nos FH^+ independente da sessão analisada, porém, o exercício foi capaz de reduzir os valores de LF (ms) durante o estresse em ambos os grupos FH^+ e FH^- . 6). Os valores de aumento da PAS no tempo 2 ($\Delta 2$) e FC $\Delta 2$ foram superiores na sessão exercício independente dos grupos. Enquanto a FC $\Delta 4$ o aumento foi superior na sessão exercício no grupo FH^+ .

Estudos anteriores também têm mostrado valores de PAS, PAD (CIOLAC et al., 2010; FRANCICA et al., 2013; JOHNCY et al., 2015; ALMEIDA et al., 2017) e FC de repouso semelhantes entre os FH^+ e FH^- (HAMER, JONES e BOUTCHER, 2006). Assim como, os índices da VFC de repouso como LF (ms) elevado e HF (u.n) diminuído nos FH^+ quando comparados aos FH^- (PICCIRILLO et al., 2000; MURALIKRISHNAN et al., 2011). O HF (u.n) fornece uma medida da modulação autonômica sinusal que retrata o comportamento da frequência respiratória e representa a modulação autonômica vagal (TASK FORCE, 1996). Embora, alguns estudos consideram o LF (ms) um marcador de modulação simpática (LOPES et al., 2000; HAMER, JONES e BOUTCHER, 2006; FRANCICA et al., 2013), a literatura apresenta controvérsias, uma vez que esse índice pode ser influenciado por diversos mecanismos como a elasticidade arterial, a termorregulação, o estiramento do átrio e a sensibilidade do barorreflexo (NOLL et al., 1996; GOLDSTEIN et al., 2011; BILLMAN, 2013). Diante desse contexto, as inferências fisiológicas referente ao LF (ms) em repouso devem ser adotadas com cautela, uma vez que podem ocorrer independente das alterações na modulação autonômica cardíaca (GOLDSTEIN et al., 2011; BILLMAN, 2013). Por outro lado, o aumento da atividade nervosa simpática já foi observada mesmo antes da elevação da PA a níveis hipertensivos (CARTHY, 2014) e é reconhecido como um importante fator de risco cardiovascular (LOPES et al., 2000; BROTMAN et al., 2007). Além disso, o histórico familiar de hipertensão arterial é capaz de desencadear disfunções na modulação autonômica cardíaca

de forma gradativa. Entre os mecanismos que explicariam essas disfunções estaria a diminuição da sensibilidade barorreflexo nos FH⁺ que de forma cada vez mais acentuada passa a não conseguir tamponar o aumento da atividade simpática exacerbada (YAMADA et al., 1988; DITTO e FRANCE, 1990), o que justificaria o comportamento da FC. Nesse sentido, os resultados do presente estudo demonstram que FH⁺ apresentam disfunções na modulação vagal na sessão controle, quando comparados aos FH⁻. Essa disfunção é um fator preocupante, uma vez que, a diminuição do HF (ms) é associada ao desenvolvimento de eventos cardiovasculares fatais e não fatais entre indivíduos saudáveis (HILLEBRAND et al., 2013).

A redução da modulação vagal e da sensibilidade do barorreflexo associadas a predominância da atividade simpática são os possíveis mecanismos responsáveis pelo desenvolvimento da hipertensão arterial ocasionada pelo estresse mental (LUCINI et al., 2005; USHAKOV et al., 2016). Os achados do presente estudo demonstraram que o histórico familiar de hipertensão arterial parece não influenciar na reatividade da PA e FC ao estresse mental independentes da sessão. Estudos prévios demonstraram que FH⁺ apresentam reatividade da PA e FC aumentada quando comparados aos FH⁻ (FALKNER et al., 1979; CAVALCANTE et al., 1997; HAMER, JONES e BOUTCHER, 2006; FRANCICA et al., 2013). Entretanto, vale ressaltar que esses estudos utilizaram como estressor mental o teste aritmético (FALKNER et al., 1979; CAVALCANTE et al., 1997) e os que utilizaram o Stroop o tempo de teste foi diferente com 3 minutos (NOLL et al., 1996; FRANCICA et al., 2013) ou 10 minutos e não incrementaram o teste com estímulo auditivo incongruente (HAMER, JONES e BOUTCHER, 2006).

A menor reatividade ao estresse mental no grupo FH⁺ do presente estudo pode estar associada a uma sensibilidade do barorreflexo preservada, uma vez que, esses indivíduos já apresentam o tônus vagal reduzido e predominância simpática em repouso. Diante desse contexto, o barorreflexo amorteceria as tendências de aumentos nos valores de PA e FC frente ao stroop (PICCIRILLO et al., 2000). Além disso, a resposta aumentada na modulação autonômica cardíaca simpática frente ao stroop nos FH⁺ seriam compensadas por uma menor resistência vascular periférica como um mecanismo de defesa ao estresse (CARDILLO et al., 1998; HAMER, JONES e BOUTCHER, 2006). Nesse sentido, a complacência arterial seria semelhante entre os grupos FH⁺ e FH⁻ indicando a ausência de alterações vasculares funcionais e estruturais (DELACRÉTAZ et al., 2001). Portanto, ainda que de forma especulativa, acreditamos que o fato dos FH⁺ serem relativamente jovens, bem como, a ausência de aumento da resistência vascular pode ter contribuído para a menor reatividade da PA e FC frente ao estresse mental quando comparados aos FH⁻.

Embora os FH⁺ tenham demonstrado menor reatividade hemodinâmica ao estresse mental quando comparados aos FH⁻, o teste de Stroop demonstrou ser um bom estressor laboratorial gerando alterações agudas tanto nos valores de PAS, PAD, FC, quanto na modulação autonômica cardíaca em ambas as sessões (controle e exercício) independente do grupo. Esses resultados estão de acordo com estudos anteriores que demonstraram aumento da PAS (GOLDBERG et al., 1996); PAS, PAD, PAM (BOONE et al., 1993; NEVES et al., 2012; GAUCHE et al., 2017), FC (GOLDBERG et al., 1996; BOUTCHER e BOUTCHER, 2006; HAMER, JONES e BOUTCHER, 2006; NEVES et al., 2012; FRANCICA et al., 2013; VAZAN et al., 2017), débito cardíaco (GOLDBERG et al., 1996) e atividade da modulação simpática (GARDE et al., 2002; FRANCICA et al., 2013; USUI e NISHIDA, 2017; VAZAN et al., 2017).

Independente do grupo, a atenuação da reatividade ao estresse mental ocasionada pelo exercício aeróbico agudo foi confirmada. Esses resultados corroboram com estudos anteriores que demonstraram que apenas uma sessão de exercício aeróbico é capaz de amenizar as respostas da PA frente ao estresse mental (BOONE et al., 1993; BROWNLEY et al., 2003). Observamos reduções na PA na sessão exercício com relevância clínica superiores às encontradas na literatura (FH⁺ PAS/PAD 0 min: -6,68/-3,36 mmHg; 2 min: -8,23/-4,59 mmHg; 4 min: -6,96/-4,36 mmHg e FH⁻ PAS/PAD 0 min.: -4,91/7,00 mmHg; 2 min.: - 6,23/- 4,00 mmHg; 4 min.: - 7,14/2,22 mmHg) quando comparada a sessão controle. Hamer, Taylor e Steptoe (2006) em seu estudo de revisão sistemática de metanálise observaram reduções da PAS/PAD de - 3,0/-3,9 mmHg após uma sessão aguda de exercício físico. Diante desse contexto, o presente estudo reforça a prática do exercício aeróbico como prevenção de desfechos cardiovasculares, principalmente, frente ao estresse mental em FH⁺.

No entanto, vale ressaltar que a redução da reatividade da PA frente ao estresse mental pelo exercício no presente estudo foi acompanhada por um decaimento no Ln-LF (ms) em ambos os grupos, porém, os índices de predominância vagal também foram menores e os Ln-LF(u.n) e Ln-LF/HF superiores. Esses resultados corroboram em parte com os estudos prévios que demonstram reduções na modulação simpática durante o estresse mental após uma única sessão de exercício (BROWNLEY et al., 2003; VIANNA et al., 2014).

Apesar da relevância clínica dos achados desse estudo, os mecanismos fisiológicos responsáveis pela redução da reatividade da PA ao estresse mental após uma sessão aguda de exercício aeróbico ainda não são totalmente elucidados. Entre as hipóteses estaria a dessensibilização dos receptores β -adrenérgicos após o exercício que atenuaria a resposta hemodinâmica ao estresse mental (VIANNA et al., 2014). Em um estudo que avaliou homens

saudáveis observaram uma atenuação da função do ventrículo esquerdo após uma sessão de exercício aeróbio de remo em resposta a estimulação dos receptores β -adrenérgicos independente dos valores de FC (HANEL et al., 1997). Essa dessensibilização também pode contribuir para o decaimento da condutância vascular total durante o estresse mental (WESSELING et al., 1993). Outra linha de investigação mostra que a diminuição da norepinefrina e o aumento do período de pré-ejeção podem ser responsáveis pela atenuação da PA durante o estresse mental após uma sessão de exercício aeróbio (BROWNLEY et al., 2003). Entretanto, Péronnet et al. (1989) encontraram resultados diferentes com reduções nos níveis de epinefrina, mas sem reduções da reatividade da PA durante um teste de estresse mental realizado após o exercício físico. Por fim, Ebbesen et al. (1992) observaram a manutenção dos níveis de catecolaminas, mas sem o decaimento da reatividade da PA durante o teste de estresse mental.

Outros mecanismos centrais também podem ser responsáveis pelo efeito cardioprotetor do exercício físico ao estresse mental como o débito cardíaco (NEVES et al., 2012). Durante o exercício físico ocorre um aumento do débito cardíaco e da redistribuição do fluxo sanguíneo ocasionada pela vasodilatação metabólica nos músculos ativos e vasoconstrição adrenérgica nos músculos em repouso (JOYNER e WILKINS, 2007), porém uma única sessão de exercício é capaz de reduzir o débito cardíaco a valores menores que o estabelecido anteriormente em repouso (BRANDÃO RONDON et al., 2002), o que explicaria os valores de Δ FC superiores no pós-exercício do que na linha de base em ambos os grupos. Além dessa redução, o volume sistólico também é reduzido durante o teste de estresse mental indicando um somatório de mecanismos na redução da hiper-reatividade cardiovascular (HAMER, JONES e BOUTCHER, 2006). Entretanto, o mecanismo mais citado é a alteração da resistência vascular periférica desencadeada por estresse de cisalhamento e a resposta vasodilatadora provocada pelo exercício (HAMER, TAYLOR e STEPTOE, 2006), porém como ambos os grupos são jovens sem disfunções, portanto, a resistência arterial estaria preservada e consequentemente os valores de PA foram menores no grupo FH⁺ e o efeito hipotensor pós-exercício foi observado em ambos os grupos, porém com maiores decaimentos nos FH⁻.

Nesse sentido, apesar do presente estudo ter confirmado o efeito hipotensor do exercício frente o estresse mental a elucidação dos mecanismos responsáveis por esse comportamento hemodinâmico não está dentro de seu escopo. Além disso, a literatura apresenta diferenças nos protocolos adotados tanto para a realização do teste de Stroop, quanto na prática do exercício físico o que dificulta extrapolar os resultados para outros contextos. De fato, os estudos referentes ao exercício físico demonstram que a atenuação da hiper-reatividade cardiovascular

ao estresse ocasionada pelo exercício aeróbio agudo é diretamente proporcional a intensidade e tempo de duração do exercício físico (REJESKI et al., 1991; HAMER, TAYLOR e STEPTOE, 2006).

Embora a literatura demonstre o teste de Stroop como um bom estressor laboratorial em diferentes populações (BOONE et al., 1993; GOLDBERG et al., 1996), ainda existe poucos estudos que analisam a influência do histórico familiar de hipertensão na modulação autonômica cardíaca, sobretudo frente ao exercício aeróbio. Até onde sabemos este é o primeiro estudo que analisa o efeito do histórico familiar de hipertensão arterial na reatividade da PA e da modulação autonômica cardíaca após uma sessão aguda de exercício aeróbio. Portanto, mais estudos são necessários para entender a influência do histórico familiar de hipertensão arterial e do exercício aeróbio durante o estresse mental.

O presente estudo possui algumas limitações: a) A modulação autonômica cardíaca foi avaliada através da VFC e alguns índices sofrem influência da termorregulação, porém a temperatura do ambulatório foi mantida com temperatura semelhantes para todos os voluntários em ambas as sessões. Também vale ressaltar que não encontramos diferença estatística na percepção de estresse entre as sessões. Assim como, entre os grupos FH^+ e FH^- .

Em conjunto os resultados discutidos acima mostram que FH^+ apresentam menor modulação vagal em repouso do que FH^- . Entretanto, o histórico familiar de hipertensão arterial não foi capaz de influenciar nos níveis de reatividade da PA e da modulação autonômica cardíaca ao estresse mental. O exercício aeróbio de intensidade moderada reduziu a reatividade da PA, porém, aumentou agudamente a FC e a modulação autonômica cardíaca simpática ao estresse mental em adultos jovens, independente do histórico familiar de hipertensão arterial. Diante desse contexto, esse estudo reforça a prática do exercício aeróbio para prevenção de desfechos cardiovasculares entre os indivíduos que já apresentam os riscos aumentados como os FH^+ .

7.3 Ambulatorial

Os principais achados do presente estudo foram que FH^+ apresentam alterações na modulação autonômica cardíaca ambulatorial e maiores valores de PAD durante o sono, porém PAS e FC preservadas. O exercício aeróbio de intensidade moderada promoveu hipotensão da PAD durante o sono nos FH^+ e não alterou a FC ambulatorial. A redução da modulação autonômica vagal e aumento da modulação autonômica simpática foi observada após a sessão exercício aeróbio moderado independente do grupo. Os índices da VFC do domínio da

frequência demonstraram maior predominância da modulação autonômica cardíaca simpática nos FH⁺ quando comparados aos FH⁻ independente da sessão analisada.

Estudos prévios demonstram que FH⁺ apresentam alterações hemodinâmicas laboratoriais (LOPES et al., 2001; MAVER et al., 2004; OTHMAN et al., 2012; KARMACHARYA et al., 2020) e na PA ambulatorial em repouso quando comparados aos FH⁻ (LOPES et al., 2001; PELÀ et al., 2011; PATTONERI et al., 2019). Entretanto, essas alterações são em decorrência da associação do histórico familiar de hipertensão arterial com disfunções metabólicas e inflamatórias. Nesse sentido, os resultados do presente estudo não demonstram diferenças nas variáveis hemodinâmicas laboratoriais em repouso, uma vez que os indivíduos eram jovens e aparentemente saudáveis.

O monitoramento ambulatorial hemodinâmico pós-exercício aeróbico é capaz de avaliar os ricos e as adaptações positivas decorrentes da prática de exercício aeróbico agudo (BORRESEN e LAMBERT, 2008). Essas análises são primordiais para traçar estratégias de prevenção da hipertensão arterial nos FH⁺ e no tratamento não farmacológico da doença adicionando informações relevantes sobre a proteção cardiovascular desse protocolo de exercício. Diante desse contexto, nossos resultados ressaltam a importância das análises ambulatoriais da PA e da VFC.

No presente estudo encontramos hipotensão da PAD durante o sono nos FH⁺ após 30 minutos de exercício aeróbico de intensidade moderada. Vale ressaltar que as análises durante o sono são mais homogêneas, uma vez que no período de vigília ou de 24h as atividades cotidianas podem sofrer grandes alterações entre os avaliados. O efeito hipotensor do exercício nesses indivíduos pode ter sido ocasionado de forma aditiva, uma vez que, a noite a modulação autonômica simpática diminui e a modulação parassimpática aumenta predominantemente de forma espontânea (FLORAS et al., 1989). Além disso, o exercício aeróbico é capaz de diminuir a sobrecarga cardiovascular e os valores pressóricos pós-exercício (WHELTON et al., 2018; WILLIAMS et al., 2018; BARROSO et al., 2020; UNGER et al., 2020). Estudos demonstram a hipotensão ambulatorial ao exercício em diferentes populações (KENNEY e SEALS, 1993; FORJAZ et al., 2000; BRANDÃO RONDON et al., 2002; OKUTUCU et al., 2010; LIU et al., 2012). Entre os mecanismos responsáveis pela redução da PA pós-exercício estaria a diminuição da resistência arterial periférica nos indivíduos jovens e não obesos e o débito cardíaco entre os idosos com excesso de massa corporal (BRITO et al., 2014). Nesse sentido, acreditamos que a hipotensão da PAD nos FH⁺ seria em decorrência de um decaimento de forma mais acentuada da resistência vascular periférica, uma vez que os valores de FC ambulatoriais foram similares entre os grupos e os indivíduos são relativamente jovens e não obesos.

Durante o exercício aeróbio a PAS e a PAM aumentam de forma gradual devido aos maiores valores do débito cardíaco e da resistência vascular periférica, porém, a PAD reduz ou mantém os valores de repouso. Entretanto, indivíduos hipertensos podem apresentar aumento da PAD durante o exercício (LEFFERTS et al., 2022). A literatura científica evidencia uma relação de dose resposta entre a intensidade do exercício e a hipotensão da PA. O estudo de revisão de metanálise de Saco-Ledo e Valenzuela (2021) demonstrou que a prática de exercício aeróbio de intensidade moderada é capaz de reduzir a PAS e a PAM. Enquanto a PAD não se altera ou sofre um leve decaimento. Diante desse contexto, acreditamos ainda que de forma especulativa que os FH^+ tenham apresentado maiores valores de PAD durante o exercício aeróbio do que os FH^- . Por ainda apresentarem o barorreflexo preservado os valores de PAD decaíram de forma mais acentuada após o exercício, uma vez que a resistência arterial periférica também diminuiu e ocorreu a atuação de substâncias vasodilatadoras como o óxido nítrico.

De fato, o aumento da vasodilatação vascular periférica ocorre de forma imediata e após o exercício, porém esse efeito tem duração de apenas algumas horas (LEACH e TREACHER, 1998). Por outro lado, Wallace et al. (1999) avaliando a magnitude do efeito hipotensor pós-exercício observaram reduções significativa tanto da PAS, quanto da PAD durante o sono somente nos indivíduos hipertensos. Enquanto, os indivíduos normotensos não apresentaram diferença entre o dia controle e o dia exercício. Esses resultados são explicados por um processo denominado de vasodilatação vascular periférica tardia ocasionada pelo aumento do fluxo sanguíneo e do estresse de cisalhamento que promovem a liberação do óxido nítrico desencadeando efeitos benéficos na reatividade vascular (NIEBAUER e COOKE, 1996). Nesse sentido, os achados do presente estudo parecem evidenciar que o histórico familiar de hipertensão arterial de forma isolada não influenciar na hipotensão da PA pós-exercício aeróbio de intensidade moderada.

Vale ressaltar que a maioria dos indivíduos avaliados em ambos os grupos apresentaram comportamento não dipper em ambas as sessões (SC: $FH^+ = 15$ (75%); $FH^- = 11$ (~58,38%); SE: $FH^+ = 15$ (75%); $FH^- = 15$ (~71,43%)). Estudos prévios demonstram que a literatura apresenta dados inconclusivos a respeito dos efeitos benéficos do exercício em relação a hipotensão (BLUMENTHAL et al., 1991). Entre as possíveis explicações para esses resultados estaria a heterogeneidade dos estudos em relação a população avaliada e aos protocolos de exercício físico que se diferem em relação a intensidade e tempo de duração. Outra hipótese seria que o exercício aeróbio de intensidade moderada não promoveria efeito hipotensor nos indivíduos não dippers devido a uma menor atuação no equilíbrio simpato/vagal. Além disso, o efeito hipotensor do exercício pode sofrer influência de fatores ambientais como atividades

cotidianas, horários diurnos e noturnos como a duração do sono (indivíduos dipper e não dipper). No entanto, não encontramos nenhuma diferença no questionário de qualidade do sono entre os grupos. Também não encontramos diferença significativas nos episódios de despertar durante a noite avaliado pelo diário do sono, indiretamente, encontramos um bom índice de repouso noturno com todos os avaliados dormindo pelo menos 6 horas por dia em ambas as sessões.

A diminuição da sensibilidade do barorreflexo tanto simpática, quando vagal é associada ao desenvolvimento de hipertensão arterial (HUNUT, FARQUHAR e TAYLOR, 2001; LATERZA et al., 2007). Além disso, a redução da sensibilidade do barorreflexo vagal é utilizada como uma ferramenta capaz de estratificar os ricos de DC (LA ROVERE, 2000). Sabendo que o RMSSD, o pNN50 e o HF (ms) são indicadores do tônus parassimpático (TASK FORCE, 1996) podemos antecipar que esses índices são diferentes entre os grupos. Observamos diferença entre os grupos somente durante o sono independente da sessão no Ln-RMSSD e Ln-HF (ms). Enquanto o Ln-pNN50 apresentou valores menores no grupo FH⁻ em todos os momentos como de 24 h, durante a vigília e sono na sessão exercício. Além disso, encontramos valores do Ln-SDNN que reflete a VFC global (TASK FORCE, 1996) superiores no grupo FH⁺ independente da sessão.

Vale ressaltar que o exercício aeróbio é capaz de promover melhoras significativas no SDNN na fase aguda da recuperação tanto em indivíduos normotensos, como em hipertensos (CASONATTO et al., 2020). Ao contrário, uma diminuição prolongada da VFC pós-exercício representa condições prejudiciais à saúde, uma vez que, é capaz de elevar o tempo de exposição de alto risco a eventos cardíacos (THOMPSON et al., 2007). Esses resultados demonstram a importância do exercício aeróbio na manutenção da modulação autonômica cardíaca, uma vez que o aumento de 1% no SDNN é capaz de reduzir ~1% no risco de um evento cardíaco fatal e não fatal em indivíduos sem diagnóstico prévio de doenças (HILLEBRAND et al., 2013).

Em nosso estudo, a modulação autonômica ambulatorial nos FH⁺ foi prejudicada com predominância simpática em todos os períodos como no período de 24h Ln-PT ($p = 0,03$), Ln-LF (u.n) ($p = 0,03$); durante a vigília Ln-LF (ms) ($p = 0,03$), Ln-PT ($p = 0,04$) e durante o sono Ln-LF (ms) ($p = 0,03$), Ln-PT ($p = 0,01$) e Ln-LF/HF ($p = 0,03$). Além disso, os FH⁺ também apresentaram maior predominância simpática na sessão exercício durante a vigília Ln-VLF ($p < 0,01$) e Ln-LF/HF ($p < 0,01$) e durante o sono Ln-VLF ($p = 0,04$). Estudos prévios demonstram que durante o período de vigília a VFC é alterada de forma acentuada nas primeiras horas pós-exercício, sendo menos sensível nos períodos subsequentes (PEÇANHA et al., 2014) e durante o sono a redução da VFC é dependente da intensidade e o tempo de duração do exercício

(HYNENEN et al., 2010; PEÇANHA et al., 2014; DIAS et al., 2021). A modulação autonômica ambulatorial pós-exercício pode levar de 24 a 72 horas para ocorrer o restabelecimento vagal a níveis basais ou superior a linha de base (sessão controle) (JAMES et al., 2002; MOUROT et al., 2004). Portanto, ainda que de forma especulativa acreditamos que o tempo de avaliação pós exercício não foi suficiente para promover a hipotensão do exercício físico e que provavelmente os fatores de intensidade e tempo de duração foram os fatores responsáveis. Diante desse contexto, os resultados do presente estudo sugerem que os efeitos nocivos do histórico familiar de hipertensão arterial na modulação autonômica cardíaca e da PA ambulatorial podem ser atenuados com a prática de exercício aeróbio.

O presente estudo possui algumas limitações: a) Embora tenha investigado a modulação hemodinâmica ambulatorial não avaliamos a presença de apneia do sono e esse fator interfere de forma direta nessas variáveis, principalmente no período de sono; b) o exercício foi realizado em cicloergômetro no período de 7:30 a 13:30 h, portanto, os nossos resultados não podem ser extrapolados para outra modalidade de exercício e horários diferentes, uma vez que esses fatores podem interferir nas variáveis analisadas; e c) no dia da sessão controle os sujeitos não ficaram sentados no cicloergômetro e esse fator pode ter influenciado nas variáveis devido a diferença de estresse entre os dias.

Portanto, sugerimos que mais estudos sejam realizados em diferentes horas do dia, com protocolos convencionais e com o grupo de FH⁺ estratificado. Em resumo, os FH⁺ jovens apresentam os valores ambulatoriais de PA preservados em repouso e após exercício, porém, já apresentam disfunções na modulação autonômica cardíaca tanto em repouso, quanto após o exercício.

8 Conclusões gerais

Em conclusão, FH⁺ jovens apresentam valores de PA e modulação autonômica cardíaca preservados. Assim, como durante o estresse mental o histórico familiar de hipertensão não foi capaz de influenciar a modulação hemodinâmica em repouso quando comparados aos FH⁻. Entretanto, o exercício aeróbio de intensidade moderada foi capaz de reduzir a reatividade da PA, porém, aumentou a modulação autonômica cardíaca simpática ao estresse mental em adultos jovens, independente do histórico familiar de hipertensão arterial. Os FH⁺ jovens apresentam a maior PAD ambulatorial e disfunções na modulação autonômica cardíaca ambulatorial em repouso, e preservada após o exercício.

9 Referência

- AGLONY, I. M. et al. Blood pressure and family history of hypertension in children from Santiago, Chile. **Revista Medica de Chile**, v. 137, n. 1, p. 39-45, 2009
- AIRD, W. C. Mechanisms of endothelial cell heterogeneity in health and disease. **Circulation research**, v. 98, n. 2, p. 159-162, 2006.
- AIRD, W. C. Phenotypic heterogeneity of the endothelium: I. Structure, function, and mechanisms. *Circulation research*, v. 100, n. 2, p. 158-173, 2007.
- AIRD, W. C. Endothelial cell heterogeneity. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, v. 2, n. 1, p. a006429, 2012.
- AL-MOHAISSEN, M. et al. Impact of the 2017 American College of Cardiology/American Heart Association Hypertension Guideline on the prevalence of hypertension in young Saudi women. **Eastern Mediterranean Health Journal**, v. 26, n. 4, p. 426-434, 2020.
- ALHAWARI, H. H. et al. Blood pressure and its association with gender, body mass index, smoking, and family history among university students. **International Journal of Hypertension**, v. 2018, 2018.
- DE ALMEIDA, L. B. et al. Cardiac autonomic dysfunction in offspring of hypertensive parents during exercise. **International Journal of Sports Medicine**, v. 38, n. 14, p. 1105-1110, 2017.
- ALWAN, H. et al. Heritability of ambulatory and office blood pressure in the Swiss population. **Journal of hypertension**, v. 33, n. 10, p. 2061-2067, 2015.
- AMARAL, J. F. et al. Autonomic and vascular control in prehypertensive subjects with a family history of arterial hypertension. **Arquivos brasileiros de cardiologia**, v. 110, p. 166-174, 2018.
- AMARAL, S. L.; ZORN, T. M.T; MICHELINI, L. C. Exercise training normalizes wall-to-lumen ratio of the gracilis muscle arterioles and reduces pressure in spontaneously hypertensive rats. **Journal of hypertension**, v. 18, n. 11, p. 1563-1572, 2000.
- AMBROSIUS, W. T. et al. The design and rationale of a multicenter clinical trial comparing two strategies for control of systolic blood pressure: the Systolic Blood Pressure Intervention Trial (SPRINT). **Clinical trials**, v. 11, n. 5, p. 532-546, 2014.
- ANDERSON, S. Ageing and the renin-angiotensin system. **Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association-European Renal Association**, v. 12, n. 6, p. 1093-1094, 1997.
- AMERICAN COLLEGE OF SPORTS MEDICINE et al. Exercise and acute cardiovascular events: placing the risks into perspective: a scientific statement from the American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism and the Council on Clinical Cardiology. **Circulation**, v. 115, n. 17, p. 2358-2368, 2007.

AMERICAN HEART ASSOCIATION et al. American College of cardiology Task force. guidelines on the primary prevention of cardiovascular disease. **J Am Coll Cardiol**, v. 74, p. e177-232, 2019.

ARSENOS, P. et al. Deceleration capacity of heart rate predicts arrhythmic and total mortality in heart failure patients. **Annals of Noninvasive Electrocardiology**, v. 21, n. 5, p. 508-518, 2016.

ATALAR, E. et al. Are the conventional cutoff values adequate to define hypertension in young women?. **Blood Pressure Monitoring**, v. 15, n. 6, p. 296-299, 2010.

AZEVEDO, L. M. et al. Exercício físico e pressão arterial: efeitos, mecanismos, influências e implicações na hipertensão arterial. **Rev. Soc. Cardiol. Estado de São Paulo**, p. 415-422, 2019.

BARNES, V. A. et al. Ethnicity and socioeconomic status: impact on cardiovascular activity at rest and during stress in youth with a family history of hypertension. **Ethnicity & disease**, v. 10, n. 1, p. 4-16, 2000.

BARROSO, W. K. S. et al. Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial-2020. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia (eletronic)**, 2021.

BEEVERS, G; LIP, G.Y.H; O'BRIEN, E. The pathophysiology of hypertension. **Bmj**, v. 322, n. 7291, p. 912-916, 2001.

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. e146-e603, 2017.

BERENSON, G.S.; WATTIGNEY, W. A.; WEBBER, L. S. Epidemiology of hypertension from childhood to young adulthood in black, white, and Hispanic population samples. **Public health reports**, v. 111, n. Suppl 2, p. 3, 1996.

BERLIN, J. A.; COLDITZ, G.A. A meta-analysis of physical activity in the prevention of coronary heart disease. **American journal of epidemiology**, v. 132, n. 4, p. 612-628, 1990.

BERNARDI, L. et al. Impaired circadian modulation of sympathovagal activity in diabetes. A possible explanation for altered temporal onset of cardiovascular disease. **Circulation**, v. 86, n. 5, p. 1443-1452, 1992.

BEST, L. G. et al. Genetic determination of acute phase reactant levels: the strong heart study. **Human heredity**, v. 58, n. 2, p. 112-116, 2005.

BIAGGIONI, I. Circadian clocks, autonomic rhythms, and blood pressure dipping. **Hypertension**, v. 52, n. 5, p. 797-798, 2008.

BIANCHETTI, M.G. et al. Blood pressure control in normotensive members of hypertensive families. **Kidney international**, v. 29, n. 4, p. 882-888, 1986.

BIANCHETTI, M. G. et al. Disturbed noradrenergic blood pressure control in normotensive members of hypertensive families. **Heart**, v. 51, n. 3, p. 306-311, 1984.

BIANCHI, G. et al. Renal dysfunction as a possible cause of essential hypertension in predisposed subjects. **Kidney International**, v. 23, n. 6, p. 870-875, 1983.

BILLMAN, G. E. The LF/HF ratio does not accurately measure cardiac sympatho-vagal balance. **Frontiers in physiology**, v. 4, p. 26, 2013.

BLUMENTHAL, J.A.; SIEGEL, W. C.; APPELBAUM, M. Failure of exercise to reduce blood pressure in patients with mild hypertension: results of a randomized controlled trial. **Jama**, v. 266, n. 15, p. 2098-2104, 1991.

BOGGIA, J. et al. Prognostic accuracy of day versus night ambulatory blood pressure: a cohort study. **The Lancet**, v. 370, n. 9594, p. 1219-1229, 2007.

BOND, V. et al. Normal exercise blood pressure response in African-American women with parental history of hypertension. **The American journal of the medical sciences**, v. 328, n. 2, p. 78-83, 2004.

BONNEMEIER, H. et al. Circadian profile of cardiac autonomic nervous modulation in healthy subjects: differing effects of aging and gender on heart rate variability. **Journal of cardiovascular electrophysiology**, v. 14, n. 8, p. 791-799, 2003.

BOONE JR, J. B. et al. Postexercise hypotension reduces cardiovascular responses to stress. **Journal of Hypertension**, v. 11, n. 4, p. 449-453, 1993.

BOOTH, F. W.; CHAKRAVARTHY, M. V.; SPANGENBURG, E. E. Exercise and gene expression: physiological regulation of the human genome through physical activity. **The Journal of physiology**, v. 543, n. 2, p. 399-411, 2002.

BOOTH, J. A short history of blood pressure measurement. **Proc R Soc Med**, v.70, n. 11, p. 793-799, 1977.

BORRESEN, J.; LAMBERT, M. I. Autonomic control of heart rate during and after exercise: measurements and implications for monitoring training status. **Sports medicine**, v. 38, p. 633-646, 2008.

BOUTCHER, Y. N.; BOUTCHER, S. H. Cardiovascular response to Stroop: effect of verbal response and task difficulty. **Biological psychology**, v. 73, n. 3, p. 235-241, 2006.

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.; PARK, Y. J.; BOUTCHER, Stephen H. Vascular and baroreceptor abnormalities in young males with a family history of hypertension. **European journal of applied physiology**, v. 107, p. 653-658, 2009.

BOYLE, L. J. et al. Impact of reduced daily physical activity on conduit artery flow-mediated dilation and circulating endothelial microparticles. **Journal of applied physiology**, v. 115, n. 10, p. 1519-1525, 2013.

BRANDÃO RONDON, M. U. P. et al. Postexercise blood pressure reduction in elderly hypertensive patients. **Journal of the American college of cardiology**, v. 39, n. 4, p. 676-682, 2002.

BRESS, A. P. et al. Cost-effectiveness of intensive versus standard blood-pressure control. **New England Journal of Medicine**, v. 377, n. 8, p. 745-755, 2017.

BRITO, L. C. et al. Postexercise hypotension as a clinical tool: a “single brick” in the wall. **Journal of the American Society of Hypertension**, v. 12, n. 12, p. e59-e64, 2018.

BRITO, L. C.; QUEIROZ, A. C. C.; FORJAZ, C. L. M. Influence of population and exercise protocol characteristics on hemodynamic determinants of post-aerobic exercise hypotension. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 47, p. 626-636, 2014.

BRODDE, O. E. et al. Cardiac muscarinic receptors decrease with age. In vitro and in vivo studies. **The Journal of clinical investigation**, v. 101, n. 2, p. 471-478, 1998.

BROTMAN, D. J.; GOLDEN, S. H.; WITTSTEIN, I. S. The cardiovascular toll of stress. **The Lancet**, v. 370, n. 9592, p. 1089-1100, 2007.

BROWN, M. D. Exercise and coronary vascular remodelling in the healthy heart. **Experimental physiology**, v. 88, n. 5, p. 645-658, 2003.

BROWNLEY, K. A. et al. Sympathoadrenergic mechanisms in reduced hemodynamic stress responses after exercise. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, v. 35, n. 6, p. 978-986, 2003.

BROWNLEY, K. A. et al. Acute aerobic exercise reduces ambulatory blood pressure in borderline hypertensive men and women. **American journal of hypertension**, v. 9, n. 3, p. 200-206, 1996.

BURGER, A. J.; CHARLAMB, M.; SHERMAN, H. B. Circadian patterns of heart rate variability in normals, chronic stable angina and diabetes mellitus. **International journal of cardiology**, v. 71, n. 1, p. 41-48, 1999.

BURGER, A. J. et al. Effect of beta-adrenergic receptor blockade on cardiac autonomic tone in patients with chronic stable angina. **Pacing and Clinical Electrophysiology**, v. 19, n. 4, p. 411-417, 1996. ISSN 0147-8389

BURKE, V. et al. Family history as a predictor of blood pressure in a longitudinal study of Australian children. **Journal of hypertension**, v. 16, n. 3, p. 269-276, 1998.

BUTLER, R. N. Public interest report no. 23: Exercise, the neglected therapy. **The International Journal of Aging and Human Development**, v. 8, n. 2, p. 193-195, 1978.

CABRAL-SANTOS, C. et al. Impact of high-intensity intermittent and moderate-intensity continuous exercise on autonomic modulation in young men. **International journal of sports medicine**, v. 37, n. 06, p. 431-435, 2016.

CADE, R. et al. Effect of aerobic exercise training on patients with systemic arterial hypertension. **The American journal of medicine**, v. 77, n. 5, p. 785-790, 1984.

CAI, A. et al. Associations of systolic and diastolic blood pressure night-to-day ratios with atherosclerotic cardiovascular diseases. **Hypertension Research**, v. 39, n. 12, p. 874-878, 2016.

CAO, L. et al. The effectiveness of aerobic exercise for hypertensive population: a systematic review and meta-analysis. **The Journal of Clinical Hypertension**, v. 21, n. 7, p. 868-876, 2019.

CAO, R. et al. Relations between white coat effect of blood pressure and arterial stiffness. **The Journal of Clinical Hypertension**, v. 24, n. 11, p. 1427-1435, 2022.

CAO, W. H.; MORRISON, S. F. Differential chemoreceptor reflex responses of adrenal preganglionic neurons. **American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**, v. 281, n. 6, p. R1825-R1832, 2001.

CARDILLO, C. et al. Impairment of the nitric oxide-mediated vasodilator response to mental stress in hypertensive but not in hypercholesterolemic patients. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 32, n. 5, p. 1207-1213, 1998.

CARLSON, D. J. et al. Isometric exercise training for blood pressure management: a systematic review and meta-analysis. In: **Mayo Clinic Proceedings**. Elsevier, 2014. p. 327-334.

CARNETHON, M. R. et al. Cardiovascular health in African Americans: a scientific statement from the American Heart Association. **Circulation**, v. 136, n. 21, p. e393-e423, 2017.

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

CARROLL, D. et al. Blood pressure reactions to stress and the prediction of future blood pressure: effects of sex, age, and socioeconomic position. **Psychosomatic medicine**, v. 65, n. 6, p. 1058-1064, 2003.

CARROLL, D. et al. Blood pressure reactions to acute psychological stress and future blood pressure status: a 10-year follow-up of men in the Whitehall II study. **Psychosomatic medicine**, v. 63, n. 5, p. 737-743, 2001.

CARTHY, E. R. Autonomic dysfunction in essential hypertension: a systematic review. **Annals of medicine and surgery**, v. 3, n. 1, p. 2-7, 2014.

CASARINI, D. E. et al. Calcium Channel Blockers as Inhibitors of Angiotensin I–Converting Enzyme. **Hypertension**, v. 26, n. 6, p. 1145-1148, 1995.

CASONATTO, J.; OLIVEIRA, L. S.; GRANDOLFI, K. Post-aerobic-exercise autonomic responses in hypertensives—a randomized controlled trial. **Arterial Hypertension**, v. 24, n. 2, p. 74-82, 2020.

CAVALCANTE, J. W. et al. Blood pressure responses in children of normotensive and of hypertensive parents treated with pressor stimulus. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 69, n. 5, p. 323-326, 1997.

CHEN, X.; WANG, Y. Tracking of blood pressure from childhood to adulthood: a systematic review and meta–regression analysis. **Circulation**, v. 117, n. 25, p. 3171-3180, 2008.

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.

CHO, M. C. Clinical significance and therapeutic implication of nocturnal hypertension: relationship between nighttime blood pressure and quality of sleep. **Korean circulation journal**, v. 49, n. 9, p. 818-828, 2019.

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.

CHOR, D. et al. Prevalence, awareness, treatment and influence of socioeconomic variables on control of high blood pressure: results of the ELSA-Brasil Study. **PLOS one**, v. 10, n. 6, p. e0127382, 2015.

CHUDYK, A.; PETRELLA, R. J. Effects of exercise on cardiovascular risk factors in type 2 diabetes: a meta-analysis. **Diabetes care**, v. 34, n. 5, p. 1228-1237, 2011.

CIOLAC, E. G. et al. Effects of high-intensity aerobic interval training vs. moderate exercise on hemodynamic, metabolic and neuro-humoral abnormalities of young normotensive women at high familial risk for hypertension. **Hypertension Research**, v. 33, n. 8, p. 836-843, 2010.

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. 814-822, 2010.

CLAUDIO, E. R. G. et al. Swimming training prevents coronary endothelial dysfunction in ovariectomized spontaneously hypertensive rats. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 50, 2017.

COFFMAN, T. M. Under pressure: the search for the essential mechanisms of hypertension. **Nature medicine**, v. 17, n. 11, p. 1402-1409, 2011.

- COOTE, J. H. Recovery of heart rate following intense dynamic exercise. **Experimental physiology**, v. 95, n. 3, p. 431-440, 2010.
- CORNELISSEN, V. A.; SMART, N. A. Exercise training for blood pressure: a systematic review and meta-analysis. **Journal of the American heart association**, v. 2, n. 1, p. e004473, 2013.
- CORVOL, P. et al. Can the genetic factors influence the treatment of systemic hypertension? The case of the renin-angiotensin-aldosterone system. **The American journal of cardiology**, v. 70, n. 12, p. D14-D20, 1992.
- CUNHA, G. A. da et al. Hipotensão pós-exercício em hipertensos submetidos ao exercício aeróbio de intensidades variadas e exercício de intensidade constante. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, v. 12, p. 313-317, 2006.
- DAHL, L. K. Salt and hypertension. **The American journal of clinical nutrition**, v. 25, n. 2, p. 231-244, 1972.
- DAMPNEY, R. A. Functional organization of central pathways regulating the cardiovascular system. **Physiological reviews**, 1994.
- DANSER, A. H Jan; DEINUM, Jaap. Renin, prorenin and the putative (pro) renin receptor. **Hypertension**, v. 46, n. 5, p. 1069-1076, 2005.
- DAUPHINOT, V. et al. Autonomic nervous system activity is independently associated with the risk of shift in the non-dipper blood pressure pattern. **Hypertension Research**, v. 33, n. 10, p. 1032-1037, 2010.
- DAVIES, P. F. Hemodynamic shear stress and the endothelium in cardiovascular pathophysiology. **Nature clinical practice Cardiovascular medicine**, v. 6, n. 1, p. 16-26, 2009.
- 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.
- DAWBER, T. R.; MOORE, F. E.; MANN, G. V. II. Coronary heart disease in the Framingham study. **International journal of epidemiology**, v. 44, n. 6, p. 1767-1780, 2015.
- DE ARAÚJO, J. A. et al. Aerobic fitness influences rest and heart rate recovery on young men regardless of body mass index. **Sport Sciences for Health**, v. 13, p. 217-223, 2017.
- DE OLIVEIRA, C. M. et al. Heritability of cardiovascular risk factors in a Brazilian population: Baependi Heart Study. **BMC medical genetics**, v. 9, n. 1, p. 1-8, 2008.
- DELACRÉTAZ, E. et al. Radial artery compliance in response to mental stress in normotensive offspring of hypertensive parents. **Clinical and experimental hypertension**, v. 23, n. 7, p. 545-553, 2001.

DIAS-FILHO, C.A. A. et al. The effect of family history of hypertension and polymorphism of the ACE gene (rs1799752) on cardiac autonomic modulation in adolescents. **Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology**, v. 48, n. 2, p. 177-185, 2021.

DIAS, A. R. L. et al. Acute exercise increases the ambulatory cardiac modulation of young men with overweight/obesity. **Research Quarterly for Exercise and Sport**, v. 92, n. 4, p. 796-804, 2021.

DICARLO, S.; BISHOP, V. S. Onset of exercise shifts operating point of arterial baroreflex to higher pressures. **American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology**, v. 262, n. 1, p. H303-H307, 1992.

DITTO, B.; FRANCE, C. Carotid baroreflex sensitivity at rest and during psychological stress in offspring of hypertensives and non-twin sibling pairs. **Psychosomatic Medicine**, v. 52, n. 6, p. 610-620, 1990.

DITTRICH, H. C.; SMITH, S. Differing circadian patterns of symptom onset in subgroups of patients with acute myocardial infarction. 1989.

DOBRIN, P. B. Mechanical properties of arteries. **Physiological reviews**, v. 58, n. 2, p. 397-460, 1978.

DOLAN, E. et al. Superiority of ambulatory over clinic blood pressure measurement in predicting mortality: the Dublin outcome study. **Hypertension**, v. 46, n. 1, p. 156-161, 2005.

DYER, A. R. et al. Ten-year incidence of elevated blood pressure and its predictors: the CARDIA study. **Journal of human hypertension**, v. 13, n. 1, p. 13-21, 1999.

EBBESEN, B. L. et al. Effects of acute exercise on cardiovascular reactivity. **Journal of Behavioral Medicine**, v. 15, p. 489-507, 1992.

ELIAS, M. C. et al. Comparison of the lipid profile, blood pressure, and dietary habits of adolescents and children descended from hypertensive and normotensive individuals. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 82, p. 139-142, 2004.

EVRENGUL, H. et al. Aortic stiffness and flow-mediated dilatation in normotensive offspring of parents with hypertension. **Cardiology in the Young**, v. 22, n. 4, p. 451-456, 2012.

FABBIAN, F. et al. Dipper and non-dipper blood pressure 24-hour patterns: circadian rhythm-dependent physiologic and pathophysiologic mechanisms. **Chronobiology international**, v. 30, n. 1-2, p. 17-30, 2013.

FAGARD, R. H. et al. Night-day blood pressure ratio and dipping pattern as predictors of death and cardiovascular events in hypertension. **Journal of human hypertension**, v. 23, n. 10, p. 645-653, 2009.

FALKNER, B. et al. Cardiovascular response to mental stress in normal adolescents with hypertensive parents. Hemodynamics and mental stress in adolescents. **Hypertension**, v. 1, n. 1, p. 23-30, 1979.

FECCHIO, R. Y. et al. Potential mechanisms behind the blood pressure-lowering effect of dynamic resistance training. **Current Hypertension Reports**, v. 23, n. 6, p. 35, 2021.

FERGUSON, A. V.; LATCHFORD, K. J.; SAMSON, W. K. The paraventricular nucleus of the hypothalamus—a potential target for integrative treatment of autonomic dysfunction. **Expert opinion on therapeutic targets**, v. 12, n. 6, p. 717-727, 2008.

FERRIER, C.; COX, H.; ESLER, M. Elevated total body noradrenaline spillover in normotensive members of hypertensive families. **Clinical science**, v. 84, n. 2, p. 225-230, 1993.

FIGUEIRÊDO, P. M. S. et al. Assessment of the biological potential of diaryltriazenes-derived triazene compounds. **Scientific Reports**, v. 11, n. 1, p. 2541, 2021.

FISCHER, M. A. et al. Primary medication non-adherence: analysis of 195,930 electronic prescriptions. **Journal of general internal medicine**, v. 25, p. 284-290, 2010.

FISHER, J. P.; YOUNG, C. N.; FADEL, P. J. Autonomic adjustments to exercise in humans. **Compr Physiol**, v. 5, n. 2, p. 475-512, Apr 2015. ISSN 2040-4603.

FLORAS, J. S. Epinephrine and the genesis of hypertension. **Hypertension**, v. 19, n. 1, p. 1-18, 1992.

FLORAS, J. S. et al. Postexercise hypotension and sympathoinhibition in borderline hypertensive men. **Hypertension**, v. 14, n. 1, p. 28-35, 1989.

FORJAZ, C. L. M et al. Factors affecting post-exercise hypotension in normotensive and hypertensive humans. **Blood pressure monitoring**, v. 5, n. 5, p. 255-262, 2000.

FORJAZ, C. L. M. et al. Post-exercise changes in blood pressure, heart rate and rate pressure product at different exercise intensities in normotensive humans. **Brazilian journal of medical and biological research**, v. 31, p. 1247-1255, 1998.

FORJAZ, C.L.M; TINUCCI, T. A medida da pressão arterial no exercício. Revista Brasileira de Hipertensão. **Ribeirão Preto**, v.7, n.1, p.79-87, 2000.

FORSDAHL, S. H. et al. Risk factors for abdominal aortic aneurysms: a 7-year prospective study: the Tromsø Study, 1994–2001. **Circulation**, v. 119, n. 16, p. 2202-2208, 2009.

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.

FRIEDMAN, G. D. et al. Precursors of essential hypertension: body weight, alcohol and salt use, and parental history of hypertension. **Preventive medicine**, v. 17, n. 4, p. 387-402, 1988.

- GARDE, A. et al. Effects of mental and physical demands on heart rate variability during computer work. **European journal of applied physiology**, v. 87, p. 456-461, 2002.
- GAUCHE, R. et al. Blood pressure reactivity to mental stress is attenuated following resistance exercise in older hypertensive women. **Clinical Interventions in Aging**, p. 793-803, 2017.
- GEARING, F. R. et al. Hypertension among relatives of hypertensives: Progress report of a family study. **American Journal of Public Health and the Nations Health**, v. 52, n. 12, p. 2058-2065, 1962.
- GELBER, R. P. et al. A prospective study of body mass index and the risk of developing hypertension in men. **American journal of hypertension**, v. 20, n. 4, p. 370-377, 2007.
- GHAZI, L. et al. Kidney Function Decline in Young Adulthood and Subsequent 24-Hour Ambulatory Blood Pressure in Midlife: The CARDIA Study. **Kidney Medicine**, v. 4, n. 2, 2022.
- GLADWELL, V. F. et al. The influence of small fibre muscle mechanoreceptors on the cardiac vagus in humans. **The Journal of physiology**, v. 567, n. 2, p. 713-721, 2005.
- GLASSER, S. P. et al. Hemodynamic and echocardiographic profiles in African American compared with White offspring of hypertensive parents: the HyperGEN study. **American journal of hypertension**, v. 27, n. 1, p. 21-26, 2014.
- GOLDBERG, A. David et al. Ischemic, hemodynamic, and neurohormonal responses to mental and exercise stress: experience from the Psychophysiological Investigations of Myocardial Ischemia Study (PIMI). **Circulation**, v. 94, n. 10, p. 2402-2409, 1996.
- GOLDBERG, M. J.; BOUTCHER, S. H.; BOUTCHER, Y. N. 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.
- GOLDSTEIN, D. S. Plasma catecholamines and essential hypertension. An analytical review. **Hypertension**, v. 5, n. 1, p. 86-99, 1983.
- GOLDSTEIN, D. S. et al. Low-frequency power of heart rate variability is not a measure of cardiac sympathetic tone but may be a measure of modulation of cardiac autonomic outflows by baroreflexes. **Experimental physiology**, v. 96, n. 12, p. 1255-1261, 2011.
- GOLDSTEIN, I. B.; SHAPIRO, David; GUTHRIE, Donald. Ambulatory blood pressure and family history of hypertension in healthy men and women. **American Journal of Hypertension**, v. 19, n. 5, p. 486-491, 2006.
- GOLDSTEIN, I. B.; SHAPIRO, David; WEISS, Robert E. How family history and risk factors for hypertension relate to ambulatory blood pressure in healthy adults. **Journal of hypertension**, v. 26, n. 2, p. 276-283, 2008.

- GOTO, C. et al. Effect of different intensities of exercise on endothelium-dependent vasodilation in humans: role of endothelium-dependent nitric oxide and oxidative stress. **Circulation**, v. 108, n. 5, p. 530-535, 2003.
- GRASSI, G. Counteracting the sympathetic nervous system in essential hypertension. **Current opinion in nephrology and hypertension**, v. 13, n. 5, p. 513-519, 2004.
- GRASSI, G.; MARK, A.; ESLER, M. The sympathetic nervous system alterations in human hypertension. **Circulation research**, v. 116, n. 6, p. 976-990, 2015.
- GRASSI, G.; RAM, V. S. Evidence for a critical role of the sympathetic nervous system in hypertension. **Journal of the American Society of Hypertension**, v. 10, n. 5, p. 457-466, 2016.
- 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. H816-H822, 2015.
- GREEN, D. J. et al. Vascular adaptation to exercise in humans: role of hemodynamic stimuli. **Physiological reviews**, v. 97, n. 2, p. 495-528, 2017.
- GREEN, D. J.; SMITH, K. J. Effects of exercise on vascular function, structure, and health in humans. **Cold Spring Harbor perspectives in medicine**, v. 8, n. 4, p. a029819, 2018.
- GREENWOOD, J. P. et al. Hypertensive left ventricular hypertrophy: relation to peripheral sympathetic drive. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 38, n. 6, p. 1711-1717, 2001.
- GUYENET, P. G. The sympathetic control of blood pressure. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 7, n. 5, p. 335-346, 2006.
- GUYTON, A. Arterial pressure and hypertension. **Summary of pressureregulation by the nervous system**, p. 287-292, 1980.
- GUYTON, A. C. Blood pressure control—special role of the kidneys and body fluids. **Science**, v. 252, n. 5014, p. 1813-1816, 1991.
- HAHN, W. K.; BROOKS, J. A.; HITE, R.. Blood pressure norms for healthy young adults: relation to sex, age, and reported parental hypertension. **Research in Nursing & Health**, v. 12, n. 1, p. 53-56, 1989.
- HALL, M. E.; H., John E. Pathogenesis of hypertension. **Hypertension: A Companion to Braunwald's Heart Disease E-Book**. Philadelphia: Elsevier, p. 33-51, 2017.
- 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.

HAMER, M.; JONES, J.; BOUTCHER, S. H. Acute exercise reduces vascular reactivity to mental challenge in offspring of hypertensive families. **Journal of hypertension**, v. 24, n. 2, p. 315-320, 2006.

HAMER, M.; TAYLOR, A.; STEPTOE, A. The effect of acute aerobic exercise on stress related blood pressure responses: a systematic review and meta-analysis. **Biological psychology**, v. 71, n. 2, p. 183-190, 2006.

HANEL, B. et al. Restricted postexercise pulmonary diffusion capacity and central blood volume depletion. **Journal of Applied Physiology**, v. 83, n. 1, p. 11-17, 1997.

HANSEN, T. W. et al. Prognostic value of ambulatory heart rate revisited in 6928 subjects from 6 populations. **Hypertension**, v. 52, n. 2, p. 229-235, 2008.

HARDY, S. T. et al. Heterogeneity in blood pressure transitions over the life course: age-specific emergence of racial/ethnic and sex disparities in the United States. **JAMA cardiology**, v. 2, n. 6, p. 653-661, 2017.

HASTINGS, M.; MAYWOOD, E. S. Circadian clocks in the mammalian brain. **Bioessays**, v. 22, n. 1, p. 23-31, 2000.

HELLEPUTTE, S. et al. Arterial stiffness in patients with type 1 diabetes and its comparison to cardiovascular risk evaluation tools. **Cardiovascular Diabetology**, v. 21, n. 1, p. 97, 2022.

HERMIDA, R. C.; AYALA, D. E.; PORTALUPPI, F. Circadian variation of blood pressure: the basis for the chronotherapy of hypertension. **Advanced drug delivery reviews**, v. 59, n. 9-10, p. 904-922, 2007.

HERTZ, R. P. et al. Racial disparities in hypertension prevalence, awareness, and management. **Archives of internal medicine**, v. 165, n. 18, p. 2098-2104, 2005.

HIGASHI, Y. et al. Regular aerobic exercise augments endothelium-dependent vascular relaxation in normotensive as well as hypertensive subjects: role of endothelium-derived nitric oxide. **Circulation**, v. 100, n. 11, p. 1194-1202, 1999.

HILLEBRAND, S. et al. Heart rate variability and first cardiovascular event in populations without known cardiovascular disease: meta-analysis and dose-response meta-regression. **Europace**, v. 15, n. 5, p. 742-749, 2013.

HOBSON, M. L.; REJESKI, W. J. Does the dose of acute exercise mediate psychophysiological responses to mental stress?. **Journal of Sport and Exercise Psychology**, v. 15, n. 1, p. 77-87, 1993.

HOOD, S. et al. The aging clock: circadian rhythms and later life. **The Journal of clinical investigation**, v. 127, n. 2, p. 437-446, 2017.

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

- HUNT, B. E.; FARQUHAR, W. B.; TAYLOR, J. A. Does reduced vascular stiffening fully explain preserved cardiovagal baroreflex function in older, physically active men? **Circulation**, v. 103, n. 20, p. 2424-2427, 2001.
- HYNYNEN, E. et al. Effects of moderate and heavy endurance exercise on nocturnal HRV. **International journal of sports medicine**, v. 31, n. 06, p. 428-432, 2010.
- 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, 2016.
- IWASE, N. et al. Abnormal baroreflex control of heart rate in normotensive young subjects with a family history of essential hypertension. **Journal of hypertension. Supplement: Official Journal of the International Society of Hypertension**, v. 2, n. 3, p. S409-11, 1984.
- JACKSON, E. M.; DISHMAN, R. K. Hemodynamic responses to stress among black women: fitness and parental hypertension. **Medicine and science in sports and exercise**, v. 34, n. 7, p. 1097-104; discussion 1105, 2002.
- JAMES, D. V. B. et al. Heart rate variability: response following a single bout of interval training. **International Journal of Sports Medicine**, v. 23, n. 04, p. 247-251, 2002.
- JANEWAY, T. C. A clinical study of hypertensive cardiovascular disease. **Archives of Internal Medicine**, v. 12, n. 6, p. 755-798, 1913.
- JARCZOK, M. N. et al. Heart rate variability is associated with glycemic status after controlling for components of the metabolic syndrome. **International journal of cardiology**, v. 167, n. 3, p. 855-861, 2013.
- JENNINGS, J. R. et al. Exaggerated blood pressure responses during mental stress are prospectively related to enhanced carotid atherosclerosis in middle-aged Finnish men. **Circulation**, v. 110, n. 15, p. 2198-2203, 2004.
- JOHNCY, S. S. et al. Altered cardiovascular autonomic function in young normotensive offspring of hypertensive parents—Is obesity an additional risk factor?. **Journal of basic and clinical physiology and pharmacology**, v. 26, n. 6, p. 531-537, 2015.
- JOINT NATIONAL. Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure: The 1984 report of the Joint National Committee. **Arch Intern Med**, v. 144, p. 1045, 1984.
- JOINT NATIONAL COMMITTEE et al. Report of the Joint National Committee on detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. A cooperative study. **JAMA**, v. 237, n. 3, p. 255-261, 1977.
- JOYNER, M. J.; GREEN, D. J. Exercise protects the cardiovascular system: effects beyond traditional risk factors. **The Journal of physiology**, v. 587, n. 23, p. 5551-5558, 2009.

- JOYNER, M. J.; WILKINS, B. W. Exercise hyperaemia: is anything obligatory but the hyperaemia?. **The Journal of physiology**, v. 583, n. 3, p. 855-860, 2007.
- KAIN, H. K.; HINMAN, A.; SOKOLOW, M. Arterial blood pressure measurements with a portable recorder in hypertensive patients: I. Variability and correlation with "casual" pressures. **Circulation**, v. 30, n. 6, p. 882-892, 1964.
- 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.
- KANNEL, W. B. Elevated systolic blood pressure as a cardiovascular risk factor. **The American journal of cardiology**, v. 85, n. 2, p. 251-255, 2000.
- KARIO, K. et al. Effect of esaxerenone on nocturnal blood pressure and natriuretic peptide in different dipping phenotypes. **Hypertension Research**, v. 45, n. 1, p. 97-105, 2022.
- KARMACHARYA, P.; SINGH, S.; TIWARI, I. Evaluation of sympathetic response in offsprings of hypertensive and normotensive parents. **Journal of Nepal Health Research Council**, v. 17, n. 4, p. 528-531, 2019.
- KELLER, D. M. et al. Carotid baroreflex control of leg vascular conductance at rest and during exercise. **Journal of Applied Physiology**, v. 94, n. 2, p. 542-548, 2003.
- KELLEY, G. A.; KELLEY, K. S.; FRANKLIN, B. Aerobic exercise and lipids and lipoproteins in patients with cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. **Journal of cardiopulmonary rehabilitation**, v. 26, n. 3, p. 131, 2006.
- KENNEY, M. J.; SEALS, D. R. Postexercise hypotension. Key features, mechanisms, and clinical significance. **Hypertension**, v. 22, n. 5, p. 653-664, 1993.
- KERCKHOFFS, D. A.J.M. et al. Effect of aging on β -adrenergically mediated thermogenesis in men. **American Journal of Physiology-Endocrinology And Metabolism**, v. 274, n. 6, p. E1075-E1079, 1998.
- KIM, B. J. et al. Effect of a fixed-dose combination of Telmisartan/S-amlodipine on circadian blood pressure compared with Telmisartan monotherapy: TENUVA-BP study. **Clinical Hypertension**, v. 28, n. 1, p. 1-10, 2022.
- KIM, H. S.; YOON, Kun-Ho; CHO, Jae-Hyoung. Diurnal heart rate variability fluctuations in normal volunteers. **Journal of diabetes science and technology**, v. 8, n. 2, p. 431-433, 2014.
- KIM, S. H. et al. Higher heart rate variability as a predictor of atrial fibrillation in patients with hypertension. **Scientific Reports**, v. 12, n. 1, p. 3702, 2022.
- KLAG, M. J. et al. End-stage renal disease in African-American and white men: 16-year MRFIT findings. **Jama**, v. 277, n. 16, p. 1293-1298, 1997.

- KODAMA, S. et al. Effect of aerobic exercise training on serum levels of high-density lipoprotein cholesterol: a meta-analysis. **Archives of internal medicine**, v. 167, n. 10, p. 999-1008, 2007.
- KOHARA, K. et al. Autonomic nervous function in non-dipper essential hypertensive subjects: evaluation by power spectral analysis of heart rate variability. **Hypertension**, v. 26, n. 5, p. 808-814, 1995.
- KOHORI SEGAWA, H. et al. Social and behavioral factors related to blood pressure measurement: A cross-sectional study in Bhutan. **Plos one**, v. 17, n. 8, p. e0271914, 2022.
- KOTSIS, V. et al. Impact of obesity on 24-hour ambulatory blood pressure and hypertension. **Hypertension**, v. 45, n. 4, p. 602-607, 2005.
- KRATOCHVÍLOVÁ, S. et al. Metabolic characteristics of soleus muscle in relation to insulin action in the offspring of hypertensive parents. **Metabolism**, v. 55, n. 10, p. 1388-1396, 2006.
- KRÜGER-GENGE, A. et al. Vascular endothelial cell biology: an update. **International journal of molecular sciences**, v. 20, n. 18, p. 4411, 2019.
- LA ROVERE, M. T. Baroreflex sensitivity as a new marker for risk stratification. **Clinical Research in Cardiology**, v. 89, p. 44-50, 2000.
- LA ROVERE, M. T. et al. Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. **The lancet**, v. 351, n. 9101, p. 478-484, 1998.
- LATERZA, M. C. et al. Exercise training restores baroreflex sensitivity in never-treated hypertensive patients. **Hypertension**, v. 49, n. 6, p. 1298-1306, 2007.
- LAVIE, C. J. et al. Management of cardiovascular diseases in patients with obesity. **Nature Reviews Cardiology**, v. 15, n. 1, p. 45-56, 2018.
- LAWES, C. M. M et al. Global burden of blood-pressure-related disease, 2001. **The Lancet**, v. 371, n. 9623, p. 1513-1518, 2008.
- LEACH, R. M.; TREACHER, D. F. Oxygen transport². Tissue hypoxia. **Bmj**, v. 317, n. 7169, p. 1370-1373, 1998.
- LEE, M. J. et al. Vascular endothelial cell adherens junction assembly and morphogenesis induced by sphingosine-1-phosphate. **Cell**, v. 99, n. 3, p. 301-312, 1999.
- LEE, R. T. et al. Integrin-mediated collagen matrix reorganization by cultured human vascular smooth muscle cells. **Circulation research**, v. 76, n. 2, p. 209-214, 1995.
- LEE, Y. H. et al. The effects of an exercise program on anthropometric, metabolic, and cardiovascular parameters in obese children. **Korean circulation journal**, v. 40, n. 4, p. 179-184, 2010.

- LEFFERTS, W. K. et al. Role of the heart and arterial tree in physiologic adjustments during exercise. In: **Textbook of Arterial Stiffness and Pulsatile Hemodynamics in Health and Disease**. Academic Press, 2022. p. 527-544.
- LEITZMANN, M. F. et al. Physical activity recommendations and decreased risk of mortality. **Archives of internal medicine**, v. 167, n. 22, p. 2453-2460, 2007.
- LÉNÁRD, Z. et al. Cardiovagal autonomic function in sedentary and trained offspring of hypertensive parents. **The Journal of physiology**, v. 565, n. 3, p. 1031-1038, 2005.
- LEVY, D. et al. Evidence for a gene influencing blood pressure on chromosome 17: genome scan linkage results for longitudinal blood pressure phenotypes in subjects from the Framingham Heart Study. **Hypertension**, v. 36, n. 4, p. 477-483, 2000.
- LIEB, W. et al. Association of parental hypertension with concentrations of select biomarkers in nonhypertensive offspring. **Hypertension**, v. 52, n. 2, p. 381-386, 2008.
- LIFTON, R. P. Molecular genetics of human blood pressure variation. **Science**, v. 272, n. 5262, p. 676-680, 1996.
- LIGHT, Kathleen 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, Y. Y.; LEE, S.D. Cardiovascular benefits of exercise training in postmenopausal hypertension. **International journal of molecular sciences**, v. 19, n. 9, p. 2523, 2018.
- LITTLER, W. A. et al. Continuous recording of direct arterial pressure and electrocardiogram in unrestricted man. **Br Med J**, v. 3, n. 5818, p. 76-78, 1972.
- LIU, J. et al. Nocturnal blood pressure rather than night-to-day blood pressure ratio is related to arterial stiffening in untreated young and middle-aged adults with non-dipper hypertension. **The Journal of Clinical Hypertension**, v. 24, n. 8, p. 1044-1050, 2022.
- LIU, S. A. M. et al. Blood pressure responses to acute and chronic exercise are related in prehypertension. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, v. 44, n. 9, p. 1644-1652, 2012.
- LOPES, H. F. et al. Hemodynamic and metabolic profile in offspring of malignant hypertensive parents. **Hypertension**, v. 38, n. 3, 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, p. 849-853, 2008.
- LOPES, H. F. et al. Autonomic abnormalities demonstrable in young normotensive subjects who are children of hypertensive parents. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 33, p. 51-54, 2000.

LUCINI, D. et al. Impact of chronic psychosocial stress on autonomic cardiovascular regulation in otherwise healthy subjects. **Hypertension**, v. 46, n. 5, p. 1201-1206, 2005.

MACLEOD, C. M. The Stroop task: The "gold standard" of attentional measures. **Journal of Experimental Psychology: General**, v. 121, n. 1, p. 12, 1992.

MACMAHON, S. et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease: part 1, prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. **The Lancet**, v. 335, n. 8692, p. 765-774, 1990.

MAGDER, S. The meaning of blood pressure. **Critical Care**, v. 22, p. 1-10, 2018.

MAGDER, S. A. The highs and lows of blood pressure: toward meaningful clinical targets in patients with shock. **Critical care medicine**, v. 42, n. 5, p. 1241-1251, 2014.

MALACHIAS, M. V. B. 7ª Diretriz brasileira de hipertensão arterial: apresentação. **Arquivos brasileiros de cardiologia**, v. 107, p. XV-XIX, 2016.

MALACHIAS, M. et al. 7th Brazilian Guideline of Arterial Hypertension: Chapter 1 - Concept, Epidemiology and Primary Prevention. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 107, n. 3 Suppl 3, p. 1-6, 2016.

MAN, T. et al. Heritability and genetic and environmental correlations of heart rate variability and baroreceptor reflex sensitivity with ambulatory and beat-to-beat blood pressure. **Scientific reports**, v. 9, n. 1, p. 1-8, 2019.

MAN, T. et al. Heritability and genetic and environmental correlations of heart rate variability and baroreceptor reflex sensitivity with ambulatory and beat-to-beat blood pressure. **Scientific reports**, v. 9, n. 1, p. 1-8, 2019.

MARQUES, G. D. M. et al. N-domain angiotensin I-converting enzyme with 80 kDa as a possible genetic marker of hypertension. **Hypertension**, v. 42, n. 4, p. 693-701, 2003.

MARTI, C. N. et al. Endothelial dysfunction, arterial stiffness, and heart failure. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 60, n. 16, p. 1455-1469, 2012.

MARTINEZ-RUEDA, A. J. et al. New 2017 American College of Cardiology/American Heart Association High Blood Pressure Guideline: Healthcare Impact in Mexico and Other Developing Countries. **Hypertension**, v. 73, n. 1, p. 142-147, 2019.

MASLOW, A. L. et al. Muscular strength and incident hypertension in normotensive and prehypertensive men. **Medicine and science in sports and exercise**, v. 42, n. 2, p. 288, 2010.

MATTHEWS, E. L.; GUERS, J. J.; HOSICK, P. A. Young healthy adults with a family history of hypertension have increased microvascular reactivity but decreased macrovascular function. **Microcirculation**, v. 28, n. 4, p. e12676, 2021.

MATTHEWS, E. L.; SEBZDA, K. N.; WENNER, M. M. Altered baroreflex sensitivity in young women with a family history of hypertension. **Journal of neurophysiology**, v. 121, n. 3, p. 1011-1017, 2019.

MATTHEWS, K. A. et al. Stress-induced pulse pressure change predicts women's carotid atherosclerosis. **Stroke**, v. 29, n. 8, p. 1525-1530, 1998.

MAULANI, C. et al. Association between Epstein-Barr virus and periodontitis: A meta-analysis. **Plos one**, v. 16, n. 10, p. e0258109, 2021.

MAVER, J.; ŠTRUCL, M.; ACCETTO, R. Autonomic nervous system and microvascular alterations in normotensives with a family history of hypertension. **Blood pressure**, v. 13, n. 2, p. 95-100, 2004.

MCCRORY, W. W.; KLEIN, A.; ROSENTHAL, R. A. Blood pressure, heart rate, and plasma catecholamines in normal and hypertensive children and their siblings at rest and after standing. **Hypertension**, v. 4, n. 4, p. 507-513, 1982.

MCMULLAN, C. J. et al. Sleep restriction and recurrent circadian disruption differentially affects blood pressure, sodium retention, and aldosterone secretion. **Frontiers in Physiology**, v.13,p. 1256, 2022.

MEANEY, E. et al. Increased arterial stiffness in children with a parental history of hypertension. **Pediatric cardiology**, v. 20, n. 3, p. 203-205, 1999.

MEDEIROS, R. F. 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.

MILLS, K. T. et al. Global disparities of hypertension prevalence and control: a systematic analysis of population-based studies from 90 countries. **Circulation**, v. 134, n. 6, p. 441-450, 2016.

MILLS, K. T.; STEFANESCU, A.; HE, Jiang. The global epidemiology of hypertension. **Nature Reviews Nephrology**, v. 16, n. 4, p. 223-237, 2020.

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.

MONAHAN, K. D. et al. Age-associated changes in cardiovagal baroreflex sensitivity are related to central arterial compliance. **American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology**, v. 281, n. 1, p. H284-H289, 2001.

MONFREDI, O.; LAKATTA, E. G. Complexities in cardiovascular rhythmicity: perspectives on circadian normality, ageing and disease. **Cardiovascular research**, v. 115, n. 11, p. 1576-1595, 2019.

MORTARA, A. et al. Can power spectral analysis of heart rate variability identify a high risk subgroup of congestive heart failure patients with excessive sympathetic activation? A pilot study before and after heart transplantation. **Heart**, v. 71, n. 5, p. 422-430, 1994.

MOTA, M. R. et al. Effects of treadmill running and resistance exercises on lowering blood pressure during the daily work of hypertensive subjects. **The Journal of Strength & Conditioning Research**, v. 23, n. 8, p. 2331-2338, 2009.

MOUROT, L. et al. Short-and long-term effects of a single bout of exercise on heart rate variability: comparison between constant and interval training exercises. **European journal of applied physiology**, v. 92, n. 4-5, p. 508-517, 2004.

MUIESAN, M. L. et al. Structural changes in small resistance arteries and left ventricular geometry in patients with primary and secondary hypertension. **Journal of hypertension**, v. 20, n. 7, p. 1439-1444, 2002.

MUNTNER, P. et al. Measurement of blood pressure in humans: a scientific statement from the American Heart Association. **Hypertension**, v. 73, n. 5, p. e35-e66, 2019.

MURALIKRISHNAN, K.; BALASUBRAMANIAN, K.; RAO, B. V. Heart rate variability in normotensive subjects with family history of hypertension. **Indian J Physiol Pharmacol**, v. 55, n. 3, p. 253-61, 2011.

MURTAGH, E. M. et al. The effect of walking on risk factors for cardiovascular disease: an updated systematic review and meta-analysis of randomised control trials. **Preventive medicine**, v. 72, p. 34-43, 2015.

MYLLYMÄKI, T. et al. Effects of exercise intensity and duration on nocturnal heart rate variability and sleep quality. **European journal of applied physiology**, v. 112, p. 801-809, 2012.

NACI, H. et al. How does exercise treatment compare with antihypertensive medications? A network meta-analysis of 391 randomised controlled trials assessing exercise and medication effects on systolic blood pressure. **British journal of sports medicine**, v. 53, n. 14, p. 859-869, 2019.

NASER, N.; PEPIC, E.; AVDIC, S.. The Diagnostic Value of Combined 24-h BP and ECG Holter Monitoring in Detection of Cardiac Arrhythmias in Patients with Arterial Hypertension. **Acta Informatica Medica**, v. 30, n. 1, p. 69, 2022.

NEATON, J. D.; W., Deborah. Serum cholesterol, blood pressure, cigarette smoking, and death from coronary heart disease overall findings and differences by age for 316099 white men. **Archives of internal medicine**, v. 152, n. 1, p. 56-64, 1992.

NEUTEL, J. M. et al. Heredity and hypertension: impact on metabolic characteristics. **American Heart Journal**, v. 124, n. 2, p. 435-440, 1992.

- NEVES, F. J. et al. Hemodynamic mechanisms of the attenuated blood pressure response to mental stress after a single bout of maximal dynamic exercise in healthy subjects. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 45, p. 610-616, 2012.
- NEWTON-CHEH, C. et al. Clinical and genetic correlates of aldosterone-to-renin ratio and relations to blood pressure in a community sample. **Hypertension**, v. 49, n. 4, p. 846-856, 2007.
- NG, J. et al. Autonomic effects on the spectral analysis of heart rate variability after exercise. **American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology**, v. 297, n. 4, p. H1421-H1428, 2009.
- NICHOLS, L. J.; GALL, S.; STIRLING, C. Determining rural risk for aneurysmal subarachnoid hemorrhages: A structural equation modeling approach. **Journal of Neurosciences in Rural Practice**, v. 7, n. 04, p. 559-565, 2016.
- NIEBAUER, J.; COOKE, J. P. Cardiovascular effects of exercise: role of endothelial shear stress. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 28, n. 7, p. 1652-1660, 1996.
- NIIZEKI, K.; SAITOH, Tadashi. Incoherent oscillations of respiratory sinus arrhythmia during acute mental stress in humans. **American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology**, v. 302, n. 1, p. H359-H367, 2012.
- NISKANEN, L. et al. Inflammation, abdominal obesity, and smoking as predictors of hypertension. **Hypertension**, v. 44, n. 6, p. 859-865, 2004.
- 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.
- O'BRIEN, E.; SHERIDAN, J.; O'MALLEY, K. Dippers and non-dippers. **The Lancet**, v. 332, n. 8607, p. 397, 1988.
- OGOH, S. et al. Autonomic nervous system influence on arterial baroreflex control of heart rate during exercise in humans. **The Journal of physiology**, v. 566, n. 2, p. 599-611, 2005.
- OHKUBO, T. et al. Prognostic significance of the nocturnal decline in blood pressure in individuals with and without high 24-h blood pressure: the Ohasama study. **Journal of hypertension**, v. 20, n. 11, p. 2183-2189, 2002.
- OHKUBO, T. et al. Prediction of mortality by ambulatory blood pressure monitoring versus screening blood pressure measurements: a pilot study in Ohasama. **Journal of hypertension**, v. 15, n. 4, p. 357-364, 1997.
- OKUTUCU, S. et al. Relationship between exercise heart rate recovery and circadian blood pressure pattern. **The Journal of Clinical Hypertension**, v. 12, n. 6, p. 407-413, 2010.
- OPARIL, S. et al. Hypertension (Primer). **Nature Reviews: Disease Primers**, v. 4, n. 1, p. 18014, 2018.

- OPTHOF, T. The normal range and determinants of the intrinsic heart rate in man. **Cardiovascular research**, v. 45, n. 1, p. 177-184, 2000.
- ORCHARD, T. J.; HEDLEY, A. J.; MITCHELL, J. R. The distribution and associations of blood pressure in an adolescent population. **Journal of Epidemiology & Community Health**, v. 36, n. 1, p. 35-42, 1982.
- OSLER, W. An address on high blood pressure: its associations, advantages, and disadvantages: Delivered at the Glasgow Southern Medical Society. **British medical journal**, v. 2, n. 2705, p. 1173, 1912.
- OTHMAN, A. S. et al. Central and peripheral blood pressure profile of young offspring with hypertensive and normotensive parents. **Journal of hypertension**, v. 30, n. 8, p. 1552-1555, 2012.
- PADMANABHAN, S.; JOE, B. Towards precision medicine for hypertension: a review of genomic, epigenomic, and microbiomic effects on blood pressure in experimental rat models and humans. **Physiological Reviews**, v. 97, n. 4, p. 1469-1528, 2017.
- 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. Sympathovagal imbalance in prehypertensive offspring of two parents versus one parent hypertensive. **International Journal of Hypertension**, v. 2011, 2011.
- PARK, J. B.; SCHIFFRIN, E. L. Small artery remodeling is the most prevalent (earliest?) form of target organ damage in mild essential hypertension. **Journal of hypertension**, v. 19, n. 5, p. 921-930, 2001.
- PARMER, R. J.; CERVENKA, J. H.; STONE, R. A. Baroreflex sensitivity and heredity in essential hypertension. **Circulation**, v. 85, n. 2, p. 497-503, 1992.
- PARTY, M. R.C. W. et al. Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults: principal results. **Bmj**, v. 304, n. 6824, p. 405-412, 1992.
- PATTONERI, P. et al. Left ventricular myocardial performance in normotensive offspring of hypertensive parents. **High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention**, v. 26, n.6, p. 501-508, 2019.
- PAWLAK-CHOMICKA, R. et al. The Effect of Antihypertensive Drugs on NADH in Newly Diagnosed Primary Hypertension. **Cardiology Research and Practice**, v. 2022, p. 6159883, 2022.
- PAZARLOGLOU, M. et al. Evaluation of insulin resistance and sodium sensitivity in normotensive offspring of hypertensive individuals. **American journal of kidney diseases**, v. 49, n. 4, p. 540-546, 2007.

- PEARCE, R. M. THE RELATION OF LESIONS OF THE ADRENAL GLAND TO CHRONIC NEPHRITIS AND TO ARTERIOSCLEROSIS; AN ANATOMICAL STUDY. **The Journal of Experimental Medicine**, v. 10, n. 6, p. 735-744, 1908.
- PEÇANHA, T. et al. Methods of assessment of the post-exercise cardiac autonomic recovery: A methodological review. **International journal of cardiology**, v. 227, p. 795-802, 2017.
- PEÇANHA, T. et al. 24-h cardiac autonomic profile after exercise in sedentary subjects. **International journal of sports medicine**, v. 35, n. 3, p. 245-252, 2013.
- PELÀ, G. et al. Normotensive male offspring of essential hypertensive parents show early changes in left ventricular geometry independent of blood pressure. **Echocardiography**, v. 28, n. 8, p. 821-828, 2011.
- PERERA, G.A. The family of hypertensive man. **Transactions of the American Clinical and Climatological Association**, v. 72, p. 175-179, 1960.
- PERERA, G. A.; GEARING, F. R.; SCHWEITZER, M. D. A family study of primary hypertension. **Journal of Chronic Diseases**, v. 25, n. 3, p. 127-132, 1972.
- PÉRONNET, F. et al. Blood pressure and plasma catecholamine responses to various challenges during exercise-recovery in man. **European journal of applied physiology and occupational physiology**, v. 58, n. 5, p. 551-555, 1989.
- PESCATELLO, L. S. et al. Exercise and hypertension. **Medicine & science in sports & exercise**, v. 36, n. 3, p. 533-553, 2004.
- PFEIFER, M. A. et al. Differential changes of autonomic nervous system function with age in man. **The American journal of medicine**, v. 75, n. 2, p. 249-258, 1983.
- PICCIRILLO, G. et al. Influence of aging on cardiac baroreflex sensitivity determined non-invasively by power spectral analysis. **Clinical Science**, v. 100, n. 3, p. 267-274, 2001.
- PICCIRILLO, G. et al. Autonomic modulation of heart rate and blood pressure in normotensive offspring of hypertensive subjects. **Journal of Laboratory and Clinical Medicine**, v. 135, n. 2, p. 145-152, 2000.
- PICKERING, T. G. The clinical significance of diurnal blood pressure variations. Dippers and nondippers. **Circulation**, v. 81, n. 2, p. 700-702, 1990.
- PICKERING, T. G. Mental stress as a causal factor in the development of hypertension and cardiovascular disease. **Current hypertension reports**, v. 3, n. 3, p. 249-254, 2001.
- POLIAKOVA, N. et al. Influence of obesity indices, metabolic parameters and age on cardiac autonomic function in abdominally obese men. **Metabolism**, v. 61, n. 9, p. 1270-1279, 2012.
- PORTELA, N. et al. Peripheral vascular resistance impairment during isometric physical exercise in normotensive offspring of hypertensive parents. **Arquivos brasileiros de cardiologia**, v. 109, 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.
- POTTHOFF, S. A.; VONEND, O. Multidisciplinary approach in the treatment of resistant hypertension. **Current hypertension reports**, v. 19, n.1 p. 1-7, 2017.
- PROSPECTIVE STUDIES COLLABORATION et al. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. **The Lancet**, v. 373, n. 9669, p. 1083-1096, 2009.
- PUGSLEY, M. K.; TABRIZCHI, R. The vascular system: An overview of structure and function. **Journal of pharmacological and toxicological methods**, v. 44, n. 2, p. 333-340, 2000.
- QUEIROZ, M. G. et al. Influence of family history of hypertension on blood pressure and heart rate variability in young adults: a meta-analysis. **Blood Pressure Monitoring**, v. 27, n. 4, p. 259-271, 2022.
- RAMAEKERS, D. et al. Heart rate variability and heart rate in healthy volunteers. Is the female autonomic nervous system cardioprotective?. **European heart journal**, v. 19, n. 9, p. 1334-1341, 1998.
- RAMOS, J. S. et al. The impact of high-intensity interval training versus moderate-intensity continuous training on vascular function: a systematic review and meta-analysis. **Sports medicine**, v. 45, p. 679-692, 2015.
- RAPSOMANIKI, E. et al. Blood pressure and incidence of twelve cardiovascular diseases: lifetime risks, healthy life-years lost, and age-specific associations in 1· 25 million people. **The Lancet**, v. 383, n. 9932, p. 1899-1911, 2014.
- RATHI, P.; AGARWAL, V.; KUMAR, A. Sympathetic hyperactivity in children of hypertensive parents. **Annals of neurosciences**, v. 20, n. 1, p. 4-6, 2013.
- RAVEN, P. B.; FADEL, P. J.; OGOH, S. Arterial baroreflex resetting during exercise: a current perspective. **Experimental physiology**, v. 91, n. 1, p. 37-49, 2006.
- REJESKI, W. J. et al. The effects of varying doses of acute aerobic exercise on psychophysiological stress responses in highly trained cyclists. **Journal of Sport and Exercise Psychology**, v. 13, n. 2, p. 188-199, 1991.
- REZK, C. C. et al. Post-resistance exercise hypotension, hemodynamics, and heart rate variability: influence of exercise intensity. **European journal of applied physiology**, v. 98, n. 1, p. 105-112, 2006.
- RIZZONI, D. et al. Prognostic significance of small-artery structure in hypertension. **Circulation**, v. 108, n. 18, p. 2230-2235, 2003.
- ROSSIER, B. C.; BOCHUD, M.; DEVUYST, O. The hypertension pandemic: an evolutionary perspective. **Physiology**, v. 32, n. 2, p. 112-125, 2017.

RUCKER, A. J.; RUDEMILLER, N. P.; CROWLEY, S. D. Salt, hypertension, and immunity. **Annual review of physiology**, v. 80, n.1, p. 283-307, 2018.

RUECKERT, P. A. et al. Hemodynamic patterns and duration of post-dynamic exercise hypotension in hypertensive humans. **Medicine and science in sports and exercise**, v. 28, n. 1, p. 24-32, 1996.

RÜGER, M.; SCHEER, F. A. J. L. Effects of circadian disruption on the cardiometabolic system. **Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders**, v. 10, n. 4, p. 245-260, 2009.

RYSZ, J. et al. Pharmacogenomics of hypertension treatment. **International journal of molecular sciences**, v. 21, n. 13, p. 4709, 2020.

SACO-LEDO, G. et al. Acute aerobic exercise induces short-term reductions in ambulatory blood pressure in patients with hypertension: A systematic review and meta-analysis. **Hypertension**, v. 78, n. 6, p. 1844-1858, 2021.

SACO-LEDO, G. et al. Physical Exercise in Resistant Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. **Frontiers in Cardiovascular Medicine**, v.9, p. 1230, 2022.

SACO-LEDO, G. et al. Exercise reduces ambulatory blood pressure in patients with hypertension: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **Journal of the American Heart Association**, v. 9, n. 24, p. e018487, 2020.

SALMAN, I. M. Major autonomic neuroregulatory pathways underlying short-and long-term control of cardiovascular function. **Current hypertension reports**, v. 18, n. 3, p. 1-18, 2016.

SANTA-ROSA, F. A. et al. Familial history of hypertension-induced impairment on heart rate variability was not observed in strength-trained subjects. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 51,n.12, 2018.

SANTAELLA, D. F. et al. Aftereffects of exercise and relaxation on blood pressure. **Clinical Journal of Sport Medicine**, v. 16, n. 4, p. 341-347, 2006.

SCHIFFRIN, E. L. Remodeling of resistance arteries in essential hypertension and effects of antihypertensive treatment. **American journal of hypertension**, v. 17, n. 12, p. 1192-1200, 2004.

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. 829-840, 2003.

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

- SEILER, S.; HAUGEN, O.; KUFFEL, E. Autonomic recovery after exercise in trained athletes: intensity and duration effects. **Medicine and science in sports and exercise**, v. 39, n. 8, p. 1366-1373, 2007.
- SELASSIE, A. et al. Progression is accelerated from prehypertension to hypertension in blacks. **Hypertension**, v. 58, n. 4, p. 579-587, 2011.
- SHASTRY, V. L. N.; KISHAN, A. Cardiac autonomic modulation in response to stress in normotensive young adults with parental history of hypertension. **Journal of Basic and Clinical Physiology and Pharmacology**, v. 31, n. 2, p. 20190153, 2019.
- SHEN, L. et al. 24-hour ambulatory blood pressure alterations in patients with Parkinson's disease. **Brain and Behavior**, v. 12, n. 1, p. e2428, 2022.
- SMITH, Paul 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.
- SOLANKI, J. D. et al. Abnormal sympathetic functioning is linked to familial hypertension in nonathletic young males. **Journal of Education and Health Promotion**, v. 8, p. 88, 2019.
- SON, W.M. et al. Combined exercise reduces arterial stiffness, blood pressure, and blood markers for cardiovascular risk in postmenopausal women with hypertension. **Menopause**, v. 24, n. 3, p. 262-268, 2017.
- SOSNER, P. et al. The ambulatory hypotensive effect of aerobic training: a reappraisal through a meta-analysis of selected moderators. **Scandinavian journal of medicine & science in sports**, v. 27, n. 3, p. 327-341, 2017.
- SPRINT RESEARCH GROUP. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. **New England Journal of Medicine**, v. 373, n. 22, p. 2103-2116, 2015.
- STAMLER, R. et al. Family (parental) history and prevalence of hypertension: results of a nationwide screening program. **Jama**, v. 241, n. 1, p. 43-46, 1979.
- STROOP, J. R. Studies of interference in serial verbal reactions. **Journal of Experimental Psychology: General**, v. 121, n. 1, p. 15, 1992.
- STROOP, J. R. Studies of interference in serial verbal reactions. **Journal of experimental psychology**, v. 18, n. 6, p. 643, 1935.
- SUNDSTROM, J. et al. Relations of serum uric acid to longitudinal blood pressure tracking and hypertension incidence. **Hypertension**, v. 45, n. 1, p. 28-33, 2005.
- SVED, A. F.; GORDON, F. J. Amino acids as central neurotransmitters in the baroreceptor reflex pathway. **Physiology**, v. 9, n. 6, p. 243-246, 1994.
- ELECTROPHYSIOLOGY, Task Force of the European Society of Cardiology the North American Society of Pacing. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. **Circulation**, v. 93, n. 5, p. 1043-1065, 1996.

TEIXEIRA, A. M. S. et al. Association of urinary 90 kDa angiotensin-converting enzyme with family history of hypertension and endothelial function in normotensive individuals. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 41,n.5, p. 351-356, 2008.

THOMAS, J. et al. Precursors of hypertension: a review. **Journal of the National Medical Association**, v. 75, n. 4, p. 359-369, 1983.

THOMAS, J. et al. Precursors of hypertension in black medical students: The Meharry Cohort Study. **Journal of the National Medical Association**, v. 76, n. 2, p. 111-121, 1984.

THOMAS, S. J. et al. Cumulative incidence of hypertension by 55 years of age in blacks and whites: the CARDIA study. **Journal of the American Heart Association**, v. 7, n. 14, p. e007988, 2018.

THOMPSON, P. D. et al. Exercise and physical activity in the prevention and treatment of atherosclerotic cardiovascular disease: a statement from the Council on Clinical Cardiology (Subcommittee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention) and the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism (Subcommittee on Physical Activity). **Circulation**, v. 107, n. 24, p. 3109-3116, 2003.

THOSAR, S. S. et al. Differences in brachial and femoral artery responses to prolonged sitting. **Cardiovascular ultrasound**, v. 12, n. 1, p. 1-7, 2014.

TOKER, R. T. et al. Circadian blood pressure rhythm in normotensive offspring of hypertensive parents. **Cardiology journal**, v. 22, n. 2, p. 172-178, 2015.

TRICOT, G. K.; NOVELLI, F. I.; CAMBRI, L. T. Obesity does not impair ambulatory cardiovascular and autonomic responses post-exercise. **International Journal of Sports Medicine**, v. 42, n. 12, p. 1083-1091, 2021.

UMETANI, K. et al. Twenty-four hour time domain heart rate variability and heart rate: relations to age and gender over nine decades. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 31, n. 3, p. 593-601, 1998.

UNGER, T. et al. 2020 International Society of Hypertension global hypertension practice guidelines. **Hypertension**, v. 75, n. 6, p. 1334-1357, 2020.

USHAKOV, A.V; IVANCHENKO, V.S; A GAGARINA, A. Psychological stress in pathogenesis of essential hypertension. **Current hypertension reviews**, v. 12, n. 3, p. 203-214, 2016.

USUI, H.; NISHIDA, Y. The very low-frequency band of heart rate variability represents the slow recovery component after a mental stress task. **PloS one**, v. 12, n. 8, p. e0182611, 2017.

VALENZUELA, P. L. et al. Lifestyle interventions for the prevention and treatment of hypertension. **Nature Reviews Cardiology**, v. 18, n. 4, p. 251-275, 2021.

- VALLBO, A. B.; HAGBARTH, K.E.; WALLIN, B. Gunnar. Microneurography: how the technique developed and its role in the investigation of the sympathetic nervous system. **Journal of applied physiology**, v. 96, n. 4, p. 1262-1269, 2004.
- VAN DEN ELZEN, A. P. et al. Families and the natural history of blood pressure: a 27-year follow-up study. **American journal of hypertension**, v. 17, n. 10, p. 936-940, 2004.
- VAN HOOFT, I. M.S et al. Renal hemodynamics and the renin–angiotensin–aldosterone system in normotensive subjects with hypertensive and normotensive parents. **New England Journal of Medicine**, v. 324, n. 19, p. 1305-1311, 1991.
- VAN VARIK, B. J. et al. Mechanisms of arterial remodeling: lessons from genetic diseases. **Frontiers in genetics**, v. 3, p. 290, 2012.
- VARAGIC, J. et al. ACE2: angiotensin II/angiotensin-(1–7) balance in cardiac and renal injury. **Current hypertension reports**, v. 16, p. 1-9, 2014.
- VAUCHER, J. et al. Population impact of the 2017 ACC/AHA guidelines compared with the 2013 ESH/ESC guidelines for hypertension management. **European journal of preventive cardiology**, v. 25, n. 10, p. 1111-1113, 2018.
- VAZAN, R.; FILCIKOVA, D.; MRAVEC, B. Effect of the Stroop test performed in supine position on the heart rate variability in both genders. **Autonomic Neuroscience**, v. 208, p. 156-160, 2017.
- VAZQUEZ-AGRA, N. et al. Are Differences in Inflammatory Markers between Patients with and without Hypertension-Mediated Organ Damage Influenced by Circadian Blood Pressure Abnormalities?. **Journal of Clinical Medicine**, v. 11, n. 5, p. 1252, 2022.
- VIANA, A. et al. Impact of overweight in mens with family history of hypertension: Early heart rate variability and oxidative stress disarrangements. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2020, p. 1-9, 2020.
- VIANNA, L. C.; SILVA, B. M.; NÓBREGA, A. C. L. Sex differences in blood pressure responses to mental stress are abolished after a single bout of exercise: underlying hemodynamic mechanisms. **The Journal of Physiological Sciences**, v. 64, n. 3, p. 213-219, 2014.
- VICHAYANRAT, E. et al. Twenty-four-hour ambulatory blood pressure and heart rate profiles in diagnosing orthostatic hypotension in Parkinson's disease and multiple system atrophy. **European Journal of Neurology**, v. 24, n. 1, p. 90-97, 2017.
- VIRTANEN, R. et al. Increased pulse pressure is associated with reduced baroreflex sensitivity. **Journal of human hypertension**, v. 18, n. 4, p. 247-252, 2004.
- VLASÁKOVÁ, Z. et al. Insulin secretion, sensitivity, and metabolic profile of young healthy offspring of hypertensive parents. **Metabolism**, v. 53, n. 4, p. 469-475, 2004.

- VRIJENS, B. et al. Adherence to prescribed antihypertensive drug treatments: longitudinal study of electronically compiled dosing histories. **Bmj**, v. 336, n. 7653, p. 1114-1117, 2008.
- WALLACE, J. P. et al. The magnitude and duration of ambulatory blood pressure reduction following acute exercise. **Journal of human hypertension**, v. 13, n. 6, p. 361-366, 1999.
- WANG, C.Y. Circadian rhythm, exercise, and heart. **Acta Cardiologica Sinica**, v. 33, n. 5, p. 539-51, 2017.
- 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.
- WESSELING, K. H. et al. Computation of aortic flow from pressure in humans using a nonlinear, three-element model. **Journal of applied physiology**, v. 74, n. 5, p. 2566-2573, 1993.
- WHELTON, P. K. Evolution of blood pressure clinical practice guidelines: a personal perspective. **Canadian Journal of Cardiology**, v. 35, n. 5, p. 570-581, 2019.
- WHELTON, P. K. et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 71, n. 19, p. e127-e248, 2018.
- WHITE, W. B. et al. Average daily blood pressure, not office blood pressure, determines cardiac function in patients with hypertension. **Jama**, v. 261, n. 6, p. 873-7, Feb 10 1989. ISSN 0098-7484 (Print) 0098-7484.
- WIERSEMA, J. M. et al. The association between continuous ambulatory heart rate, heart rate variability, and 24-h rhythms of heart rate with familial longevity and aging. **Aging (Albany NY)**, v. 14, n. 18, p. 7223, 2022.
- WILLIAMS, Bryan. Time to abandon clinic blood pressure for the diagnosis of hypertension?. **Circulation**, v. 134, n. 23, p. 1808-1811, 201
- WILLIAMS, B. et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. **J Hypertens**, v. 36, n. 10, p. 1953-2041, 2018.
- WOLFF, I. L. N, Lindeman RD. Effects of treatment in hypertension. **J Chronic Dis**, v. 19, n.3, p. 227-40, 1966.

- WORMSER, D. et al. Separate and combined associations of body-mass index and abdominal adiposity with cardiovascular disease: collaborative analysis of 58 prospective studies. **Lancet**, v. 377, n. 9771, p. 1085-95, 2011.
- 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.
- XIE, L. et al. Impaired cardiorespiratory coupling in young normotensives with a family history of hypertension. **Journal of Hypertension**, v. 36, n. 11, p. 2157-2167, 2018.
- XU, T. et al. Adherence to antihypertensive medications and stroke risk: a dose-response meta-analysis. **Journal of the American Heart Association**, v. 6, n. 7, p. e006371, 2017.
- YAMADA, Y. et al. Impaired baroreflex changes in muscle sympathetic nerve activity in adolescents who have a family history of essential hypertension. **Journal of Hypertension**, v. 6, n. 4, p. S525-528, 1988.
- YAN, L. et al. Heart rate acceleration and deceleration capacities associated with circadian blood pressure variation. **Annals of Noninvasive Electrocardiology**, v. 25, n. 4, p. e12748, 2020.
- YILDIRIM, C. S. et al. Evaluation of arterial stiffness and central blood pressure by oscillometric method in normotensive offspring of hypertensive parents. **Cardiology in the Young**, v. 32, n. 6, p. 888-895, 2022.
- YOSHIDA, Y. et al. Evaluation of nocturnal heart rate variability for strenuous exercise day using wearable photoelectric pulse wave sensor. **Journal of exercise rehabilitation**, v. 14, n. 4, p. 633, 2018.
- ZANUTTO, B. S.; CERNUSCHI FRÍAS, B.; VALENTINUZZI, M. E. Blood pressure long term regulation: a neural network model of the set point development. **Biomedical engineering online**, v. 10, n. 1, p. 1-15, 2011.
- ZANUTTO, B. S.; VALENTINUZZI, M. E.; SEGURA, E. T. Neural set point for the control of arterial pressure: role of the nucleus tractus solitarius. **Biomedical engineering online**, v. 9, n. 1, p. 1-13, 2010.
- ZHANG, L. et al. Sleep heart rate variability assists the automatic prediction of long-term cardiovascular outcomes. **Sleep medicine**, v. 67, p. 217-224, 2020.
- ZÜLCH, K. J.; HOSSMANN, V. Ueber die 24-stunden-rhythmik des menschlichen Blutdrucks. **DMW-Deutsche Medizinische Wochenschrift**, v. 92, n. 13, p. 567-572, 1967.

10 ANEXOS

Anexo A: Questionário Internacional de Atividade Física –Versão Curta



QUESTIONÁRIO INTERNACIONAL DE ATIVIDADE FÍSICA – VERSÃO CURTA -

Nome: _____
 Data: ____/____/____ Idade : ____ Sexo: F () M ()

Nós estamos interessados em saber que tipos de atividade física as pessoas fazem como parte do seu dia a dia. Este projeto faz parte de um grande estudo que está sendo feito em diferentes países ao redor do mundo. Suas respostas nos ajudarão a entender que tão ativos nós somos em relação à pessoas de outros países. As perguntas estão relacionadas ao tempo que você gasta fazendo atividade física na **ÚLTIMA** semana. As perguntas incluem as atividades que você faz no trabalho, para ir de um lugar a outro, por lazer, por esporte, por exercício ou como parte das suas atividades em casa ou no jardim. Suas respostas são MUITO importantes. Por favor responda cada questão mesmo que considere que não seja ativo. Obrigado pela sua participação !

Para responder as questões lembre que:

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

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

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

dias ____ por **SEMANA** () Nenhum

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

horas: ____ Minutos: ____

2a. Em quantos dias da última semana, você realizou atividades **MODERADAS** por pelo menos 10 minutos contínuos, como por exemplo pedalar leve na bicicleta, nadar, dançar, fazer ginástica aeróbica leve, jogar vôlei recreativo, carregar pesos leves, fazer serviços domésticos na casa, no quintal ou no jardim como varrer, aspirar, cuidar do jardim, ou qualquer atividade que fez aumentar

CENTRO COORDENADOR DO IPAQ NO BRASIL – CELAFISCS -
 INFORMAÇÕES ANÁLISE, CLASSIFICAÇÃO E COMPARAÇÃO DE RESULTADOS NO BRASIL
 Tel-Fax: – 011-42298980 ou 42299643. E-mail: celafiscs@celafiscs.com.br
 Home Page: www.celafiscs.com.br IPAQ Internacional: www.ipaq.ki.se

moderadamente sua respiração ou batimentos do coração (**POR FAVOR NÃO INCLUA CAMINHADA**)

dias _____ por **SEMANA** () Nenhum

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

horas: _____ Minutos: _____

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

dias _____ por **SEMANA** () Nenhum

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

horas: _____ Minutos: _____

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

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

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

PERGUNTA SOMENTE PARA O ESTADO DE SÃO PAULO

5. Você já ouviu falar do Programa Agita São Paulo? () Sim () Não

6.. Você sabe o objetivo do Programa? () Sim () Não

Anexo B: Questionário- índice de qualidade do sono de Pittsburgh

Índice da qualidade do sono de Pittsburgh

As seguintes perguntas são relativas aos seus hábitos de sono **durante o último mês somente**. Suas respostas devem indicar a lembrança mais exata da maioria dos dias e noites do último mês. Por favor, responda a todas as perguntas.

Nome:

Idade:

Data:

1. Durante o último mês, quando você geralmente foi para a cama a noite?

hora usual de deitar:

2. Durante o último mês, quanto tempo (em minutos) você geralmente levou para dormir a noite?

número de minutos:

3. Durante o último mês, quando você geralmente levantou de manhã?

hora usual de levantar?

4. Durante o último mês, quantas horas de sono você teve por noite? (Esta pode ser diferente do número de horas que você ficou na cama)

Horas de sono por noite:

5. Durante o último mês, com que frequência você teve dificuldade para dormir porque você:

A) não conseguiu adormecer em até 30 minutos

- | | |
|----------------------------------|----------------------------------|
| 1 = nenhuma no último mês | 2 = menos de uma vez por semana |
| 3 = uma ou duas vezes por semana | 4 = três ou mais vezes na semana |

B) acordou no meio da noite ou de manhã cedo

- | | |
|----------------------------------|----------------------------------|
| 1 = nenhuma no último mês | 2 = menos de uma vez por semana |
| 3 = uma ou duas vezes por semana | 4 = três ou mais vezes na semana |

C) precisou levantar para ir ao banheiro

- | | |
|----------------------------------|----------------------------------|
| 1 = nenhuma no último mês | 2 = menos de uma vez por semana |
| 3 = uma ou duas vezes por semana | 4 = três ou mais vezes na semana |

D) não conseguiu respirar confortavelmente

- | | |
|----------------------------------|----------------------------------|
| 1 = nenhuma no último mês | 2 = menos de uma vez por semana |
| 3 = uma ou duas vezes por semana | 4 = três ou mais vezes na semana |

E) tossiu ou roncou forte

- | | |
|----------------------------------|----------------------------------|
| 1 = nenhuma no último mês | 2 = menos de uma vez por semana |
| 3 = uma ou duas vezes por semana | 4 = três ou mais vezes na semana |

F) Sentiu muito frio

- | | |
|----------------------------------|----------------------------------|
| 1 = nenhuma no último mês | 2 = menos de uma vez por semana |
| 3 = uma ou duas vezes por semana | 4 = três ou mais vezes na semana |

G) sentiu muito calor

- | | |
|----------------------------------|----------------------------------|
| 1 = nenhuma no último mês | 2 = menos de uma vez por semana |
| 3 = uma ou duas vezes por semana | 4 = três ou mais vezes na semana |

H) teve sonhos ruins

- | | |
|----------------------------------|----------------------------------|
| 1 = nenhuma no último mês | 2 = menos de uma vez por semana |
| 3 = uma ou duas vezes por semana | 4 = três ou mais vezes na semana |

I) teve dor

- | | |
|----------------------------------|----------------------------------|
| 1 = nenhuma no último mês | 2 = menos de uma vez por semana |
| 3 = uma ou duas vezes por semana | 4 = três ou mais vezes na semana |

J) outras razões, por favor descreva: _____

- | | |
|----------------------------------|----------------------------------|
| 1 = nenhuma no último mês | 2 = menos de uma vez por semana |
| 3 = uma ou duas vezes por semana | 4 = três ou mais vezes na semana |

6. Durante o último mês como você classificaria a qualidade do seu sono de uma maneira geral:

Muito boa Boa Ruim Muito ruim

7. Durante o último mês, com que frequência você tomou medicamento (prescrito ou por conta própria) para lhe ajudar

- | | |
|----------------------------------|----------------------------------|
| 1 = nenhuma no último mês | 2 = menos de uma vez por semana |
| 3 = uma ou duas vezes por semana | 4 = três ou mais vezes na semana |

8. No último mês, que frequência você teve dificuldade para ficar acordado enquanto dirigia, comia ou participava de uma atividade social (festa, reunião de amigos)

- | | |
|----------------------------------|----------------------------------|
| 1 = nenhuma no último mês | 2 = menos de uma vez por semana |
| 3 = uma ou duas vezes por semana | 4 = três ou mais vezes na semana |

9. Durante o último mês, quão problemático foi pra você manter o entusiasmo (ânimo) para fazer as coisas (suas atividades habituais)?

- | | |
|----------------------|--------------------|
| Nenhuma dificuldade | Um problema leve |
| Um problema razoável | Um grande problema |

10. Você tem um parceiro (a), esposo (a) ou colega de quarto?

- A) Não
- B) Parceiro ou colega, mas em outro quarto

- C) Parceiro no mesmo quarto, mas em outra cama
- D) Parceiro na mesma cama

Se você tem um parceiro ou colega de quarto pergunte a ele com que frequência, no último mês você apresentou:

- E) Ronco forte

1 = nenhuma no último mês 2 = menos de uma vez por semana
3 = uma ou duas vezes por semana 4 = três ou mais vezes na semana

- F) Longas paradas de respiração enquanto dormia

1 = nenhuma no último mês 2 = menos de uma vez por semana
3 = uma ou duas vezes por semana 4 = três ou mais vezes na semana

- G) contrações ou puxões de pernas enquanto dormia

1 = nenhuma no último mês 2 = menos de uma vez por semana
3 = uma ou duas vezes por semana 4 = três ou mais vezes na semana

- D) episódios de desorientação ou confusão durante o sono

1 = nenhuma no último mês 2 = menos de uma vez por semana
3 = uma ou duas vezes por semana 4 = três ou mais vezes na semana

- E) Outras alterações (inquietações) enquanto você dorme, por favor descreva: _____

1 = nenhuma no último mês 2 = menos de uma vez por semana
3 = uma ou duas vezes por semana 4 = três ou mais vezes na semana

Anexo C: Questionário de Matunidade-Vespetinidade**QUESTIONARIO DE MATUTINIDADE-VESPERTINIDADE****Versão de Auto-Avaliação (MEQ-SA)1**

Nome: _____ Data: _____

Para cada questão, por favor selecione a resposta que melhor descreve você checando o ícone correspondente. Faça seus julgamentos baseado em como você tem se sentindo nas semanas recentes.

1. Aproximadamente que horário você acordaria se estivesse inteiramente livre para planejar seu dia?

- ☐ 05:00–06:30 h
- ☐ 06:30–07:45 h
- ☐ 07:45–09:45 h
- ☐ 09:45–11:00 h
- ☐ 11:00–12:00 h

2. Aproximadamente em que horário você iria deitar caso estivesse inteiramente livre para planejar sua noite?

- ☐ 20:00–21:00 h
- ☐ 21:00–22:15 h
- ☐ 22:15–00:30 h
- ☐ 00:30–01:45 h
- ☐ 01:45–03:00 h

3. Caso você usualmente tenha que acordar em um horário específico pela manhã, quanto você depende de um alarme?

- ☐ Nem um pouco
- ☐ Razoavelmente
- ☐ Moderadamente
- ☐ Bastante

4. Quão fácil você acha que é para acordar pela manhã (quando você não é despertado inesperadamente)?

- ☐ Muito difícil
- ☐ Razoavelmente difícil
- ☐ Razoavelmente fácil
- ☐ Muito fácil

5. Quão alerta você se sente durante a primeira meia hora depois que você acorda pela manhã?

- ☐ Nem um pouco alerta
- ☐ Razoavelmente alerta
- ☐ Moderadamente alerta
- ☐ Muito alerta

6. Quanta fome você sente durante a primeira meia hora depois que você acorda?

- ☐ Nem um pouco faminto
- ☐ Razoavelmente faminto
- ☐ Moderadamente faminto
- ☐ Muito faminto

7. Durante a primeira meia hora depois que você acorda pela manhã, como você se sente?

- ☐ Muito cansado
- ☐ Razoavelmente cansado
- ☐ Moderadamente desperto
- ☐ Muito desperto

8. Caso você não tenha compromissos no dia seguinte, em que horário você iria deitar

comparado com seu horário de dormir usual?

- ☐ Raramente ou nunca mais tarde
- ☐ Menos que uma 1 hora mais tarde
- ☐ 1-2 horas mais tarde
- ☐ Mais de 2 horas mais tarde

9. Você decidiu fazer atividade física. Um amigo sugere que faça isso por uma hora duas vezes por semana, e o melhor horário para ele é entre 7-8hs. Tendo em mente nada a não ser seu próprio “relógio” interno, como você acha que seria seu desempenho?

- ☐ Estaria em boa forma
- ☐ Estaria razoavelmente em forma
- ☐ Acharia difícil
- ☐ Acharia muito difícil

10. Em aproximadamente que horário da noite você se sente cansado, e, como resultado, necessitando de sono?

- ☐ 20:00–21:00 h
- ☐ 21:00–22:15 h
- ☐ 22:15–00:45 h
- ☐ 00:45–02:00 h
- ☐ 02:00–03:00 h

11. Você quer estar no seu melhor desempenho para um teste que você sabe que será mentalmente exaustivo e durará duas horas. Você está inteiramente livre para planejar seu dia. Considerando apenas seu “relógio” interno, qual desses quatro horários de teste você escolheria?

- ☐ 08–10 h
- ☐ 11–13 h
- ☐ 15–17 h
- ☐ 19–21 h

12. Caso você tivesse que se deitar as 23:00hs, quão cansado você estaria?

- ☐ Nem um pouco cansado
- ☐ Um pouco cansado
- ☐ Moderadamente cansado
- ☐ Muito cansado

13. Por alguma razão, você se deitou na cama varias horas depois que o usual, mas não há necessidade para acordar em um horário específico na manhã seguinte. Qual dos seguintes você mais provavelmente faria?

- ☐ Acordarei no horário usual, mas não voltaria a dormir
- ☐ Acordarei no horário usual e depois iria cochilar
- ☐ Acordarei no horário usual, mas iria voltar a dormir
- ☐ Não acordaria até mais tarde que o usual

14. Em uma noite, você tem de ficar acordado entre as 04:00-06:00hs, para realizar um plantão noturno. Você não tem compromissos com horários no dia seguinte. Qual das alternativas melhor se adequaria para você?

- ☐ Não iria para cama até o plantão ter terminado
- ☐ Teria um cochilo antes e dormiria depois
- ☐ Teria um bom sono antes e um cochilo depois
- ☐ Dormiria somente antes do plantão

15. Você tem duas horas de atividade física pesada. Você está inteiramente livre para planejar seu dia. Considerando apenas seu “relógio” interno, qual dos seguintes horários você iria escolher?

- ☐ 08–10 h
- ☐ 11–13 h
- ☐ 15–17 h

☐ 19–21 h

16. Você decidiu fazer atividade física. Uma amiga sugere que faça isso por uma hora duas vezes por semana, e o melhor horário para ela é entre 22:00- 23:00hs. Tendo em mente apenas seu próprio “relógio” interno, como você acha que seria seu desempenho?

☐ Estaria em boa forma

☐ Estaria razoavelmente em forma

☐ Acharia difícil

☐ Acharia muito difícil

17. Suponha que você pode escolher seu próprio horário de trabalho. Assuma que você trabalha um dia de cinco horas (incluindo intervalos), seu trabalho é interessante e você é pago baseado no seu desempenho. Em aproximadamente que horário você escolheria começar?

☐ 5 horas começando entre 05–08 h

☐ 5 horas começando entre 08–09 h

☐ 5 horas começando entre 09–14 h

☐ 5 horas começando entre 14–17 h

☐ 5 horas começando entre 17–04 h

18. Em aproximadamente que horário do dia você se sente no seu melhor?

☐ 05–08 h

☐ 08–10 h

☐ 10–17 h

☐ 17–22 h

☐ 22–05 h

19. Um escuta sobre “tipos matutinos” e “tipos vespertinos”, qual desses tipos você se considera sendo?

☐ Definitivamente um tipo matutino

☐ Mais um tipo matutino que um tipo vespertino

☐ Mais um tipo vespertino que um tipo matutino

☐ Definitivamente um tipo vespertino

Amilcar Sabino Damazo^a and Lucieli Teresa Cambri^{b,c}

DOI: 10.1097/MBP.0000000000000599

Methods

The following eligibility criteria, taken from the PICO (Population, Intervention, Comparator, and Outcomes) question, were considered for inclusion of the articles in this meta-analysis: (a) studies that evaluated young adults (aged between 18 and 40 years) of both sexes without cardiometabolic disease diagnosis (obesity, type 2 diabetes, hypertension, coronary heart disease, heart failure) or additional risk factors, such as high blood glucose and cholesterol; (b) study design was within the FH ambient, FHH*, considering only parents (father, mother, or both); (c) the primary outcome measures were BP or HRV indices; (d) secondary outcome measures were body weight and BMI; (e) the full text was published in English; and (f) observational (cross-sectional study) and interventional (baseline data) studies were included. We checked the reference lists of relevant articles for additional studies.

The clinic outcomes extracted were: systolic and diastolic BP (expressed in mmHg) and HRV indices in time-domain (expressed in ms) - root mean square of successive RR interval differences (RMSSD) and SD of normal-to-normal RR interval (SDNN) and frequency-domain (expressed in n. u.) - low frequency (LF); high frequency (HF); and LF/HF ratio. The ambulatory outcomes extracted were: systolic and diastolic BPs at 24 h, daytime, and nighttime. No study analyzed ambulatory HRV.

Data extraction

Initially, two independent reviewers (M.G.Q. and E.T.A.) checked all titles and abstracts identified in the electronic database to include eligible articles for the full-text analysis. The abstracts that did not provide enough information regarding the inclusion and exclusion criteria were retrieved for full-text evaluation. Reviewers independently evaluated full-text and determined those eligible for the study. A third reviewer (L.T.C.) was consulted to solve differences of opinion on inclusion/exclusion. The data extraction (author and year, participants, mean, and SD of outcomes) was also made independently and further compared with avoid errors. We treated as separate studies those that presented results separately for (a) active/trained and no-active/sedentary [15,26,27], (b) normal weight and overweight [22] individuals, and (c) individuals with just one hypertensive parent and with both parents hypertensive [28].

Statistical analyses

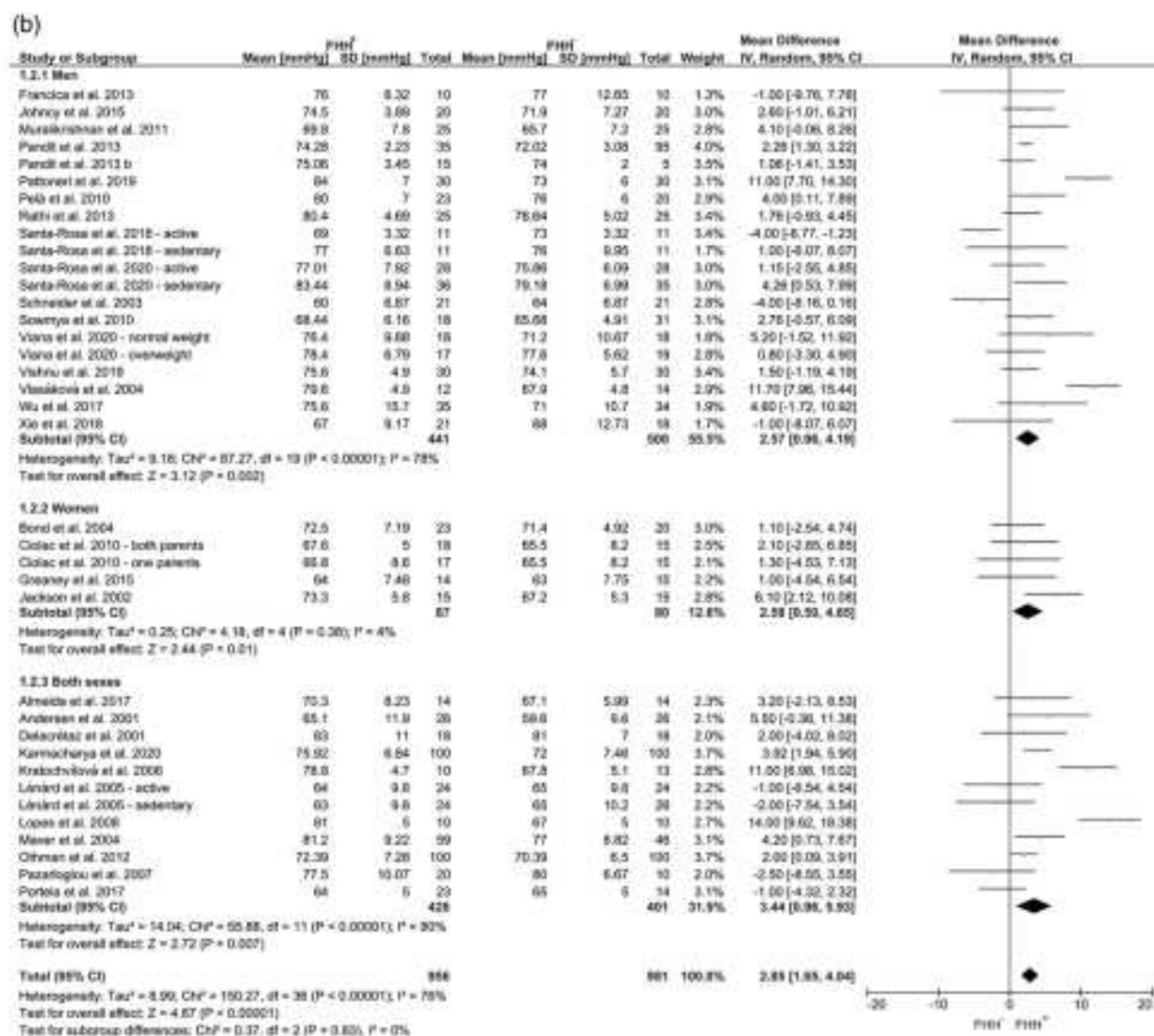
Results are presented as the standardized mean difference for absolute values between treatments with a 95% confidence interval, since outcomes in all studies were shown on the same scale. When data were presented as SEM, we calculate the SD ($=\text{SEM} \sqrt{n}$). Statistical heterogeneity of treatment effects between studies was evaluated by Cochran's Q test and I^2 for quantifying inconsistency across studies. I^2 statistic below 40% and above 50% was considered low and high heterogeneities; respectively [29]. A random-effects model was conducted in the presence of high or low statistical heterogeneity for the between-intervention meta-analysis. Where sufficient data were available, a subgroup analysis was undertaken to examine potential sources of heterogeneity based on sex. Publication bias was assessed using funnel plots for clinic outcomes (of each study's mean difference against the standard error). Begg's and Egger's tests [30] were used to check for funnel plot asymmetry (JAMovi software (version 1.6, Sydney, Australia)). The meta-analysis was conducted using the Review Manager software (RevMan 5.4, Copenhagen, Denmark). Meta-regression analyses were performed to investigate potential confounders [29]: mean age (years), body mass (kg), and BMI ($\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$). These analyses were performed with mean differences for absolute values between treatments (FHH' minus FHH'). The significance level was set at $P \leq 0.05$.

Table 1 Characteristics of included studies.

Author (year)	Participants Sex (M/W)	Age (range mean $\pm$ SD) - FH ⁺ /FH ⁻	Ethnicity of participants	Country	BMI	Smoking habit	Alcohol consumption	Medication use	Physical activity level	Body position of recordings	Methods	
											Clinical BP	HRV
Almeida <i>et al.</i> , 2017	28 Both (10/18)	28.6 $\pm$ 1.5/24.5 $\pm$ 1.0	NR	Brazil	NW/Ov	No	No excessive consumption	NR	Sedentary	Supine	Auscultatory	HR monitor
Anderson <i>et al.</i> , 2001	52 Both (37/15)	18–36	NR	Copenhagen	NW/Ov	NR	NR	NR	NR	Supine	Automated	NA
Bond <i>et al.</i> , 2004	43 Women	18–26 (20.6 $\pm$ 2.24/20.9 $\pm$ 2.4)	African-American	USA	NW	No	Absence of alcohol abuse	NR	No active	Seated	Automated	NA
Ciolac <i>et al.</i> , 2010 - both parents	32 Women	25.3 $\pm$ 3.8/25.1 $\pm$ 4.8	NR	Brazil	NW/Ov	No	NR	No	No trained	Seated	NR	NA
Ciolac <i>et al.</i> , 2010 - one parent	33 Women	25.3 $\pm$ 3.8/24.9 $\pm$ 4.1	NR	Brazil	NW/Ov	No	NR	No	No trained	Seated	NR	NA
Delacort <i>et al.</i> , 2001	36 men	30 $\pm$ 4/30 $\pm$ 2	NR	Switzerland	NW/Ov	NR	NR	No	No trained (< 3h/w)	Supine	Photoplethysmographic	NA
Francica <i>et al.</i> , 2012	20 Men	22 $\pm$ 0.6/22 $\pm$ 0.7	NR	Brazil	NW/Ov	No	Absence of alcohol abuse	No	NR	Seated	NR	HR monitor
Greaney <i>et al.</i> , 2015	29 Women	22 $\pm$ 1/22 $\pm$ 1	NR	USA	NW	No	NR	No	NR	NR	Photoplethysmograph	NA
Jackson <i>et al.</i> , 2002	30 women	18–40	Black	USA	NR	No	NR	No	Low to moderate fitness levels	NR	Photoplethysmograph	NA
Johny <i>et al.</i> , 2016	40 Men	18–25 / (20.10 $\pm$ 2.22/20.80 $\pm$ 2.59)	NR	India	NW	NR	NR	NR	NR	Supine	NR	ECG
Karmacharya <i>et al.</i> , 2019	200 Both (NR/NR)	18–30	NR	Nepal	NW/Ov	No	NR	NR	No athletic activities	Seated	Auscultatory	NA
Kratochvířová <i>et al.</i> , 2006	23 Men	26.6 $\pm$ 4.8/27.4 $\pm$ 3.8	NR	Czech Republic	NW/Ov	NR	NR	No	NR	NR	NR	NA
Lenard <i>et al.</i> , 2005 - active	48 Both (24/24)	18–27 (21 $\pm$ 1/21 $\pm$ 1)	NR	Hungary	NW	No	NR	No	Active	NR	Automated	ECG
Lenard <i>et al.</i> , 2005 - sedentary	50 Both (26/25)	18–27 (22 $\pm$ 1/22 $\pm$ 1)	NR	Hungary	NW	No	NR	No	Sedentary	NR	Automated	ECG
Lopes <i>et al.</i> , 2008	20 Both (9/11)	28 $\pm$ 6/28 $\pm$ 5	White and non-White	Brazil	NW/Ov	NR	NR	NR	NR	NR	Auscultatory	NA
Mayer <i>et al.</i> , 2004	106 Both (42/63)	25.7 $\pm$ 0.7/28.6 $\pm$ 0.5	NR	Slovenia	NW	NR	NR	No	NR	NR	Auscultatory	ECG
Muralikrishnan <i>et al.</i> , 2011	50 Men	18–28	NR	India	NW	No	No alcoholic	NR	NR	Supine	Automated	ECG
Othman <i>et al.</i> , 2011	200 Both (75/125)	21 $\pm$ 2.1/20.9 $\pm$ 2.1	NR	Malaysia	NW/Ov	No	No	NR	NR	Supine	Automated	NA
Pandit <i>et al.</i> , 2013 a	130 Men	18–25	NR	Nepal	NR	No	NR	NR	NR	Seated	Auscultatory	NA
Pandit <i>et al.</i> , 2013 b	20 Men	18–25	NR	Nepal	NR	No	NR	NR	NR	Seated	Auscultatory	NA
Pattoneri <i>et al.</i> , 2019	60 Men	21–30 (25 $\pm$ 3/26 $\pm$ 4)	NR	Italy	NW	No	NR	No	sedentary	NR	Auscultatory	NA
Pazirloglou <i>et al.</i> , 2007	30 Both (10/20)	20–40 (30.2 $\pm$ 4.9/34.0 $\pm$ 3.68)	NR	Greece	NW/Ov	No	No	NR	NR	Seated	Automated	NA

(Continued)

Fig. 2 (Continued)



Clinic systolic (a) and diastolic (b) BP in young adults with a family history of hypertension (FHH⁺) and FHH⁻.

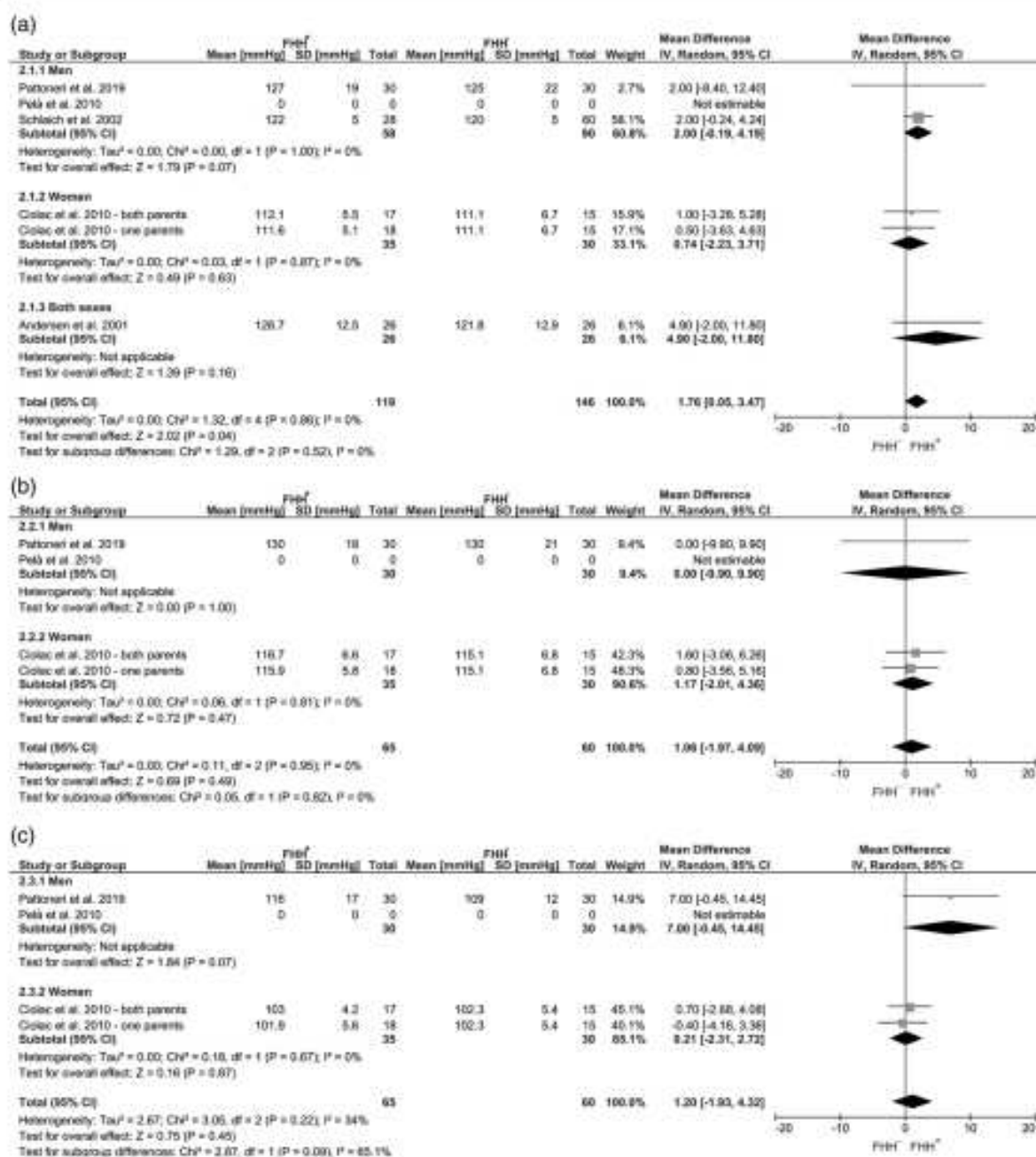
increase in inflammation markers and plaque instability in otherwise healthy young normotensive individuals [44]. Another factor seems to be early-onset (at age <55 years) hypertension in parents, a factor that was reflected in a higher risk for the development of hypertension throughout offspring adult life [43]. However, few studies [9,20,21,28,38] in our meta-analysis presented information about the age of onset hypertension in the parents.

We observed that FHH⁺ negatively impacted only 24-h systolic BP. However, the low number of studies that included ambulatory BP analyses, mainly in daytime or nighttime (three studies), is a limitation in the literature. Ambulatory BP and HRV monitoring enabled assessment

over 24 h, including daily activities and sleep time. Previously, nighttime BP had been considered a better predictor of cardiovascular outcome than daytime BP in hypertensive individuals, whereas the night-day BP ratio predicts mortality, even after adjustment for 24-h BP [45]. Xu *et al.* [46] explored the genetic regulation of BP and found that nighttime BP has specific genetic determinants. Although we reviewed no study about ambulatory HRV in our meta-analysis, a recent study reported that autonomic nervous system alterations during sleep may be present a long time before the onset of a cardiovascular event in individuals with cardiovascular risks [47].

There are various mechanisms proposed to explain a high BP in individuals with FHH⁺: genetic traits

Fig. 3

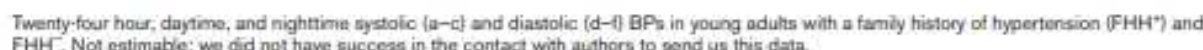


(Continued)

related to high BP such as defective pathways affecting renal sodium handling and steroid hormone metabolism, including mineralocorticoid receptor activity [48]; high sodium-lithium countertransport; low urinary kallikrein excretion; high fasting insulin level; dense

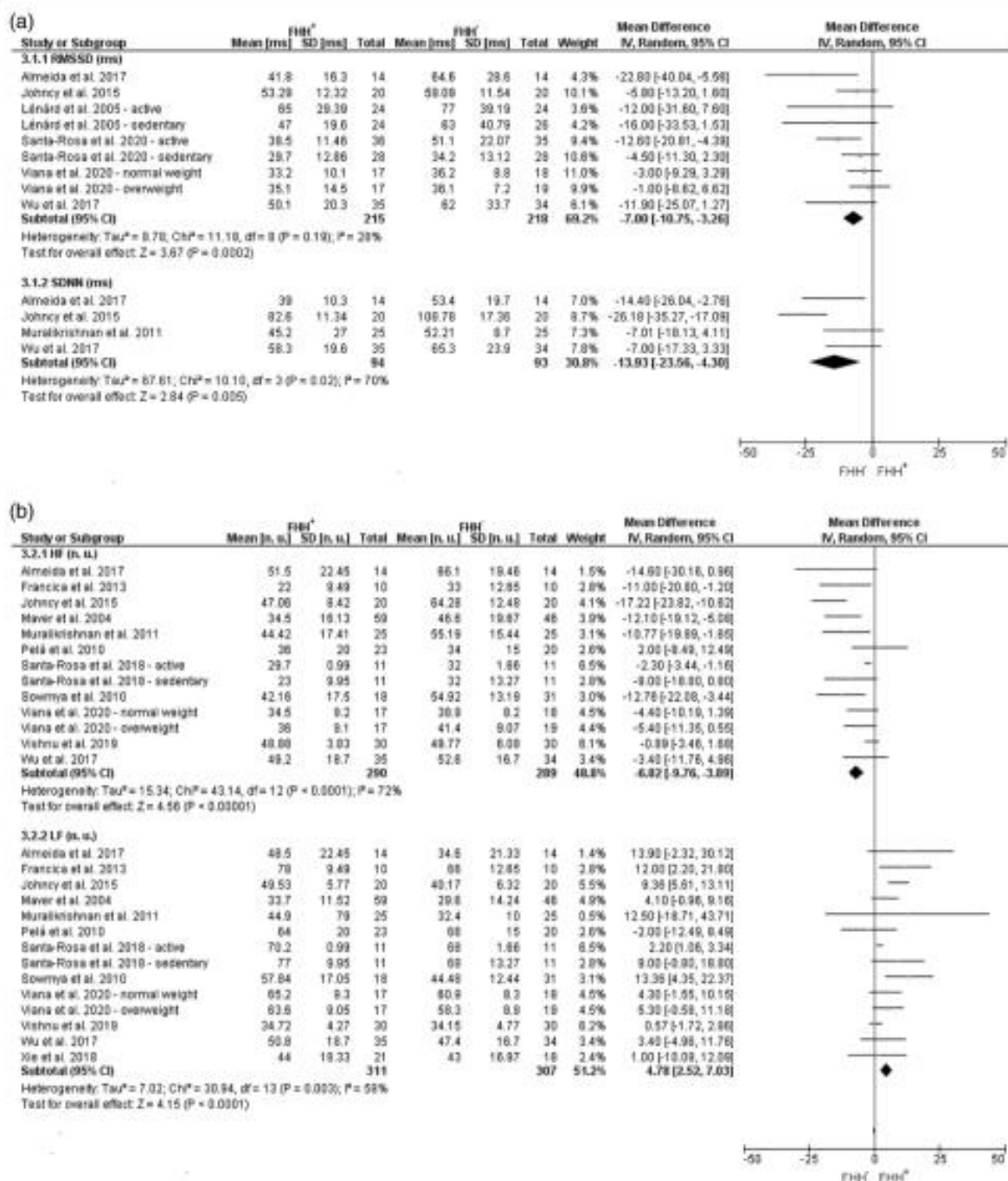
LDL subfractions; and BMI [49]. Additionally, several studies have focused on the autonomic nervous system as the main contributor to the onset of hypertension [50,51]. Increased sympathetic nervous system (SNS) activity causes an increase in the heart rate, peripheral

(d)



involved in the early development of hypertension [52]. Additional studies have reported impaired parasympathetic drive present in normotensive subjects with FHH* [53] and HRV indices associated with the incidence of hypertension over 3 years [54]. Although BP and HRV concordance within families can be attributed to genetic

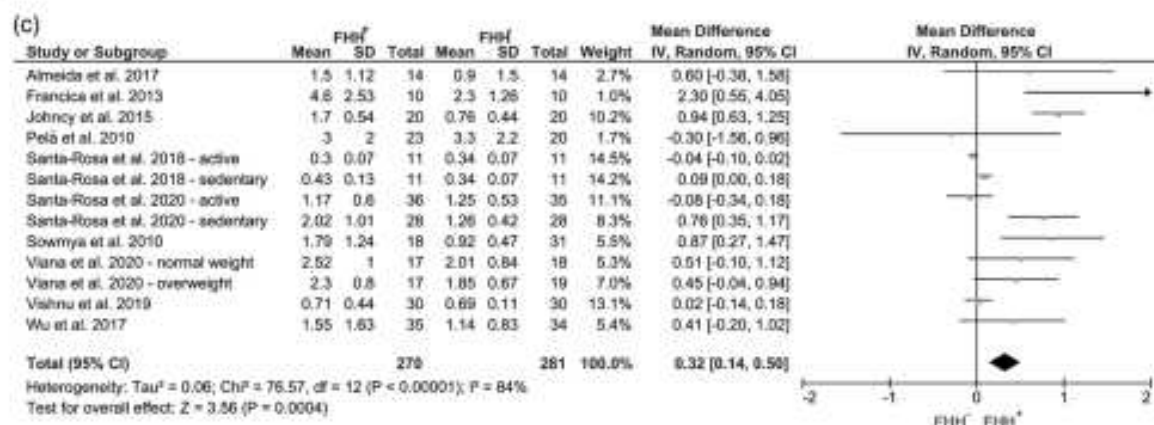
Fig. 4



susceptibility and shared environmental exposures, a large family study [55] showed that the contribution of genetic factors to the variance of diastolic BP (24.4%),

RMSSD (17.9%), and SDNN (15.6%) in the general population is substantial, and the genes for BP and HRV partially overlap. However, the autonomic dysfunctions are

Fig. 4 (Continued)



Time- (a) and frequency-domain (b and c) HRV indices in young adults with a family history of hypertension (FHH*) and FHH⁻. HF, high frequency; LF, low frequency; RMSSD, root mean square of successive RR interval differences; SDNN, SD of normal-to-normal RR interval.

Table 2 Meta-regression results

Outcome/moderator	Number of study estimates	β	95% confidence interval	P	R^2
Systolic BP (mmHg)					
Age (years)	29	0.028	-0.612 to 2.468	0.237	1.15
Body mass (kg)	20	0.083	-0.202 to 0.368	0.566	0.00
BMI ($\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$)	33	1.269	-0.360 to 2.898	0.127	10.07
Diastolic BP (mmHg)					
Age (years)	29	0.719	-0.616 to 2.053	0.291	2.55
Body mass (kg)	20	0.191	-0.202 to 0.584	0.342	7.46
BMI ($\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$)	33	1.369	-0.016 to 2.755	0.053	16.99
HF (n.u.)					
Age (years)	10	-0.672	-3.690 to 2.346	0.662	0.00
Body mass (kg)	8	0.184	-0.577 to 0.944	0.636	0.00
BMI ($\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$)	12	-0.037	-2.629 to 2.556	0.978	0.00
LF (n.u.)					
Age (years)	10	-0.700	-2.967 to 1.574	0.548	0.00
Body mass (kg)	9	-0.088	-0.683 to 0.525	0.708	0.00
BMI ($\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$)	13	0.815	-1.185 to 2.814	0.425	0.00
LF/HF					
Age (years)	12	0.004	-0.210 to 0.218	0.971	0.00
Body mass (kg)	10	0.002	-0.052 to 0.056	0.933	0.00
BMI ($\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$)	12	0.034	-0.158 to 0.225	0.730	0.00

BP, blood pressure; HF, high frequency; LF, low frequency.

not necessarily accompanied by increased BP in young adults [14–17,27]. It remains to be studied whether the adrenergic activation precedes and promotes the elevation of BP. There was no publication bias to LF index to studies included in this meta-analysis, given that analysis of funnel plots for these outcomes showed symmetry.

In addition to higher BMI due to FHH*, the FHH* may be responsible for alterations in hormonal, inflammatory, and endothelial levels (i.e. hyperinsulinemia, nitric oxide, and endothelin-1) [28]. These alterations induce stimulation of other mechanisms (i.e. SNS, insulin resistance) that contribute to higher BP [56]. Given the trend towards increased BP in young adults [2], risk detection may have important public health implications. Although small BP differences may be of moderate interest to professionals

treating individual patients, a decrease in the population's average BP level (2 mmHg in diastolic BP) could be reflected in the number of coronary heart disease and stroke events prevented [57]. These reductions can be achieved in the population through lifestyle interventions, such as avoidance of high salt intake, inadequate potassium intake, excess alcohol intake, overweight, sedentary behavior, and stress [58].

The absence of confounding comorbidities (because studies with obese, hypertensive, and diabetic participants were excluded) limits our findings to young adults without comorbidities. We restricted our research to articles in English and those found in the PubMed/MEDLINE database, which may have excluded some potential data published in other languages and

databases. Regarding meta-analysis of studies evaluating HRV indices, some degree of asymmetry was found potentially suggesting the occurrence of publication bias and small-study effect. In this context, results about HRV indices should be interpreted with caution. A limitation in literature is the low number of studies that included ambulatory BP analyses or studies that included HRV in women. Further studies are required to confirm our results and investigate the potential role of FHH* on ambulatory BP and cardiac autonomic modulation. Studies that show the consistent negative impact of FHH* on ambulatory BP and HRV for both sexes are important. Studies such as our meta-analysis can orient researchers and practitioners in developing strategies to prevent hypertension and autonomic dysfunction in susceptible individuals.

In summary, this present meta-analysis indicates that FHH* negatively impacts BP and HRV in young adults.

Acknowledgements

This work was supported by Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brazil (CAPES) - Finance Code 001, and PROAP/CAPES. The English text of this paper has been revised by Sidney Pratt, Canadian, MAT (The Johns Hopkins University), RSAdip - TESL (Cambridge University).

Conflicts of interest

There are no conflicts of interest.

References

- Mills KT, Bundy JD, Kelly TN, Reed JE, Kearney PM, Reynolds K, et al. Global disparities of hypertension prevalence and control: a systematic analysis of population-based studies from 90 countries. *Circulation* 2016; **134**:441–450.
- De Venecia T, Lu M, Figueiredo VM. Hypertension in young adults. *Postgrad Med* 2016; **128**:201–207.
- de Oliveira CM, Pereira AC, de Andrade M, Solar JM, Krieger JE. Heritability of cardiovascular risk factors in a Brazilian population: Bapendi Heart Study. *BMC Med Genet* 2008; **9**:32.
- Butler MG. Genetics of hypertension. Current status. *J Med Liban* 2010; **58**:175–178.
- Carthy ER. Autonomic dysfunction in essential hypertension: a systematic review. *Ann Med Surg (Lond)* 2014; **3**:2–7.
- Hoashi RA, Santos IS, Dantas EM, Andrade RV, Mil JG, Lotufo PA, Bensenor I. Reduced heart rate variability and increased risk of hypertension—a prospective study of the ELISA-Brazil. *J Hum Hypertens* 2021; **35**:1088–1097.
- Hillbrand S, Gaal KB, de Mutsaert R, Swenne CA, Jukema JW, Middeldorp S, et al. Heart rate variability and first cardiovascular event in populations without known cardiovascular disease: meta-analysis and dose-response meta-regression. *Europace* 2013; **15**:742–749.
- Othman AS, Othman NI, Roaman A, Nudin SS, Rahman AR. Central and peripheral blood pressure profile of young offspring with hypertensive and normotensive parents. *J Hypertens* 2012; **30**:1552–1555.
- Mayer J, Struelens M, Accetto R. Autonomic nervous system activity in normotensive subjects with a family history of hypertension. *Clin Auton Res* 2004; **14**:369–375.
- Kamacharya P, Singh S, Tiwari L. Evaluation of sympathetic response in offspring of hypertensive and normotensive parents. *J Nepal Health Res Coun* 2020; **17**:528–531.
- Lopes HF, Bortolotto LA, Szefel C, Kamitani CS, Krueger EM. Hemodynamic and metabolic profile in offspring of malignant hypertensive parents. *Hypertension* 2001; **38**:816–820.
- Vasáková Z, Poláková T, Karasová L, Skibová J. Insulin secretion, sensitivity, and metabolic profile of young healthy offspring of hypertensive parents. *Metabolism* 2004; **53**:469–475.
- Andersen UB, Steensgaard-Hansen E, Røkkedal J, Ibsen H, Dige-Petersen H. Left ventricular structure and diastolic function in subjects with two hypertensive parents. *Blood Press* 2001; **10**:193–198.
- Almeida LB, Fagundes T, Mira PAC, Souza LV, da Silva LP, Martinez DG, et al. Cardiac autonomic dysfunction in offspring of hypertensive parents during exercise. *Int J Sports Med* 2017; **38**:1105–1110.
- Santa-Rosa FA, Shimizu GL, Sartori M, Rocha AC, Francisca JV, Paiva J, et al. Familial history of hypertension-induced impairment on heart rate variability was not observed in strength-trained subjects. *Bras J Med Biol Res* 2018; **51**:7310.
- Francisca JV, Heeren MV, Tubaldini M, Sartori M, Mostarda C, Araújo RC, et al. Impairment on cardiovascular and autonomic adjustments to maximal isometric exercise tests in offspring of hypertensive parents. *Eur J Prev Cardiol* 2013; **20**:480–485.
- Johns SS, Karthik CS, Bondade SY, Jayalakshmi MK. Altered cardiovascular autonomic function in young normotensive offspring of hypertensive parents—is obesity an additional risk factor? *J Basic Clin Physiol Pharmacol* 2015; **26**:531–537.
- Bond V, Mills RM, Adams RG, Williams D, Obiesan TO, Oke LM, et al. Normal exercise blood pressure response in African American women with parental history of hypertension. *Am J Med Sci* 2004; **328**:78–83.
- Pasarellogiou M, Spas B, Pagkalos E, Ioannidis H, Askapidis N, Varymazis V. Evaluation of insulin resistance and sodium sensitivity in normotensive offspring of hypertensive individuals. *Am J Kidney Dis* 2007; **49**:540–546.
- L V, Shastry N, Kishan A. Cardiac autonomic modulation in response to stress in normotensive young adults with parental history of hypertension. *J Basic Clin Physiol Pharmacol* 2019; **31**:1/jbcpp.2020.31.issue-1/jbcpp.2020.32/jbcpp.
- Schneider GM, Jacobs DW, Gervitz RN, O'Connor DT. Cardiovascular haemodynamic response to repeated mental stress in normotensive subjects at genetic risk of hypertension: evidence of enhanced reactivity, blunted adaptation, and delayed recovery. *J Hum Hypertens* 2003; **17**:829–840.
- Viana A, Dias DOS, Nascimento MC, Dos Santos F, Lanza FC, Irgoyen MC, et al. Impact of overweight in men with family history of hypertension: early heart rate variability and oxidative stress dysregulations. *Oxid Med Cell Longev* 2020; **2020**:3049831.
- Xie L, Li M, Dang S, Li C, Wang X, Liu B, et al. Impaired cardiorespiratory coupling in young normotensives with a family history of hypertension. *J Hypertens* 2018; **36**:2157–2167.
- Wu D, Xu L, Abbott D, Hsu WK, Ren L, Zhang H, et al. Analysis of beat-to-beat blood pressure variability response to the cold pressor test in the offspring of hypertensive and normotensive parents. *Hypertens Res* 2017; **40**:581–589.
- Muralikrishnan K, Balasubramanian K, Rao BV. Heart rate variability in normotensive subjects with family history of hypertension. *Indian J Physiol Pharmacol* 2011; **55**:283–281.
- Léand Z, Studinger P, Menich B, Parik G, Kollai M. Cardiovascular autonomic function in sedentary and trained offspring of hypertensive parents. *J Physiol* 2005; **565**:1031–1038.
- Santa-Rosa FA, Shimizu GL, Dias DS, Viana A, Lanza FC, Irgoyen MC, et al. Impact of an active lifestyle on heart rate variability and oxidative stress markers in offspring of hypertensives. *Sci Rep* 2020; **10**:12439.
- Giulac EG, Bocchi EA, Bortolotto LA, Carvalho VO, Grossi JMD, Guimarães GV. Hemodynamic, metabolic and neuro-humoral abnormalities in young normotensive women at high familial risk for hypertension. *J Hum Hypertens* 2010; **24**:814–822.
- Higgins JPT, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [Updated March 2011]. Cochrane Collaboration, 2011. www.cochrane-handbook.org. Accessed January 2021.
- Egger M, Davey Smith G, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ* 1997; **315**:629–634.
- Rathi P, Agarwal V, Kumar A. Sympathetic hyperactivity in children of hypertensive parents. *Ann Neurosci* 2013; **20**:4–6.
- Sowmya R, Maruthy KN, Gupta R. Cardiovascular autonomic responses to whole body isometric exercise in normotensive healthy young adult males with parental history of hypertension. *Indian J Physiol Pharmacol* 2010; **54**:37–44.
- Pek G, Pattoneri P, Passera M, Li Calzi M, Goldoni M, Trabassi G, et al. Normotensive male offspring of essential hypertensive parents show early changes in left ventricular geometry independent of blood pressure. *Echocardiography* 2011; **28**:821–828.
- Pandit R, Chowdhury PR, Pramanik T, Singh S. Efficacy of isometric exercise full knee extension horizontally (FKEH)—a new and simple maneuver to predict early onset of hypertension. *Nepal Med Coll J* 2013; **15**:68–70.

35. Pattoneri P, Ceriati R, Buffoli V, Pellà G. Left ventricular myocardial performance in normotensive offspring of hypertensive parents. *High Blood Press Cardiovasc Prev* 2019; **26**:501-508.
36. Schlaich MP, Klingbeil AU, Jacobi J, Delfes C, Schneider MP, Schmidt BM, et al. Altered aldosterone response to salt intake and angiotensin II infusion in young normotensive men with parental history of arterial hypertension. *J Hypertens* 2002; **20**:117-124.
37. Greaney JL, Matthews EL, Wenner MM. Sympathetic reactivity in young women with a family history of hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2015; **308**:H816-H822.
38. Jackson EM, Dahman RK. Hemodynamic responses to stress among black women: fitness and parental hypertension. *Med Sci Sports Exerc* 2002; **34**:1097-1104; discussion 1105.
39. Kratochvílová S, Vyhnánek R, Vlasáková Z, Hájek M, Skibová J, Peřánková T. Metabolic characteristics of soleus muscle in relation to insulin action in the offspring of hypertensive parents. *Metabolism* 2008; **55**:1388-1398.
40. Lopes HF, Consolim-Colombo FM, Barreto-Filho JA, Riccio GM, Negrão CE, Krieger EM. Increased sympathetic activity in normotensive offspring of malignant hypertensive parents compared to offspring of normotensive parents. *Braz J Med Biol Res* 2008; **41**:849-853.
41. Portella N, Amaral JF, Mira PAC, Souza LV, Martinez DG, Laterza MC. Peripheral vascular resistance impairment during isometric physical exercise in normotensive offspring of hypertensive parents. *Arq Bras Cardiol* 2017; **109**:110-116.
42. Delacourte E, Hayoz D, Hutter D, Allemann Y. Radial artery compliance in response to mental stress in normotensive offspring of hypertensive parents. *Clin Exp Hypertens* 2001; **23**:545-553.
43. Wang NY, Young JH, Meoni LA, Ford DE, Erlinger TP, Klag MJ. Blood pressure change and risk of hypertension associated with parental hypertension: the Johns Hopkins Precursors Study. *Arch Intern Med* 2008; **168**:643-648.
44. Solini A, Santini E, Passaro A, Madec S, Ferrannini E. Family history of hypertension, anthropometric parameters and markers of early atherosclerosis in young healthy individuals. *J Hum Hypertens* 2009; **23**:801-807.
45. Fagard RH, Celia H, Thijs L, Staessen JA, Clement DL, De Buyzere ML, et al. Daytime and nighttime blood pressure as predictors of death and cause-specific cardiovascular events in hypertension. *Hypertension* 2008; **51**:55-61.
46. Xu X, Su S, Treiber FA, Vlietinck R, Fagard R, Derom C, et al. Specific genetic influences on nighttime blood pressure. *Am J Hypertens* 2015; **28**:440-443.
47. Zhang L, Wu H, Zhang X, Wei X, Hou F, Ma Y. Sleep heart rate variability assists the automatic prediction of long-term cardiovascular outcomes. *Sleep Med* 2020; **67**:217-224.
48. Ehret GB, Caulfield MJ. Genes for blood pressure: an opportunity to understand hypertension. *Eur Heart J* 2013; **34**:951-961.
49. Williams RR, Hunt SC, Hopkins PN, Haastadt SJ, Wu LL, Lalouel JM. Tabulations and expectations regarding the genetics of human hypertension. *Kidney Int Suppl* 1994; **44**:S57-S64.
50. DeLallo LJ, Sved AF, Stocker SD. Sympathetic nervous system contributions to hypertension: updates and therapeutic relevance. *Can J Cardiol* 2020; **36**:712-720.
51. Grassi G, Mark A, Esler M. The sympathetic nervous system alterations in human hypertension. *Circ Res* 2015; **116**:976-990.
52. Farmer C, Cox H, Esler M. Elevated total body noradrenaline spillover in normotensive members of hypertensive families. *Clin Sci (Lond)* 1993; **84**:225-230.
53. 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**:1898-1901.
54. Liao D, Cal J, Barnes RW, Tykocil HA, Rautavaara P, Holme I, et al. Association of cardiac autonomic function and the development of hypertension: the ARIC study. *Am J Hypertens* 1996; **9**:1147-1156.
55. Teague BG, Man T, van Roon AM, Asala NG, Rasse H, Nohs I, et al. Heritability and the genetic correlation of heart rate variability and blood pressure in >20,000 families: the Lifelines Cohort Study. *Hypertension* 2020; **76**:1256-1262.
56. Saravali G, Grassi G. Obesity and hypertension. *Pharmacol Res* 2017; **122**:1-7.
57. Cook NR, Cohen J, Hebert PR, Taylor JO, Hennekens CH. Implications of small reductions in diastolic blood pressure for primary prevention. *Arch Intern Med* 1995; **155**:701-709.
58. World Health Organization. *A global brief on hypertension: silent killer, global public health crisis*. 2013. www.who.int. Accessed January 2021.