Universidade Federal do Maranhão

Pró-Reitoria de Pesquisa, Pós-Graduação e Inovação

Programa de Pós-Graduação em Saúde do Adulto

Mestrado Acadêmico

INFLUÊNCIA DO HISTÓRICO FAMILIAR DE HIPERTENSÃO E O POLIMORFISMO DO GENE DA ENZIMA CONVERSORA DA ANGIOTENSINA (RS1799752) NA MODULAÇÃO AUTONÔMICA CARDÍACA EM ADOLESCENTES

CARLOS ALBERTO ALVES DIAS FILHO

São Luís

2018

CARLOS ALBERTO ALVES DIAS FILHO

INFLUÊNCIA DO HISTÓRICO FAMILIAR DE HIPERTENSÃO E O POLIMORFISMO DO GENE DA ENZIMA CONVERSORA DA ANGIOTENSINA (RS1799752) NA MODULAÇÃO AUTONÔMICA CARDÍACA EM ADOLESCENTES

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde do Adulto da Universidade Federal do Maranhão, para obtenção de título de Mestre em Saúde do Adulto e da Criança.

Área de Concentração: Avaliação Clínico Laboratorial.

Orientador:

Prof. Dr. Cristiano Teixeira Mostarda.

Co-orientadora:

Profª. Drª. Sally Cristina Moutinho Monteiro.

Coordenadora:

Profª. Dra. Maria do Desterro Soares Brandão Nascimento.

São Luís

2018

Ficha gerada por meio do SIGAA/Biblioteca com dados fornecidos pelo(a) autor(a).
Núcleo Integrado de Bibliotecas/UFMA

Alves Dias Filho, Carlos Alberto.
INFLUÊNCIA DO HISTÓRICO FAMILIAR DE HIPERTENSÃO E O POLIMORFISMO DO GENE DA ENZIMA CONVERSORA DA ANGIOTENSINA RS1799752 NA MODULAÇÃO AUTONÔMICA CARDÍACA EM ADOLESCENTES / Carlos Alberto Alves Dias Filho. - 2018.
84 p.

Coorientador(a): Profª. Drª. Sally Cristina Moutinho Monteiro.
Orientador(a): Prof. Dr. Cristiano Teixeira Mostarda.
Dissertação (Mestrado) - Programa de Pós-graduação em Saúde do Adulto/ccbs, Universidade Federal do Maranhão, São Luis-MA, 2018.

1. Adolescente. 2. Hipertensão arterial. 3. Polimorfismo no SRAA. 4. Sistema Nervoso Autonômico. I. Moutinho Monteiro, Profª. Drª. Sally Cristina. II. Teixeira Mostarda, Prof. Dr. Cristiano. III. Título.

CARLOS ALBERTO ALVES DIAS FILHO

INFLUÊNCIA DO HISTÓRICO FAMILIAR DE HIPERTENSÃO E O POLIMORFISMO DO GENE DA ENZIMA CONVERSORA DA ANGIOTENSINA (RS1799752) NA MODULAÇÃO AUTONÔMICA CARDÍACA EM ADOLESCENTES

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde do Adulto da Universidade Federal do Maranhão para obtenção do Grau de Mestre em Saúde do Adulto e da Criança.

A Banca Examinadora da Defesa de Mestrado, apresentada em sessão pública, considerou o candidato aprovado em: ___/___/___

_____

Profº. Dr. Cristiano Teixeira Mostarda
Orientador

_____

Profª Dra. Flavia Castello Branco Vidal
1ª Examinadora

_____

Profª. Dra. Rachel Melo Ribeiro

2ª Examinadora

_____

Profª Dr. Robson Chacon Castoldi
3º Examinadora

_____

Profª Dra. Maria do Desterro Soares Brandão Nascimento
Suplente

Agradeço a Deus, a minha família, em especial, minha mãe, meu pai e meus irmãos e aos amigos que se fazem presentes ao longo de minha trajetória acadêmica.

Salmo 90

Tu que habitas sob a proteção do Altíssimo, que moras à sombra do Onipotente,

Dize ao senhor: Sois meu refúgio e minha cidadela. Meu Deus, em que eu confio.

É ele quem te livrará do laço do caçador, e da peste perniciosa.

Ele te cobrirá com suas plumas, sob suas asas encontrarás refúgio. Sua fidelidade te será um escudo de proteção.

Tu não temerás os terrores noturnos, nem a flecha que voa à luz do dia, nem a peste que se propaga nas trevas, nem o mal que grassa ao meio-dia.

Caiam mil homens à tua esquerda e dez mil à tua direita, tu não serás atingido.

Porém verás com teus próprios olhos, contemplarás o castigo dos pecadores,

Porque o Senhor é teu refúgio. Escolheste, por asilo, o Altíssimo.

Nenhum mal te atingirá, nenhum flagelo chegará à tua tenda,

Porque aos Seus anjos ele mandou que te guardem em todos os teus caminhos.

Eles te sustentarão em suas mãos, para que não tropeces em alguma pedra.

Sobre serpente e víbora andarás, calcarás aos pés o leão e o dragão.

Pois que se uniu a mim, eu o livrarei; e o protegerei, pois conhece o meu nome.

Quando me invoca, eu o atenderei; na tribulação estarei com Ele. Hei de livrá-lo e o cobrirei de glória.

Será favorecido de longos dias, e mostrar-lhe-ei a minha salvação.

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar tenho que agradecer a Deus pela oportunidade que todos os dias recebo, a dádiva de abrir meus olhos e viver mais um dia com todos os dons que Ele me deu, agradecer ainda mais pelas pessoas que colocou em minha vida para que eu tivesse a oportunidade de lapidar cada um dos meus dons para que eles se tornassem benéficos para as pessoas que cruzaram e ainda irão cruzar os caminhos pelos quais ainda andarei. Muito obrigado meu Deus pela minha família! Minha mãe, Maria da Conceição Moraes Dias e meu pai Carlos Alberto Alves Dias que são meus maiores exemplos de vida, estes que me ensinaram a sonhar e o mais importante buscar esse sonho, por mais distante que pareça estar, pois um sonho que tiveram me possibilitou estar aqui nessa última etapa do mestrado, que foi sair da zona rural da cidade de Santa Helena e partir para Pinheiro-MA para dar a oportunidade de seus filhos estudarem e para dar o exemplo eles estudaram e mostram que era possível, obrigado meu pai e minha mãe por esses longos e belos anos de muitos conselhos nos momentos certos, amo vocês infinitamente.

Obrigado pelos meus irmãos: Maria Gerlanne Moraes Dias, Carlos José Moraes Dias, Maria Laurianne Moraes Dias, Carlos Benjamim Lino Moraes Dias, Adrianne Perlagens Moraes Dias, Maria da Conceição Rodrigues, Luziane Rodrigues e Elenilson Junior, cada um tem grande importância na formação do meu caráter pois foi com eles que Deus me deu a oportunidade de por em prática, minhas qualidades e corrigir meus defeitos, fico muito grato por ainda ter cada um de vocês ao meu lado em todos os momentos, ruins ou bons, mostrando-me que ter uma boa base familiar é de grande importância para chegar longe, porque um ajuda o outro, amo cada um de vocês infinitamente.

Agradeço muito a Deus por todas as pessoas que coloca em minha vida, onde cada uma é responsável de alguma maneira pelo ser humano que sou hoje; saibam que mesmo não falando o nome de cada um de vocês aqui, tenho todos vocês nas minhas orações, muito obrigado pela grande contribuição na minha vida.

Claro que não posso deixar de agradecer ao meu orientador Prof. Dr. Cristiano Teixeira Mostarda que me deu a oportunidade de iniciar essa jornada acompanhando sempre como um grande professor e principalmente como o ser humano ímpar que é, hoje para mim referência de homem digno, honesto e humilde além de outras muitas características boas que tem, muito obrigado professor.

Obrigado meu Deus por ser meu princípio, meio e fim.

DEDICATÓRIA

Agradeço, a todos os professores que contribuíram com essa pesquisa, em especial o Prof. Dr. Cristiano Teixeira Mostarda e os professores do programa de pós-graduação saúde do adulto (PPGSAD).

E agradeço a Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pelo apoio financeiro que foi dado no transcorres do processo do mestrado

RESUMO

Introdução: A hipertensão arterial sistêmica é uma doença crônico-degenerativa com origem multifatorial e características de níveis elevados e sustentados de pressão arterial (PA), aumentando risco para doenças cardiovasculares. Alguns fatores ambientais e genéticos exercem forte impacto sobre a prevalência desta doença. Além destes fatores, existe o desequilíbrio autonômico, reconhecido como um dos principais causadores da hipertensão arterial sistêmica. Entretanto poucos trabalhos têm estudado o impacto da presença do polimorfismo do gene da enzima conversora de angiotensina e história familiar de hipertensão na disfunção autonômica em adolescentes. **Objetivo**: Analisar a modulação autonômica de adolescentes com histórico familiar de hipertensão e a participação do polimorfismo do gene da enzima conversora da angiotensina. **Materiais e Métodos**: A amostra consistiu-se de 141 adolescentes entre 14,89 ± 1,64 anos de idade, estudantes de escolas públicas de São Luís, Maranhão. Que foram divididos em filhos de pais hipertensos (FPH) e filhos de pais normotensos (FPN). Em seguida foi feito o eletrocardiograma para posterior analise da variabilidade da frequência cardíaca, aferição da pressão arterial, medidas antropométricas, coleta das células orais, posteriormente a genotipagem da enzima conversora da angiotensina e análise estatística. **Resultados:** O principal achado deste estudo foi a diminuição da ação vagal no grupo FPH com o genótipo DD em relação ao grupo FPN com o genótipo DD, apresentando alterações nas variáveis Peso (Kg): 52,07 ± 9,38 vs. 58,35 ± 10,53; IMC (Kg/m²): 20,01 ± 2,76 vs. 22,34 ± 4,30; CC (cm): 67,44 ± 6,94 vs. 72,01 ± 8,18; FC (bpm): 78,90 ± 12,73 vs. 84,84 ± 9,99; Var RR(ms²): 2408±212 vs. 1182±819; |BF(ms²):1463±1448 vs. 802±851; BF(%):43±16 vs. 54±16; AF(%): 57±16 vs. 46±16; RMSSD (ms): 51±26 vs. 40±20; SD1(ms): 39±21 vs. 29±14. Também foi encontrado diferenças quando relacionados somente FPH vs. FPN, nas variáveis de % gordura (%): 23,60 ± 8,33 vs. 26,33 ± 7,08; PAS (mmHg): 109,22 ± 11,32 vs. 114,62 ± 11,49; FC (bpm): 78,92 ± 12,85 vs. 83,53 ± 12,30; BF (%): 43.63 ± 15.25 vs. 48.60 ± 17.14; AF(%): 57.36 ± 15.25. valores diferentes também foram encontrados quando divididos FPH DD+DI vs. FPN DD+DI em IMC (kg/cm²): 20,30 ± 3,35 vs. 22,05 ± 4,23; PAS (mmHg): 109,52 ± 11,49 vs. 114,54 ± 11,35; BF (%): 43,66 ± 15,90 vs. 50,49 ± 17,38; AF (%): 56,33 ± 15,90 vs. 49,47 ± 17,37. **Conclusão:** Os resultados mostram que os adolescentes com genótipo DD e histórico familiar de hipertensão arterial apresentam modulação autonômica menor como fator preditivo de alterações fisiopatológicas da hipertensão arterial.

Palavras-chave: Adolescente; Hipertensão arterial; Polimorfismo no SRAA e sistema nervoso autonômico.

ABSTRACT

Introduction: Systemic arterial hypertension is a chronic-degenerative disease with multifactorial origin and characterized by elevated and sustained levels of blood pressure (BP), increasing risk for cardiovascular diseases. Some environmental and genetic factors have a strong impact on the prevalence of this morbidity. Besides these factors, exist the autonomic imbalance. The autonomic imbalance is recognized as one of the main causes of systemic arterial hypertension. However, few studies have explored the impact of the presence of angiotensin converting enzyme gene polymorphism and family history of hypertension on autonomic dysfunction in adolescents. **Aim:** To analyze the autonomic modulation of adolescents with family history of hypertension and the participation of the angiotensin converting enzyme gene polymorphism. **Materials and Methods:** The sample consisted of 141 adolescents with mean ages of 14.89 ± 1,64 years, students of a public schools of São Luís, Maranhão. The students were divided in offspring of hypertensive parents group (OHP) and offspring normotensive parents group (ONP). Then, an electrocardiogram for posterior analysis of heart rate variability was performed, blood pressure collects, anthropometric measures, oral mucosal cells collect, and posteriorly genotyping and statistical analysis. **Results:** The main finding of this study was the reduction of vagal action in the OHP group in relation to the ONP group, both presenting the DD genotype. The results showed changes in the variables: Weight (kg): 52.07 ± 9.38 vs. 58.35 ± 10 , 53; BMI (kg / m²): 20.01 ± 2.76 vs. 22.34 ± 4.30; WC (cm): 67.44 ± 6.94 vs. 72.01 ± 8.18; HR (bpm): 78.90 ± 12.73 vs. 84.84 ± 9.99; Var RR (ms²): 2408 ± 212 vs. 1182 ± 819; | LF (ms²): 1463 ± 1448 Vs. 802 ± 851; LF (%): 43 ± 16 vs. 54 ± 16; HF (%): 57 ± 16 vs. 46 ± 16; RMSSD (ms): 51 ± 26 Vs. 40 ± 20 and SD1 (ms): 39 ± 21 vs. 29 ± 14. Differences were also found when compared only the groups FPH vs. FPN on the variables %fat (%): 23.60 ± 8.33 vs. 26.33 ± 7.08; SBP (mmHg): 109.22 ± 11.32 vs. 114.62 ± 11.49; HR (bpm): 78.92 ± 12.85 vs. 83.53 ± 12.30; LF (%): 43.63 ± 15.25 vs. 48.60 ± 17.14; HF (%): 57.36 ± 15.25. Significant differences were also found when divided FPH DD + DI vs. FPN DD + DI in BMI (kg / cm²): 20.30 ± 3.35 vs. 22.05 ± 4.23; SBP (mmHg): 109.52 ± 11.49 vs. 114.54 ± 11.35; LF (%): 43.66 ± 15.90 vs. 50.49 ± 17.38 and HF (%): 56.33 ± 15.90 vs. 49.47 ± 17.37. **Conclusion:** Adolescents with DD genotype and family history of arterial hypertension present minor cardiac autonomic modulation as a predictive factor of pathophysiological changes of the disease.

Keywords: Adolescents; Arterial hypertension; Polymorphism on SRAA and Autonomic Nervous System.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. Esquema do sistema renina-angiotensina-aldosterona (adaptado).....28

Figura 2. Sistema nervoso simpático.....30

Figura 3. Sistema nervoso parassimpático 31

Figura 4. Intervalo selecionado para análise das variáveis da variabilidade da frequência cardíaca.....39

Figura 5. Imagem demonstrativa de um intervalo RR.....39

Figura 6. Ilustração da análise no domínio do tempo.....40

Figura 7. Ilustração da análise no domínio da frequência.....41

Figura 8. Filhos de Normotensos e Filhos de Hipertensos e as relações estatísticas com a Variabilidade da frequência cardíaca de São Luís- MA.....46

Figura 9. Caracterização dos adolescentes com história familiar de pais normotensos divididos em alelos DD + DI vs. II e história familiar de pais hipertensos divididos em alelos DD+DI vs. II de São Luís- MA.....50

Figura 10. Adolescente com história família de pais normotensos divididos em grupos com alelos DD vs. DI vs. II e adolescentes com histórico de pais hipertensos divididos em grupos com alelos DD vs. DI vs. II e as relações estatísticas com a VFC no domínio do tempo da frequência de São Luís – MA.....54

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Classificação da PA de acordo com a medição casual ou no consultório a partir de 18 anos de idade.....16

Tabela 2. Valores de PA que requerem maiores investigações 20

Tabela 3. Percentis de PA para o sexo masculino, segundo idade e estatura.....21

Tabela 4. Percentis de PA para o sexo feminino, segundo idade e estatura.....22

Tabela 5. Caracterização dos grupos de adolescente sem e com o histórico familiar de pais hipertensos de São Luís – MA 44

Tabela 6. Frequência do alelo D e do alelo I e genótipica do genótipo DD, DI e II.....45

Tabela 7. Filhos de Normotensos e Filhos de Hipertensos e as relações estatísticas com a Variabilidade da frequência cardíaca de São Luís- MA.....47

Tabela 8. Caracterização dos adolescentes com história familiar de pais normotensos divididos em alelos DD + DI vs. II e história familiar de pais hipertensos divididos em alelos DD+DI vs. II de São Luís- MA.....48

Tabela 9. Adolescentes com história familiar de pais normotensos divididos em alelos DD + DI vs. II e história familiar de pais hipertensos divididos com alelos DD+DI vs. II e as relações estatísticas com a Variabilidade da frequência cardíaca de São Luís-MA.....49

Tabela 10. Composição corporal, pressão arterial e FC, IQS, Tunner dos adolescentes com história familiar de pais normotensos divididos em grupos com alelos DD vs. DI vs. II e história familiar de pais hipertensos divididos em grupos com alelos DD vs. DI vs. II.....52

Tabela 11. Adolescente com história familiar de pais normotensos divididos em grupos com alelos DD vs. DI vs. II e adolescentes com história familiar de pais hipertensos divididos em grupos com alelos DD vs. DI vs. II e as relações estatísticas com a VFC no domínio do tempo de São Luís – MA 53

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AGT	Angiotensinogênio
AGT I	Angiotensina I
AGT II	Angiotensina II
AGTR1	Receptor 1 de angiotensina II
AVE	Acidente vascular encefálico
AF	Alta frequência
BF	Baixa frequência
BF/AF	Balanço simpatovagal
CC	Circunferência da cintura
DCV	Doenças cardiovasculares
DIC	Doença isquêmica do coração
ECA	Enzima conversora de angiotensina
FC	Frequência cardíaca
FFT	Transformação de Fourier
FH	Filhos de hipertensos
FN	Filhos de normotensos
FPH	Filhos de pais hipertensos
FPN	Filhos de pais normotensos
GC	Gordura corporal
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HASCA	Rede nacional de pesquisa em hipertensão arterial sistêmica na criança e no adolescente
IPAQ	Questionário do nível de atividade física
INCPS	Instituto nacional do coração, pulmão e sangue

IQSP	Índice de qualidade do sono de Pittsburgh
IMC	Índice de massa corporal
nu	Unidades normalizadas
ms	Milissegundos
ms^2	Milissegundos ao quadrado
OMS	Organização mundial da saúde
PAS	Pressão arterial sistólica
PAD	Pressão arterial diastólica
PNS	Pesquisa nacional de saúde
PCR	Reação em cadeia da polimerase
RMSSD	Raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos R-R normais adjacentes, expresso em milissegundos
SRAA	Sistema renina-angiotensina-aldosterona
SNS	Sistema nervoso simpático
SNC	Sistema nervoso central
SNP	Sistema nervoso parassimpático
SDNN	Desvio padrão de todos os intervalos R-R normais, expresso em milissegundos
SD1	Desvio-padrão da variabilidade instantânea batimento-a-batimento
SD2	Desvio-padrão a longo prazo dos intervalos R-R contínuos
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
VFC	Variabilidade da frequência cardíaca
Var RR	Variância do intervalo RR

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....12
2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....15
2.1 Hipertensão arterial.....15
2.2 Hipertensão arterial em adolescentes 18
2.3 Hipertensão arterial e o componente genético 25
2.4 Sistema nervoso autônomo 29
2.5 Variabilidade da frequência cardíaca.....32
3. HIPÓTESE.....35
4. OBJETIVOS.....35
4.1 Geral.....35
4.2 Específicos.....35
5. MATÉRIAIS E MÉTODOS.....36
5.1 Tipo de estudo e amostra.....36
5.2 Critérios de inclusão e exclusão.....36
5.3 Coleta de saliva.....36
5.4 Avaliação antropométrica e composição corporal.....37
5.5 Avaliação da maturação Sexual.....38
5.6 Registro da pressão arterial 38
5.7 Registro da variabilidade da frequência cardíaca 38
5.8 Variabilidade no domínio do tempo.....40
5.9 Variabilidade no domínio da frequência (Análise Espectral) 41
5.10 Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh (IQSP).....41
5.11 Extração de DNA e PCR 42
5.12 Análise estatística.....43
6. RESULTADOS.....44
7. DISCUSSÃO.....55
8. CONCLUSÃO 59
9. REFERÊNCIAS 60
10. ANEXOS 72
11. APÊNDICES 80
12. ARTIGO SUBMETIDO.....84

1. INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é uma doença crônico-degenerativa de origem multifatorial e com características de níveis elevados e sustentados de pressão arterial (PA), aumentando o risco cardiovascular (GARG et al., 2013; SILVA et al., 2016). É importante salientar que a hipertensão arterial é um componente de destaque na mortalidade, causada por diversas complicações de doenças cardiovasculares (DCV) que se relacionam e se manifestam de forma silenciosa e danosa para órgãos alvos (HAVLICEKOVA et al., 2009; YUVARAJ, NAGENDRA UMAKANTHA., 2010).

Atualmente cerca de 1,1 bilhões de pessoas apresentam HAS a nível mundial, sendo previsto ainda um crescimento de 60% nos casos da doença para 2025 (KEARNEY et al., 2005; DE MOURA et al., 2015; WHO, 2016). Kearney et al. (2005) tem como projeção para 2025 que 1,17 bilhões de pessoas ou 75% da população mundial estarão vivendo em países em desenvolvimento, o que caracterizaria uma situação de risco para desenvolvimento da HAS.

No Brasil a prevalência de HAS para o ano de 2017 referida na população de adultos residentes nas capitais brasileiras e no Distrito Federal foi de 24,3%. Na Cidade de São Luís, Maranhão, foi identificado uma prevalência de hipertensão arterial de 15,6%, sendo essa prevalência maior no sexo feminino (17,3%) quando comparado ao masculino (15,6%) (CARVALHO MALTA, LANDMANN SZWARCWALD, 2017).

Em relação as crianças e adolescentes no Brasil, foi encontrado uma prevalência de HAS de 9% para os meninos e 4,7% para as meninas (HSIEH et al. 2014). Em contrapartida, no Nordeste foi possível notar uma prevalência de 8,4% para crianças e adolescentes (BLOCH et al., 2016). Desta forma, é necessário ressaltar alguns fatores de risco que têm influência na prevalência da comorbidade, como o estilo de vida sedentário, dieta inadequada, estresse (GARG et al., 2013) e a qualidade do sono (PIETILÄ et al., 2015). Estes fatores também influenciam a qualidade de vida de adolescentes podendo induzir o desenvolvimento de doenças cardiovasculares e aumentando os danos aos órgãos alvos devidos um maior tempo de exposição a HAS (SANYAL, BASU, 2005; COSTA E SILVA, 2017).

Adicionalmente, o aspecto genético mostra que um histórico familiar de pai ou mãe com HAS aumenta a possibilidade de desenvolver a doença em crianças e adolescentes, especialmente, quando ambos os pais manifestam a doença (WANG et al., 2008; TOKER et al., 2015). Deste modo, estudos apontam a complexidade da HAS e os fatores que a compõe,

ressaltando-se o fator genético no qual a presença de determinados genes permite explicar, aproximadamente, 50% da variação da PA em indivíduos com histórico familiar de hipertensão (LUFT, 2001; AMARA, et al., 2018).

Além destes fatores, evidencia-se também a expressão e produção de componentes regulatórios, que estão presentes no sistema endócrino como o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), que desempenha um papel fundamental na patogênese da hipertensão arterial (SINGH, MENSAH, BAKRIS, 2010). Assim, associado a uma maior produção dos produtos do SRAA, como angiotensinogênio (AGT), enzima conversora da angiotensina (ECA) e uma maior expressão de receptor tipo 1 de angiotensina II (AGTR1), tem-se um aumento do risco de hipertensão arterial. A ECA, por sua vez, desempenha importante função na regulação da pressão arterial e equilíbrio eletrolítico, convertendo Angiotensina I (Ang I) em Angiotensina II (Ang II), hormônio ativo que promove a vasoconstrição (TANG et al., 2009; SIMONYTE et al., 2017).

É importante destacar que variantes genéticas podem alterar a produção da ECA, observando que indivíduos que apresentam o alelo D do polimorfismo ECA I / D, tem concentrações séricas e cardíaca elevadas da ECA (GUNEY et al., 2013). Desta forma, o polimorfismo do gene da ECA é uma variante genética que pode alterar a função fisiológica cardiovascular (ELENI et al., 2008) em indivíduos que tem uma quantidade maior de angiotensina II. Este distúrbio pode levar a alterações de diversos mecanismos como disfunção autonômica, desequilíbrio eletrolítico e endotelial, contribuindo para o desenvolvimento da hipertensão arterial (HARRAP et al., 1993) e outras doenças cardiovasculares (GUNEY et al., 2013).

Adicionalmente ao fator genético, têm-se o desequilíbrio autonômico sendo reconhecido como um dos principais causadores da hipertensão arterial (KOTSIS et al., 2010; WULSIN et al., 2015). Tal alteração é um indicativo que o sistema nervoso autonômico, apresenta uma hiperatividade do sistema nervoso simpático (DE VISSER et al., 1995; FRANCICA et al., 2015), normalmente identificado através de uma análise espectral da variabilidade da frequência cardíaca (VFC), tanto em variáveis do domínio do tempo quanto da frequência (MOSTARDA et al., 2009; MORAES DIAS et al., 2015).

Diante desse fato, a identificação de disfunções autonômicas em filhos de hipertensos torna-se relevante, pois sua modulação autonômica cardíaca pode estar alterada antes mesmo do desenvolvimento da hipertensão arterial (GARG et al. 2013; AMARAL et al., 2018).

Entretanto, poucos trabalhos têm estudado o impacto da presença do polimorfismo do gene da ECA (rs1799752) e história familiar de hipertensão na disfunção autonômica em adolescentes.

Dessa forma, objetivou-se analisar o comportamento da modulação autonômica cardíaca de adolescentes com histórico familiar de HAS associado ao polimorfismo do gene da ECA (rs1799752).

.

2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 Hipertensão arterial

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é uma doença crônico-degenerativa com origem multifatorial como a inatividade física, maus hábitos alimentares, distúrbios do sono, ingestão excessiva de álcool e sal, herança genética e por alterações metabólicas, que levam ao risco de complicações cardiovasculares. Esta patologia tem como característica níveis elevados e sustentados de PA (ALESSI et al., 2005; GARG et al., 2013; BLOCH et al. 2016; SILVA et al. 2016).

Atualmente cerca de 1.1 bilhões de pessoas apresentam HAS a nível mundial. A HAS, embora seja um fator de risco que possa ser alterado mediante práticas saudáveis no dia a dia, é considerado um dos principais fatores de risco para as DCV, representando assim um dos mais importantes problemas de saúde pública (CARDIOLOGIA AND NEFROLOGIA, 2006; Organization 2016). Kearney et al. 2005 fez uma projeção para 2025 {Kearney, 2005 #24}, onde 1,17 bilhões de pessoas ou 75% da população mundial estará vivendo em países em desenvolvimento, sendo um fator de risco para desenvolver a HAS. Evidenciando esta problemática, estudos demonstram que a HAS representa 19% de mortes por ano, sendo previsto ainda um crescimento de 60% nos casos da doença para 2025 (KEARNEY et al. 2005; DE MOURA et al. 2015;WHO, 2016).

Estudo brasileiro realizado em adultos em 2017 demonstrou a prevalência de hipertensão arterial obtida através de diagnóstico médico, neste ano a prevalência de HAS referida na população de adultos residentes nas capitais brasileiras e no Distrito Federal foi de 24,3% (CARVALHO, SZWARCWALD, 2017). Taxas semelhantes foram observadas em estudos epidemiológicos nacionais, oriundos do Sistema de Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico (Vigitel) e Pesquisa Nacional de Saúde (PNS), no qual encontrou-se prevalência de 24% e 21% de adultos com HAS, respectivamente (SZWARCWALD et al., 2014; ANDRADE et al., 2015). Contudo, dentro do contexto regional na Cidade de São Luís, Maranhão, foi identificado uma prevalência de hipertensão de 15,6%, sendo maior no sexo feminino (17,3%) quando comparado ao masculino (15,6%) (CARVALHO, SZWARCWALD, 2017). Demonstrando a importância dessa condição para a saúde pública e a deficiência em realizar mecanismos de controle eficientes para este distúrbio.

No que se refere ao mecanismo da etiologia multifatorial desta patologia, têm-se uma desordem de vários sistemas que são responsáveis pelo controle pressórico, como o sistema nervoso simpático (SNS) e o SRAA, que permanecem sendo importantes focos de estudos para esta problemática. Dados coletados a partir da dosagem de catecolaminas, atividade simpática periférica e balanço simpático-vagal apontam que indivíduos, com uma predisposição hipertensiva, apresentam um SNS alterado antes mesmo de apresentarem alterações pressóricas. (IRIGOYEN, KRIEGER 1998; GARG et al. 2013; ANYAEGBU, DHARNIDHARKA 2014; SILVA et al., 2016). Evidenciando ainda o componente genético, que pode influenciar no aumento do tônus simpático e aumento da PA nesses indivíduos (LOPES et al. 2001; REITER et al. 2016; SIMONYTE et al. 2017).

Vale ressaltar que, indivíduos com pressão elevada, têm maior probabilidade de se tornarem hipertensos e maiores riscos de desenvolvimento de complicações cardiovasculares quando comparados a indivíduos com PA normal, ≤ 120/80 mmHg, necessitando de acompanhamento periódico (MANCIA et al. 2013, ALESSI et al. 2014, MALACHIAS et al. 2016). Entretanto, dentro da prática clínica os limites de PA considerados normais são arbitrários. Diante disto, os valores que classificam o comportamento da PA em adultos por meio de medidas casuais ou de consultório estão expressos na Tabela 1.

Tabela 1 – Classificação da PA de acordo com a medição casual ou no consultório a partir de 18 anos de idade

Classificação	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)
Normal	≤ 120	≤ 80
Pré-Hipertensão	121-139	81-89
Hipertensão estágio 1	140-159	90-99
Hipertensão estágio 2	160-179	100-109
Hipertensão estágio 3	≥ 180	≥ 110
Hipertensão Sistólica Isolada	≥ 140	< 90

Fonte: Sociedade Brasileira de Hipertensão, 2016.

É importante salientar que a hipertensão arterial é um componente de destaque na mortalidade causada por diversas complicações de DCV, que se relacionam e se manifestam de forma silenciosa e danosa para órgãos alvos como coração, encéfalo, rins e vasos sanguíneos. Embora, também possa ser gerada por alterações metabólicas (HAVLICEKOVA et al., 2009;

YUVARAJ et al., 2010), que apresentam risco elevado de eventos cardiovasculares fatais ou que cursem com lesão em vários níveis (BOCCHI et al. 2012; WRIGHT JR, STAUFFER, DESOUZA, 2015).

Diante disso, recentes dados epidemiológicos mostram que as DCV são as principais causas de morte tanto para homens quanto para as mulheres (LLOYD-JONES et al., 2009, WHO, 2015). Esse fato é frequentemente notado em países em desenvolvimento, tendo assim um caráter de saúde pública mais relevante (BONOW et al., 2002). De fato, 80% dos casos fatais por DCV ocorreram em regiões em baixo e médio desenvolvimento e destes a maioria aconteceu em indivíduos entre 45 e 69 anos (WHO, 2015). Corroborando a estes dados, Williams demonstra em trabalho publicado em 2009 que as mortes por elevação da PA foram da ordem de 7,6 milhões em 2001, representados por 54% em acidente vascular encefálico (AVE) e 47% em doença isquêmica do coração (DIC) (WILLIAMS, 2009).

É certo que a HAS tem sido muito bem descrita pelas Sociedade Brasileira de Cardiologia e Sociedade Brasileira de Hipertensão e Nefrologia. Ambas evidenciam que a HAS também pode estar associada ao sobrepeso e obesidade, que são fatores de risco para alterações na pressão arterial (ALESSI et al.; 2005). Desta forma, um indivíduo com obesidade tem cerca de 7,53 maiores chances de desenvolver hipertensão arterial, quando comparado aos indivíduos com sobrepeso (CARNEIRO et al., 2003). Principalmente devido ao desenvolvimento de fatores de risco como resistência à insulina e excesso de gordura na região abdominal (SELBY, FRIEDMAN et al., 1989; GUILHERME et al., 2015). Estes fatores favorecem a hiperinsulinemia promovendo ativação do sistema nervoso simpático e reabsorção tubular de sódio, aumentando as chances de desenvolvimento da resistência vascular periférica e aumento da PA (CARNEIRO et al., 2003).

Devido ao status de alto risco de um indivíduo que apresenta sobrepeso ou obesidade em desenvolver a HAS, intervenções terapêuticas são necessárias. Assim, duas possíveis opções aplicáveis ao tratamento destes indivíduos estariam relacionadas a mudança no estilo de vida e o uso de medicamentos (KELLY et al., 2015).

2.2 Hipertensão arterial em adolescentes

Durante o desenvolvimento humano, especificamente a fase da adolescência, é um período transitório onde ocorrem várias mudanças tanto no aspecto físico quanto psicossocial, permitindo a consolidação de hábitos alimentares e de atividades físicas que levarão a uma melhor qualidade de saúde na fase adulta (BARUFALDI et al., 2016). Este período é marcado pelo rápido crescimento e desenvolvimento, principalmente em relação ao crescimento físico caracterizado pelo estirão e pela maturação sexual, além do aumento do senso crítico, independência emocional e do autoconhecimento (PRIORE et al., 2010).

Segundo a Organização mundial da saúde (WHO) a adolescência é uma classificação entre indivíduos com faixa etária de 10 a 19 anos, critério também adotado pelo Ministério da Saúde do Brasil, que caracteriza este período como intensa fase de crescimento e desenvolvimento dentro de uma faixa etária de 10 a 24 anos de idade (MINISTÉRIO DA SAÚDE DO BRASIL, 2005). Indivíduos nessa faixa de desenvolvimento compõe cerca de 20% do total da população no mundo, com uma estimativa de 1,13 bilhões de adolescentes para o ano de 2025 (HLN et al., 2005). Dentro do contexto nacional, de acordo com o censo de 2010, indivíduos adolescentes compunham 17,9% da população brasileira (IBGE, 2015), evidenciando a importância de realização de estudos mais direcionados a esta população.

Embora os dados literários sugerem que adultos são os principais acometidos por alterações patológicas nos níveis pressóricos, principalmente em indivíduos com faixa etária entre 45 e 69 anos de idade, indivíduos mais jovens, especificamente na adolescência, não estão isentos de albergar tal patologia. Dados coletados no NHANES relatam que a pré-hipertensão ou hipertensão foi observada em meninos adolescentes a uma taxa de 19,2% e 12,6% em meninas, observando um aumento estimado de 38% comparado aos dados do NHANES III coletados de 1988 a 1994 (ROSNER et al., 2013).

No Brasil, a prevalência de HAS em meninos foi de 9% e 4,7% em meninas (Hsieh, Chen et al. 2014). Contudo, no Nordeste foi possível notar prevalência de 8,4% para crianças e adolescentes (Bloch, Klein et al. 2016). Ressalta-se que, embora a HAS continue sendo incomum em crianças e adolescentes, é cada vez mais notório a presença da patologia no meio familiar destes indivíduos (MCGILL et al., 2002; PLETCHER et al., 2016).

Fatores responsáveis pelo aparecimento dessa morbidade em indivíduos cada vez mais jovens podem ser facilmente citados, como indivíduos acima do peso ou obesos, assim como a distúrbios do sono, dieta inadequada, entre outros (CORDEIRO et al. 2016). Levando em

consideração alguns desses comportamentos que são danosos a saúde, os adolescentes têm apresentado mudanças precoces na pressão arterial (PINTO et al., 2011; ANYAEGBU, DHARNIDHARKA, 2014; SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA et al., 2016; SIMONYTE et al., 2017).

Um importante fator de destaque a ser demonstrado é o aumento de indivíduos jovens acima do peso ou obesos, expondo-os ao risco de várias doenças cardiometabolicas e mais suscetíveis a lesões cardiovasculares (GORAN, BALL, CRUZ, 2003; EIKENDAl et al., 2016; DE CASTRO et al. 2018). Contudo, observa-se que o fator genético tem importante influência no desenvolvimento de HAS na adolescência. Uma vez que, a patologia não tem associação com doenças renais, vasculares, neurológicas ou endócrinas, tem sido o tipo mais frequente entre estes indivíduos, sendo uma hipertensão arterial considerada mais leve, por se apresentar relacionada ao histórico familiar de HAS em adolescentes (DE OLIVEIRA BEZERRA et al., 2013; ANYAEGBU, DHARNIDHARKA, 2014). No Brasil esse tipo de hipertensão arterial é definido como hipertensão primária (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA et al., 2016).

A definição de hipertensão arterial em crianças e adolescentes se baseia na distribuição da PA normativa de crianças saudáveis, tendo ainda como fator determinante da PA, nessa população, a altura. Ainda assim, é importante que os níveis de PA sejam interpretados com base no sexo, idade e altura evitando falsos resultados positivos ou negativos para alteração patológica dos níveis pressóricos (FALKNER et al., 2004), como demonstrado na Tabela 2.

Tabela 2 - Valores de PA que requerem maiores investigações

Idade	**PA (mmHg)**			
	Meninos		Meninas	
	PAS	PAD	PAS	PAD
1	98	52	98	54
2	100	55	101	58
3	101	58	102	60
4	102	60	103	62
5	103	63	104	64
6	105	66	105	67
7	106	68	106	68
8	107	69	107	69
9	107	70	108	71
10	108	72	109	72
11	110	74	111	74
12	113	75	114	75
≥13	120	80	120	80

Fonte: Kaelber; Pickett (2009).

Os percentis (P) também são usados para atribuir valores válidos para crianças e adolescentes, usando a altura, peso, sexo e faixa etária em cálculos específicos. A PA normal é dada quando a PAS e PAD estão abaixo do percentil 90 (P90). A classificação de pré-hipertensão é definida quando a pressão arterial é igual ou superior a P90 e menor que o P95,. Entretanto, caso o adolescente apresente PAS e PAD excedendo os mesmos valores para adultos (120/80 mmHg) e se apresentem maiores que o P95 e menor que o P99 ainda pode ser classificado como hipertensão estágio 1; caso a PAS ou PAD apresente P maior que 99 a hipertensão é classificada como estágio 2. (Patton, Azzopardi et al. 2017). Esses dados dos percentis de altura, podem ser obtidos por meio dos gráficos de crescimento do CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*) e alguns aplicativos para *smartphones* (PA Kids e Ped(z))

disponibilizam valores de normalidade e hipertensão arterial para crianças e adolescentes. (KUCZMARSKI, 2002). (Tabela 3 e 4)

Tabela 3 - Percentis de PA para o sexo masculino, segundo idade e percentil de estatura

Idade, anos	Percentil PA	PAS, mm Hg Percentil de altura							PAD, mm Hg Percentil de altura						
		5	10	25	50	75	90	95	5	10	25	50	75	90	95
1	90	94	95	97	99	100	102	103	49	50	51	52	53	53	54
	95	98	99	101	103	104	106	106	54	54	55	56	57	58	58
	99	105	106	108	110	112	113	114	61	62	63	64	65	66	66
2	90	97	99	100	102	104	105	106	54	55	56	57	58	58	59
	95	101	102	104	106	108	109	110	59	59	60	61	62	63	63
	99	109	110	111	113	115	117	117	66	67	68	69	70	71	71
3	90	100	101	103	105	107	108	109	59	59	60	61	62	63	63
	95	104	105	107	109	110	112	113	63	63	64	65	66	67	67
	99	111	112	114	116	118	119	120	71	71	72	73	74	75	75
4	90	102	103	105	107	109	110	111	62	63	64	65	66	66	67
	95	106	107	109	111	112	114	115	66	67	68	69	70	71	71
	99	113	114	116	118	120	121	122	74	75	76	77	78	78	79
5	90	104	105	106	108	110	111	112	65	66	67	68	69	69	70
	95	108	109	110	112	114	115	116	69	70	71	72	73	74	74
	99	115	116	118	120	121	123	123	77	78	79	80	81	81	82
6	90	105	106	108	110	111	113	113	68	68	69	70	71	72	72
	95	109	110	112	114	115	117	117	72	72	73	74	75	76	76
	99	116	117	119	121	123	124	125	80	80	81	82	83	84	84
7	90	106	107	109	111	113	114	115	70	70	71	72	73	74	74
	95	110	111	113	115	117	118	119	74	74	75	76	77	78	78
	99	117	118	120	122	124	125	126	82	82	83	84	85	86	86
8	90	107	109	110	112	114	115	116	71	72	72	73	74	75	76
	95	111	112	114	116	118	119	120	75	76	77	78	79	79	80
	99	119	120	122	123	125	127	127	83	84	85	86	87	87	88
9	90	109	110	112	114	115	117	118	72	73	74	75	76	76	77
	95	113	114	116	118	119	121	121	76	77	78	79	80	81	81
	99	120	121	123	125	127	128	129	84	85	86	87	88	88	89
10	90	111	112	114	115	117	119	119	73	73	74	75	76	77	78
	95	115	116	117	119	121	122	123	77	78	79	80	81	81	82
	99	122	123	125	127	128	130	130	85	86	86	88	88	89	90
11	90	113	114	115	117	119	120	121	74	74	75	76	77	78	78
	95	117	118	119	121	123	124	125	78	78	79	80	81	82	82
	99	124	125	127	129	130	132	132	86	86	87	88	89	90	90
12	90	115	116	118	120	121	123	123	74	75	75	76	77	78	79
	95	119	120	122	123	125	127	127	78	79	80	81	82	82	83
	99	126	127	129	131	133	134	135	86	87	88	89	90	90	91
13	90	117	118	120	122	124	125	126	75	75	76	77	78	79	79
	95	121	122	124	126	128	129	130	79	79	80	81	82	83	83
	99	128	130	131	133	135	136	137	87	87	88	89	90	91	91
14	90	120	121	123	125	126	128	128	75	76	77	78	79	79	80
	95	124	125	127	128	130	132	132	80	80	81	82	83	84	84
	99	131	132	134	136	138	139	140	87	88	89	90	91	92	92
15	90	122	124	125	127	129	130	131	76	77	78	79	80	80	81
	95	126	127	129	131	133	134	135	81	81	82	83	84	85	85
	99	134	135	136	138	140	142	142	88	89	90	91	92	93	93
16	90	125	126	128	130	131	133	134	78	78	79	80	81	82	82
	95	129	130	132	134	135	137	137	82	83	83	84	85	86	87
	99	136	137	139	141	143	144	145	90	90	91	92	93	94	94

Tabela 4 - Percentis de pressão arterial para o sexo feminino, segundo idade e estatura

Idade, anos	Percentil PA	PAS, mm Hg Percentil de estatura							PAD, mm Hg Percentil de estatura						
		5	10	25	50	75	90	95	5	10	25	50	75	90	95
1	90	97	97	98	100	101	102	103	52	53	53	54	55	55	56
	95	100	101	102	104	105	106	107	56	57	57	58	59	59	60
	99	108	108	109	111	112	113	114	64	64	65	65	66	67	67
2	90	98	99	100	101	103	104	105	57	58	58	59	60	61	61
	95	102	103	104	105	107	108	109	61	62	62	63	64	65	65
	99	109	110	111	112	114	115	116	69	69	70	70	71	72	72
3	90	100	100	102	103	104	106	106	61	62	62	63	64	64	65
	95	104	104	105	107	108	109	110	65	66	66	67	68	68	69
	99	111	111	113	114	115	116	117	73	73	74	74	75	76	76
4	90	101	102	103	104	106	107	108	64	64	65	66	67	67	68
	95	105	106	107	108	110	111	112	68	68	69	70	71	71	72
	99	112	113	114	115	117	118	119	76	76	76	77	78	79	79
5	90	103	103	105	106	107	109	109	66	67	67	68	69	69	70
	95	107	107	108	110	111	112	113	70	71	71	72	73	73	74
	99	114	114	116	117	118	120	120	78	78	79	79	80	81	81
6	90	104	105	106	108	109	110	111	68	68	69	70	70	71	72
	95	108	109	110	111	113	114	115	72	72	73	74	74	75	76
	99	115	116	117	119	120	121	122	80	80	80	81	82	83	83
7	90	106	107	108	109	111	112	113	69	70	70	71	72	72	73
	95	110	111	112	113	115	116	116	73	74	74	75	76	76	77
	99	117	118	119	120	122	123	124	81	81	82	82	83	84	84
8	90	108	109	110	111	113	114	114	71	71	71	72	73	74	74
	95	112	112	114	115	116	118	118	75	75	75	76	77	78	78
	99	119	120	121	122	123	125	125	82	82	83	83	84	85	86
9	90	110	110	112	113	114	116	116	72	72	72	73	74	75	75
	95	114	114	115	117	118	119	120	76	76	76	77	78	79	79
	99	121	121	123	124	125	127	127	83	83	84	84	85	86	87
10	90	112	112	114	115	116	118	118	73	73	73	74	75	76	76
	95	116	116	117	119	120	121	122	77	77	77	78	79	80	80
	99	123	123	125	126	127	129	129	84	84	85	86	86	87	88
11	90	114	114	116	117	118	119	120	74	74	74	75	76	77	77
	95	118	118	119	121	122	123	124	78	78	78	79	80	81	81
	99	125	125	126	128	129	130	131	85	85	86	87	87	88	89
12	90	116	116	117	119	120	121	122	75	75	75	76	77	78	78
	95	119	120	121	123	124	125	126	79	79	79	80	81	82	82
	99	127	127	128	130	131	132	133	86	86	87	88	88	89	90
13	90	117	118	119	121	122	123	124	76	76	76	77	78	79	79
	95	121	122	123	124	126	127	128	80	80	80	81	82	83	83
	99	128	129	130	132	133	134	135	87	87	88	89	89	90	91
14	90	119	120	121	122	124	125	125	77	77	77	78	79	80	80
	95	123	123	125	126	127	129	129	81	81	81	82	83	84	84
	99	130	131	132	133	135	136	136	88	88	89	90	90	91	92
15	90	120	121	122	123	125	126	127	78	78	78	79	80	81	81
	95	124	125	126	127	129	130	131	82	82	82	83	84	85	85
	99	131	132	133	134	136	137	138	89	89	90	91	91	92	93
16	90	121	122	123	124	126	127	128	78	78	79	80	81	81	82
	95	125	126	127	128	130	131	132	82	82	83	84	85	85	86
	99	132	133	134	135	137	138	139	90	90	90	91	92	93	93
17	90	122	122	123	125	126	127	128	78	79	79	80	81	81	82
	95	125	126	127	129	130	131	132	82	83	83	84	85	85	86

Obs : adaptado de "O quarto relatório sobre o diagnóstico, avaliação e tratamento da hipertensão arterial em crianças e adolescentes".

A importância da aferição da PA em consultas médicas pediátricas, tornou-se uma maneira eficaz para identificar riscos hipertensivos nessa fase (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2010). No entanto, a HAS em crianças e adolescentes é geralmente assintomática, o que dificulta o diagnóstico, tratamento e o controle da doença, os quais são essenciais para reduzir o risco de eventos cardiovasculares (ANYAEGBU, DHARNIDHARKA, 2014). Ainda que seja difícil diagnosticar a hipertensão arterial nesta população, ainda é necessário que este diagnóstico seja realizado de forma precoce, uma vez que a exposição prolongada a altos níveis pressóricos favorece a maiores danos a função cardiovascular (AYER et al., 2015; EIKENDAL et al., 2016).

Somado a estes dados, pesquisa com amostras compostas por adolescentes brasileiros realizada em 2008 mostram que 8% apresentavam HAS (MAGLIANO et al., 2013). No entanto em 2013 de acordo com a pesquisa nacional de saúde esse percentual chegou a 21% (ANDRADE et al. 2015). O que demonstra o crescimento da hipertensão arterial em adolescentes brasileiros ao longo dos anos, indicando a relevância do monitoramento e organização de intervenções precoces.

Desta forma, o diagnóstico precoce da HAS e de alterações cardiometabolicas se tornam medidas importantes para ações preventivas na saúde pública (BACK et al., 2005). A abordagem pediátrica da fisiopatologia da HAS associada a outros fatores como, por exemplo, à obesidade, tem mostrado uma relação com a disfunção do sistema nervoso simpático, resistência periférica à insulina e alterações da estrutura e função vascular (GARCEZ et al. 2014; FROIO, 2017).

Como demonstrado anteriormente, o aumento da obesidade em crianças e adolescentes tem sido um dos principais fatores de risco hipertensivo nessa população. Isto se dá, principalmente, por maus hábitos alimentares e inatividade física (WANG et al., 2008), hábitos estes que geralmente são levados a fase adulta aumentando os riscos de se tornarem adultos obesos e hipertensos. O sedentarismo é de fato algo importante na predominância do aumento do peso, este fato se deve em parte pela facilidade e pela preferência desses indivíduos na utilização de formas de entretenimento digital (BIELEMANN, XAVIER, GIGANTE, 2014). Contudo associado a este fato, tem-se uma diminuição de locais adequados para a prática de atividade física, não ocorrendo, portanto, o mínimo de gasto energético estabelecido para a idade. Assim, é importante ressaltar a importância da prática de atividade física como uma rotina que seja prazerosa e interessante para esse público (CROSATTI et al., 2016, CABRAL et al., 2017).

Adicionalmente, a escola tem apresentado um papel fundamental na disponibilização da prática de atividade física entre esses indivíduos, uma vez que considerável parte da rotina desse público está incorporado a esse ambiente. Levando em consideração este fato, a Organização Mundial da Saúde recomenda que escolas criem e executem projetos que possibilitem essas atividades, uma vez que é estabelecido por diretrizes a necessidade de um período mínimo de 60 minutos de práticas diárias de atividade físicas para crianças e adolescentes (NAM et al., 2015; TRIGWELL et al., 2015).

Além disso, com o desenvolvimento social e industrial tem como consequência o advento de novas tecnologias atreladas, ainda, a uma população com uma rotina diária cada vez mais agitada, a indústria passou a desenvolver formas mais práticas para manejo e preparo de alimentos (COSTA, 2017). Somada a isso, os alimentos industrializados apresentam altas taxas calóricas, sendo amplamente consumidos entre crianças e adolescentes, condicionando-os aos maus hábitos alimentares que comprometem o desenvolvimento físico e mental (ABDELMUR, 2014; PYSZ, 2015). Paralelamente, há uma maior ingestão de sódio, bastante utilizado na indústria alimentícia como conservante. O alto consumo de sódio tem uma relação heterogênea com a gênese da hipertensão arterial. Este fenômeno é conhecido como sensibilidade ao sal, podendo levar indivíduos normotensos a desenvolverem pressão arterial alta, ainda levando em consideração a individualidade biológica, justificando a função do controle de sal na dieta de normotensos e hipertensos (SKRABAL et al., 1984; DUMLER, 2009; RUYS et al., 2018).

Contudo, os hábitos nutricionais adequados na vida adulta não compensam em alguns casos o desenvolvimento físico e mental perdido anteriormente na infância e/ou adolescência. Desta forma, é necessário que se tenha uma boa educação alimentar, principalmente na infância e adolescência para facilitar a continuidade desses hábitos quando o indivíduo torna-se um adulto e prevenindo eventuais doenças (PYSZ, LESZCZYNSKA, KOPEC. 2015; DUMA-KOCAN et al., 2017). Pois, dietas ricas em frutas, hortaliças, fibras, minerais, laticínios e baixas concentrações de gordura, influenciam de forma positiva no controle ou redução da pressão arterial. Esses efeitos têm sido associados ao alto consumo de cálcio, potássio e magnésio (SACKS et al., 2001; JURASCHEK et al., 2017). Estes dados mostram o forte impacto que os hábitos, de maneira geral, influenciam na saúde ou no desenvolvimento de doenças, em particular, a hipertensão arterial, não deixando de evidenciar também os fatores multigenéticos (NOBRE et al., 2013).

2.3 Hipertensão arterial e o componente genético

O entendimento da influência genética na questão saúde e prevenção de doenças é de suma importância, pois uma grande quantidade de genes e marcadores genéticos estão documentados no que diz respeito à saúde do indivíduo (BRAY et al., 2009; OSTRANDER, HUSON OSTRANDER, 2009). Estudos epidemiológicos mostram que o fator genético tem influência sobre cerca de 30% na variação da pressão arterial (POCH et al., 2001; FAVA et al., 2004) e que a hipertensão arterial é duas vezes mais comum em indivíduos que têm um ou dois pais hipertensos (BEEVERS, LIP, O'BRIEN, 2001; YAZDANPANAH et al., 2007). O estudo de Luft F. C. et al, (2001) com gêmeos mostra que os genes dão indícios para explicar em torno de 50% da variação da pressão arterial na população (LUFT, 2001).

Dentro das variáveis genéticas relacionada a HAS temos os polimorfismos, que podem influenciar a expressão e produção de componentes regulatórios presentes no sistema endócrino, como o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), que desempenha um papel fundamental na patogênese da hipertensão arterial essencial (SINGH, MENSAH, BAKRIS, 2010). Verificando-se também, o aumento do risco de hipertensão arterial na presença dos seguintes polimorfismos: o polimorfismo M235T, responsável pelo aumento da angiotensinogênio (AGT); o polimorfismo I/D da enzima conversora da angiotensina (ECA) e o polimorfismo A1166C do receptor 1 de angiotensina II (AGTR1) (TANG et al., 2009; SIMONYTE et al., 2017).

Dentre esses polimorfirmos, tem-se como destaque o polimorfismo I/D do gene da ECA (rs1799752). Este gene tem sua localização no cromossomo 17 q23 com 26 éxons, sendo um polimorfismo do tipo deleção (alelo "D") e inserção (alelo "I") de 287 pares de base no íntron 16 (RIGAT et al., 1990; RANKINEN et al., 2000; SIMONYTE et al., 2017; AMARA et al., 2018). No Brasil, a frequência do alelo I (selvagem) desse polimorfismo foi de 0,39 e do alelo D (polimórfico) de 0,61, o que mostra ser semelhante a distribuição alélica em outros países. Já em relação a frequência genotípica, o gene I/I apresenta frequência de 0,20, o gene I/D com 0,43 e D/D correspondente a 0,37. Com exceção, tem-se o Sul do país com frequência de 0,54 para o genótipo D/D e 0,24 para I/D, essa alteração é justificada pela composição étnica de cada população (INACIO, GOULART FILHO, VIEIRA, 2004).

Diante disto, este polimorfismo pode aumentar as chances do desenvolvimento da HAS (DIAS et al., 2007; SIMONYTE et al., 2017), sendo uma importante variante genética para a alteração da função fisiológica cardiovascular (ELENI et al., 2008) em indivíduos que

tem uma quantidade maior de angiotensina II. O que pode levar a alterações de diversos mecanismos, como disfunção autonômica e função endotelial, contribuindo para o desenvolvimento da hipertensão arterial (HARRAP et al., 1993) e outras doenças cardiovasculares (GUNEY et al., 2013).

A ECA, por sua vez, desempenha importante função na regulação da PA e equilíbrio eletrolítico, convertendo Angiotensina I (Ang I) em Angiotensina II (Ang II), hormônio ativo que promove vasoconstrição (TANG et al., 2009, SIMONYTE et al., 2017) e mostra importante função dentro do SRAA (PARK et al. 2009) (Figura 1). A ECA é disponibilizada no organismo em duas formas: testicular e somática (LANZILLO et al. 1985). Além disso, é encontrada tanto como uma enzima conectada a uma membrana apoiada por um segmento terminal de carboxila hidrofóbica, como uma molécula circulante dos fluidos corporais sendo organizada em dois distintos domínios (N-ternimal e C-terminal) (SOUBRIER et al., 1988).

O SRAA é um regulador por via humoral da pressão arterial e tem forte influência como sistema endócrino e parácrino, sendo importante no papel da patogênese da hipertensão arterial (SINGH, MENSAH, BAKRIS. 2010), principalmente quando sua atividade está aumentada (FERNANDES et al., 2008). Pesquisa usando variáveis genéticas mostram que genes do SRAA tem influência na hipertensão arterial essencial, assim como, no tratamento anti-hipertensivo (WANG et al., 2017). Células musculares lisas modificadas (células renais justaglomerulares) localizadas nas arteríolas aferentes. Estas células são responsáveis pela produção da renina, que atua sobre o angiotensinogênio, uma alfa 2 globulina secretada e produzida pelo fígado alfa 2 globulina plasmática. Esta proteína dá origem a angiotensina I decapeptídeo, que tem propriedades vasoconstritoras leves, no entanto, quando a angiotensina I é clivada pela ECA, há a produção da Ang II um peptídeo de oito aminoácidos, que possui uma capacidade maior de vasoconstrição. Essa harmonia sequenciada é possível devido as ações dos receptores específicos para angiotensina II (AT1 e AT2) que estão localizados na membrana celular, o AT1 é o mediador das principais funções da Ang II (RIGATTO, BOHLKE,IRIGOYEN, 2004).

A Ang II provoca a retenção de sais e água nos túbulos renais de maneira secundária à ação da aldosterona, que é liberada pelas glândulas supra-renais. A Ang II ainda interage de maneira indireta com o SNC e o SNS (KRAMER et al., 2002; LIMA, HATAGIMA, SILVA, 2007). Estudos demostram que a diminuição da Ang II pela Inibição da função da ECA, melhora a função das células endoteliais, levando a uma melhor biodisponibilidade do óxido nítrico, que tem como principal função no endotélio a vasodilatação, diminuindo as ocorrências

cardiovasculares em indivíduos com riscos iminentes (MANCINI et al., 1996, YUSUF et al., 2000).

Uma vez que os fatores de riscos foram evidenciados, Barbalic et al, (2006) demostraram que o polimorfismo do gene da ECA I/D teve maior influência no desenvolvimento da HAS em adultos entre 18 e 40 anos de idade (BARBALIĆ et al., 2006). Park et al, (2009) analisando o genótipo do polimorfismo do gene da ECA I/D com a gênese da hipertensão arterial em adolescentes entre 16 e 17 anos, concluíram que adolescentes hipertensos com o alelo D tem maior quantidade de ECA a nível sérico (Park et al., 2009), assim como a nível cardíaco (Guney et al., 2013).

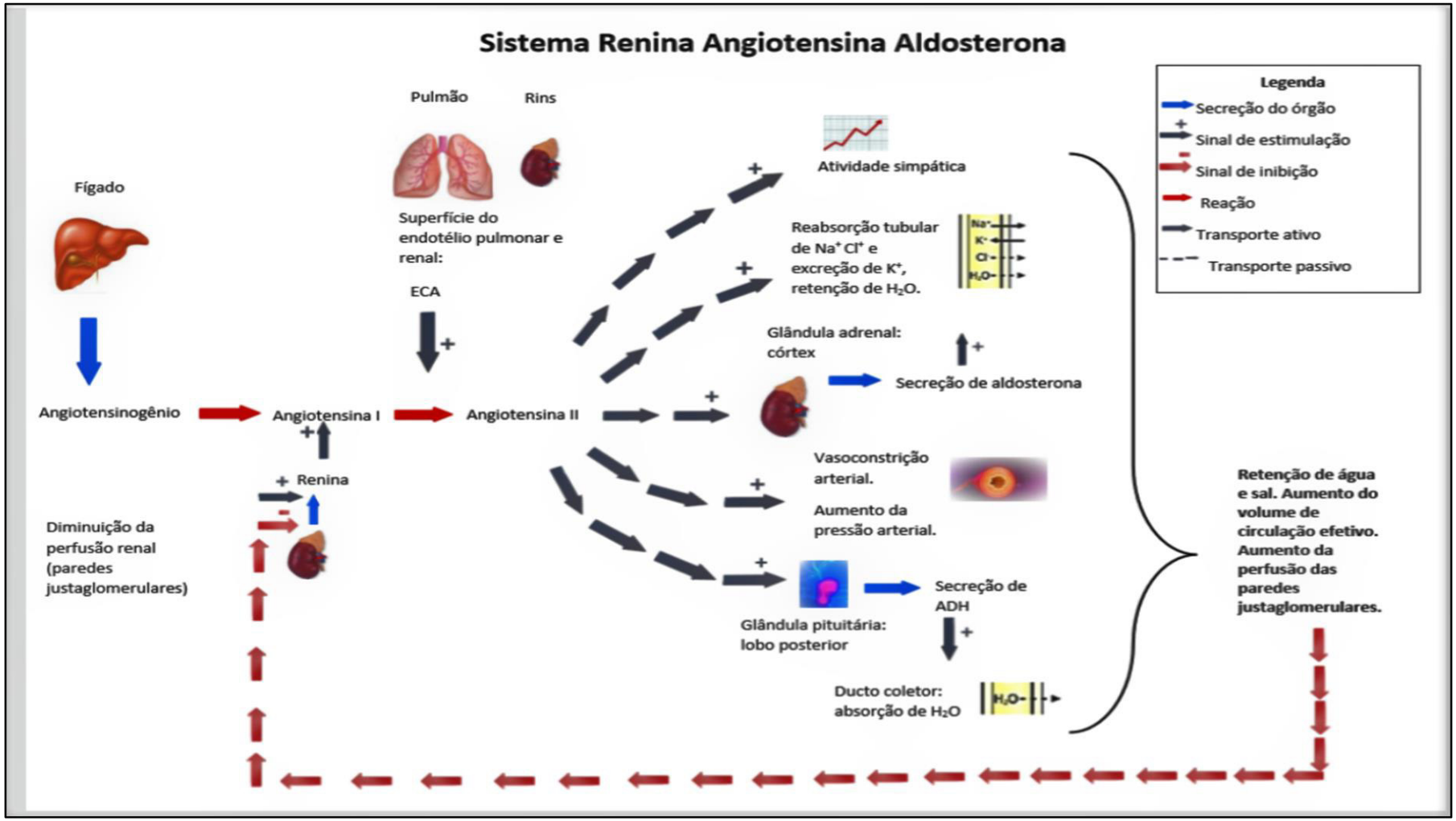


Figura 1. Esquema do sistema renina-angiotensina-aldosterona (Adaptado)
Fonte: http://saber.sapo.cv/wiki/Sistema_renina_angiotensina_aldosterona

Além disso, a ECA tem importante função entre o SRAA e o sistema das cininas, pois além de converter a Ang I em Ang II também inativa a bradicinina, que auxilia na manutenção do tônus vascular e a homeostase da água e do sódio (SKEGGS, KAHN, SHUMWAY, 1956; FLEMING, 2006). Assim como a ECA, outros componentes do SRAA já foram encontrados em outros tecidos e órgãos do corpo humano, entre eles estão o coração, rins, órgãos reprodutores, entre outros. A renina, por sua vez, produzida nos rins, é usada na produção do angiotensinogênio, cuja origem se dá no fígado. Por fim, a renina ainda auxilia na produção pulmonar da ECA que será responsável pela conversão de Angiotensina I em Ang II (LIMA, HATAGIMA, SILVA, 2007). De maneira mais simples temos a atuação de um SRAA local e outro circulante.

2.4 Sistema Nervoso Autônomo (SNA)

O SNA é a parte do sistema nervoso responsável por regular funções neurovegetativas cujo controle é involuntário. Uma das funções do SNA é ajudar a controlar a pressão arterial, temperatura corporal, motilidade gastrointestinal, entre outras funções, usando fibras aferentes e eferentes. O sistema nervoso eferente é subdividido em Sistema Nervoso Simpático (SNS) e Sistema nervoso Parassimpático (SNP) e o SNA é responsável por manter a homeostase em outros sistemas. Alguns destes sistemas são quase inteiramente controlados e outros são apenas parcialmente estimulados, umas das características mais evidentes do SNA é a rapidez com que ele consegue alterar uma função visceral. Como exemplo, em apenas 10 a 15 segundos é capaz de aumentar a pressão arterial em duas vezes em relação a pressão basal ou nesse mesmo tempo pode diminuir a pressão arterial a níveis tão baixos ao ponto de causar desmaios (GUYTON, HALL, 2017).

O SNS tem em sua organização geral, duas cadeias de gânglios simpáticos paravertebrais, dois pré-vertebais (o celíaco e o hipogástrico) e nervos que vão dos gânglios para vários órgãos internos. A formação do componente simpático é iniciada através dos nervos simpáticos que são originados nos segmentos T-1 ao L-2 da medula espinhal (tóraco-lombar), em seguida se distribuem para os órgãos, sendo controlados por estímulos (BORTOLOTTO et al., 2013).

Tais estímulos são coordenados por componentes neurais com estruturas colinérgicas chamadas neurônios pré-ganglionares (o corpo celular fica na ponta intermédio-

lateral da medula espinhal e a fibra é direcionada para o nervo espinhal, correspondente por uma raiz anterior da medula) e a estrutura adrenérgica, que são os neurônio pós-ganglionar, tem sua origem como maioria em um dos gânglios de cadeia simpática ou em gânglios pré-vertebrais, onde seguem em direção aos órgãos efetores (Figura 2) (BORTOLOTTO et al., 2013; GUYTON, HALL, 2017).

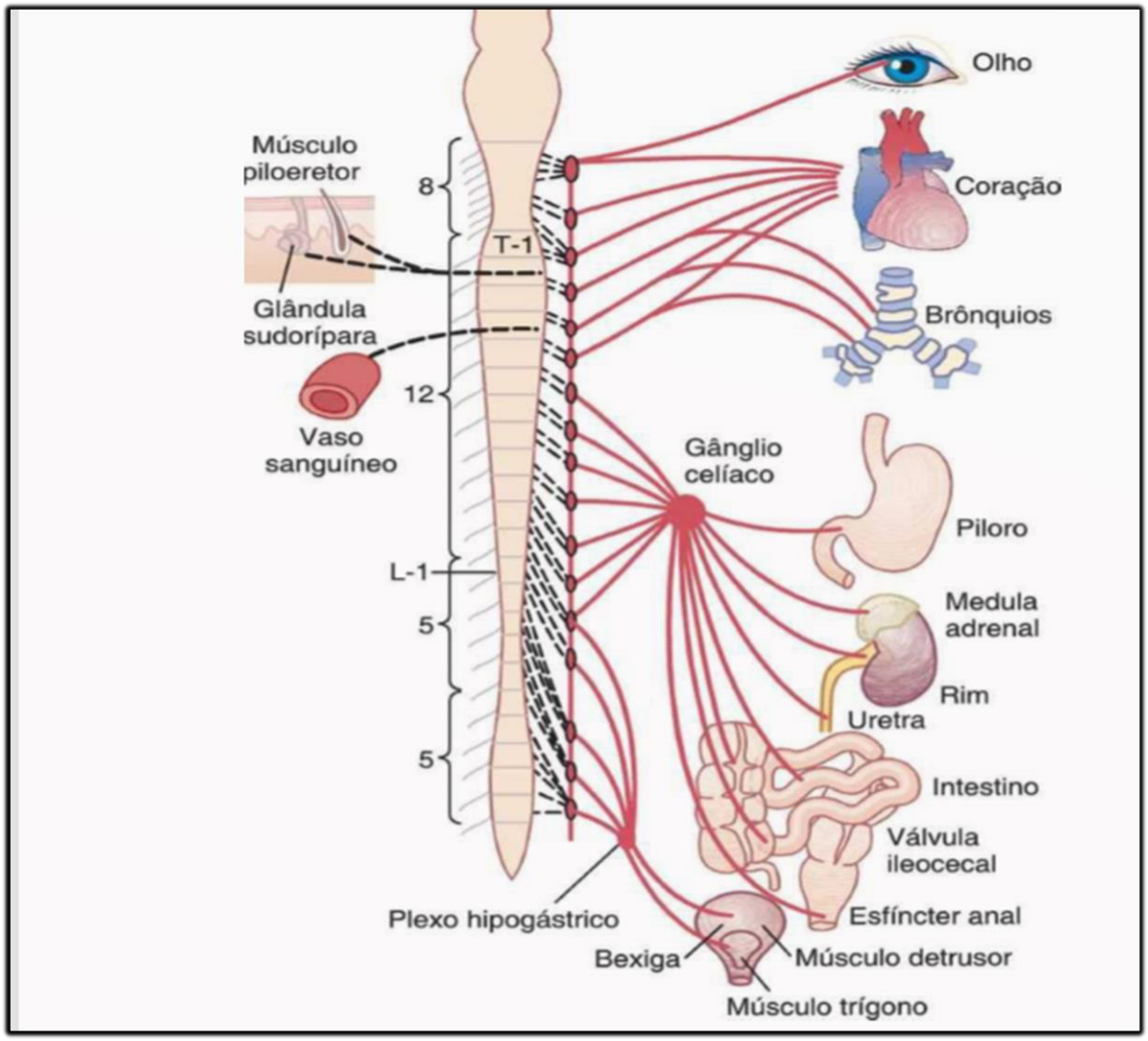


Figura 2 - Sistema nervoso simpático. As linhas pretas tracejadas representam fibras pós-ganglionares, nos ramos comunicantes cinzentos, que vão das cadeias simpáticas até os nervos espinhais para distribuição para os vasos sanguíneos, glândulas sudoríparas e músculos piloeretores.
Fonte: Hall, J. E. (2017). Guyton E Hall Tratado de Fisiologia Médica, Elsevier Brasil.

O Sistema nervoso parassimpático (SNP) deixa o SNC, pelos nervos cranianos III, VII, IX e X e pelo segundo e terceiro nervo espinhal, mas 75 % das fibras nervosas parassimpáticas estão contidas no nervo vago, sendo distribuídas para o coração, fígado e pulmão entre outros órgãos (GUYTON, HALL, 2017) (Figura 3).

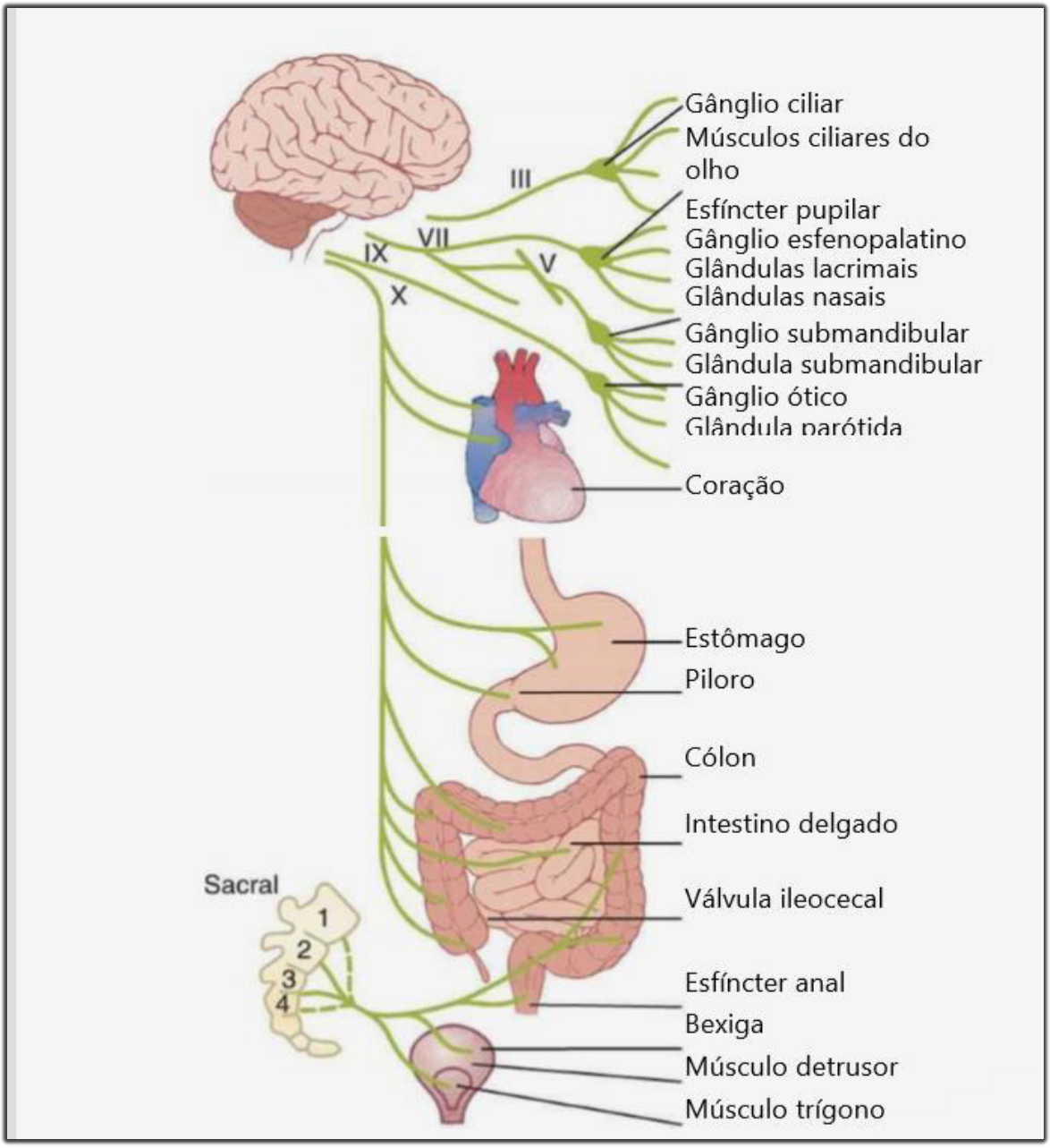


Figura 3 – sistema nervoso parassimpático
Fonte: Hall, J. E. (2017). Guyton E Hall Tratado De Fisiologia Médica, Elsevier Brasil.

Através dos nervos sacrais 2 e 3, as fibras parassimpáticas sacrais saem do plexo sacral de cada lado da medula para serem distribuídos para o cólon descendente, os neurônios pré-ganglionares e pós-ganglionares do SNP, são ambos formados por fibras colinérgicas na sua maioria. As fibras pré-ganglionares passam por todo um trajeto até chegar ao órgão que vai estimular, havendo casos que as fibras pós-ganglionares estejam localizadas na própria parede dos órgãos que vai inervar. Contudo, tem-se algumas exceções de nervos que não seguem essa rota, como alguns nervos cranianos parassimpáticos (GUYTON, HALL, 2017).

Paralelamente, o sistema nervoso autônomo modula a frequência cardíaca (FC) pelas vias simpática e parassimpática, estimulando o nó sinoatrial, fazendo-o despolarizar mais e desta forma aumentar a FC ou despolarizar menos diminuindo a FC (GUYTON, HALL, 2017). Sabe-se da necessidade de ocorrer uma neuromodulação no corpo humano denominada de homeostase, é com a modulação neural que o sistema cardiovascular através da influência tônica e reflexa, sofre tanto alterações de forma aguda como crônica, podendo sofrer alterações também a nível fisiológico e patológico (MOSTARDA et al., 2009). Com a inervação de nervos aferentes e eferentes para o coração, em que as terminações simpáticas cobrem todo miocárdio e os nervos parassimpáticos sendo encontrados no nó sinusal, nó atrioventricular, e nó miocárdio atrial, onde o controle neural depende intimamente da FC sendo dependente de um bom funcionamento barorreflexo (MOSTARDA et al. 2009).

2.5 Variabilidade da Frequência Cardíaca

A variabilidade da frequência cardíaca (VFC) é dita na existência de uma variação entre os espaços dos intervalos RR (intervalos entre os batimentos consecutivos) vistos através do eletrocardiograma (Cambri, Fronchetti et al. 2008). Sendo assim, a FC tem seu ritmo sinusal normal graças a influência dinâmica de vários mecanismos fisiológicos que o regulam instantaneamente. Como a atividade simpática e parassimpática que são um dos responsáveis por esse controle.

Assim, quanto maior a variabilidade dos intervalos entre os batimentos consecutivos (R-R), maior a atividade parassimpática, quando o inverso acontece existe maior atividade simpática. Pela facilidade da mensuração, a FC tem sido estudada em diferentes condições associadas ao repouso e ao exercício (MOSTARDA et al., 2009).

O excesso de massa de gordura corporal, hiperglicemia, hipersinsulinemia, pressão arterial e dislipidemias estão associados com a redução da VFC, assim como à disfunção autonômica cardíaca, doenças crônicas degenerativas, arritmias letais, eventos cardíacos isquêmicos em indivíduos normais, o que representa, dessa forma, um importante indicador do estado de saúde (CAMBRI et al., 2008).

Dentre as patologias que a VFC pode ser relacionada tem-se o comportamento pós-infarto agudo do miocárdio no qual o método evidência que ocorre uma diminuição da variabilidade com maior mortalidade, tendo como vantagem de ser não invasiva, além de ser um recurso metodológico de grande simplicidade e fácil aplicação (CAMBRI et al., 2008). Assim, a diferença do equilíbrio entre a atividade simpática e parassimpática exercidas sobre

o coração tem um significado clínico e funcional. O que pode ser determinante em condições cardiovasculares, justificando de maneira clínica a avaliação da função autonômica no sistema cardíaco (FRONCHETTI et al., 2006).

As terminações parassimpáticas liberam o neurotransmissor acetilcolina na fenda sináptica que causa a despolarização do nodo sinoatrial e, por apresentar uma velocidade de remoção muito rápida, provoca oscilações na duração dos intervalos R-R, acarretando em variações rítmicas na FC. Já a noradrenalina, liberada pelos terminais simpáticos, possui uma velocidade de remoção lenta, ocasionando uma variação rítmica na FC, que pode ser observada somente em registros de longo prazo (CAMBRI et al., 2008). Sendo assim, a VFC é definida pelo ajuste entre a modulação rápida e a lenta. Contudo, essas variações na FC são atribuídas, principalmente, pelas oscilações da atividade parassimpática e, portanto, a amplitude da VFC reflete a atividade vagal sobre o coração (REIS et al., 1998).

O método da VFC permite analisar o controle neural cardíaco em diversos períodos tanto em curtos quanto em longos, além das condições fisiológicas (durante o sono, monitoramento de 24 horas, repouso, exercício físico e bloqueio farmacológico) e patológicas (CAMBRI et al., 2008).

Os métodos para avaliação da VFC podem ser descritos em duas partes: o primeiro é o cálculo de índices baseado em operações estatísticas dos intervalos R-R (domínio do tempo) e o segundo por uma análise espectral de intervalos R-R ordenados (domínio da frequência). Essas análises são realizadas em segmentos curtos - 0,5 a 5 minutos - ou em gravações de eletrocardiograma em períodos curtos ou longos de 24 horas. (MOSTARDA et al., 2009).

Por meio de um registro contínuo de um eletrocardiograma são obtidos índices, determinando-se a dispersão da duração dos intervalos entre os batimentos. Os diversos índices recomendados para mensuração da VFC no domínio do tempo podem ser derivados de cálculos aritméticos, estatísticos ou geométricos (histograma R-R). Os intervalos R-R, ou a FC instantânea dão origem a métodos estatísticos (FRONCHETTI et al., 2006).

Os intervalos R-R através de métodos geométricos são transformados em um gráfico para posterior cálculo da distribuição da densidade de sinais. As medidas do domínio da frequência são derivadas da análise do espectro de potência que apresenta a distribuição da densidade em função da frequência. A FC é decomposta por essa análise em seus componentes causadores, apresentando-os de acordo com a frequência com que alteram a FC (MOSTARDA et al., 2009).

Sendo assim, é possível identificar além da quantidade de variabilidade, as bandas de frequência das oscilações do ritmo cardíaco. Para o cálculo da densidade espectral podem ser utilizados os métodos de transformação rápida de “Fourier” ou “modelo auto regressivo” (REIS et al., 1998).

3. HIPÓTESE

H1: Adolescente com polimorfismo do gene da ECA (rs1799752) e histórico familiar de hipertensão arterial apresentam menor modulação autonômica quando comparados a adolescentes com polimorfismo do gene da ECA (rs1799752) e sem o histórico familiar de hipertensão.

H0: Adolescente com polimorfismo do gene da ECA (rs1799752) e histórico familiar de hipertensão arterial apresentam modulação autonômica semelhante quando comparados a adolescentes com polimorfismo do gene da ECA (rs1799752) e sem o histórico familiar de hipertensão.

4. OBJETIVOS

4.1 Objetivo geral

Analisar a influência do histórico familiar de hipertensão e o polimorfismo do gene da ECA (rs1799752) na modulação autonômica cardíaca em adolescentes.

4.2 Objetivos específicos

- Analisar a relação do histórico familiar de pais hipertensos e a modulação autonômica cardíaca.
- Avaliar a modulação autonômica cardíaca através da variabilidade da frequência cardíaca no domínio do tempo e da frequência em adolescentes com histórico familiar de pais hipertensos.
- Avaliar a frequência alélica e genotípica do polimorfismo do gene da ECA (rs1799752) em adolescentes com histórico familiar de hipertensão.
- Correlacionar as variações da modulação autonômica cardíaca e a presença do polimorfismo do gene da ECA (rs1799752) em adolescentes com e sem o histórico familiar de hipertensão.

5. MATÉRIAIS E MÉTODOS

5.1 Tipo do estudo e amostra

O estudo é um recorte de um projeto multicêntrico Rede nacional de pesquisa em hipertensão arterial sistêmica na criança e no adolescente (HASCA) com o conselho nacional de desenvolvimento científico e tecnológico - CNPq, chamada CNPq/ms/sctie/decit n° 33/2014- criação da rede nacional de pesquisa em doenças cardiovasculares. Estudo analítico e transversal no qual foram incluídos crianças e adolescentes com idade entre 11 a 18 anos incompletos, de ambos os sexos, regularmente matriculados no ensino fundamental e médio da rede pública de ensino do município de São Luís – MA. Os alunos que estavam na faixa etária estipulada foram convidados a participar do estudo, os que aceitaram, participaram mediante apresentação do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE), assinado pelos pais ou responsáveis autorizando sua participação (Apendicê A) e do termo de assentimento (Apendicê B). Além de seguir a resolução 466/12 do CNS (Conselho Nacional de Saúde) e as respectivas recomendações do conselho ético institucional com o número do parecer: 2.673.791. A escola foi selecionada de forma intencional e os participantes foram escolhidos de acordo com alguns requisitos estabelecidos no projeto.

5.2 Critério de inclusão e exclusão

- Nos Critérios de inclusão os adolescentes tinham entre 11 e 18 anos incompletos, matriculados na rede pública de educação do município de São Luís - MA e a assinatura do TCLE, pelos pais ou responsáveis, bem como a assinatura do termo de assentimento pelos participantes.

- Como critérios exclusão os participantes, não comparecessem aos dias marcados para avaliações, ou que apresentassem qualquer alteração fisiopatológica ou em caso de gestante e lactação.

5.3 Coleta de saliva

As células da mucosa oral dos participantes foram coletadas com swab estéril e armazenado em -20 ℃ até o dia do envio para o laboratório de nutrigênomica da Universidade Federal de Pelotas do Rio Grande do Sul, usando uma manta térmica e acondicionada com gelo seco onde foi colocada as amostras e enviada por via área.

5.4 Avaliação e composição corporal

As medições antropométricas foram realizadas segundo as diretrizes da Sociedade Internacional para o avanço da Cineatropometria (STEWART et al., 2011). Foram determinadas as seguintes variáveis antropométricas: peso corporal, estatura, dez dobras cutâneas (peitoral, axilar medial, suprailíaca, supraespinhal, abdominal, subescapular, triciptal, biciptal, coxa medial e panturrilha medial) e oito perímetros corporais (ombro, tórax, cintura, abdominal, braço relaxado, antebraço relaxado, coxa medial e panturrilha). Todas as medidas foram realizadas no período pré e pós pelo mesmo avaliador.

Para a identificação do Índice de Massa Corporal (IMC), realizou-se a medida de peso corporal por meio de uma balança digital da marca Balmak®, com capacidade de 150 quilogramas e precisão de 100 gramas; a estatura, por meio de utilizou-se o estadiômetro vertical, compacto, tipo trena EST 23, na escala milimétrica da marca Sanny®, assim como a medida de circunferência, utilizou-se uma fita métrica com precisão de 1 milímetro da mesma marca.

A medida das dobras cutâneas foi aferida do lado direito do indivíduo, utilizando um compasso científico da marca Sanny® com precisão de 1 milímetro.

O IMC foi calculado considerando-se a razão entra o peso corporal (em Kg) e a estatura (em metros) ao quadrado (Kg/m²) (ABESO, 2016) e classificado segundo as referências da Organização Mundial da Saúde (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2004). Para a determinação do Índice Relação Cintura-Quadril, foram utilizados os perímetros da cintura dividido pelo perímetro do quadril (LOHMAN, 1988).

Para a determinação da composição corporal, foi aplicada a equação de predição de Densidade Corporal (DC) proposta por Petroski (1995) com a utilização de quatro dobras cutâneas para o gênero feminino, descrita a seguir: *(DC = 1,02902361 - 0,00067159 * (Dobra cutânea subescapular + Dobra cutânea triceptal + Dobra cutânea supra-ilíaca + Dobra cutânea da panturrilha) + 0,00000242 x (Dobra cutânea subescapular + Dobra cutânea triceptal + Dobra cutânea supra-ilíaca + Dobra cutânea da panturrilha)2 - 0,0002073 * (Idade) - 0,00056009 * (Massa corporal) + 0,00054649* (Estatura)).* Posteriormente, para conversão da DC em percentual de gordura corporal (%G), foi utilizada a equação de Siri (1961): (%G = [(4,95 / DC) - 4,50] x 100) (PETROSKI; PIRES-NETO; NETO, 1995).

5.5 Avaliação da maturação sexual.

Para a maturação sexual, foram adotados critérios usados por Tanner, sendo um método de auto avaliação usando imagens, que leva em consideração o desenvolvimento das mamas em meninas e para os meninos o desenvolvimento do pênis e dos pêlos em ambos os sexos (Anexo V e VI).

Depois são classificados em um dos 5 estágios:

1º; Indica que o indivíduo ainda está na infância (pré- púbere);

2º; Representa o começo do desenvolvimento maturacional;

3º e 4º; Mostra uma continuidade do processo maturacional;

5º; Estágio indica que o indivíduo é um completo adulto.

5.6 Registro da pressão artérial

Para as aferições da pressão arterial, foram utilizados dois monitores de pressão arterial automatizados, o Omron® HEM-711 e o OMROM® 905, todas validadas para medidas de pressão arterial. O protocolo para coleta de dados de pressão arterial seguiu as orientações mais recentes da VII Diretriz Brasileira de Hipertensão (MALACHIAS et al., 2016) e o IV Relatório sobre o Diagnóstico, Avaliação e Tratamento da Hipertensão Arterial em Crianças e Adolescentes, incluindo o tamanho adequado do manguito e de acordo com a altura percentis (MALACHIAS et al., 2016).

Os alunos foram considerados como PA alterada, quando o valor da PA foi estabelecido no percentil 95% ou com PA acima de 120/80 mmHg segundo a altura, peso e sexo (PAL et al. 2011) e VII Diretrizes Brasileira de hipertensão (MALACHIAS et al., 2016).

5.7 Registro da variabilidade da frequência cardíaca

A VFC foi registrada com um eletrocardiograma de 12 derivações da Win Cardio 6.1.1 (Fig. 4) e o sinal do Eletrocardiograma de 600Hz (Micromed Biotecnologia Ltdana posição supina, durante 10 minutos, em repouso, com a frequência respiratória espontânea e normal (entre 9 e 22 ciclos respiratórios por minuto).

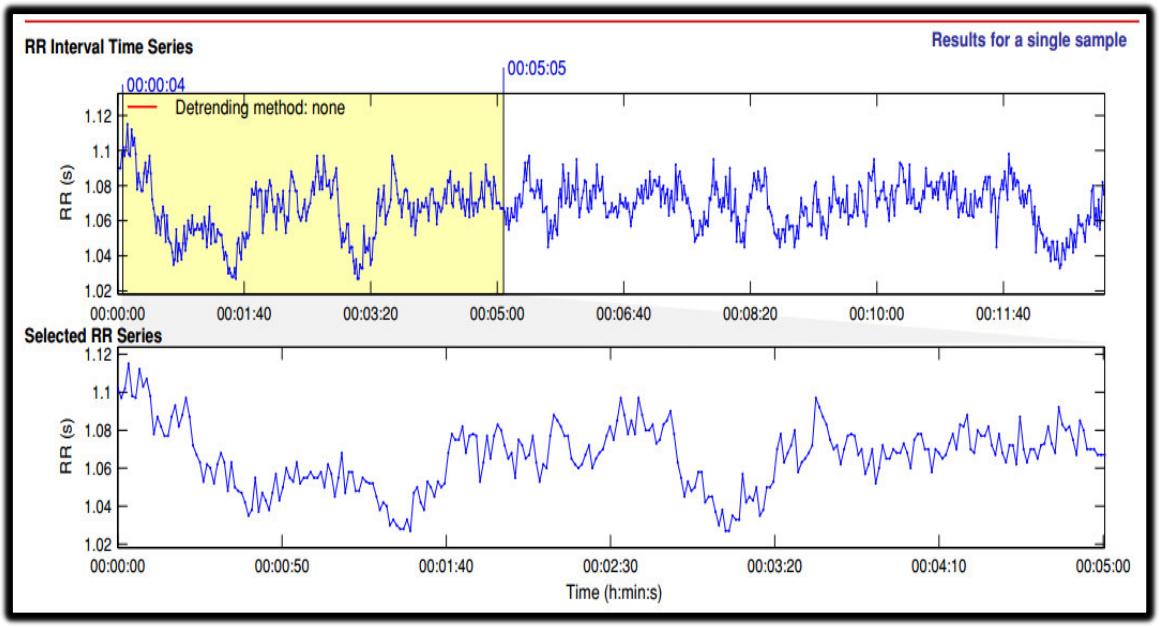


Figura 4. Intervalo selecionado para análise das variáveis da variabilidade da frequência cardíaca

Os índices foram avaliados usando o software Análise de Kubios VFC, versão 2.0 (Kubios, Finlândia).

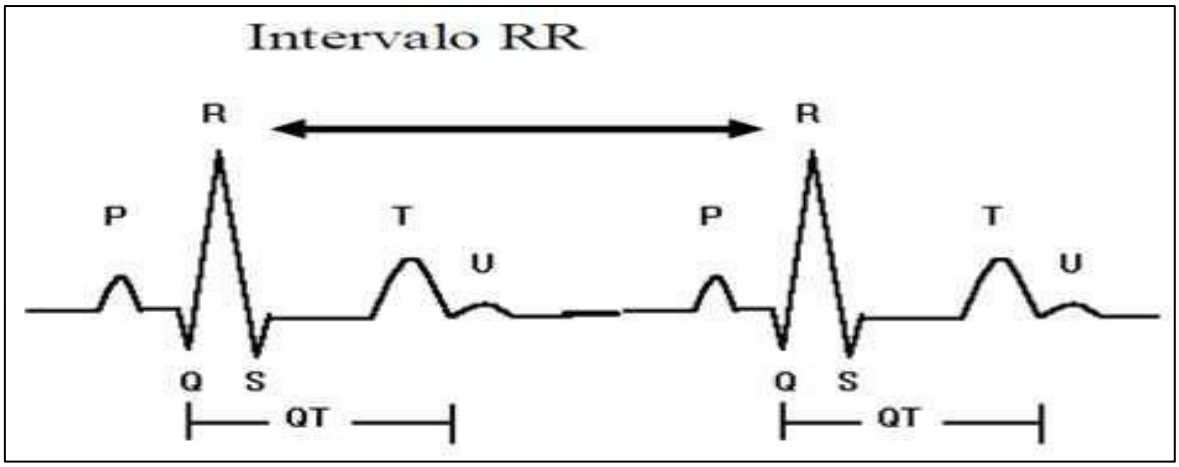


Figura 5. Foto demonstrativa de um intervalo RR.
Fonte: Disponível em: httpswww.researchgate.netfigureFigura-1-Exemplo-de-intervalo-RR-e-a-respectiva-serie-temporal-utilizada-para-analise-da_fig1_269673343

5.8 Variabilidade no domínio do tempo

As séries temporais de frequência cardíaca (tacogramas) consistindo em intervalos de batimento a batimento foram extraídas dos registros iRR de 5 min. Em seguida, dois avaliadores competentes usando o filtro manualmente por inspeção visual e depois usando o filtro automático do software Kubios HRV® (Kuopio, Finlândia), usado para análise da VFC. Além disso uma análise VFC multi-parâmetro foi realizada para a série temporal dos iRR. As medidas de VFC que foram computadas incluíram um valor médio de séries temporais de normal a normal (NN) [NN médio (ms)], o desvio padrão do intervalo de séries temporais NN (SDNN) e a raiz quadrada das diferenças quadráticas Meio aos intervalos NN (RMSSD), bem como a variável pNN50, SD1(desvio-padrão da variabilidade instantânea batimento-a-batimento) analise não linear, SD2 (desvio-padrão a longo prazo dos intervalos R-R contínuos; nu: unidades normalizadas; ms: milissegundos; ms²: milissegundos ao quadrado) analise não linear e variância Total. (Figura 6).

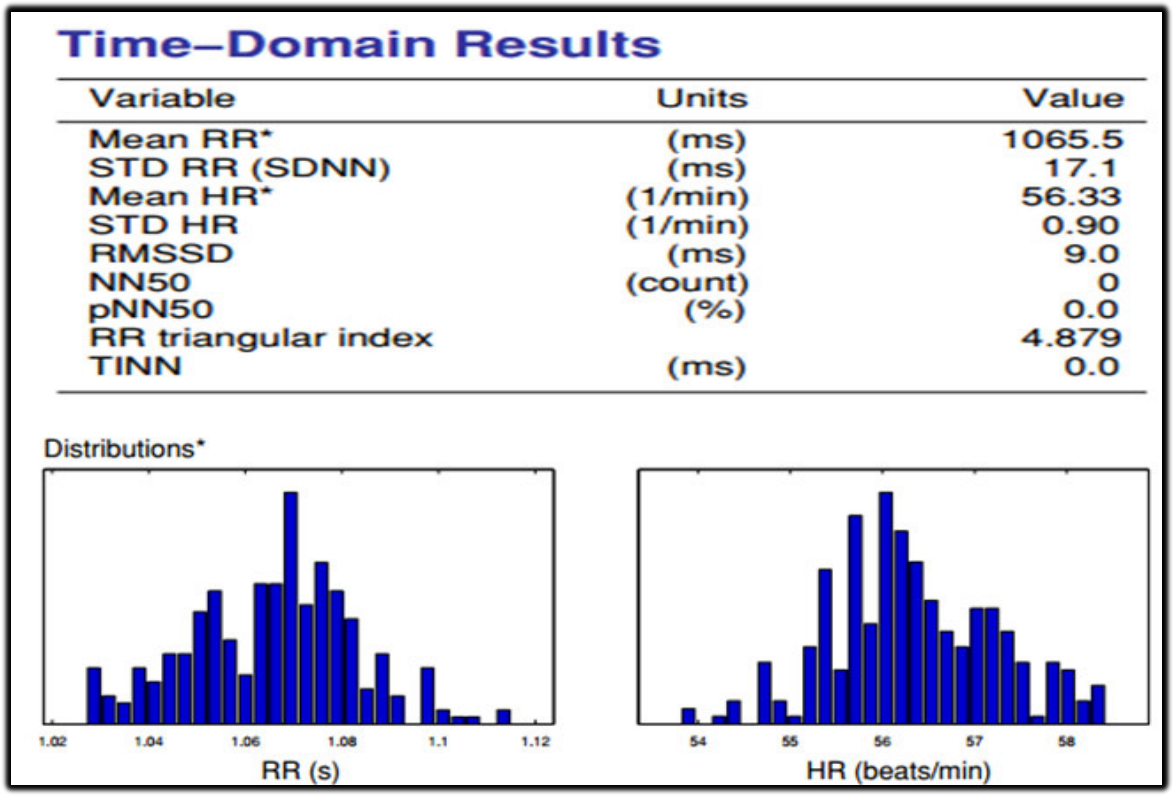
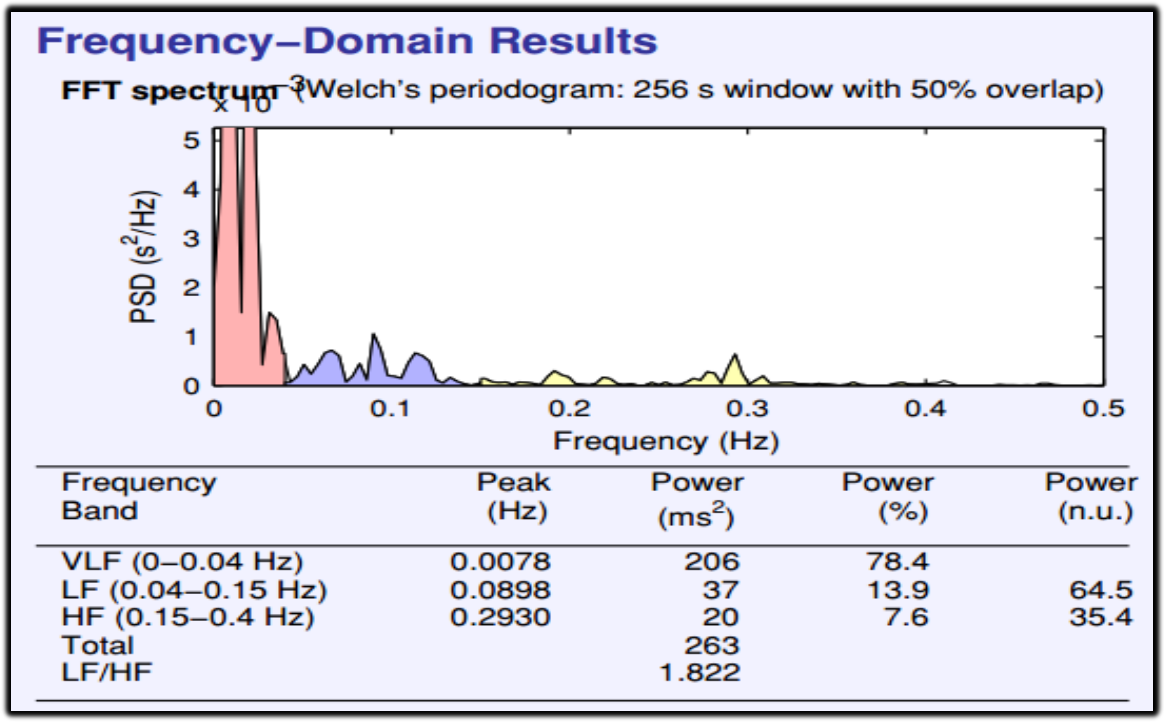


Figura 6. Ilustração da análise no domínio do tempo.

5.9 Variabilidade no domínio da frequência (Analise espectral).

As medidas de VFC no domínio da frequência foram caracterizadas pela rápida transformação de Fourier (FFT), onde a baixa frequência (BF 0,04-0,15 Hz), alta frequência (AF, 0,15-0,4 Hz) que representam as modulações, simpático e vagal, respectivamente e o balanço autonômico (BF / AF) das séries temporais do intervalo RR foram medidas. Os conjuntos de dados batimento a batimento foram convertidos em séries temporais equidistantes antes de aplicar a FFT para calcular e analisar os espectros. O componente BF é relatado para refletir a modulação simpática e vagal, enquanto o componente AF parece ser o resultado da modulação vagal. Além disso, o componente BF/AF foi proposto como uma medida do equilíbrio simpático-vagal cardíaco (Figura 7).



Frequency Band	Peak (Hz)	Power (ms^2)	Power (%)	Power (n.u.)
VLF (0–0.04 Hz)	0.0078	206	78.4	
LF (0.04–0.15 Hz)	0.0898	37	13.9	64.5
HF (0.15–0.4 Hz)	0.2930	20	7.6	35.4
Total		263		
LF/HF		1.822		

Figura 7. Ilustração da análise no domínio da frequência.

5.10 Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh (IQSP)

A qualidade do sono ou a presença de distúrbios do sono foram avaliadas utilizando o Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh (IQSP) conforme descrito originalmente pela Buysse (BERTOLAZI et al. 2011). O IQSP possui sete componentes: (a) sono subjetivo de qualidade; (b) Latência do sono; (c) Duração do sono; (d) eficiência

habitual do sono; (e) Doenças do sono; (f) Uso de medicamentos para dormir; e (g) sonolência diurna e distúrbios durante o dia. A pontuação de cada componente foi adicionada para dar uma pontuação geral variando de 0 a 21 pontos. Cada componente foi determinado individualmente. Quanto maior o valor obtido, pior a qualidade do sono (a pontuação global é entre seis e 21).

5.11 Extração de DNA e PCR

À extração do DNA genômico foi realizado por meio de AxyprepTM muilsource genomic DNA miniprep Kit (axygen scientific – USA), seguindo as orientações do fabricante. O DNA obtido foi quantificado, sendo posteriormente realizada a ampliação do fragmento de DNA contendo o sitio polimórfico de I/D no gene da ECA por meio da reação em cadeia da polimerase (PCR), utilizando a sequência de primer. Estes primers foram utilizados afim de amplificar a sequência aproximada de 190 pares de bases (pb) para o genótipo DD e de 490 pb para o genótipo II.

A reação consistiu com um volume final de 12 µL, foi utilizado 6 µL de gotaq (promega, cat. No. M7122), 0,06 µL de cada primer (hECAr e hECAf), 1 µL de DNA e 5 µL de água ultra pura.

A PCR foi realizada a 95ºC por 5 minutos, 40 ciclos de três passos sendo o primeiro 95ºC por 10 segundos, segundo 58ºC por 10 segundos, o ultimo 72ºC por 20 segundos e por fim, 72ºC por 5 minutos. Usando estes iniciadores para a reação de PCR foi possível detectar os alelos de deleção (D = 190pb) (polimórfico) e inserção (I = 490pb)(selvagem).

Esse protocolo foi adotado com o intuito de promover, respectivamente, a desnaturação do DNA (separação das fitas devido ao rompimento das pontes de hidrogênio), o anelamento dos indicadores às fitas simples de DNA e a incorporação dos dNTPs às novas fitas de DNA.

Os produtos da PCR foram separados em gel de agarose a 1%, onde cada amostra de PCR (6µl), foi colocada em um poço formado no gel por um pente especifico, utilizando os marcadores com 490 pb e 190pb, sendo que o primeiro poço foi aplicado 10µl de tampão de carregamento (peso molecular) e 2 µL do corante blue green. As amostras correram por um período de 1h40min em 80V. Corados por brometo de edítio (40min). Feito isso, realizou-se eletroforese a 100V, com a leitura dos fragmentos de maneira subsequente sob luz ultravioleta. As amostras foram classificadas em um dos três possíveis genótipos para o

polimorfismo do gene da ECA, sendo dois homozigoto (DD e II) e o outro um heterozigoto (ID) .

A identificação dos genótipos foi realizada visualizando a presença dos alelos D e I, sendo que a presença de apenas um fragmento de 190pb caracterizava o genótipo DD e a presença de apenas um fragmento de 490pb caracterizava o genótipo II. Sense (5' CTG GAG ACC ACT CCC ATC CTT TCT-3'), (hECAf). Anti-sense (5'-GAT GTG GCC ATC ACA TTC GTC AGA T -3'), (hECAr). Os heterozigotos ID eram identificados pela presença de ambos os fragmentos.

Para aumentar a especificidade da genotipagem, realizou-se uma PCR confirmatória para todas as amostras portadoras do genótipo DD, usando um par de iniciadores específicos para a inserção, ou seja, ampliação dos alelos I, desse modo, utilizou-se: Sense (5' TGG GAC CAC AGC GCC CGC CAC TAC-3'), (hECAf). Anti-sense (5'-TCG CCA GCC CTA CCA TGC CCA TAA -3'), (hECAr).

5.12 Análise estatística

Os dados foram submetidos ao teste de normalidade de Kolmogorov-Smirnov. Para, então analisar a diferença entre os grupos utilizou-se o teste t-student e o teste ANOVA two-way, com post-hoc de Bonferroni, o teste qui quadrado foi utilizado para a associação da frequência dos alelos D e I e dos genótipos DD, DI e II onde foi constatado que ambos estão em equilíbrio Hardy-weinberg. O nível de significância foi estabelecido em $p < 0,05$. Os dados são mostrados utilizando a média ± erro padrão médio. Foi utilizado o software Statistica® 5.0 para análise dos dados.

6. RESULTADOS

Na Tabela 5 e Tabela 6 são expressas características como a idade, composição corporal e medidas corporais (peso, altura, IMC, CC), valores de pressão arterial e frequência cardíaca, IQS e TUNNER de adolescentes com e sem histórico familiar de pais hipertensos. Além da frequência do alelo D e do alelo I e dos genótipos DD, DI e II.

Alteração significativa no % gordura, PAS e FC para os filhos de hipertensos. As demais variáveis não tiveram alterações significantes.

Tabela 5. Caracterização dos grupos de adolescente sem e com o histórico familiar de pais hipertensos de São Luís – MA

	Filhos de normotensos (n=98)	Filhos de hipertensos (n=43)	P<0,05
Idade (anos)	14,94 ± 1,65	14,76 ± 1,60	0,62
Peso (kg)	53,09 ± 9,93	57,10 ± 12,30	0,18
Altura (cm)	160,61 ± 12,47	162,53 ± 10,20	0,28
IMC (kg/cm²)	20,14 ± 3,18	21,59 ± 3,96	0,12
CC (cm)	68,47 ± 7,81	71,23 ± 8,21	0,06
% gordura	23,60 ± 8,33	26,33 ± 7,08	0,02
% gordura corrigido	19,58 ± 5,55	20,25 ± 4,78	0,77
PAS (mmHg)	109,22 ± 11,32	114,62 ± 11,49	0,03
PAD (mmHg)	64,52 ± 7,94	67,36 ± 9,66	0,25
FC (bpm)	78,92 ± 12,85	83,53 ± 12,30	0,03
IQS	3,21 ± 1,77	2,95 ± 1,68	0,47

Tanner's sexual maturation index			χ^2	
1	3 (1.85)	2 (1.23)		
2	7 (4.32)	5 (3.08)	[3.9536]	0.26
3	112 (69.13)	28 (17.28)		
4	4 (2.46)	1 (0.61)		

CC: Circunferência da Cintura; GC: Gordura Corporal; IMC: Índice de Massa Corporal. (*) comparação dos FN vs. FH com diferença estatística p <0,05, (teste t não pareado) e (Qui-quadrado)

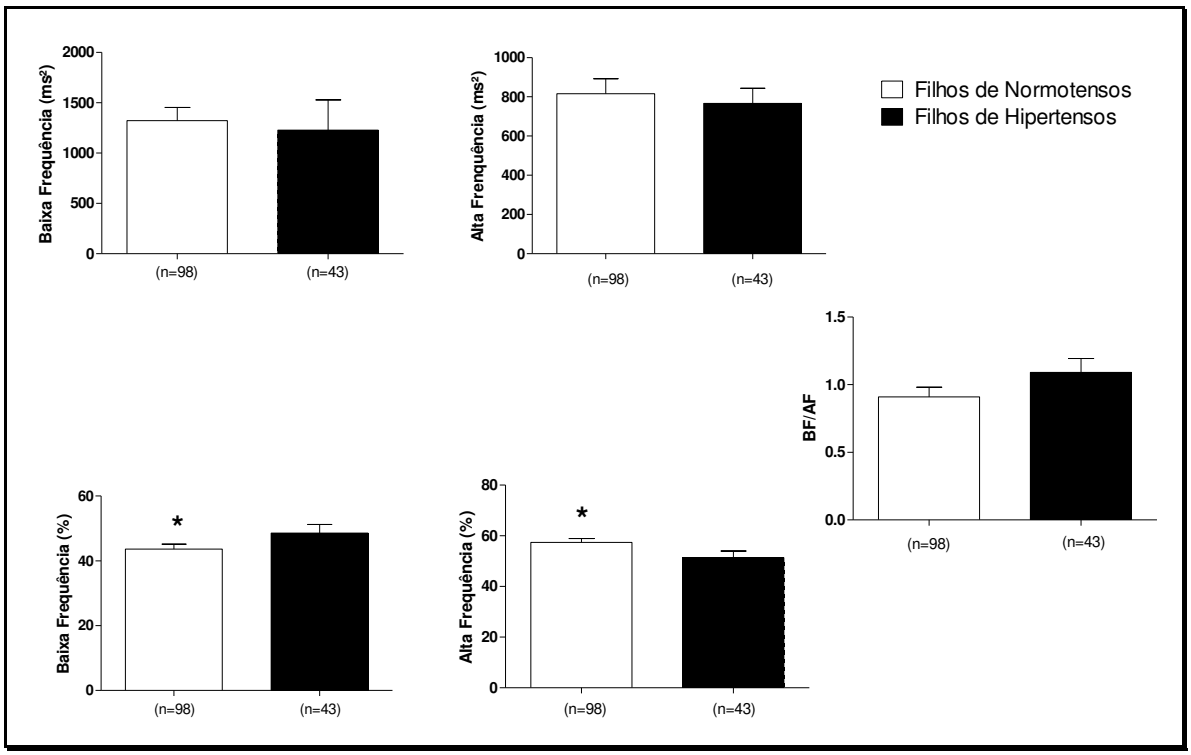
Tabela 6. Frequência do alelo D e do alelo I e genótipica do genótipo DD, DI e II

Frequência alelos (%)			X^2	
Alelo D	138 (70,40)	58 (67,44)	0,24	0,61
Alelo I	58 (29,60)	28 (32,56)		
			X^2	
Genótipo DD	61 (59,08)	24 (25,92)		
Genótipo DI	16 (18,07)	10 (7,93)	0,98	0,61
Genótipo II	21 (20,85)	09 (9,15)		

(Qui-quadrado) para os alelos e os genótipos

A figura 8 apresenta a comparação das variáveis do domínio da frequência (BF ms², AF ms², BF %, AF %, BF/AF), indicando valores significativos em BF % com valor maior nos filhos de hipertensos e AF % para o grupo de filhos de normotensos, não apresentando valores significativos nas demais variáveis.

Figura 8. Filhos de Normotensos e Filhos de Hipertensos e as relações estatísticas com a Variabilidade da frequência cardíaca de São Luís- MA



BF: componente de baixa frequência; AF: componente de alta frequência; BF/AF: razão entre os componentes de baixa e alta frequência. (*) comparação entre FN vs. FH com diferença estatística p <0,05, (teste t não pareado)

Na Tabela 7 temos a comparação das variáveis do domínio do tempo (VAR RR, RMSSD, SD1, SD2) não apresentando alterações significativas nas demais variáveis apresentadas.

Tabela 7. Filhos de Normotensos e Filhos de Hipertensos e as relações estatísticas com a Variabilidade da frequência cardíaca de São Luís- MA.

	Filhos de Normotensos (n=98)	Filhos de Hipertensos (n=43)
Var RR (ms²)	2161,28 ± 1901,52	1864,56 ± 2214,54
RMSSD (ms)	49,26 ± 25,23	48,11± 31,09
SD1 (ms)	38,74 ± 19,87	36,13 ± 22,62
SD2 (ms)	61,71 ± 20,35	63,68 ± 20,58

RMSSD: raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos R-R normais adjacentes, expresso em milissegundos; SD1: desvio-padrão da variabilidade instantânea batimento-a-batimento; SD2: desvio-padrão a longo prazo dos intervalos R-R contínuos; nu: unidades normalizadas; ms: milissegundos; ms²: milissegundos ao quadrado; Var RR : soma de todas as frequências. (*) comparação entre Filhos de normotensos vs. Filhos de hipertensos com diferença estatística p <0,05, (teste t não pareado)

A Tabela 8 demonstra a composição corporal, valores de pressão arterial e frequência cardíaca, testes de IQS e TUNNER de adolescentes com e sem histórico familiar de pais hipertensos, ambos divididos em grupos de Alelos DD+DI vs. II. Com a idade média consecutiva de 14,76 ± 1,34/14,77 ± 2,43 e 14,93 ± 1,69/15,00 ± 1,54. Com alterações significativas estatisticamente na PAS, mostrando que filhos de hipertensos tem maior PAS, assim como o IMC. As demais variáveis não foram significativas.

Na Tabela 9 as variáveis do domínio do tempo (RMSSD, SD1, SD2) e no domínio da frequência (BF ms², AF ms², BF %, AF %, BF/AF, Var RR) dentro da VFC, com alterações estatísticas para o BF % mostrando que FH DD+DI tem maior BF % e os FN DD+DI tem maior AF %. As outras variações não foram significantes.

Tabela 8. Caracterização dos adolescentes com história familiar de pais normotensos divididos em alelos DD + DI vs. II e história familiar de pais hipertensos divididos em alelos DD+DI vs. II de São Luís- MA.

	Filhos de normotensos (n=98)		Filhos de hipertensos (n=43)	
	DD + DI(n=77)	II(n=21)	DD+ DI(n=34)	II(n=9)
Idade (anos)	14,93 ± 1,69	15,00 ± 1,54	14,76 ± 1,34	14,77 ± 2,43
Peso (kg)	53,44 ± 10,47	51,81 ± 7,73	57,43 ± 11,62	55,84± 15,35
Altura (cm)	160,11 ± 13,45	162,44± 7,86	162,67 ± 11,35	162,01±15,85
IMC (kg/cm²)	20,30 ± 3,35*	19,57 ± 2,46	22,05 ± 4,23	19,87 ± 2,11
CC (cm)	68,32± 8,30	69,04 ± 5,81	71,08 ± 8,19	71,81 ± 8,75
% gordura (%)	23,60 ± 8,19	23,61 ± 9,06	26,11 ± 7,06	27,18 ± 7,55
% gordura corrigido (%)	19,59 ± 5,43	19,56 ± 6,14	20,64 ± 4,72	18,80 ± 5,02
PAS (mmhg)	109,52 ± 11,49*	108,11 ± 10,87	114,54 ± 11,35	114,94±12,72
PAD (mmhg)	65,00 ± 8,47	62,76 ± 5,37	68,63 ± 10,13	62,55 ± 5,81
FC (bpm)	79,38 ± 13,44	77,23 ± 10,56	84,05 ± 12,00	81,55 ± 13,96
IQS	3,27 ± 1,88	3,00 ± 1,34	3,11 ± 1,68	2,33 ± 1,65
Tanner	3,14 ± 0,96	3,09 ± 0,99	3,50 ± 1,18	2,66 ± 0,86

PAS: Pressão Arterial Sistólica; PAD: Pressão Arterial Diastólica; CC: Circunferência da Cintura; GC: Gordura Corporal; IMC: Índice de Massa Corporal. (*) comparação entre FN DD + ID vs. FH DD + ID com diferença estatística p <0,05 e com diferença estatística p<0,05 (teste ANOVA two-way, com post-hoc de Bonferroni

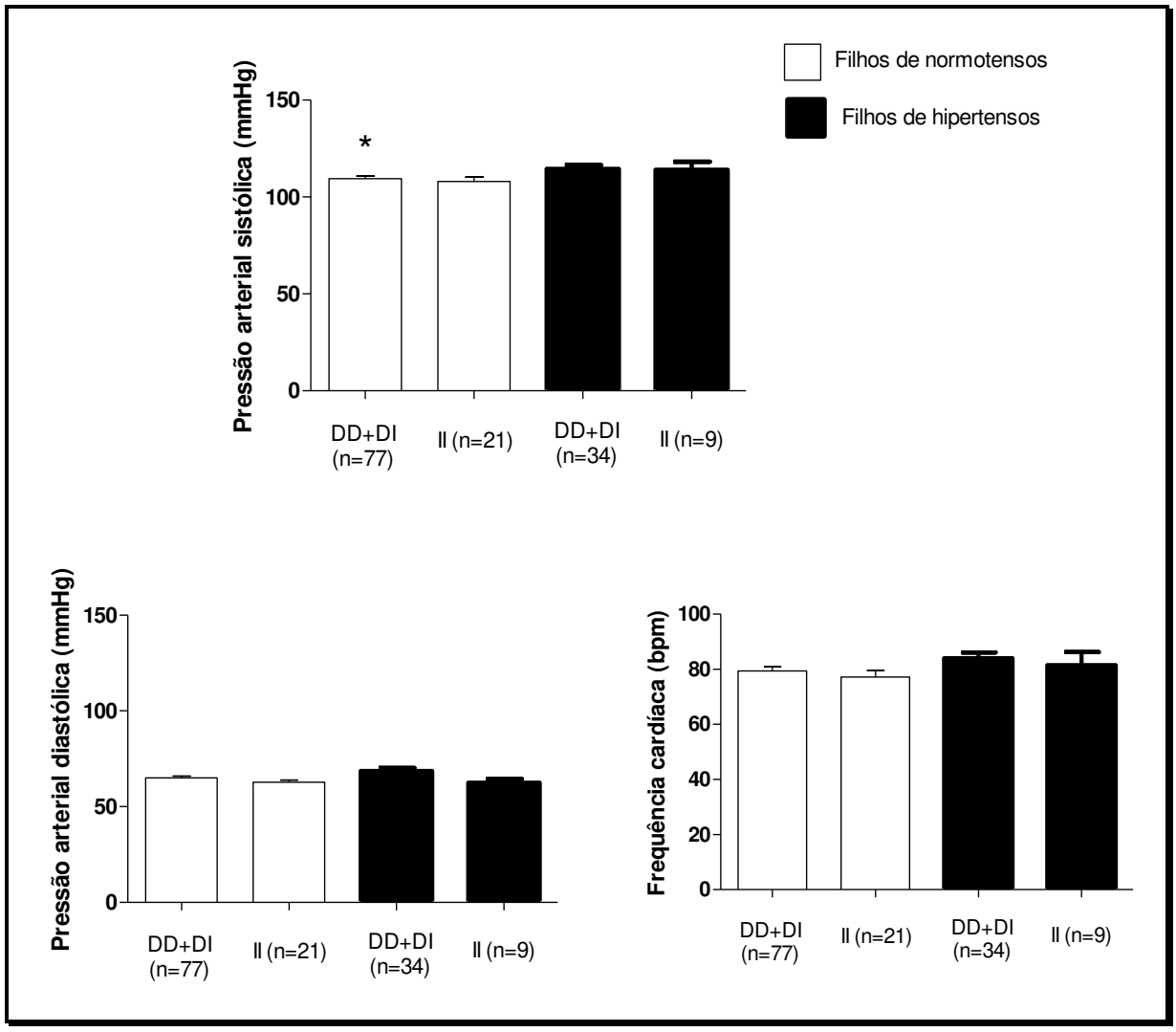
Tabela 9. Adolescentes com história familiar de pais normotensos divididos em alelos DD + DI vs. II e história familiar de pais hipertensos divididos com alelos DD+DI vs. II e as relações estatísticas com a Variabilidade da frequência cardíaca de São Luís-MA

	Filhos de normotenso (n=98)		Filhos de hipertensos (n=43)	
	DD + DI (n=77)	II (n=21	DD + DI (n=34)	II (n=9)
Var RR (ms²)	2168,51 ± 1997,94	2134,76 ± 1538,48	1720,59± 2374,79	2408,44 ± 1436,15
BF (ms²)	1343,84 ± 1359,44	1245,95 ± 1028,76	1225,17 ± 2153,99	1475,55 ± 1116,22
AF (ms²)	824,67 ± 777,67	785,47 ± 652,12	722,79 ± 500,02	932,88 ± 517,88
BF (%)	43,66 ± 15,90*	38,87 ± 12,18	50,49 ± 17,38	41,43 ± 14,95
AF (%)	56,33 ± 15,90*	61,12 ± 12,18	49,47 ± 17,37	58,56 ± 14,95
BF/AF	0,97 ± 0,78	0,70 ± 0,36	1,15 ± 0,71	0,83 ± 0,49
RMSSD (ms)	49,34 ± 26,84	48,93 ± 18,70	45,41 ± 30,41	57,72 ± 33,41
SD1 (ms)	38,19 ± 21,09	40,75 ± 14,80	33,21 ± 22,63	47,15 ± 20,01
SD2 (ms)	60,23 ± 20,10	66,70 ± 20,90	61,86 ± 21,67	70,58 ± 14,79

RMSSD: raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos R-R normais adjacentes, expresso em milissegundos; SD1: desvio-padrão da variabilidade instantânea batimento-a-batimento; SD2: desvio-padrão a longo prazo dos intervalos R-R contínuos; nu: unidades normalizadas; ms: milissegundos; ms²: milissegundos ao quadrado; Variância RR: soma de todas as frequências; BF: componente de baixa frequência; AF: componente de alta frequência; BF/AF: razão entre os componentes de baixa e alta frequência. (*) comparação entre FN DD +ID vs. FH DD + ID com diferença estatística p <0,05,(teste ANOVA two-way, com post-hoc de Bonferroni)

Na Figura 9 temos as alterações estatisticamente significativas na PAS e FC para os filhos de pais hipertensos DD+DI quando comparados a filhos de pais normotensos DD+DI. A PAD não teve alteração significante.

Figura 9. Caracterização dos adolescentes com história familiar de pais normotensos divididos em alelos DD + DI vs. II e história familiar de pais hipertensos divididos em alelos DD+DI vs. II de São Luís- MA.



PAS: Pressão Arterial Sistólica; PAD: Pressão Arterial Diastólica; FC: frequência cardíaca. (*) comparação entre FN DD + ID vs II vs. FH DD + ID vs II com diferença estatística p <0,05, (teste t não pareado).

A Tabela 10 mostra a composição corporal do FN e FH onde cada grupo foi divido em três subgrupos levando em consideração os Alelos D e I, obtendo DD vs. DI vs. II, tendo como resultados estatisticamente significativos o peso, FC, CC e IMC quando comparados os grupos FH DD vs. FH DD com todas essas variáveis maiores nos FH DD. Os outros dados não tiveram resultados significativos na estatística.

Na Tabela 11 temos a relação entre os grupos com alelos DD vs. DI vs. II do FN e FH. Houve diferenças no grupo FN DD vs. FH DD com alterações no domínio do tempo no RMSSD, SD1 sendo maior nos FN DD).

Na Figura 10 apresentamos a relação entre os grupos com alelos DD vs. DI vs. II do FN e FH. Houve diferenças no grupo FN DD vs. FH DD com alterações significativa tanto no domínio do tempo na Var RR, quanto no domínio da frequência. BF ms², BF %, AF%, BF/AF, com o VAR RR, AF%, aumentados nos FN DD quando comparados aos FH DD e nesse mesmo grupo de comparação FN DD vs. FH DD os valores de BF ms², BF %, BF/AF ms², também foram estatisticamente significativos, sendo esses valores maiores no FH DD.

Tabela 10. Composição corporal, pressão arterial e FC, IQS, Tunner dos adolescentes com história familiar de pais normotensos divididos em grupos com alelos DD vs. DI vs. II e história familiar de pais hipertensos divididos em grupos com alelos DD vs. DI vs. II

	Filhos de Normotensos (n=98)			Filhos de Hipertensos (n=43)		
	DD(n=61)	DI(n=16)	II(n=21)	DD(n=24)	DI(n=10)	II (n=9)
Idade (anos)	14,97 ± 1,61	14,81 ± 2,04	15,00± 1,55	14,42± 1,18	15,60± 1,32	14,78±2,44
Peso (Kg)	52,07 ± 9,38*	58,68± 12,91	51,82± 7,73	58,35±10,53	55,22± 9,81	55,84±15,35
Altura (cm)	160,94±7,39	157,00±26,20	162,45±7,86	163,14 ± 6,88	161,57±11,98	162,01±1586
IMC (Kg/m²)	20,01 ± 2,76*	21,42 ± 4,98	19,57 ± 2,47	22,34 ± 4,30	21,36 ± 3,55	19,88 ± 2,12
CC (cm)	67,44 ± 6,94*	71,71 ± 11,89	69,05 ± 5,82	72,01 ± 8,18	68,84 ± 7,22	71,82 ± 8,76
% gordura	23,23 ± 8,23	24,98 ± 7,97	23,62 ± 9,07	26,36 ± 8,07	25,51 ± 6,35	27,18 ± 7,55
% gordura corrigida	19,12 ± 5,40	21,40 ± 5,33	19,56 ± 6,14	20,27 ± 4,65	21,53 ± 3,87	18,81 ± 5,02
PAS (mmHg)	108,82±12,05	112,22 ± 8,87	108,12±10,87	113,98±11,70	115,95±10,02	114,94±12,72
PAD (mmHg)	64,41 ± 8,23	67,28 ± 9,26	62,76 ± 5,37	66,46 ± 10,83	73,90 ± 9,96	62,56 ± 5,81
FC (bpm)	78,90 ± 12,73*	81,22 ± 16,20	77,24 ± 10,57	84,84 ± 9,99	82,42 ± 16,16	81,59 ± 13,98
IQS	3,08 ± 1,88	4,00 ± 1,75	3,00 ± 1,34	3,13 ± 1,41	3,10 ± 1,99	2,33 ± 1,66
Tanner	3,18 ± 0,96	3,00 ± 1,03	3,10 ± 1,00	3,63 ± 1,09	3,20 ± 1,09	2,67 ± 0,87

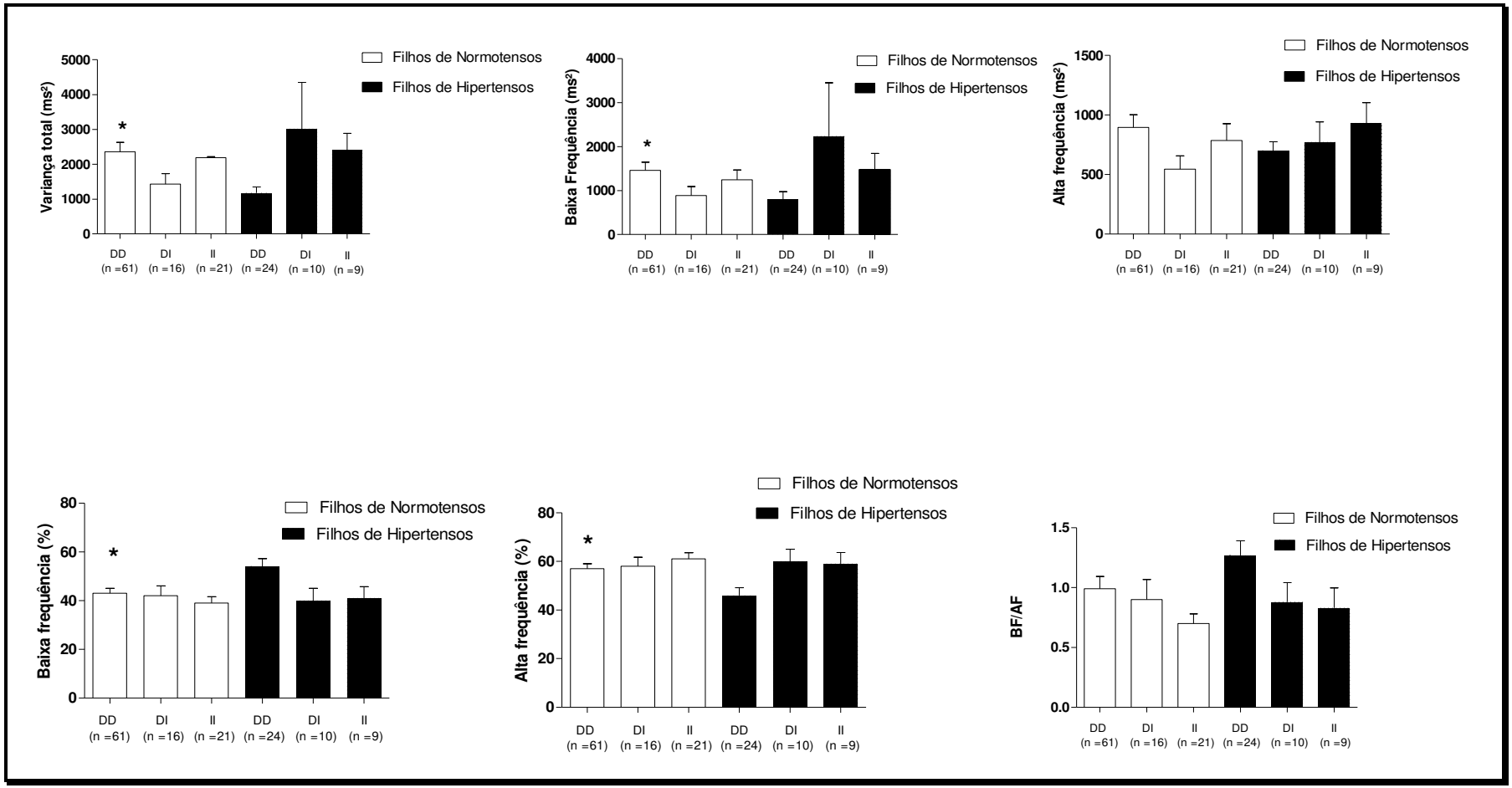
PAS: Pressão Arterial Sistólica; PAD: Pressão Arterial Diastólica; CC: Circunferência da Cintura; GC: Gordura Corporal; IMC: Índice de Massa Corporal, (*) comparação entre FN DD vs. FH DD com diferença estatística p <0,05, (teste ANOVA two-way, post-hoc Bonferroni)

Tabela 11. Adolescente com história familiar de pais normotensos divididos em grupos com alelos DD vs. DI vs. II e adolescentes com historico familiar de pais hipertensos divididos em grupos com alelos DD vs. DI vs. II e as relações estatísticas com a VFC no domínio do tempo de São Luís – MA

	Filhos de Normotensos (N=98)			Filho de Hipertensos (N=43)		
	DD(n=61)	DI (n=16)	II (n=21)	DD(n=24)	DI(n=10)	II (n=9)
RMSSD (ms)	51± 26*	43± 27	48± 18	40± 20	57± 48	57± 33
SD1 (ms)	39±21*	33±19	40±14	29±14	42±37	47±20
SD2 (ms)	62±20	53±17	66± 20	58± 16	70± 32	70± 14

RMSSD: raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos R-R normais adjacentes, expresso em milissegundos; SD1: desvio-padrão da variabilidade instantânea batimento-a-batimento; SD2: desvio-padrão a longo prazo dos intervalos R-R contínuos; nu: unidades normalizadas; ms: milissegundos; ms^2: milissegundos ao quadrado; (*) comparação entre FN DD vs. FH DD com diferença estatística $p < 0,05$, (teste ANOVA two-way, post-hoc Bonferron.

Figura 10. Adolescente com história família de pais normotensos divididos em grupos com alelos DD vs. DI vs. II e adolescentes com histórico de pais hipertensos divididos em grupos com alelos DD vs. DI vs. II e as relações estatísticas com a VFC no domínio do tempo da frequência de São Luis – MA.



Variância RR: soma de todas as frequências; BF: componente de baixa frequência; AF: componente de alta frequência; BF/AF: razão entre os componentes de baixa e alta frequência. (*) comparação entre FN DD x FH DD com diferença estatística p <0,05, (teste ANOVA two-way, post-hoc Bonferron

7. DISCUSSÃO

O objetivo deste trabalho foi analisar o comportamento da modulação autonômica cardíaca de adolescentes com histórico familiar de hipertensão associado ao polimorfismo do gene da ECA (rs1799752). A presente pesquisa é umas das primeiras a explorar possíveis relações das variáveis do polimorfismo do gene da ECA e o histórico familiar de hipertensão arterial em adolescente e a modulação do sistema nervoso autonômico cardíaco. Desta forma, os maiores achados deste estudo demonstram que a modulação autonômica cardíaca, mostra-se menor expressivamente em filhos de pais hipertensos (FPH), quando tem a presença do polimorfismo do gene da ECA. Estes achados foram independentes de variáveis como a qualidade do sono, já que influencia nas alterações hemodinâmicas (ANTUNES et al., 2008).

A relação entre os grupos de FPN DD vs. FPH DD mostrou que a frequência cardíaca, circunferência da cintura e índice de massa corporal estão aumentados nos FPH DD. Além disso, a variabilidade da frequência cardíaca apresentou alterações, no domínio do tempo, onde FPH DD tiveram valores menores no RMSSD, reforçado pelo índice SD1 indicando uma modulação autonômica cardíaca menor.

Essas alterações também foram confirmadas nas variáveis do domínio da frequência, como o BF% e o BF (ms^2), indicando maior modulação simpática nos FPH DD. O grupo de FPN DD apresentou modulação parassimpática aumentada e, ainda, uma variância maior, apresentando uma ação mais evidente do sistema nervoso parassimpático. Em contrapartida, os FPH DD têm menor variância RR, o que demonstra que esses indivíduos apresentam o sistema nervoso simpático mais ativo quando comparados aos FPN DD.

Em relação a frequência do alelo D (polimórfico), não mostrou diferença significativa entre os grupos. No entando, a literatura mostra que apresença de um único alelo D é suficiente para aumentar a produção da ECA a nível sérico nos indivíduos que o possuem, representando de 20-50% da diferença nos níveis plasmáticos de ECA (CAMBIEN et al., 1994; GUNEY et al., 2013). Este dado, corrobora com estudo realizado por Simonyte, Kuciene et al. (2017) evidenciando que meninos heterozigoto e homozigoto para o polimorfismo do gene da ECA (rs1799752) apresentaram maiores

chances de desenvolvimento da HAS do que os portadores do genótipo II em modelos co-dominante e dominante, respectivamente.

Existe uma associação bem conhecida entre o polimorfismo do gene da ECA I / D (rs1799752) e a atividade plasmática da mesma. Onde indivíduos com o genótipo DD mostram aproximadamente duas vezes mais atividade da ECA que os homozigotos II, e indivíduos com o genótipo ID têm um nível de atividade da ECA intermediário entre os grupos (RIGAT et al., 1990; STRAZZULLO et al., 2001).

Desta forma, indivíduos com o genótipo DD podem está mais expostos a maiores níveis de angiotensina II do que aqueles com o genótipo II, estimulando a reabsorção renal de sódio e a vasoconstrição, aumentando assim a pressão arterial (SIMONYTE et al., 2017; THIEME et al., 2017). Outros estudos de associação, investigaram o papel do polimorfismo do gene da ECA I / D, concluíram que a presença do alelo D é um preditor da hipertensão arterial (HARRAP et al., 1993; SIMONYTE et al., 2017), alguns autores tem sugerido que quanto maior a quantidade de ECA maior atividade simpática (VILLALÓN, et al., 1995; KRAMER et al., 2002; LIMA, HATAGIMA, SILVA, 2007; BURMEISTER et al., 2011; MARZBANRAD et al., 2014), assim como a relação com histórico familiar de hipertensão que indica maior atividade simpática e uma modulação parassimpática diminuída para os FPH (MURALIKRISHNAN, BALASUBRAMANIAN, RAO, 2011).

Conforme demonstrado pela presente pesquisa, FPH DD tiveram uma maior frequência cardíaca, circunferência da cintura e maior índice de massa corporal corroborando com o estudo de Sandro S Almeida, et al., 2017, que identificou que a presença do genótipo DD obtém menor perda de gordura livre, podendo levar a maior circunferência da cintura e do índice da massa corporal em adolescentes obeso entre 15 e 19 anos de idade (ALMEIDA et al., 2017).

Em nosso estudo, o IMC também apresentou diferença significativa quando comparados os FPN DD+DI vs. FPH DD + DI. Contudo, quando comparamos os grupos de FPN aos FPH, observamos também uma alteração significativa no percentual de gordura, embora não se tenha observado diferenças significativas quando associado o histórico familiar de hipertensão arterial a presença do alelo D. Entretanto, estudos indicam a relação do genótipo DD com um maior índice de massa corporal e percentual de gordura (COOPER et al., 1997; STRAZZULLO et al., 2003).

Pasquale Strazzullo, M. D. (2003), demonstram uma associação da pressão arterial sistólica (PAS) com o genótipo DD, não obtendo resultados significativos para

frequência cardíaca, o que não corrobora com a presente pesquisa, que mostrou diferenças na frequência cardíaca quando comparamos FPN DD vs. FPH DD. Contudo, em relação a PAS, identificamos alterações apenas quando foram comparados os FPN DD+DI vs. FPH DD+DI e na relação entre os FPN vs. FPH.

Os FPH DD+DI e FPH apresentaram maior atividade simpática indicada pelos valores de BF(%), corroborando com Malliani, Pagani (1991) que mostraram a relação do índice BF(%) com o aumento da modulação simpática. Os mesmos autores, demonstram alterações nas variáveis em relação ao componente AF(%), indicando uma menor atividade parassimpática (MALLIANI et al., 1991), o que corrobora com o presente estudo onde o AF(%) está menos expresso nos grupos FPH DD+DI e no grupo FPH indicando que a ação do sistema parassimpático nesses grupos é menor, aumentando assim o risco hipertensivo.

No presente estudo, em relação a variabilidade da frequência cardíaca ao compararmos o grupo de FPN DD com os FPH DD obtivemos um maior número de variáveis com diferenças estatisticamente significativa, como o RMSSD e o SD1 que apresentaram aumentados no grupo de FPN DD indicando maior modulação vagal. Comportamento este confirmado pelo índice AF(%) que também encontrou-se mais estimulado nesse grupo, além do marcador geral a VAR RR, que indica que esses indivíduos têm uma variância maior, mostrando que os FPN DD têm uma maior modulação autonômica. Estes dados corroboram com os achados de Fauvel et al. (2007), no qual realizou um estudo longitudinal em um período de 5 anos com indivíduos com idade entre 18 e 55 anos, verificando que no decorrer da pesquisa os participantes tinham uma diminuição importante na sensibilidade barorreflexa, tendo como consequência um prejuízo crescente na modulação autonômica (FAUVEL et al., 2007).

As variáveis no domínio da frequência que reforçam esses resultados são o BF(%) e BF (ms^2), mostrando que os FPH DD tem maior modulação simpática e menor variância, corroborando com o estudo de Mostrada C., 2009, demonstrando que quanto menor a variância, maior a modulação simpática, essa relação foi feita com a progressão da idade (MOSTARDA et al., 2009).

Considerando a soma desses fatores e verificando as variáveis no domínio do tempo e da frequência, os FPH DD apresentam um menor balanço autonômico, tendo maiores riscos hipertensivos e maiores chances de desenvolvimento de doenças cardiovasculares associadas. Corroborando com o estudo de Thayer et al. (2010) e Amaral et al. (2018) mostrando que uma variabilidade da frenquência cardíaca diminuída

antecede o desenvolvimento de uma série de fatores de riscos para hipertensão arterial (MOSTARDA et al., 2009; THAYER et al., 2010; AMARAL et al., 2018). Assim, prejuízos na dinâmica do sistema autonômico é um importante preditor da gênese da hipertensão arterial (THAYER et al., 2010; AMARAL et al., 2018).

A variabilidade da frequência cardíaca, tem sido utilizada para quantificação da modulação autonômica parassimpática e simpática cardíaca (FARAH et al., 2013), mostrando-se uma importante ferramenta para identificar a modulação autonômica da função cardiovascular (ROY, GHATAK, 2013). Deste modo, o sistema nervoso autônomo desempenha relevante função na manutenção da saúde, podendo-se observar que mudanças nos padrões da variabilidade da frequência cardíaca permitem indicar de forma sensível e antecipada o comprometimento da saúde do indivíduo (GARDIM et al., 2014). O que ressalta a importância da identificação precoce de alterações da VFC, para que possa ser realizada intervenções preventivas, como controle alimentar e prática de atividades físicas antes de maiores alterações e prejuízos para órgãos alvos em jovens com história familiar de hipertensão associado ao polimorfismo do gene da ECA (rs1799752).

Ressalta-se a importância de interpretar esses resultados mediante a presença de algumas limitações, sendo uma delas o tamanho da amostra. Desta forma um número maior de participantes em ambos os grupos pode favorecer a confirmação de nossos resultados em futuros estudos. Assim como, um acompanhamento longitudinal dos jovens.

8. CONCLUSÃO

A presença do histórico familiar de pais hipertensos com a presença do polimorfismo do gene da ECA DD (rs1799752), é responsável por causar um maior número de alterações em variáveis obtidas através de uma analises espectral, indicando que os filho de pais hipertensos com o genótipo DD apresentam uma modulação do sistema autonômico cardíaco menor, antes de apresentar alterações fisiológicas mais especificas da hipertensão arterial sistêmica.

REFERÊNCIAS

ALESSI, A., A. BRANDÃO, A. PIERIN, A. FEITOSA, C. MACHADO, C. DE MORAES FORJAZ, C. ATIE, D. GIORGI, D. MION JR AND E. ROSA (2005). "Sociedade Brasileira de Cardiologia Sociedade Brasileira de Hipertensão Sociedade Brasileira de Nefrologia:[IV Guideline for ambulatory blood pressure monitoring. II Guideline for home blood pressure monitoring. IV ABPM/II HBPM]." **Arq Bras Cardiol** 85: 1-18.

ALESSI, A., A. A. BRANDAO, A. M. G. D. PAIVA, A. D. R. NOGUEIRA, A. FEITOSA, C. D. C. GONZAGA, C. AMODEO, D. MION, D. D. S. M. D. SOUZA AND E. BARBOSA (2014). "I Brazilian position paper on prehypertension, white coat hypertension and masked hypertension: diagnosis and management." **Arquivos brasileiros de cardiologia** 102(2): 110-119.

ALMEIDA, S. S., F. C. CORGOSINHO, C. E. AMORIM, M. F. GREGNANI, R. M. CAMPOS, D. C. MASQUIO, P. L. SANCHES, A. P. GANEN, J. B. PESQUERO AND A. R. DÂMASO (2017). "Different metabolic responses induced by long-term interdisciplinary therapy in obese adolescents related to ACE I/D polymorphism." **Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System** 18(2): 1470320317703451.

AMARA, A., M. MRAD, A. SAYEH, D. LAHIDEB, S. LAYOUNI, A. HAGGUI, N. FEKIH-MRISSA, H. HAOUALA AND B. NSIRI (2018). "The effect of ACE I/D polymorphisms alone and with concomitant risk factors on coronary artery disease."**Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis** 24(1): 157-163.

AMARAL, J. F., D. D. M. A. BORSATO, I. M. G. FREITAS, E. TOSCHI-DIAS, D. G. MARTINEZ AND M. C. LATERZA (2018). "Autonomic and Vascular Control in Prehypertensive Subjects with a Family History of Arterial Hypertension." **Arquivos brasileiros de cardiologia** 110(2): 166-174.

ANDRADE, S. S. D. A., S. R. STOPA, A. S. BRITO, P. S. CHUERI, C. L. SZWARCWALD AND D. C. MALTA (2015). "Prevalência de hipertensão arterial autorreferida na população brasileira: análise da Pesquisa Nacional de Saúde, 2013." **Epidemiologia e Serviços de Saúde** 24(2): 297-304.

ANTI-RETROVIRAIS, A. A. and M. P. P. DE "Ministério da Saúde do Brasil."

ANTUNES, H. K. M., M. L. ANDERSEN, S. TUFIK AND M. T. D. MELLO (2008). "Privação de sono e exercício físico." **Revista Brasileira de Medicina do Esporte.**

ANYAEGBU, E. I. and V. R. DHARNIDHARKA (2014). "Hypertension in the teenager." **PEDIATRIC CLINICS** 61(1): 131-151.

AYER, J., M. CHARAKIDA, J. E. DEANFIELD and D. S. CELERMAJER (2015). "Lifetime risk: childhood obesity and cardiovascular risk." **European heart journal** 36(22): 1371-1376.

BACK, G. I. C., B. CARAMELLI, L. PELLANDA, B. DUNCAN, S. MATTOS, F. FONSECA AND S. B. D. CARDIOLOGIA (2005). "I guidelines of prevention of atherosclerosis in childhood and adolescence." **Arquivos brasileiros de cardiologia** 85: 4.

BARBALIĆ, M., T. KARIĆ-JURIĆ, F. CAMBIEN, S. BARBAUX, O. POIRIER, S. TUREK, D. VRHOVSKI-HEBRANG, M. ČUBRILO-TUREK, I. RUDAN AND P. RUDAN (2006). "Gene polymorphisms of the renin-angiotensin system and early development of hypertension." **American journal of hypertension** 19(8): 837-842.

BARUFALDI, L. A., G. D. A. ABREU, J. S. OLIVEIRA, D. F. D. SANTOS, E. FUJIMORI, S. M. L. VASCONCELOS, F. D. A. G. D. VASCONCELOS AND B. M. TAVARES (2016). "ERICA: prevalence of healthy eating habits among Brazilian adolescents." **Revista de saude publica** 50.

BEEVERS, G., G. Y. LIP AND E. O'BRIEN (2001). "ABC of hypertension: the pathophysiology of hypertension." **BMJ: British Medical Journal** 322(7291): 912.

BERTOLAZI, A. N., S. C. FAGONDES, L. S. HOFF, E. G. DARTORA, I. C. DA SILVA MIOZZO, M. E. F. DE BARBA AND S. S. M. BARRETO (2011). "Validation of the Brazilian Portuguese version of the Pittsburgh sleep quality index." **Sleep Medicine** 12(1): 70-75.

BIELEMANN, R. M., M. O. XAVIER AND D. P. GIGANTE (2014). "Preferência por comportamentos favoráveis à prática de atividade física e nível de atividade física de crianças de uma cidade do sul do Brasil." **Ciência & Saúde Coletiva** 19: 2287-2296.

BLOCH, K. V., C. KLEIN, M. SZKLO, M. KUSCHNIR, G. ABREU, L. BARUFALDI, G. VEIGA, B. SCHAAN, T. SILVA and M. VASCONCELLOS (2016). "ERICA: prevalências de hipertensão arterial e obesidade em adolescentes brasileiros." **Rev Saúde Pública** 50(1): 9s.

BOCCHI, E. A., F. MARCONDES-BRAGA, F. BACAL, A. S. FERRAZ, D. ALBUQUERQUE and D. RODRIGUES (2012). "Atualização da diretriz brasileira de insuficiência cardíaca crônica-2012." **Arquivos brasileiros de Cardiologia** 98(1): 1-33.

BONOW, R. O., L. A. SMAHA, S. C. SMITH, G. A. MENSAH AND C. LENFANT (2002). "World Heart Day 2002: the international burden of cardiovascular disease: responding to the emerging global epidemic." **Circulation** 106(13): 1602-1605.

BORTOLOTTO, L. A., F. M. CONSOLIM-COLOMBO, D. M. A. GIORGI, J. J. G. LIMA, M. C. D. C. IRIGOYEN AND L. F. DRAGER (2013). Hipertensão arterial: bases fisiopatológicas e prática clínica. Hipertensão arterial: bases fisiopatológicas e prática clínica.

I.B.G.E. (2015). "Censo demográfico, 2010." Acesso em 13 junho de 2018.

BRAY, M. S., J. M. HAGBERG, L. PERUSSE, T. RANKINEN, S. M. ROTH, B. WOLFARTH AND C. BOUCHARD (2009). "The human gene map for performance and

health-related fitness phenotypes: the 2006-2007 update." **Medicine and science in sports and exercise** 41(1): 35-73.

BURMEISTER, M. A., C. N. YOUNG, V. A. BRAGA, S. D. BUTLER, R. V. SHARMA AND R. L. DAVISSON (2011). "In Vivo Bioluminescence Imaging Reveals Redox-regulated AP-1 Activation in Paraventricular Nucleus of Mice with Renovascular Hypertension." **Hypertension** 57(2): 289.

CABRAL PALMEIRA, A., B. QUINTELLA FARAH, A. H. GERMANO SOARES, B. REMÍGIO CAVALCANTE, D. G. DESTRO CHRISTOFARO, M. V. GOMES DE BARROS AND R. MENDES RITTI-DIAS (2017). "Associação entre a atividade física de lazer e de deslocamento com a variabilidade da frequência cardíaca em adolescentes do sexo masculino." **Revista Paulista de Pediatria** 35(3).

CAMBIEN, F., O. COSTEROUSSE, L. TIRET, O. POIRIER, L. LECERF, M. GONZALES, A. EVANS, D. ARVEILER, J. CAMBOU AND G. LUC (1994). "Plasma level and gene polymorphism of angiotensin-converting enzyme in relation to myocardial infarction." **Circulation** 90(2): 669-676.

CAMBRI, L. T., L. FRONCHETTI, F. R. DE-OLIVEIRA AND M. D. S. GEVAERD (2008). "Variabilidade da frequência cardíaca e controle metabólico." **Arq Sanny Pesq Saúde** 1(1): 72-82.

CARDIOLOGIA, S. B. D., S. B. D. CARDIOLOGIA, S. B. D. HIPERTENSÃO, S. B. D. NEFROLOGIA AND S. B. D. Hipertensão (2016). "VII Brazilian Guidelines on Hypertension." **Arq Bras Cardiol** 107(3).

CARDIOLOGIA, S. B. D. AND S. B. D. NEFROLOGIA (2006). "V Diretrizes brasileiras de hipertensão arterial." **Rev. bras. hipertens** 13(4): 260-312.

CARNEIRO, G., A. N. FARIA, F. F. RIBEIRO FILHO, A. GUIMARÃES, D. LERÁRIO, S. R. FERREIRA AND M. T. ZANELLA (2003). "Influence of body fat distribution on the prevalence of arterial hypertension and other cardiovascular risk factors in obese patients." **Revista da Associação Médica Brasileira** 49(3): 306-311.

CARVALHO MALTA, D. AND C. LANDMANN SZWARCWALD (2017). "Pesquisas de base populacional e o monitoramento das doenças crônicas não transmissíveis." **Revista de Saúde Pública** 51.

COOPER, R., N. MCFARLANE-ANDERSON, F. I. BENNETT, R. WILKS, A. PURAS, D. TEWKSBURY, R. WARD AND T. FORRESTER (1997). "ACE, angiotensinogen and obesity: a potential pathway leading to hypertension." **Journal of human hypertension** 11(2): 107.

CORDEIRO, J. P., S. B. DALMASO, S. A. ANCESCHI, F. G. D. S. D. SÁ, L. G. FERREIRA, M. R. H. D. CUNHA, A. S. LEOPOLDO AND A. P. LIMA-LEOPOLDO (2016). "Hypertension in public school students from Vitoria/ES: influence of overweight and obesity." **Revista Brasileira de Medicina do Esporte** 22(1): 59-65.

COSTA E SILVA, V. D. (2017). Análise dos fatores de risco para doença cardiovascular em crianças escolares de 5 a 9 anos procedentes de escolas públicas da região central da cidade de Fortaleza-Ceará-Brasil, Universidade de São Paulo.

COSTA, M. R. (2017). "A influência da mídia televisiva nas escolhas alimentares das crianças e na obesidade infantil: uma revisão da literatura."

CROSATTI BARBOSA, S., D. H. CONSTANTINO COLEDAM, A. STABELINI NETO, R. GONCALVES MARQUES ELIAS AND A. RAMOS DE OLIVEIRA (2016). "Ambiente escolar, comportamento sedentário e atividade física em pré-escolares." **Revista Paulista de Pediatría** 34(3).

DAS, S. K., K. SANYAL AND A. BASU (2005). "Study of urban community survey in India: growing trend of high prevalence of hypertension in a developing country." **International journal of medical sciences** 2(2): 70.

DE CASTRO, J. M., E. F. FERREIRA, D. C. DA SILVA AND R. A. R. DE OLIVEIRA (2018). "Prevalência de sobrepeso e obesidade e os fatores de risco associados em adolescentes." **RBONE-Revista Brasileira de Obesidade, Nutrição e Emagrecimento** 12(69): 84-93.

DE MOURA, I. H., E. E. SÁTIRO VIEIRA, G. R. FREITAS DA SILVA, R. BATISTA NUNES DE CARVALHO AND A. R. VILAROUCA DA SILVA (2015). "Prevalência de hipertensão arterial e seus fatores de risco em adolescentes." **Acta Paulista de Enfermagem** 28(1).

DE OLIVEIRA BEZERRA, M. L., P. F. C. SOARES, E. DE SOUSA LEITE AND R. D. C. S. DE LUCENA (2013). "Hipertensão em crianças e adolescentes: revisão sistemática sobre prevalência e fatores de risco." **Revista de Enfermagem UFPE on LINE-ISSN**: 1981-8963 **7**(8): 5313-5322.

DE VISSER, D., I. M. VAN HOOFT, L. VAN DOORNEN, A. HOFMAN, J. ORLEBEKE AND D. GROBBEE (1995). "Cardiovascular response to mental stress in offspring of hypertensive parents: the Dutch Hypertension and Offspring Study." **Journal of hypertension** 13(8): 901-908.

DIAS, R. G., A. D. C. PEREIRA, C. E. NEGRÃO AND J. E. KRIEGER (2007). "Polimorfismos genéticos determinantes da performance física em atletas de elite." **Rev Bras Med Esporte** 13(3): 209-216.

DUMA-KOCAN, P., B. BARUD, E. GLODEK AND M. GIL (2017). "Assessment of nutritional habits and preferences among secondary school students." **Roczniki Państwowego Zakładu Higieny** 68(1).

DUMLER, F. (2009). "Dietary sodium intake and arterial blood pressure." **Journal of renal nutrition** 19(1): 57-60.

EIKENDAL, A. L., K. A. GROENEWEGEN, M. L. BOTS, S. A. PETERS, C. S. UITERWAAL AND H. M. DEN RUIJTER (2016). "Relation Between Adolescent Cardiovascular Risk Factors and Carotid Intima-Media Echogenicity in Healthy Young

Adults: The Atherosclerosis Risk in Young Adults (ARYA) Study." **Journal of the American Heart Association** 5(5): e002941.

ELENI, S., K. DIMITRIOS, P. VAYA, M. ARETI, V. NORMA AND G. MAGDALINI (2008). "Angiotensin-I converting enzyme gene and I/D polymorphism distribution in the Greek population and a comparison with other European populations." **Journal of genetics** 87(1): 91-93.

FALKNER, B., S. R. DANIELS, J. T. FLYNN, S. GIDDING, L. A. GREEN, J. R. INGELFINGER, R. M. LAUER, B. Z. MORGENSTERN, R. J. PORTMAN AND R. J. PRINEAS (2004). "The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents." **Pediatrics** 114(2 III): 555-576.

FARAH, B. Q., W. L. D. PRADO, T. R. D. S. TENÓRIO AND R. M. RITTI-DIAS (2013). "Heart rate variability and its relationship with central and general obesity in obese normotensive adolescents." **Einstein (Sao Paulo**) 11(3): 285-290.

FAUVEL, J.-P., C. CERUTTI, I. MPIO AND M. DUCHER (2007). "Aging process on spectrally determined spontaneous baroreflex sensitivity: a 5-year prospective study." **Hypertension** 50(3): 543-546.

FAVA, C., P. BURRI, P. ALMGREN, L. GROOP, U. L. HULTHÉN AND O. MELANDER (2004). "Heritability of ambulatory and office blood pressure phenotypes in Swedish families." **Journal of hypertension** 22(9): 1717-1721.

FERNANDES, F. B., F. L. PLAVNIK, A. M. TEIXEIRA, D. M. CHRISTOFALO, S. A. AJZEN, E. M. HIGA, F. A. RONCHI, R. C. SESSO AND D. E. CASARINI (2008). "Association of urinary N-domain angiotensin I-converting enzyme with plasma inflammatory markers and endothelial function." **Molecular Medicine** 14(7-8): 429.

FLEMING, I. (2006). "Signaling by the angiotensin-converting enzyme." **Circulation research** 98(7): 887-896.

FRANCICA, J. V., A. BIGONGIARI, L. MOCHIZUKI, K. B. SCAPINI, O. A. MORAES, C. MOSTARDA, E. C. CAPERUTO, M. C. IRIGOYEN, K. DE ANGELIS AND B. RODRIGUES (2015). "Cardiac autonomic dysfunction in chronic stroke women is attenuated after submaximal exercise test, as evaluated by linear and nonlinear analysis." **BMC cardiovascular disorders** 15(1): 105.

FROIO, J. L. (2017). "Variabilidade da frequência cardíaca de crianças obesas na condição de repouso e após mudança postural ativa."

FRONCHETTI, L., F. NAKAMURA, C. AGUIAR AND F. OLIVEIRA (2006). "Indicadores de regulação autonômica cardíaca em repouso e durante exercício progressivo: aplicação do limiar de variabilidade da freqüência cardíaca." **Revista Portuguesa de Ciências do Desporto** 6(1): 21-28.

GARCEZ, M. R., J. L. PEREIRA, M. D. M. FONTANELLI, D. M. L. MARCHIONI AND R. M. FISBERG (2014). "Prevalence of dyslipidemia according to the nutritional

status in a representative sample of Sao Paulo."**Arquivos brasileiros de cardiologia** 103(6): 476-484.

GARDIM, C. B., B. A. P. D. OLIVEIRA, A. F. B. BERNARDO, R. L. GOMES, F. L. PACAGNELLI, R. M. R. LORENÇONI AND L. C. M. VANDERLEI (2014). "Heart rate variability in children with type 1 diabetes mellitus." **Revista Paulista de Pediatria** 32(2): 279-285.

GARG, R., V. MALHOTRA, U. DHAR AND Y. TRIPATHI (2013). "The isometric handgrip exercise as a test for unmasking hypertension in the offsprings of hypertensive parents." **Journal of clinical and diagnostic research: JCDR 7**(6): 996.

GORAN, M. I., G. D. BALL AND M. L. CRUZ (2003). "Obesity and risk of type 2 diabetes and cardiovascular disease in children and adolescents."**The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism** 88(4): 1417-1427.

GUILHERME, F. R., C. A. MOLENA-FERNANDES, V. R. GUILHERME, M. T. M. FÁVERO, E. J. B. D. REIS AND W. RINALDI (2015). "Body mass index, waist circumference, and arterial hypertension in students." **Revista brasileira de enfermagem** 68(2): 214-218.

GUNEY, A., D. ERGEC, D. KIRAC, H. OZTURHAN, M. CANER, G. KOC, C. KASPAR, K. ULUCAN AND M. AGIRBASLI (2013). "Effects of ACE polymorphisms and other risk factors on the severity of coronary artery disease." **Genet Mol Res** 12(4): 6895-6906.

HALL, J. E. (2017). Guyton E Hall Tratado De Fisiologia Médica, **Elsevier Brasil**.

HARRAP, S. B., H. R. DAVIDSON, J. M. CONNOR, F. SOUBRIER, P. CORVOL, R. FRASER, C. J. FOY AND G. C. WATT (1993). "The angiotensin I converting enzyme gene and predisposition to high blood pressure." **Hypertension** 21(4): 455-460.

HAVLICEKOVA, Z., I. TONHAJZEROVÁ, A. JURKO JR, M. JESENAK, P. DURDIK, S. NOSAL, K. ZELENÁK, M. ANTOSOVÁ AND P. BÁNOVCIN (2009). "Cardiac autonomic control in adolescents with primary hypertension." **European journal of medical research** 14(4): 101.

HLN, D., A. FAWOLE, K. OBISESAN, O. OJENGBEDE, I. BABARINSA AND A. COLE (2005). "Nutrition in adolescence-issues and challenges for the health sector." **Issues in adolescent health and development.**

HSIEH, P.-L., M.-L. CHEN, C.-M. HUANG, W.-C. CHEN, C.-H. LI AND L.-C. CHANG (2014). "Physical activity, body mass index, and cardiorespiratory fitness among school children in Taiwan: a cross-sectional study." **International journal of environmental research and public health** 11(7): 7275-7285.

INACIO, J., L. R. GOULART FILHO AND G. S. VIEIRA (2004). "Frequencias genotipicas e alelicas do gene do polimorfismo da ECA I/D na populacao brasileira." **Bioscience Journal** 20(1).

IRIGOYEN, M. AND E. KRIEGER (1998). "Baroreflex control of sympathetic activity in experimental hypertension." **Brazilian Journal of Medical and Biological Research** 31(9): 1213-1220.

JURASCHEK, S. P., E. R. MILLER III, C. M. WEAVER AND L. J. APPEL (2017). "Effects of sodium reduction and the DASH diet in relation to baseline blood pressure." **Journal of the American College of Cardiology** 70(23): 2841-2848.

KEARNEY, P. M., M. WHELTON, K. REYNOLDS, P. MUNTNER, P. K. WHELTON AND J. HE (2005). "Global burden of hypertension: analysis of worldwide data." **The lancet** 365(9455): 217-223.

KELLY, R. K., C. G. MAGNUSSEN, M. A. SABIN, M. CHEUNG AND M. JUONALA (2015). "Development of hypertension in overweight adolescents: a review." **Adolescent health, medicine and therapeutics** 6: 171.

KOTSIS, V., S. STABOULI, S. PAPAKATSIKA, Z. RIZOS AND G. PARATI (2010). "Mechanisms of obesity-induced hypertension." **Hypertension Research** 33(5): 386.

KRAMER, J. M., J. A. BEATTY, E. D. PLOWEY AND T. G. WALDROP (2002). "Exercise and hypertension: A model for central neural plasiticty." **Clinical and experimental pharmacology and physiology** 29(1-2): 122-126.

KUCZMARSKI, R. J. (2002). "2000 CDC growth charts for the United States; methods and development."

LANZILLO, J. J., J. STEVENS, Y. DASARATHY, H. YOTSUMOTO AND B. L. FANBURG (1985). "Angiotensin-converting enzyme from human tissues. Physicochemical, catalytic, and immunological properties." **Journal of Biological Chemistry** 260(28): 14938-14944.

LIMA, S. G. D., A. HATAGIMA AND N. L. C. L. D. SILVA (2007). "Renin-angiotensin system: is it possible to identify hypertension susceptibility genes?" **Arquivos brasileiros de cardiologia 89**(6): 427-433.

LLOYD-JONES, D., R. ADAMS, M. CARNETHON, G. DE SIMONE, T. B. FERGUSON, K. FLEGAL, E. FORD, K. FURIE, A. GO AND K. GREENLUND (2009). "Heart disease and stroke statistics—2009 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee." **Circulation** 119(3): e21-e181.

LOPES, H. F., M. P. STOJILJKOVIC, D. ZHANG, T. L. GOODFRIEND AND B. M. EGAN (2001). "The pressor response to acute hyperlipidemia is enhanced in lean normotensive offspring of hypertensive parents." **American journal of hypertension** 14(10): 1032-1037.

LUFT, F. C. (2001). "Twins in cardiovascular genetic research." **Hypertension** 37(2): 350-356.

MAGLIANO, E. S., L. G. GUEDES, E. S. F. COUTINHO AND K. V. BLOCH (2013). "Prevalence of arterial hypertension among Brazilian adolescents: systematic review and meta-analysis." **BMC Public Health** 13(1): 833.

MALACHIAS, M., W. SOUZA, F. PLAVNIK, C. RODRIGUES, A. BRANDÃO AND M. NEVES (2016). "7ª Diretriz brasileira de hipertensão arterial." **Arq Bras Cardiol** 107(3): 1-103.

MALLIANI, A., M. PAGANI, F. LOMBARDI AND S. CERUTTI (1991). "Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain." **Circulation** 84(2): 482-492.

MANCIA, G., R. FAGARD, K. NARKIEWICZ, J. REDON, A. ZANCHETTI, M. BÖHM, T. CHRISTIAENS, R. CIFKOVA, G. DE BACKER AND A. DOMINICZAK (2013). "2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC)." **Blood pressure** 22(4): 193-278.

MANCINI, G. J., G. C. HENRY, C. MACAYA, B. J. O'NEILL, A. L. PUCILLO, R. G. CARERE, T. J. WARGOVICH, H. MUDRA, T. F. LU AND M. I. KLIBANER (1996). "Angiotensin-converting enzyme inhibition with quinapril improves endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease: the TREND (Trial on Reversing ENdothelial Dysfunction) study." **Circulation** 94(3): 258-265.

MARZBANRAD, F., B. HAMBLY, E. NG, M. TAMAYO, S. MATTHEWS, C. KARMAKAR, A. H. KHANDOKER, M. PALANISWAMI AND H. F. JELINEK (2014). Relationship between Heart Rate Variability and angiotensinogen gene polymorphism in diabetic and control individuals. Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC), 2014 36th Annual International Conference of the IEEE, IEEE.

MCGILL, H. C., C. A. MCMAHAN, E. E. HERDERICK, A. W. ZIESKE, G. T. MALCOM, R. E. TRACY AND J. P. STRONG (2002). "Obesity accelerates the progression of coronary atherosclerosis in young men." **Circulation** 105(23): 2712-2718.

MORAES DIAS, C. J., A. AZOUBEL, L. MONTEIRO, H. ARAÚJO COSTA, E. COSTA MAIA, B. RODRIGUES, A. C. SILVA-FILHO, C. A. A. DIAS-FILHO, M. CLAÚDIA IRIGOYEN AND R. D. LEITE (2015). "Autonomic modulation analysis in active and sedentary kidney transplanted recipients." **Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology** 42(12): 1239-1244.

MOSTARDA, C., R. WICHI, I. C. SANCHES, B. RODRIGUES, K. ANGELIS AND M. C. IRIGOYEN (2009). "Hipertensão e modulação autonômica no idoso: papel do exercício físico." **Rev Bras Hipertens** 16(1): 55-60.

MURALIKRISHNAN, K., K. BALASUBRAMANIAN AND B. V. RAO (2011). "Heart rate variability in normotensive subjects with family history of hypertension."

NAM, E. W., B. SHARMA, H. Y. KIM, D. J. V. PAJA, Y. M. YOON, S. H. LEE, E. H. KIM, C. H. OH, Y. S. KIM AND C. H. SONG (2015). "Obesity and hypertension among school-going adolescents in Peru." **Journal of lifestyle medicine** 5(2): 60.

NOBRE, F., E. B. COELHO, P. C. LOPES AND T. J. GELEILETE (2013). "Hipertensão arterial sistêmica primária." **Medicina (Ribeirao Preto. Online)** 46(3): 256-272.

ORGANIZATION, W. H. (2015). Global status report on road safety 2015, World Health Organization.

ORGANIZATION, W. H. (2016). Documentos e publicações da Organização Mundial da Saúde, Geneva, OMS. Recuperado em 10 de dezembro de 2018.

OSTRANDER, E. A., H. J. HUSON AND G. K. OSTRANDER (2009). "Genetics of athletic performance." **Annual review of genomics and human genetics** 10: 407-429.

PAL, G., C. ADITHAN, D. AMUDHARAJ, T. DUTTA, P. PAL, P. NANDAN AND N. NANDA (2011). "Assessment of sympathovagal imbalance by spectral analysis of heart rate variability in prehypertensive and hypertensive patients in Indian population." **Clinical and Experimental Hypertension** 33(7): 478-483.

PARK, E. Y., H.-M. AHN, J. A. LEE AND Y. M. HONG (2009). "Insertion/deletion polymorphism of angiotensin converting enzyme gene in Korean hypertensive adolescents." **Heart and vessels** 24(3): 193-198.

PATTON, G. C., P. AZZOPARDI, E. KENNEDY, C. COFFEY AND A. MOKDAD (2017). "Global Measures of Health Risks and Disease Burden in Adolescents." Disease Control Priorities, (Volume 8): Child and Adolescent Health and Development: 1751.

PIETILÄ, J., E. HELANDER, T. MYLLYMÄKI, I. KORHONEN, H. JIMISON AND M. PAVEL (2015). Exploratory analysis of associations between individual lifestyles and heart rate variability-based recovery during sleep. Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC), 2015 37th Annual International Conference of the IEEE, IEEE.

PINTO, S. L., R. D. C. R. SILVA, S. E. PRIORE, A. M. O. ASSIS AND E. D. J. PINTO (2011). "Prevalência de pré-hipertensão e de hipertensão arterial e avaliação de fatores associados em crianças e adolescentes de escolas públicas de Salvador, Bahia, Brasil." **Cadernos de Saúde Pública** 27: 1065-1075.

PLETCHER, M. J., E. VITTINGHOFF, A. THANATAVEERAT, K. BIBBINS-DOMINGO AND A. E. MORAN (2016). "Young adult exposure to cardiovascular risk factors and risk of events later in life: the Framingham Offspring Study." **PloS one** 11(5): e0154288.

POCH, E., D. GONZÁLEZ, V. GINER, E. BRAGULAT, A. COCA AND A. DE LA SIERRA (2001). "Molecular basis of salt sensitivity in human hypertension: evaluation of renin-angiotensin-aldosterone system gene polymorphisms." **Hypertension** 38(5): 1204-1209.

PRIORE, S. E., E. R. DE FARIA, S. DO CARMO FRANCESCHINI AND P. F. PEREIRA (2010). **Nutrição e saúde na adolescência,** Editora Rubio.

PYSZ, K., T. LESZCZYNSKA AND A. KOPEC (2015). "Assessment of nutritional habits and preferences of children and adolescents brought up in Krakow's orphanages." **Roczniki Państwowego Zakładu Higieny** 66(3).

RANKINEN, T., L. PÉRUSSE, J. GAGNON, Y. C. CHAGNON, A. S. LEON, J. S. SKINNER, J. H. WILMORE, D. RAO AND C. BOUCHARD (2000). "Angiotensin-converting enzyme ID polymorphism and fitness phenotype in the HERITAGE Family Study." **Journal of Applied Physiology** 88(3): 1029-1035.

REIS, A. F. D., B. G. BASTOS, E. T. MESQUITA, F. ROMÊO, L. J. MARTINS AND A. C. L. D. NÓBREGA (1998). "Disfunção parassimpática, variabilidade da freqüência cardíaca e estimulação colinérgica após infarto agudo do miocárdico." **Arquivos Brasileiros de Cardiologia** 70(3): 193-199.

REITER, L., D. CHRISTENSEN AND A. GJESING (2016). "Renin angiotensinogen system gene polymorphisms and essential hypertension among people of West African descent: a systematic review." **Journal of human hypertension 30**(8): 467.

RIGAT, B., C. HUBERT, F. ALHENC-GELAS, F. CAMBIEN, P. CORVOL AND F. SOUBRIER (1990). "An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels." **The Journal of clinical investigation** 86(4): 1343-1346.

RIGATTO, K. V., M. BOHLKE AND M. C. IRIGOYEN (2004). "Sistema renina angiotensina: da fisiologia ao tratamento." **Rev Soc Cardiol do Rio Grande do Sul 3**: 1-5.

ROSNER, B., N. R. COOK, S. DANIELS AND B. FALKNER (2013). "Childhood blood pressure trends and risk factors for high blood pressure: the NHANES experience 1988–2008." **Hypertension** 62(2): 247-254.

ROY, B. AND S. GHATAK (2013). "Métodos não-lineares para avaliar mudanças na variabilidade da frequência cardíaca em pacientes com diabetes tipo 2." **Arq Bras Cardiol** 101(4): 317-327.

RUYS, C. A., J. ROTTEVEEL, M. LAGEMAAT, H. N. LAFEBER AND M. J. FINKEN (2018). "Salt sensitivity of blood pressure at age 8 years in children born preterm." **Journal of human hypertension:** 1.

SACKS, F. M., L. P. SVETKEY, W. M. VOLLMER, L. J. APPEL, G. A. BRAY, D. HARSHA, E. OBARZANEK, P. R. CONLIN, E. R. MILLER AND D. G. SIMONS-MORTON (2001). "Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet." **New England journal of medicine** 344(1): 3-10.

SBC, S. (2010). "SBN. Sociedade Brasileira de Cardiologia, Sociedade Brasileira de Hipertensão, Sociedade Brasileira de Nefrologia: VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arteria." **Arq Bras Cardiol** 1(1): 1-51.

SELBY, J. V., G. D. FRIEDMAN and C. P. QUESENBERRY JR (1989). "Precursors of essential hypertension: the role of body fat distribution pattern." **American Journal of Epidemiology** 129(1): 43-53.

SILVA, A. O., M. V. SILVA, L. K. PEREIRA, W. FEITOSA, R. M. RITTI-DIAS, P. R. DINIZ AND L. M. OLIVEIRA (2016). "Association between general and abdominal obesity with high blood pressure: difference between genders." **Jornal de pediatria** 92(2): 174-180.

SIMONYTE, S., R. KUCIENE, J. MEDZIONIENE, V. DULSKIENE AND V. LESAUSKAITE (2017). "Renin-angiotensin system gene polymorphisms and high blood pressure in Lithuanian children and adolescents." **BMC medical genetics** 18(1): 100.

SINGH, M., G. A. MENSAH AND G. BAKRIS (2010). "Pathogenesis and clinical physiology of hypertension." **Cardiology clinics** 28(4): 545-559.

SKEGGS, L. T., J. R. KAHN AND N. P. SHUMWAY (1956). "The preparation and function of the hypertensin-converting enzyme." **Journal of Experimental Medicine** 103(3): 295-299.

SKRABAL, F., H. HERHOLZ, M. NEUMAYR, L. HAMBERGER, M. LEDOCHOWSKI, H. SPORER, H. HÖRTNAGL, S. SCHWARZ AND D. SCHÖNITZER (1984). "Salt sensitivity in humans is linked to enhanced sympathetic responsiveness and to enhanced proximal tubular reabsorption." **Hypertension** 6(2 Pt 1): 152-158.

SOUBRIER, F., F. ALHENC-GELAS, C. HUBERT, J. ALLEGRINI, M. JOHN, G. TREGEAR AND P. CORVOL (1988). "Two putative active centers in human angiotensin I-converting enzyme revealed by molecular cloning." **Proceedings of the National Academy of Sciences** 85(24): 9386-9390.

STRAZZULLO, P., R. IACONE, L. IACOVIELLO, O. RUSSO, G. BARBA, P. RUSSO, A. D'ORAZIO, A. BARBATO, F. P. CAPPUCCIO AND E. FARINARO (2003). "Genetic variation in the renin–angiotensin system and abdominal adiposity in men: the Olivetti Prospective Heart Study." **Annals of internal medicine** 138(1): 17-23.

STRAZZULLO, P., R. IACONE, A. SIANI, F. P. CAPPUCCIO, O. RUSSO, G. BARBA, A. BARBATO, L. D'ELIA, M. TREVISAN AND E. FARINARO (2001). "Relationship of the Trp64Arg polymorphism of the beta3-adrenoceptor gene to central adiposity and high blood pressure: interaction with age. Cross-sectional and longitudinal findings of the Olivetti Prospective Heart Study." **Journal of hypertension 19**(3): 399-406.

SZWARCWALD, C. L., D. C. MALTA, C. A. PEREIRA, M. L. F. P. VIEIRA, W. L. CONDE, P. R. B. D. SOUZA JUNIOR, G. N. DAMACENA, L. O. AZEVEDO, G. AZEVEDO E SILVA AND M. M. THEME FILHA (2014). "Pesquisa Nacional de Saúde

no Brasil: concepção e metodologia de aplicação." **Ciência & Saúde Coletiva** 19: 333-342.

TANG, W., G. W. WONG, M. I. PEREZ AND J. M. WRIGHT (2009). "First-line drugs inhibiting the renin angiotensin system versus other first-line antihypertensive drug classes for hypertension." **status and date: New, published in**(4).

THAYER, J. F., S. S. YAMAMOTO AND J. F. BROSSCHOT (2010). "The relationship of autonomic imbalance, heart rate variability and cardiovascular disease risk factors." **International journal of cardiology** 141(2): 122-131.

THIEME, M., S. H. SIVRITAS, E. MERGIA, S. A. POTTHOFF, G. YANG, L. HERING, K. GRAVE, H. HOCH, L. C. RUMP AND J. STEGBAUER (2017). "Phosphodiesterase 5 inhibition ameliorates angiotensin II-dependent hypertension and renal vascular dysfunction." **American Journal of Physiology-Renal Physiology** 312(3): F474-F481.

TOKER, R. T., A. YILDIRIM, T. DEMIR, B. UCAR AND Z. KILIC (2015). "Circadian blood pressure rhythm in normotensive offspring of hypertensive parents." **Cardiology journal** 22(2): 172-178.

TRIGWELL, J., R. C. MURPHY, N. T. CABLE, G. STRATTON AND P. M. WATSON (2015). "Parental views of children's physical activity: a qualitative study with parents from multi-ethnic backgrounds living in England." **BMC public health** 15(1): 1005.

VILLALÓN, C. M., J. A. TERRÓN, E. RAMIREZ-SAN JUAN AND P. R. SAXENA (1995). "Interacciones entre el sistema renina-angiotensina-aldosterona y la neurotransmisión simpática." **Archivos del Instituto de Cardiologia de Mexico** 65(1): 89-94.

WANG, G. M., L. J. LI, Y. J. CHEN, W. L. TANG AND J. M. WRIGHT (2017). "Renin inhibitors versus angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors for primary hypertension." **The Cochrane Library**.

WANG, N.-Y., J. H. YOUNG, L. A. MEONI, D. E. FORD, T. P. ERLINGER AND M. J. KLAG (2008). "Blood pressure change and risk of hypertension associated with parental hypertension: the Johns Hopkins Precursors Study."**Archives of Internal Medicine** 168(6): 643-648.

WILLIAMS, B. (2009). "The year in hypertension." **Journal of the American College of Cardiology** 55(1): 65-73.

WRIGHT JR, K. P., L. STAUFFER AND C. A. DESOUZA (2015). "**Published: Journal of Human Hypertension, 8 January 2015**." ET-1 System Activity, Cardiovascular Disease Risk Factors and Pharmacologic Intervention: 45.

WULSIN, L. R., P. S. HORN, J. L. PERRY, J. M. MASSARO AND R. B. D'AGOSTINO (2015). "Autonomic imbalance as a predictor of metabolic risks, cardiovascular disease, diabetes, and mortality." **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism** 100(6): 2443-2448.

YAZDANPANAH, M., Y. S. AULCHENKO, A. HOFMAN, J. A. JANSSEN, F. A. SAYED-TABATABAEI, R. H. VAN SCHAIK, O. H. KLUNGEL, B. H. STRICKER, H. A. POLS AND J. C. WITTEMAN (2007). "Effects of the renin-angiotensin system genes and salt sensitivity genes on blood pressure and atherosclerosis in the total population and patients with type 2 diabetes." **Diabetes** 56(7): 1905-1912.

YUSUF, S., P. SLEIGHT, J. F. POGUE, J. BOSCH, R. DAVIES AND G. DAGENAIS (2000). "Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients." **The New England journal of medicine** 342(3): 145-153.

YUVARAJ, B., M. NAGENDRA GOWDA AND A. UMAKANTHA (2010). "Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural areas of Davanagere." **Indian journal of community medicine: official publication of Indian Association of Preventive & Social Medicine 35**(1): 138.

ANEXOS

ANEXO I - ÍNDICE DA QUALIDADE DO SONO DE PITTSBURGH

As seguintes perguntas são relativas aos seus hábitos de sono **durante o ultimo mês somente**. Suas respostas devem indicar a lembrança mais exata da maioria dos dias e noites do ultimo 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 à 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

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

Muito boa Boa Ruim Muito ruim

5. 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

6. 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

7. 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

8. 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

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

a. 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

b. 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

c. 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

10. 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

ÍNDICE DE QUALIDADE DE SONO DE PITTSBURG

<INSTRUÇÕES PARA PONTUAÇÃO>

Componente 1: Qualidade subjetiva do sono: examine a questão 6 e atribua a pontuação da seguinte maneira:

Resposta	Escore
Muito boa	0
Boa	1
Ruim	2
Muito ruim	3

Pontuação do componente 1 .....

Componente 2: Latência do sono:

1. Examine a questão 2 e atribua a pontuação de a seguinte maneira:

Resposta	Escore
< ou = 15 minutos	0
16 a 30 minutos	1
31 a 60 minutos	2
> 60 minutos	3

2. Examine a questão 5a e atribua a pontuação da seguinte maneira:

Resposta	Escore
Nenhuma vez	0
Menos de 1 vez/semana	1
1 a 2 vezes/semana	2
2 a 3 vezes/semana	3

3. Some a pontuação da questão 2 e 5a

4. Atribua a pontuação do componente 2 da seguinte maneira:

Soma	Escore
0	0
1 a 2	1
3 a 4	2
5 a 6	3

Pontuação do componente 2 .....

Componente 3: Duração do sono:

1. Examine questão 4 e atribua a pontuação da seguinte maneira:

Resposta	Escore
> 7 horas	0
6 a 7 horas	1
5 a 6 horas	2
< 5 horas	3

Pontuação do componente 3 .....

Componente 4: Eficiência habitual do sono:

1. Examine a questão 2 e atribua a pontuação da seguinte maneira:

- ✓ Escreva o número de horas dormidas (questão 4)
- ✓ Calcule o número de horas no leito:

(horário de levantar (questão 3) – horário de deitar (questão 1))

- ✓ Calcule a eficiência do sono:

(no de horas dormidas/no de horas no leito) x 100 = eficiência do sono (%)

- ✓ Atribua a pontuação do componente 4 da seguinte maneira:

Eficiência do sono (%)	Escore
> 85%	0
75 a 84%	1
65 a 74%	2
<65%	3

Pontuação do componente 4 .....

Componente 5: Distúrbios do sono:

1. Examine as questões de 5b a 5j e atribua a pontuação:

Resposta	Escore
Nenhuma vez	0
Menos de 1 vez/sem	1
1 a 2 vezes/semana	2
3 vezes/sem ou mais	3

2. Some a pontuação de 5b a 5j:

3. Atribua a pontuação do componente 5 da seguinte forma:

Soma de 5b a 5j	Escore
0	0
1 a 9	1
10 a 18	2
19 a 27	3

Pontuação do componente 5 .....

Componente 6: Uso de medicação para dormir:

1.Examine a questão 7 e atribua a pontuação da seguinte maneira:

Resposta	Escore
Nenhuma vez	0
Menos de 1 vez/sem	1
1 a 2 vezes/semana	2
3 vezes/sem ou mais	3

Pontuação do componente 6 .....

Componente 7: Disfunção durante o dia:

1. Examine a questão 8 e atribua a pontuação da seguinte maneira:

Resposta	Escore
Nenhuma vez	0
Menos de 1 vez/sem	1
1 a 2 vezes/semana	2
3 vezes/sem ou mais	3

2. Examine a questão 9 e atribua a pontuação da seguinte maneira:

Resposta	Escore
Nenhuma	0
Pequena	1
Moderada	2
Muita	3

3. Some a pontuação das questões 8 e 9

4. Atribua a pontuação do componente 7 da seguinte maneira:

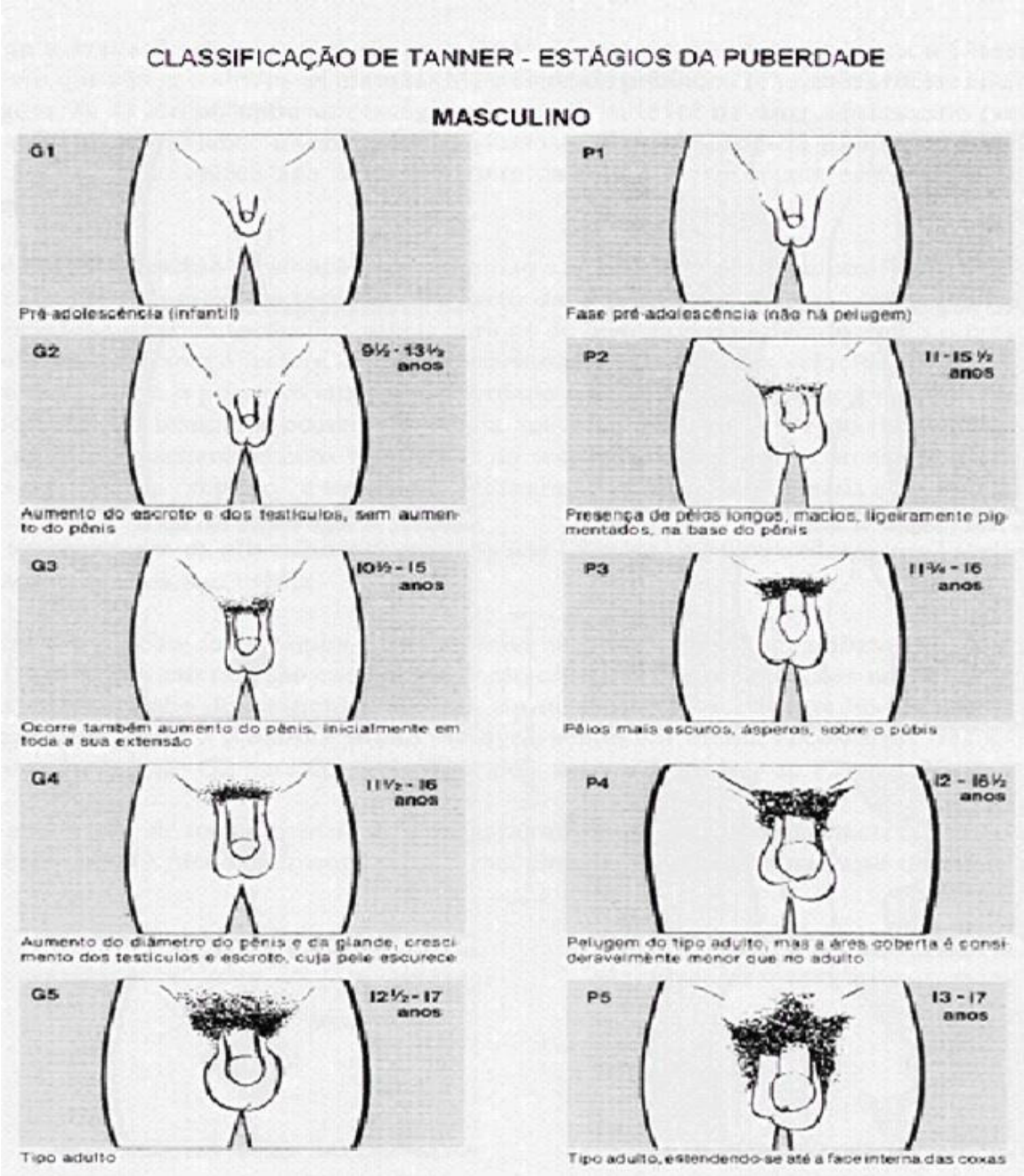
Soma	Escore
0	0
1 a 2	1
3 a 4	2
5 a 7	3

Pontuação do componente 7 .....

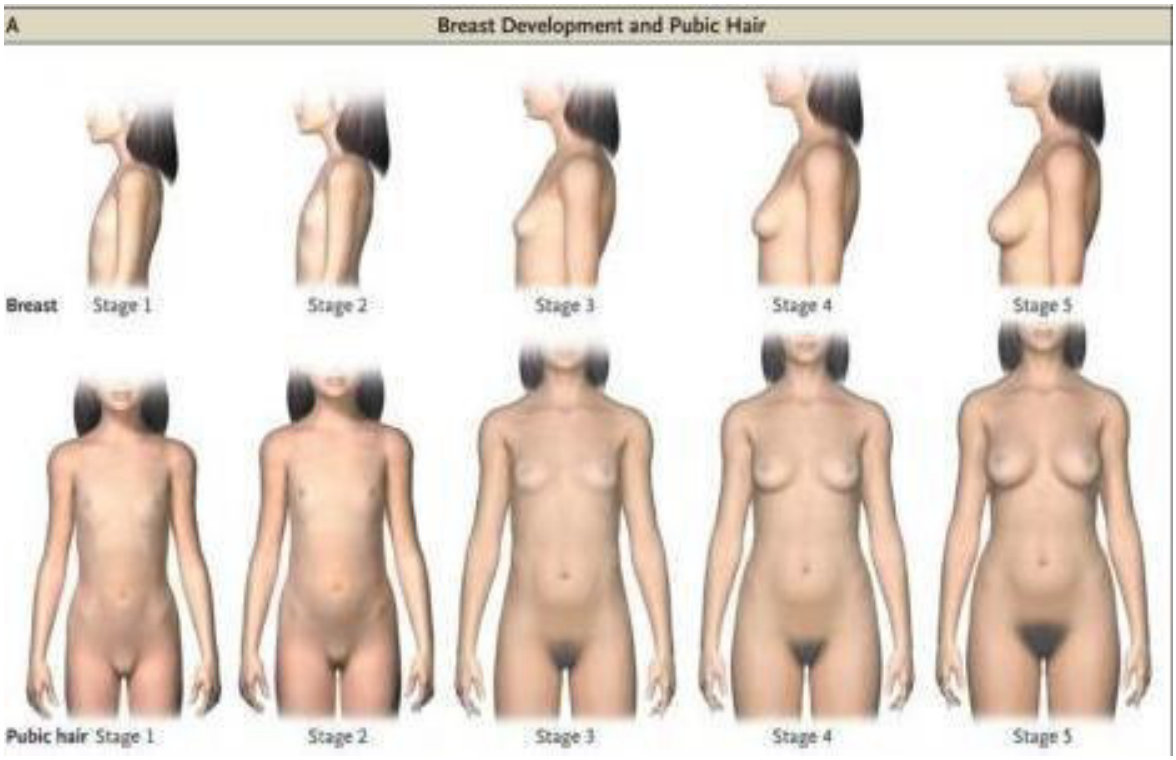
Os escores dos sete componentes são somados para conferir uma pontuação global do PSQI, a qual varia de 0 a 21.

Pontuação	Qualidade do sono
0 a 4	Boa
5 a 10	Ruim
> 10	Presença de distúrbio do sono

ANEXO II – TANNER (MASCULINO)



ANEXO III – TANNER (FEMININO)



APÊNDICES

APÊNDICE A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

INFORMAÇÃO SOBRE A PESQUISA:

HISTÓRICO FAMILIAR DE HIPERTENSÃO E O POLIMORFISMO DO GENE DA ECA E SUA MODULAÇÃO AUTONÔMICA EM ADOLESCENTES

Convidamos o(a) senhor(a) pai e/ou mãe ou responsável ao consentimento da participação do seu filho na pesquisa que se destina a identificar o nível de atividade física, o histórico familiar de hipertensão e analisar a composição corporal.

Este estudo é importante porque ocorre progressivamente uma melhora na assistência com relação à saúde de todos, especialmente na melhora da qualidade de vida dos adolescentes.

Portanto esse estudo tem como objetivo, fazer uma análise de melhoras físicas, relacionadas ao nível de atividade física em adolescentes. O estudo será feito da seguinte maneira: as amostras serão coleta da na própria área da escola. A avaliação antropométrica, composição corporal, avaliação do nível de atividade física, qualidade do sono, coleta de célula oral, avaliação da maturação sexual e registro da pressão arterial batimento a batimento, que serão realizadas apenas uma vez no estudo.

O risco é o possível constrangimento durante a coleta da maturação sexual, mas, será minimizado porque as meninas serão avaliadas por mulheres e os meninos por homens e serão feitas em uma sala isolada.

Os benefícios que seu filho ou filha pode esperar é criar uma melhor compreensão no que diz respeito a influência familiar na prevalência de hipertensão arterial, na disfunção autonômica e do polimorfismo do gene da ECA nos adolescentes.

Sempre que você desejar será fornecido esclarecimentos sobre cada uma das etapas do estudo. A qualquer momento, seu filho ou filha poderá recusar a continuar participando do estudo e, também, poderá retirar seu consentimento, sem que para isto sofra qualquer penalidade ou prejuízo. Será garantido o sigilo quanto a identificação e das informações obtidas pela participação, exceto aos responsáveis pelo estudo, e a divulgação das mencionadas informações, só será feita entre profissionais estudiosos do assunto. O nome do participante não será identificado em nenhuma publicação que possa resultar deste estudo.

Você será indenizado(a) por qualquer despesa que venha a ter com sua participação nesse estudo e, também, por todos os danos que venha a sofrer pela mesma razão, sendo que para essas despesas estão garantidos os recursos.

_____ _____

Carlos Alberto Alves Dias Filho — Pai ou responsável

Pesquisador responsável

APÊNDICE B - TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TALE)

INFORMAÇÃO SOBRE A PESQUISA:

HISTÓRICO FAMILIAR DE HIPERTENSÃO E O POLIMORFISMO DO GENE DA ECA E SUA MODULAÇÃO AUTONÔMICA EM ADOLESCENTES

Você está sendo convidado a participar de um estudo de pesquisa que se destina identificar o nível de atividade física, analisar a composição corporal e avaliar as respostas autonômicas.

Este estudo é importante porque ocorre progressivamente uma melhora na assistência com relação à saúde de todos, especialmente na melhora da qualidade de vida dos adolescentes.

Por tanto esse estudo tem como objetivo, fazer uma análise de melhoras físicas, relacionadas ao nível de atividade física em adolescentes. O estudo será feito da seguinte maneira: as amostras serão coletadas na própria área da escola. A avaliação antropométrica, qualidade do sono, coleta de célula oral, composição corporal, avaliação do nível de atividade física, avaliação da maturação sexual, registro da pressão arterial batimento a batimento, variabilidade no domínio do tempo e variabilidade no domínio da frequência, serão realizadas apenas uma vez no estudo.

O risco é o possível constrangimento durante a coleta da maturação sexual, mas, será minimizado porque as meninas serão avaliadas por mulheres e os meninos por homens e serão feitas em uma sala isolada.

Os benefícios que seu filho ou filha pode esperar é criar uma melhor compreensão no que diz respeito a influência familiar na prevalência de hipertensão arterial, na disfunção autonômica e do polimorfismo do gene da ECA nos adolescentes.

Sempre que você desejar será fornecido esclarecimentos sobre cada uma das etapas do estudo. A qualquer momento, seu filho ou filha poderá recusar a continuar participando do estudo e, também, poderá retirar seu consentimento, sem que para isto sofra qualquer penalidade ou prejuízo. Será garantido o sigilo quanto a identificação e das informações obtidas pela participação, exceto aos responsáveis pelo estudo, e a divulgação das mencionadas informações, só será feita entre profissionais estudiosos do assunto. O nome do participante não será identificado em nenhuma publicação que possa resultar deste estudo.

Você será indenizado (a) por qualquer despesa que venha a ter com sua participação nesse estudo e, também, por todos os danos que venha a sofrer pela mesma razão, sendo que para essas despesas estão garantidos os recursos.

_____ _____

Carlos Alberto Alves Dias Filho — Participante

Pesquisador responsável

APÊNDICE C - TERMO DE ANUÊNCIA DOS PESQUISADORES MEMBROS DA EQUIPE

O projeto de pesquisa " HISTÓRICO FAMILIAR DE HIPERTENSÃO E O POLIMORFISMO DO GENE DA ECA E SUA MODULAÇÃO AUTONÔMICA EM ADOLESCENTES" do candidato Carlos Alberto Alves Dias Filho ao EDITAL PPPGI Nº 20/2016, está vinculado a Pesquisa "Rede Nacional de Pesquisa em Hipertensão Arterial Sistêmica na Criança e no Adolescente (HASCA): Registro Nacional e Pesquisa Translacional", aprovado com o financiamento de R$ 750.000,00 pelo CONSELHO NACIONAL DE DESENVOLVIMENTO CIENTÍFICO E TECNOLÓGICO - CNPq, pela chamada CNPq/MS/SCTIE/DECIT Nº 33/2014 - Criação da Rede Nacional de Pesquisas em Doenças Cardiovasculares, apresentando como membros da equipe o Prof. Dr. Cristiano Teixeira Mostarda e o Prof Ms. Carlos José Moraes Dias.

São Luís, 20 de setembro de 2016.

_____

Prof. Dr. Cristiano Teixeira Mostarda

(Responsável pelo projeto principal)

_____

Prof. Ms. Carlos José Moraes Dias

APÊNDICE D - TERMO DE ANUÊNCIA DO LOCAL DA PESQUISA

O projeto de pesquisa " HISTÓRICO FAMILIAR DE HIPERTENSÃO E O POLIMORFISMO DO GENE DA ECA E SUA MODULAÇÃO AUTONÔMICA EM ADOLESCENTES " do candidato Carlos Alberto Alves Dias Filho ao EDITAL PPPGI Nº 20/2016, está vinculado a Pesquisa "Rede Nacional de Pesquisa em Hipertensão Arterial Sistêmica na Criança e no Adolescente (HASCA): Registro Nacional e Pesquisa Translacional", já aprovado pelo comitê de Ética da UFMA, será realizado no LACORE (Laboratório de Adaptações Cardiovasculares ao Exercício), sob a responsabilidade do Prof. Dr. Cristiano Teixeira Mostarda.

São Luís, 20 de setembro de 2016.

_____

Prof. Dr. Cristiano Teixeira Mostarda

(LACORE)

ARTIGO SUBMETIDO

Journal of Hypertension

The influence of family history of hypertension and polymorphism of the ACE gene (rs1799752) on cardiac autonomic modulation in adolescents

--Manuscript Draft--

Manuscript Number:	
Full Title:	The influence of family history of hypertension and polymorphism of the ACE gene (rs1799752) on cardiac autonomic modulation in adolescents
Short Title:	Hypertension and genetic polymorphism
Article Type:	Original Manuscript
Keywords:	Adolescents; Hypertension; Polymorphism genetic and Autonomic nervous system.
Corresponding Author:	Cristiano Teixeira Mostarda Universidade Federal do Maranhao São Luís, Maranhão BRAZIL
Corresponding Author's Institution:	Universidade Federal do Maranhao
First Author:	Carlos Alberto Alves Dias-Filho
Order of Authors:	Carlos Alberto Alves Dias-Filho
	Nivaldo de Jesus Silva Soares Junior
	Maria Rosa Quaresma Bomfim
	Carlos José Dias
	Bruna Cruz Magalhães
	Andressa Coelho Ferreira
	Sally Cristina Moutinho Monteiro
	Carlos Castilho de Barros
	Poliana Espíndola Correia
	Cristiano Teixeira Mostarda
Abstract:	Aim: To analyze the influence of family history of hypertension and polymorphism of the ACE gene (rs1799752) on cardiac autonomic modulation in adolescents. Methods: the sample was composed for 141 adolescents with mean ages of 14.89, divided into groups: offspring of hypertensive parents (OHP) and offspring of normotensive parents (ONP). Blood pressure, body composition, family history of hypertension, sleep disorder, and sexual maturation were performed for characterization of the groups. Than an electrocardiogram and oral mucosal cells were collected for analysis of heart rate variability and genotypic research of angiotensin-converting enzyme. Results: The main finding of this study was the reduction of vagal action in the OHP group in relation to the ONP group, both presenting the DD genotype. The results showed changes in the variables: Weight (kg): 52.07 ± 9.38 vs 58.35 ± 10 , 53; BMI (kg / m²): 20.01 ± 2.76 vs 22.34 ± 4.30; WC (cm): 67.44 ± 6.94 vs 72.01 ± 8.18; HR (bpm): 78.90 ± 12.73 vs 84.84 ± 9.99; Var RR (ms²): 2408 ± 212 vs. 1182 ± 819; | LF (ms²): 1463 ± 1448 Vs. 802 ± 851; LF (%): 43 ± 16 vs. 54 ± 16; HF (%): 57 ± 16 vs. 46 ± 16; RMSSD (ms): 51 ± 26 Vs. 40 ± 20 and SD1 (ms): 39 ± 21 vs. 29 ± 14. Conclusion: Adolescents with DD genotype and family history of arterial hypertension present minor cardiac autonomic modulation as a predictive factor of pathophysiological changes of the disease.