



Universidade Federal do Maranhão

Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação

Programa de Pós-Graduação Rede Nordeste de Biotecnologia



CONSTRUÇÃO DE UM APLICATIVO PARA ESTIMAR RISCO HIPERTENSIVO EM ADOLESCENTES COM HISTÓRICO FAMILIAR DE HIPERTENSÃO, ASSOCIADO A POLIMORFISMOS DO SISTEMA RENINA ANGIOTENSINA ALDOSTERONA E AS POSSÍVEIS ALTERAÇÕES AUTONÔMICAS CARDÍACAS

CARLOS ALBERTO ALVES DIAS FILHO

São Luís

2023

CARLOS ALBERTO ALVES DIAS FILHO

CONSTRUÇÃO DE UM APLICATIVO PARA ESTIMAR RISCO HIPERTENSIVO EM ADOLESCENTES COM HISTÓRICO FAMILIAR DE HIPERTENSÃO, ASSOCIADO A POLIMORFISMOS DO SISTEMA RENINA ANGIOTENSINA ALDOSTERONA E AS POSSÍVEIS ALTERAÇÕES AUTONÔMICAS CARDÍACAS

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação Rede Nordeste de Biotecnologia (RENORBIO) da Universidade Federal do Maranhão, com o objetivo de defesa para adquirir título de Doutor em Biotecnologia em Saúde.

Área de Concentração: Biotecnologia em Saúde

Orientador:

Prof. Dr. Cristiano Teixeira Mostarda

Co-orientador:

Prof^a. Dra. Sally Cristina Moutinho Monteiro

Coordenador:

Prof. Dr. Adeilton Pereira Maciel

São Luís

2023

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

Alves Dias Filho, Carlos Alberto.
CONSTRUÇÃO DE UM APLICATIVO PARA ESTIMAR RISCO
HIPERTENSIVO EM ADOLESCENTES COM HISTÓRICO FAMILIAR DE
HIPERTENSÃO, ASSOCIADO A POLIMORFISMOS DO SISTEMA RENINA
ANGIOTENSINA ALDOSTERONA E AS POSSÍVEIS ALTERAÇÕES
AUTONÔMICAS CARDÍACAS / Carlos Alberto Alves Dias Filho. -
2023.
122 p.

Orientador(a): Cristiano Teixeira Mostarda Sally
Cristina Moutinho Monteiro.
Tese (Doutorado) - Programa de Pós-graduação em
Biotecnologia - Renorbio/ccbs, Universidade Federal do
Maranhão, São Luís- MA, 2023.

1. Hipertensão Arterial. 2. Polimorfismo do gene da
SRAA. 3. Variabilidade da Frequência Cardíaca. I. Sally
Cristina Moutinho Monteiro, Cristiano Teixeira Mostarda.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO CENTRO DE CIÊNCIAS
BIOLÓGICAS E DA SAÚDE PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO REDE
NORDESTE DE BIOTECNOLOGIA

CARLOS ALBERTO ALVES DIAS FILHO

**CONSTRUÇÃO DE UM APLICATIVO PARA ESTIMAR RISCO HIPERTENSIVO
EM ADOLESCENTES COM HISTÓRICO FAMILIAR DE HIPERTENSÃO,
ASSOCIADO A POLIMORFISMOS DO SISTEMA RENINA ANGIOTENSINA
ALDOSTERONA E AS POSSÍVEIS ALTERAÇÕES AUTONÔMICAS CARDÍACAS**

Aprovado em: ___/___/___

Prof. Dr. Cristiano Teixeira Mostarda

Orientador – RENORBIO / Universidade Federal do Maranhão – UFMA

Profª. Dra. Sally Cristina Moutinho Monteiro

Co-Orientador – Universidade Federal do Maranhão – UFMA

Profª. Dra. Rachel Melo Ribeiro

1ª Examinadora – RENORBIO / Universidade Federal do Maranhão -UFMA

Profª. Dra. Flávia Castello Branco Vidal

2º Examinador / Universidade Federal do Maranhão – UFMA

Prof. Dr. Joicy Cortez de Sá Sousa

3ª Examinadora - /Universidade Ceuma – UNICEUMA

Profª. Dra. Débora Luana Ribeiro Pessoa

4ª Examinadora - /Universidade Federal do Maranhão – UFMA

Prof. Dr. Antonio Carlos Romão Borges

1º Suplente / Universidade Federal do Maranhão – UFMA

Profª. Dra. Maria do Desterro Soares Brandão

2ª Suplente - RENORBIO / Universidade Federal do Maranhão -UFMA

DEDICATÓRIA

Dedico essa Tese de Doutorado primeiramente à Deus,
à minha Família e todas as pessoas fundamentais para
a realização deste trabalho.

AGRADECIMENTOS

Meu primeiro agradecimento é para Deus, por toda a força e leveza que veio colocando no meu coração no transcorrer do processo, para que chegasse até o fim. Obrigado meu pai celestial.

Em seguida, meus agradecimentos serão para uma série de pessoas que se tornaram de grande importância nessa jornada. Nessa escala, vem minha Família que me deu forças para passar por momentos que sem eles aqui presentes fisicamente seria muito mais difícil de passar. E tenho que citar em especial minha mãe (Maria da Conceição Moraes Dias) e meu pai (Carlos Alberto Alves Dias) que escolheram buscar condições, para melhores oportunidades para seus filhos. Sem esse início nada seria possível, Amo demais vocês meus pais. Tenho que citar aqui um outro membro da minha família meu irmão (Carlos José Moraes Dias) que veio nesse caminho inteira dando incentivo e apoiando durante essa longa jornada.

Ainda dentro desse processo tenho que citar uma pessoa de grande importância, meu orientador e amigo (Cristiano Teixeira Mostrada) que veio nesse processo inteiro me apoiando e incentivando, além de ser um grande exemplo de pessoa e profissional.

E é de grande importância falar sobre a minha co-orientadora (Sally Cristina Moutinho Monteiro) que se tornou ponto importante para que esse trabalho tivesse sua realização, tornando-se minha amiga durante o processo, muita gratidão por tudo.

Não posso deixar de falar do meu amigo/irmão (Nivaldo de Jesus Silva Soares Junior) que essa jornada me deu, onde formamos uma parceria forte para a construção desse trabalho.

E ainda não podia deixar de falar de uma pessoa que foi mais um presente de Deus na minha vida Andressa Coelho Ferreira que com seu apoio e incentivo também foi parte de grande importância nesse processo.

Uma outra pessoa que se tornou essencial nessa jornada foi a professora e amiga Flavia Vidal, que fez grande participação na construção relacionada a parte molecular.

E agradecer a todos os meus colegas de laboratório de pesquisa (LACORE) pelo compartilhamento de conhecimentos e parceria.

Por fim não posso deixar de falar e agradecer a todos os professores que passaram pela minha jornada de construção de conhecimento, partindo do princípio, o jardim de infância até ao final desse doutorado. Que Deus possa guiar todos vocês que fizeram e fazem parte dessa conquista, em todos os momentos de evolução nessa caminhada rumo a comunhão com Deus. Paz e luz para todos.

RESUMO

Introdução: A hipertensão arterial sistêmica é uma doença crônico-degenerativa com origem multifatorial. Com alta prevalência em todo mundo. Indivíduos mais jovens, especificamente os adolescentes, não estão isentos de adquirir tal patologia, sendo ocasionados por fatores ambientais e genéticos responsáveis por alterações fisiológicas levando ao desenvolvimento de comorbidades. **Objetivo:** Analisar o risco hipertensivo de adolescentes com e sem histórico familiar de hipertensão, associado ou não aos polimorfismos do Sistema Renina Angiotensina Aldosterona e as possíveis alterações autonômicas por meio da ferramenta criada para este fim. **Métodos:** este é um estudo analítico e transversal que incluiu 288 adolescentes entre 11 e 18 anos de idade de uma escola pública de São Luís – MA. A amostra foi dividida pelo histórico familiar de hipertensão arterial e posteriormente pela presença de um dos polimorfismos do sistema renina angiotensina aldosterona. Onde foram avaliados os parâmetros de caracterização, parâmetros autonômicos, genéticos e programação de um aplicativo que faça uso das variáveis para estimar risco hipertensivo. **Resultados:** Como primeiros achados em relação à divisão filhos de normotensos e filhos de hipertensos, foi possível notar alterações negativas para o segundo grupo quanto ao peso como, pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD) e frequência cardíaca (FC), além de menor variabilidade cardíaca indicado por marcadores específicos dentre eles o alta frequência (AF(%)), baixa frequência (BF(%)) e balanço simpatovagal (BF/AF). Após as divisões, levando em considerações os polimorfismos, também foi possível observar alterações negativas quanto a pressão arterial sistêmica e como um dos principais achados, filho de hipertensos (FPH), junto a presença de um dos polimorfismos da ECA, AGT ou do receptor AT1 da angiotensina 2, apresentavam uma menor modulação autonômica cardíaca, sendo um importante indicador para o risco hipertensivo. **Conclusão:** Evidenciou-se maior fator de risco hipertensivo para adolescentes. Quando houve a relação entre os grupos de filho de normotenso e filho de hipertenso principalmente quando relacionados a presenças de um dos polimorfismos do sistema renina angiotensina aldosterona. Que indicaram alterações na PAS, PAD, FC, e na variabilidade da frequência cardíaca quanto ao domínio do tempo e da frequência. o risco foi mais evidente principalmente quando os grupos apresentavam o histórico familiar junto a presença de alelos homocigotos polimórficos.

Palavras-chave: Hipertensão Arterial; Polimorfismo do gene da SRAA; Variabilidade da Frequência Cardíaca.

ABSTRACT

Introduction: Systemic arterial hypertension (SAH) is a chronic-degenerative disease with a multifactorial origin. With high prevalence around the world. Younger individuals, specifically adolescents, are not exempt from acquiring this pathology, being caused by environmental and genetic factors responsible for physiological changes leading to the development of comorbidities. **Aim:** Analyzing the hypertensive risk of adolescents with and without a family history of hypertension, associated or not with polymorphisms of the Aldosterone Renine Angiotensin System and the possible autonomic changes may mean the tool created for this purpose. **Methods:** this is an analytical and cross-sectional study that included 288 adolescents between 11 and 18 years of age from a public school in São Luís - MA. The sample was divided by the family history of arterial hypertension and later by the presence of one of the polymorphisms of the aldosterone renine angiotensin system. Where the characterization parameters, autonomic parameters, genetic parameters and programming of an application that makes use of the variables to estimate hypertensive risk were evaluated. **Results:** As the first findings in relation to the division of normotensive children and children of hypertensive patients, it was possible to notice negative changes for the second group regarding weight, such as systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP) and heart rate (HR), in addition to lower cardiac variability indicated by specific markers, including HF%, LF% and LF/HA. After the divisions, taking in consideration the polymorphisms, it was also possible to observe negative changes in systemic blood pressure and as one of the main findings, child of hypertensive patients (PHF), together with the presence of one of the POLYMORPHISMS of THE, AGT or at1 receptor of angiotensin 2, presented a lower cardiac autonomic modulation, I feel an important indicator for hypertensive risk. **Conclusion:** It was possible to show a higher hypertensive risk factor for adolescents. When there was a relationship between the groups of normotensive child and son of hypertensive patients mainly when related to the presence of one of the polymorphisms of the aldosterone renine angiotensin system. That indicated alterations in SBP, DBP, HR, and heart rate variability regarding the time and frequency domain. the risk was more evident especially when the groups had a family history with the presence of polymorphic homozygous alleles.

Keywords: Arterial Hypertension; Adolescents; Genetic polymorphisms; Heart Rate Variability.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Esquema do sistema renina-angiotensina-aldosterona (Adaptado).....	28
Figura 2. Estrutura da parte simpática da divisão autônoma do sistema nervoso. As linhas sólidas representam os axônios pré-ganglionares; as tracejadas, os axônios pós-ganglionares. Embora as estruturas inervadas sejam mostradas apenas de um lado do corpo por questões de diagramação, a parte simpática inerva tecidos e órgãos de ambos os lados do corpo.....	40
Figura 3. Estrutura da parte parassimpática da divisão autônoma do sistema nervoso. As linhas sólidas representam os axônios pré-ganglionares; as tracejadas, os axônios pós-ganglionares. Embora as estruturas inervadas sejam mostradas apenas de um lado do corpo por questões de diagramação, a parte parassimpática inerva tecidos e órgãos de ambos os lados do corpo.....	41
Figura 4. Intervalo selecionado para análise das variáveis da variabilidade da frequência cardíaca.....	50
Figura 5. Foto demonstrativa de um intervalo RR.....	50
Figura 6. Ilustração da análise no domínio do tempo.....	51
Figura 7. Ilustração da análise no domínio da frequência.....	52
Figura 8. Filhos de Normotensos e Filhos de Hipertensos e as relações estatísticas com a Variabilidade da frequência cardíaca de São Luís- MA.....	59
Figura 9. Apresentamos a relação entre os grupos com alelos DD vs. DI vs. II do FPN e FPH	66
Figura 10 Apresentamos a relação entre os grupos com alelos MM vs. MT vs. TT do FPN e FPH	71
Figura 11 Apresentamos a relação entre os grupos com alelos AA vs. AC vs. C do FPN e FPH.....	76
Figura 12 Comparativo de Curva ROC de cada algoritmo testado.....	78
Figura 13 Árvore de decisão parte de uma das arvores.....	70
Figura 14 Variáveis de entrada no APP e Tela final do aplicativo.....	80

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Classificação da pressão arterial de acordo com a medição casual ou no consultório a partir de 18 anos de idade.....	22
Tabela 2: Definição atualizada da pressão arterial de acordo com a faixa etária.....	24
Tabela 3: Valores de pressão arterial para meninos de acordo com a idade (10-17 anos) e o percentil de estatura.....	25
Tabela 4: Valores de pressão arterial para meninas de acordo com a idade (10-17 anos) e o percentil de estatura.....	26
Tabela 5: Comparativo entre diferentes algoritmos de aprendizado de máquina.....	56
Tabela 6: Caracterização dos grupos de adolescente sem e com o histórico familiar de pais hipertensos de São Luís – MA.....	57
Tabela 7: Frequência do alelo D e do alelo I e genotípica do genótipo DD, DI e II.....	58
Tabela 7.1: Frequência do alelo M e do alelo T e genotípica do genótipo MM, MT e TT.....	58
Tabela 7.2: Frequência do alelo A e do alelo C e genotípica do genótipo AA, AC e CC.....	58
Tabela 8: Filhos de Normotensos e Filhos de Hipertensos e as relações estatísticas com a Variabilidade da frequência cardíaca de São Luís- MA.....	60
Tabela 9: 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.....	61
Tabela 10: Análise autonômica entre histórico familiar de hipertensão e os padrões genéticos do polimorfismo do gene ECA.....	63
Tabela 11: Composição corporal, pressão arterial e FC, IQS, Tunner dos adolescentes com história familiar de pais normotensos divididos em grupos com alelos MM vs. MT vs. TT e história familiar de pais hipertensos divididos em grupos com alelos MM vs. MT vs. TT.....	67
Tabela 12: Análise autonômica entre histórico familiar de hipertensão e os padrões genéticos do polimorfismo do gene do AGT.....	69

Tabela 13: Composição corporal, pressão arterial e FC, IQS, Tunner dos adolescentes com história familiar de pais normotensos divididos em grupos com alelos AA vs. AC vs. CC e história familiar de pais hipertensos divididos em grupos com alelos AA vs. AC vs. CC.....	72
Tabela 14: Análise autonômica entre histórico familiar de hipertensão e os padrões genéticos do polimorfismo do gene do AT1 da angiotensina 2.....	74
Tabela 15: Busca de registros de programas de computador.....	77
Tabela 16: Avaliação de performance de cada algoritmo selecionado.....	78

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AF	Alta Frequência
AHS	<i>American Heart Association</i>
AGT	AGT
ANG I	Angiotensina 1
ANG II	Angiotensina II
AGTR1	Receptor 1 de angiotensina II
AVC	Acidente Vascular Cerebral
AVE	Acidente Vascular Encefálico
BF	Baixa frequência
CC	Circunferência da cintura
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CNS	Conselho Nacional de Saúde
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CT	Colesterol Total
DAP	Doença Arterial Periférica
DAC	Doença arterial coronariana
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
DCV	doenças cardiovasculares
DRC	Doença Renal Crônica
ECA	Enzima Conversora de Angiotensina
ERICA	Estudo de Riscos Cardiovasculares em Adolescentes
FC	Frequência Cardíaca
FPH	Filhos de pais hipertensos
FPN	Filhos de pais normotensos
FFT	Transformação Rápida de Fourier
FR	Fatores de Risco
GL	Glicemia em jejum (GL),
HAS	Hipertensão Arterial
HASS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HVE	hipertrofia ventricular esquerda
HDL-C	Lipoproteína de Alta Densidade

IAM	Infarto Agudo do Miocárdio
IC	Insuficiência Cardíaca
IDE	Ambiente de Desenvolvimento Integrado
INPI	Instituto Nacional de Propriedade Particular
IQSP	Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh
IMC	Índice de Massa Corporal
LDL-C	Lipoproteína de Baixa Densidade
LACORE	Laboratório de Adaptações Cardiovasculares ao Exercício
MBF	Muito baixa frequência
NHLBI	National Heart, Lung, and Blood Institute
OMS	Organização Mundial da Saúde
P	Percentis
PA	Pressão Arterial
PAD	Pressão Arterial Diastólica
PAS	Pressão Arterial Sistólica
PPGSAD	Programa de pós-graduação saúde do adulto
pNN50	Porcentagem das diferenças sucessivas entre os intervalos R-R maiores que 50 ms
PCR	Reação em Cadeia da Polimerase
PNS	Polimorfismo de nucleotídeo simples
pNN50	Porcentagem dos intervalos RR adjacentes com diferença de duração maior que 50ms
SDNN	Desvio padrão de todos os intervalos RR
RMSSD	Raiz quadrada das diferenças quadráticas meio aos intervalos NN.
SD1	Desvio-padrão da variabilidade instantânea batimento-a-batimento
SD2	(desvio-padrão a longo prazo dos intervalos R-R contínuos;
SNA	Sistema Nervoso Autônomo
SNC	Sistema Nervoso Central
SNP	Sistema Nervoso Parassimpático
SNS	Sistema Nervoso Simpático
SRAA	Sistema Renina Angiotensina Aldosterona
UBF	Ultrabaixa frequência
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TALE	Termo de Assentimento Livre e Esclarecido
TIC	Tecnologias da informação e comunicação (TIC)
TG	Triglicerídeos
UFMA	Universidade Federal do Maranhão
VFC	Variabilidade da Frequência Cardíaca

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	18
2 OBJETIVOS	20
2.1Objetivos Específicos	20
3 REVISÃO DA LITERATURA	21
3.1 EPIDEMIOLOGIA	21
3.1.1 Hipertensão arterial	21
3.1.2 Hipertensão arterial em adolescentes	23
3.2 FISIOPATOLÓGICA DO SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA- ALDOSTERONA	27
3.2.1 Mecanismo de regulação da pressão arterial de longo prazo.....	27
3.3 COMPONENTE GENÉTICA MOLECULAR DO SISTEMA RENINA- ANGIOTENSINA	30
3.3.1. Hipertensão Arterial e o Componente Genético.....	30
3.3.2 O que é polimorfismo genético?.....	31
3.3.3 O Polimorfismo do Gene do AGT (AGT):.....	32
3.3.4 O Polimorfismo do Gene da Enzima Conversora de Angiotensina.....	35
3.3.5 O Polimorfismo do Receptor Tipo 1 da Angiotensina II (AGTR1)	36
3.4. SISTEMA NERVOSO AUTÔNOMO	39
3.4.1 Fisiologia do Sistema Nervoso Autônomo e Atuação no Controle da Pressão Arterial.....	39
3.4.2 Variabilidade Da Frequência Cardíaca.....	43
3.5 BIOTECNOLOGIAS PARA A SAÚDE	45
4 MATERIAIS E MÉTODOS	47
4.1 Tipo de estudo e amostra	47
4.2 Critérios de inclusão e exclusão	47
4.3 Avaliação clínica	47
4.4 Coleta de sangue	48
4.5 Avaliação dos dados antropométricos e composição corporal	48
4.6 Avaliação da maturação sexual	49
4.7 Registro da pressão arterial	49
4.8 Registro da variabilidade da frequência cardíaca	50

4.9 Variabilidade no domínio do tempo	51
4.10 Variabilidade no domínio da frequência (análise espectral)	52
4.11 Índice de qualidade do sono de Pittsburgh (IQSP)	52
4.12 Coleta de células orais	53
4.13 Extração de DNA e PCR tempo real	53
4.14 Análise estatística	54
4.15 Desenvolvimento de modelo de aprendizado de máquina	54
4.15.1 Preparo dos dados	55
4.15.2 EscolHAS do algoritmo de aprendizado de máquina.....	55
5 RESULTADOS	57
5.1 Construção do APP.....	77
5.2 Comparativo entre os diferentes tipos de modelo.....	77
5.3 Desenvolvimento de aplicativo.....	79
5.3.1. Motivo de não ter versão para iphone/IOS	79
6 DISCUSSÃO	81
7 CONCLUSÃO	84
REFERÊNCIAS	86
APÊNDICES	97
APÊNDICE A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)	97
APÊNDICE B - TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TALE).....	98
APÊNDICE C – TERMO DE ANUÊNCIA DOS PESQUISADORES MEMBROS DA EQUIPE	99
APÊNDICE D – TERMO DE ANUÊNCIA DO LOCAL DA PESQUISA.....	100
APÊNDICE E – ARTIGO 1.....	101
APÊNDICE F – ARTIGO 2.....	102
APÊNDICE G - Certificado de registro do aplicativo.....	103
ANEXOS	104
ANEXO A – DESENVOLVIMENTO PUBERAL MASCULINO	104
ANEXO B – DESENVOLVIMENTO PUBERAL FEMININO	105
ANEXO C - ÍNDICE DE QUALIDADE DE SONO DE PITTSBURGH.....	106
ANEXO D - ÍNDICE DE QUALIDADE DE SONO DE PITTSBURGH-INSTRUÇÃO PARA PONTUAÇÃO.....	109
ANEXO E – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP.....	115

ANEXO F - TABELA DE PERCENTIS PARA O SEXO MASCULINO E FEMININO.....	120
ANEXO G - FORMULÁRIO PARA REGISTRO DE PROGRAMA DE COMPUTADOR.....	121

1 INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é uma doença crônico-degenerativa com origem multifatorial (GARG, MALHOTRA et al. 2013, BLOCH, KLEIN et al. 2016, SILVA et al. 2016). Atualmente, no mundo cerca de 800 milhões de pessoas apresentam esta patologia, representando (37,3%), nos países em desenvolvimento. Dados da Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico (Vigitel) de 2016 indicaram que a hipertensão no Brasil era de (25,7%), variando entre (16,9 e 31,7%) de acordo com a região. Com prevalência maior no sexo feminino (27,5%) do que masculino (23,6%) (BRASIL, 2015). Contudo, dentro do contexto regional na cidade de São Luís, Maranhão, a prevalência de hipertensão está em (27%) (MARQUES, et al.2020). Demonstrando a importância dessa condição para a saúde pública e a deficiência em realizar mecanismos de controle eficientes para este distúrbio.

Embora os dados literários sugerem que adultos são os principais acometidos por alterações patológicas nos níveis pressóricos, indivíduos mais jovens, especificamente na adolescência, não estão isentos de adquirir tal patologia (ROSNER, COOK et al. 2013). Dados coletados no NHASNES relatam que a pré-hipertensão ou hipertensão arterial 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 NHASNES III coletados de 1988 a 1994 (ROSNER, COOK et al. 2013). No Brasil, a prevalência de HAS em meninos está em (9%) e (4,7%) em meninas (Hsieh, Chen et al. 2014). Contudo, na região Nordeste a prevalência é de (8,4%) para crianças e adolescentes (BLOCH, KLEIN et al. 2016).

Fatores responsáveis pelo aumento dos riscos de desenvolvimento dessa morbidade em indivíduos cada vez mais jovens podem estar associados ao aumento de peso, dieta inadequada, inatividade física, desequilíbrio autonômico e fatores genéticos como a presença dos polimorfismos no sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA), como os relacionados aos genes da enzima conversora da angiotensina, gene do AGT e polimorfismo dos genes dos receptores tipo 1 da angiotensina II (AGTR1) (TEIXEIRA et al. 2014, CORDEIRO, DALMASO et al. 2016, SIMONYTE, KUCIENE et al. 2017).

É importante salientar que a maior parte da população brasileira depende do Sistema Único de Saúde (SUS) para a assistência médica, no entanto o funcionamento deste sistema é complexo (BRASIL 2015). O gasto médio por ano do SUS de 2008 a 2010 para tratamento da hipertensão arterial foi de 60.390,703 (sessenta milhões trezentos e noventa mil e setecentos e três reais) e para outras doenças relacionadas com a hipertensão arterial como as

doenças cardiovasculares, doença arterial coronariana, insuficiência cardíaca e acidentes vasculares encefálicos foi na ordem de 2.494.691,301 (dois bilhões quatrocentos e noventa e um milhões seiscentos e noventa e um mil trezentos e um reais) (BAHIA AND ARAÚJO 2014).

A população ainda relata sobre a maneira como as relações com os profissionais ocorrem, o que indica a necessidade de inserções da tecnologias leves (baseadas nas ciências comportamentais, nas relações de vínculo, cuidado e acolhimento) nos espaços de produção da saúde (KOERICH, BACKES et al. 2006, VIANTE, et al., 2020 DE SOUSA HONORATO, MARTINS et al. 2015). Tecnologias da informação e comunicação (TIC) usam aparelhos que tem acesso à internet para avaliar o cuidado em saúde. Permitindo ampliar e facilitar o acesso a informações por meio de integração de múltiplas mídias, linguagens e recursos, permitindo o desenvolvimento de processos de educação para a saúde, levando os indivíduos a tomar medidas preventivas para determinada comorbidade. Além disso as TIC são muito utilizadas pela população em geral e em especial os adolescentes propiciando maior interação entre os mesmos (KELLY, MAGNUSSEN et al. 2015, PINTO, SCOPACASA et al. 2017). No entanto existe alguma dificuldade em transmitir educação em saúde por essas ferramentas para essa população. O que torna necessário criar ferramentas dinâmica para atrair a atenção desse público, possibilitando o entendimento e a importância do assunto abordado.

Para tanto, o objetivo desse estudo foi avaliar o risco hipertensivo de adolescentes com e sem histórico familiar de hipertensão, associado ou não aos polimorfismos do SRAA e às possíveis alterações autonômicas cardíacas, cujos dados foram utilizados para o desenvolvimento de um software para identificação e rastreamento de pacientes jovens associados a fatores de risco cardiovascular.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Avaliar o risco hipertensivo de adolescentes com e sem histórico familiar de hipertensão, associado ou não aos polimorfismos do SRAA e às possíveis alterações autonômicas cardíacas, cujos dados foram utilizados para o desenvolvimento de um software para identificação e rastreamento de pacientes jovens associados a fatores de risco cardiovascular.

2.2 Objetivos Específicos

- Desenvolver um aplicativo para estimar o risco hipertensivo.
- Caracterizar os adolescentes de acordo com as medidas antropométricas, análises bioquímicas, histórico familiar de hipertensão, assim como preenchimentos de questionários relacionados a qualidade do sono e maturação sexual.
- Realizar a identificação de possíveis polimorfismos ligados aos genes do AGT, da enzima conversora da angiotensina e dos receptores tipo 1 da angiotensina II.
- Criar dispositivo para estimar risco cardiovascular em adolescentes
- Avaliar a modulação autonômica cardíaca e hemodinâmica em adolescentes
- Associar risco hipertensivo e cardiovascular aos polimorfismos M235T, rs1799752 e A1166C em adolescente com histórico familiar de hipertensão.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1- EPIDEMIOLOGIA

3.1.1 Hipertensão Arterial

A hipertensão arterial (HAS) é um importante problema de saúde no mundo, estando associada a sérios riscos de morbimortalidade cardiovascular, o que tem relação direta com a ocorrência de insuficiência cardíaca congestiva, infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral, insuficiência arterial periférica e morte prematura (SANTOS, 2011; DA SILVA et al., 2021). A HAS é considerada um dos fatores de risco mais relevantes na etiologia das doenças cardiovasculares (DCV), sendo considerada uma doença crônico-degenerativa com origem multifatorial, caracterizada por elevação sustentada dos níveis pressóricos (SIMONYTE et al., 2017; DIAS et al., 2021). Esta condição geralmente está associada a outros distúrbios metabólicos, e pode ser agravada pela presença de diversos fatores de riscos cardiovasculares, como dislipidemia, obesidade abdominal, intolerância à glicose e diabetes mellitus, desta forma promovendo alterações funcionais e/ou estruturais de órgãos-alvo (VILELA-MARTIN et al., 2020).

Paralelamente, os fatores de risco para HAS surgem cada vez mais precocemente e se estendem às idades posteriores (CRUZ et al., 2017). Evidências demonstram que este processo progride com a idade e exibe gravidade diretamente proporcional ao número de fatores de riscos cardiovasculares agrupados desta forma pode-se citar como fatores agravantes o histórico familiar da doença, tabagismo, sedentarismo e alterações de marcadores de risco cardiovascular como citocinas inflamatórias e adipocinas (CRUZ et al., 2017; CORREA et al., 2018).

Nesta perspectiva, a multiplicidade de consequências da HAS a coloca como uma das causas de maior redução da qualidade e expectativa de vida (MASSAROLI et al., 2018). Consonante a isso, a *American Heart Association* aponta que a HASS é a doença mais prevalente em países industrializados, o que a torna um dos principais problemas de saúde pública no mundo (LUZ et al., 2022).

Atualmente, cerca de 800 milhões de pessoas apresentam esta patologia a nível mundial, o que representa 37,3% nos países em desenvolvimento. No Brasil, a prevalência de HASS referida na população adulta atinge 32,5% (36 milhões), dos quais mais de 60% são idosos, que contribuem direta ou indiretamente para 50% das mortes por DCV no país (MALACHIAS, 2016; DIAS-FILHO et al., 2021). No que tange a sua classificação, na Tabela 1 são expressos valores que classificam o comportamento da pressão arterial (PA) em adultos

por meio de medidas casuais ou de consultório. Neste sentido, vale ressaltar que indivíduos com PA elevada apresentam maior risco de desenvolver complicações associadas as DCV quando comparados a indivíduos com PA normal.

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)
PA Ótima	< 120	< 80
PA Normal	120-129	80-84
Pré-Hipertensão	130-139	85-89
HAS estágio 1	140-159	90-99
Hipertensão estágio 2	160-179	100-109
Hipertensão estágio 3	≥ 180	≥ 110

Fonte: Sociedade Brasileira de Hipertensão, 2021. HAS: hipertensão arterial; PA: pressão arterial; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica. *A classificação é definida de acordo com a PA no consultório e pelo nível mais elevado de PA, sistólica ou diastólica. **A HAS sistólica isolada, caracterizada pela PAS ≥ 140 mmHg e PAD < 90 mmHg, é classificada em 1, 2 ou 3, de acordo com os valores da PAS nos intervalos indicados. ***A HAS diastólica isolada, caracterizada pela PAS < 140 mmHg e PAD ≥ 90 mmHg, é classificada em 1, 2 ou 3, de acordo com os valores da PAD nos intervalos indicados.

Embora os aspectos ambientais exerçam um forte impacto sobre a gênese da HAS, deve-se ainda apontar o aspecto genético como importante fator de risco a susceptibilidade a esta doença. Este fato foi demonstrado em pesquisas que avaliaram o histórico familiar de HAS em gêmeos univitelinos, onde foi possível verificar uma herdabilidade de 30 a 50% de genes associados a maior variabilidade da PA nestes indivíduos (WALSH et al., 2006; CARTER et al., 2009; BARROSO et al., 2021). Desta forma, o histórico familiar de hipertensão aumenta o risco de desenvolvimento do fenótipo hipertensivo, associado aos fatores ambientais. Nesta perspectiva, foi demonstrado em um estudo com mais de 1 milhão de pacientes, que as variações de ácido Desoxirribonucleico (DNA) em uma quantidade superior a 900 genes têm associação relevante com o ajuste da PA (WALSH et al., 2006). Isso demonstra a relevância do aspecto genético, podendo ser utilizada também como uma ferramenta diagnóstica, contribuindo assim para a prevenção desta patologia.

Como já abordado anteriormente, é importante salientar que existem inúmeras causas potenciais que podem determinar a fisiopatologia da HAS (DA SILVA et al., 2021;

SANTOS, et al., 2018). Neste sentido, a presença de desequilíbrios nos sistemas que são responsáveis pelo controle dos níveis pressóricos deve ser explorada. Analisando este aspecto devem ser citados 2 sistemas em especial que se complementam em suas ações, sendo estes o sistema nervoso simpático (SNS) e o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). O primeiro faz parte do sistema nervoso autônomo (SNA) e atua em mecanismos regulatórios de curto prazo da PA; o segundo atua no equilíbrio eletrolítico e de volemia, sendo atribuído mecanismos regulatórios de longo prazo da PA (DIAS-FILHO et al. 2021; JANSKA et al., 2021).

Adicionalmente, estudos que coletaram dados com base na atividade simpática periférica, balanço simpático-vagal e a dosagem de catecolaminas plasmáticas, indicam uma predisposição a maiores valores pressóricos de indivíduos que apresentam alterações no SNS (IRIGOYEN e KRIEGER, 1998; GARG et al., 2013; SILVA et al., 2016; DIAS-FILHO et al., 2021). Notando ainda que a relação do componente genético, pode ter relação direta com o aumento da atividade do SRAA, do tônus simpático e aumento da PA nesses indivíduos (REITER, CHRISTENSEN e GJESING, 2016; SIMONYTE et al., 2017). Posteriormente, os aspectos relacionados ao papel das características gênicas, em especial dos polimorfismos genéticos e sua relação com a variação da PA, serão mais explorados.

3.1.2 Hipertensão Arterial Em Adolescentes

O estudo da hipertensão arterial (HAS) em crianças e adolescentes é um assunto de grande importância ao se comentar sobre a saúde pediátrica e as consequências a longo prazo. As primeiras diretrizes de avaliação do HAS foram criadas em 1977, com atualizações pouco relevantes em seu histórico até o ano de 2017, onde foi elaborado um capítulo tratando exclusivamente sobre a HAS na faixa etária pediátrica (KAUFMAN et al., 2019). Hoje, o avanço das pesquisas, bem como a preocupação global quanto aos impactos dessa comorbidade, trouxeram estudos que melhor explicassem essa condição e os reflexos para a saúde física do indivíduo.

No Brasil, quando analisamos a suscetibilidade de HAS na população infantil e adolescente, esse dado não se difere. De acordo com os dados divulgados nas Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial em 2020, a prevalência média de HAS nessa população é de 3% a 5%, sendo que na faixa etária de 7 a 12 anos, a média é de 1,9% (BARROSO et al., 2020).

Dentro das diretrizes, apontou-se também o Estudo dos Riscos Cardiovasculares em Adolescentes (ERICA) que mostra uma prevalência geral de 9,6% de HAS, entre a faixa etária de 12 a 17 anos, sendo que esses dados surgiram com mais frequência entre adolescentes mais velhos, sendo que 17,8% do acometimento dessa doença foi atribuído à obesidade (BARROSO et al., 2020). Convém destacar que um dos maiores perigos da hipertensão arterial é justamente a sua manifestação silenciosa, sendo que a maioria das crianças e adolescentes que possuem essa doença não apresentam sintomas facilmente detectáveis, embora 40% dessa população já apresente hipertrofia ventricular esquerda (HVE), condição percussora de problemas de arritmia e insuficiência cardíaca quando já adultos (BRADY et al, 2014).

Desta forma, devido as consequências silenciosas dessas comorbidades, a HAS precisa ser diagnosticada o mais rápido possível com avaliação clínica, cuja aferição de pressão arterial deverá ocorrer anualmente em crianças e adolescentes maiores de 3 anos de idade, devendo ser identificada se a pressão arterial corresponde à faixa etária, sexo, e percentil de altura do indivíduo (PICKERING et al, 2005; FLYNN et al., 2017). A seguir são apresentadas tabelas que mostram o nível normal de pressão arterial em crianças (1 a 13 anos de idade) e adolescentes (maiores de 13 anos) (Tabela 2). Também são observados os indicativos da pressão arterial, levando em consideração os fatores de sexo, idade e percentil de altura (Tabelas 3, 4, 5 e 6).

Tabela 2: Definição atualizada da pressão arterial de acordo com a faixa etária

Crianças de 1 a 13 anos de idade	Crianças com idade \geq 13 anos
PA normal: < P90 para idade, sexo e altura	PA normal: < 120 / < 80 mm Hg
Pressão arterial elevada: PA \geq P90 e < 95 percentil para idade, sexo e altura ou PA 120/80 mmHg mas < P95 (o que for menor)	Pressão arterial elevada: PA120 / <80 mmHg a PA129 / <80 mm Hg
Hipertensão estágio 1: PA \geq P95 para idade, sexo e altura até < P95 + 12 mmHg ou PA entre 130/80 até 139/89mmHg (o que for menor)	Hipertensão estágio 1: PA 130/80 ou até 139/89 mm Hg
Hipertensão estágio 2: PA \geq P95 + 12 mmHg para idade, sexo e altura ou PA \geq 140/90 mmHg (o que for menor)	Hipertensão estágio 2: PA \geq 140/90mmHg
<i>PA: pressão arterial; P: percentil.</i>	

Fonte: Adaptação de Flynn et al., 2017.

Tabela 3: Valores de pressão arterial para meninos de acordo com a idade (10-17 anos) e o percentil de estatura.

Idade (anos)	Percentis da PA	Pressão Arterial Sistólica (mmHg)							Pressão Arterial Diastólica (mmHg)						
		Percentis da Estatura ou Medida da Estatura (cm)							Percentis da Estatura ou Medida da Estatura (cm)						
		5%	10%	25%	50%	75%	90%	95%	5%	10%	25%	50%	75%	90%	95%
10	Estatura (cm)	130,2	132,7	136,7	141,3	145,9	150,1	152,7	130,2	132,7	136,7	141,3	145,9	150,1	152,7
	P50	97	98	99	100	101	102	103	59	60	61	62	63	63	64
	P90	108	109	111	112	113	115	116	72	73	74	74	75	75	76
	P95	112	113	114	116	118	120	121	76	76	77	77	78	78	78
	P95 + 12 mmHg	124	125	126	128	130	132	133	88	88	89	89	90	90	90
11	Estatura (cm)	134,7	137,3	141,5	146,4	151,3	155,8	158,6	134,7	137,3	141,5	146,4	151,3	155,8	158,6
	P50	99	99	101	102	103	104	106	61	61	62	63	63	63	63
	P90	110	111	112	114	116	117	118	74	74	75	75	75	76	76
	P95	114	114	116	118	120	123	124	77	78	78	78	78	78	78
	P95 + 12 mmHg	126	126	128	130	132	135	136	89	90	90	90	90	90	90
12	Estatura (cm)	140,3	143	147,5	152,7	157,9	162,6	165,5	140,3	143	147,5	152,7	157,9	162,6	165,5
	P50	101	101	102	104	106	108	109	61	62	62	62	62	63	63
	P90	113	114	115	117	119	121	122	75	75	75	75	75	76	76
	P95	116	117	118	121	124	126	128	78	78	78	78	78	79	79
	P95 + 12 mmHg	128	129	130	133	136	138	140	90	90	90	90	90	91	91
13	Estatura (cm)	147	150	154,9	160,3	165,7	170,5	173,4	147	150	154,9	160,3	165,7	170,5	173,4
	P50	103	104	105	108	110	111	112	61	60	61	62	63	64	65
	P90	115	116	118	121	124	126	126	74	74	74	75	76	77	77
	P95	119	120	122	125	128	130	131	78	78	78	78	80	81	81
	P95 + 12 mmHg	131	132	134	137	140	142	143	90	90	90	90	92	93	93
14	Estatura (cm)	153,8	156,9	162	167,5	172,7	177,4	180,1	153,8	156,9	162	167,5	172,7	177,4	180,1
	P50	105	106	109	111	112	113	113	60	60	62	64	65	66	67
	P90	119	120	123	126	127	128	129	74	74	75	77	78	79	80
	P95	123	125	127	130	132	133	134	77	78	79	81	82	83	84
	P95 + 12 mmHg	135	137	139	142	144	145	146	89	90	91	93	94	95	96
15	Estatura (cm)	159	162	166,9	172,2	177,2	181,6	184,2	159	162	166,9	172,2	177,2	181,6	184,2
	P50	108	110	112	113	114	114	114	61	62	64	65	66	67	68
	P90	123	124	126	128	129	130	130	75	76	78	79	80	81	81
	P95	127	129	131	132	134	135	135	78	79	81	83	84	85	85
	P95 + 12 mmHg	139	141	143	144	146	147	147	90	91	93	95	96	97	97
16	Estatura (cm)	162,1	165	169,6	174,6	179,5	183,8	186,4	162,1	165	169,6	174,6	179,5	183,8	186,4
	P50	111	112	114	115	115	116	116	63	64	66	67	68	69	69
	P90	126	127	128	129	131	131	132	77	78	79	80	81	82	82
	P95	130	131	133	134	135	136	137	80	81	83	84	85	86	86
	P95 + 12 mmHg	142	143	145	146	147	148	149	92	93	95	96	97	98	98
17	Estatura (cm)	163,8	166,5	170,9	175,8	180,7	184,9	187,5	163,8	166,5	170,9	175,8	180,7	184,9	187,5
	P50	114	115	116	117	117	118	118	65	66	67	68	69	70	70
	P90	128	129	130	131	132	133	134	78	79	80	81	82	82	83
	P95	132	133	134	135	137	138	138	81	82	84	85	86	86	87
	P95 + 12 mmHg	144	145	146	147	149	150	150	93	94	96	97	98	98	99

Fonte: Adaptação de Flynn et al., 2017.

Tabela 4: Valores de pressão arterial para meninas de acordo com a idade (10-17 anos) e o percentil de estatura.

Idade (anos)	Percentis da PA	Pressão Arterial Sistólica (mmHg) Percentis da Estatura ou Medida da Estatura (cm)							Pressão Arterial Diastólica (mmHg) Percentis da Estatura ou Medida da Estatura (cm)						
		5%	10%	25%	50%	75%	90%	95%	5%	10%	25%	50%	75%	90%	95%
10	Estatura (cm)	129,7	132,2	136,3	141	145,8	150,2	152,8	129,7	132,2	136,3	141	145,8	150,2	152,8
	P50	96	97	98	99	101	102	103	58	59	59	60	61	61	61
	P90	109	110	111	112	113	115	116	72	73	73	73	73	73	73
	P95	113	114	114	116	117	119	120	75	75	76	76	76	76	76
	P95 + 12 mmHg	125	126	126	128	129	131	132	87	87	88	88	88	88	88
11	Estatura (cm)	135,6	138,3	142,8	147,8	152,8	157,3	160	135,6	138,3	142,8	147,8	152,8	157,3	160
	P50	98	99	101	102	104	105	106	60	60	60	61	62	63	64
	P90	111	112	113	114	116	118	120	74	74	74	74	74	75	75
	P95	115	116	117	118	120	123	124	76	77	77	77	77	77	77
	P95 + 12 mmHg	127	128	129	130	132	135	136	88	89	89	89	89	89	89
12	Estatura (cm)	142,8	145,5	149,9	154,8	159,6	163,8	166,4	142,8	145,5	149,9	154,8	159,6	163,8	166,4
	P50	102	102	104	105	107	108	108	61	61	61	62	64	65	65
	P90	114	115	116	118	120	122	122	75	75	75	75	76	76	76
	P95	118	119	120	122	124	125	126	78	78	78	78	79	79	79
	P95 + 12 mmHg	130	131	132	134	136	137	138	90	90	90	90	91	91	91
13	Estatura (cm)	148,1	150,6	154,7	159,2	163,7	167,8	170,2	148,1	150,6	154,7	159,2	163,7	167,8	170,2
	P50	104	105	106	107	108	108	109	62	62	63	64	65	65	65
	P90	116	117	119	121	122	123	123	75	75	75	76	76	76	76
	P95	121	122	123	124	126	126	127	79	79	79	79	80	80	81
	P95 + 12 mmHg	133	134	135	136	138	138	139	91	91	91	91	92	92	93
14	Estatura (cm)	150,6	153	156,9	161,3	165,7	169,7	172,1	150,6	153	156,9	161,3	165,7	169,7	172,1
	P50	105	106	107	108	109	109	109	63	63	64	65	66	66	66
	P90	118	118	120	122	123	123	123	76	76	76	76	77	77	77
	P95	123	123	124	125	126	127	127	80	80	80	80	81	81	82
	P95 + 12 mmHg	135	135	136	137	138	139	139	92	92	92	92	93	93	94
15	Estatura (cm)	151,7	154	157,9	162,3	166,7	170,6	173	151,7	154	157,9	162,3	166,7	170,6	173
	P50	105	106	107	108	109	109	109	64	64	64	65	66	67	67
	P90	118	119	121	122	123	123	124	76	76	76	77	77	78	78
	P95	124	124	125	126	127	127	128	80	80	80	81	82	82	82
	P95 + 12 mmHg	136	136	137	138	139	139	140	92	92	92	93	94	94	94
16	Estatura (cm)	152,1	154,5	158,4	162,8	167,1	171,1	173,4	152,1	154,5	158,4	162,8	167,1	171,1	173,4
	P50	106	107	108	109	109	110	110	64	64	65	66	66	67	67
	P90	119	120	122	123	124	124	124	76	76	76	77	78	78	78
	P95	124	125	125	127	127	128	128	80	80	80	81	82	82	82
	P95 + 12 mmHg	136	137	137	139	139	140	140	92	92	92	93	94	94	94
17	Estatura (cm)	152,4	154,7	158,7	163	167,4	171,3	173,7	152,4	154,7	158,7	163	167,4	171,3	173,7
	P50	107	108	109	110	110	110	111	64	64	65	66	66	66	67
	P90	120	121	123	124	124	125	125	76	76	77	77	78	78	78
	P95	125	125	126	127	128	128	128	80	80	80	81	82	82	82
	P95 + 12 mmHg	137	137	138	139	140	140	140	92	92	92	93	94	94	94

Fonte: Adaptação de Flynn et al., 2017.

Deste modo, estes dados levam em consideração como a idade, o sexo e o Índice de Massa Corporal (IMC), são fatores significativos para a alteração da pressão arterial, devendo todas essas características serem observadas no momento do diagnóstico. Quando percebidas as alterações da PA nos exames, o indivíduo deverá ser dirigido para tratamento e realizar o controle dessa condição. A terapia inicial não é medicamentosa, exceto em casos de intervenção imediata, devendo-se optar pela realização de atividades físicas rotineiras e o balanceamento da dieta (FLYNN et al., 2017).

Adicionalmente, após análise das condições do paciente poderá ser aplicada a terapia medicamentosa, onde o profissional de saúde deverá adotar a melhor substância para controle dessa doença, diminuindo as chances de efeitos colaterais e outros reflexos de longo prazo nesta população (LURBE et al. 2016; FLYNN et al., 2017; FERGUSON, 2020). As consequências de não iniciar imediatamente o tratamento, medicamentoso ou não, pode ser o surgimento de problemas de saúde quando já adultos, com o aumento de risco no ocasionalmente de derrames cerebrais, infartos, insuficiência cardíaca e angina (dor no peito) (FUNCOR, 2020). Ademais, podendo apresentar alterações renais como insuficiência renal, entre outros (SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA, 2020).

3.2 FISIOPATOLÓGICA DO SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA

3.2.1 Mecanismo de regulação da pressão arterial de longo prazo

O Sistema Renina Angiotensina Aldosterona (SRAA) é um complexo regulador da pressão arterial formado por um conjunto de receptores, peptídeos e enzimas. O seu objetivo é a realização da estabilidade hemodinâmica e a redução na perfusão tecidual sistêmica, revertendo a tendência de hipotensão arterial (HSU e TAIN, 2021). Esse complexo sistema funciona de forma coordenada, por meio de reação em cascata, realizando automaticamente alterações na pressão arterial por meio da retenção de sódio (sal) (GIESTAS, PALMA e RAMOS, 2010). Vejamos a figura (Figura 1) a seguir que demonstra de forma simplificada como ocorrerá essa transformação, com início após a liberação da substância RENINA na corrente sanguínea (HSU e TAIN, 2021).

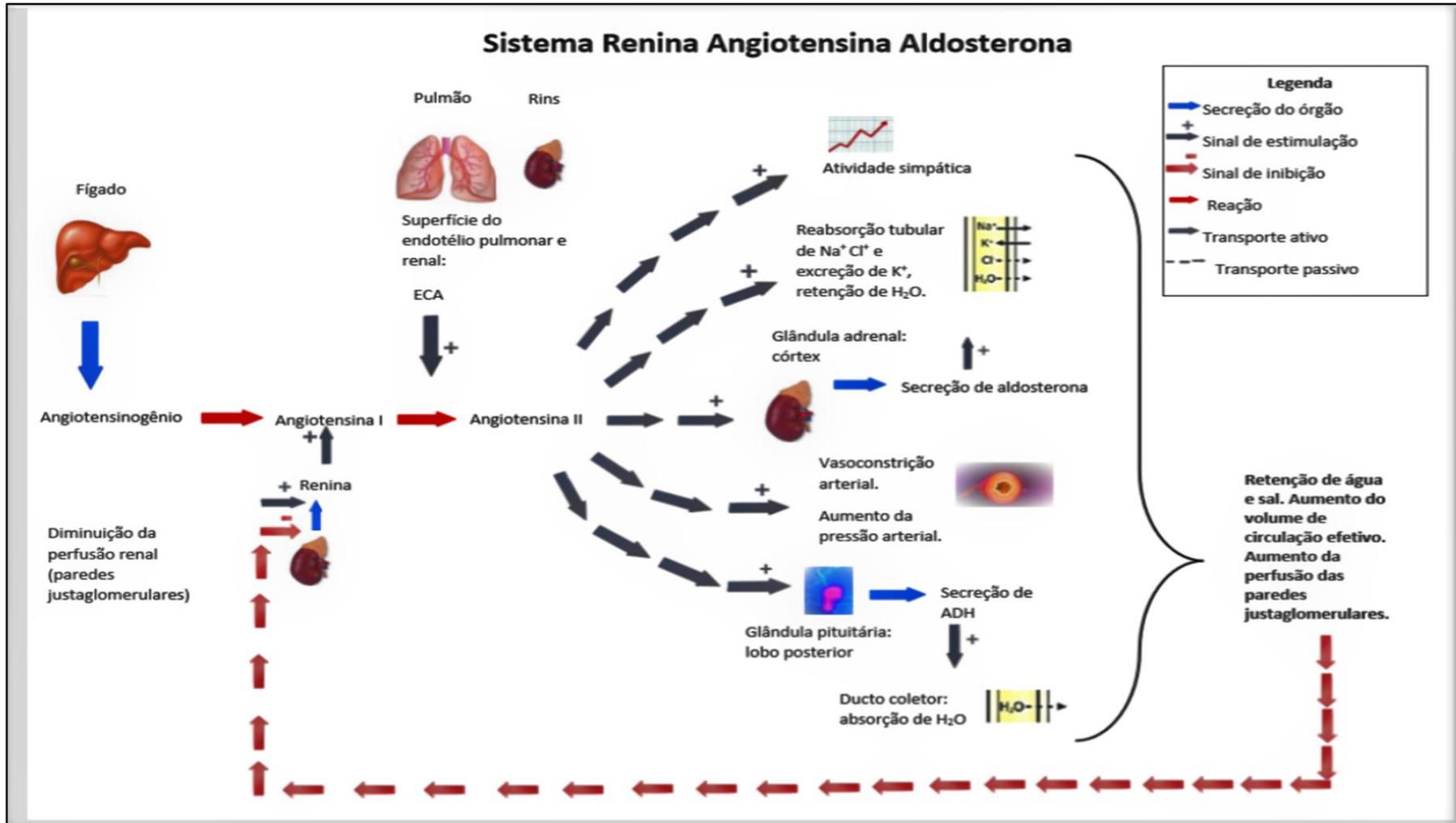


Figura 1. Esquema do sistema renina-angiotensina-aldosterona (Adaptado)

Fonte: <https://brainly.com.br/tarefa/50184829>

No processo de regulação da pressão arterial, a renina é sintetizada nas células justaglomerulares dos rins, glândulas salivares, células do córtex adrenal, neurônios e outros tecidos, desta forma, quando há uma diminuição da pressão arterial estas células liberam a renina na corrente sanguínea, enzima circulante que provoca a ativação do SRAA (BEIERWALTES, 2007). O AGT é precursor dos peptídeos angiotensinas e com o aumento nos níveis de renina é liberado pelo fígado e por meio de reações enzimáticas é clivado em Angiotensina I (substância que se comporta na maior parte do tempo de forma inativa) (DIAS-FILHO, et al., 2021).

A Angiotensina I é convertida por meio do Enzima de Conversão da Angiotensina (ECA), produzindo o hormônio Angiotensina II, hormônio ativo com alta atividade constritora que promove o aumento da pressão arterial. Essa mesma substância libera também a Aldosterona e a Vasopressina que agem sobre os rins retendo sódio e liberando potássio. Em consequência ao aumento da retenção desse sódio, aumenta-se também o volume sanguíneo e por consequência há aumento da pressão arterial (GIESTAS, PALMA e RAMOS, 2010).

Nos rins a Angiotensina II realiza a sua principal função, a regulação da pressão arterial, após alterar os níveis de sódio também altera a hemodinâmica intra-renal e filtração glomerular (MCDONOUGH, 2010). Ela ainda estimula secreção do hormônio antidiurético (ADH) pela glândula pituitária, levando ao aumento da reabsorção de água no ducto coletor dos néfrons. Atua também aumentando a secreção de aldosterona pelo córtex adrenal, um hormônio esteroide sintetizado pela enzima aldosterona sintase que tem efeito direto na excreção renal, induzindo a reabsorção de sódio e concomitante de potássio e a excreção do íon hidrogênio no rim (GUYTON e HASLL, 2006). Esta reação é temporária até que ocorra o equilíbrio da pressão arterial. Assim, no momento que ocorre a regulação da pressão arterial, mecanismos serão desencadeados para compensar as alterações geradas no SRAA (BAKRIS, 2021). Portanto, qualquer disfunção neste sistema, como o aumento na síntese dos componentes desta cascata, permite que a pressão arterial fique elevada à níveis que excedam os valores normais, causando o estado patológico de hipertensão (BAKRIS, 2021).

Vale ressaltar que a pressão arterial se modifica durante todo o decorrer do dia, contudo aumentos significativos e sustentados da pressão sanguínea podem promover os riscos cardíacos já vistos. Assim, deve-se haver o controle dessas reações hemodinâmicas para evitar que o indivíduo obtenha uma condição hipertensiva (GIESTAS, PALMA e RAMOS, 2010).

3.3 Componente genético do SRAA

3.3.1 Hipertensão Arterial e o Componente Genético

A HAS pode ser caracterizada pelo aspecto poligênico e multifatorial, no qual alterações genéticas em diversos genes, ainda não completamente esclarecidas, interagem entre si e com diversos fatores de risco ambientais, dessa forma expressando o fenótipo hipertensivo (FREITAS et al., 2007; PUDDU et al., 2007; VAN RIJN et al., 2007; LOPES, 2014). Desta maneira, estudos sobre as bases genéticas na gênese da hipertensão arterial vêm permitindo um melhor entendimento dos mecanismos moleculares, bem como novas medidas preventivas e tratamentos precoces mais específicos e eficazes para a patologia (BARRETO FILHO e KRIEGER, 2003). Os genes controladores da pressão sanguínea ainda não são completamente conhecidos, contudo evidências sugerem que cerca de 30% da variação da pressão arterial pode ter origem genética (RONDINELLI; MOURA NETO, 2003).

Neste contexto, destaca-se que o histórico familiar para hipertensão em associação com fatores de risco ambientais, está diretamente relacionada com o desenvolvimento da hipertensão arterial (HASSFIELD et al. 2009). Portanto, em indivíduos com histórico familiar de hipertensão, a exposição a fatores ambientais pode resultar na hiperativação dos sistemas nervoso simpático e sistema renina-angiotensina (em especial a atividade de renina) quando comparados a indivíduos que não apresentavam o histórico familiar da patologia (LOPES, 2014). O desequilíbrio desses sistemas vai resultar em alterações estruturais e funcionais dos vasos que geram o aumento da resistência vascular sistêmica, que é o principal mecanismo da hipertensão arterial primária (LOPES et al. 2001). Os filhos de pais hipertensos comparados com filhos de pais normotensos têm pressão arterial mais alta, atingindo níveis compatíveis com pré-hipertensão, além disso foi demonstrado que a hipertensão é duas vezes mais comum em indivíduos que têm um ou dois pais hipertensos (BEEVERS et al. 2001; YAZDANPANA et al. 2007; LOPES, 2014).

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 SRAA, que desempenha um papel fundamental na patogênese da hipertensão essencial (MENSAH et al. 2010). Verificando-se também um aumento do risco de hipertensão na presença dos seguintes polimorfismos: o polimorfismo M235T, responsável pelo aumento da AGT (AGT); o polimorfismo inserção/deleção (I/D) do gene da ECA e o polimorfismo

A1166C do receptor 1 de angiotensina II (AGTR1) (TANG et al. 2009; SIMONYTE et al. 2017).

3.3.2 O que é polimorfismo genético?

Para melhor descrever a resposta dessa pergunta, é interessante entender alguns pontos, onde as alterações genéticas têm papel decisivo no desenvolvimento de várias neoplasias humanas e outras doenças (BROSE, et al. 2000). Contudo, a maioria dessas alterações genéticas ocorre apenas em uma célula somática, onde se divide e continua a evoluir até forma um câncer. De forma mais rara, quando a neoplasia ocorre como parte de uma herança genética, as alterações foram herdadas por meio de linhagem germinativa, onde estão presentes em todas as células do organismo (NUSSBAUM, et al., 2002).

Tendo em vista essas perspectivas, temos então a mutação e o polimorfismo que são duas alterações genéticas frequentes. As mutações são representadas pela substituição de bases, alterações nas organizações, bem como no tamanho das sequencias, incorporação do DNA extracromossômico e alterações anafásicas ou da citocinese. Tais comportamentos estão associados à frequência de alelos heterozigotos presentes em menos de 1 a 2% da população (BRASILEIRO et al., 1998). No que se refere os polimorfismos genéticos são variações na sequência de DNA que pode destruir ou criar sítios de reconhecimento de enzimas de restrição e parecem estar associados a apenas uma base. A frequência de alelos heterozigotos para o polimorfismo genéticos ocorre em mais de 1 a 2 % da população. É importante salientar que tais alterações pode ocorrer em sequências não codificantes do gene, o que na maior parte dos casos não vai ter efeito em funções, mas outras ocorrem em lugares codificantes o que leva à produção de proteínas defeituosas, onde em alguns casos os polimorfismos podem aumentar a possibilidade de indivíduos desenvolver doenças como o câncer ou as doenças cardiovasculares por exemplo (BELLA, et al. 2021; LODISH et al. 2002).

Contudo, nem sempre os genes estão próximos uns dos outros, que permitam uma indicação precisa da sua localização, desta forma, são usados marcadores físicos ao longo do genoma para estimar o local onde estão presentes. Como exemplo de marcador, os mais simples são os Polimorfismos de nucleotídeos únicos, sendo sequências curtas que diferem em um par de nucleotídeos entre indivíduos em uma população sendo os mais estudados e as mais comuns alterações polimórficas, tendo também os polimorfismos causados pela deleção e inserção de

trechos. (DE OLIVEIRA, 2022; DE ARAÚJO MELO, et al., 2021; DIAS-FILHO, et al., 2021; DE OLIVEIRA, et al. 2020; ALBERTS, Bruce et al., 2010).

Técnicas de biologia molecular são usadas para os PNSs, muitos desses marcadores já foram coletados de uma variedade de organismos. Onde a distribuição desses marcadores é suficientemente densa, através de testes por meio das análises de ligações, podem apontar uma forte co-herança de um ou mais PNSs com um fenótipo mutante. Após restringir a possível localização de um gene a uma região do cromossomo que pode conter apenas algumas sequências de genes. O que são considerados, com base na sua estrutura e função um gene responsável pelo um fenótipo mutante inicial, ajudando a identificar problemas a nível molecular (CARVALHO, Mariana Lins Araujo; MIRANDA, Débora Cândido; DE SOUZA FREITAS, Moisés Thiago, 2021; DIAS-FILHO, et al., 2021; ALBERTS, Bruce et al., 2010).

3.3.3 O Polimorfismo do Gene do AGT (AGT)

O gene do AGT (AGT) localiza-se no cromossomo 1q 42-43. Uma mutação denominada de variante M235T está localizada no éxon dois do gene, correspondendo a uma transição de aminoácidos de metionina para treonina na posição 235 da proteína madura e é denominada de T235 (ZHASI et al., 2019). Em relação ao seu aspecto molecular já foi demonstrada uma importante associação entre a T235 e a sua variante molecular onde o promotor proximal do gene do AGT, uma adenina (A) é inserida no lugar da guanina (G) seis nucleotídeos acima do local de iniciação da transcrição. Paralelamente, esta substituição A/G no nucleotídeo seis afeta especificamente o processo de transcrição do gene do AGT (JEUNEMAITRE et al., 1992). Este achado muito provavelmente explica porque os homozigotos T235 possuem níveis plasmáticos de AGT 10% a 20% maior que os homozigotos M235 (FAJAR et al., 2019).

A variante T235/T235 ocorre em frequência elevada na população oriunda do oriente e na população ocidental está presente em aproximadamente 19%. Indivíduos portadores do genótipo homozigoto M235/M235 apresentam médias menores de nível de AGT plasmático; os heterozigotos M235/T235 têm níveis intermediários e os homozigotos T235/T235 possuem as maiores médias (ARAÚJO et al., 2005). A relação observada entre o polimorfismo M235T do gene do AGT (MM, MT e TT), os seus produtos proteicos e os fenótipos da HAS sugerem a evidência de um possível papel dos níveis elevados do AGT

circulante na patogênese da HAS (FAJAR et al., 2019). Neste sentido, entre as ações do AGT estão contração e proliferação de células do músculo liso vascular por fosforilação de tirosina quinase e consequente ativação de proteínas envolvidas na transcrição do DNA, com importante efeito misógino (HASTA, 1995). Portanto, o AGT é um dos componentes que pode estar atuando na patogênese de DCV, incluindo a HAS (ZHASNG et al., 2021).

Adicionalmente, estudo anterior realizado com indivíduos hipertensos (chineses e uzbeques da Ásia Central), sem outras patologias associadas, determinou que o polimorfismo M235T estava associado à HVE (ELISEEVA, SROZHIDINOVA, KHASHMIDULLAEVA e ABDULLAEVA, 2017). Corroborando este dado, diversos estudos mostraram que vietnamitas, uzbeques, chineses e japoneses portadores do genótipo TT apresentaram concentrações aumentadas de AGT, o que explica a implicação da variante genética no desenvolvimento de HVE em pacientes sem outras doenças associadas. Wang e colaboradores demonstraram que o genótipo TT estava associado à HVE em pacientes chineses hipertensos com doença renal crônica em fase de hemodiálise (WANG et al., 2004). Em contrapartida, Olcay et al. (2007) e Shilyakhto et al. (2001) não encontraram associação entre HVE e variantes genéticas M235T-AGT em uma população turca e russa, respectivamente, o que demonstra o contraste de resultados relacionados aos estudos do polimorfismo M235 do AGT e informações limitadas em relação ao papel do histórico familiar de hipertensão em indivíduos com este polimorfismo genético (OLCAY et al., 2007; SHILYAKHTO et al., 2001).

Em relação a estudos realizados no território brasileiro, pesquisadores avaliaram o efeito da raça, baseada em critérios morfológicos, na distribuição do polimorfismo M235T em população urbana brasileira. Foram estudados 382 indivíduos não relacionados, de ambos os sexos, oriundos de um centro de doação de sangue. Os indivíduos foram classificados em brancos, mulatos e negros. Os resultados mostraram prevalências estatisticamente diferentes do alelo T entre os grupos étnicos (0,57 em brancos, 0,56 em mulatos e 0,69 em negros; OR1,71, $p=0,007$ para brancos versus negros) (PEREIRA et al., 2001). Outro estudo publicado em janeiro de 2003, foi um grande estudo transversal de amostra randômica da população metropolitana da cidade de Vitória, ES. O objetivo foi estudar a associação do polimorfismo M235T com variáveis fenotípicas relacionadas a pressão arterial (pressão arterial sistólica, média, diastólica e pressão de pulso). Foram encontradas uma frequência do alelo T de 0,58 e uma distribuição dos genótipos de 19,84% (MM), 44,25% (MT) e 35,90% (TT). A associação do genótipo TT com HAS foi significativa e um efeito de “dosagem” do alelo T foi observado

em relação aos fenótipos estudados (tendência linear de associação dos fenótipos com os genótipos MM, MT e TT) (PEREIRA et al., 2003).

Isto demonstra a necessidades de mais estudos relacionados a associação do polimorfismo M235T com a HAS. Destaca-se que a avaliação de populações mais jovens como crianças e adolescentes assim como a associação deste polimorfismo com o histórico familiar de hipertensão é necessária para melhor avaliação deste público.

3.3.4 O Polimorfismo do Gene da Enzima Conversora de Angiotensina

O polimorfismo do gene da ECA tem sua localização no cromossomo 17 q23 com 26 éxons, é 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; 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 II apresenta frequência de 0,20, o gene ID com 0,43 e D/D correspondente a 0,37. Com exceção tem-se o sul do país que obteve uma frequência de 0,54 para o genótipo DD e 0,24 para ID, essa alteração é justificada pela composição étnica para cada população (INACIO et al., 2004).

Ademais, estudo anterior permitiu verificar que o genótipo de deleção (DD) do gene da ECA (rs1799752), comparado com o genótipo de inserção/deleção (ID) ou inserção (II), foi associado a maiores aumentos no peso corporal, pressão arterial (PA), e maior incidência de excesso de peso em uma população envelhecida (STRAZZULLO et al., 2003). Além disso, estudos mostraram que o polimorfismo ID (rs1799752), um marcador válido do polimorfismo funcional do gene da ECA (SAYED-TABATABAEI et al., 2006), é responsável por cerca de metade da variação desse nível de enzima em caucasianos saudáveis (RIGAT et al., 2009). Também, foi observado que caucasianos portadores do genótipo DD apresentaram a maior concentração plasmática de ECA ($494,1 \pm 88,3$ $\mu\text{g/l}$), quase o dobro da encontrada em indivíduos com o genótipo II ($299,3 \pm 49,0$ $\mu\text{g/l}$); aqueles com o genótipo ID apresentaram nível intermediário de ECA no plasma ($392,6 \pm 66,8$ $\mu\text{g/l}$) (GLENN et al., 2009).

Paralelamente, polimorfismos alternativos de nucleotídeo único da ECA (por exemplo, rs4343), evidenciou desequilíbrio na produção e função desta enzima na presença dos genótipos ID e DD (GLENN et al., 2009). Como a ECA desempenha um papel essencial na

fisiopatologia cardiovascular e tem sido implicada em várias condições, incluindo hipertensão (AGARWAL, WILLIAMS e FISHER, 2005) seu polimorfismo foi associado a maiores riscos para desenvolvimento de complicações associadas a DCV (rs1799752) (HUANG et al., 1998). Em particular, as evidências sugerem um papel central para a ECA na conversão da Angiotensina I em um vasoconstritor potente, Angiotensina II, um modulador chave do sistema renina-angiotensina no tecido vascular com funções sistêmicas e regulador da PA (KIM et al., 2006; THASTCHER, YIANNIKOURIS, GUPTE e CASSIS, 2009). No entanto, estudos de associação gene/hipertensão/histórico familiar ainda não foram bem explorados, inclusive estudos envolvendo grupos de indivíduos ainda jovens como crianças e adolescentes.

Nesta perspectiva, estudo realizado por El-Kabbany e colaboradores (2019) avaliou o papel do polimorfismo do gene da ECA no desenvolvimento de obesidade e hipertensão em crianças. Para isto foram avaliados 142 crianças e adolescentes (70 com obesidade simples e 72 controles). A pressão arterial foi aferida, dosagens bioquímicas (insulina, lipidograma completo e glicemia em jejum) foram realizados e os parâmetros antropométricos foram avaliados em todas as crianças e adolescentes incluídos.

Neste estudo foi possível verificar que crianças obesas apresentaram maior frequência do genótipo DD (30% em obesos versus 11,1% nos controles) e alelos D (61,8% nos obesos versus 48,6% nos controles). Crianças obesas com hipertensão e pré-hipertensão apresentaram maior frequência do genótipo DD quando comparadas aos genótipos ID e II, com maior frequência de alelos D. O genótipo DD e o alelo D foram independentemente associados à hipertensão (OR: 9,86 e 11,57, respectivamente, $P < 0,001$), enquanto a dislipidemia e a resistência à insulina não foram associadas ao polimorfismo do gene da ECA. Portanto foi concluído que o genótipo DD e o polimorfismo do alelo D do gene da ECA foram associados à obesidade e à hipertensão e pré-hipertensão em crianças egípcias. Contudo, dados relacionados a presença do histórico familiar de hipertensão não foi avaliado neste estudo (EL-KABBANY et al., 2019).

Estudo anterior do nosso grupo avaliou a modulação autonômica de adolescentes com histórico familiar de hipertensão e a participação do polimorfismo do gene da ECA em possíveis alterações deste sistema. A amostra consistiu de 141 adolescentes com média de 14,76 a 14,94 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). Foram avaliados a variabilidade de frequências cardíaca, pressão arterial e medidas antropométricas.

O principal achado deste estudo foi a diminuição da ação vagal e do sistema nervoso parassimpático no grupo FPH com o genótipo DD em relação ao grupo FPN com o genótipo DD (Var RR (ms²): 1182±819 vs. 2408±212; |BF (ms²): 802±851 x 1463±1448; BF (%): 54±16 vs. 43±16; AF (%): 46±16 vs. 57±16; RMSSD (ms): 40±20 vs. 51±26; SD1(ms): 29±14 vs. 39±21). Portanto concluiu-se que a presença do histórico familiar de hipertensão com a presença do genótipo DD em adolescentes confere uma menor modulação autonômica cardíaca nos mesmos (DIAS-FILHO et al., 2021).

Portanto, pode-se observar que a ECA 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). Diante disto, este polimorfismo pode aumentar as chances do desenvolvimento da HASS (DIAS et al., 2007; SIMONYTE et al., 2017). Sendo uma importante variante genética para a alteração da função fisiológica cardiovascular (Eleni, Dimitrios 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 endotelial, contribuindo para o desenvolvimento da hipertensão arterial (HASRRAP et al., 1993) e outras doenças cardiovasculares (GUNEY et al., 2013).

3.3.5 O Polimorfismo do Receptor Tipo 1 da Angiotensina II (AGTR1)

O polimorfismo A1166C no gene do receptor tipo 1 de angiotensina II (AGTR1) foi estudado inicialmente por Bonnardeaux et al. (1994), que identificaram a sua associação com a hipertensão arterial (BONNARDEAUX et al., 1994). Este polimorfismo, situa-se na região 3'-UTR do gene AGTR1, no qual ocorre uma substituição de A (adenina) para C (citosina) na posição 1166 (ZHASNG, ZHOU e ZHASNG, 2013). Essa alteração resulta em três genótipos possíveis: dois genótipos homozigotos (CC e AA) e um genótipo heterozigoto (AC) (DE ARAÚJO et al., 2004). Vários polimorfismos têm sido descritos nesta região, neste sentido Bonnardeaux e colaboradores, estudaram a região codificadora (éxon 5) e a região 3' não-codificadora, e identificaram 5 frequentes polimorfismos dentro do éxon 5: +573, +1062, +1166, +1517, e +1878. Subsequentemente, outros polimorfismos foram identificados nas posições -1424, -810, -521, -153 na região não codificadora 5' e na posição +55 no éxon 4. Contudo, o mais estudado e que tem mostrado associação com a hipertensão arterial, hipertrofia

ventricular esquerda, doença coronária, infarto do miocárdio e progressão de nefropatia diabética, é aquele localizado na região não-codificadora 3'(A1166C) (FERREIRA, 2016).

Paralelamente, Martin et al. (2007) sugeriram que o microRNA-155 pode ser um regulador da expressão do AGT1R. Isso ocorre pois este microRNA reconhece e se liga ao mRNA do AGT1R na posição 1166 (MARTIN et al., 2007). Nesta perspectiva, um estudo de mapeamento de um conjunto de microRNAs humanos confirmou que o polimorfismo A1166C está localizado dentro de sítios de ligação de microRNA, no qual o microRNA-155 promove a redução da expressão do AGT1R na presença da adenina na posição 1166 (alelo 1166A) (SETHUPATHY et al., 2007).

Na presença do alelo 1166A, o microRNA-155 se liga aos sítios alvo no mRNA do AGT1R, desta forma reduzindo a expressão deste receptor. No entanto, o alelo 1166C suprime os sítios-alvo diminuindo a ligação do microRNA-155, e a redução dessa ligação eleva os níveis do AGT1R. Desta forma, o aumento dos níveis de AGT1R nos portadores do alelo 1166C pode ocasionar vasoconstrição e aumento da pressão sanguínea por meio da redução do débito cardíaco, o que pode dar origem à disfunção do ventrículo esquerdo e hipertensão arterial associado (MISHRA et al., 2015).

Em relação aos dados epidemiológicos, estudo anterior observou a prevalência do alelo C (28,8% vs. 9,2%), CC em homozigose (7,7% vs. 1,1%) e CA em heterozigose (42,1% vs. 16,2%) significativamente mais elevada em caucasianos que asiáticos ($p < 0.001$) (MIYAMOTO et al., 1996). Esta associação também foi confirmada em um estudo de coorte em indivíduos hipertensos, caucasianos, previamente não-tratados (HINGORANI, JIA e STEVENS, 1995). Em populações não caucasianas, como no Japão, não houve associação entre este polimorfismo e HAS, embora tenha ocorrido associação independente com a massa ventricular esquerda em normotensos. A razão para diferenças nos estudos entre caucasianos e japoneses não está clara, no entanto vale destacar que os japoneses da referida pesquisa eram mais velhos e tinham níveis de pressão mais elevados. Além disso, a frequência do alelo C era mais baixa na população japonesa. Por outro lado, neste estudo, indivíduos hipertensos homozigotos CC demonstraram Pressão Arterial Sistólica (PAS) mais elevada que aqueles homozigotos AA (DUNCAN, SCHOLEY e MILLER, 2001).

Dessa forma, o polimorfismo de nucleotídeo simples (PNS) A1166C no gene AGT1R tem sido associado à forma grave de hipertensão sistêmica e, em particular, em pacientes hipertensos resistentes a medicamentos que tomam dois ou mais medicamentos anti-

hipertensivos (BONNARDEAUX et al. 1994; KAINULAINEN et al. 1999). O alelo C foi particularmente relacionado a indivíduos hipertensos caucasianos com forte histórico familiar (WANG et al. 1997), e também foi significativamente mais frequente em mulheres com hipertensão induzida pela gestação (NALOGOWSKA-GLOSNIKA et al. 2000). Estudo anterior avaliou a relação deste polimorfismo com e a doença arterial coronariana (DAC).

Neste estudo foram avaliados pacientes com DAC (n=121) e pacientes controle com artérias coronarianas normais (n=121). Este estudo demonstrou que os genótipos CC foram mais frequentes e o genótipo AC foi menos frequente entre pacientes com DAC em comparação com controles ($p=0,003$). Neste sentido, o polimorfismo A1166C do gene AGT1R, juntamente com o genótipo CC e o alelo C, foi associado à DAC. Além disso, sexo, hipertensão, história familiar, idade e baixos níveis de lipoproteína de alta densidade sérica também tiveram uma relação significativa com o polimorfismo A1166C do gene AGT1R (TAYLAN et al., 2021).

Adicionalmente, o alelo C também foi associado à rigidez aórtica em indivíduos normotensos e hipertensos (ABDUL-HASSAN et al., 2022), mas Girerd et al. (1998) não encontraram tal correlação com hipertrofia vascular em indivíduos sem evidência de doença cardiovascular (GIRERD et al., 1998). Ainda, estudo anterior avaliou a cardiomiopatia hipertrófica, esta patologia ocorre como um distúrbio familiar com pelo menos seis genes claramente identificados; mas outros fatores, genéticos e ambientais, podem modificar a expressão fenotípica do gene mutado. A angiotensina II é um importante modulador da hipertrofia cardíaca, e a inibição da ECA induz a regressão da hipertrofia cardíaca e previne a dilatação e remodelação do ventrículo após o infarto do miocárdio (DIEZ et al., 2003). Desta forma, os autores sugeriram que o polimorfismo A1166C no gene AGT1R está associado à síntese de colágeno tipo I e rigidez miocárdica em pacientes com cardiopatia hipertensiva. Mocan et al.(2020) investigou se os polimorfismos I/D do gene da ECA e A1166C do AGT1R influenciam a hipertrofia ventricular esquerda em indivíduos hipertensos e concluíram que o alelo C no gene AGT1R modula o fenótipo da hipertrofia (MOCAN et al., 2020).

Deste modo, ficou demonstrado nesta revisão de literatura, a diversidade de resultados para estudos que tentam estabelecer a ligação de alterações dos genes do AGT, da enzima conversora de angiotensina e do receptor tipo 1 da angiotensina II com HAS. Contudo vale destacar que estes resultados são dependentes dos grupos étnicos avaliados, tamanho da amostra entre outros. Neste sentido, é importante que se destaque a complexidade em se

associar HAS com uma base genética associada, visto que a interação desses indivíduos com o meio ambiente não é avaliada, o que justifica a diversidade de resultados.

3.4 SISTEMA NERVOSO AUTÔNOMO

3.4.1 Fisiologia do Sistema Nervoso Autônomo e Atuação no Controle da Pressão Arterial

O sistema nervoso autônomo (SNA) possui como função principal a regulação das funções neurovegetativas, sendo o controle realizado de forma automática e involuntário (GIBBONS, 2019). É também o responsável por regulações no corpo como o controle da pressão arterial, temperatura corporal, motilidade gastrointestinal, entre outros. Esse sistema utiliza fibras aferentes e eferentes na sua atividade, sendo que a fibra eferente também poderá ser subdividida entre os conhecidos sistema nervoso simpático (SNS) e o sistema nervoso parassimpático (SNP), sendo o SNA responsável pelo equilíbrio dos seus funcionamentos simultâneos (GIBBONS, 2019).

O SNA tem a capacidade de controlar completamente esses mecanismos, ou de estimulá-los parcialmente, de forma rápida. Por exemplo, utilizando a sua capacidade de controle da pressão arterial, ele é capaz de em até 15 segundos aumentar em duas vezes a pressão arterial quando comparadas a pressão basal, ou de diminuí-la na mesma proporção e em tempo semelhante (SILVERTHORN, 2017).

O SNS é composto por duas cadeias de gânglios simpáticos paravertebrais, por dois pré-vertebrais (o celíaco e o hipogástrico) e pelos nervos que vão dos gânglios para vários órgãos internos no corpo. O elemento simpático se forma na medula espinhal entre as T-1 a L-2 (região lombotorácica), posteriormente, se espalhando para os outros órgãos controlados por seus estímulos (BORTOLOTTO et al., 2013). Esses estímulos são coordenados pelos neurônios pré-ganglionares (componentes neural com estruturas colinérgicas) e pela estrutura adrenérgica (neurônio pós-ganglionar com origem em um dos gânglios de cadeia simpática ou em gânglios pré-vertebrais que seguem em direção aos órgãos efetores (Figura 2) (BORTOLOTTO et al., 2013; HALL, 2021).

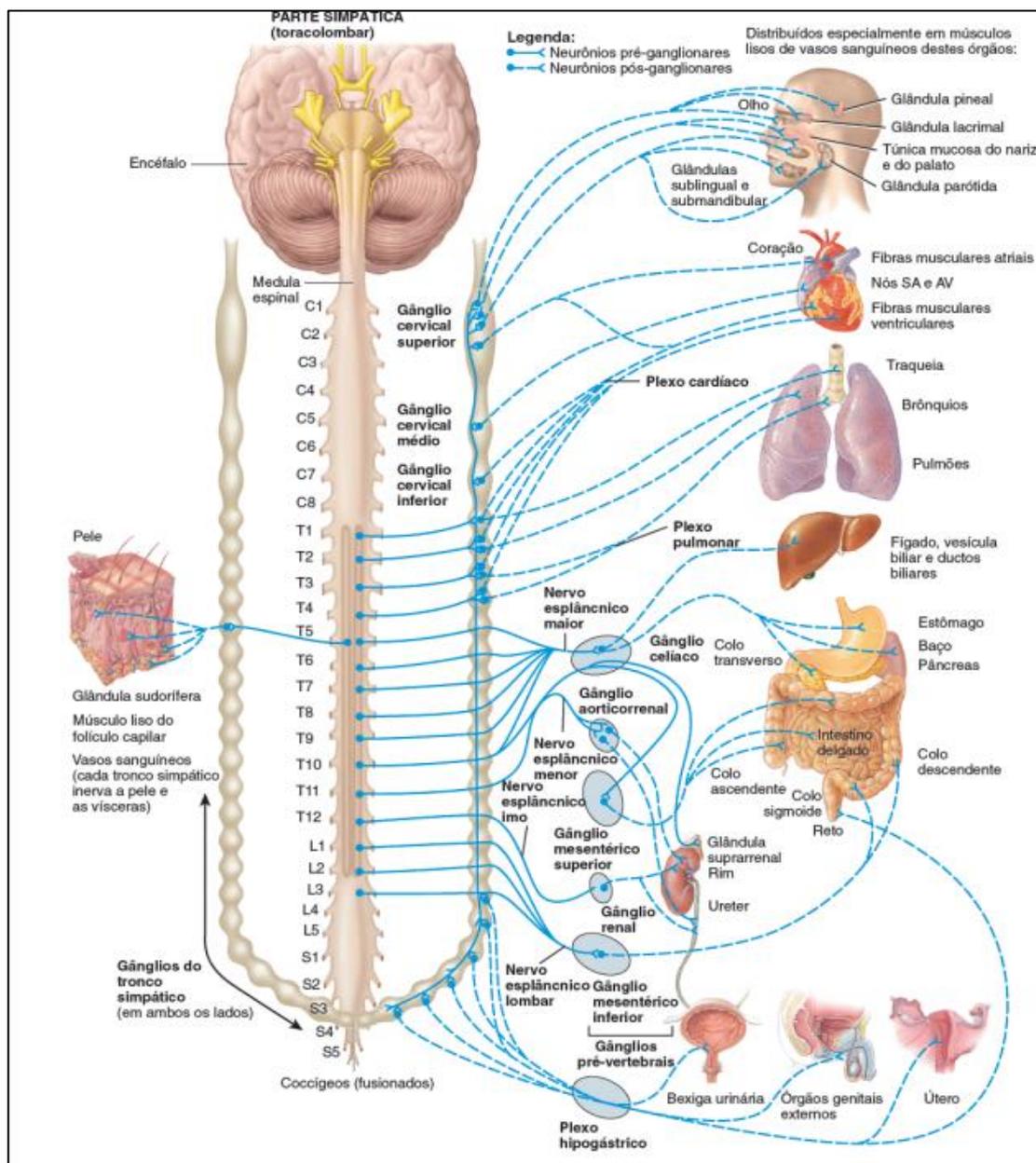


Figura 2 - Estrutura da parte simpática da divisão autônoma do sistema nervoso. As linhas sólidas representam os axônios pré-ganglionares; as tracejadas, os axônios pós-ganglionares. Embora as estruturas inervadas sejam mostradas apenas de um lado do corpo por questões de diagramação, a parte simpática inerva tecidos e órgãos de ambos os lados do corpo.

Fonte: TORTORA, Gerard J.; DERRICKSON, Bryan. **Corpo Humano:- Fundamentos de Anatomia e Fisiologia.** 14ª ed. Artmed Editora, 2016.

Paralelamente, pode-se observar que o sistema nervoso parassimpático (SNP) se transmite pelos nervos cranianos III, VII, IX e X, e pelo segundo e terceiro nervo espinhal. No entanto, 75% das fibras que compõe esse sistema estão contidas no nervo vago, e distribuídas pelo coração, fígado, pulmão, e outros órgãos (Figura 3) (TORTORA 2016) .

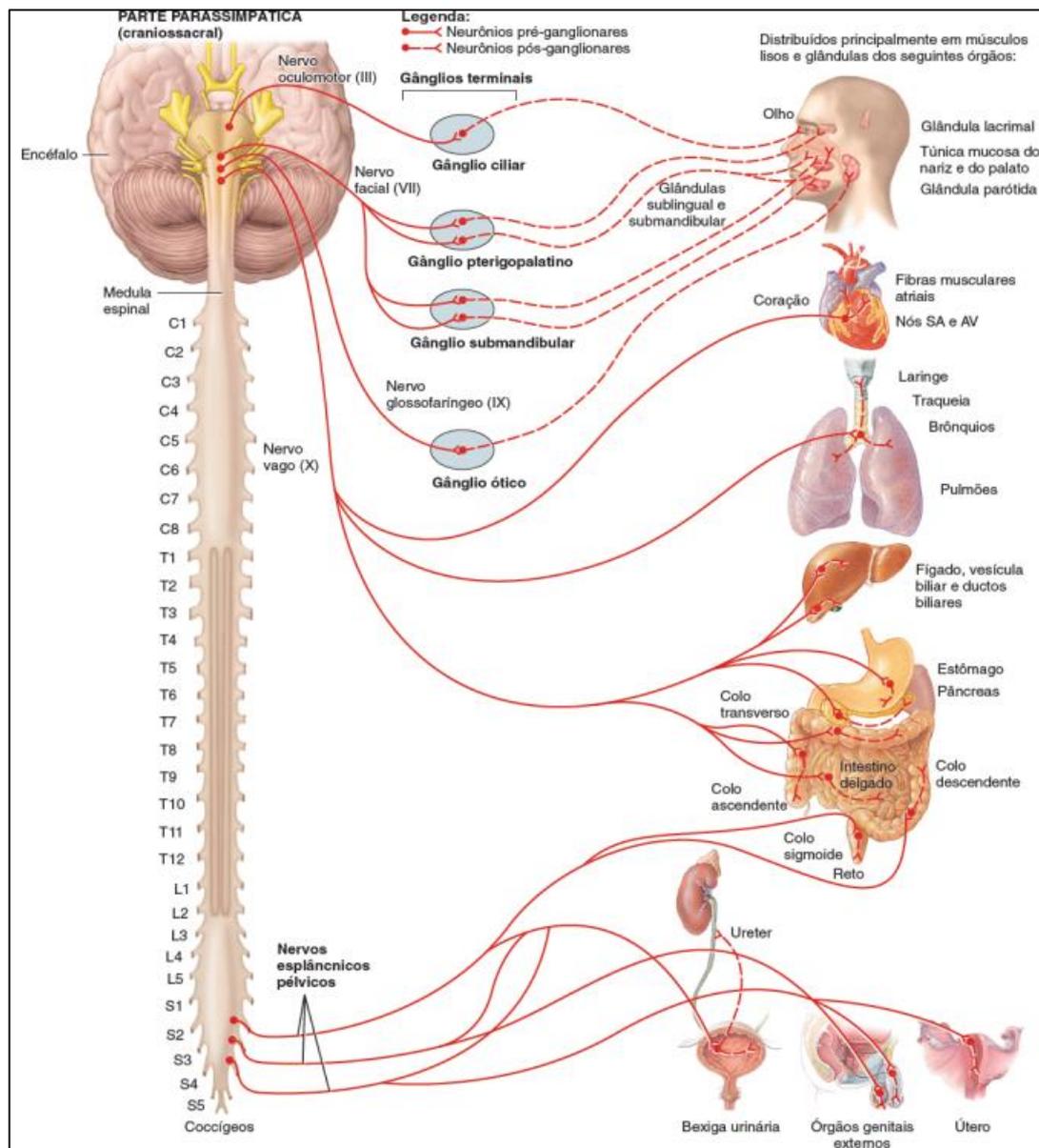


Figura 3 – Estrutura da parte parassimpática da divisão autônoma do sistema nervoso. As linhas sólidas representam os axônios pré-ganglionares; as tracejadas, os axônios pós-ganglionares. Embora as estruturas inervadas sejam mostradas apenas de um lado do corpo por questões de diagramação, a parte parassimpática inerva tecidos e órgãos de ambos os lados do corpo.

Fonte: TORTORA, Gerard J.; DERRICKSON, Bryan. **Corpo Humano-: Fundamentos de Anatomia e Fisiologia**. 14ª ed. Artmed Editora, 2016.

As fibras parassimpáticas sacrais saem do plexo sacral pelos nervos 2 e 3, e depois são distribuídos para o cólon descendente, enquanto os neurônios pré-ganglionares e pós-ganglionares serão ambos formados pelas fibras colinérgicas. As fibras pré-ganglionares realizam um trajeto até o órgão que vai sofrer o estímulo, desta forma podem ser encontradas inclusive na própria parede dos órgãos (HALL, 2021).

Adicionalmente, com a distribuição de nervos aferentes e eferentes para o coração, terminações simpáticas cobrem todo o miocárdio e os nervos parassimpáticos, sendo encontrados também no nó sinusal, nó atrioventricular, e nó miocárdio atrial, onde ocorre o controle neural da FC (MOSTARDA et al., 2009). O SNA, por sua vez modula a frequência cardíaca (FC) através do SNS e SNP com o estímulo do nó sinoatrial, causando a despolarização e consequente aumento da FC ou a despolarização e diminuição da FC (TORTORA 2016). Para isto, é necessária a ocorrência da neuromodulação ou homeostase, a partir desta neuromodulação o sistema cardiovascular sofre alterações agudas ou crônicas, que promovem regulações fisiológicas, como o controle da pressão arterial.

Em se tratando dos mecanismos de regulação da pressão arterial deve-se citar o reflexo barorreceptor, este é o mais conhecido dos mecanismos nervosos de controle da pressão arterial (SILVERTHORN, 2017), sendo o principal responsável pela regulação momento a momento da pressão arterial. Os barorreceptores são pressorreceptores do tipo terminações nervosas livres que se situam na camada adventícia, próximo à borda médio-adventicial de grandes vasos sistêmicos. Estes estão estrategicamente localizados na aorta e na bifurcação das carótidas, apesar de existirem também em todas as grandes artérias da região torácica e cervical (TORTORA, 2016). Os barorreceptores aumentam a frequência de impulsos a cada sístole e diminuem novamente a cada diástole (HALL, 2021).

Paralelamente, esses impulsos chegam de modo aferente em centros superiores localizados no bulbo, e quando há alterações dos níveis pressóricos, mecanismos regulatórios são iniciados para o controle rápido dessas alterações. Neste sentido, quando há um aumento da pressão arterial sinais secundários inibem o centro vasoconstritor bulbar e excitam o centro parassimpático vagal, resultando em vasodilatação das veias e arteríolas em todo o sistema circulatório periférico e diminuição da frequência cardíaca e da força de contração cardíaca, com o objetivo final de promover a diminuição reflexa da pressão nas artérias.

Caso a pressão arterial diminua, os impulsos dos receptores diminuem de frequência e, de modo paradoxal, a premissa contrária se desencadeia promovendo aumento na pressão arterial (MICHELINI, 2008). O reflexo quimiorreceptor atua da mesma maneira que o barorreflexo. Porém, este é estimulado por células sensíveis à falta de oxigênio e ao excesso de dióxido de carbono. Quando a pressão arterial cai, os receptores são estimulados pelo aumento de CO_2 e diminuição de O_2 ; os sinais transmitidos chegam até os centros vasomotores excitando-os, levando a efeitos semelhantes àqueles provocados pela ativação do barorreflexo (MICHELINI,

2008). Vale ressaltar que quando esses mecanismos não atuam de forma efetiva, seja por uma hiper estimulação do SNS ou por menor ação do SNP, alterações patológica podem vir a ser desenvolvidas (MOSTARDA et al., 2009).

3.4.2 Variabilidade Da Frequência Cardíaca

A variabilidade da frequência cardíaca (VFC) é uma ferramenta utilizada para avaliação das variações entre os espaços dos intervalos RR (intervalos entre os batimentos consecutivos) vistos através do eletrocardiograma. A VFC tem como vantagem ser um método não invasivo e um recurso metodológico de fácil aplicação (CAMBRI et al., 2008). Adicionalmente, 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 (CAMBRI et al., 2008). 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).

Paralelamente, alguns distúrbios metabólicos e fisiológicos estão associados com uma redução da VFC, como o excesso de gordura corporal, hiperglicemia, hipersinsulinemia, hipertensão arterial, dislipidemias, doenças crônicas degenerativas, arritmias letais, eventos cardíacos isquêmicos em indivíduos normais. Estes achados sugerem que a VFC pode representar um importante indicador do estado de saúde (CAMBRI et al., 2008; MOSTARDA et al., 2009; DIAS-FILHO et al., 2021).

Dentre as patologias que a VFC pode ser relacionada tem-se o comportamento pós-infarto agudo do miocárdio no qual o método evidencia que ocorre uma diminuição da VFC com maior risco de mortalidade (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 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 (GIBBONS, 2019). 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 em condições de monitoramento de patologias (GIBBONS, 2019). Desta forma, 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). Através 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) (FRONCHETTI et al., 2006).

Os intervalos R-R gerados 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, apresentando-os de acordo com a frequência com que alteram a FC (DA SILVA, et al., 2022). Desta forma, é possível identificar além da quantidade de variabilidade, as bandas de frequência das oscilações do ritmo cardíaco. Paralelamente, para o cálculo da densidade espectral podem ser utilizados os métodos de transformação rápida de Fourier ou modelo auto regressivo (REIS et al., 1998). Desta forma, ambos delimitam 4 faixas de frequência distintas, sendo estas: 1-Alta frequência, AF (0,15 a 0,40 Hz), modulada pelo SNP e gerada pela respiração; 2- Baixa frequência, BF (0,04 a 0,15 Hz) modulada pelo SNP e SNS. Esta frequência tem sido relacionada ao sistema barorreceptor e termorregulador, à atividade vasomotora e ao sistema renina-angiotensina; 3 -

Muito baixa frequência, MBF (0,01 a 0,04 Hz), considerada um marcador da atividade simpática; 4- Ultra baixa frequência, UBF (10-5 a 10-2 Hz), que não apresenta uma correspondência fisiológica clara (REIS, et al., 1998; DA SILVA, et al., 2022).

Portanto, a análise da VFC avalia as flutuações e as interações entre o SNS e SNP sobre a FC provocadas por adaptações do SNA sobre o sistema cardiovascular, esta ferramenta permite identificar fenômenos relacionados sobre o mesmo, sendo um importante marcador para avaliação da saúde do indivíduo (VANDERLEI, et al., 2012).

3.5 BIOTECNOLOGIAS PARA A SAÚDE

O Brasil possui mais de 210 milhões de habitantes, sendo o único país que mesmo com essa grande população oferece atendimento para saúde de forma gratuita, o sistema único de saúde (SUS) com um caráter universalista, com o princípio de que a saúde é um direito social, como defendido pela constituição federal de 1988 (COUTINHO; DOS SANTOS, 2019; SILVA, RUIZ, 2020).

Contudo, a população relata sobre com a maneira como as relações com os profissionais ocorrem, o que indica a necessidade de inserções das tecnologias leves (baseadas nas ciências comportamentais, nas relações de vínculo, cuidado e acolhimento) nos espaços de produção da saúde (KOERICH, BACKES et al. 2006, VIANTE, et al., 2020 DE SOUSA HONORATO, MARTINS et al. 2015).

Dessa forma, é importante compreender que a biotecnologia tem duas dimensões. A científica que tem relação com um conjunto articulado de programas de pesquisas básicas, voltado para a bioquímica, genética, biologia molecular, onde são desenvolvidas normalmente em instituições de pesquisas e universidades. Já quanto a dimensão tecnológica relaciona-se com o estudo que podem ser transformados em formas aplicadas tanto para as indústrias quanto a comercial. Onde uma depende da outra (TRIGUEIRO, 2002). Desta maneira a biotecnologia tem área, que abrange várias ciências naturais, formando em objeto de tecnologia. Onde, a biotecnologia é o resultado de uma larga e complexa trama de relações técnicas, sociais, éticas, políticas e institucionais, o que demanda esforço para o seu desenvolvimento (TRIGUEIRO, 2002).

É importante citar que como opção de tecnologias, existe as Tecnologias da informação e comunicação (TIC) usam aparelhos que tem acesso a internet para avaliar o cuidado em saúde. Permitindo ampliar e facilitar o acesso a informações por meio de integração

de múltiplas mídias, linguagens e recursos, permitindo o desenvolvimento de processos de educação para a saúde, levando os indivíduos a tomar medidas preventivas para determinada comorbidade. Além disso as TIC são muito utilizadas pela população em geral e em especial os adolescentes propiciando maior interação entre os mesmos (KELLY, MAGNUSSEN et al. 2015, PINTO, SCOPACASA et al. 2017). No entanto existe alguma dificuldade em transmitir educação em saúde por essas ferramentas para essa população. O que torna necessário criar ferramentas dinâmica para atrair a atenção desse público, possibilitando o entendimento e a importância do assunto abordado.

É importante saliente que as produções de inovações, em que a biotecnologia tem grande potencial, pode ser protegida pela lei de propriedade intelectual (lei 9.279 de 1996). Esse processo oferece ao titular uma resguarda quanto o direito de impedir terceiro, sem o seu consentimento, de usar, vender, produzir ou importar com este propósito: 1- produto para patente; 2- processo ou produto obtido diretamente por processo patenteado (Art. 42, lei 9.279 de 1996). O que também vale quanto ao registro de aplicativos com base na lei supracitada.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Tipo de estudo e amostra

O estudo é analítico e transversal no qual foram incluídos 288 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. As escolas foram selecionadas de maneira randomizada dentre as maiores escolas Públicas de São Luís os participantes foram escolhidos de acordo com alguns requisitos estabelecidos no projeto. O projeto foi apresentado aos pais e/ou responsáveis, se aceitarem a participação dos filhos, os responsáveis assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Apêndice A) e os filhos assinaram o Termo de Assentimento Livre e Esclarecido (Apêndice B). Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade Federal do Maranhão (UFMA), com o número de parecer 4.721.129. Além de seguir a resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde (CNS).

4.2 Critério de inclusão e exclusão

- Nos Critérios de inclusão os adolescentes têm 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 o não comparecimento aos dias marcados para as avaliações, ou que apresentarem qualquer alteração fisiopatológica ou em caso de gestante e lactação.

4.3 Avaliação clínica

Todos os indivíduos incluídos no estudo foram abordados de acordo com as normas gerais de uma anamnese clínica, seguindo as recomendações das Diretrizes Nacionais e Internacionais (National Heart and Institute 1996, Sociedade, Cardiologia et al. 2010).

4.4 Coleta de sangue

A coleta de sangue foi realizada junto com as outras avaliações onde os participantes estavam em jejum de no mínimo de 12 horas ou pós-prandial de 2 horas. Após a coleta do sangue, ele foi ser distribuído em tubo de 5 ml, com gel separador, que foi centrifugado em uma velocidade de 4.000 rpm durante 5 minutos, para que possa haver a separação do soro das hemácias, o soro foi dividido em alíquotas em tubos de 2 ml, onde foi armazenado a uma temperatura de 2 a 8 °C, tendo uma garantia de preservação de 72 horas, após esse tempo a amostra foi levada, a uma temperatura de menos 80 °C caso não ocorresse a análise das amostras nas primeiras 72 horas (Wayne 2007).

As amostras foram usadas para dosagem de Glicemia em jejum (GL), Triglicédeos (TG), Colesterol Total (CT), Lipoproteína de Baixa Densidade (LDL-C), Lipoproteína de Alta Densidade (HDL-C).

4.5 Avaliação dos dados antropométricos e composição corporal

Na avaliação antropométrica foi realizada com a medida de peso utilizando uma balança digital Balmak, na escala quilograma, para a estatura os participantes foram orientados a manter-se em posição ortostática com a face voltada para frente, membros superiores ao longo do corpo e mãos em posição supina (voltadas para frente) com os dedos estendidos, apontando para baixo. Os pés, posicionados paralelos, com os dedos direcionados para frente, foi utilizado o estadiômetro, compacto, tipo trena EST 23, na escala (milimétrica). A medidas foram feitas de acordo com NHBLI, conforme descrito pela (GORDON, et al. 2013).

O calculado do Índice de Massa Corporal (IMC), obtido a partir da razão do peso (kg) pelo quadrado da altura em metros. Para classificar o estado nutricional por meio do IMC foi adotado o critério IMC para idade: > escore-z -2 e < escore- z +1: eutrofia; > escore-z +1: excesso de peso; e > escore-z +2: obesidade (ORGANIZATION 2017).

As medidas de circunferência da cintura (CC) foram feitas na borda da crista ilíaca com fita métrica inextensível, no momento da expiração (HEALTH AND OBESITY 2000).

O percentual de gordura corporal foi determinado com o uso do equipamento de bioimpedância tetrapolar da Maltron®. Tal equipamento gera uma corrente de 800µA com frequência de 50kHz. Antes deste procedimento os indivíduos foram orientados a retirar todos os objetos metálicos e não ingerir bebida alcoólica e/ou cafeína nas 24horas antecedentes e

urinar 30 minutos antes da avaliação e não ter praticado atividade física (DEURENBERG, KOOY ET AL. 1989).

4.6 Avaliação da maturação sexual.

Para a maturação sexual foram adotados critérios usados por Tanner (DUKE, LITT ET AL. 1980), utilizando-se as pranchas de Marshall e Tanner (MARSHASLL AND TANNER 1969, MARSHASLL AND TANNER 1970), 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 I e II).

Depois foram 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.

4.7 Registro da pressão arterial

Para as aferições da pressão arterial, foram utilizados dois monitores de pressão arterial automatizados, o Omron® HEM-711 e o OMROM® 905, todos validadas para medidas de pressão arterial. O protocolo para coleta de dados de pressão arterial seguiu as orientações da última Diretriz Brasileira de Hipertensão (BARROSO, et al., 2021) 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 e percentis (BARROSO, et al., 2021).

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, ADITHAN et al. 2011) e Diretriz brasileira de Hipertensão (BARROSO, et al., 2021).

4.8 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 Ltda na posição supina, durante 10 minutos, em repouso, com a frequência respiratória espontânea e normal (entre 9 e 22 ciclos respiratórios por minuto).

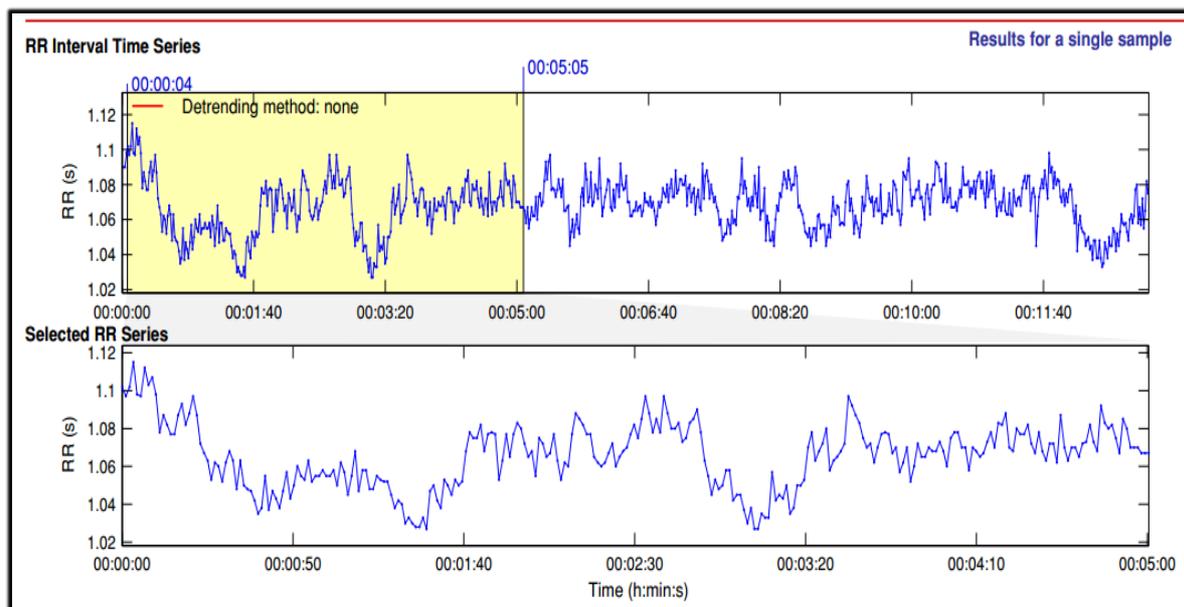


Figura 4. Intervalo selecionado para análise das variáveis da variabilidade da frequência cardíaca

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

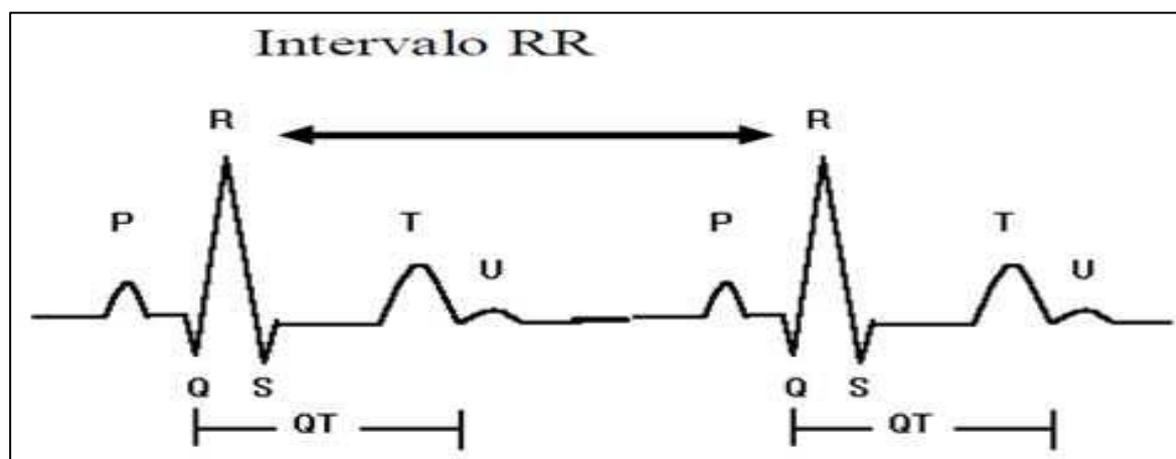


Figura 5. Foto demonstrativa de um intervalo RR.

Fonte: Disponível em: https://www.researchgate.net/figure/figura-1-Exemplo-de-intervalo-RR-e-a-respectiva-serie-temporal-utilizada-para-analise-da_fig1_269673343

4.9 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 10 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 incluirão 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 (Porcentagem dos intervalos RR adjacentes com diferença de duração maior que 50ms), SD1(desvio-padrão da variabilidade instantânea batimento-a-batimento) análise não linear, SD2 (desvio-padrão a longo prazo dos intervalos R-R contínuos; nu: unidades normalizadas; ms: milissegundos; ms²: milissegundos ao quadrado) análise não linear e variância Total. (Figura 6).

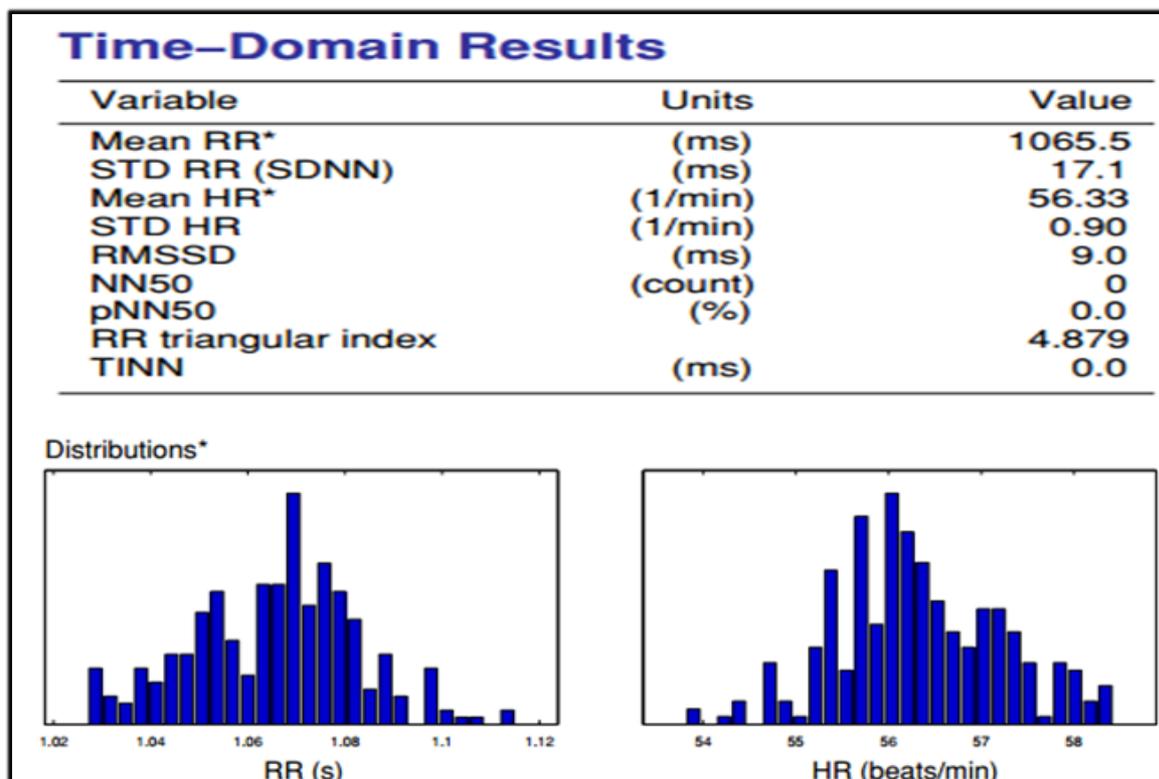


Figura 6. Ilustração da análise no domínio do tempo.

4.10 Variabilidade no domínio da frequência (Análise 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 autônomo (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).

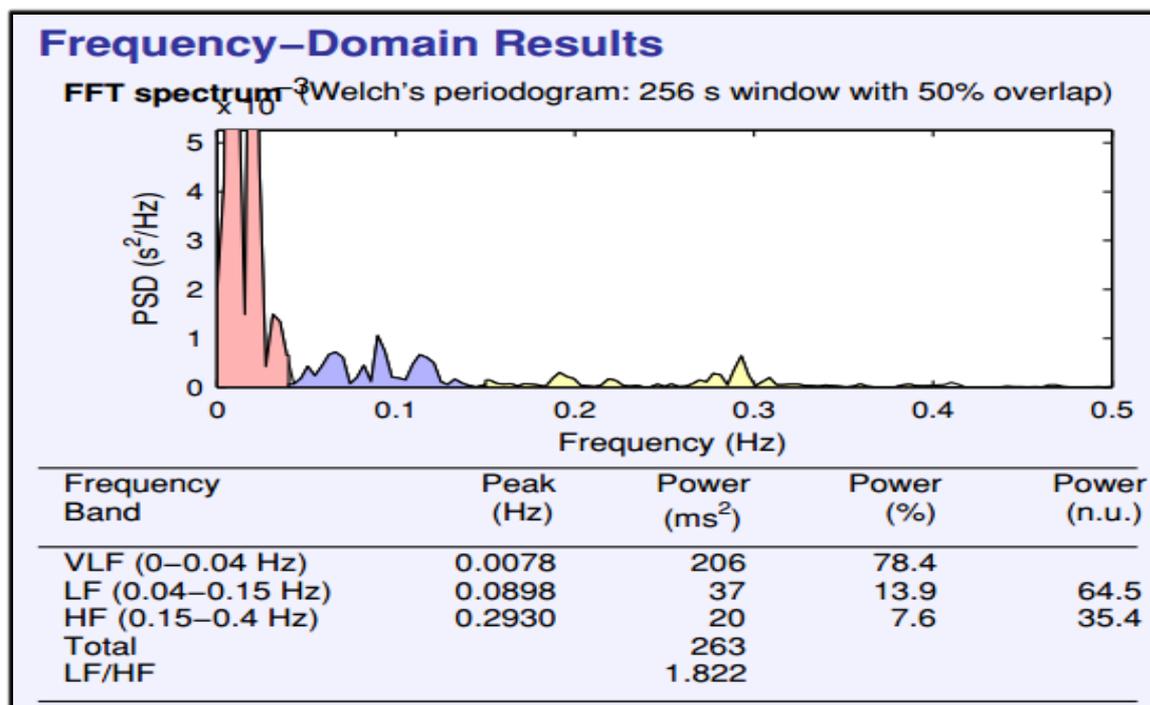


Figura 7. Ilustração da análise no domínio da frequência.

4.11 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 será 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) (Anexo D).

4.12 Coleta de células orais

As células da mucosa oral dos participantes foram coletadas com swab estéril e armazenando em -20 °C até o dia da extração no laboratório de biologia molecular do programa de pós-graduação saúde do adulto (PPGSAD) da Universidade federal do Maranhão (UFMA)

4.13 Extração de DNA e PCR tempo real

A extração do DNA genômico foi realizado através de Axyprep™ 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 sítio polimórfico D no gene da ECA e do sítio selvagem I, assim como o sítio polimórficos T do gene da AGT e o selvagem M e o sítio polimórfico C do gene do receptor tipo 1 da angiotensina 2 (AT1R) e seu sítio selvagem A.

Por meio da reação em cadeia da polimerase (PCR) em tempo real, utilizando a sequência de primer. Estes primers foram utilizados a fim de amplificar a sequência de bases (Pathiraja, Kuehlich et al.) para o genótipo DD e genótipo II dos polimorfismos do gene da ECA e para os genótipos TT e o genótipo MM do polimorfismo do gene do AGT e para os genótipos CC e do genótipo AA do polimorfismo do gene AT1R. Assim como seus respectivos heterozigotos.

A amplificação dos polimorfismos do gene ECA (É importante salientar que no caso do polimorfismo do gene da ECA como se trata de um polimorfismo do tipo inserção/deleção foi necessário usar duas sondas *Taqman*, com os seguintes códigos: C_60538594B-20 e a C_60538594A-10), do rs1799752), do gene da M235T da AGT (a sonda e seu Código: C_1985481_20 do rs699) e do Gene A1166C do AT1R (a sonda e seu Código:C_3187716_10 do rs5186), foram feitos pelo equipamento da *Step One*, todas as sondas foram adquiridas no site da *thermofisher* (os códigos são referente ao site). A genotipagem dos

polimorfismos rs1799752, rs699 e rs5186, foram determinados pela técnica de PCR em tempo real no equipamento *StepOne* (Life Technology, USA) utilizando-se sondas *Taqman* específicas para os polimorfismos. O protocolo de análise das amostras foi realizado conforme Kim e colaboradores, (2014). A reação consistiu com um volume final de 10 μ L, foi utilizado 5 μ L do GTX, 0,5 μ L da sonda a 20x, 2,5 μ L da água ultra-pura e 2,0 μ L de DNA

A PCR foi realizada por 2 horas, 40 ciclos de três passos sendo o primeiro 95°C por 20 segundos, segundo 95°C por 3 segundos, o último 60°C por 20 segundos. 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.

A identificação dos genótipos do polimorfismo do gene ECA, do polimorfismo do gene da M235T da AGT e do polimorfismo A1166C do Gene do AT1R foi realizado pelo equipamento da *Step One*, devidamente padronizado seguindo as orientações dos fornecedores das sondas.

4.14 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 unidirecional com pot-hoc e o teste *ANOVA two-way*, com post-hoc de Bonferroni, o teste qui quadrado foi utilizado para a comparação da frequência dos alelos D e I e dos genótipos DD, DI e II onde foi constatado que ambos estão em Equilíbrio de *Hardy Weinberg*.

O nível de significância foi estabelecido em $p < 0,05$ e os dados são mostrados utilizando a média \pm erro padrão médio, sendo utilizado o *software Prisma 9.0* para análise dos dados.

4.15 Desenvolvimento de modelo de aprendizado de máquina.

A linguagem de programação *Python*, versão 3.9.10, foi utilizada para desenvolvimento do modelo de aprendizado de máquina. Trata-se de uma linguagem de script de alto nível, cuja primeira versão foi lançada por Guido van Rossum, em 1991. Atualmente, é mantida pela Python Software Foundation, organização sem fins lucrativas, e compartilhada com a licença *Python Software Foundation License* (“3.10.5 Documentation”, 2022). É uma das principais linguagens de programação utilizada em ciência de dados (BISWAS; WARDAT;

RAJAN, 2022), com ampla disponibilidade de bibliotecas e ferramentas gratuitas e de sintaxe de fácil leitura e desenvolvimento, justificando assim a escolha para este trabalho.

Para o processamento dos dados, foram utilizadas as bibliotecas *Pandas* versão 1.4.3, cujo foco é manipulação de dados em alto nível (MCKINNEY, 2010; “pandas”, 2022) e *SciKit Learn* versão 1.1.1, biblioteca com ampla gama de algoritmos de aprendizado de máquina (PEDREGOSA et al., [s.d.]; “scikit-learn/scikit-learn”, 2022). Ambas são gratuitas e de código aberto, disponibilizada no GitHub, principal plataforma de hospedagem de código-fonte (KALLIS et al., 2021).

4.15.1 Preparo dos dados

Retirou-se do banco de dados do trabalho dados com erro de inserção ou valores incoerentes (ex: pressão diastólica superior à sistólica). Em seguida, os retirou-se informações que pudessem identificar os participantes, como nome e escola.

O desenvolvimento de um algoritmo de aprendizado de máquina necessita de randomização do banco de dados em 2 grupos: treino e teste. O grupo de treino será utilizado pelo computador para definir os parâmetros, pesos e pontos de corte necessários para classificar os pacientes. O grupo de teste é utilizado para medir a performance e eficácia do algoritmo, baseado no cálculo de sensibilidade, especificidade, curva Característica de Operação do Receptor (ROC) e área sob a curva. Nesse trabalho, randomizou-se 80% do banco para treino e 20% para teste.

4.15.2 Escolho do algoritmo de aprendizado de máquina

Com a randomização do banco de dados, o conjunto de treino foi aplicado sobre os seguintes algoritmos: rede neural convolucional, máquina vetor de suporte, regressão logística, floresta aleatória, árvore de decisão, classificador *adaboost*, *Naive Bayes*. com o modelo treinado, foi utilizado o conjunto de teste para avaliar a capacidade de predição do modelo, avaliado conforme sensibilidade, especificidade, curva ROC e área sob curva ROC, bem como melhor ajuste aos dados, conforme a tabela 5.

Tabela 5: comparativo entre diferentes algoritmos de aprendizado de máquina

Algoritmo	Vantagens	Desvantagens
Máquina vetor de suporte	Bom com muitas variáveis bem separadas. Pouco sujeito a outliers	não lida bem com variáveis sobrepostas. Necessita de dados adequadamente normalizados
<i>Naive Bayes</i>	Muito rápida, seleciona apenas as variáveis relevantes	Para melhor resultado, as variáveis precisam de distribuição gaussiana
Regressão Logística	Simples. Bons resultados	Nem sempre performa bem
Floresta aleatória	Boa performance em bancos não balanceados. Pouco efeito de <i>outliner</i>	Resultados do treinamento muito aleatórios
Árvore de decisão	Não é necessária normalização dos dados. Consegue lidar com dados faltantes	Muito sensível aos dados de treino
Rede Neural	Bom poder de generalização dos resultados	Consome muito recurso computacional, dificuldade de treinamento, necessita de grande volume de dados para bons resultados

fonte: (MERGHASDI et al., 2020; PUCCHIO; EISENHASUER; MORAES, 2021)

5 RESULTADOS

O estudo obteve 288 adolescentes (103 meninos e 185 meninas) sendo a idade média de 15 anos. O primeiro cuidado com os dados foi dividido de acordo com o histórico familiar de hipertensão arterial sistêmica. Nessa divisão foram encontrados 127 filhos de hipertensos (FPH) e 161 filhos de normotensos (FPN).

Na Tabela 6 e as Tabelas 7.0, 7.1 e 7.2, 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 das frequências dos alelos e dos genótipos dos polimorfismos dos genes da ECA, do AGT e receptor AT1 da angiotensina 2, respectivamente. Alteração significativa no peso, PAS, PAD e FC para os filhos de hipertensos. As demais variáveis não tiveram alterações significativas. Bem como as variáveis alélicas e genotípicas.

Tabela 6. Caracterização dos grupos de adolescente sem e com o histórico familiar de pais hipertensos de São Luís – MA.

	Filhos de normotensos (n=161)	Filhos de hipertensos (n=127)	P<0,05
Idade (anos)	16 ± 2	16 ± 2	0,08
Peso (kg)	55,29 ± 10,34*	58,17 ± 11,34	0,03
Altura (cm)	162,27 ± 11,26	164,28 ± 9,18	0,10
IMC (kg/cm ²)	20,68 ± 3,37	23,09 ± 18,45	0,15
CC (cm)	68,98 ± 7,74	70,07 ± 8,15	0,28
% gordura	21,14 ± 6,79	23,32 ± 9,08	0,08
PAS (mmHg)	112,70 ± 12,43*	115,69 ± 11,30	0,03
PAD (mmHg)	66,54 ± 8,10*	68,70 ± 8,85	0,03
FC (bpm)	79 ± 11*	82 ± 10	0,02
IQS	4 ± 3	5 ± 2	0,07
Maturação sexual (Tanner's)			X ² / valor de p
1	0	0	
2	2	2	
3	25	22	[0,945] / 0,37
4	80	59	
5	54	44	

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

Tabela 7.0 Frequência do alelo D e do alelo I e genotípica do genótipo DD, DI e II

Frequência alelos (%)	Filhos de normotensos (n=161)	Filhos de hipertensos (n=127)	X ²	
Alelo D	188	130	2,98	0,08
Alelo I	134	124		
X ²				
Genótipo DD	69	40		
Genótipo DI	50	50	4,07	0,13
Genótipo II	42	37		

(Qui-quadrado) para os alelos e os genótipos

Tabela 7.1 Frequência do alelo M e do alelo T e genotípica do genótipo MM, MT e TT

Frequência alelos (%)	Filhos de normotensos (n=161)	Filhos de hipertensos (n=127)	X ²	
Alelo M	234	195	1,25	0,26
Alelo T	88	59		
X ²				
Genótipo MM	85	79		
Genótipo MT	64	37	3,51	0,17
Genótipo TT	12	11		

(Qui-quadrado) para os alelos e os genótipos

Tabela 7.2 Frequência do alelo A e do alelo C e genotípica do genótipo AA, AC e CC

Frequência alelos (%)	Filhos de normotensos (n=161)	Filhos de hipertensos (n=127)	X ²	
Alelo A	236	198	1,66	0,19
Alelo C	86	56		
X ²				
Genótipo AA	91	77		
Genótipo AC	65	44	3,05	0,21
Genótipo CC	16	6		

(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), indicaram valores significativos e negativos em AF%, BF % e BF/AF para os filhos de hipertensos, não apresentando valores significativos nas demais variáveis.

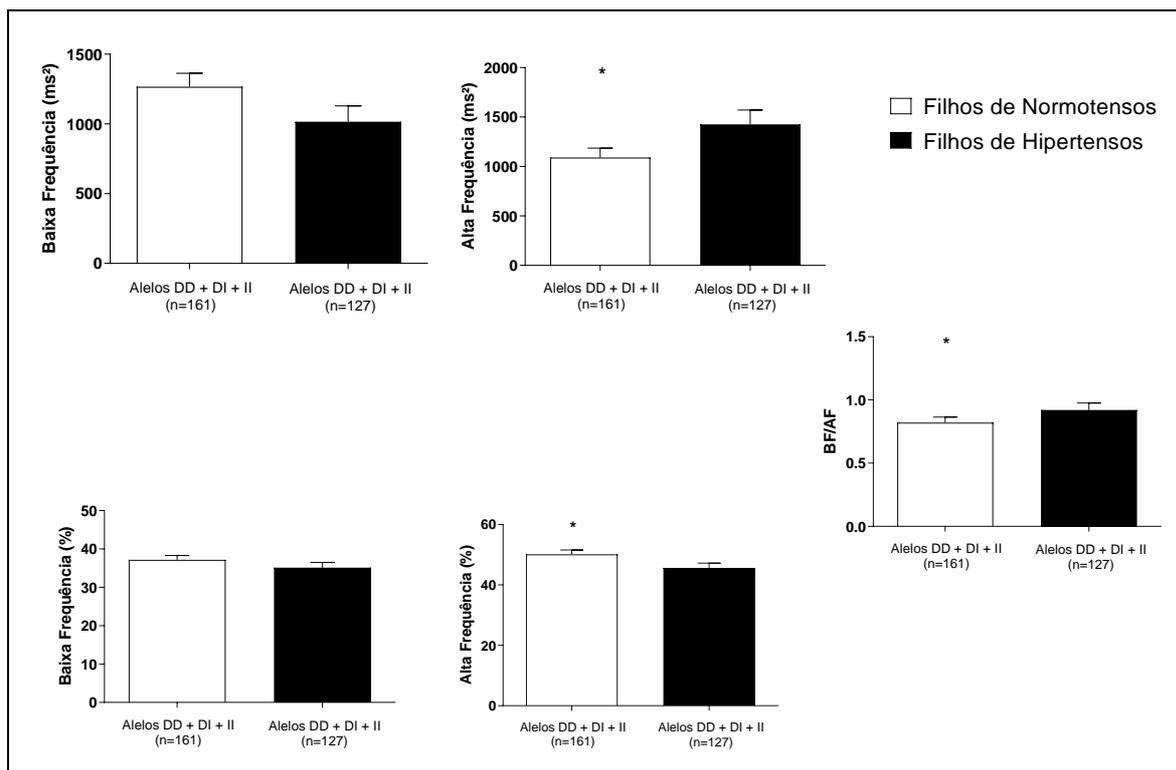


Figura 8. Filhos de Normotensos e Filhos de Hipertensos e as relações estatísticas com a Variabilidade da frequência cardíaca de São Luís- MA; BF: componente de baixa frequência; AF: componente de alta frequência; BF/AF: razão entre os componentes de baixa e alta frequência. (*) comparação entre FPN vs. FPH com diferença estatística $p < 0,05$, (teste t não pareado)

Na Tabela 8 temos a comparação das variáveis do domínio do tempo (VAR RR, RMSSD, SDNN, SD1, SD2), onde as variáveis VAR RR e RMSSD se apresentaram maiores nos filhos de normotensos, o restante não apresentaram alterações significativas.

Tabela 8. 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=161)	Filhos de Hipertensos (n=127)
Var RR (ms ²)	810,63 ± 112,14*	776,84 ± 104,09
RMSSD (ms)	55,19 ± 32,10*	46,75 ± 23,11
SDNN (ms)	57,54 ± 22,04	54,89 ± 21,90
SD1 (ms)	39,59 ± 17,97	38,91 ± 23,22
SD2 (ms)	63,84 ± 21,12	64,22 ± 20,64

RMSSD: raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos R-R normais adjacentes, expresso em milissegundos; SDNN: Desvio padrão de todos os intervalos RR normais registrados em um intervalo de tempo; 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 9 mostra a composição corporal do FPN e FPH onde cada grupo foi dividido 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 quando comparados os grupos FPH DD vs. FPH DD com todas essas variáveis maiores nos FPH DD. Os outros dados não tiveram resultados significativos na estatística.

Tabela 9. 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=161)			Filhos de Hipertensos (n=127)		
	DD(n=69)	DI(n=50)	II(n=42)	DD(n=40)	DI(n=50)	II (n=37)
Idade (anos)	15,48 ± 1,43	16,00 ± 1,64	15,69 ± 1,38	15,70 ± 1,23	16,12 ± 1,11	16,24 ± 1,77
Peso (Kg)	53,29 ± 10,53	59,17 ± 10,58	53,95 ± 8,51	58,01 ± 11,49	57,88 ± 11,30	58,75 ± 11,51
Altura (cm)	161,70 ± 8,14	162,50 ± 16,54	163,10 ± 7,58	164,40 ± 7,31	164,40 ± 9,81	164,00 ± 10,27
IMC (Kg/m ²)	20,29 ± 3,19	21,61 ± 3,74	20,20 ± 2,99	21,66 ± 4,14	21,32 ± 3,66	21,54 ± 3,52
CC (cm)	67,64 ± 7,15	71,06 ± 9,20	68,71 ± 6,25	70,84 ± 7,91	69,17 ± 7,23	70,82 ± 8,74
% gordura	19,61 ± 5,25	23,84 ± 7,18	21,15 ± 8,04	21,04 ± 6,44	24,10 ± 10,40	25,18 ± 11,26
PAS (mmHg)	110,00 ± 10,35*	113,90 ± 9,5 [#]	106,80 ± 9,08 ^{*#&}	119,00 ± 9,89	114,20 ± 8,98	114,80 ± 8,80
PAD (mmHg)	68,45 ± 6,96	67,39 ± 7,47	65,32 ± 5,50 ^{*&}	71,44 ± 5,03	69,77 ± 6,27	69,21 ± 8,74
FC (bpm)	80,88 ± 10,69	78,89 ± 18,29	75,57 ± 7,21 ^{*#}	84,13 ± 8,13	82,35 ± 9,60	78,29 ± 8,09
IQSP	3,89 ± 2,28	5,06 ± 2,45	4,81 ± 2,63	4,67 ± 2,95	5,25 ± 2,14	5,31 ± 2,64
Tanner	4,20 ± 0,67	4,08 ± 0,82	4,14 ± 0,72	4,12 ± 0,72	4,12 ± 0,74	4,18 ± 0,81

IMC: Índice de Massa Corporal; CC: Circunferência da Cintura; PAD: Pressão Arterial Diastólica; PAS: Pressão Arterial Sistólica; FC: Frequência Cardíaca; IQSP: Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh; FPH: filho de hipertenso; FPN: filho de normotenso; DD: homocigoto deleção; DI: heterocigoto deleção/inserção; II: homocigoto inserção. (*) comparação com FPH DD, (#) comparação com FPH DI, (&) comparação com FPH II; (@) comparação com FPN DD; (¥) comparação com FPN DI e (£) comparação com FPN II com diferença estatística $p < 0.05$, two-way ANOVA e Bonferroni posthoc. Valores em média ± desvio padrão

Na tabela 9 observamos composição de corporal, pressão arterial e FC, IQS, Tunner dos adolescentes com e sem a história familiar de hipertensão que foram divididos em história familiar de pais normotenso em subgrupos com alelos DD vs. DI vs. II e história familiar de pais hipertensos divididos em grupos com alelos DD vs. DI vs. II

Onde foi possível identificar alterações nos grupos quanto a PAS, quando os grupos FPN DD foram comparados aos FPH DD tendo valores estatisticamente maior no último, alterações também foram notadas na relação FPN DI vs FPH DI mostrando maiores valores no grupo de FPH DI. Contudo as maiores diferenças foram encontradas quando os FPN II foi comparado aos FPH II, DI e DD, mostrando a relevância quando essas duas características de histórico familiar de hipertensão e a presença do polimorfismo estão combinadas e quanto ao número de alelos, onde a maior diferença foi obtida na comparação FPN II vs FPH DD

Em relação a PAD foi possível identificar alterações quando comparado o grupos FPN II aos grupos FPH II e DD onde a maior relação foi dada quando o FPN II foi comparado ao FPH DD. No que se refere a FC foi possível nota alterações com padrões de comportamentos similar a PAD onde a maior alteração identificada foi a relação do grupo FPN II ao grupo FPH DD.

Quanto as outras variáveis da tabela, não foi possível identificar alterações estatisticamente significativas, indicando que elas não tiveram alterações significativas quando comparadas aos grupos.

Com isso, foi possível demonstrar, alterações pressóricas importante nos filhos de hipertensos principalmente quando associados aos polimorfismos.

Tabela 10 - Análise autonômica entre histórico familiar de hipertensão e os padrões genéticos do polimorfismo do gene ECA

	Filhos de Normotensos (n=161)			Filhos de Hipertensos (n=127)		
	DD(n=69)	DI(n=50)	II(n=42)	DD(n=40)	DI(n=50)	II (n=37)
Domínio do tempo						
RR (ms)	773,8±85,95 [£]	800,6 ± 94,07	861,6 ±83,01 ^{*#&}	762,20 ±72,42	771,4 ± 83,18	785,8 ± 100,8
SDNN (ms)	55,90 ± 21,23	54,86 ± 17,51	64,46 ± 22,13 [*]	47,25 ± 12,94 [#]	55,13 ± 24,43	63,06 ± 16,90
RMSSD (ms)	57,61 ±26,78 [*]	53,75 ± 21,96	67,44 ± 31,52 ^{*#}	39,47 ± 13,96 ^{&}	47,91 ± 18,83	64,08 ± 17,96
pNN50	39,17± 17,96	39,87 ± 15,18	42,74 ± 16,59	32,26 ± 18,68	34,81 ± 16,97	38,81 ± 19,77
SD1	39,66 ± 15,52	41,25 ± 15,68 [*]	50,56 ± 21,84 ^{*#}	29,15 ± 10,98 ^{&}	36,76 ± 19,83	45,25 ± 20,03
SD2	71,06 ±14,53 [£]	67,44 ± 15,25	55,43 ± 12,54 ^{*#}	75,17 ± 15,78	69,80 ± 17,43	66,08 ± 10,60
SD2/SD1	1,85 ± 0,47 [£]	1,88 ± 0,60 [£]	2,27 ± 0,54 ^{*#&}	1,52 ± 0,32	1,73 ± 0,49	1,76 ± 0,40
Domínio da frequência						
BF (ms ²)	1171± 670,3	1010 ± 613,8	606,3 ± 340,9 [*]	1222 ± 796,9	1003 ± 716,7	943,1 ± 536,8
AF (ms ²)	966,70± 535,5	1100± 747,8	1596 ± 1295 ^{*#}	830,3 ± 353,8	878,1 ± 576,5	975,2 ± 730,3
BF (%)	44,39±15,12 ^{¥#&}	32,20 ± 11,83 [*]	35,38 ± 10,15 [*]	47,79 ±31,81 ^{#&}	31,81 ± 12,57	29,77 ± 11,50
AF (%)	47,49 ± 12,80	50,49 ± 15,14	53,15 ± 17,33 ^{*#}	39,32 ± 9,69	43,04 ± 16,50	44,45 ± 17,04
BF/AF	0,795 ± 0,456	0,880 ± 0,451 [*]	0,907 ± 0,393 [*]	0,552 ± 0,591	0,695 ± 0,421	0,748 ± 0,510

RR: intervalo normais registrado em um intervalo de tempo; SDNN: desvio padrão de todos os intervalos RR normais registrados em um intervalo de tempo; RMSSD: raiz quadrada média de diferenças sucessivas; pNN50: proporção de NN50 dividida pelo número total de NNs; SD1: dispersão dos pontos perpendiculares à linha de identidade é uma escala de registro instantâneo da variabilidade da frequência cardíaca; SD2: dispersão dos pontos ao longo da linha de identidade; SD1/SD2: mostra a razão entre as variações curta e longa dos intervalos RR, BF: baixa frequência; AF: alta frequência; BF/AF: balanço simpato-vagal; DD: homocigoto deleção; DI: heterocigoto deleção/inserção; II: homocigoto inserção. (*) comparação com FPH DD, (#) comparação com FPH DI, (&) comparação com FPH II; (@) comparação com FPN DD; (¥) comparação com FPN DI e (£) comparação com FPN II, com diferença estatística $p < 0.05$, two-way ANOVA e Bonferroni posthoc. Valores em média ± desvio padrão.

Na tabela 10 observamos a análise autonômica dos adolescentes baseados na divisão entre o histórico familiar de hipertensão e normotensão feita pela VFC.

Na análise no domínio do tempo da VFC, houve diferença estatística em quase todas as variáveis entre FPN e FPH, exceto o pNN50. Onde observou-se que quando é relacionada ao polimorfismo é possível acompanhar HAS padrões piores.

Quanto a variáveis observadas, a variável RR, comparada aos FPN DD vs FPN II sendo pior nos FPN DD, dessa mesma forma os FPN II apresentaram valores melhores quando comparados aos três grupos de FPH, sendo que a diferença se torna ainda maior quando é considerada o polimorfismo como exemplo, temos o FPN II vs FPH DD, sendo que o grupo FPH DD apresentou o pior padrão da RR.

Quanto ao SDNN foi possível notar maiores diferenças entre grupos FPN II vs FPH DD, comportamento similar das demais variáveis do domínio do tempo.

Ainda quanto o SDNN foi possível notar que o grupo FPH DD se mostra pior quando comparado ao grupo FPH DI indicando mais uma vez o peso dos alelos polimórficos.

O RMSSD também se mostra alterado quando é comparado os grupos FPN DD vs FPN II sendo que nesse último grupo, a variável está melhor, indicando a importância do polimorfismo, como um fator de dano (Figura 9). Fato que é notado quando é feita a seguinte combinação FPN II vs FPH DI sendo que o primeiro grupo tem melhores indicadores, situação notada nas variáveis SD1, SD2 e SD2/SD1. Ainda relacionando o RMSSD foi possível notar diferenças quando o grupo FPH DD foi comparado ao grupo FPH DI tendo piores padrões no primeiro grupo. Essa mesma relação apresentou diferenças no SD1. A relação FPN DI vs FPH DD também apresentou diferenças nessa mesma variável.

Como já foi demonstrado em outros momentos o comportamento da variável SD2 apresentou também diferenças na relação FPN DD vs FPN II, onde o segundo grupo sem o polimorfismo se apresenta melhor. Já a variável SD2/SD1 mostrou diferença quando comparados os grupos FPN II vs FPH II tendo uma condição melhor no primeiro grupo, comportamento observado também na variável RR.

Em relação a esse domínio é possível observar maiores níveis simpáticos nos filhos de pais hipertensos, principalmente quando associado ao polimorfismo e considerando o número de alelos presentes.

Na análise no domínio da frequência, além de seguir a mesma projeção do domínio do tempo, observamos diferença significativa nas variáveis BF (ms^2), BF (%), AF (ms^2) AF

(%) e BF/AF. entre os grupos FPH e FPN, que representam o sistema nervoso simpático e parassimpáticos

Na variável BF (ms^2), o grupo FPH DD apresentou valores mais elevados que o grupo FPN II, tendo assim a maior prevalência simpática, onde o FPH DD apresentou valores maiores que todos os outros grupos.

A variável BF (%), o grupo FPH DD apresentou valores maiores que os grupos FPH DI e FPH II, e que os grupos FPN DI e FPN II. O grupo FPN DD também estava mais elevado que o FPH II. bem como, a relação do mesmo com os grupos FPN DI e FPN II.

Demonstrando, portanto, alterações autonômicas já proeminentes entre os filhos de hipertensos e em grupos que apresentam o alelo polimórfico, principalmente naqueles grupos que apresentam dois alelos.

Essa observação foi confirmada pela variável AF (ms^2). Onde indicou que o FPN II apresentou valores maiores quando comparados aos grupos FPH DD e FPH DI. Tendo uma predominância parassimpática no grupo FPN II. Essa observação também foi indicada junto a variável AF (%) que apontou a mesma relação citada na variável AF (ms^2).

Em relação a variável BF/AF foi possível identificar que as variáveis FPN DI são superiores aos FPH DD e ainda constatar que os FPN II também apresentam valores maiores que os FPH DD da variável em questão.

Dessa forma, com base em todas essas variáveis no domínio do tempo quanto da frequência foi possível demonstrando alterações autonômicas já proeminentes entre os filhos de hipertensos. Principalmente quando associado a presença do polimorfismo.

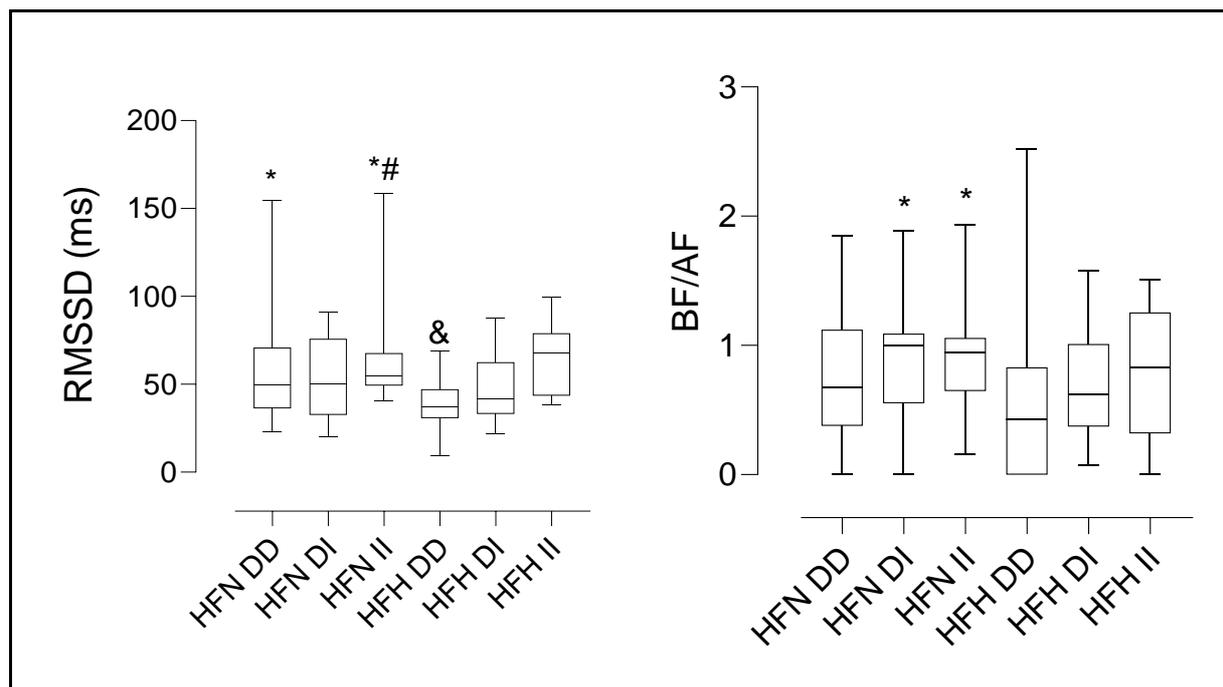


Figura 9: Análise autonômica entre histórico familiar de hipertensão e o polimorfismo do ECA. RMSSD: raiz quadrada média de diferenças sucessivas; BF/AF: balanço simpátovagal; DD: homocigoto polimórfico; DI: heterocigoto; II: homocigoto selvagem.; . (*) comparação com FPH DD, (#) comparação com FPH DI, (&) comparação com FPH II; (@) comparação com FPN DD; (¥) comparação com FPN DI e (£) comparação com FPN II, com diferença estatística $p < 0.05$, two-way ANOVA e Bonferroni posthoc. Valores em média \pm desvio padrão.

Tabela 11. Composição corporal, pressão arterial e FC, IQS, Tunner dos adolescentes com história familiar de pais normotensos divididos em grupos com alelos MM vs. MT vs. TT e história familiar de pais hipertensos divididos em grupos com alelos MM vs. MT vs. TT

	Filhos de Normotensos (n=161)			Filhos de Hipertensos (n=127)		
	MM(n=85)	MT(n=64)	TT(n=12)	MM(n=79)	MT(n=37)	TT(n=11)
Idade (anos)	15,54±1,65	15,48 ± 1,55	16,00 ± 1,70	15,91± 1,32	15,65± 1,81	16,36±1,74
Peso (Kg)	54,90± 10,53	56,01 ± 10,37	54,23 ± 11,51	58,76 ±11,16	57,52 ± 12,39	56,15 ± 9,35
Altura (cm)	161,8±6,99	165,0±9,23	159,7±6,07	165,20 ± 8,80	163,60±10,13	159,80±7,50
IMC (Kg/m ²)	20,99 ± 3,32	20,15 ± 3,17	21,29 ± 4,47	21,48 ± 3,97	21,38 ± 3,48	21,98 ± 3,29
CC (cm)	68,68± 8,03	69,24 ± 7,39	69,71 ± 7,93	69,87 ± 8,09	70,31 ± 7,93	71,90 ± 7,08
% gordura	21,71±6,30	20,30 ± 7,24	21,90 ± 7,51	23,09 ± 9,84	22,93 ± 8,43	23,46 ± 9,35
PAS (mmHg)	108.1±8,31 ^{*#&}	111,6 ± 8,84 [*]	116,6±8,44	114,2 ±7,31	115,9 ±10,6	121,5 ± 10,53
PAD (mmHg)	64,24 ± 5,46 ^{*#&}	67,49 ± 6,94 ^{&}	69,18 ±9,26	69,81± 6,22	70,17 ± 6,22	79,40 ± 9,73
FC (bpm)	75,06 ± 7,61 ^{¥*#&}	80,61 ± 7,15	83,00 ± 10,63	80,95 ± 7,63	82,24 ± 7,62	87,60 ± 4,61
IQSP	4,07 ± 2,32	5,14 ± 1,88	4,33 ± 2,00	5,31 ± 2,59	5,17 ± 2,96	5,00 ± 2,00
Tanner	4,21 ± 0,67	4,07 ± 0,86	4,08 ± 0,51	4,16 ± 0,75	4,16 ± 0,76	4,27 ± 0,78

PAS: Pressão Arterial Sistólica; PAD: Pressão Arterial Diastólica; CC: Circunferência da Cintura; GC: Gordura Corporal; IMC: Índice de Massa Corporal; MM: homocigoto selvagem; MT: heterocigoto; TT: homocigoto polimórfico (*) comparação com FPH MM, (#) comparação com FPH MT, (&) comparação com FPH TT; (@) comparação com FPN MM; (¥) comparação com FPN MT e (£) comparação com FPN TT com diferença estatística p <0.05, two-way ANOVA e Bonferroni posthoc. Valores em média ± desvio padrão.

Na tabela 11 observamos Composição de corporal, pressão arterial e FC, IQS, Tunner dos adolescentes com e sem a história familiar de hipertensão que foram divididos em história familiar de pais normotenso em subgrupos com alelos MM vs. MT vs. TT e história familiar de pais hipertensos divididos em grupos com alelos MM vs. MT vs. TT

Onde foi possível identificar alterações nos grupos nas variáveis PAS, PAD e FC, que apresentaram diferenças estatisticamente significativas quanto a comparação do grupo FPN MM em relação aos grupos FPH MM, MT e TT, ainda sobre a variável FC também houve uma diferença na relação dos grupos FPN MM e FPN MT. Todos esses grupos que foram comparados ao FPN MM apresentaram valores mais elevado em relação ao mesmo. À medida que apresentavam combinações de histórico de hipertensão e polimorfismo, onde o grupo FPH TT apresentou piores valores.

Em relação às outras variáveis da tabela, não foi possível identificar alterações estatisticamente significativas.

Tabela 12 - Análise autonômica entre histórico familiar de hipertensão e os padrões genéticos do polimorfismo do gene do AGT

	Filhos de Normotensos (n=161)			Filhos de Hipertensos (n=127)		
	MM(n=85)	MT(n=64)	TT(n=12)	MM(n=79)	MT(n=37)	TT(n=11)
Domínio do tempo						
RR (ms)	869,3±74,13 ^{*#&}	828,7 ± 91,84 ^{&}	800,00 ± 61,42	801,90 ± 122,3	780,60 ± 55,76	692,60 ± 101,4
SDNN (ms)	69,15±15,20 ^{*#&}	59,34 ± 12,70 ^{#&}	52,58 ± 10,38	56,42 ± 14,74 ^{&}	48,50 ± 07,96	37,11 ± 08,66
RMSSD (ms)	78,90±20,06 ^{¥£*#&}	58,49 ± 17,23	55,71 ± 15,31	67,60 ± 22,69 ^{&}	57,05 ± 14,93	31,44 ± 15,40
pNN50	40,02 ± 19,18	29,54 ± 21,64	28,72 ± 22,63	30,80 ± 24,45	33,76 ± 19,56	26,33 ± 11,39
SD1 (ms)	61,45 ± 25,84 ^{&}	52,72 ± 14,44 ^{&}	43,83 ± 08,32	49,40 ± 17,32	43,62 ± 16,97	22,61 ± 10,64
SD2 (ms)	56,90 ± 17,72 ^{¥£*#&}	74,12 ± 17,84	88,57 ± 29,94	70,68 ± 15,82	73,91 ± 16,23	88,14 ± 23,71
SD2/SD1 (ms)	2,54 ± 0,58 ^{¥£*#&}	1,88 ± 0,67	1,68 ± 0,35	2,00 ± 0,60	1,80 ± 0,31	1,48 ± 0,40
Domínio da frequência						
BF (ms ²)	891,5 ± 634,70 ^{&}	1095 ± 714,80 ^{&}	1504 ± 517,50	1170 ± 612,30	1246 ± 775,10	2170 ± 1345
AF (ms ²)	1412±583,90 ^{£*#&}	1099± 530,00	703,20 ± 392,80	1009 ± 550,60	836,2 ± 482,1	415,1 ± 253,60
BF (%)	31,42±10,93 ^{¥£#&}	40,51 ± 09,46 ^{*#&}	35,36 ± 06,11 ^{&}	35,19 ± 10,86 ^{&}	36,33 ± 13,18 ^{&}	53,00 ± 12,73
AF (%)	61,77 ± 12,22 ^{*#&}	54,70 ± 10,95	52,59 ± 06,97	51,64 ± 14,67	45,52 ± 13,01	33,87 ± 14,42
BF/AF	0,981± 0,37 ^{&}	1,04 ± 0,49 ^{&}	0,44 ± 0,14 ^{&}	1,19 ± 0,58	1,13 ± 0,60	1,93 ± 0,81

RR: intervalo normais registrado em um intervalo de tempo; SDNN: desvio padrão de todos os intervalos RR normais registrados em um intervalo de tempo; RMSSD: raiz quadrada média de diferenças sucessivas; pNN50: proporção de NN50 dividida pelo número total de NNs; SD1: dispersão dos pontos perpendiculares à linHAS de identidade é uma escala de registro instantâneo da variabilidade da frequência cardíaca; SD2: dispersão dos pontos ao longo da linHAS de identidade; SD1/SD2: mostra a razão entre as variações curta e longa dos intervalos RR; BF: baixa frequência; AF: alta frequência; BF/AF: balanço simpátovagal; MM: homozigoto selvagem; MT: heterozigoto; TT: homozigoto polimórfico.; (*) comparação com FPH MM, (#) comparação com FPH MT, (&) comparação com FPH TT; (@) comparação com FPN MM; (¥) comparação com FPN MT e (£) comparação com FPN TT com diferença estatística p <0.05, two-way ANOVA e *Bonferroni posthoc*. Valores em média ± desvio padrão.

Na tabela 12 observamos a análise autonômica dos adolescentes baseados na divisão entre o histórico familiar de hipertensão e normotensão feita pela VFC.

Na análise no domínio do tempo da VFC, houve diferença estatística em quase todas as variáveis entre FPN e FPH, exceto o pNN50.

Grupos que apresentaram o histórico de familiar de hipertensão mostraram indicadores ruim e quando estava associado a presença dos alelos polimórficos os valores de risco era mais elevado.

Dessa forma, nas avaliações da VFC no domínio do tempo, em relação as variáveis RR, SDNN, RMSSD SD2 e SD2/SD1 todas apresentaram diferenças estatisticamente significativas quando o grupo FPN MM foi comparado aos grupos FPH MM, MT e TT, salientando que as maiores diferenças foram observadas na relação FPN MM vs FPH TT.

Ainda nessa contextualização do grupo FPN MM, este também apresentou diferenças quando comparado aos grupos FPN MT, TT, quando observadas as variáveis RMSSD, SD2 e SD2/SD1. Apresentando alterações maiores no grupo que tinHAS dois alelos polimórficos.

Quanto a relação do grupo FPN MT foi possível identificar alterações quando comparado aos grupos FPH MT na variável SDNN e quando houve a combinação do grupo FPN MT vs FPH TT onde alterações significativas nas variáveis RR, SDNN e SD1 foram observadas. De todas as comparações referidas ao grupo FPN MT a que apresentou maior alteração foi FPN MT vs FPH TT.

Ainda na avaliação da VFC no domínio do tempo. Foi possível notar diferenças na relação do grupo FPH MM vs FPH TT nas variáveis SDNN, RMSSD. Indicando que a presença de dois alelos polimórfico tem um fator de gravidade.

Na avaliação das variáveis do domínio da frequência quando comparado o grupo FPN MM, foi possível notar diferenças nas BF% em relação ao grupo FPN MT, já as variáveis AF ms², BF% se mostraram alteradas na relação do grupo FPN MM vs FPN TT.

As variáveis AF ms², BF (%) e AF (%) também se mostraram alteradas na comparação FPN MM vs FPN MT. Em Relação ao grupo FPN MM vs FPH MM houve diferenças nas variáveis AF ms², AF %. Já quando o grupo FPN MM foi combinado ao FPH MT houve alterações nas variáveis AFms², BF% e AF%.

Já todas as variáveis da frequência (BFms², AFms², BF%, AF% e BF/AF) se mostraram significativas quando o grupo FPN MM foi comparado ao grupo FPH TT, onde foi possível identificar a maior relação quanto as diferenças estatísticas.

O BFms², BF% e BF/AF também se apresentaram diferentes entre a comparação do grupo FPN MT vs FPH TT. Assim como, BF % se mostrou diferente na comparação FPN MT vs FPH MM, bem como entre a combinação FPN TT vs FPH TT, onde também foi possível identificar diferença na variável BF/AF. O BF (%) apresentou diferença na comparação FPH MM vs FPH TT bem como em relação ao FPH MT vs FPH TT. Sendo o grupo FPH TT com pior valor.

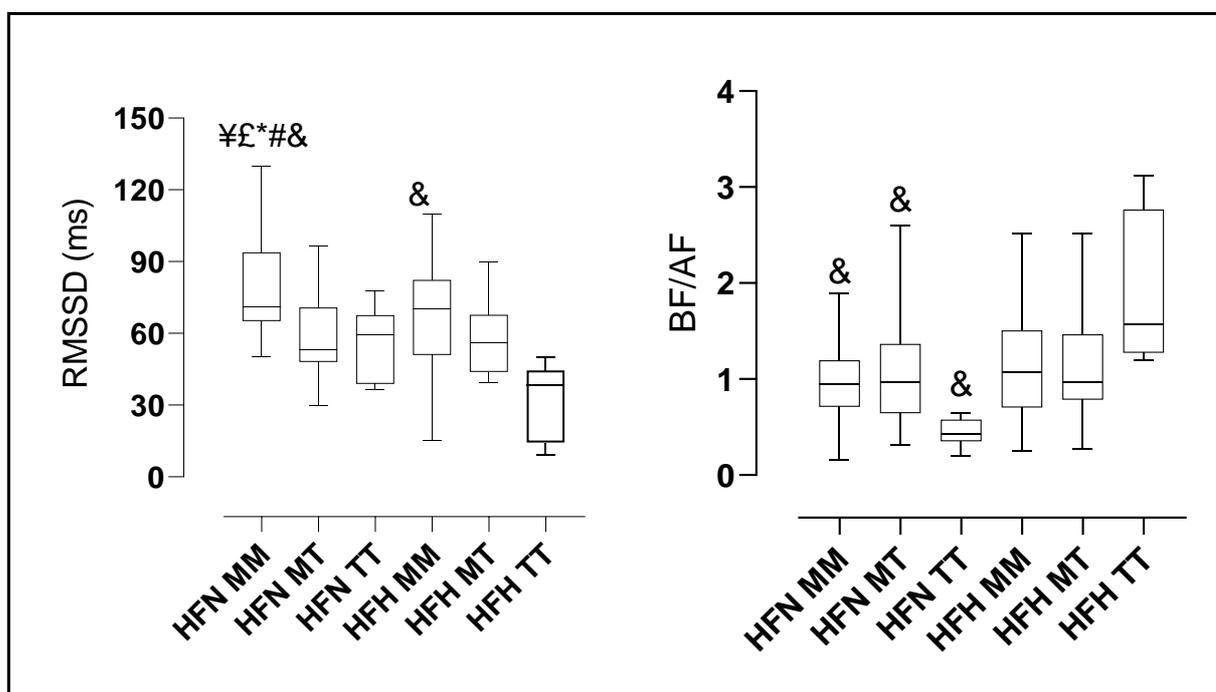


Figura 10: Análise autônômica entre histórico familiar de hipertensão e o polimorfismo do AGT. RMSSD: raiz quadrada média de diferenças sucessivas; BF/AF: balanço simpatovagal; MM: homocigoto selvagem; MT: heterocigoto; TT: homocigoto polimórfico.; (*) comparação com FPH MM, (#) comparação com FPH MT, (&) comparação com FPH TT; (@) comparação com FPN MM; (¥) comparação com FPN MT e (£) comparação com FPN TT com diferença estatística $p < 0.05$, *two-way ANOVA* e *Bonferroni posthoc*. Valores em média \pm desvio padrão.

Fonte: De autoria própria (2022)

Tabela 13. Composição corporal, pressão arterial e FC, IQS, Tunner dos adolescentes com história familiar de pais normotensos divididos em grupos com alelos AA vs. AC vs. CC e história familiar de pais hipertensos divididos em grupos com alelos AA vs. AC vs. CC

	Filhos de Normotensos (n=161)			Filhos de Hipertensos (n=127)		
	AA(n=91)	AC(n=54)	CC(n=16)	AA(n=77)	AC(n=44)	CC(n=6)
Idade (anos)	15,66±1,52	15,37 ± 1,68	15,56 ± 1,86	15,88± 1,40	15,86± 1,62	15,83 ± 2,31
Peso (Kg)	55,04 ± 11,21	56,12 ± 09,36	53,89 ± 8,44	60,17 ± 12,06	55,56 ± 09,29	51,78 ± 10,68
Altura (cm)	163±07,65	162,70±07,97	159,70±05,74	163,70 ± 06,92	162,30±06,70	160,20±09,55
IMC (Kg/m ²)	20,41 ± 3,38	21,13 ± 3,39	20,69 ± 3,21	24,27 ± 23,50	21,25 ± 3,73	21,41 ± 2,45
CC (cm)	68,40 ± 08,21	69,79 ± 07,25	69,56 ± 06,62	71,40 ± 08,06	68,67 ± 07,48	65,45 ± 05,54
% gordura	21,05± 06,27	21,22 ± 07,72	21,54 ± 06,70	23,58 ± 09,12	23,00 ± 09,43	18,44 ± 10,30
PAS (mmHg)	108,90±09,32 ^{£#}	114,10 ± 10,38	120,50 ± 11,54	113,20 ± 08,31	114,60 ± 07,36	109,30 ± 4,16
PAD (mmHg)	66,14 ± 08,58	66,98 ± 07,85	67,34 ± 06,13	67,49 ± 08,02	70,57 ± 10,56	65,17 ± 06,52
FC (bpm)	79,41 ± 12,17	81,10 ± 13,24	80,66 ± 11,24	79,77 ± 14,85	82,30 ± 7,17	83,50 ± 11,48
IQSP	4,77 ± 1,93	4,64 ± 2,10	4,42 ± 1,15	4,98 ± 1,73	5,25 ± 1,93	6,80 ± 1,64
Tanner	4,06 ± 0,75	4,27 ± 0,68	4,18 ± 0,83	4,22 ± 0,68	3,93 ± 0,78	3,83 ± 0,98

PAS: Pressão Arterial Sistólica; PAD: Pressão Arterial Diastólica; CC: Circunferência da Cintura; GC: Gordura Corporal; IMC: Índice de Massa Corporal; AA: homocigoto selvagem; AC: heterocigoto CC: homocigoto polimórfico. (*) comparação com FPH AA, (#) comparação com FPH AC, (&) comparação com FPH CC; (@) comparação com FPN AA; (¥) comparação com FPN AC e (£) comparação com FPN CC com diferença estatística $p < 0.05$, two-way ANOVA e Bonferroni posthoc. Valores em média ± desvio padrão.

Na tabela 13 observamos Composição de corporal, pressão arterial e FC, IQS, Tunner dos adolescentes com e sem a história familiar de hipertensão que foram divididos em história familiar de pais normotenso em subgrupos com alelos AA vs. AC vs.CC e história familiar de pais hipertensos divididos em subgrupos com alelos AA vs. AC vs.CC Onde foi possível identificar alterações nos grupos quanto a PAS que foi estatisticamente significativa quando o grupo FPN AA foi comparado em relação ao grupo FPN AC e FPH AC.

Quanto as outras variáveis da tabela, não foi possível identificar alterações estatisticamente significativas.

Tabela 14- Análise autonômica entre histórico familiar de hipertensão e os padrões genéticos do polimorfismo do gene do AT1 da angiotensina 2

	Filhos de Normotensos (n=161)			Filhos de Hipertensos (n=127)		
	AA(n=91)	AC(n=54)	CC(n=16)	AA(n=77)	AC(n=44)	CC(n=6)
Domínio do tempo						
RR (ms)	868,1±91,55 ^{¥£*#&}	811,1 ± 96,04 ^{&}	788,3 ±95,13 ^{&}	791,30±101,90	766,60± 70,91	618,7 ± 63,95
SDNN (ms)	70,81±24,31 ^{¥£*#&}	48,75 ± 18,69	44,90 ± 11,24 ^{&}	57,92 ± 21,84	50,18 ± 19,29	37,42 ± 14,76
RMSSD (ms)	73,08±35,38 ^{¥£*#&}	43,43 ± 16,24	38,49 ± 14,60	49,37 ± 23,33	49,98 ± 15,60	20,67 ± 14,36
pNN50	47,24±15,63 ^{¥£*#&}	30,74 ± 15,24	31,30 ± 11,42	33,77 ± 17,16	27,37 ± 12,35	11,84 ± 10,13
SD1 (ms)	51,80 ±24,86 ^{¥£*#&}	40,84 ± 15,35	29,99 ± 12,15	45,79 ± 22,44	40,54 ± 18,01	14,90 ± 10,22
SD2 (ms)	60,55±19,02 ^{*#}	63,21 ± 13,95 ^{*#}	62,81 ± 11,88	76,39 ± 11,74	82,29 ± 19,23	61,38 ± 10,38
SD2/SD1 (ms)	2,38 ± 0,43 ^{£#&}	2,11 ± 0,54	1,73 ± 0,30	2,03 ± 0,53	1,67 ± 0,29	1,38 ± 0,08
Domínio da frequência						
BF (ms ²)	1791± 1280	1248 ± 1142	767,2 ± 431,0	1469 ± 1655	1199 ± 962,6	341,6 ± 266,6
AF (ms ²)	1823 ± 2590 [#]	1231 ± 1067	1393 ± 1340	1817 ± 1706	1125 ± 730,2	245,0 ± 206,1
BF (%)	22,13±06,08 ^{¥£*#}	29,69 ± 09,57	34,84 ± 06,85	29,33±07,69	32,68 ± 09,01	26,09 ± 04,93
AF (%)	57,28±15,58 ^{¥*#}	45,68 ± 15,66	37,16 ± 11,76	44,79 ± 12,71	36,02± 10,08	33,99 ± 22,68
BF/AF	0,87± 0,49	1,15 ± 0,61	1,37 ± 0,73	1,088 ± 0,60	1,16 ± 0,50	1,65 ± 1,30

RR: intervalo normais registrado em um intervalo de tempo; SDNN: desvio padrão de todos os intervalos RR normais registrados em um intervalo de tempo; RMSSD: raiz quadrada média de diferenças sucessivas; pNN50: proporção de NN50 dividida pelo número total de NNs; SD1: dispersão dos pontos perpendiculares à linha de identidade é uma escala de registro instantâneo da variabilidade da frequência cardíaca; SD2: dispersão dos pontos ao longo da linha de identidade; SD1/SD2: mostra a razão entre as variações curta e longa dos intervalos RR; BF: baixa frequência; AF: alta frequência; BF/AF: balanço simpátovagal; AA: homocigoto selvagem; AC: heterocigoto; CC: homocigoto polimórfico; (*) comparação com FPH AA, (#) comparação com FPH AC, (&) comparação com FPH CC; (@) comparação com FPN AA; (¥) comparação com FPN AC e (£) comparação com FPN CC com diferença estatística $p < 0.05$, two-way ANOVA e *Bonferroni posthoc*. Valores em média ± desvio padrão.

Na tabela 14 observamos a análise autonômica dos adolescentes baseados na divisão entre o histórico familiar de hipertensão e normotensão feita pela VFC.

Na análise no domínio do tempo da VFC, houve diferença estatística em todas as variáveis entre FPN e FPH.

Grupos que apresentaram o histórico de familiar de hipertensão mostraram indicadores ruins e quando estava associado a presença dos alelos polimórficos apresentaram valores de riscos ainda maiores.

Dessa forma, quando foi avaliado a VFC no domínio do tempo, relacionando o grupo FPN AA com todos os outros grupos foi possível ter diferenças nas variáveis RR, SDNN, RMSSD, pNN50.

Já em relação SD1 o grupo FPN AA apresentou diferenças em quase todos os grupos exceto os FPH AA. Ainda nessa relação a variável SD2, só apresentou diferença quando o grupo FPN AA foi comparado com os grupos FPH AC e o FPH CC. Já a variável SD2/SD1 apresentou diferenças apenas quando FPN AA foram comparados aos FPN CC, FPH AC e CC.

Ainda na avaliação do domínio do tempo, na relação entre grupo FPN AC e FPH CC, houve apenas diferença na variável RR, contudo quando esse mesmo grupo foi comparado aos grupos FPH AC e CC ambos apresentaram diferença na variável SD2. O grupo FPN CC quando foi comparado ao grupo FPH CC apresentou diferenças nas variáveis RR e SDNN.

Em relação ao domínio da frequência, quando o grupo FPN AA foi relacionado com outros grupos a variável BF % e AF % foram diferentes em relação aos grupos FPN AC, FPH AA e FPH AC, contudo a variável BF% também se mostrou diferente quando o grupo FPN AA foi comparado ao grupo FPN CC. Já em relação a variável AF ms² só foi estatisticamente significativa quando o grupo FPN AA sendo comparado ao grupo FPH AC. As variáveis BF ms² e BF/AF não se mostraram estatisticamente significativa.

Observou-se ainda uma relação com o histórico de hipertensão e a presença dos alelos polimórficos, onde quando ocorria a presença de ambas as variáveis, HAS via o aumento de riscos, indicada pelos valores de cada variável. Contudo, o grupo FPH CC no domínio da frequência estava fugindo essa relação que pode ser justificado pelo tamanho da amostra.

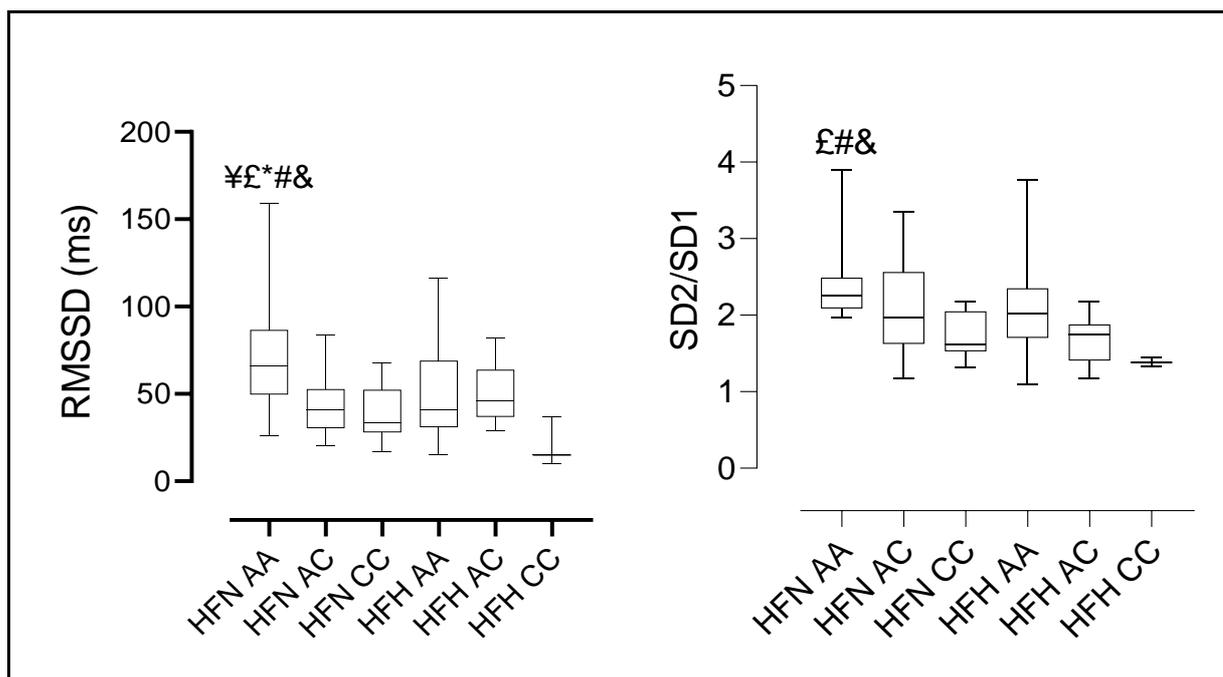


Figura 11: Análise autônômica entre histórico familiar de hipertensão e o polimorfismo do receptor AT1. RMSSD: raiz quadrada média de diferenças sucessivas SD1/SD2: mostra a razão entre as variações curta e longa dos intervalos; MM: homocigoto selvagem; MT: heterocigoto; TT: homocigoto polimórfico.; (*) comparação com FPH MM, (*) comparação com FPH AA, (#) comparação com FPH AC, (&) comparação com FPH CC; (@) comparação com FPN AA; (£) comparação com FPN AC e (£) comparação com FPN CC com diferença estatística $p < 0.05$, two-way ANOVA e *Bonferroni posthoc*. Valores em média \pm desvio padrão.

5.1 Construção do APP

Na busca de registro de algum programa de computador e smartphone que utilizasse em um único software os parâmetros de VFC, genéticos (polimorfismo do gene da ECA, ANG, AT1) e o risco hipertensivo, foram utilizadas as ferramentas do Instituto Nacional de Propriedade Intelectual (INPI), *World Intellectual Property Organization* (WIPO) e *Derwent Innovations Index*.

Nesse sentido, foram encontradas patentes que envolvem diversos recursos, porém nenhum registro de aplicativo ou programa de computador que envolvesse o objetivo proposto no estudo. (tabela 15).

Tabela 15 – Busca de registros de programas de computador

PALAVRAS-CHAVE		INPI	DERWENT	WIPO
Polimorfismo AND hipertensão	<i>Polimorfism AND hypertension*</i>	1	0	0
Enzima conversora de angiotensina	<i>“Angiotensin converting enzyme”</i>	1	0	89997
Adolescente AND hipertensão	<i>Adolescent* AND hypertension*</i>	0	56	10539
Sistema AND nervoso AND autônomo AND adolescente	<i>Autonomic AND nervous AND system AND adolescent</i>	0	4	6371
“Sistema nervoso autônomo”	<i>“autonomic nervous system”</i>	7	528	88037
“Sistema Renina Angiotensina aldosterona”	<i>“renin Angiotensin Aldosterone system</i>	0	0	16
-	<i>Software AND renin Angiotensin Aldosterone system</i>	0	0	12
-	<i>Software AND renin Angiotensin Aldosterone system AND adolescent</i>	0	0	0
TOTAL		8	588	194.972

Fonte: Própria, INPI: Instituto Nacional de Propriedade Intelectual

5.2 Comparativo entre os diferentes tipos de modelo

De acordo com a **Figura 12**, a maioria dos modelos utilizados mantiveram-se acima da linha do classificador aleatório, de modo que todos os algoritmos apresentaram poder de predição. Conforme a Tabela 71, os modelos que melhor performaram foram *Decision Tree* e *Random Forest*, com Área Sob a Curva ROC (AUC) de 92,05% e 89,57%

respectivamente. Ambos os modelos apresentaram boas especificidades, de 96,97% e 100%, porém sensibilidades medianas (75% e 63,64%).

Figura 12: Comparativo de Curva ROC de cada algoritmo testado

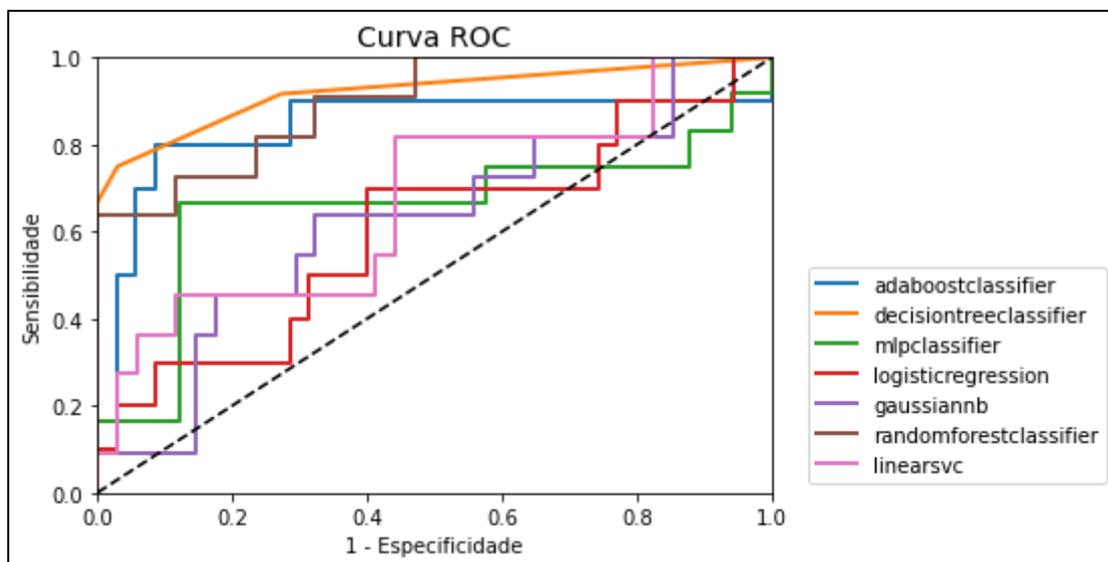


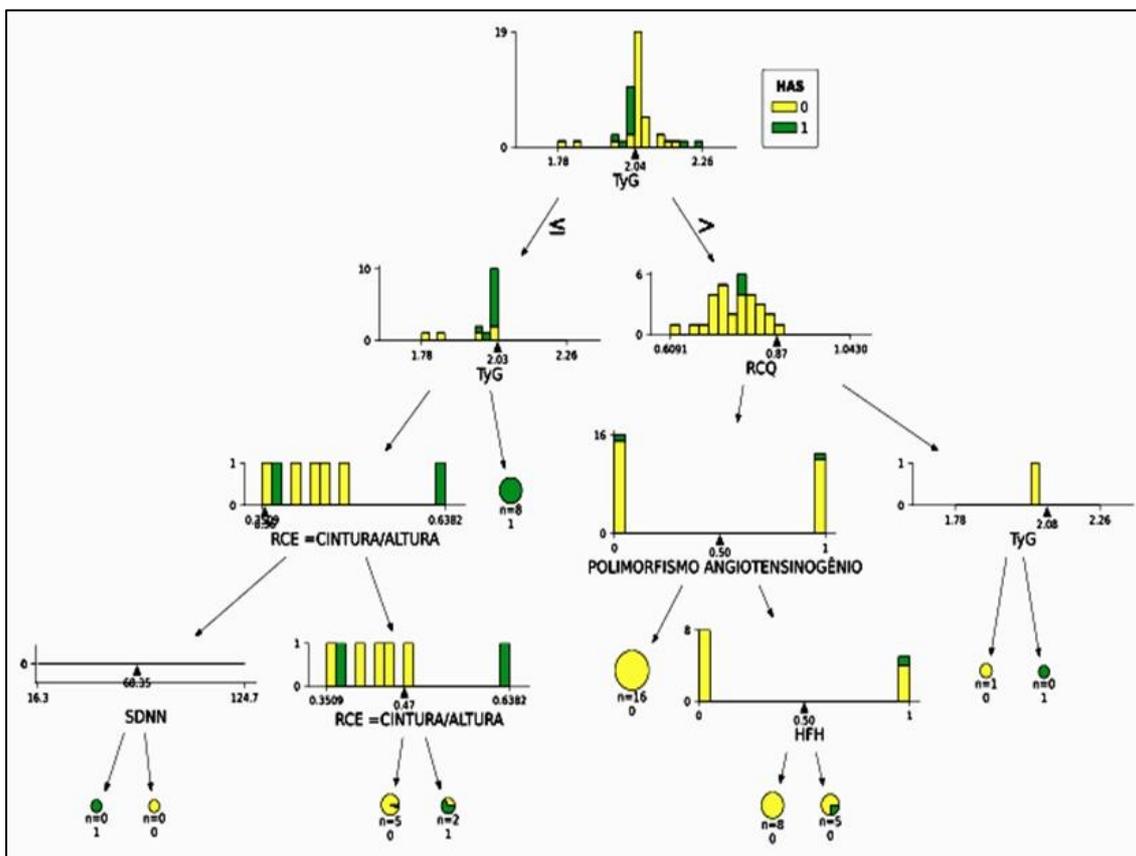
Tabela 16 - Avaliação de performance de cada algoritmo selecionado

Modelo	Sensibilidade	Especificidade	AUC
<i>Adaboost</i>	70,00%	91,43%	84,00%
<i>Decision Tree</i>	75,00%	96,97%	92,05%
<i>MLP Classifier</i>	66,67%	84,85%	65,66%
<i>Logística Regression</i>	20,00%	97,14%	60,29%
<i>Gaussian NB</i>	63,64%	47,06%	62,30%
<i>Random Forest Classifier</i>	63,64%	100,00%	89,57%
<i>Linear SVC</i>	81,82%	55,88%	67,11%

Fonte: De autoria própria (2022)

Na figura 13 observamos o resultado da utilização da Árvore de Decisão como algoritmo.

Figura 13 – Árvore de decisão parte de uma das arvores



Fonte: De autoria própria (2022)

5.3 Desenvolvimento de aplicativo

5.3.1 Motivo de não ter versão para iphone/IOS:

Desenvolver app para dispositivo da *apple* exige que sejam feitos em um *imac* ou *macbook*, e todos os testes executados em um *iphone* real. Ou seja, o programador precisa ter *macbook* e *iphone*. Isso encarece o desenvolvimento e foge da proposta deste trabalho.

O desenvolvimento do aplicativo para a plataforma *Android* deu-se através do Ambiente de Desenvolvimento Integrado (IDE), em linguagem de programação Java. Dentre os algoritmos utilizados para predição de HASS, foi escolhido o *Random Forest*. Foi utilizada a biblioteca *m2cgen* (“m2cgen”, 2022) para exportar o algoritmo treinado na linguagem *Python* para a linguagem Java e, assim, implementar no aplicativo final.

A figura 14 demonstra o aspecto final do aplicativo e as variáveis utilizadas para exibir um resultado de previsão do perfil do paciente.

Figura 14 – Variáveis de entrada no APP e Tela final do aplicativo

The figure consists of three panels labeled a, b, and c, each showing a mobile application interface for hypertension risk assessment.

- Panel a:** Titled "Risco Hipertensivo". It displays the text "Avaliação de perfil para sedentarismo e risco cardiovascular". Below this are several input fields:
 - Polimorfismo ECA: 0
 - Polimorfismo Angiotensinogênio: 1
 - Polimorfismo AT1R: 0
 - História familiar de HAS: 0
 - RMSSD (ms): 83.4
 - SDNN: 68
 - Cintura / altura: 0.4485
 - Cintura / Quadril: (field visible)
- Panel b:** Also titled "Risco Hipertensivo". It shows the same form as panel a, but with the following values entered:
 - História familiar de HAS: 0
 - RMSSD (ms): 83.4
 - SDNN: 68
 - Cintura / altura: 0.4485
 - Cintura / Quadril: 0.75
 - TyG: 2.0325
 - Sono de qualidade: 0
 At the bottom, there is a purple button labeled "CONFIRMAR" and the text "Preencha todos os campos e confirme".
- Panel c:** Also titled "Risco Hipertensivo". It shows the result screen. A dark grey box with white text reads "Apresenta perfil de risco cardiovascular". Below this, the same input fields from panel b are visible with their respective values. At the bottom, there is a purple button labeled "CONFIRMAR" and the text "Preencha todos os campos e confirme".

Fonte: De autoria própria (2022)

a. Lista de variáveis que o usuário deve inserir. b. Continuação da lista de variáveis analisadas pelo aplicativo, com botão de confirmação ao final. c. Resultado Indicado pelo aplicativo, utilizando as variáveis fornecidas como parâmetro.

6 DISCUSSÃO

O presente estudo é pioneiro em explorar as possíveis correlações de variáveis polimórficas relacionados ao polimorfismo do sistema renina angiotensina aldosterona, junto ao histórico familiar de hipertensão e a relação com a modulação do sistema nervoso autonômico cardíaco em adolescentes, mas especificamente correlacionar a menor modulação autonômica cardíacas em FPH junto a presença de um dos polimorfismos da ECA, AGT ou do AGTR1, apresentavam uma menor modulação autonômica cardíaca.

É importante destacar que esses achados foram independentes de variáveis de caracterizações como antropometria, composição corporal, índice de qualidade de sono e maturação corporal, que não apresentaram diferenças entre os grupos distribuídos na pesquisa. Sabe-se que tais variáveis são normalmente associadas a alterações autonômicas (DIAS, et al., 2022; MAGALHÃES, et al. 2020 DIAS FILHO, et al., 2020), o que valoriza os resultados deste estudo quanto ao fator preditor de risco hipertensivo em adolescentes com histórico familiar de HA associado a presença de polimorfismos do SRAA.

Dessa forma, os grupos que apresentaram maiores alterações foram os grupos de FPH com dois alelos polimórficos quando comparados aos grupos de FPN sem os alelos polimórficos, tal comportamento das variáveis foi observada em todos os polimorfismos investigados. Ainda, foi possível encontrar alterações nas variáveis do domínio do tempo da VFC, no qual FPH DD para o gene da ECA obtiveram os menores índices de RR, SDNN, RMSSD, SD1, SD2 e na relação SD2/SD1 corroborando com o estudo de Dias Filho, et al. (2020) e VOSS, Andreas et al. (1998) que encontro alterações em variáveis similares indicando. Esse mesmo padrão foi observado quanto aos FPH TT para o gene do AGT.

Contudo quanto aos FPH CC para o gene do AGTR1 além desses padrões identificados nos outros grupos polimórficos homozigoto, também foi possível observar alterações na variável pNN50, indicando que esses grupos apresentavam uma modulação autonômica cardíaca menor entre todos os grupos investigados, características observadas em outros estudos que sugerem que tanto o polimorfismo da AGT quanto o do AGTR1, apresentam associação quanto a predominância simpática em repouso, além de maior resposta simpática (GHASFAR, 2020; NISHIKINO, et al., 2006; VOSS, ANDREAS et al.1998).

A confirmação dessas alterações veio através das variáveis do domínio da frequência, BF (ms^2), AF (ms^2), BF (%), AF (%) e BF/AF, para o grupo FPH DD e FPH

TT, indicando uma predominância simpáticas para esses grupos de forma mais expressivas. Quanto ao grupo FPH CC não foi evidenciado essa diferença no domínio da frequência, o que pode ser justificado pelo tamanho da amostra dos grupos avaliados. Também foi observado que o grupo FPH AC apresenta maior predominância da modulação simpática quando comparado ao grupo FPN AA, sendo demonstrada nas variáveis AF (ms²), BF (%) e AF (%).

No aspecto da frequência do alelo polimórficos, D, T e C, não houve diferença significativa entre os grupos. É importante apontar que um único alelo D é suficiente para aumentar a expressão dos níveis séricos da ECA em indivíduos que o possuem (GUNEY et al., 2013). Em estudo feito por Simonyte et al. (2017), foi possível relacionar que meninos heterozigoto ou homozigoto para o polimorfismo da ECA apresentavam maiores riscos de desenvolver a HASS. Em outros estudos foi possível identificar similaridade quanto a esse risco (STRAZZULLO et al., 2001; SIMONYTE et al., 2017; THIEME et al., 2017).

Além disso, alguns autores relacionam que quanto mais ECA maior é a modulação do SNS (BURMEISTER et al., 2011; MARZBANRAD et al., 2014; NETO; MONTEIRO; PALMA; 2021), característica importante que foi identificada na presente pesquisa. Ainda, foi possível verificar a associação do histórico familiar de HASS com maior modulação simpática e uma modulação parassimpática diminuída para os FPH, observando também maior risco para os que apresentam o polimorfismo associado, este resultado é similar a outros estudos (DIAS-FILHO, et al., 2021; BISWAS; AGARWAL;.2022).

Ainda na relação alélica e genotípica em estudos realizados na população Brasileira, foi possível verificar que indivíduos que apresentavam o alelo T e o alelo C tinham maiores chances de desenvolver HAS, assim como indivíduos que apresentavam em associação o histórico familiar de hipertensão (PEREIRA, et al., 2001; PEREIRA, et al., 2003; PARCHWANI, DEEPAK et al., 2018). Portanto, a presença dos alelos polimórficos pode elevar as taxas plasmáticas dos subprodutos relacionados a cada um dos polimorfismos. Além disso, os padrões alélicos e genotípicos do presente estudo apresentaram similaridade quando comparado a outras regiões do Brasil (PEREIRA, et al., 2001; PEREIRA, et al., 2003; CRUZ-LÓPEZ, et al, 2022).

Foi observado que esses polimorfismos têm certas similaridades quanto ao desequilíbrio do SRAA o que pode levar ao desenvolvimento da HASS, como demonstrado por diversos estudos (PINHEIRO et al. 2019; GINTONI;

ADAMOPOULOU; YAPIJAKIS; 2021, WEI et al. 2022), além do desenvolvimento de outras patologias cardiovasculares (VAN GEEL, PAUL et al. 2000 GAFAR, 2020; RIAD, et al., 2021).

Como demonstrados na presente pesquisa não houve diferenças nas variáveis antropométricas e na composição corporal dos grupos avaliados, corroborando com o estudo de LELIS et al. (2019), onde também não encontrou diferenças nessas variáveis quando comparada aos principais polimorfismo do SRAA. Contudo em estudo anterior foi demonstrado alterações no IMC e percentual de gordura corporal em grupos de adolescentes que apresentavam pais hipertensos (DIAS-FILHO, 2021). Embora neste estudo não se tenha evidenciado alterações nessas variáveis, é possível encontrar na literatura mais estudos que indicam por exemplo relação dos alelos DD com os de índice de massa corporal e percentual de gordura (COOPER et al., 1997; STRAZZULLO et al., 2003).

Outras variáveis que se mostraram significativas na maioria das combinações do polimorfismo do SRAA foram a PAS, PAD e FC principalmente quando combinada ao HFPH e a presença do homocigoto dos respectivos polimorfismos, corroborando alguns estudos na literatura (PERES et al., 2020; GHASFAR, 2020; DIAS-FILHO, 2021). Contudo no presente trabalho não foi possível notar diferença nas variáveis PAD e FC entre os grupos da pesquisa relacionados ao polimorfismo do AGTR1.

Com base na soma de todas as variáveis no presente trabalho e a relação com a variabilidade da frequência cardíaca tanto no domínio do tempo quanto da frequência é possível apontar que os grupos formados por FPH DD, TT e CC, apresentam um menor balanço autonômico, dessa forma, podem apresentar maior risco hipertensivo e chances aumentadas de desenvolver outras DCV. Este dado corrobora outros estudos no qual se apontou que uma VFC menor pode antecipar uma série de fatores de riscos para a HASS, indicando ainda que defeitos na dinâmica do SNA são importantes mecanismos que atuam na origem da HASS (THASYER et al., 2010; AMARAL et al., 2018; KHASN, LIP, SHASNTSILA, 2019).

Dessa forma a VFC vem sendo uma ferramenta importante para avaliar o SNA tanto sua modulação simpática quanto parassimpática cardíaca (MOSTARDA et al., 2009; DIAS FILHO et al., 2020; DIAS-FILHO et al., 2021). Vale destacar que o SNA desempenha papel importante na manutenção da saúde e a VFC por sua vez permite avaliar de forma sensível e antecipada alterações e desequilíbrios deste sistema (TEIXEIRA et al., 2014). Essas observações se tornam validas frente a pesquisa, pois

destaca a importância da identificação precoce das alterações na VFC e do potencial risco associado a presença dos polimorfismos genéticos e o HFPH. Desta forma, possibilitando a realização de campanhas e intervenções dirigidas para públicos mais jovens com o intuito de prevenir maiores riscos hipertensivos para esta população.

É importante citar a necessidade de interpretar os resultados frente algumas limitações, sendo uma delas a necessidade de aumentar o número de participantes nas próximas pesquisas bem como, em estudos futuros um acompanhamento longitudinal para avaliar o desfecho quanto aos participantes da pesquisa para atestar a capacidade preditiva de risco hipertensivo utilizando a VFC e o estudo dos polimorfismos genéticos do SRAA.

7. CONCLUSÃO

No primeiro momento, na apresentação dos dados em apenas dois grupos, sendo eles o grupo de hipertensos e o grupo de normotenso, foram identificadas alterações significativas no peso, PAS, PAD e FC para os filhos de hipertensos. As demais variáveis não tiveram alterações significantes. Bem como as variáveis alélicas e genotípicas, indicando que as amostras estão em equilíbrio populacional, quanto ao fator genético.

Quanto a VFC, a comparação das variáveis do domínio da frequência (BF ms², AF ms², BF %, AF %, BF/AF), indicaram valores significativos e negativos em AF%, BF % e BF/AF para os filhos de hipertensos, não apresentando valores significativos nas demais variáveis. Resultados sendo confirmados quando observadas as variáveis do domínio do tempo (VAR RR, RMSSD, SDNN, SD1, SD2), onde as variáveis VAR RR e RMSSD se apresentaram maiores nos filhos de normotensos, o restante não apresentaram alterações significativas.

Posterior a essa primeira divisão os grupos foram subdivididos levando em consideração os fatores genéticos, onde foi possível observar que adolescentes com história familiar de hipertensão, junto a presença de um dos polimorfismos da ECA, AGT ou do receptor AT1 da angiotensina 2, apresentavam uma menor modulação autonômica cardíaca. Neste aspecto, foram observadas alterações na PAS, PAD, FC e na variabilidade da frequência cardíaca no domínio do tempo e da frequência, as demais variáveis não apresentaram diferenças, o que mostra o valor dos achados. É importante salientar que o risco hipertensivo foi mais evidente quando os grupos apresentavam o histórico familiar de hipertensão associado a presença dos alelos homozigotos polimórficos do sistema

renina angiotensina aldosterona, mostrando a relevância quando essas duas características estão combinadas e o peso da quantidade de alelos presentes quando o indivíduo apresenta o polimorfismo supracitado.

Além desses achados, com base em uma avaliação de sensibilidade e especificidade, foi possível criar um aplicativo que usa a árvore de decisão como algoritmo para estimar risco hipertensivo em adolescente, baseado em uma série de fatores como composição corporal, dados antropométricos, histórico família e fatores polimórficos para determinar o risco. Mostrando ser uma ferramenta altamente interessante para diversas finalidades voltadas para a área da saúde. Como por exemplo a diminuição da incidência de hipertensos a curto, médio e longo prazo.

REFERÊNCIAS

ALAGBE, E. E. et al. Atherosclerosis and Scientific Interventions: A Review. **Bioenergy and Biochemical Processing Technologies: Recent Advances and Future Demands**, p. 191, 2022.

ALESSI, Alexandre et al. I Brazilian position paper on prehypertension, white coat hypertension and masked hypertension: diagnosis and management. **Arquivos brasileiros de cardiologia**, v. 102, p. 110-119, 2014.

AMARAL, Josária Ferraz et al. Autonomic and vascular control in prehypertensive subjects with a family history of arterial hypertension. **Arquivos brasileiros de cardiologia**, v. 110, p. 166-174, 2018.

BAHIA, Luciana; ARAÚJO, Denizar Vianna. Impacto econômico da obesidade no Brasil. **Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto (TÍTULO NÃO-CORRENTE)**, v. 13, n. 1, 2014.

BRASILEIRO-FILHO G, GUIMARÃES RC, BOGLIOLO L. Distúrbios do crescimento e da diferenciação celular. In: Brasileiro-Filho G, editor. *Patologia clínica*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. p.148-92. 1998.

BELLA, Camila Silva et al. Análise da produção científica sobre polimorfismo genético em síndrome dos ovários policísticos e doenças cardiovasculares. **Saber Científico (1982-792X)**, v. 9, n. 2, p. 85-94, 2021.

BROSE, MARCIA S. et al. Genetic predisposition to cancer. In: **Holland-Frei Cancer Medicine. 5th edition**. BC Decker, p.168-84, 2000.

BISWAS, Dalia; AGARWAL, Perna. Study of Status of Sympathovagal Balance in Offsprings with Family History of Hypertension and in Those without Itll. **Sch J App Med Sci**, v. 2, p. 253-257, 2022.

BOCCHI, EDIMAR ALCIDES et al. Atualização da diretriz brasileira de insuficiência cardíaca crônica-2012. **Arquivos brasileiros de Cardiologia**, v. 98, p. 1-33, 2012.

BLOCH, Katia Vergetti et al. ERICA: prevalências de hipertensão arterial e obesidade em adolescentes brasileiros. **Revista de Saúde Pública**, v. 50, 2016.

BONFIM-SILVA, Ricardo; SOUZA-RIOS, Domingos Lázaro. Polimorfismos genéticos do sistema renina-angiotensina-aldosterona na doença arterial coronariana e na hipertensão arterial sistêmica. **Revista da Universidade Vale do Rio Verde**, v. 10, n. 1, p. 28-40, 2012.

BRASIL (2015). "Agência Nacional de Saúde Suplementar. Resolução Normativa nº 368, de 6 de janeiro de 2015." Diário Oficial da União.

BURMEISTER, Melissa A. et al. In vivo bioluminescence imaging reveals redox-regulated activator protein-1 activation in paraventricular nucleus of mice with renovascular hypertension. **Hypertension**, v. 57, n. 2, p. 289-297, 2011.

CARNEIRO, Gláucia et al. Influence of body fat distribution on the prevalence of arterial hypertension and other cardiovascular risk factors in obese patients. **Revista da Associação Médica Brasileira (1992)**, v. 49, n. 3, p. 306-311, 2003.

CARVALHO, Mariana Lins Araujo; MIRANDA, Débora Cândido; DE SOUZA FREITAS, Moisés Thiago. O impacto das técnicas de biologia molecular na resolução de crimes The impact of molecular biology techniques on crime resolution. **Brazilian Journal of Development**, v. 7, n. 12, p. 114750-114766, 2021.

CARTER, Barry L. et al. The potency of team-based care interventions for hypertension: a meta-analysis. **Archives of internal medicine**, v. 169, n. 19, p. 1748-1755, 2009.

CORDEIRO, Jóctan Pimentel et al. Hypertension in public school students from Vitória/es: Influence of overweight and obesity. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, v. 22, p. 59-65, 2016.

CORRÊA, Thiago Domingos et al. Hipertensão arterial sistêmica: atualidades sobre sua epidemiologia, diagnóstico e tratamento. **Arquivos Médicos do ABC**, v. 31, n. 2, 2006.

COOPER, R. et al. ACE, angiotensinogen and obesity: a potential pathway leading to hypertension. **Journal of human hypertension**, v. 11, n. 2, p. 107-111, 1997.

CRUZ-LÓPEZ, Edwyn O. et al. Supressão de AGT: uma nova ferramenta para tratar doenças cardiovasculares e renais. **Hipertensão**, pág. 10.1161/HIPERTENSIONAHAS. 122.18731, 2022.

DA SILVA, Mariana Cristina et al. Frequência cardíaca e retirada vagal em crianças obesas durante o exercício isométrico máximo: Heart rate and vagal withdrawal in obese children during maximal isometric exercise. **Brazilian Journal of Development**, v. 8, n. 10, p. 65921-65936, 2022.

DA SILVA, Alan Herto et al. Dieta Hiperlipídica e Hipertensão Arterial Sistêmica (HASS): revisão sistemática sobre os fatores de risco. **Revista Científica UNIFAGOC-Saúde**, v. 5, n. 2, p. 17-29, 2021.

DA SILVA PELLEENSE, Márcia CunHAS et al. Avaliação da mortalidade por Doenças Cardiovasculares no Brasil: Uma série temporal de 2015 a 2019. **Revista Ciência Plural**, v. 7, n. 3, p. 202-219, 2021.

DE SOUSA HONORATO, D. Z., K. Q. L. MARTINS, S. K. S. F. VIEIRA, S. A. P. B. M. CAMPOS and C. A. P. Landim-Almeida. "O uso de tecnologias em saúde na consulta: uma análise reflexiva." *Revista Interdisciplinar* 8(1): 234-239, 2015

DE JESUS FARIAS, Selene et al. HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA EM CRIANÇAS. **Revista JRG de Estudos Acadêmicos**, v. 1, n. 3, p. 01-08, 2018.

DEPARTAMENTO DE VIGILÂNCIA DE DOENÇAS E AGRAVOS NÃO TRANSMISSÍVEIS E PROMOÇÃO DA SAÚDE. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Vigitel Brasil** 2014: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico. 2015.

DE BRITO, Sara Ferreira Lobato et al. Mecanismos de regulação da pressão arterial. **Brazilian Journal of Development**, v. 7, n. 5, p. 43969-43986, 2021.

DE ARAÚJO MELO, César Antonio et al. Fatores de risco odontológicos, moleculares e genéticos para o AVC: uma revisão sistemática. **Revista Neurociências**, v. 29, p. 1-21, 2021.

DE OLIVEIRA, Luiza de Jesus Santos. Polimorfismo rs993960 em fto e sua relação com a obesidade. **Revista Multidisciplinar em Saúde**, p. 79-89, 2022.

DE OLIVEIRA, Rayana Pereira Dantas et al. O gene PHASCTR1 e a susceptibilidade à doença arterial coronariana. **Genética na Escola**, v. 15, n. 1, p. 80-87, 2020.

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

DIAS FILHO, Carlos Alberto Alves et al. Cardiac autonomic modulation of adolescents with different levels of sleep quality. **Sleep Science**, v. 13, n. 4, p. 224, 2020

DIAS, Carlos José et al. Possible influences of vitamin D levels on sleep quality, depression, anxiety and physiological stress in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a case control study. **Sleep Science**, v. 15, n. Spec 2, p. 369, 2022.

FRANCISCO, Priscila Maria Stolses Bergamo et al. Prevalência simultânea de hipertensão e diabetes em idosos brasileiros: desigualdades individuais e contextuais. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 23, p. 3829-3840, 2018

GARG, Rinku et al. The isometric HASndgrip exercise as a test for unmasking hypertension in the offsprings of hypertensive parents. **Journal of clinical and diagnostic research: JCDR**, v. 7, n. 6, p. 996, 2013.

GHASFAR, MuHASmmad Tarek Abdel. An overview of the classical and tissue-derived renin-angiotensin-aldosterone system and its genetic polymorphisms in essential hypertension. **Steroids**, v. 163, p. 108701, 2020.

GINTONI, Iphigenia; ADAMOPOULOU, Maria; YAPIJAKIS, Christos. The angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism as a common risk factor for major pregnancy complications. **in vivo**, v. 35, n. 1, p. 95-103, 2021.

GUNEY, A. I. et al. Effects of ACE polymorphisms and other risk factors on the severity of coronary artery disease. **Genet Mol Res**, v. 12, n. 4, p. 6895-6906, 2013.

GUILHERME, Flávio Ricardo et al. Body mass index, waist circumference, and arterial hypertension in students. **Revista brasileira de enfermagem**, v. 68, p. 214-218, 2015.

HALL, John E. **Guyton & Hall. Tratado de fisiología médica**. 14^a ed. Elsevier Health Sciences, 2021.

IRIGOYEN, M. C. C.; KRIEGER, E. M. Baroreflex control of sympathetic activity in experimental hypertension. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 31, p. 1213-1220, 1998.

JABER, M. M. T. et al. Relation between the Angiotensin II Type 1 Receptor (AGTR1)-521C/T Gene Polymorphism and Blood Pressure. **Prensa Med Argent**, v. 106, p. 2, 2020.

JANSAKA, Natpat et al. A study of the association between angiotensinogen (AGT) gene polymorphism (M235T) and preeclampsia in THASi pregnant women. **Journal of Obstetrics and Gynaecology**, v. 41, n. 7, p. 1062-1066, 2021.

JEUNEMAITRE, Xavier et al. Molecular basis of human hypertension: role of angiotensinogen. **Cell**, v. 71, n. 1, p. 169-180, 1992.

KALIL FILHO, Roberto et al. I Diretriz Brasileira de cardio-oncologia da Sociedade Brasileira de Cardiologia. **Arquivos brasileiros de cardiologia**, v. 96, p. 01-52, 2011.

KELLY, Rebecca K. et al. Development of hypertension in overweight adolescents: a review. **Adolescent health, medicine and therapeutics**, v. 6, p. 171, 2015.

KHASN, Ahsan A.; LIP, Gregory YH; SHASNTSILA, Alena. Heart rate variability in atrial fibrillation: The balance between sympathetic and parasympathetic nervous system. **European journal of clinical investigation**, v. 49, n. 11, p. e13174, 2019.

LELIS, Deborah de Farias et al. Polymorphisms of the renin-angiotensin system are not associated with overweight and obesity in a general adult population. **Archives of Endocrinology and Metabolism**, v. 63, p. 402-410, 2019.

LUZ, Alyne Leal de Alencar et al. Função cognitiva e controle da pressão arterial em idosos hipertensos. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 27, p. 2269-2278, 2022.

MARQUES, Aline Pinto et al. Fatores associados à hipertensão arterial: uma revisão sistemática. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 25, p. 2271-2282, 2020

MAGALHÃES, Bruna Cruz et al. Effect of obesity on sleep quality, anthropometric and autonomic parameters in adolescent. **Sleep Science**, v. 13, n. 4, p. 298, 2020.

MANSUR, Antonio de Padua; FAVARATO, Desiderio. Taxas de Mortalidade por Doenças Cardiovasculares e Câncer na População Brasileira com Idade entre 35 e 74 Anos, 1996-2017. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 117, p. 329-340, 2021.

MANCIA, Giuseppe et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. **Arterial Hypertension**, v. 17, n. 2, p. 69-168, 2013.

MARTINEZ, Paula F.; OKOSHI, Marina P. Risco Genético em Doença Arterial Coronariana. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 111, p. 62-63, 2018.

MASSAROLI, Letícia Carvalho et al. Qualidade de vida e o IMC alto como fator de risco para doenças cardiovasculares: revisão sistemática. **Revista da Universidade Vale do Rio Verde**, v. 16, n. 1, 2018.

MARZBANRAD, Faezeh et al. Relationship between Heart Rate Variability and angiotensinogen gene polymorphism in diabetic and control individuals. In: **2014 36th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society**. IEEE, p. 6683-6686, 2014.

MENEZES, Giovanna Raquel Sena et al. Impacto da atividade física na qualidade de vida de idosos: uma revisão integrativa. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 3, n. 2, p. 2490-2498, 2020.

NASCIMENTO, BRUNO RAMOS ET AL. Cardiovascular disease epidemiology in portuguese-speaking countries: data from the Global Burden of Disease, 1990 to 2016. **Arquivos brasileiros de cardiologia**, v. 110, p. 500-511, 2018.

NETO, VICTOR GONÇALVES CORRÊA; MONTEIRO, ESTÊVÃO RIOS; PALMA, ALEXANDRE. Associação entre os polimorfismos da enzima conversora da angiotensina e o comportamento da variabilidade da frequência cardíaca em indivíduos saudáveis: Uma revisão sistemática. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 6, p. e53810616100-e53810616100, 2021.

NUSSBAUM, R. L.; MCINNES, R. R.; WILLARD, H. F. Variação genética em indivíduos: mutação e polimorfismo. **Genética médica. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan**, p. 69-82, 2002.

NISHIKINO, Mariko et al. Genetic variation in the renin-angiotensin system and autonomic nervous system function in young healthy Japanese subjects. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 91, n. 11, p. 4676-4681, 2006.

PARCHWANI, Deepak N. et al. Analysis of association of angiotensin II type 1 receptor gene A1166C gene polymorphism with essential hypertension. **Indian Journal of Clinical Biochemistry**, v. 33, n. 1, p. 53-60, 2018.

PEREIRA, A. C. et al. Effect of race, genetic population structure, and genetic models in two-locus association studies: clustering of functional renin-angiotensin system gene

variants in hypertension association studies. **Brazilian journal of medical and biological research**, v. 34, p. 1421-1428, 2001.

PEREIRA, Alexandre C. et al. Angiotensinogen 235T allele “dosage” is associated with blood pressure phenotypes. **Hypertension**, v. 41, n. 1, p. 25-30, 2003

PERES, Jorge Alexandre de Araujo et al. Marcadores da pré-hipertensão: revisão sistemática da literatura. 2020.

PINHEIRO, Denise S. et al. The combination of ACE I/D and ACE2 G8790A polymorphisms reveals susceptibility to hypertension: A genetic association study in Brazilian patients. **PloS one**, v. 14, n. 8, p. e0221248, 2019.

PINTO, Agnes Caroline Souza et al. Uso de tecnologias da informação e comunicação na educação em saúde de adolescentes: revisão integrativa. **Rev. enferm. UFPE on line**, p. 634-644, 2017.

POTTHOFF, S. A.; VONEND, O. Multidisciplinary approach in the treatment of resistant hypertension. **Current hypertension reports**, v. 19, n. 1, p. 1-7, 2017.

REITER, L. M.; CHRISTENSEN, D. L.; GJESING, A. P. Renin angiotensinogen system gene polymorphisms and essential hypertension among people of West African descent: a systematic review. **Journal of Human Hypertension**, v. 30, n. 8, p. 467-478, 2016.

RIAD, MoHASmed et al. Risk Assessment Using the Association Between Renin-Angiotensin Genes Polymorphisms and Coronary Artery Disease. **Cureus**, v. 13, n. 3, 2021.

RONDINELLI, Edson; MOURA-NETO, Rodrigo Soares. Perspectivas futuras: o papel da genética na abordagem do indivíduo hipertenso. **Revista da SOCERJ**, v. 16, n. 1, p. 77-83, 2003.

ROSNER, Bernard et al. Childhood blood pressure trends and risk factors for high blood pressure: the NHANES experience 1988–2008. **Hypertension**, v. 62, n. 2, p. 247-254, 2013.

ROSSI, Laís Olivo; LOTUFO, Claudiney Cheli. Hiperaldosteronismo primário. **InterAmerican Journal of Medicine and Health**, v. 4, p. 1-8, 2021.

SANTOS, Alan Magalhães et al. Fatores de risco para hipertensão em jovens universitários. **Revista de Ciências Médicas e Biológicas**, v. 17, n. 1, p. 52-60, 2018.

SANTOS, Zélia Maria de Sousa Araújo. Hipertensão arterial—um problema de saúde pública. **Revista Brasileira em Promoção da saúde**, v. 24, n. 4, p. 285-286, 2011.

SILVA, Alison O. et al. Association between general and abdominal obesity with high blood pressure: difference between genders. **Jornal de pediatria**, v. 92, p. 174-180, 2016.

SILVA, Welison Matheus Fontes da; RUIZ, Jefferson Lee de Souza. A centralidade do SUS na pandemia do coronavírus e as disputas com o projeto neoliberal. **Physis: Revista de Saúde Coletiva**, v. 30, p. e300302, 2020.

SILVERTHORN, Dee Unglaub. **Fisiologia humana: uma abordagem integrada**. 7ª ed. Artmed editora, 2017

SAÚDE, B. M. d. (2013). "Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância de Doenças e Agravos não transmissíveis e Promoção da saúde." Viva: Vigilância de Violências e Acidentes, 2009, 2010 e 2011.

SIMONYTE, Sandrita et al. Renin-angiotensin system gene polymorphisms and high blood pressure in Lithuanian children and adolescents. **BMC Medical Genetics**, v. 18, n. 1, p. 1-9, 2017.

STRAZZULLO, Pasquale et al. 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**, v. 19, n. 3, p. 399-406, 2001.

STRAZZULLO, Pasquale et al. Genetic variation in the renin–angiotensin system and abdominal adiposity in men: the Olivetti Prospective Heart Study. **Annals of internal medicine**, v. 138, n. 1, p. 17-23, 2003.

TEIXEIRA, Jéssica Socas; GOMES, Mirian Martins. Anthropometric evaluation of pediatric patients with nonprogressive chronic encephalopathy according to different methods of classification. **Revista Paulista de Pediatria**, v. 32, p. 194-199, 2014.

THASYER, Julian F.; YAMAMOTO, Shelby S.; BROSSCHOT, Jos F. The relationship of autonomic imbalance, heart rate variability and cardiovascular disease risk factors. **International journal of cardiology**, v. 141, n. 2, p. 122-131, 2010.

THIEME, Manuel et al. Phosphodiesterase 5 inhibition ameliorates angiotensin II-dependent hypertension and renal vascular dysfunction. **American Journal of Physiology-Renal Physiology**, v. 312, n. 3, p. F474-F481, 2017.

TORTORA, Gerard J.; DERRICKSON, Bryan. **Corpo Humano-: Fundamentos de Anatomia e Fisiologia**. 14^a ed. Artmed Editora, 2016.

VAN GEEL, Peter Paul et al. Angiotensin II type 1 receptor A1166C gene polymorphism is associated with an increased response to angiotensin II in human arteries. **Hypertension**, v. 35, n. 3, p. 717-721, 2000

VIANTE, Wendy Julia Mariano et al. Uso de ferramentas de avaliação para as doenças crônicas em pesquisas de enfermagem: revisão integrativa. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, v. 12, n. 10, p. e4585-e4585, 2020

WALSH, Judith ME et al. Quality improvement strategies for hypertension management: a systematic review. **Medical care**, p. 646-657, 2006.

WEI, Wenwen et al. The genetic risk factors for pregnancy-induced hypertension: Evidence from genetic polymorphisms. **The FASEB Journal**, v. 36, n. 7, p. e22413, 2022.

WHO - **World Health Organization**. Cardiovascular diseases (CVDs). [S. l.], c2022. Disponível em: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)). Acesso em: 06 jun. 2022.

YUVARAJ, B. Y.; MR, Nagendra Gowda; UMAKANTHAS, A. G. 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**, v. 35, n. 1, p. 138, 2010.

APÊNDICES

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

INFORMAÇÃO SOBRE A PESQUISA:

HISTÓRICO FAMILIAR DE HIPERTENSÃO E O POLIMORFISMOS 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 coletadas na própria área da escola. A avaliação antropométrica, composição corporal, 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 filHAS 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 filHAS 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 venHAS a ter com sua participação nesse estudo e, também, por todos os danos que venHAS a sofrer pela mesma razão, sendo que para essas despesas estão garantidos os recursos.

Carlos Alberto Alves Dias Filho

Pesquisador responsável

Pai ou responsável

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

INFORMAÇÃO SOBRE A PESQUISA:

**HISTÓRICO FAMILIAR DE HIPERTENSÃO E O POLIMORFISMOS 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 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

Pesquisador responsável

Participante

**APÊNDICE C - TERMO DE ANUÊNCIA DOS PESQUISADORES
MEMBROS DA EQUIPE**

O projeto de pesquisa " HISTÓRICO FAMILIAR DE HIPERTENSÃO E O POLIMORFISMOS 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 (HASSCA): 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 POLIMORFISMOS SUA MODULAÇÃO AUTÔNOMICA 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 (HASSCA): 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)

APÊNDICE E- ARTIGO 1

American Heart Journal
Prevalence of Polymorphisms of the ACE gene Insertion/Deletion in Different Populations (I/D) Associated with the Risk of Developing Arterial Hypertension: A Systematic Review.
 --Manuscript Draft--

Manuscript Number:	
Article Type:	Review Article
Section/Category:	
Keywords:	Angiotensin converting enzyme; Polymorphism; Systemic arterial hypertension
Corresponding Author:	Cristiano Teixeira Mostarda Federal University of Maranhao BRAZIL
First Author:	Carlos Alberto Alves Dias-Filho
Order of Authors:	Carlos Alberto Alves Dias-Filho ANDRESSA COELHO FERREIRA Nivaldo de Jesus Silva Soares Junior Carlos José Moraes Dias Flavia Castello Branco Vidal Vinicius Santos Mendes Sally Cristina Moutinho Monteiro Cristiano Teixeira Mostarda
Abstract:	<p>Background</p> <p>Arterial hypertension (AH) is a early condition for higher cardiovascular risk of the population and present a multifactorial etiology. Genetic aspects, such as polymorphism of the ACE gene insertion/deletion (I/D) have been associated with increase in the risk of developing AH.</p> <p>Aim</p> <p>To determine prevalence of the polymorphisms of the ACE gene I/D and to evaluate its relationship with blood pressure variation and other cardiovascular risk factors in different populations.</p> <p>Methods</p> <p>A search was performed in the literature of PubMed, Scielo and Google scholar. The search was limited to articles written in the last 5 years, thus papers published between January 2017 and January 2022 were included.</p> <p>Results</p> <p>Among 1991 studies identified through a systematic literature review, twenty-five studies related to the theme were identified for complete review and after applying exclusion criteria eight articles were included in the results of this research. Thus, 2106 participants were evaluated, of this total 1157 (54.94%) are in the control group and 949 (45.06%) in the patients group. 1173 (55.70%) are males with a mean age between 13.26±1.15 and 59.65±11.67. Regarding to the alleles and genotypes distribution we observe higher frequency of ID genotype with 822 (39.81%) individuals. In next, II genotype with 684 (33.12%) individuals. Lastly, DD genotype with 559 (27.07%) individuals. In parallel, the frequency of the D allele was greater in both the groups.</p>

APÊNDICE F- ARTIGO 2

Pediatric Nephrology**Characterization of Polymorphisms of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System in Adolescents from the Capital of the State of Maranhão in Brazil.**

--Manuscript Draft--

Manuscript Number:	
Full Title:	Characterization of Polymorphisms of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System in Adolescents from the Capital of the State of Maranhão in Brazil.
Article Type:	Original Article
Corresponding Author:	ANDRESSA FERREIRA Universidade Federal do Maranhão BRAZIL
Corresponding Author Secondary Information:	
Corresponding Author's Institution:	Universidade Federal do Maranhão
Corresponding Author's Secondary Institution:	
First Author:	Carlos Alberto Alves Dias-Filho
First Author Secondary Information:	
Order of Authors:	Carlos Alberto Alves Dias-Filho ANDRESSA FERREIRA Nivaldo de Jesus Silva Soares Junior Carlos José Dias Flavia Castello Branco Vidal Alice de Sá Ferreira Vinicius Santos Mendes Bruna Cruz Magalhães Sally Cristina Moutinho Monteiro Bruno Rodrigues Cristiano Teixeira Mostarda
Order of Authors Secondary Information:	
Funding Information:	
Abstract:	<p>Introduction</p> <p>Renin-Angiotensin-Aldosterone System (RAAS) is essential to blood pressure control due to its important role in the pathogenesis of systemic arterial hypertension.</p> <p>Aim</p> <p>To characterize a population of adolescents from a city in the north of Maranhão, Brazil, regarding the prevalence of polymorphisms of the angiotensin-converting enzyme gene (Insertion/Deletion), polymorphism in the angiotensinogen gene (M235T), and the polymorphism of the angiotensin II type 1 receptor (A1166C).</p> <p>Methods</p> <p>This study is analytical and cross-sectional, which included children and adolescents, age between 11 and 18 years old, public education students from São Luís - MA, Brazil. Oral mucosal cells were collected, DNA was extracted and Real-Time PCR was</p>

APÊNDICE F- Certificado de registro do aplicativo



REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL
MINISTÉRIO DA ECONOMIA
INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL
DIRETORIA DE PATENTES, PROGRAMAS DE COMPUTADOR E TOPOGRAFIAS DE CIRCUITOS INTEGRADOS

Certificado de Registro de Programa de Computador

Processo Nº: **BR512022003160-4**

O Instituto Nacional da Propriedade Industrial expede o presente certificado de registro de programa de computador, válido por 50 anos a partir de 1º de janeiro subsequente à data de 01/09/2022, em conformidade com o §2º, art. 2º da Lei 9.609, de 19 de Fevereiro de 1998.

Título: Risco HAS em adolescente

Data de criação: 01/09/2022

Titular(es): UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO

Autor(es): SALLY CRISTINA MOUTINHO MONTEIRO; CRISTIANO TEIXEIRA MOSTARDA; NIVALDO DE JESUS SILVA SOARES JÚNIOR; CARLOS ALBERTO ALVES DIAS FILHO; VINÍCIUS SANTOS MENDES; CARLOS JOSÉ MORAES DIAS; ANDRESSA COELHO FERREIRA

Linguagem: JAVA

Campo de aplicação: SD-01

Tipo de programa: AP-01

Algoritmo hash: SHA-256

Resumo digital hash: 6b6f9808d952a676496ad748b191775160e7e0e1475585d9c17c443a788245a5

Expedido em: 22/11/2022

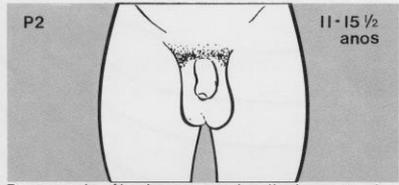


Aprovado por:
Carlos Alexandre Fernandes Silva
Chefe da DIPTO

ANEXOS

ANEXO A – TANNER (MASCULINO)

Desenvolvimento Puberal Masculino Critérios de Tanner

Genitália	Pêlos pubianos
<p>G1</p>  <p>Pré-adolescência (infantil)</p>	<p>P1</p>  <p>Fase pré-adolescência (não há pelagem)</p>
<p>G2</p>  <p>9½ - 13½ anos</p> <p>Aumento do escroto e dos testículos, sem aumento do pênis</p>	<p>P2</p>  <p>11 - 15½ anos</p> <p>Presença de pêlos longos, macios, ligeiramente pigmentados, na base do pênis</p>
<p>G3</p>  <p>10½ - 15 anos</p> <p>Ocorre também aumento do pênis, inicialmente em toda a sua extensão</p>	<p>P3</p>  <p>11¾ - 16 anos</p> <p>Pêlos mais escuros, ásperos, sobre o púbis</p>
<p>G4</p>  <p>11½ - 16 anos</p> <p>Aumento do diâmetro do pênis e da glândula, crescimento dos testículos e escroto, cuja pele escurece</p>	<p>P4</p>  <p>12 - 16½ anos</p> <p>Pelagem do tipo adulto, mas a área coberta é consideravelmente menor que no adulto</p>
<p>G5</p>  <p>12½ - 17 anos</p> <p>Tipo adulto</p>	<p>P5</p>  <p>13 - 17 anos</p> <p>Tipo adulto, estendendo-se até a face interna das coxas</p>

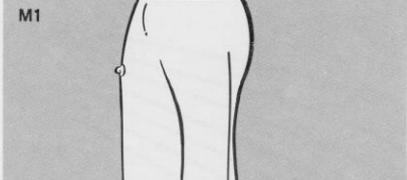
ANEXO B – TANNER (FEMININO)

Desenvolvimento Puberal Feminino

Crítérios de Tanner

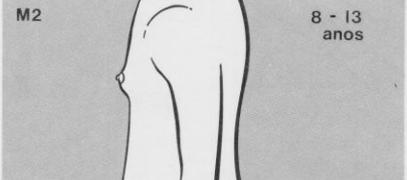
Mamas

M1



Fase pré-adolescência (elevação das papilas)

M2 8 - 13 anos



Mamas em fase de botão (elevação da mama e aréola como pequeno montículo)

M3 10 - 14 anos



Maior aumento da mama, sem separação dos contornos

M4 11 - 15 anos



Projeção da aréola e das papilas para formar montículo secundário por cima da mama

M5 13 - 18 anos



Fase adulta, com saliência somente das papilas

Pêlos pubianos

P1



Fase pré-adolescência (não há pelagem)

P2 9 - 14 anos



Presença de pêlos longos, macios, ligeiramente pigmentados, ao longo dos grandes lábios

P3 10 - 14 1/2 anos



Pêlos mais escuros, ásperos, sobre o púbis

P4 11 - 15 anos



Pelagem do tipo adulto, mas a área coberta é consideravelmente menor que no adulto

P5 12 - 16 1/2 anos



Pelagem tipo adulto, cobrindo todo o púbis e a virilha

11a 5m
M
E
N
A
R
C
A
15a 6m

ANEXO C

ÍNDICE DA QUALIDADE DO SONO DE PITTSBURGH

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

Nome _____ Idade: _____ Data:

1. Durante o último mês, quando você geralmente foi para a cama a noite? hora usual de deitar:
2. Durante o último mês, quanto tempo (em minutos) você geralmente levou para dormir 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

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

Muito boa Boa Ruim Muito ruim

6. 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

7. 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

8. 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

9. 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
10. 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 |
11. Outras alterações (inquietações) enquanto você dorme, por favor descreva: _____
- | | |
|----------------------------------|----------------------------------|
| 1 = nenhuma no último mês | 2 = menos de uma vez por semana |
| 3 = uma ou duas vezes por semana | 4 = três ou mais vezes na semana |

ANEXO D
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 HASbitual 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 E



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação do sistema autonômico e polimorfismos genéticos relacionados a obesidade e hipertensão arterial associados ao excesso de peso em escolares e seus familiares.

Pesquisador: SALLY CRISTINA MOUTINHO MONTEIRO

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 89660718.7.0000.5086

Instituição Proponente: Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão/HU/UFMA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.673.791

Apresentação do Projeto:

Introdução:

A obesidade pode ser definida como um acúmulo excessivo de gordura corporal de origem multifatorial que exerce efeitos adversos à saúde, comprometendo o bem-estar físico e biopsicossocial (PEREIRA et al., 2015). Constitui-se um complexo problema de saúde que vem sendo considerado uma epidemia mundial (FILHO et al., 2013). Segundo o relatório World Health Statistics (2012) 12% da população mundial encontra-se obesa, levando a óbito 2,8 milhões de pessoas por ano. A Pesquisa Nacional de Saúde (2015) constatou que a prevalência de excesso de peso em maiores de 18 anos foi de 58,9%, ou seja, cerca de 82 milhões de brasileiros estão acima do peso ideal. Entre os adolescentes, Pesquisa de Orçamentos Familiares (POF 2008-2009), nos 34 anos de 1974-1975 a 2008-2009, discorre que a prevalência de excesso de peso aumentou em seis vezes no sexo masculino (de 3,7% para 21,7%) e em quase três vezes no sexo feminino (de 7,6% para 19,4%). Segundo o relatório Ending Childhood Obesity da Organização Mundial de Saúde (MS, 2016) o número de crianças com excesso de peso em países de baixa-média renda mais que duplicou entre os anos de 1990 a 2014, passando de 7,5 para 15,5 milhões, demonstrando assim, que a obesidade não é mais uma doença de grupos de status socioeconômico mais elevado, mas uma consequência da globalização e do aumento do produto interno bruto nos diversos países. Estudos clínicos e epidemiológicos têm estabelecido que a distribuição excessiva da gordura

UNIVERSIDADE FEDERAL DO
MARANHÃO - UFMA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação da disfunção autonômica e risco hipertensivo em adolescentes com diferentes níveis de atividade física, variabilidade da frequência cardíaca e polimorfismos genéticos

Pesquisador: Cristiano Teixeira Mostarda

Área Temática: Genética Humana:

(Trata-se de pesquisa envolvendo Genética Humana que não necessita de análise ética por parte da CONEP;);

Versão: 1

CAAE: 46072721.7.0000.5087

Instituição Proponente: Universidade Federal do Maranhão

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.721.129

Apresentação do Projeto:

A hipertensão arterial sistêmica é uma doença crônico-degenerativa com origem multifatorial. O aumento vertiginoso de mortes por doenças crônicas não transmissíveis em detrimento das doenças infecciosas, representam a grande transição epidemiológica que acontece no Brasil. As doenças cardiovasculares são um exemplo importante, que acometem os indivíduos na fase adulta, mas seu início pode se dá desde a adolescência, com presença de histórico familiar (pais hipertensos), estilo de vida (sedentarismo) e fatores genéticos (polimorfismo da ECA) com alta prevalência em todo mundo. Demonstrando a importância dessa condição para a saúde pública e a deficiência em realizar mecanismos de controle eficientes para este distúrbio. Indivíduos mais jovens, especificamente os adolescentes, não estão isentos de adquirir tal patologia, sendo ocasionados por fatores ambientais e genéticos responsáveis por alterações fisiologias levando ao desenvolvimento de comorbidades. É importante salientar que grande parte da população brasileira faz uso do atendimento no sistema único de saúde, que tem altos gastos com o tratamento de hipertensão arterial e as outras doenças correlacionadas. O que indica a necessidade de uso de tecnologias de caráter atrativo, que possa contribuir para o cuidado em saúde, minimizando assim a prevalências de determinadas doenças em especial nos adolescentes. O objetivo desse estudo é realizar uma anamnese de adolescentes, junto a um aplicativo para que

Endereço: Avenida dos Portugueses, 1966 CEB Velho

Bairro: Bacanga

CEP: 65.080-805

UF: MA

Município: SAO LUIS

Telefone: (98)3272-8708

Fax: (98)3272-8708

E-mail: cepufma@ufma.br

Continuação do Parecer: 4.721.129

seja calculado o risco de hipertensão arterial e orientá-los da melhor maneira possível frente a suas respostas.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Estimar o risco hipertensivo, a disfunção autonômica em adolescentes com diferentes níveis de atividade física e histórico familiar de hipertensão a partir da variabilidade da frequência cardíaca e polimorfismo do gene da ECA.

Objetivo Secundário:

- Caracterizar a amostra com base nas informações sociodemográficas, estilo de vida e saúde; bem como o histórico familiar;
- Avaliar nível de atividade física e qualidade do sono dos participantes;
- Avaliar o comportamento da modulação autonômica dos adolescentes;
- Avaliar a composição corporal (massa gorda, massa magra, peso ideal, percentual de água, taxa de metabolismo basal) dos participantes;
- Mensurar indicadores antropométricos, como: peso, altura, circunferência da cintura, braço, quadril, panturrilHAS e pescoço;
- Calcular índices antropométricos, como: índice de massa corporal, índice de massa corporal ao cubo, índice de conicidade, relação cintura estatura e relação cintura-quadril;
- Verificar o perfil hemodinâmico (pressão arterial sistólica e diastólica);
- Identificar fatores de risco hipertensivo dos adolescentes;
- Determinar parâmetros laboratoriais, como: hemograma completo, perfil lipídico, cortisol, perfil glicídico, bem como marcadores inflamatórios;
- Rastrear polimorfismos genéticos associados a hipertensão arterial, ECA, AGT e Receptor AT1 como variantes da enzima conversora de angiotensina;
- Correlacionar os dados coletados (antropometria, polimorfismos, exames laboratoriais, modulação autonômica e dados hemodinâmicos) de forma agrupada e ajustada;
- Investigar a HASbilidade dos dados estudados/coletados como preditores de fatores de risco cardiovascular;
- Verificar a HASbilidade dos dados estudados/coletados como preditores de fatores de risco para hipertensão arterial;
- Desenvolver softwares para predição de risco hipertensivo e sugestão de atividade física, utilizando dados antropométricos, hemodinâmicos, laboratoriais (exames de sangue), modulação autonômica e genéticos.

Endereço: Avenida dos Portugueses, 1966 CEB

Bairro: Bacanga

CEP:

65.080-805

Município: SAO

Telefone: (98)3272-8708

Fax: (98)3272-8708

E-mail:

UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO - UFMA



Continuação do Parecer: 4.721.129

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Constrangimento na aplicação da PranchAS de Tanner. Risco que será reduzido pela auto aplicação. Benefícios:

Benefícios acerca de maior conhecimento da hipertensão arterial em adolescentes e da promoção de saúde e bem-estar, proporcionando prevenção cada vez mais precoce.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa esta bem elaborada e com todos os elementos necessários ao seu pleno desenvolvimento.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os termos de apresentação obrigatórios foram entregues e estão de acordo com a resolução 466/12 do CNS.

Recomendações:

Não existem recomendações.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não existem pendências.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arq uivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_D O_P ROJETO_1725979.pdf	23/04/2021 14:33:41		Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	ANUENCIA.docx	23/04/2021 14:33:18	Cristiano Teixeira Mostarda	Aceito
Orçamento	ORCAMENTO.docx	23/04/2021 14:32:12	Cristiano Teixeira Mostarda	Aceito
Projeto DetalHASdo / Brochura Investigador	projeto_final.docx	29/03/2021 06:17:55	Cristiano Teixeira Mostarda	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.docx	29/03/2021 06:15:36	Cristiano Teixeira Mostarda	Aceito
FolHAS de Rosto	folHAS_de_rosto.pdf	29/03/2021 06:14:56	Cristiano Teixeira Mostarda	Aceito

Endereço: Avenida dos Portugueses, 1966 CEB Velho

Bairro: Bacanga

CEP: 65.080-805

UF: MA

Município: SAO LUIS

Telefone: (98)3272-8708

Fax: (98)3272-8708

E-mail: cepufma@ufma.br

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO
MARANHÃO - UFMA**



Continuação do Parecer: 4.721.129

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO LUIS, 19 de Maio de 2021

Assinado por: FRANCISCO NAVARRO
(Coordenador(a))

Endereço: **Avenida dos Portugueses, 1966 CEB**

Bairro: **Bacanga**

CEP: **65.080-805**

UF: **MA**

Município: **SAO LUIS**

Telefone: **(98)3272-8708**

Fax: **(98)3272-8708**

E-mail: **cepufma@ufma.br**

ANEXO F
TABELA DE PERCENTIS PARA O SEXO MASCULINO E FEMININO

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							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	83	80	81	81	82
	95	125	126	127	129	130	131	132	82	83		84	85	85	86

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