

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO PRÓ-REITORIA DE PESQUISA,
PÓS-GRADUAÇÃO E INOVAÇÃO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM
EDUCAÇÃO FÍSICA MESTRADO ACADÊMICO**

**A INFLUÊNCIA DO POLIMORFISMO DA ENZIMA CONVERSORA DE
ANGIOTENSINA (rs1799752) E NÍVEL DE ATIVIDADE FÍSICA SOBRE
PARÂMETROS HEMODINÂMICOS E AUTONÔMICOS EM ADOLESCENTES**

CARLAN DA SILVA SENA

Prof^o Dr. CRISTIANO TEIXEIRA MOSTARDA

São Luís

2021

CARLAN DA SILVA SENA

**A INFLUÊNCIA DO POLIMORFISMO DA ENZIMA CONVERSORA DE
ANGIOTENSINA (rs1799752) E NÍVEL DE ATIVIDADE FÍSICA SOBRE
PARÂMETROS HEMODINÂMICOS E AUTONÔMICOS EM ADOLESCENTES**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Educação Física da Universidade Federal do Maranhão, para defesa para a obtenção do Título de Mestre em Educação Física.

Área de concentração: Biodinâmica do movimento humano

Orientador: Prof^o Dr Cristiano Teixeira Mostarda

Linha de pesquisa: Atividade Física aplicada às doenças crônicas não transmissíveis

São Luís

2021

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

SENA, CARLAN DA SILVA.

A INFLUÊNCIA DO POLIMORFISMO DA ENZIMA CONVERSORA DE ANGIOTENSINA rs1799752 E NÍVEL DE ATIVIDADE FÍSICA SOBRE PARÂMETROS HEMODINÂMICOS E AUTONÔMICOS EM ADOLESCENTES / CARLAN DA SILVA SENA. - 2021.

92 p.

Orientador(a): CRISTIANO TEIXEIRA MOSTARDA.

Dissertação (Mestrado) - Programa de Pós-graduação em Educação Física/ccbs, Universidade Federal do Maranhão, SÃO LUIS, 2021.

1. Adolescente. 2. Hipertensão arterial. 3. Nível de atividade física. 4. Polimorfismo da ECA. 5. Sistema nervoso autonômico. I. MOSTARDA, CRISTIANO TEIXEIRA. II. Título.

CARLAN DA SILVA SENA

A INFLUÊNCIA DO POLIMORFISMO DA ENZIMA CONVERSORA DE ANGIOTENSINA (rs1799752) E NÍVEL DE ATIVIDADE FÍSICA SOBRE PARÂMETROS HEMODINÂMICOS E AUTONÔMICOS EM ADOLESCENTES

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Educação Física da Universidade Federal do Maranhão, para qualificação para a obtenção do Título de Mestre em Educação Física.

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

Prof^o Dr. Cristiano Teixeira Mostarda
Orientador

Prof^o Dr. Carlos José Moraes Dias (Examinador-Externo)
1^o Examinador

Prof^o Dr. Christian Emanuel Torres Cabido (Examinador) Universidade Federal do Maranhão
2^o Examinador

Prof^a Dra. Janaina de Oliveira Brito Monzani (Examinadora) Universidade Federal do Maranhão
3^o Examinador

São Luís

2021

Dedicatória

Dedico essa obra aos meus pais, Carlos Antônio Costa Sena e Dulcimar da Silva Sena, que são os maiores exemplos da minha vida. Ao meu irmão, Edson Sena o qual tive o prazer de inspirar na escolha de sua profissão como profissional de Educação Física. As minhas filhas, Isy Kelly Silva Sena, Maria Julia Rodrigues Sena e a caçula Ana Gabriela Rodrigues Sena, pelas quais eu vivo!!! E a minha eterna amiga, parceira, namorada e esposa Simone Silva Rodrigues Sena, a pessoa que nunca me deixou desistir desse sonho!!!! Te amo.

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar tenho que agradecer a Deus por todos os aprendizados que proporcionou em minha vida, me fazendo evoluir como ser humano, filho, pai, esposo e profissional. Gostaria de agradecer a coordenação do Programa de Pós-Graduação em Educação Física (PPGEF), e a todos os professores que direto ou indiretamente contribuíram com essa pesquisa.

Agradeço a Coordenação da Fundação de Amparo à Pesquisa e ao Desenvolvimento Científico e Tecnológico do Maranhão - FAPEMA pelo apoio financeiro que foi dado no transcorrer do processo do mestrado. E de forma especial ao meu orientador, Dr Cristiano Mostarda pela oportunidade que a mim foi dada!!

RESUMO

Objetivo: Analisar a influência do polimorfismo do gene da ECA (rs1799752) e nível de atividade física sobre variáveis hemodinâmicas e autonômica e na razão de chance de um evento cardiovascular em adolescentes. **Materiais e métodos:** Este trabalho consiste em um estudo analítico e transversal, composto por 136 adolescentes entre $14,89 \pm 1,64$ anos de idade, estudantes de uma escola pública de São Luís, Maranhão. Os participantes foram divididos em Grupo Ativo (GA) e Grupo Sedentário (GS) levando em consideração o genótipo DD, DI e II. Foi avaliado o nível de atividade física, a maturação sexual, foi feita coleta de medidas antropométricas, das células orais para posterior genotipagem da enzima conversora da angiotensina, aferição da pressão arterial e análise da variabilidade da frequência cardíaca. Na análise estatística foi utilizado o teste de normalidade Kolmogorov-Smirnov, para análise das diferenças entre os grupos foram utilizados o teste t não pareado e ANOVA Two-way com o teste post-hoc de Bonferroni, para avaliar a associação entre variáveis qualitativas, foi realizado o teste do qui-quadrado, o equilíbrio de Hardy-Weinberg foi testado pelo teste de Fisher. A razão de chance (Odds Ratio) foi calculada para as variáveis hemodinâmicas e autonômicas para estimar o risco relativo. **Resultados:** O principal achado deste estudo foi que o GS com o genótipo DD apresentou maior modulação simpática (BF %: $48,34 \pm 11,71$ vs $39,7 \pm 12,21$) e diminuição da ação vagal (AF %: $51,66 \pm 11,71$ vs $60,3 \pm 12,21$, e BF/AF: $1,16 \pm 0,79$ vs $0,80 \pm 0,49$) em relação ao GA com o genótipo DD. Também foi observado maior pressão arterial sistólica no grupo GS com o genótipo DD (PAS: $114,3 \pm 11,7$ vs $107,9 \pm 12$ mmHg). Quando relacionados somente GA vs GS, foi observado que o GA teve menores valores de pressão arterial sistólica (PAS: $110,8 \pm 1,35$ vs $114,5 \pm 1,63$ mmHg) e pressão arterial diastólica (PAD: $64,34 \pm 0,85$ vs $67,46 \pm 1,06$ mmHg) respectivamente, além de maior modulação vagal (AF %: $59,25 \pm 15,76$ vs $53,4 \pm 15,68$ e BF/AF: $84 \pm 0,77$ vs $1,04 \pm 0,74$) e menor modulação simpática (BF %: $40,75 \pm 15,76$ vs $45,68 \pm 15,44$). Ainda, ao avaliarmos a razão de chance de um evento cardiovascular ocorrer em um grupo, verificamos que o GS DD tem maior chance de ocorrências em relação ao grupo GA DD, como verificado para as variáveis BF%, AF%, BF/AF (Odds ration: 2.6286) e PAS (Odds ration: 5.5862). **Conclusão:** Adolescente com genótipo DD do polimorfismo da ECA, e sedentário, possui menor modulação autonômica cardíaca, maior PAS, maior chance de desenvolver doenças cardiovasculares, com isso, ser fisicamente ativo ajuda a melhorar esses parâmetros diminuindo o risco cardiovascular.

Palavra chave: Adolescente; Hipertensão arterial; Polimorfismo da ECA; sistema nervoso autonômico e nível de atividade física.

ABSTRACT

Objective: To analyze the influence of the ACE gene polymorphism (rs1799752) and level of physical activity on hemodynamic and autonomic variables and on the odds ratio of a cardiovascular event in adolescents. **Materials and methods:** This work consists of an analytical and transversal study, composed of 136 adolescents between 14.89 ± 1.64 years of age, students from a public school in São Luís, Maranhão. Participants were divided into Active Group (GA) and Sedentary Group (GS) taking into account the genotype DD, DI and II. The level of physical activity, sexual maturation, anthropometric measurements, oral cells were collected for subsequent genotyping of the angiotensin-converting enzyme, blood pressure measurement and analysis of heart rate variability. In the statistical analysis, the Kolmogorov-Smirnov normality test was used, to analyze the differences between the groups, the unpaired t test and the Two-way ANOVA with the Bonferroni post-hoc test were used to assess the association between qualitative variables. the chi-square test was performed, the Hardy-Weinberg balance was tested by the Fisher test. The odds ratio (Odds Ratio) was calculated for hemodynamic and autonomic variables to estimate the relative risk. **Results:** The main finding of this study was that the GS with the DD genotype showed greater sympathetic modulation (BF%: 48.34 ± 11.71 vs 39.7 ± 12.21) and decreased vagal action (AF%: $51, 66 \pm 11.71$ vs 60.3 ± 12.21 , and BF / AF: 1.16 ± 0.79 vs 0.80 ± 0.49) in relation to GA with the DD genotype. Higher systolic blood pressure was also observed in the GS group with the DD genotype (SBP: $114, 3 \pm 11.7$ vs 107.9 ± 12 mmHg). When only GA vs GS were related, it was observed that GA had lower values of systolic blood pressure (SBP: 110.8 ± 1.35 vs 114.5 ± 1.63 mmHg) and diastolic blood pressure (DBP: 64.34 ± 0.85 vs 67.46 ± 1.06 mmHg) respectively, in addition to greater vagal modulation (AF%: 59.25 ± 15.76 vs 53.4 ± 15.68 and BF / AF: 84 ± 0.77 vs 1.04 ± 0.74) and less sympathetic modulation (BF%: 40.75 ± 15.76 vs $45, 68 \pm 15.44$). Still, when evaluating the odds ratio of a cardiovascular event to occur in a group, we found that the GS DD has a greater chance of occurrences in relation to the GA DD group, as verified for the variables BF%, AF%, BF / AF (Odds ration: 2.6286) and PAS (Odds ration: 5.5862). **Conclusion:** Adolescent with DD genotype of ACE polymorphism, and sedentary, has less cardiac autonomic modulation, greater SBP, greater chance of developing cardiovascular diseases, thus, being physically active helps to improve these parameters, decreasing cardiovascular risk.

Key word: Adolescent; Arterial hypertension; ACE polymorphism; autonomic nervous system and level of physical activity.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. Esquema do sistema renina-angiotensina-aldosterona (Adaptado).....	29
Figura 2. Sistema nervoso autônomo.....	32
Figura 3. Desenho do estudo.....	36
Figura 4. Foto demonstrativa de material de coleta antropométrica.....	38
Figura 5. Foto demonstrativa de material para coleta de mucosa oral.....	40
Figura 6. Foto demonstrativa de material para aferição de Pressão Arterial.....	40
Figura 7. Intervalo selecionado para análise das variáveis da variabilidade da frequência cardíaca.....	41
Figura 8. Foto demonstrativa de um intervalo RR.....	42
Figura 9. Ilustração da análise no domínio do tempo.....	43
Figura 10. Ilustração da análise no domínio da frequência.....	44

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Classificação da PA de acordo com a medição casual ou no consultório a partir de 18 anos de idade.....	16
Tabela 2. Valores de PA que requerem maiores investigações.....	20
Tabela 3. Percentis de PA para o sexo masculino e feminino, segundo idade e percentil de estatura.....	22
Tabela 4. Caracterização dos GS e GA de São Luís – MA.....	44
Tabela 5. Índices de maturação de Tanner dos GS e GA.....	45
Tabela 6. Frequência do alelo D e do alelo I e genotípica do genótipo DD, DI e II.....	46
Tabela 7. GS e GA e as relações estatísticas com a Variabilidade da frequência cardíaca no domínio do tempo e da frequência.	47
Tabela 8. Composição corporal, Frequência cardíaca, PAS e PAD e Índice de Tanner do GS divididos em grupos com alelos DD vs. DI vs. II e GA divididos em grupos com genótipo DD vs. DI vs. II.	49
Tabela 9. Índices de maturação de Tanner do GS divididos em grupos com genótipo DD vs. DI vs. II e GA divididos em grupos com genótipo DD vs. DI vs. II.	50
Tabela 10. Variabilidade da frequência cardíaca no domínio do tempo e domínio da frequência do GS divididos em grupos com alelos DD vs. DI vs. II e GA divididos em grupos com alelos DD vs. DI vs. II.....	51
Tabela 11. Pontos de corte e indicadores de detecção da variação da frequência cardíaca e pressão arterial sistólica nos fatores de risco cardiovascular em GS e GA com alelos DD.....	53

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AF	Alta frequência
AGT	Angiotensinogênio
AGTR1	Receptor 1 de angiotensina II
Ang I	Angiotensina I
Ang II	Angiotensina II
Ang 1-7	Angiotensina 1-7
Ang 1-9	Angiotensina 1-9
AVE	Acidente vascular encefálico
BF	Baixa frequência
BF/AF	Balço simpato-vagal
CC	Circunferência da cintura
DCV	Doenças cardiovasculares
ECA	Enzima conversora de angiotensina
FC	Frequência cardíaca
FFT	Transformação de Fourier
GA	Grupo Ativo
GS	Grupo Sedentário
HA	Hipertensão arterial
IPAQ	Questionário do nível de atividade física
IMC	Índice de massa corporal
ms	Milissegundos
ms ²	Milissegundos ao quadrado

OMS	Organização mundial da saúde
ON	Oxido Nítrico
PAD	Pressão arterial diastólica
PAS	Pressão arterial sistólica b
PAF	Prática de atividade física
PCR	Reação em cadeia da polimerase
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 R-R normais, expresso em milissegundos
SD1	Desvio-padrão da variabilidade instantânea batimento-a-batimento
SD2	Desvio-padrão a longo prazo dos intervalos R-R contínuos
SNC	Sistema nervoso central
SNP	Sistema nervoso parassimpático
SNS	Sistema nervoso simpático
SRAA	Sistema renina-angiotensina-aldosterona
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
un	Unidades normalizadas
Var RR	Variância do intervalo RR
VFC	Variabilidade da frequência cardíaca

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	12
2. OBJETIVOS	14
2.1 OBJETIVO GERAL.....	14
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	14
3. HIPÓTESE.....	14
4. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	15
4.1 HIPERTENSÃO ARTERIAL	15
4.2 HIPERTENSÃO ARTERIAL EM ADOLESCENTES.....	17
4.3 HIPERTENSÃO ARTERIAL E O COMPONENTE GENÉTICO	25
4.4 SISTEMA NERVOSO AUTÔNOMO	30
4.5 MODULAÇÃO AUTONÔMICA CARDÍACA E A PRÁTICA DE ATIVIDADE FÍSICA NA ADOLESCÊNCIA.	33
5. MATERIAIS E MÉTODOS	35
5.1 COLETA DE DADOS.....	35
5.2 CRITÉRIO DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO	35
5.3 DELINEAMENTO DO ESTUDO	36
5.4 AVALIAÇÃO DO NÍVEL DE ATIVIDADE FÍSICA	37
5.5 AVALIAÇÃO DA MATURAÇÃO SEXUAL.....	37
5.6 AVALIAÇÃO E ANÁLISE DA COMPOSIÇÃO CORPORAL	37
5.7 COLETA DE CÉLULAS DA MUCOSA ORAL	38
5.8 EXTRAÇÃO DE DNA E PCR	39
5.9 MEDIDA DA PRESSÃO ARTERIAL	40
5.10 REGISTRO DA VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA.....	40
5.11 VARIABILIDADE NO DOMÍNIO DO TEMPO	41
5.12 VARIABILIDADE NO DOMÍNIO DA FREQUÊNCIA (ANÁLISE ESPECTRAL)	42
5.13 ANÁLISE ESTATÍSTICA	43
6. RESULTADOS	43
7. DISCUSSÃO	54
8. CONCLUSÃO.....	57

REFERÊNCIAS	58
APÊNDICES	82
ANEXO	86

1. INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial (HA) é uma doença crônico-degenerativa de origem multifatorial e com características de níveis elevados e sustentados de pressão arterial (PA) (Garg e colaboradores, 2013; A. O. Silva e colaboradores, 2016). Frequentemente está associada a maus hábitos alimentares, alterações metabólicas, distúrbios do sono, ingestão excessiva de álcool e sal, inatividade física e herança genética, que levam ao risco de complicações cardiovasculares (Havlíčeková e colaboradores, 2009; Abdul-Razak e colaboradores, 2016; Meissner 2016; Hall e colaboradores, 2019).

Atualmente cerca de 1,1 bilhões de pessoas apresentam HA a nível mundial (Millis, K.T e colaboradores, 2020), sendo previsto ainda um crescimento de 60% nos casos da doença para 2025 (Kearney e colaboradores, 2005). Kearney e colaboradores (2005) tem como projeção para 2025 que 1,17 bilhões de pessoas ou 75% da população mundial estarão vivendo em países em desenvolvimento, o que caracterizaria uma situação de risco para o desenvolvimento da HA.

Embora os dados literários sugerem que a prevalência de HA acometa principalmente adultos, com faixa etária entre 45 e 69 anos de idade (Malta e colaboradores, 2017), indivíduos mais jovens, não estão isentos de serem acometidos por tal patologia. Em relação as crianças e adolescentes no Brasil, foi encontrado uma prevalência de HA de 9% para os meninos e 4,7% para as meninas (Hsieh e colaboradores, 2014). Desta forma, é necessário ressaltar alguns fatores de risco que têm influência na prevalência da HA, como dieta inadequada e um estilo de vida sedentário (Garg e colaboradores, 2013).

É demonstrado que este público vem cada vez mais diminuindo seu nível de atividade física (Lopes e colaboradores, 2006; “I Diretriz de Prevenção Da Aterosclerose Na Infância e Na Adolescência” 2005), associados principalmente ao aumento do tempo passivo de lazer (número de horas passadas em frente à televisão e a internet) (Ministério da Saúde, 2016). De acordo com Organização Mundial de Saúde (OMS), mundialmente, 81% dos adolescentes de 11 a 17 anos foram considerados inativos, sendo que quatro em cada cinco adolescentes no mundo são sedentários. No Brasil, a situação é pior: 84% de jovens entre 11 e 17 anos não praticam uma hora diária de atividade física, conforme recomendação da

OMS (Guthold et al. 2020) e esse fator leva a um risco de 60 a 70% maior de desenvolver hipertensão (Haapanen e colaboradores, 1997).

Esse comportamento torna-se ainda mais preocupante quando associados a fatores genéticos, potencializando o desenvolvimento de HA (Elliott, 2009; Toker e colaboradores, 2015). Neste aspecto destaca-se o polimorfismo da Enzima Conversora de Angiotensina (ECA), um polimorfismo de inserção /deleção (I/D) no íntron 16 do gene da ECA que prediz até 50% da variabilidade nas concentrações séricas medidas da ECA (Thayer e colaboradores, 2003). Esta enzima possui importante função dentro do Sistema Renina Angiotensina Aldosterona (SRAA) (Park e colaboradores, 2009), pois está envolvida na regulação da PA e equilíbrio eletrolítico, convertendo Angiotensina I (Ang I) em Angiotensina II (Ang II), hormônio ativo que promove vasoconstrição (Chen e colaboradores, 2018; Simonyte e colaboradores, 2017).

Portanto, os indivíduos que apresentam o alelo D do polimorfismo ECA I/D, tem concentrações séricas e cardíaca elevadas da ECA (Guney e colaboradores, 2013). Deste modo, o polimorfismo do gene da ECA é uma variante genética que pode alterar a função fisiológica cardiovascular (Kato e colaboradores, 2011) em indivíduos que tem uma quantidade maior de Ang II. Este distúrbio pode levar a alterações de diversos mecanismos como desequilíbrio eletrolítico, endotelial e disfunção autonômica, contribuindo para o surgimento da HA (Harrap e colaboradores, 1993; Guney e colaboradores, 2013).

Com isso, tanto os fatores comportamentais quanto os genéticos, poderão levar ao desequilíbrio autonômico que é um dos mecanismos alterados na HA (Kotsis e colaboradores, 2010; Wulsin e colaboradores, 2015). A disfunção autonômica cardiovascular desempenha um papel importante no desenvolvimento e agravamento de Doenças Cardiovasculares (DCV) (De Angelis e colaboradores, 2004), estudos tanto em animais quanto em humanos tem demonstrado que a maior atividade da ECA leva a um comprometimento da função autonômica cardíaca, caracterizado pelo aumento da modulação simpática e modulação vagal reduzida (Busjahn e colaboradores, 1998; Thayer e colaboradores, 2003; Nishikino e colaboradores, 2006; O. A. de Moraes e colaboradores, 2018; Miller and Arnold 2019).

Diante desse fato, a identificação de disfunções nos parâmetros autonômicos e hemodinâmicos em adolescentes sedentários com polimorfismo da

ECA torna-se relevante, pois estes parâmetros podem estar alterados antes mesmo do desenvolvimento da HA (Garg e colaboradores, 2013; Amaral e colaboradores, 2017). Entretanto, poucos trabalhos têm estudado a influência do polimorfismo do gene da ECA (rs1799752) e nível de atividade física sobre a modulação autonômica cardíaca, variáveis hemodinâmicas e na razão de chance de um evento cardiovascular ocorrer em adolescentes.

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Analisar a influência do polimorfismo do gene da ECA (rs1799752) e nível de atividade física sobre a modulação autonômica cardíaca, variáveis hemodinâmicas e na razão de chance de um evento cardiovascular em adolescentes.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar o nível atividade física.
- Avaliar a modulação autonômica cardíaca.
- Avaliar a frequência alélica e genotípica do polimorfismo do gene da ECA (rs1799752).
- Associar a presença do polimorfismo do gene da ECA (rs1799752) e nível de atividade física em adolescentes com variáveis hemodinâmicas e autonômicas.
- Avaliar a razão de chance de evento cardiovascular entre adolescentes ativos e sedentários com polimorfismo do gene da ECA (rs1799752).

3. HIPÓTESE

Adolescentes sedentários com polimorfismo do gene da ECA (rs1799752) apresentam menor modulação autonômica cardíaca, variáveis hemodinâmicas elevadas e aumento na razão de chance de um evento cardiovascular ocorrer, quando comparados a adolescentes fisicamente ativos com polimorfismo do gene da ECA (rs1799752).

4. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

4.1 HIPERTENSÃO ARTERIAL

A HA consiste numa condição clínica multifatorial caracterizada por níveis elevados e sustentados de pressão arterial, sendo determinada quando os valores pressóricos da pressão arterial sistólica se encontram acima de 140 milímetros de mercúrio (mmHg) e diastólica acima de 90mmHg. (Cavasin, 2016; Bloch e colaboradores, 2016; Williams e colaboradores, 2018).

A HA, embora seja um fator de risco que possa ser alterado mediante práticas saudáveis no dia a dia, é considerado um dos principais fatores de risco para as DCV, representando assim um dos mais importantes problemas de saúde pública (Jordan, Kurschat e Reuter, 2018). Kearney e colaboradores (2005) fizeram uma projeção para 2025, onde prevê que o número de adultos com HA aumente em cerca de 60%, totalizando 1,56 bilhão, tornando essa patologia um importante desafio à saúde pública em todo o mundo (Salvetti e Paini, 2018).

Estudo brasileiro realizado em adultos em 2017 demonstrou a prevalência de HA obtida através de diagnóstico médico. Neste ano a prevalência referida na população de adultos residentes nas capitais brasileiras e no Distrito Federal foi de 24,3%. Contudo, dentro do contexto regional na Cidade de São Luís, Maranhão, foi identificado uma prevalência de HA de 15,6%, sendo maior no sexo feminino (17,3%) quando comparado ao masculino (15,6%). Demonstrando a importância dessa condição para a saúde pública e a deficiência em realizar ações de controle eficientes para este distúrbio (Malta dc, Szwarc, Wald C, 2017).

No que se refere ao mecanismo da etiologia multifatorial desta patologia, têm-se uma desordem de vários sistemas que são responsáveis pelo controle pressórico como o Sistema Nervoso Autônomo (SNA), controle barorreflexo e o Sistema Renina Angiotensina Aldosterona (SRAA), que permanecem sendo importantes focos de estudos para esta problemática (Kaschina, Steckelings, Unger, 2018; Delalio, Sved, Stocker, 2020). Dados coletados a partir da dosagem de catecolaminas, atividade simpática periférica e balanço simpato-vagal apontam que indivíduos com uma predisposição hipertensiva, apresentam uma atividade simpática alterado mesmo antes de apresentarem alterações pressóricas (Irigoyen e Krieger, 1998; Grassi, Mark, Esler, 2015; Ahmari e colaboradores, 2019). Evidenciando ainda o componente genético, que pode influenciar no aumento do

tônus simpático e aumento da PA nesses indivíduos (Lopes e colaboradores, 2001; Simonyte e colabores, 2017).

Vale ressaltar que, indivíduos com pressão elevada, têm maior probabilidade de se tornarem hipertensos e maiores riscos de desenvolvimento de complicações cardiovasculares quando comparados a indivíduos com PA normal, $\leq 120/80$ mmHg, necessitando de acompanhamento periódico (SBC, 2016; Williams e colaboradores, 2018). Diante disto, os valores que classificam o comportamento da PA em adultos por meio de medidas casuais ou de consultório estão expressos na Tabela 1.

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

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

Fonte: Sociedade Brasileira de Hipertensão, 2016.

É importante salientar que a HA é um componente de destaque na mortalidade causada por diversas complicações de DCV, que se relacionam e se manifestam de forma silenciosa e danosa para órgãos alvos como coração, encéfalo, rins e vasos sanguíneos (Fuchs e Whelton, 2020). Embora, também

possa ser gerada por alterações metabólicas (Shariq e Mckenzie, 2020), que apresentam risco elevado de eventos cardiovasculares fatais ou que cursem com lesão em vários níveis (Bocchi e colaboradores, 2012; Bloch e colaboradores, 2016).

Diante disso, recentes dados epidemiológicos mostram que as DCV são as principais causas de morte tanto para homens quanto para as mulheres (Benjamin e colaboradores, 2019). Esse fato é frequentemente notado em países em desenvolvimento, tendo assim um caráter de saúde pública mais relevante (Bonow e colaboradores, 2002). De fato, 80% dos casos fatais por DCV ocorreram em regiões em baixo e médio desenvolvimento e destes a maioria aconteceu em indivíduos entre 45 e 69 anos. Estima-se que 17,7 milhões de pessoas morreram por DVC em 2015, representando 31% de todas as mortes em nível global. Desses óbitos, estima-se que 7,4 milhões ocorrem devido às doenças cardiovasculares e 6,7 milhões devido a acidentes vasculares encefálico (AVE) (OMS, 2017).

É certo que a HA tem sido muito bem descrita pelas Sociedade Brasileira de Cardiologia e Sociedade Brasileira de Hipertensão e Nefrologia. Ambas evidenciam que a HA também pode estar associada ao sedentarismo, sobrepeso e obesidade, que são fatores de risco para alterações na PA (SBC; SBH; SBN, 2010). Desta forma, um indivíduo com obesidade tem cerca de 7,53 maiores chances de desenvolver HA, quando comparado aos indivíduos com sobrepeso (Carneiro e colaboradores, 2003). Principalmente devido ao desenvolvimento de fatores de risco como resistência à insulina e excesso de gordura na região abdominal (Rosa e colaboradores, 2007; Gierach e colaboradores, 2014). Estes fatores favorecem a hiperinsulinemia e promovem a ativação do sistema nervoso simpático e reabsorção tubular de sódio, aumentando as chances de desenvolvimento da resistência vascular periférica e aumento da PA (Carneiro e colaboradores, 2003).

Devido ao status de alto risco de um indivíduo que apresenta sobrepeso ou obesidade em desenvolver a HA, intervenções terapêuticas são necessárias. Assim, duas possíveis opções aplicáveis ao tratamento destes indivíduos estariam relacionadas a mudança no estilo de vida e o uso de medicamentos (Kelly e colaboradores, 2015; Nerenberg e colaboradores, 2018).

4.2 HIPERTENSÃO ARTERIAL EM ADOLESCENTES

Durante o desenvolvimento humano, especificamente a fase da adolescência, é um período transitório onde ocorrem várias mudanças tanto no

aspecto físico quanto psicossocial, permitindo a consolidação de hábitos alimentares e de atividades físicas que levarão a uma melhor qualidade de saúde na fase adulta (Barufaldi e colaboradores, 2016). Este período é marcado pelo rápido crescimento e desenvolvimento, principalmente em relação ao crescimento físico caracterizado pelo estirão e pela maturação sexual, além do aumento do senso crítico, independência emocional e do autoconhecimento (Sawyer e colaboradores, 2018).

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

Embora os dados literários sugerem que a prevalência de HA acometa principalmente adultos, com faixa etária entre 45 e 69 anos de idade (Malta e colaboradores, 2017), indivíduos mais jovens, especificamente na adolescência, não estão isentos de serem acometidos por tal patologia. Dados coletados no NHANES (*National Health And Nutrition Examination Survey – United States*), relatam que a pré-hipertensão ou hipertensão foi observada em meninos adolescentes a uma taxa de 19,2% e 12,6% em meninas, observando um aumento estimado de 38% comparado aos dados do NHANES III coletados de 1988 a 1994 (Rosner e colaboradores, 2013).

No Brasil, a prevalência de HA em meninos foi de 9% e 4,7% em meninas. Contudo, no Nordeste foi possível notar prevalência de 8,4% para crianças e adolescentes (Bloch e colaboradores, 2016). Ressalta-se que, embora a HA continue sendo incomum em crianças e adolescentes, é cada vez mais notório a presença da patologia no meio familiar destes indivíduos (Pletcher e colaboradores, 2016).

Fatores responsáveis pelo aparecimento dessa morbidade em indivíduos cada vez mais jovens podem ser facilmente citados, como indivíduos acima do peso

ou obesos, assim como a distúrbios do sono, dieta inadequada, e sedentarismo (Altemose e brady, 2019). Levando em consideração alguns desses comportamentos que são danosos a saúde, os adolescentes têm apresentado mudanças precoces na PA (Cavasin, 2016; Simonyte e colaboradores, 2017).

Um importante fator de destaque a ser demonstrado é o aumento do estilo de vida sedentário, tornando um forte contribuinte para esses índices. Dados da Pesquisa Nacional de Saúde Escolar 4 (PeNSE), realizada em 2015, revelou que aproximadamente 60,8% dos adolescentes foram classificados como insuficientemente ativos e 4,8% como inativos, associados principalmente ao aumento do tempo passivo de lazer (número de horas passadas em frente à televisão e à internet) (Brasil. Ministério da Saúde, 2016), expondo-os ao risco de várias doenças cardiometabólicas e mais suscetíveis a lesões cardiovasculares (Barbalho e colaboradores, 2020).

Paralelamente, observa-se também que o fator genético tem importante influência no desenvolvimento de HA na adolescência. Uma vez que, a patologia não tem associação com doenças renais, vasculares, neurológicas ou endócrinas, tem sido o tipo mais frequente entre estes indivíduos, sendo uma HA considerada mais leve, por se apresentar relacionada ao histórico familiar de HA em adolescentes (Anyaegbu e Dharnidharka, 2014;

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

Tabela 2. Valores de PA que requerem maiores investigações

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

Fonte: (Kaelber e pickett, 2009)

Os percentis (P) também são usados para atribuir valores válidos para crianças e adolescentes, usando a altura, peso, sexo e faixa etária em específicos. A PA normal é dada quando a pressão arterial sistólica (PAS) e pressão arterial diastólica (PAD) estão abaixo do percentil 90 (P90). A classificação de pré-hipertensão é definida quando a pressão arterial é igual ou superior a P90 e menor que o P95, entretanto, caso o adolescente apresente PAS e PAD excedendo os mesmos valores para adultos (120/80 mmHg) e se apresentem maiores que o P95 e menor que o P99 ainda pode ser classificado como hipertensão estágio 1; caso a PAS ou PAD apresente P maior que 99 a hipertensão é classificada como estágio 2 (Patton e colaboradores, 2017). Esses dados dos percentis de altura, podem ser obtidos por meio dos gráficos de crescimento do CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*) e alguns aplicativos para *smartphones* (*PA Kids e Ped(z)*) disponibilizam valores de normalidade e hipertensão arterial para crianças e adolescentes (Kuczmarski e colaboradores, 2002). (Tabela 3).

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

Percentis de PA para o sexo masculino															
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

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

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

A importância da aferição da PA em consultas médicas pediátricas, tornou-se uma maneira eficaz para identificar riscos hipertensivos nessa fase (Cavasin, 2016). No entanto, a HA em crianças e adolescentes assintomática, o que dificulta o diagnóstico, tratamento e o controle da doença, os quais são essenciais para reduzir o risco de eventos cardiovasculares (Anyaeibu e Dharnidharka, 2014). Ainda que seja difícil diagnosticar a HA nesta população, ainda é necessário que este diagnóstico seja realizado de forma precoce, uma vez que a exposição prolongada a altos níveis pressóricos favorece a maiores danos a função cardiovascular (Ayer e colaboradores, 2015; Eikendal e colaboradores, 2016).

Portanto, torna-se necessário a avaliação constante da pressão arterial para identificação de alterações cardiovascular relevantes. Nesse sentido, nas últimas duas décadas, verificou-se que o número de crianças e adolescentes que apresentam HA dobrou. Segundo a 7ª diretriz brasileira de hipertensão (2016), a prevalência da HA em crianças e adolescentes encontra-se em torno de 3% a 5% e pré-hipertensão atinge de 10% a 15%, tais valores foram descobertos através de estudos epidemiológicos da sociedade brasileira de cardiologia (SBC 2016).

Desta forma, o diagnóstico precoce da HA e de alterações cardiometabólicas se tornam medidas importantes para ações preventivas na saúde pública (Back Giuliano e colaboradores, 2005). A abordagem pediátrica da fisiopatologia da HA associada a outros fatores como, por exemplo, obesidade e sedentarismo tem mostrado uma relação com a disfunção do sistema nervoso simpático (SNS), resistência periférica à insulina e alterações da estrutura e função vascular (Garcez e colaboradores, 2014; Santos e colaboradores, 2019).

Como demonstrado anteriormente, o aumento da obesidade em crianças e adolescentes tem sido um dos principais fatores de risco hipertensivo nessa população. Isto se dá, principalmente, por maus hábitos alimentares e inatividade física (Lime e colaboradores, 2019), hábitos estes que geralmente são levados a fase adulta, aumentando os riscos de se tornarem adultos obesos e hipertensos. A inatividade física é de fato algo importante na predominância do aumento do peso, isto se deve em parte pela facilidade e pela preferência desses indivíduos na utilização de formas de entretenimento digital (Bernardi e colaboradores, 2017). Contudo associado a este fato, tem-se uma diminuição de locais adequados para a Prática de Atividade Física (PAF), não ocorrendo, portanto, o mínimo de gasto energético estabelecido para a idade. Assim, é importante ressaltar a importância

da PAF como uma rotina que seja prazerosa e interessante para esse público (Barbosa e colaboradores, 2016; Palmeira e colaboradores, 2017).

Adicionalmente, a escola tem apresentado um papel fundamental na disponibilização da PAF entre esses indivíduos, uma vez que considerável parte da rotina desse público está incorporado a esse ambiente (Wilkins e colaboradores, 2003). Levando em consideração este fato, a OMS recomenda que escolas criem e executem projetos que possibilitem essas atividades, uma vez que é estabelecido por diretrizes a necessidade de um período mínimo de 60 minutos de práticas diárias de atividade física para crianças e adolescentes (Trigwell e colaboradores, 2015).

4.3 HIPERTENSÃO ARTERIAL E O COMPONENTE GENÉTICO

O entendimento da influência genética na questão da saúde e prevenção de doenças é de suma importância, pois uma grande quantidade de genes e marcadores genéticos estão documentados no que diz respeito à saúde do indivíduo (Bray e colaboradores, 2009; Ostrander e colaboradores, 2009). Estudos epidemiológicos mostram que o fator genético tem influência sobre cerca de 30% na variação da PA (Poch e colaboradores, 2001; Fava e colaboradores, 2004) e que a HA é duas vezes mais comum em indivíduos que têm um ou dois pais hipertensos (Beevers, Lip, O'Brien, 2001; Yazdanpanah e colaboradores, 2007). O estudo de Luft (2001) realizado com gêmeos mostra que os genes dão indícios para explicar em torno de 50% da variação da PA na população.

Dentro das variáveis genéticas relacionada a HA temos os polimorfismos, que é definido como alterações da sequência do DNA que modificam a função ou a expressão de uma proteína, ocorrendo na população com frequência igual ou superior a 1% (Redon e colaboradores, 2006), e estes podem influenciar a expressão e produção de componentes regulatórios presentes no sistema endócrino, como o SRAA, que desempenha um papel fundamental na patogênese da HA (Singh e colaboradores, 2010). Como exemplo, foi verificado o aumento do risco de HA na presença dos seguintes polimorfismos: o polimorfismo M235T, responsável pelo aumento da angiotensinogênio (AGT); o polimorfismo A1166C do receptor 1 de angiotensina II (AGTR1) e o polimorfismo I/D da ECA (Tang e colaboradores, 2009; Simonyte e colaboradores, 2017).

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

Diante disto, este polimorfismo pode aumentar as chances do desenvolvimento da HA (Zang e colaboradores, 2018), sendo uma importante variante genética para a alteração da função fisiológica cardiovascular em indivíduos que tem uma quantidade maior de Ang II (Lavoie e Sigmund, 2003). O que pode levar a alterações de diversos mecanismos, como disfunção autonômica e endotelial, contribuindo para o desenvolvimento da HA e outras doenças cardiovasculares (Guney e colaboradores, 2013).

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

O SRAA é um regulador por via humoral da PA e tem forte influência como sistema endócrino e parácrino, sendo importante no papel da patogênese da HA (Miller e Arnold, 2019), principalmente quando sua atividade está aumentada (Fernandes e colaboradores, 2008). Pesquisa usando variáveis genéticas mostram que genes do SRAA tem influência na HA, assim como, no tratamento anti-hipertensivo (Wang e colaboradores, 2017).

Células musculares lisas modificadas (células renais justaglomerulares) localizadas nas arteríolas aferentes, são responsáveis pela produção da renina, uma aspartil protease sintetizada e liberada em resposta a vários estímulos, incluindo aumento atividade do sistema nervoso simpático (SNS), diminuição da pressão de perfusão nas arteríolas aferentes renais, diminuição teor de cloreto de sódio no segmento mácula densa do túbulo distais renais e ações locais de óxido nítrico (ON) e prostanóides (Kurtz, 2011), que atua sobre o AGT, uma alfa 2 globulina secretada e produzida pelo fígado. Esta proteína dá origem a Ang I, decapeptídeo, que tem propriedades vasoconstritoras leves, no entanto, quando a Ang I é clivada pela ECA, ocorre a produção da Ang II, um peptídeo de oito aminoácidos que possui uma capacidade maior de vasoconstrição. Essa harmonia sequenciada é possível devido as ações dos receptores específicos para Ang II (AT1 e AT2) que estão localizados na membrana celular (Forrester e colaboradores, 2018).

A Ang II tem ações primárias na superfície celular agindo sobre os receptores AT1 acoplados à proteína G, elevando a pressão sanguínea via numerosos mecanismos, incluindo vasoconstrição, proliferação, liberação de aldosterona e vasopressina, estresse oxidativo, inflamação, ativação imune, resposta simpática, ativação e disfunção barorreflexa (Lavoie e Sigmund, 2003). Estudos demonstram que a diminuição da Ang II pela Inibição da função da ECA, melhora a função das células endoteliais, levando a uma melhor biodisponibilidade do ON, que tem como principal função no endotélio a vasodilatação, diminuindo as ocorrências cardiovasculares em indivíduos com riscos iminentes (Mancini e colaboradores, 1996; Ancion e colaboradores, 2019).

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

Além disso, a ECA tem importante função entre o SRAA e o sistema das cininas, pois além de converter a Ang I em Ang II também inativa a bradicinina, que auxilia na manutenção do tônus vascular e a homeostase da água e do sódio

(Skeggs, Kahn, Shumway, 1956; Ancion e colaboradores, 2019). A figura 1 ilustra os principais efeitos da Ang II e do eixo ECA/Ang II/AT-1.

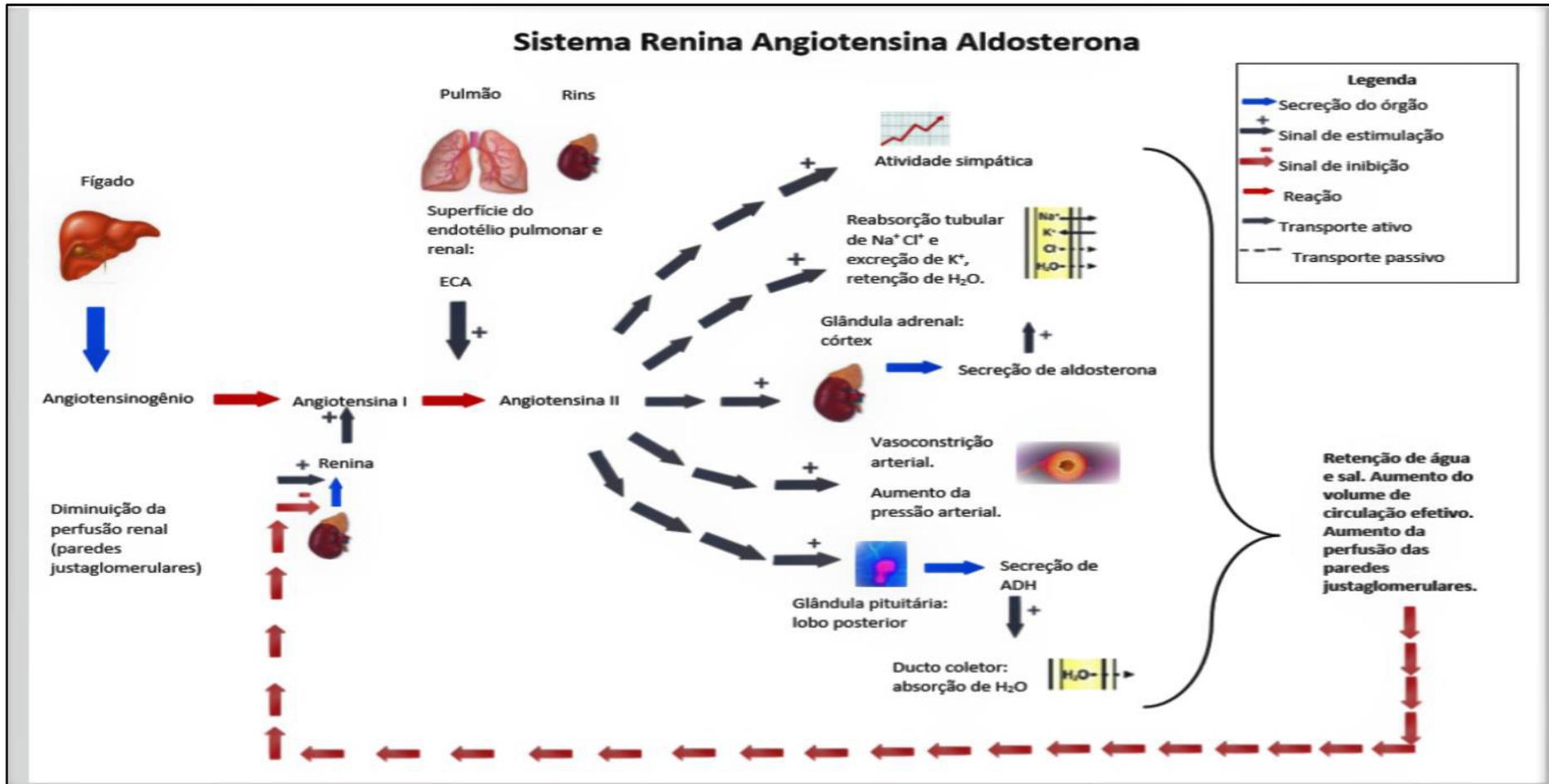


Figura 1. Esquema do sistema renina-angiotensina-aldosterona (Adaptado)
 Fonte: http://saber.sapo.cv/wiki/Sistema_renina_angiotensina_aldosterona

Entretanto nas últimas duas décadas principalmente, novos conhecimentos foram adicionados ao sistema de tal forma que hoje o entendimento se ampliou muito. Do ponto de vista funcional, o conceito de SRA locais tem sido proposto em diferentes tecidos cuja regulação e função independem do SRA clássico ou sistêmico (Paul, Mehr, Kreutz, 2006). Mais impactante ainda e intrigante tem sido o número de novos componentes que vem sendo descobertos para esse sistema: novos receptores (AT3, AT4) (Stanton, 2003), MAS (Santos e colaboradores, 2008), e Receptores para renina e pro renina (Nguyen e colaboradores, 2002; Ichihara e colaboradores, 2009; Forrester e colaboradores, 2018), novas ECAs (ECA2, ECA3) (Donoghue e colaboradores, 2000), peptídeos biologicamente ativos (Ang 1-7, 1-9 entre outros) (Donoghue e colaboradores, 2000; Mckinney e colaboradores, 2014) e vias alternativas de produção dos peptídeos como catepsina G, Tonina, Quimase entre outras (Kramkowski, Mogielnicki, Buczko, 2006).

4.4 SISTEMA NERVOSO AUTÔNOMO

O SNA é a parte do sistema nervoso responsável por regular funções neurovegetativas cujo controle é involuntário, sendo o mecanismo principal da manutenção da homeostasia. Esta manutenção é alcançada através da regulação da frequência cardíaca, frequência respiratória, temperatura corporal, processo digestivo e funções urinárias. Controla e coordena todas estas funções do organismo, recebendo e integrando estímulos de forma a conseguir responder adequadamente a estes (Dangelo e Fattini 1998).

O SNA é subdividido em Sistema Nervoso Simpático (SNS) e Sistema nervoso Parassimpático (SNP) e o SNA é responsável por manter a homeostase em outros sistemas (Ducla Soares, 2017). Alguns destes sistemas são quase inteiramente controlados e outros são apenas parcialmente estimulados, sendo umas das características mais evidentes do SNA a rapidez com que ele consegue alterar uma função visceral. Como exemplo, em 3 - 5 segundos consegue aumentar o ritmo cardíaco para o dobro do normal e em apenas 10 a 15 segundos é capaz de aumentar a PA em duas vezes em relação a pressão basal ou nesse mesmo tempo pode diminuir a PA a níveis tão baixos ao ponto de causar desmaios (Guyton e Hall, 2017).

O SNS é constituído por dois neurônios: um pré-ganglionar e um pós-ganglionar. O corpo do neurónio pré-ganglionar está localizado na medula espinhal entre as vértebras C7 e L2, região cervical e lombar. Os axônios pré-ganglionares

abandonam os vários segmentos da medula espinhal podendo ter 3 possíveis destinos (Izquierdo, 2004): 1. Efetuar a sinapse com axônios pós-ganglionares; 2. Ascender ou descender tronco simpático, levando depois a uma sinapse com axônios pós-ganglionares; 3. Passar pelo tronco simpático sem ocorrer sinapses, e conectar depois a gânglios para-vertebrais (Carlos e colaboradores, 2009; Ducla soares, 2017).

Tais estímulos são coordenados por componentes neurais com estruturas colinérgicas chamadas neurônios pré-ganglionares (o corpo celular fica na ponta intermédio-lateral da medula espinhal e a fibra é direcionada para o nervo espinhal, correspondente por uma raiz anterior da medula) e a estrutura adrenérgica, que são os neurônios pós-ganglionar, tem sua origem como maioria em um dos gânglios de cadeia simpática ou em gânglios pré-vertebrais, onde seguem em direção aos órgãos efetores (Figura 2) (Ducla soares, 2017; Guyton e Hall, 2017).

O SNP deixa o Sistema nervoso central (SNC), pelos nervos cranianos III, VII, IX e X e pelo segundo e terceiro nervo espinhal, mas 75 % das fibras nervosas parassimpáticas estão contidas no nervo vago, sendo distribuídas para o coração, fígado e pulmão entre outros órgãos (Guyton e Hall, 2017). (Figura 2).

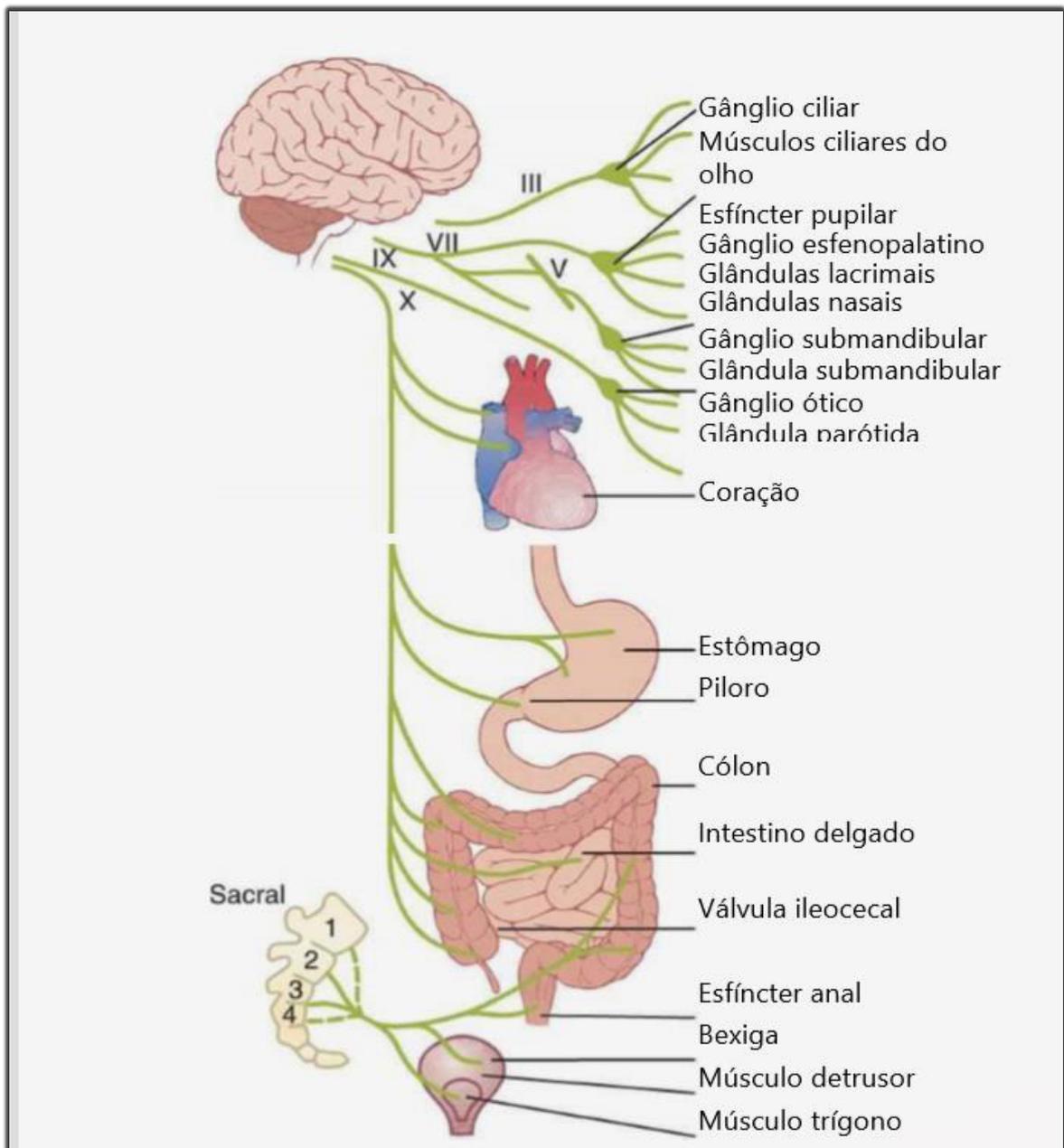


Figura 2. sistema nervoso Autônomo

Fonte: Hall, J. E. (2017). Guyton E Hall Tratado De Fisiologia Médica, Elsevier Brasil.

Através dos nervos sacrais 2 e 3, as fibras parassimpáticas sacrais saem do plexo sacral de cada lado da medula para serem distribuídos para o cólon descendente, os neurônios pré-ganglionares e pós-ganglionares do SNP, são ambos formados por fibras colinérgicas na sua maioria. As fibras pré-ganglionares passam por todo um trajeto até chegar ao órgão que vai estimular, havendo casos que as fibras pós-ganglionares estejam localizadas na própria parede dos órgãos que vai inervar.

Contudo, tem-se algumas exceções de nervos que não seguem essa rota, como alguns nervos cranianos parassimpáticos (Ducla Soares, 2017).

Paralelamente, o SNA modula a frequência cardíaca (FC) pelas vias simpática e parassimpática, estimulando o nó sinoatrial, fazendo-o despolarizar mais e desta forma aumentar a FC ou despolarizar menos diminuindo a FC (Ducla Soares, 2017; Guyton e Hall, 2017). Sabe-se da necessidade de ocorrer uma neuromodulação no corpo humano denominada de homeostase, é com a modulação neural que o sistema cardiovascular através da influência tônica e reflexa, sofre tanto alterações de forma aguda como crônica, podendo sofrer alterações também a nível fisiológico e patológico (De Angelis e colaboradores, 2004; Mostarda e colaboradores, 2009). Com a inervação de nervos aferentes e eferentes para o coração, em que as terminações simpáticas cobrem todo miocárdio e os nervos parassimpáticos sendo encontrados no nó sinusal, nó atrioventricular, e no miocárdio atrial, onde o controle neural depende intimamente da FC sendo dependente de um bom funcionamento barorreflexo (Mostarda e colaboradores, 2009).

4.5 MODULAÇÃO AUTONÔMICA CARDÍACA E A PRÁTICA DE ATIVIDADE FÍSICA NA ADOLESCÊNCIA.

A nível mundial, as DCV causam uma carga econômica na saúde pública notável (Ducla Soares, 2017; Leal e colaboradores, 2006; Ding e colaboradores, 2016). Embora as DCV geralmente afetem os adultos, essas doenças tem origem na infância (Juonala e colaboradores, 2012; Celermajer, Ayer, 2006). Portanto, sua prevenção, incluindo a promoção de um estilo de vida fisicamente ativo, deve começar na infância (Kavey e colaboradores, 2003; Celermajer, Ayer, 2006; DE Ferranti e colaboradores, 2019).

Os efeitos benéficos da PAF sobre os fatores de riscos para doenças cardiovasculares e suas manifestações clínicas em adultos foram amplamente documentados (Blair, Morris, 2009). Evidências recentes sugerem que o aumento do nível de atividade física e diminuição do tempo sedentário melhoram a fatores de risco cardiometabólicos, como resistência à insulina e dislipidemia, já em crianças (Väistö e colaboradores, 2019).

Um dos mecanismos para a associação entre o aumento do nível de atividade física e risco reduzido de doenças cardiovasculares está nas alterações sobre a modulação autonômica cardíaca (Mostarda e colaboradores, 2009). A modulação

autônômica cardíaca emergiu como um importante marcador de saúde cardiovascular, fornecendo informações precoces no comprometimento da função cardiovascular. Distúrbios na balança entre o SNS e SNP pode causar uma série de problemas cardiovasculares (Koopman e colaboradores, 2015).

Essa função pode ser avaliada pela VFC (Fiuza-Luces e colaboradores, 2018), que é considerada um importante método não invasivo capaz de promover informações indiretas sobre a modulação autonômica cardíaca. Este método consiste em analisar as flutuações no intervalo entre batimentos cardíacos sucessivos, definidas pela distância entre duas ondas R (intervalo RR), que refletem o controle autonômico, através das influências simpática e parassimpática, sobre o coração (Lahiri, Kannankeril, Goldberger, 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 a patologias e ao Exercício Físico (EF). (Rosenwinkel e colaboradores, 2001; Mostarda e colaboradores, 2009; Gordan, Gwathmey, Xie, 2015).

Sabe-se que a PAF pode melhorar a modulação autonômica em condições patológicas (Thayer e colaboradores, 2010), sendo que em intensidade moderado a vigoroso é essencial para prevenção de doenças e promoção da saúde (Poitras e colaboradores, 2016). Evidências sugerem que ocorre uma melhora na regulação autonômica cardíaca, caracterizada por um aumento no intervalo RR e aumento da modulação vagal. Uma maior VFC em indivíduos treinados em comparação com indivíduos não treinados tem sido bastante evidente (Sandercock, Bromley, Brodie, 2005). Como expressão de tais adaptações, indivíduos fisicamente ativos frequentemente apresentam menor FC em repouso e maior atividade parassimpático (Migliaro e colaboradores, 2001).

Em um estudo recente (Wu e colaboradores, 2017), os autores afirmaram que a promoção de programas que incentivam a PAF na infância e adolescência contribui para a prevenção de doenças crônicas mais tarde na vida. No estudo de Moraes e colaboradores (2019), onde dividiu o grupo em sedentário, insuficientemente ativo, ativo e muito ativo foi demonstrado que adolescentes sedentários apresentam aumento da frequência cardíaca e que adolescentes insuficientemente ativos já apresentam uma redução da modulação simpática e aumento da modulação parassimpática. Com isso, níveis mais altos de atividade física moderado a vigoroso

estão associados a uma melhor função do sistema nervoso autônomo cardíaco em crianças e adolescentes (Oliveira e colaboradores, 2017; Veijalainen e colaboradores, 2019).

5. MATERIAIS E MÉTODOS

5.1 COLETA DE DADOS

Trata-se de um estudo analítico e transversal, que incluiu crianças e adolescentes de ambos os sexos, com idades entre 11 e 18 anos, de uma escola pública estadual (Centro Integrado Rio Anil – CINTRA), em São Luís, Maranhão, Brasil. O estudo incluiu 136 adolescentes (47 meninos e 89 meninas), com uma idade média de 14 anos, divididos em grupo ativo (GA), composto por 76 indivíduos e grupo sedentário (GS), composto por 60 indivíduos.

Os alunos que estavam na faixa etária estipulada foram convidados a participar do estudo. Os que aceitaram, participaram mediante apresentação do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE), assinado pelos pais ou responsáveis autorizando sua participação (Apêndice A) e do termo de assentimento (Apêndice B). Além de seguir a resolução 466/12 do CNS (Conselho Nacional de Saúde) e as respectivas recomendações do conselho ético institucional com o número do parecer: 2.673.791. A escola foi selecionada de forma intencional e os participantes foram escolhidos de acordo com alguns requisitos estabelecidos no projeto.

5.2 CRITÉRIO DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

- Nos Critérios de inclusão os adolescentes tinham entre 11 e 18 anos incompletos, matriculados na rede pública de educação do município de São Luís – MA e a assinatura do TCLE, pelos pais ou responsáveis, bem como a assinatura do termo de assentimento pelos participantes.
- Como critérios de exclusão os participantes, não comparecessem aos dias marcados para avaliações, ou que apresentassem qualquer alteração fisiopatológica ou em caso de gestante e lactação.

5.3 DELINEAMENTO DO ESTUDO

Os participantes receberam uma cartilha de instruções para os procedimentos de avaliação. Todos os dados foram coletados durante uma única sessão nos dias programados. Para a coleta dos dados foram utilizadas duas salas, sendo uma para aplicação dos questionários, avaliação antropométrica e coleta de células orais e outra para medida de pressão arterial e eletrocardiograma.

O IPAQ versão curta foi utilizado para avaliar o nível de atividade física. Para a avaliação da maturação sexual, a auto avaliação foi realizada com base nos critérios descritos por Tanner (J.M Tanner 1962). Posteriormente as células da mucosa oral foram coletadas e armazenadas para futura extração de DNA para genotipagem.

Logo após o participante seguia para a próxima sala onde a pressão arterial foi medida depois de 5 minutos em repouso, seguindo as recomendações da 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial (SBC 2016). Posteriormente foi realizado a coleta dos dados do eletrocardiograma. Por fim, os dados foram analisados e tabulados no programa de computador (software Statistica® 5.0). Após o desenho de estudo os métodos usados para as etapas individuais são descritas.

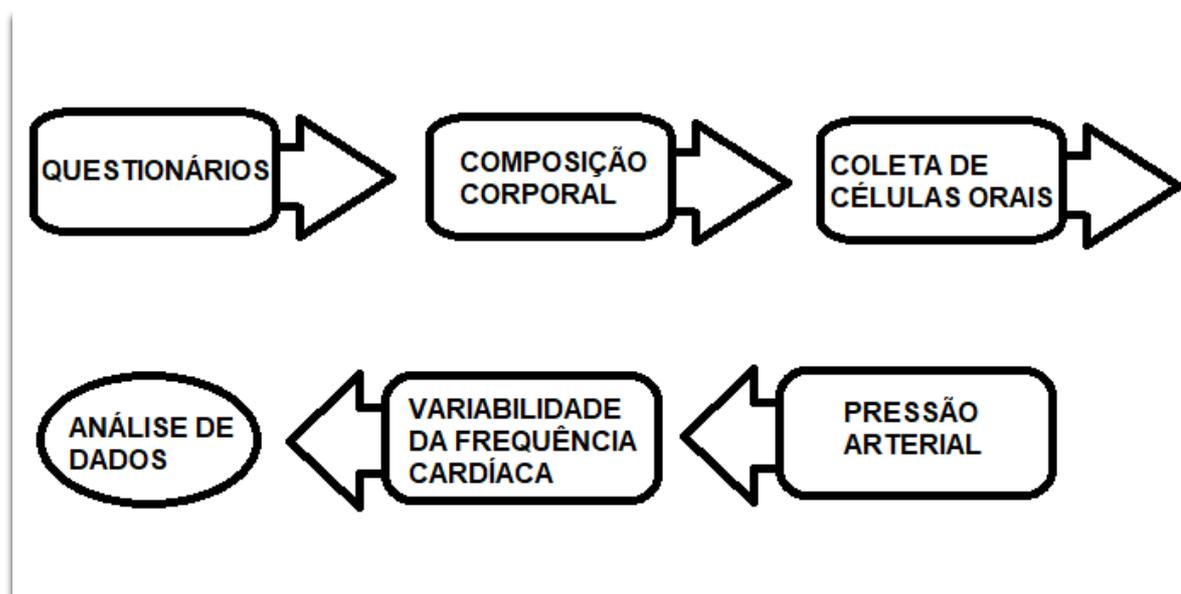


Figura 3. Desenho de estudo
Fonte: Produzida pelo autor

5.4 AVALIAÇÃO DO NÍVEL DE ATIVIDADE FÍSICA

O nível de atividade física foi analisado pelo Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ) versão curta. Os dados foram convertidos em METS (*Metabolic Equivalent of Task*) para melhor visualização. O IPAQ permite a avaliação da atividade física realizada pelo indivíduo durante a semana anterior, classificando-a em alta (maior que 1500 MET-min / semana), baixo nível de atividade física (menor que 600 MET-min / semana) e sedentário (não realiza nenhuma atividade física por pelo menos 10 minutos contínuos durante a semana). Utilizamos como ponto de corte ("Questionário internacional de atividade física (ipaq): estudo de validade e reprodutibilidade no BRASIL" 2012).

5.5 AVALIAÇÃO DA MATURAÇÃO SEXUAL

Para a maturação sexual, um avaliador do sexo específico orientava o participante sobre o método e isoladamente o participante escolhia a imagem referente. Foram adotados critérios usados por Tanner (1981), um método de auto avaliação usando imagens, que leva em consideração o desenvolvimento das mamas em meninas e para os meninos o desenvolvimento do pênis e dos pêlos em ambos os sexos (Anexo V e VI).

Depois são classificados em um dos 5 estágios:

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

2º; Representa o começo do desenvolvimento maturacional;

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

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

5.6 AVALIAÇÃO E ANÁLISE DA COMPOSIÇÃO CORPORAL

A massa corporal foi medida com uma balança digital Balmak (em kg), (figura 4). Para a verificação, os indivíduos foram orientados a permanecerem em posição ortostática, posicionados sobre o centro da balança digital antropométrica, com os

pés descalços, trajando roupas leves. A altura foi medida com um estadiômetro compacto Balmak, tipo EST 23 (em cm), os participantes foram orientados a permanecerem na posição ortostática, com os pés descalços e unidos. A circunferência da cintura foi medida utilizando uma trena antropométrica da Sanny, esta medida foi realizada no ponto médio entre o último arco costal e a crista ilíaca. Todas as medidas foram realizadas por profissional treinado de acordo com as diretrizes da Sociedade Internacional para o avanço da Cineantropometria (Stewart e colaboradores, 2011). O Índice de massa corpórea (IMC) foi calculado considerando-se a razão entre o massa corporal (em Kg) e a altura (em metros) ao quadrado (Kg/m^2) (Abeso 2016) e classificado segundo as referências da Organização Mundial da Saúde (World Health Organization, 2000).



Figura 4. Foto demonstrativa de material de coleta antropométrica

Fonte: <http://balmak.com.br>.

Fonte: www.sanny.com.br

5.7 COLETA DE CÉLULAS DA MUCOSA ORAL

Os participantes foram orientados pelos avaliadores de como deveria ser o manuseio do swab estéril (figura 5) para a coleta. Logo após as células da mucosa oral esfoliada e o sulco bucal foram obtidas com os participantes escovando suavemente a mucosa bucal durante um minuto usando um swab estéril. As células coletadas foram então armazenadas a -20°C até o isolamento do DNA.



Figura 5. Foto demonstrativa de material para coleta de mucosa oral

Fonte: www.cralplast.com.br

5.8 EXTRAÇÃO DE DNA E PCR

A extração do DNA das células da mucosa bucal foi realizada usando o kit de miniprep de DNA genômico Axyprep™ Mailsorce (axygen scientific - EUA), seguindo as instruções do fabricante. O DNA foi quantificado e, subsequentemente, o fragmento de DNA contendo o sítio polimórfico I/D do gene da ECA foi sequenciado usando a reação em cadeia da polimerase (PCR). Os iniciadores utilizados nesta PCR permitiram a amplificação de sequências com 190 pares de bases (bp) para o genótipo DD e 490 bp para o genótipo II. Foram utilizadas as sequências hECAf (5'-CTG GAG ACC ACT CCC ATC CTT TCT-3') e hECAr (5'-GAT GTG GCC ATC ACA TTC GTC AGA T -3'). A presença de ambos os fragmentos serviu para identificar os heterozigotos (ID).

A PCR foi realizada em uma mistura de reação final de 12 µL de volume, compreendendo 6 µL de goTaq (Promega, cat. M7122), 0,06 µL de primers (hECAr e hECAf), 1 µL de DNA e 5 µL de água ultrapura. As condições de reação no termociclador alternaram entre temperaturas de 95,55 °C e 75 °C, a seguir: 5 min a 95 °C, 40 ciclos de 10 s a 95 °C, 10 s a 58 °C, 20 s a 72 °C, e 5 min a 72 °C. As etapas deste protocolo promoveram a desnaturação do DNA, o recozimento dos iniciadores em cadeias simples de DNA e a extensão das cadeias de DNA, respectivamente.

Os produtos de PCR foram separados em gel de agarose a 1%, utilizando 6 µL da amostra e marcadores de 490 pb e 190 pb. As amostras foram corridas no gel por um período de 1 h 40 min a 80 V. Em seguida, as amostras foram coradas com brometo de etídio (40 min) e a eletroforese foi realizada em 100 V, com os fragmentos posteriormente observados sob luz ultravioleta. As amostras foram classificadas em um dos três possíveis genótipos resultantes do polimorfismo do gene da ECA: dois genótipos homozigotos (DD e II) e um genótipo heterozigoto (ID).

Para aumentar a especificidade da genotipagem, as amostras que apresentaram o genótipo DD foram reavaliadas por uma segunda PCR, utilizando um iniciador específico para a incorporação, foram utilizadas as sequências: sense (5' TGG GAC CAC AGC GCC CGC CAC TAC- 3'), hECAf e anti-sentido (5'-TCG CCA GCC CTA CCA TGC CCA TAA -3'), hECAr.

5.9 MEDIDA DA PRESSÃO ARTERIAL

Para medições da PA, foram utilizados dois monitores automáticos de pressão arterial (Omron® HEM-711 e Omron® 905), figura 6. O protocolo para mensuração da pressão arterial seguiu as normas da VII Diretriz Brasileira de Hipertensão e do IV Relatório sobre Diagnóstico, Avaliação e Tratamento da Hipertensão Arterial em Crianças e Adolescentes **descrever um pouco mais**. Um tamanho ideal do manguito foi utilizado de acordo com o tamanho do braço dos participantes (SBC 2016) .



Figura 6. Foto demonstrativa de material para aferição de Pressão Arterial
Fonte: www.omronbrasil.com

5.10 REGISTRO DA VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA

A VFC foi registrada com um eletrocardiograma de 12 derivações da Win Cardio 6.1.1 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).

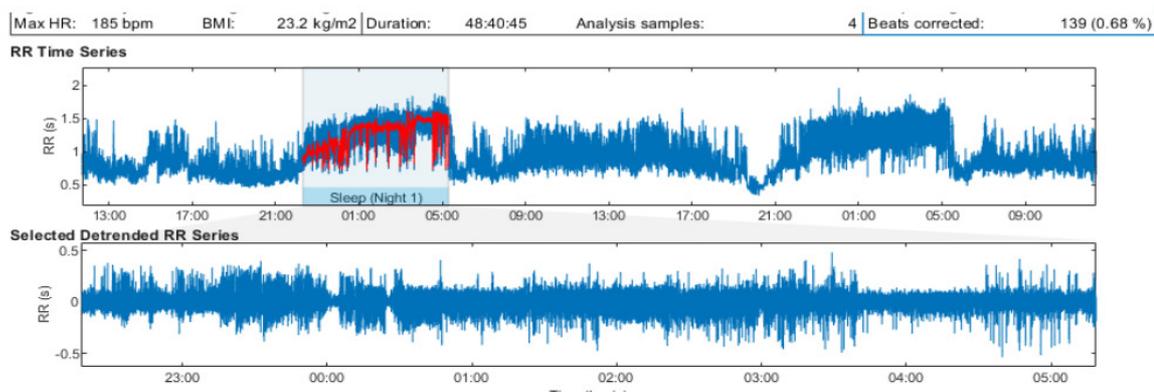


Figura 7. Intervalo selecionado para análise das variáveis da variabilidade da frequência cardíaca
Fonte: Kubios software for HRV/Download Scientific Diagram.

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

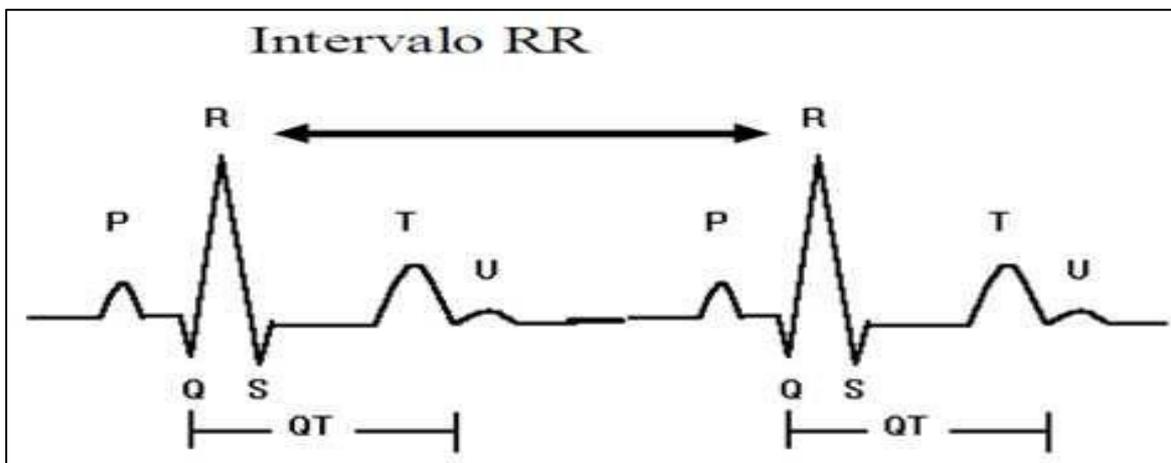


Figura 7. Foto demonstrativa de um intervalo RR.

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.

5.11 VARIABILIDADE NO DOMÍNIO DO TEMPO

As séries temporais de FC (tacograma) consistindo em intervalos de batimento a batimento foram extraídas dos registros de intervalos R-R normais (iRR) de 5 min. Em seguida, dois avaliadores competentes fizeram o filtro manualmente por inspeção visual e depois o filtro automático do software Kubios HRV® (Kuopio, Finlândia), usado para análise da VFC. Além disso uma análise VFC multi-parâmetro foi realizada para a série temporal dos iRR. As medidas de VFC que foram computadas incluíram um valor médio de séries temporais dos iRR [iRR médio (ms)], desvio-padrão da média de todos os intervalos RR normais, expresso em milissegundos (SDNN) raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos RR normais adjacentes, expressa em ms (RMSSD), análise não linear, SD1 (dispersão dos pontos perpendiculares à linha de identidade), 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 8).

Time-Domain Results

Variable	Units	Value
Mean RR*	(ms)	1238
Mean HR*	(bpm)	48
Min HR	(bpm)	35
Max HR	(bpm)	89
SDNN	(ms)	101.9
RMSSD	(ms)	132.9
NN50	(beats)	13449
pNN50	(%)	66.05
RR triangular index		27.78
TINN	(ms)	721.0
Stress Index (SI)		2.8
DC	(ms)	99.0
DCmod	(ms)	158.1

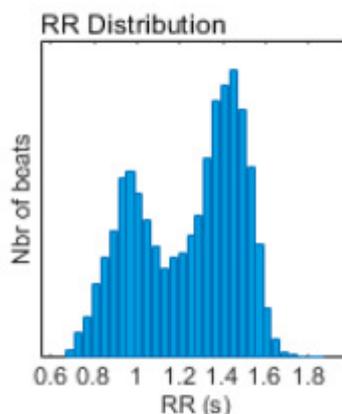


Figura 8. Ilustração da análise no domínio do tempo
Fonte: Kubios software for HRV/Download Scientific Diagram

5.12 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 autonômico (BF / AF) das séries temporais do intervalo RR foram medidas. Os conjuntos de dados batimento a batimento foram convertidos em séries temporais equidistantes antes de aplicar a FFT para calcular e analisar os espectros. O componente BF é relatado para refletir a modulação simpática e vagal, enquanto o componente AF parece ser o resultado da modulação vagal. Além disso, o componente BF/AF foi proposto como uma medida do equilíbrio simpático-vagal cardíaco (Figura 9).

Frequency-Domain Results (FFT spectrum)

Variable	Units	VLF	LF	HF
Frequency band	(Hz)	0.00-0.04	0.04-0.15	0.15-0.80
Peak frequency	(Hz)	0.040	0.067	0.227
Power	(ms ²)	421	3376	5592
Power	(log)	6.042	8.124	8.629
Power	(%)	4.48	35.96	59.56
Power	(n.u.)		37.64	62.36

Total power	(ms ²)	9388		
Total Power	(log)	9.147		
LF/HF ratio		0.604		
EDR	(Hz)	0.23		

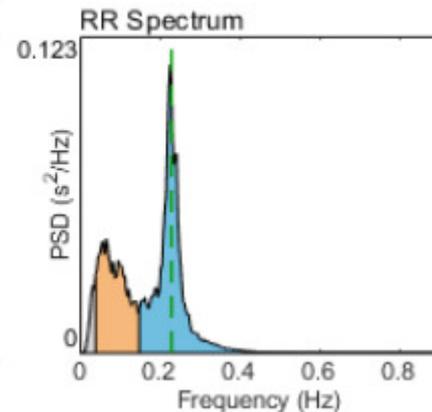


Figura 9. Ilustração da análise no domínio da frequência.

Fonte: Kubios software for HRV/Download Scientific Diagram

5.13 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram submetidos ao teste de normalidade Kolmogorov-Smirnov. Para análise das diferenças entre o GA vs GS foi utilizado o teste t não pareado. Já para análise das diferenças entre os GA vs GS levando em consideração o genótipo DD, DI e II foi utilizado a ANOVA Two-way com o teste post-hoc de Bonferroni. Para avaliar a associação entre variáveis qualitativas como a frequência de distribuição do estagiamento de tanner assim como para frequência dos alelos e genótipos, foi realizado o teste do qui-quadrado. O equilíbrio de Hardy-Weinberg foi testado pelo teste de Fisher. A razão de chance (Odds Ratio) foi calculada para as variáveis hemodinâmicas e autonômicas para estimar o risco relativo. O nível de significância foi estabelecido em $p < 0,05$. Os dados são representados como média e desvio padrão. O software Statistica® 5.0 foi utilizado para análise dos dados.

6. RESULTADOS

O estudo incluiu 136 adolescentes (47 meninos e 89 meninas), com uma idade média de 14 anos. O grupo sedentário (GS) era composto por 60 indivíduos, (23) meninos e (37) meninas, e o grupo ativo (GA) por 76 indivíduos, (24) meninos e (52) meninas. A análise estatística não revelou diferenças significativas relacionadas ao sexo, indicando que os grupos eram homogêneos.

Na Tabela 4 são expressas as características dos participantes do estudo, como a idade, medidas corporais (peso, altura, índice de massa corporal e circunferência da cintura) bem como a classificação do IPAQ, o qual demonstrou diferença estatisticamente significativas. Foi encontrada valores menores de PAS e PAD no GA em relação ao GS. Não foi encontrada diferença nas variáveis idade, peso, altura, IMC, CC e FC entre os grupos GS e GA.

Tabela 4. Caracterização dos GS e GA de São Luís – MA.

	GS (n=60)	GA (n=76)	P
IPAQ (MET–min/semana)	412 ± 116	1368.31 ± 328.45*	0,001
Idade (anos)	14,63 ± 0,19	14,94 ± 0,18	0,23
Peso (kg)	56,17 ± 12	52,89 ± 10	0,11
Altura (cm)	162,3 ± 1,09	160,9 ± 1,66	0,50
IMC (kg/cm ²)	20,68 ± 4,17	20,07 ± 2,94	0,32
CC (cm)	70,57 ± 8	67,67 ± 6	0,07
PAS (mmHg)	114,5 ± 12	110,18 ± 11*	0,04
PAD (mmHg)	67,46 ± 8	64,34 ± 5*	0,02
FC (bpm)	83,45 ± 12	79,13 ± 14	0,08

Ipaq: Questionário Internacional de Atividade Física; CC: Circunferência da Cintura; IMC: Índice de Massa Corporal. (*) comparação do GS vs GA com diferença estatística p <0,05; resultados apresentados por média e desvio padrão; teste t não pareado).

Na tabela 5 temos os índices de maturação de Tanner onde não foram encontradas diferenças entre os grupos GS e GA.

Tabela 5. Índices de maturação de Tanner dos GS e GA

Índice	Amadurecimento sexual de Tanner		χ^2	
	GS	GA		
1	5 (5,29)	7 (6,71)		
2	15 (14,12)	17 (17,88)	[5,37]	0,14
3	30 (34,41)	48 (43,59)		
4	10 (6,18)	4 (7,82)		

Maturação sexual representada pela frequência de distribuição seguido de Qui-quadrado.

Na tabela 6 foi calculado o equilíbrio de Hardy-Weinberg e os dados foram distribuídos em frequência dos alelos D e do alelo I e dos genótipos DD, DI e II. Não houve diferença na frequência de distribuição após o teste de Fisher.

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

Frequência alelos (%)	GS	GA	X ²	
Alelo D	50 (83,33)	53 (69,73)	3,37	0,66
Alelo I	10 (16,67)	23 (30,27)		
			X ²	
Genótipo DD	38 (63,34)	38 (50)		
Genótipo DI	12 (20)	15 (19,73)	3,62	0,16
Genótipo II	10 (16,66)	23 (30,27)		

(Qui-quadrado) para os alelos e os genótipos. O equilíbrio de Hardy-Weinberg foi testado pelo teste de Fisher ($p > 0,05$).

Na Tabela 7 temos a comparação das variáveis do domínio do tempo (RR, SDNN, RMSSD, SD1, SD2) não apresentando alterações significativas entre os grupos GS e GA. Entretanto na análise do domínio da frequência foi verificado que o grupo GA apresenta menor modulação simpática em relação ao grupo GS, representado pelo componente de BF%, maior modulação parassimpática representada pelo componente de AF%, refletindo em um menor valor no balanço simpato-vagal (BF/AF).

Tabela 7. GS e GA e as relações estatísticas com a Variabilidade da frequência cardíaca no domínio do tempo e da frequência.

Domínio do tempo	GS (n=60)	GA (n=76)
RR (ms)	774 ± 15	802 ± 14
RMSSD (ms)	49 ± 5	52 ± 4
SDNN (ms)	52 ± 4	52 ± 3
SD1 (ms)	37 ± 4	40 ± 3
SD2 (ms)	66 ± 4	65 ± 3
Domínio da frequência		
BF (ms ²)	952 ± 1567	779 ± 642
AF (ms ²)	1476 ± 2838	1607 ± 2332
BF (%)	46 ± 15	41 ± 16*
AF (%)	54 ± 15	59 ± 16*
BF/AF	1,04 ± 0,74	0,86 ± 0,77*

RMSSD: raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos R-R normais adjacentes, expresso em milissegundos; SDNN: Desvio padrão da média dos intervalos RR normais, expresso em milissegundos; SD1: desvio-padrão da variabilidade instantânea batimento-a-batimento; SD2: desvio-padrão a longo prazo dos intervalos R-R contínuos; BF: Componente de baixa frequência; AF: Componente de alta frequência; BF/AF: Razão entre os componentes de baixa e alta frequência; %: valor absoluto; ms: milissegundos; ms²: milissegundos ao quadrado; Var RR : soma de todas as frequências. (*) comparação entre GS e GA com diferença estatística p <0,05, (teste t não pareado).

A Tabela 8 mostra a composição corporal, frequência cardíaca e pressão arterial sistólica e diastólica do GA e GS onde cada grupo foi dividido em três subgrupos levando em consideração os Alelos D e I, obtendo DD vs. DI vs. II. Os dados demonstraram diferenças significativas nos valores de PAS entre o GA DD vs GS DD, DI e II e na PAD somente entre o GA DD vs GS DI. As demais variáveis não apresentaram diferenças significativas na estatística.

Tabela 8. Composição corporal, Frequência cardíaca, PAS e PAD do GS divididos em grupos com genótipo DD vs. DI vs. II e GA divididos em grupos com genótipo DD vs. DI vs. II.

	GS (n=60)			GA (n=76)		
	DD(n=38)	DI(n=12)	II (n=10)	DD(n=38)	DI(n=15)	II(n=23)
Idade (anos)	14,50 ± 1,48	14,75 ± 1,60	15 ± 1,49	14,89 ± 1,42	15,53 ± 1,92	14,70 ± 1,79
Peso (Kg)	56,97 ± 11,68	58,10 ± 14,20	50,81 ± 13,95	51,02 ± 8,03	55,62 ± 10,22	54,20 ± 11,32
Altura (cm)	162,5 ± 7,74	161,49 ± 8,86	162,7 ± 11,21	161,7 ± 7,44	156,9 ± 27,53	162 ± 11,12
IMC (Kg/m ²)	21,48 ± 3,75	21,67 ± 4,61	18,85 ± 2,43	19,62 ± 2,56	21,20 ± 4,14	20,07 ± 2,49
CC (cm)	71,02 ± 8,62	72,16 ± 11,78	66,93 ± 5,58	66,23 ± 5,29	68,39 ± 5,55	69,58 ± 6,83
FC (bpm)	82,26 ± 12,68	88,85 ± 10,24	81,50 ± 11,81	79,13 ± 12,90	77,16 ± 17,98	80,40 ± 14,02
PAS (mmHg)	114,3 ± 11,79	118,5 ± 13,66	110,4 ± 15,32	107,9 ± 12,0 * #	113,9 ± 9,89	111,6 ± 2,09
PAD (mmHg)	66,58 ± 7,59	71,67 ± 10,32	65,80 ± 7,11	64,08 ± 7,74 #	67,50 ± 9,44	62,64 ± 5,61

Circunferência da Cintura; IMC: Índice de Massa Corporal; FC: Frequência Cardíaca; PAS: Pressão Arterial Sistólica; PAD: Pressão Arterial Diastólica (*) comparação entre GS DD vs GA DD (#) comparação entre GS DI vs GA DD com diferença estatística p <0,05, (teste ANOVA two-way, post-hoc Bonferroni)

Na tabela 9 temos os índices de maturação de Tanner dos grupos GS e GA levando em consideração os genótipos DD, DI e II onde não foram encontradas diferenças entre os grupos.

Tabela 9. Índices de maturação de Tanner do GS divididos em grupos com genótipo DD vs. DI vs. II e GA divididos em grupos com genótipo DD vs. DI vs. II.

Índice	Maturação sexual de Tanner						χ^2	<i>p</i>
	GS			GA				
	DD	DI	II	DD	DI	II		
1	4 (3,80)	1 (1,20)	1 (1,00)	2 (3,50)	2 (1,38)	3 (2,12)		
2	7 (7,60)	3 (2,40)	2 (2,00)	11 (10,00)	6 (3,95)	3 (6,05)	[7.64]	0,26
3	11 (10,13)	3 (3,20)	2 (2,67)	12 (14,00)	6 (5,53)	10 (8,47)		
4	16 (16,47)	5 (5,20)	5 (4,33)	13 (10,50)	1 (4,14)	7 (6,36)		

Maturação sexual representada pela frequência de distribuição seguido de Qui-quadrado.

Após a divisão dos grupos levando em consideração as variações genótípicas observamos que, para as avaliações da variabilidade da frequência cardíaca no domínio do tempo e domínio da frequência o grupo GS com o genótipo DD apresentou maiores valores da modulação simpática (BF%), menores valores para a modulação parassimpática (AF%) e maior balanço simpato-vagal (BF/AF) em relação aos GA com genótipo DD, DI e II. Tabela 10.

Tabela 10. Variabilidade da frequência cardíaca no domínio do tempo e domínio da frequência do GS divididos em grupos com genótipos DD vs. DI vs. II e GA divididos em grupos com genótipos DD vs. DI vs. II.

	GS (n=60)			GA (n=76)		
	DD(n=38)	DI(n=12)	II (n=10)	DD(n=38)	DI(n=15)	II(n=23)
Domínio do Tempo						
RR (ms)	772 ± 86	735 ± 95	735 ± 111	799 ± 85	778 ± 113	788 ± 122
SDNN (ms)	57 ± 21	45 ± 14	43 ± 14	51 ± 13	49 ± 18	53 ± 16
RMSSD (ms)	55 ± 28	41 ± 17	40 ± 16	51 ± 23	50 ± 24	55 ± 24
SD1 (ms)	40 ± 19	31 ± 14	32 ± 15	40 ± 12	40 ± 18	40 ± 18

SD2 (ms)	70 ± 25	56 ± 18	56 ± 18	66 ± 11	64 ± 22	65 ± 18
Domínio da Frequência						
BF (ms ²)	1787 ± 2108	552 ± 452	735 ± 644	781 ± 681	660 ± 516	852 ± 663
AF (ms ²)	1240 ± 3820	997 ± 1241	832 ± 842	1714 ± 2627	1658 ± 2992	1397 ± 1083
BF (%)	60 ± 14	44 ± 15	49 ± 14	40 ± 14*	44 ± 20*	41 ± 14*
AF (%)	40 ± 14	56 ± 15	51 ± 14	60 ± 14*	56 ± 20*	59 ± 14*
BF/AF	1,16 ± 0,79	0,96 ± 0,79	1,04 ± 0,70	0,80 ± 0,49*	0,78 ± 0,34*	0,80 ± 0,52*

Var RR : soma de todas as frequências; SDNN: Desvio padrão da média dos intervalos RR normais; RMSSD: raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos R-R normais adjacentes; SD1: desvio-padrão da variabilidade instantânea batimento-a-batimento; SD2: desvio-padrão a longo prazo dos intervalos R-R contínuos; BF: Componente de baixa frequência; AF: Componente de alta frequência; BF/AF: Razão entre os componentes de baixa e alta frequência; ms: milissegundos; ms²: milissegundos ao quadrado; (%): valor absoluto. (*) comparação entre GS DD vs GA. com diferença estatística p <0,05, (teste ANOVA two-way, post-hoc Bonferroni).

Adicionalmente, quando avaliamos a razão de chance de um evento cardiovascular ocorrer em um grupo, verificamos que o GS DD tem maior chance de ocorrências em relação ao grupo GA DD, como verificado para as variáveis BF (%), AF (%), BF/AF e PAS. Tabela 10.

Tabela 11. Pontos de corte e indicadores de detecção da variação da frequência cardíaca e pressão arterial sistólica nos fatores de risco cardiovascular em GS e GA com genótipo DD.

	Ponto de corte	Odds ration	GS DD (eventos/não eventos)	GA DD (eventos/não eventos)	95% IC	p-valor
SDNN (ms)	< 63.70	0,5128	25/13	30/8	[0.183-1.434]	0,20
RMSSD (ms)	< 49.60	0,8944	23/15	24/14	[0.354-2.251]	0,81
BF (%)	> 46.10	2.6286	23/15	14/24	[1.0412-6.636]	0,04
AF (%)	< 53.80	2.6256	23/15	14/24	[1.0412-6.636]	0,04
BF/AF	> 0.85	2.6286	23/15	14/24	[1.0412-6.636]	0,04
SD1(ms)	< 35.10	1,2346	20/18	18/20	[0,501-3,038]	0,646
SD2(ms)	<84.80	0,6724	26/12	29/9	[0,244-1,852]	0,443
PAS (mmHg)	> % 90	5.5862	9/29	2/36	[1.118-27.901]	0,03

IC: Intervalo de confiança; SDNN: Desvio padrão da média dos intervalos RR normais; RMSSD: raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos R-R normais adjacentes; BF: Baixa frequência; AF: Alta frequência; PAS: Pressão arterial sistólica; (%): valor absoluto; ms: milissegundos.

7. DISCUSSÃO

O objetivo deste trabalho foi analisar a influência do polimorfismo do gene da ECA (rs1799752) e nível de atividade física sobre a modulação autonômica cardíaca, variáveis hemodinâmicas e na razão de chance de um evento cardiovascular acontecer em adolescentes. É importante mencionar que, até onde sabemos, nosso estudo foi o primeiro a mostrar possíveis relações das variáveis do polimorfismo do gene da ECA (rs1799752) e o nível de atividade física em adolescente, juntamente com a modulação autonômica cardíaca e razão de chance em desenvolver doença cardiovascular. Desta forma, os maiores achados deste estudo demonstram que o GS DD possui menor modulação autonômica e maior PAS em relação ao GA DD. Além disso, foi demonstrado que o GS DD tem razão de chance aumentado de desenvolver DCV.

Esses dados confirmam nossa hipótese de que adolescentes sedentários com polimorfismo do gene da ECA (rs1799752) apresentam menor modulação autonômica cardíaca, variáveis hemodinâmicas elevadas e maior razão de chance de evento cardiovascular acontecer quando comparados a adolescentes fisicamente ativos com polimorfismo do gene da ECA (rs1799752).

Nossos resultados mostram menores valores na PAS do GA DD em relação ao GS DD, já a PAD foi menor somente em relação ao GS DI. A presença de um único alelo D do polimorfismo do gene da ECA é suficiente para aumentar a produção da ECA a nível sérico nos indivíduos que o possuem (Cambien e colaboradores, 1994; Guney e colaboradores, 2013). Desta forma, indivíduos com o genótipo DD podem estar mais expostos a maiores níveis de Ang II do que aqueles com o genótipo II (Lavoie e Sigmund, 2003; Zang e colaboradores, 2018).

O aumento na síntese da ECA potencializa as respostas vasoconstritoras sistêmica devido a uma maior produção de Ang II, além de diminuir as vias de sinalização endotelial desencadeadas pela bradicinina que tem ação vasodilatadora, aumentando consequentemente a PA (Simonyte e colaboradores, 2017; Thieme e colaboradores, 2017).

Com isso, é evidenciado na literatura que a maior pressão sistólica em crianças e adolescentes representa um estágio inicial da HA, e pode ser modulado por uma hiperatividade do SNS (Sorof e colaboradores, 2002). Contudo, sabemos que a maior atividade da Ang II aumenta a atividade do SNS, aumentando o risco

de desenvolver HA e outras DCV (Ahmari e colaboradores, 2019). Paralelo a isso, soma-se também o sedentarismo como fator agravante, tendo em vista que no Brasil há uma prevalência de 42% a 93,5% de sedentarismo na infância e adolescência (“I Diretriz De Prevenção Da Aterosclerose na infância e na adolescência,” 2005), com isso o indivíduo sedentário possui uma menor modulação autonômica e maior valores de PA quando comparado ao indivíduo ativo (Nascimento e colaboradores, 2019).

Em contrapartida, a PAF é capaz de diminuir a atividade da ECA, permitindo maior fluxo sanguíneo e condutância vascular, o que seria benéfico durante a atividade física (Alves e colaboradores, 2018). De acordo com isso, foi demonstrado que a ECA afeta sua própria regulação em resposta à tensão de cisalhamento e que o domínio extracelular da ECA comporta-se como um mecanossensor enquanto o domínio citoplasmático provoca sinalização intracelular a jusante por fosforilação em Ser1270 (Barauna, Campos, Miyakawa, Krieger, 2011).

Paralelo a isso, ocorre uma estimulação da via contrarreguladora ou vasodilatadora que compreende a ACE2, Ang- (1-7) e receptor MAS, que está envolvido nas ações de vasodilatação (Magalhães e colaboradores, 2020). Desta forma a diminuição da sinalização da ECA por tensão de cisalhamento contribui para redução da formação de Ang II, aumentando a concentração de Ang (1-7) (Nunes-Silva et al. 2017) e de bradicinina (Campbell, 2018), e estes, juntamente com a própria tensão de cisalhamento seriam capazes de induzir as células endoteliais a liberarem Oxido Nítrico (Resende, Ballejo, Salgado, 1998) que resultaria na diminuição da PA (Yamazato e colaboradores, 2007; Alves e colaboradores, 2018).

Observamos também que o GS DD obteve valores aumentados de BF (%). De maneira geral, afirma-se que o espectro BF é modulado em conjunto pelo simpático e pela ação parassimpática. Nossos achados relativos ao BF podem ser uma consequência do aumento da modulação simpática já que Singh e colaboradores, (1999) indicam que quando a VFC é realizada sob circunstâncias estritamente controladas, o espectro BF é principalmente influenciado pela ação simpática o que corrobora os achados. Esse aumento se deve ao fato de que a Ang II potencializa a atividade simpática por aumento da síntese, liberação e inibição da recaptação dos neurotransmissores e estímulo em diversas regiões do SNC, aumentando o tono simpático ao coração (Fyhrquist, Saijonmaa, 2008).

A redução da modulação parassimpática do GS DD está também implicada nos baixos valores de AF (%), uma vez que o valor deste índice do domínio da frequência reflete principalmente a modulação vagal. Estes valores estão associados a um aumento da incidência de anormalidades cardiovasculares, devido a um comprometimento da função autonômica. Isto foi observado nos estudos de Thayer e colaboradores, (2003) onde mostraram a associação do genótipo ACE DD com a diminuição da banda de alta frequência da VFC, levando a um desbalanço autonômico, aumentando o risco de DCV (Yee, Struthers, 1998).

A melhora no controle autonômico cardíaco, devido a prática regular de atividade física, está bem observada em nosso estudo e foi consistente com investigações anteriores, mostrando o estímulo do predomínio parassimpático e a redução da modulação simpática cardíaca, ajustando o impacto negativo dos fatores de risco na manifestação das DCV (Fisher e colaboradros, 2015; Kingsley, Figueroa, 2016; Röhling e colaboradores, 2017). Isto é observado na maior ação vagal acompanhada de redução na modulação simpática encontrada no grupo GA DD, DI e II em comparação ao grupo GS DD, evidenciado pela redução do balanço simpato-vagal (BF/AF), o que demonstra o aumento da predominância vagal no indivíduo (Mostarda e colaboradores, 2009).

No trabalho de Palmeira e colaboradores (2017), onde buscou investigar a associação entre os parâmetros da VFC com o tempo de atividades físicas no lazer em adolescentes, foi observado que a atividade física no lazer está associada a uma melhor VFC e essas associações foram melhoradas quando os adolescentes estavam fisicamente ativos por mais de seis meses. Cayres e colaboradores (2015) analisaram a relação entre prática esportiva, educação física escolar, atividade física habitual e indicadores de risco cardiovasculares em adolescentes, eles observaram que a prática esportiva foi relacionada a uma maior variabilidade da frequência cardíaca durante o repouso. Nascimento e colaboradores (2019) também evidenciaram melhor modulação autonômica nos adolescentes fisicamente ativos.

Na comparação ativo vs sedentário também foi demonstrado melhor modulação autonômica cardíaca do grupo ativo juntamente com valores reduzidos de PAS e PAD, comprovando a eficácia da PAF na melhora da modulação autonômica (Perez-Quilis e colaboradores, 2017; Slomko e colaboradores, 2018) e diminuição da PA (Moraes-Silva e colaboradores, 2017).

Nossos resultados ainda demonstraram que ao associar os índices da VFC no domínio da frequência ao genótipo DD, os adolescentes sedentários possuem 2,6 vezes mais razão de chances de desenvolver DCV, e, ao associar o genótipo DD a PAS, esses indivíduos apresentam uma razão de chance de 5,6 vezes de desenvolver DCV. Os resultados encontrados têm aplicações clínicas significativas já que o acompanhamento dos valores da VFC e PA que discriminam o risco cardiovascular em adolescentes pode ajudar a equipe multiprofissional de saúde a identificar precocemente o risco cardiovascular (Farah e colaboradores, 2018). Com isso, ressalta-se a importância do monitoramento da modulação autonômica cardíaca juntamente com a PA nos primeiros estágios da vida, por serem considerado um preditor independente de mortalidade (Thayer e colaboradores, 2010).

Estas evidências experimentais tem demonstrado que a prática regular de atividade física é eficaz em reduzir a atividade do SRAA, e melhorar o controle autonômico cardíaco, contribuindo para a redução do risco de DCV (Felix, Michelini, 2007; Chaar e colaboradores, 2015; Felix, Michelini, 2007; S. D. Silva e colaboradores, 2015; Borges, Lessa, 2015). Esses dados reforçam a importância de um estilo de vida ativo na promoção de saúde em jovens (Wannamethee e Shaper, 2001). O estilo de vida sedentário potencializa os fatores genéticos, induzindo o comprometimento da modulação autonômica cardíaca, comprometendo a qualidade de vida, mesmo antes de alterar quaisquer parâmetros clínicos cardiovasculares ou metabólicos (Zaffalon Jr e colaboradores, 2018).

No entanto, ressalta-se a importância de interpretar esses resultados da pesquisa mediante a presença de algumas limitações, sendo uma delas o tamanho da amostra. Desta forma um número maior de participantes em ambos os grupos pode favorecer a confirmação de nossos resultados em futuros estudos. Assim como, um acompanhamento longitudinal dos jovens.

8. CONCLUSÃO

Adolescente com genótipo DD do polimorfismo da ECA, e sedentário, possui menor modulação autonômica cardíaca, maior PAS, maior chance de desenvolver doenças cardiovasculares. Com isso, ser fisicamente ativo ajuda a melhorar esses parâmetros diminuindo o risco cardiovascular..

REFERÊNCIA

- Abdul-Razak, Suraya, Aqil Mohammad Daher, Anis Safura Ramli, Farnaza Ariffin, Md Yasin Mazapuspavina, Krishnapillai S. Ambigga, Maizatullifah Miskan, et al. 2016. "Prevalence, Awareness, Treatment, Control and Socio Demographic Determinants of Hypertension in Malaysian Adults." *BMC Public Health*. <https://doi.org/10.1186/s12889-016-3008-y>.
- ABESO. 2016. "Diretrizes Brasileiras de Obesidade 2016/ABESO." 4.Ed. - São Paulo, SP., 1–188. <https://doi.org/10.1590/S1415-52732000000100003>.
- Ahmari, Niousha, Monica M. Santisteban, Douglas R. Miller, Natalie M. Geis, Riley Larkin, Ty Redler, Heather Denson, et al. 2019. "Elevated Bone Marrow Sympathetic Drive Precedes Systemic Inflammation in Angiotensin II Hypertension." *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00510.2018>.
- Altemose, Kathleen E., and Tammy M. Brady. 2019. "Pediatric Hypertension." *Current Treatment Options in Pediatrics*. <https://doi.org/10.1007/s40746-019-00151-w>.
- Alves, Cléber Rene, Tiago Fernandes, José Ribeiro Lemos, Flávio de Castro Magalhães, Ivani Credidio Trombetta, Guilherme Barreto Alves, Glória de Fátima Alves da Mota, et al. 2018. "Aerobic Exercise Training Differentially Affects ACE C- and N-Domain Activities in Humans: Interactions with ACE I/D Polymorphism and Association with Vascular Reactivity." *JRAAS - Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System* 19 (2). <https://doi.org/10.1177/1470320318761725>.
- Amara, Ahmed, Meriem Mrad, Aicha Sayeh, Dhaker Lahideb, Samy Layouni, Abdeddayem Haggui, Najiba Fekih-Mrissa, Habib Haouala, and Brahim Nsiri. 2018. "The Effect of ACE I/D Polymorphisms Alone and with Concomitant Risk Factors on Coronary Artery Disease." *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. <https://doi.org/10.1177/1076029616679505>.
- Amaral, Josária Ferraz, Diana de Medeiros Andrade Borsato, Isabelle Magalhães Guedes Freitas, Edgar Toschi-Dias, Daniel Godoy Martinez, and Mateus Camaroti Laterza. 2017. "Autonomic and Vascular Control in Prehypertensive Subjects with a Family History of Arterial Hypertension." *Arquivos Brasileiros*

- de Cardiologia*, 166–74. <https://doi.org/10.5935/abc.20180006>.
- Ancion, Arnaud, Julien Tridetti, Mai-Linh Nguyen Trung, Cécile Oury, and Patrizio Lancellotti. 2019. “A Review of the Role of Bradykinin and Nitric Oxide in the Cardioprotective Action of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors: Focus on Perindopril.” *Cardiology and Therapy*. <https://doi.org/10.1007/s40119-019-00150-w>.
- Angelis, Kátia De, Maria Do, Socorro Brasileiro, Maria Cláudia Irigoyen, Movimento Humano, Universidade São, Judas Tadeu, et al. 2004. “Sistema Nervoso Autônomo e Doença Cardiovascular.” *Revista Da Sociedade de Cardiologia Do Rio Grande Do Sul*, 2004.
- Anyaegbu, Elizabeth I., and Vikas R. Dharnidharka. 2014. “Hypertension in the Teenager.” *Pediatric Clinics of North America*. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2013.09.011>.
- Article, Original. 2004. “Frequências Genóticas E Alélicas Do Gene Do Polimorfismo Da Eca I / D Na População Brasileira Genotypic and Allelic Frequencies of I / D Polymorphism of Ace Gene in the Brazilian Population,” no. April 2006: 47–51.
- Ayer, Julian, Marietta Charakida, John E. Deanfield, and David S. Celermajer. 2015. “Lifetime Risk: Childhood Obesity and Cardiovascular Risk.” *European Heart Journal*. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv089>.
- Back Giuliano, Isabela de Carlos, Bruno Caramelli, Lucia Pellanda, Bruce Duncan, Sandra Mattos, and Francisco H. Fonseca. 2005. “I Guidelines of Prevention of Atherosclerosis in Childhood and Adolescence.” *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*.
- Barauna, Valerio Garrone, Luciene Cristina Gastalho Campos, Ayumi Aurea Miyakawa, and Jose Eduardo Krieger. 2011. “ACE as a Mechanosensor to Shear Stress Influences the Control of Its Own Regulation via Phosphorylation of Cytoplasmic Ser 1270.” *PLoS ONE*. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0022803>.
- Barbalho, Erika De Vasconcelos, Rafaella Maria, Monteiro Sampaio, De Poisson, and De Wald. 2020. “Influência Do Consumo Alimentar e Da Prática de

Atividade Física Na Prevalência Do Sobrepeso / Obesidade Em Adolescentes Escolares” 28 (1): 12–23.

Barbalić, Maja, Tatjana Škarić-Jurić, François Cambien, Sandrine Barbaux, Odette Poirier, Stjepan Turek, Danijela Vrhovski-Hebrang, et al. 2006. “Gene Polymorphisms of the Renin-Angiotensin System and Early Development of Hypertension.” *American Journal of Hypertension*.
<https://doi.org/10.1016/j.amjhyper.2006.01.004>.

Barbosa, Sara Crosatti, Diogo Henrique Constantino Coledam, Antonio Stabelini Neto, Rui Gonçalves Marques Elias, and Arli Ramos de Oliveira. 2016. “Ambiente Escolar, Comportamento Sedentário e Atividade Física Em Pré-escolares.” *Revista Paulista de Pediatria*.
<https://doi.org/10.1016/j.rpped.2016.01.001>.

Barufaldi, Laura Augusta, Gabriela De Azevedo Abreu, Juliana Souza Oliveira, Debora França Dos Santos, Elizabeth Fujimori, Sandra Mary Lima Vasconcelos, Francisco De Assis Guedes De Vasconcelos, and Bruno Mendes Tavares. 2016. “ERICA: Prevalence of Healthy Eating Habits among Brazilian Adolescents.” *Revista de Saude Publica*.
<https://doi.org/10.1590/S01518-8787.2016050006678>.

Beevers, G., G. Y.H. Lip, and E. O’Brien. 2001. “ABC of Hypertension: The Pathophysiology of Hypertension.” *British Medical Journal*.

Benjamin, Emelia J., Paul Muntner, Alvaro Alonso, Marcio S. Bittencourt, Clifton W. Callaway, April P. Carson, Alanna M. Chamberlain, et al. 2019. “Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association.” *Circulation*.
<https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000659>.

Bernardi, Luana, Mauricila de Campos França, Audineia Martins Xavier, and Daiana Novello. 2017. “Interdisciplinarity as a Strategy for the Prevention of Systemic Arterial Hypertension in Children: A Systematic Review.” *Ciencia e Saude Coletiva*. <https://doi.org/10.1590/1413-812320172212.09052016>.

Blair, Steven N., and Jeremy N. Morris. 2009. “Healthy Hearts-and the Universal Benefits of Being Physically Active: Physical Activity and Health.” *Annals of Epidemiology*. <https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2009.01.019>.

- Bloch, Katia Vergetti, Carlos Henrique Klein, Moyses Szklo, Maria Cristina C Kuschnir, Gabriela de Azevedo Abreu, Laura Augusta Barufaldi, Gloria Valeria da Veiga, et al. 2016. "ERICA: Prevalências de Hipertensão Arterial e Obesidade Em Adolescentes Brasileiros." *Revista de Saúde Pública*. <https://doi.org/10.1590/S01518-8787.2016050006685>.
- Bocchi, Edimar Alcides, Fabiana Goulart Marcondes-Braga, Fernando Bacal, Almir Sergio Ferraz, Denilson Albuquerque, Dirceu de Almeida Rodrigues, Evandro Tinoco Mesquita, et al. 2012. "Atualização Da Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica - 2012." *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. <https://doi.org/10.1590/s0066-782x2012001000001>.
- Bonow, Robert O., Lynn A. Smaha, Sidney C. Smith, George A. Mensah, and Claude Lenfant. 2002. "World Heart Day 2002: The International Burden of Cardiovascular Disease: Responding to the Emerging Global Epidemic." *Circulation*. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000035036.22612.2B>.
- Borges, Juliana Pereira, and Marcos Adriano Lessa. 2015. "Mechanisms Involved in Exercise-Induced Cardioprotection: A Systematic Review TT - Mecanismos Envolvidos Na Cardioproteção Induzida Pelo Exercício Físico: Uma Revisão Sistemática." *Arq Bras Cardiol*.
- Brasil. Ministério da Saúde. 2016. *Pesquisa Nacional de Saúde Do Escolar : 2015*. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE. <https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv97870.pdf>.
- Brasil. 2010. *Ministério Da Saúde. Secretaria de Atenção Em Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Diretrizes Nacionais Para a Atenção Integral à Saúde de Adolescentes e Jovens Na Promoção, Proteção e Recuperação Da Saúde*.
- Bray, Molly S, James M Hagberg, Louis Pérusse, Tuomo Rankinen, Stephen M Roth, Bernd Wolfarth, and Claude Bouchard. 2009. "The Human Gene Map for Performance and Health-Related Fitness Phenotypes: The 2006-2007 Update." *Medicine and Science in Sports and Exercise*.
- Busjahn, Andreas, Andreas Voss, Hans Knoblauch, Margit Knoblauch, Eva Jeschke, Niels Wessel, Jürgen Bohlender, et al. 1998. "Angiotensin-Converting Enzyme and Angiotensinogen Gene Polymorphisms and Heart

- Rate Variability in Twins.” *American Journal of Cardiology*.
[https://doi.org/10.1016/S0002-9149\(97\)01019-9](https://doi.org/10.1016/S0002-9149(97)01019-9).
- Cambien, F., O. Costerousse, L. Tiret, O. Poirier, L. Lecerf, M. F. Gonzales, A. Evans, et al. 1994. “Plasma Level and Gene Polymorphism of Angiotensin-Converting Enzyme in Relation to Myocardial Infarction.” *Circulation*.
<https://doi.org/10.1161/01.CIR.90.2.669>.
- Campbell, Duncan J. 2018. “Neprilysin Inhibitors and Bradykinin.” *Frontiers in Medicine*. <https://doi.org/10.3389/fmed.2018.00257>.
- Carlos, Luiz, Marques Vanderlei, Carlos Marcelo Pastre, Rosângela Akemi Hoshi, Tatiana Dias De Carvalho, and Moacir Fernandes De Godoy. 2009. “VFC SIS SIMP E PARASIM.” *Rev Bras Cir Cardiovasc*.
- Carneiro, Gláucia, Alessandra N. Faria, Fernando F. Ribeiro Filho, Adriana Guimarães, Daniel Lerário, Sandra R.G. Ferreira, and Maria Teresa Zanella. 2003. “Influence of Body Fat Distribution on the Prevalence of Arterial Hypertension and Other Cardiovascular Risk Factors in Obese Patients.” *Revista Da Associação Médica Brasileira (1992)*.
<https://doi.org/10.1590/S0104-42302003000300036>.
- Cavasin, Silvia Beatriz P. 2016. “7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial.” *Sociedade Brasileira de Cardiologia*.
- Cayres, Suziane Ungari, Luiz Carlos Marques Vanderlei, Aristides Mac Hado Rodrigues, Manuel João Coelho E. Silva, Jamile Sanches Codogno, Maurício Fregonesi Barbosa, and Rômulo Araújo Fernandes. 2015. “Prática Esportiva Está Relacionada à Atividade Parassimpática Em Adolescentes.” *Revista Paulista de Pediatria*. <https://doi.org/10.1016/j.rpped.2014.09.002>.
- Celermajer, David S., and Julian G.J. Ayer. 2006. “Childhood Risk Factors for Adult Cardiovascular Disease and Primary Prevention in Childhood.” *Heart*.
<https://doi.org/10.1136/hrt.2005.081760>.
- Chaar, Laiali Jurdi, Tatiana Pereira Alves, Alvaro Martins Batista Junior, and Lisete Compagno Michelini. 2015. “Early Training-Induced Reduction of Angiotensinogen in Autonomic Areas-the Main Effect of Exercise on Brain Renin-Angiotensin System in Hypertensive Rats.” *PLoS ONE*.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0137395>.

Chen, Yu Jie, Liang Jin Li, Wen Lu Tang, Jia Yang Song, Ru Qiu, Qian Li, Hao Xue, and James M. Wright. 2018. "First-Line Drugs Inhibiting the Renin Angiotensin System versus Other First-Line Antihypertensive Drug Classes for Hypertension." *Cochrane Database of Systematic Reviews*.
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD008170.pub3>.

"CONVERTING ENZYME GENE POLYMORPHISM AND HYPERTENSION : A SYSTEMIC REVIEW AND META- ON IMPROVING THE CARDIAC DIASTOLIC FUNCTION OF POSTMENOPAUSAL HYPERTENSION WOMEN WITH LEFT VENTRICULAR DIASTOLIC DYSFUNCTION IN Copyright © 2018 Wolters Kluwer Health , Inc." 2018, 2018.

Dangelo, Jose Geraldo, and Carlos Americo Fattini. 1998. *Anatomia Humana Básica*. Atheneu. <https://doi.org/10.1017/CBO9781107415324.004>.

DeLalio, Leon J., Alan F. Sved, and Sean D. Stocker. 2020. "Sympathetic Nervous System Contributions to Hypertension: Updates and Therapeutic Relevance." *Canadian Journal of Cardiology*. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2020.03.003>.

Ding, Ding, Kenny D. Lawson, Tracy L. Kolbe-Alexander, Eric A. Finkelstein, Peter T. Katzmarzyk, Willem van Mechelen, and Michael Pratt. 2016. "The Economic Burden of Physical Inactivity: A Global Analysis of Major Non-Communicable Diseases." *The Lancet*. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30383-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30383-X).

Donoghue, M., F. Hsieh, E. Baronas, K. Godbout, M. Gosselin, N. Stagliano, M. Donovan, et al. 2000. "A Novel Angiotensin-Converting Enzyme-Related Carboxypeptidase (ACE2) Converts Angiotensin I to Angiotensin 1-9." *Circulation Research*. <https://doi.org/10.1161/01.res.87.5.e1>.

Ducla Soares, J. L. 2017. "Sistema Nervoso." *Semiologia Médica - Princípios, Métodos e Interpretação*. <https://doi.org/9789897521164>.

Eikendal, Anouk L.M., Karlijn A. Groenewegen, Michiel L. Bots, Sanne A.E. Peters, Cuno S.P.M. Uiterwaal, and Hester M. den Ruijter. 2016. "Relation Between Adolescent Cardiovascular Risk Factors and Carotid Intima-Media Echogenicity in Healthy Young Adults: The Atherosclerosis Risk in Young

Adults (ARYA) Study.” *Journal of the American Heart Association*.

<https://doi.org/10.1161/JAHA.115.002941>.

Elliott, W.J. 2009. “Blood Pressure Change and Risk of Hypertension Associated With Parental Hypertension: The Johns Hopkins Precursors Study.” *Yearbook of Cardiology*. [https://doi.org/10.1016/s0145-4145\(08\)79424-3](https://doi.org/10.1016/s0145-4145(08)79424-3).

Falkner, Bonita, Stephen R. Daniels, Joseph T. Flynn, Samuel Gidding, Lee A. Green, Julie R. Ingelfinger, Ronald M. Lauer, et al. 2004. “The Fourth Report on the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents.” *Pediatrics*. <https://doi.org/10.1542/peds.114.2.S2.555>.

Farah, Breno Quintella, Diego Giulliano Destro Christofaro, Bruno Remígio Cavalcante, Aluísio Andrade-Lima, Antonio Henrique Germano-Soares, Luiz Carlos Marques Vanderlei, Fernanda Cordoba Lanza, and Raphael Mendes Ritti-Dias. 2018. “Cutoffs of Short-Term Heart Rate Variability Parameters in Brazilian Adolescents Male.” *Pediatric Cardiology*. <https://doi.org/10.1007/s00246-018-1909-5>.

Fava, Cristiano, Philippe Burri, Peter Almgren, Leif Groop, U. Lennart Hulthén, and Olle Melander. 2004. “Heritability of Ambulatory and Office Blood Pressure Phenotypes in Swedish Families.” *Journal of Hypertension*. <https://doi.org/10.1097/00004872-200409000-00015>.

Felix, Jorge Vinicius Cestari, and Lisete Compagno Michelini. 2007. “Training-Induced Pressure Fall in Spontaneously Hypertensive Rats Is Associated with Reduced Angiotensinogen mRNA Expression within the Nucleus Tractus Solitarii.” In *Hypertension*. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.094474>.

Fernandes, Fernanda B., Frida L. Plavnik, Andressa M.S. Teixeira, Dejaldo M.J. Christofalo, Sergio A. Ajzen, Elisa M.S. Higa, Fernanda A. Ronchi, Ricardo C.C. Sesso, and Dulce E. Casarini. 2008. “Association of Urinary N-Domain Angiotensin I-Converting Enzyme with Plasma Inflammatory Markers and Endothelial Function.” *Molecular Medicine*. <https://doi.org/10.2119/2007-00112.Fernandes>.

Ferranti, Sarah D. De, Julia Steinberger, Rebecca Ameduri, Annette Baker, Holly

- Gooding, Aaron S. Kelly, Michele Mietus-Snyder, et al. 2019. "Cardiovascular Risk Reduction in High-Risk Pediatric Patients: A Scientific Statement From the American Heart Association." *Circulation*.
<https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000618>.
- Fisher, James P., Colin N. Young, and Paul J. Fadel. 2015. "Autonomic Adjustments to Exercise in Humans." *Comprehensive Physiology*.
<https://doi.org/10.1002/cphy.c140022>.
- Fiuza-Luces, Carmen, Alejandro Santos-Lozano, Michael Joyner, Pedro Carrera-Bastos, Oscar Picazo, José L. Zugaza, Mikel Izquierdo, Luis M. Ruilope, and Alejandro Lucia. 2018. "Exercise Benefits in Cardiovascular Disease: Beyond Attenuation of Traditional Risk Factors." *Nature Reviews Cardiology*.
<https://doi.org/10.1038/s41569-018-0065-1>.
- Forrester, Steven J., George W. Booz, Curt D. Sigmund, Thomas M. Coffman, Tatsuo Kawai, Victor Rizzo, Rosario Scalia, and Satoru Eguchi. 2018. "Angiotensin II Signal Transduction: An Update on Mechanisms of Physiology and Pathophysiology." *Physiological Reviews*.
<https://doi.org/10.1152/physrev.00038.2017>.
- Fuchs, Flávio D., and Paul K. Whelton. 2020. "High Blood Pressure and Cardiovascular Disease." *Hypertension (Dallas, Tex. : 1979)* 75 (2): 285–92.
<https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.14240>.
- Fyhrquist, F., and O. Saijonmaa. 2008. "Renin-Angiotensin System Revisited." *Journal of Internal Medicine*. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2008.01981.x>.
- Garcez, Marcela Riccioppo, Jaqueline Lopes Pereira, Mariane de Mello Fontanelli, Dirce Maria Lobo Marchioni, and Regina Mara Fisberg. 2014. "Prevalence of Dyslipidemia According to the Nutritional Status in a Representative Sample of São Paulo." *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*.
<https://doi.org/10.5935/abc.20140156>.
- Garg, Rinku, Varun Malhotra, Usha Dhar, and Yogesh Tripathi. 2013. "The Isometric Handgrip Exercise as a Test for Unmasking Hypertension in the Offsprings of Hypertensive Parents." *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2013/5094.3043>.

- Gierach, Marcin, Joanna Gierach, Marlena Ewertowska, Adam Arndt, and Roman Junik. 2014. "Correlation between Body Mass Index and Waist Circumference in Patients with Metabolic Syndrome." *ISRN Endocrinology*.
<https://doi.org/10.1155/2014/514589>.
- Gordan, Richard, Judith K Gwathmey, and Lai-Hua Xie. 2015. "Autonomic and Endocrine Control of Cardiovascular Function." *World Journal of Cardiology*.
<https://doi.org/10.4330/wjc.v7.i4.204>.
- Grassi, Guido, Allyn Mark, and Murray Esler. 2015. "The Sympathetic Nervous System Alterations in Human Hypertension." *Circulation Research*.
<https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.303604>.
- Guney, A. I., D. Ergec, D. Kirac, H. Ozturhan, M. Caner, G. Koc, C. Kaspar, K. Ulucan, and M. Agirbasli. 2013. "Effects of ACE Polymorphisms and Other Risk Factors on the Severity of Coronary Artery Disease." *Genetics and Molecular Research*. <https://doi.org/10.4238/2013.December.19.8>.
- Guthold, Regina, Gretchen A. Stevens, Leanne M. Riley, and Fiona C. Bull. 2020. "Global Trends in Insufficient Physical Activity among Adolescents: A Pooled Analysis of 298 Population-Based Surveys with 1.6 Million Participants." *The Lancet Child and Adolescent Health*. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(19\)30323-2](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(19)30323-2).
- Guyton, Arthur, and John Hall. 2017. "Tratado de Fisiología Medica." *Los Líquidos Corporales y Los Riñones*.
- Haapanen, Nina, Seppo Miilunpalo, Ilkka Vuori, Pekka Oja, and Matti Pasanen. 1997. "Association of Leisure Time Physical Activity with the Risk of Coronary Heart Disease, Hypertension and Diabetes in Middle-Aged Men and Women." *International Journal of Epidemiology*. <https://doi.org/10.1093/ije/26.4.739>.
- Hall, John E., Jussara M. do Carmo, Alexandre A. da Silva, Zhen Wang, and Michael E. Hall. 2019. "Obesity, Kidney Dysfunction and Hypertension: Mechanistic Links." *Nature Reviews Nephrology*.
<https://doi.org/10.1038/s41581-019-0145-4>.
- Harrap, Stephen B., H. Rosemarie Davidson, J. Michael Connor, Florent Soubrier, Pierre Corvol, Robert Fraser, Chris J.W. Foy, and Graham C.M. Watt. 1993.

- “The Angiotensin I Converting Enzyme Gene and Predisposition to High Blood Pressure.” *Hypertension*. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.21.4.455>.
- Havlíčeková, Z., I. Tonhajzerová, A. Jurko, M. Jesenák, P. Durdík, S. Nosál, K. Zelenák, M. Antosová, and P. Bánovcin. 2009. “Cardiac Autonomic Control in Adolescents with Primary Hypertension.” *European Journal of Medical Research*. <https://doi.org/10.1186/2047-783X-14-S4-101>.
- Hsieh, Pei Lin, Min Li Chen, Chiu Mieh Huang, Wen Chyuan Chen, Chun Hwei Li, and Li Chun Chang. 2014. “Physical Activity, Body Mass Index, and Cardiorespiratory Fitness among School Children in Taiwan: A Cross-Sectional Study.” *International Journal of Environmental Research and Public Health*. <https://doi.org/10.3390/ijerph110707275>.
- “I Diretriz de Prevenção Da Aterosclerose Na Infância e Na Adolescência.” 2005. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. <https://doi.org/10.1590/s0066-782x2005002500001>.
- IBGE. 2010. “Censo Demográfico 2010. Características Da População e Dos Domicílios.” *Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística*.
- Ichihara, Atsuhiko, Mariyo Sakoda, Asako Kurauchi-Mito, Yuki Kaneshiro, and Hiroshi Itoh. 2009. “Renin, Prorenin and the Kidney: A New Chapter in an Old Saga.” *Journal of Nephrology*.
- Irigoyen, M. C.C., and E. M. Krieger. 1998. “Baroreflex Control of Sympathetic Activity in Experimental Hypertension.” *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* 31 (9): 1213–20. <https://doi.org/10.1590/S0100-879X1998000900015>.
- IZQUIERDO, Ivan. 2004. “Sistema Nervoso Autônomo.” *Multiciência*.
- Jordan, Jens, Christine Kurschat, and Hannes Reuter. 2018. “Arterial Hypertension-Diagnosis and Treatment.” *Deutsches Arzteblatt International* 115 (33–34): 557–58. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2018.0557>.
- Juonala, Markus, Costan G. Magnussen, Gerald S. Berenson, Alison Venn, Trudy L. Burns, Matthew A. Sabin, Sathanur R. Srinivasan, et al. 2012. “Childhood Adiposity, Adult Adiposity, and Cardiovascular Risk Factors.” *Obstetrical and Gynecological Survey*. <https://doi.org/10.1097/OGX.0b013e3182483780>.

- K.T., Mills, Stefanescu A., and Jiang; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8286-9652> He J. AO - Stefanescu Andrei; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1970-314X> AO - He. 2020. "The Global Epidemiology of Hypertension." *Nature Reviews Nephrology*.
- Kaelber, David C., and Frieda Pickett. 2009. "Simple Table to Identify Children and Adolescents Needing Further Evaluation of Blood Pressure." *Pediatrics*. <https://doi.org/10.1542/peds.2008-2680>.
- Kaschina, Elena, Ulrike M. Steckelings, and Thomas Unger. 2018. *Hypertension and the Renin-Angiotensin-Aldosterone System. Encyclopedia of Endocrine Diseases*. Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801238-3.03969-6>.
- Kato, Nozomi, Yuji Tatara, Mitsuru Ohishi, Yasushi Takeya, Miyuki Onishi, Yoshihiro Maekawa, and Hiromi Rakugi. 2011. "Angiotensin-Converting Enzyme Single Nucleotide Polymorphism Is a Genetic Risk Factor for Cardiovascular Disease: A Cohort Study of Hypertensive Patients." *Hypertension Research*. <https://doi.org/10.1038/hr.2011.28>.
- Kavey, Rae Ellen W., Stephen R. Daniels, Ronald M. Lauer, Dianne L. Atkins, Laura L. Hayman, and Kathryn Taubert. 2003. "American Heart Association Guidelines for Primary Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Disease Beginning in Childhood." *Circulation*. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000061521.15730.6E>.
- Kearney, Patricia M., Megan Whelton, Kristi Reynolds, Paul Muntner, Paul K. Whelton, and Jiang He. 2005. "Global Burden of Hypertension: Analysis of Worldwide Data." *Lancet*. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)70151-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)70151-3).
- Kelly, Rebecca K., Costan G. Magnussen, Matthew A. Sabin, Michael Cheung, and Markus Juonala. 2015. "Development of Hypertension in Overweight Adolescents: A Review." *Adolescent Health, Medicine and Therapeutics*. <https://doi.org/10.2147/AHMT.S55837>.
- Kingsley, J. Derek, and Arturo Figueroa. 2016. "Acute and Training Effects of Resistance Exercise on Heart Rate Variability." *Clinical Physiology and Functional Imaging*. <https://doi.org/10.1111/cpf.12223>.
- Koopman, Jacob J.E., David Van Bodegom, Arie C. Maan, Zhao Li, Juventus B.

- Ziem, Rudi G.J. Westendorp, and J. Wouter Jukema. 2015. "Heart Rate Variability, but Not Heart Rate, Is Associated with Handgrip Strength and Mortality in Older Africans at Very Low Cardiovascular Risk: A Population-Based Study." *International Journal of Cardiology*.
<https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.03.383>.
- Kotsis, Vasilios, Stella Stabouli, Sofia Papakatsika, Zoe Rizos, and Gianfranco Parati. 2010. "Mechanisms of Obesity-Induced Hypertension." *Hypertension Research*. <https://doi.org/10.1038/hr.2010.9>.
- Kramkowski, K., A. Mogielnicki, and Włodzimierz Buczko. 2006. "The Physiological Significance of the Alternative Pathways of Angiotensin II Production." *Journal of Physiology and Pharmacology*.
- Kuczarski, Robert J., Cynthia L. Ogden, Shumei S. Guo, Laurence M. Grummer-Strawn, Katherine M. Flegal, Zuguo Mei, Rong Wei, Lester R. Curtin, Alex F. Roche, and Clifford L. Johnson. 2002. "2000 CDC Growth Charts for the United States: Methods and Development." *Vital and Health Statistics, Series 11: Data from the National Health Survey, the National Health and Nutrition Examination Surveys, and the Hispanic Health and Nutrition Examination Survey*.
- Kurtz, Armin. 2011. "Renin Release: Sites, Mechanisms, and Control." *Annual Review of Physiology*. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-012110-142238>.
- Lahiri, Marc K., Prince J. Kannankeril, and Jeffrey J. Goldberger. 2008. "Assessment of Autonomic Function in Cardiovascular Disease. Physiological Basis and Prognostic Implications." *Journal of the American College of Cardiology*. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.01.038>.
- Lanzillo, J. J., J. Stevens, Y. Dasarathy, H. Yotsumoto, and B. L. Fanburg. 1985. "Angiotensin-Converting Enzyme from Human Tissues: Physicochemical, Catalytic, and Immunological Properties." *Journal of Biological Chemistry*.
- Lavoie, Julie L., and Curt D. Sigmund. 2003. "Minireview: Overview of the Renin-Angiotensin System - An Endocrine and Paracrine System." In *Endocrinology*. <https://doi.org/10.1210/en.2003-0150>.

- Leal, José, Ramón Luengo-Fernández, Alastair Gray, Sophie Petersen, and Mike Rayner. 2006. "Economic Burden of Cardiovascular Diseases in the Enlarged European Union." *European Heart Journal*.
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi733>.
- Lime, Janekeyla Gomes de, Laurineide Rocha Fernandes, Catiane Raquel Sousa, and Gleyson Moura dos Santos. 2019. "Atividade Física e Hábitos Alimentares de Adolescentes Escolares: Pesquisa Nacional de Saúde Do Escolar (PeNSE), 2015." *Revista Brasileira de Nutrição Esportiva*.
- Lopes, Heno F., Milos P. Stojiljkovic, Da Zhang, Theodore L. Goodfriend, and Brent M. Egan. 2001. "The Pressor Response to Acute Hyperlipidemia Is Enhanced in Lean Normotensive Offspring of Hypertensive Parents." *American Journal of Hypertension*. [https://doi.org/10.1016/S0895-7061\(01\)02166-5](https://doi.org/10.1016/S0895-7061(01)02166-5).
- Lopes, Vítor P., Catarina Vasques, Beatriz Pereira, José A.R. Maia, and Robert M. Malina. 2006. "Physical Activity Patterns During School Recess: A Study in Children 6 to 10 Years Old." *International Electronic Journal of Health Education*.
- Luft, Friedrich C. 2001. "Twins in Cardiovascular Genetic Research." In *Hypertension*. <https://doi.org/10.1161/01.hyp.37.2.350>.
- Magalhães, Daniel Massote, Albená Nunes-Silva, Guilherme Carvalho Rocha, Lucas Nunes Vaz, Marcelo Henrique Salviano de Faria, Erica Leandro Marciano Vieira, Natalia Pessoa Rocha, and Ana Cristina Simões e Silva. 2020. "Two Protocols of Aerobic Exercise Modulate the Counter-Regulatory Axis of the Renin-Angiotensin System." *Heliyon*.
<https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e03208>.
- Malta, Deborah Carvalho, Regina Tomie Ivata Bernal, Silvânia Suely Caribé de Araújo Andrade, Marta Maria Alves da Silva, and Gustavo Velasquez-Melendez. 2017. "Prevalence of and Factors Associated with Self-Reported High Blood Pressure in Brazilian Adults." *Revista de Saude Publica*.
<https://doi.org/10.1590/S1518-8787.2017051000006>.
- Mancini, G. B. John, Gregory C. Henry, Carlos Macaya, Blair J. O'Neill, Anthony L. Pucillo, Ronald G. Carere, Thomas J. Wargovich, et al. 1996. "Angiotensin-

- Converting Enzyme Inhibition with Quinapril Improves Endothelial Vasomotor Dysfunction in Patients with Coronary Artery Disease: The TREND (Trial on Reversing ENdothelial Dysfunction) Study.” *Circulation*.
<https://doi.org/10.1161/01.CIR.94.3.258>.
- McKinney, Clare A., Caroline Fattah, Christopher M. Loughrey, Graeme Milligan, and Stuart A. Nicklin. 2014. “Angiotensin-(1-7) and Angiotensin-(1-9): Function in Cardiac and Vascular Remodelling.” *Clinical Science*.
<https://doi.org/10.1042/CS20130436>.
- Meissner, Anja. 2016. “Hypertension and the Brain: A Risk Factor for More than Heart Disease.” *Cerebrovascular Diseases*.
<https://doi.org/10.1159/000446082>.
- Migliaro, E. R., P. Contreras, S. Bech, A. Etxagibel, M. Castro, R. Ricca, and K. Vicente. 2001. “Relative Influence of Age, Resting Heart Rate and Sedentary Life Style in Short-Term Analysis of Heart Rate Variability.” *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. <https://doi.org/10.1590/S0100-879X2001000400009>.
- Miller, Amanda J., and Amy C. Arnold. 2019. “The Renin–Angiotensin System in Cardiovascular Autonomic Control: Recent Developments and Clinical Implications.” *Clinical Autonomic Research* 29 (2): 231–43.
<https://doi.org/10.1007/s10286-018-0572-5>.
- Moraes-Silva, Ivana C., Cristiano Teixeira Mostarda, Antonio Carlos Silva-Filho, and Maria Claudia Irigoyen. 2017. “Hypertension and Exercise Training: Evidence from Clinical Studies.” In *Advances in Experimental Medicine and Biology*. https://doi.org/10.1007/978-981-10-4304-8_5.
- Moraes, Íbis A.P., Talita D. Silva, Thais Massetti, Lilian D.C. Menezes, Vivian F. Ribeiro, Ligia M.C.C. Tropicano, Viviani Barnabé, Rosangela A. Hoshi, Carlos B.M. Monteiro, and Marcelo Fernandes. 2019. “Fractal Correlations and Linear Analyses of Heart Rate Variability in Healthy Young People with Different Levels of Physical Activity.” *Cardiology in the Young*.
<https://doi.org/10.1017/S1047951119001793>.
- Moraes, Oscar Albuquerque de, Karin Flues, Kátia Bilhar Scapini, Cristiano Mostarda, Fabiana de Sant’Anna Evangelista, Bruno Rodrigues, Daniela

- Ravizzoni Dartora, Patricia Fiorino, Kátia De Angelis, and Maria Cláudia Irigoyen. 2018. "ACE Gene Dosage Determines Additional Autonomic Dysfunction and Increases Renal Angiotensin II Levels in Diabetic Mice." *Clinics*. <https://doi.org/10.6061/clinics/2018/e246>.
- Mostarda, Cristiano, Iris Callado Sanches, and Bruno Rodrigues. 2009. "Hipertensão e Modulação Autonômica No Idoso: Papel Do Exercício Físico." *Rev Bras Hipertens* 16 (1): 55–60.
- Nascimento, Romilson Domingues, Ariane Viana, Michelle Sartori, José Roberto Zaffalon Júnior, Danielle da Silva Dias, Janaína de Oliveira Brito Monzani, Nathalia Bernardes, Maria Cláudia Irigoyen, and Katia De Angelis. 2019. "Sedentary Lifestyle in Adolescents Is Associated with Impairment in Autonomic Cardiovascular Modulation." *Revista Brasileira de Medicina Do Esporte*. <https://doi.org/10.1590/1517-869220192503189328>.
- Nerenberg, Kara A., Kelly B. Zarnke, Alexander A. Leung, Kaberi Dasgupta, Sonia Butalia, Kerry McBrien, Kevin C. Harris, et al. 2018. "Hypertension Canada's 2018 Guidelines for Diagnosis, Risk Assessment, Prevention, and Treatment of Hypertension in Adults and Children." *Canadian Journal of Cardiology*. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2018.02.022>.
- Nguyen, Genevieve, Françoise Delarue, Céline Burcklé, Latifa Bouzhir, Thomas Giller, and Jean Daniel Sraer. 2002. "Pivotal Role of the Renin/Prorenin Receptor in Angiotensin II Production and Cellular Responses to Renin." *Journal of Clinical Investigation*. <https://doi.org/10.1172/JCI0214276>.
- Nishikino, Mariko, Tetsuro naga, Koichiro Yasuda, Tetsuya Adachi, Toshio Moritani, Gozoh Tsujimoto, Kinsuke Tsuda, and Norihiko Aoki. 2006. "Genetic Variation in the Renin-Angiotensin System and Autonomic Nervous System Function in Young Healthy Japanese Subjects." *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. <https://doi.org/10.1210/jc.2006-0700>.
- Nunes-Silva, Albena, Guilherme Carvalho Rocha, Daniel Massote Magalhaes, Lucas Neves Vaz, Marcelo Henrique Salviano de Faria, and Ana Cristina Simoes e Silva. 2017. "Physical Exercise and ACE2-Angiotensin-(1-7)-Mas Receptor Axis of the Renin Angiotensin System." *Protein & Peptide Letters*. <https://doi.org/10.2174/0929866524666170728151401>.

- Oliveira, Ricardo Santos, Alan Robert Barker, Kelly Michelle Wilkinson, Rebecca Anne Abbott, and Craig Anthony Williams. 2017. "Is Cardiac Autonomic Function Associated with Cardiorespiratory Fitness and Physical Activity in Children and Adolescents? A Systematic Review of Cross-Sectional Studies." *International Journal of Cardiology*.
<https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.02.022>.
- Organização Mundial da Saúde, and (OMS). 2017. "Brasil - Doenças Cardiovasculares." OMS/OPAS. 2017.
- Ostrander, Elaine A., Heather J. Huson, and Gary K. Ostrander. 2009. "Genetics of Athletic Performance." *Annual Review of Genomics and Human Genetics*.
<https://doi.org/10.1146/annurev-genom-082908-150058>.
- Palmeira, Aline Cabral, Breno Quintella Farah, Antônio Henrique Germano Soares, Bruno Remígio Cavalcante, Diego Giulliano Destro Christofaro, Mauro Virgílio Gomes de Barros, and Raphael Mendes Ritti-Dias. 2017. "ASSOCIAÇÃO ENTRE A ATIVIDADE FÍSICA DE LAZER E DE DESLOCAMENTO COM A VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA EM ADOLESCENTES DO SEXO MASCULINO." *Revista Paulista de Pediatria*. <https://doi.org/10.1590/1984-0462/;2017;35;3;00007>.
- Palmeira, Aline Cabral, Breno Quintella Farah, Antônio Henrique Germano Soares, Bruno Remígio Cavalcante, Diego Giulliano Destro Christofaro, Mauro Virgílio Gomes De Barros, and Raphael Mendes Ritti-Dias. 2017. "Association between Leisure Time and Commuting Physical Activities with Heart Rate Variability in Male Adolescents." *Revista Paulista de Pediatria*.
<https://doi.org/10.1590/1984-0462/;2017;35;3;00007>.
- Park, Eun Young, Hye Mi Ahn, Jung Ah Lee, and Young Mi Hong. 2009. "Insertion/Deletion Polymorphism of Angiotensin Converting Enzyme Gene in Korean Hypertensive Adolescents." *Heart and Vessels*.
<https://doi.org/10.1007/s00380-008-1101-6>.
- Paul, Martin, Ali Poyan Mehr, and Reinhold Kreutz. 2006. "Physiology of Local Renin-Angiotensin Systems." *Physiological Reviews*.
<https://doi.org/10.1152/physrev.00036.2005>.
- Pereira, Felix, Flávia Erika, Da Costa Teixeira, Da Silva, Barros Rausch, Ana

- Paula, and Gonçalves Ribeiro. 2015. "Prevalência de Hipertensão Arterial Em Escolares Brasileiros : Uma Revisão Sistemática Prevalence of Arterial Hypertension in Children in Schools of Brazil" 36 (1): 85–93.
<https://doi.org/10.12873/361pereira>.
- Perez-Quilis, Carme, J. Derek Kingsley, Kabir Malkani, Gianfranco Cervellin, Giuseppe Lippi, and Fabian Sanchis-Gomar. 2017. "Modulation of Heart Rate by Acute or Chronic Aerobic Exercise. Potential Effects on Blood Pressure Control." *Current Pharmaceutical Design*.
<https://doi.org/10.2174/1381612823666170710151942>.
- "Pesquisas de Base Populacional e o Monitoramento Das Doenças Crônicas Não Transmissíveis." 2017. *Revista de Saúde Pública*.
- Pletcher, Mark J., Eric Vittinghoff, Anusorn Thanataveerat, Kirsten Bibbins-Domingo, and Andrew E. Moran. 2016. "Young Adult Exposure to Cardiovascular Risk Factors and Risk of Events Later in Life: The Framingham Offspring Study." *PLoS ONE*.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0154288>.
- Poch, Esteban, Daniel González, Vicente Giner, Ernesto Bragulat, Antonio Coca, and Alejandro De la Sierra. 2001. "Molecular Basis of Salt Sensitivity in Human Hypertension: Evaluation of Renin-Angiotensin-Aldosterone System Gene Polymorphisms." In *Hypertension*.
<https://doi.org/10.1161/hy1101.099479>.
- Poitras, Veronica Joan, Casey Ellen Gray, Michael M. Borghese, Valerie Carson, Jean Philippe Chaput, Ian Janssen, Peter T. Katzmarzyk, et al. 2016. "Systematic Review of the Relationships between Objectively Measured Physical Activity and Health Indicators in School-Aged Children and Youth." *Applied Physiology, Nutrition and Metabolism*. <https://doi.org/10.1139/apnm-2015-0663>.
- "QUESTIONÁRIO INTERNACIONAL DE ATIVIDADE FÍSICA (IPAQ): ESTUDO DE VALIDADE E REPRODUTIBILIDADE NO BRASIL." 2012. *QUESTIONÁRIO INTERNACIONAL DE ATIVIDADE FÍSICA (IPAQ): ESTUPO DE VALIDADE E REPRODUTIBILIDADE NO BRASIL*.
<https://doi.org/10.12820/rbafs.v.6n2p5-18>.

- Redon, Richard, Shumpei Ishikawa, Karen R. Fitch, Lars Feuk, George H. Perry, T. Daniel Andrews, Heike Fiegler, et al. 2006. "Global Variation in Copy Number in the Human Genome." *Nature*. <https://doi.org/10.1038/nature05329>.
- Resende, A. C., C. Ballejo, and M. C.O. Salgado. 1998. "Role of Non-Nitric Oxide Non-Prostaglandin Endothelium-Derived Relaxing Factor(s) in Bradykinin Vasodilation." *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* 31 (9): 1229–35. <https://doi.org/10.1590/S0100-879X1998000900017>.
- Rigat, Brigitte, Christine Hubert, François Alhenc-Gelas, François Cambien, Pierre Corvol, and Florent Soubrier. 1990. "An Insertion/Deletion Polymorphism in the Angiotensin I-Converting Enzyme Gene Accounting for Half the Variance of Serum Enzyme Levels." *Journal of Clinical Investigation* 86 (4): 1343–46. <https://doi.org/10.1172/JCI114844>.
- Röhling, Martin, Alexander Strom, Gidon J. Bönhof, Michael Roden, and Dan Ziegler. 2017. "Cardiorespiratory Fitness and Cardiac Autonomic Function in Diabetes." *Current Diabetes Reports*. <https://doi.org/10.1007/s11892-017-0959-z>.
- Rosa, Maria Luiza Garcia, Evandro Tinoco Mesquita, Emanuel Ribeiro Romeiro da Rocha, and Vânia de Matos Fonseca. 2007. "Body Mass Index and Waist Circumference as Markers of Arterial Hypertension in Adolescents." *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. <https://doi.org/10.1590/S0066-782X2007000500012>.
- Rosenwinkel, Eric T., Daniel M. Bloomfield, M. Allison Arwady, and Rochelle L. Goldsmith. 2001. "Exercise and Autonomic Function in Health and Cardiovascular Disease." *Cardiology Clinics*. [https://doi.org/10.1016/S0733-8651\(05\)70223-X](https://doi.org/10.1016/S0733-8651(05)70223-X).
- Rosner, Bernard, Nancy R. Cook, Stephen Daniels, and Bonita Falkner. 2013. "Childhood Blood Pressure Trends and Risk Factors for High Blood Pressure: The NHANES Experience 1988-2008." *Hypertension*. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.00831>.
- Salveti, Massimo, and Anna Painsi. 2018. "Arterial Hypertension: Unmasking the Real Risk." *Journal of Clinical Hypertension* 20 (2): 306–7. <https://doi.org/10.1111/jch.13179>.

- Sandercock, Gavin R.H., Paul D. Bromley, and David A. Brodie. 2005. "Effects of Exercise on Heart Rate Variability: Inferences from Meta-Analysis." *Medicine and Science in Sports and Exercise*.
<https://doi.org/10.1249/01.MSS.0000155388.39002.9D>.
- Santos, Elise Gabriela Rosa, Palloma Yafuso Pereira, Denise Ruri Utsunomia Sekiya, and Rita Maria Monteiro Goulart. 2019. "Prevalência De Risco Cardiovascular a Partir De Parâmetros Antropométricos Em Crianças E Adolescentes." *Revista de Atenção à Saúde* 17 (60): 54–62.
<https://doi.org/10.13037/ras.vol17n60.5640>.
- Santos, Robson A.S., Anderson J. Ferreira, and Ana Cristina Simões E Silva. 2008. "Recent Advances in the Angiotensin-Converting Enzyme 2-Angiotensin(1-7)-Mas Axis." *Experimental Physiology*.
<https://doi.org/10.1113/expphysiol.2008.042002>.
- Sawyer, Susan M., Peter S. Azzopardi, Dakshitha Wickremarathne, and George C. Patton. 2018. "The Age of Adolescence." *The Lancet Child and Adolescent Health*. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(18\)30022-1](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(18)30022-1).
- SBC. 2016. "7ª Diretriz Brasileira De Hipertensão Arterial." *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. <https://doi.org/10.5935/abc.2013S010>.
- Shariq, Omair A., and Travis J. Mckenzie. 2020. "Obesity-Related Hypertension: A Review of Pathophysiology, Management, and the Role of Metabolic Surgery." *Gland Surgery* 9 (1): 80–93. <https://doi.org/10.21037/gs.2019.12.03>.
- Silva, Alison O., Micaelly V. Silva, Lisley K.N. Pereira, Wallacy M.N. Feitosa, Raphael M. Ritti-Dias, Paula R.B. Diniz, and Luciano M.F.T. Oliveira. 2016. "Association between General and Abdominal Obesity with High Blood Pressure: Difference between Genders." *Jornal de Pediatria*.
<https://doi.org/10.1016/j.jped.2015.05.007>.
- Silva, Sebastião D., Thais T. Zampieri, Adriana Ruggeri, Alexandre Ceroni, Danielle S. Aragão, Fernanda B. Fernandes, Dulce E. Casarini, and Lisete C. Michelini. 2015. "Downregulation of the Vascular Renin-Angiotensin System by Aerobic Training-Focus on the Balance between Vasoconstrictor and Vasodilator Axes." *Circulation Journal*. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-14-1179>.

- Simonyte, Sandrita, Renata Kuciene, Jurate Medzioniene, Virginija Dulskiene, and Vaiva Lesauskaite. 2017a. "Renin-Angiotensin System Gene Polymorphisms and High Blood Pressure in Lithuanian Children and Adolescents." *BMC Medical Genetics*. <https://doi.org/10.1186/s12881-017-0462-z>.
- . 2017b. "Renin-Angiotensin System Gene Polymorphisms and High Blood Pressure in Lithuanian Children and Adolescents," 1–9. <https://doi.org/10.1186/s12881-017-0462-z>.
- Singh, Jagmeet P., Martin G. Larson, Christopher J. O'Donnell, Hisako Tsuji, Jane C. Evans, and Daniel Levy. 1999. "Heritability of Heart Rate Variability: The Framingham Heart Study." *Circulation*. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.99.17.2251>.
- Singh, Mukesh, George A. Mensah, and George Bakris. 2010. "Pathogenesis and Clinical Physiology of Hypertension." *Cardiology Clinics*. <https://doi.org/10.1016/j.ccl.2010.07.001>.
- SKEGGS, L. T., J. R. KAHN, and N. P. SHUMWAY. 1956. "The Preparation and Function of the Hypertensin-Converting Enzyme." *The Journal of Experimental Medicine*. <https://doi.org/10.1084/jem.103.3.295>.
- Slomko, Witold, Joanna Slomko, Tomasz Kowalik, Jacek J. Klawe, Malgorzata Tafil-Klawe, Agnieszka Cudnoch-Jedrzejewska, Julia L. Newton, and Pawel Zalewski. 2018. "Long-Term High Intensity Sport Practice Modulates Adaptative Changes in Athletes' Heart and in the Autonomic Nervous System Profile." *Journal of Sports Medicine and Physical Fitness*. <https://doi.org/10.23736/S0022-4707.17.07230-9>.
- Sociedade Brasileira de Cardiologia; Hipertensão; Nefrologia. 2010. "VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Coordenador de Normatizações e Diretrizes Da SBC." *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. <https://doi.org/10.1590/S0066-782X2010001700001>.
- Sorof, Jonathan M., Tim Poffenbarger, Kathy Franco, Lillian Bernard, and Ronald J. Portman. 2002. "Isolated Systolic Hypertension, Obesity, and Hyperkinetic Hemodynamic States in Children." *Journal of Pediatrics*. <https://doi.org/10.1067/mpd.2002.125228>.

- Soubrier, F., F. Alhenc-Gelas, C. Hubert, J. Allegrini, M. John, G. Tregear, and P. Corvol. 1988. "Two Putative Active Centers in Human Angiotensin I-Converting Enzyme Revealed by Molecular Cloning." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*.
<https://doi.org/10.1073/pnas.85.24.9386>.
- Stanton, Alice. 2003. "Potential of Renin Inhibition in Cardiovascular Disease." *JRAAS - Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System*.
<https://doi.org/10.3317/jraas.2003.008>.
- Stewart, a a, M Marfell-Jones, T Olds, and Et Al. 2011. "International Standards for Anthropometric Assessment." *Lower Hutt, New Zealand: International Society for the Advancement of Kinanthropometry*, 125f.
<https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00187.2013>.
- Tang, W, Wong Gwk, Perez Mi, and Wright Jm. 2009. "First-Line Drugs Inhibiting the Renin Angiotensin System versus Other First-Line Antihypertensive Drug Classes for Hypertension (Protocol)," no. 4.
- Tanner, J.M. 1962. "TANNER, J.M. Growth at Adolescence. 2nd.Ed. Oxford: Blackwell Scientific, 1962 - Google Acadêmico." Growth at Adolescence. 1962.
- Tanner, James M. 1981. "Growth and Maturation during Adolescence." *Nutrition Reviews*. <https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.1981.tb06734.x>.
- Thayer, Julian F., Marcellus M. Merritt, John J. Sollers, Alan B. Zonderman, Michele K. Evans, Sue Yie, and Darrell R. Abernethy. 2003. "Effect of Angiotensin-Converting Enzyme Insertion/Deletion Polymorphism DD Genotype on High-Frequency Heart Rate Variability in African Americans." *American Journal of Cardiology*.
<https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2003.08.069>.
- Thayer, Julian F., Shelby S. Yamamoto, and Jos F. Brosschot. 2010. "The Relationship of Autonomic Imbalance, Heart Rate Variability and Cardiovascular Disease Risk Factors." *International Journal of Cardiology*.
<https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2009.09.543>.
- Thayer, Julian F, Marcellus M Merritt, John J Sollers, and Alan Zonderman. 2003.

- “Effect of Angiotensin-Converting Enzyme Insertion/Deletion Polymorphism DD Genotype on High-Frequency Heart Rate Variability in African Americans,” no. December. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2003.08.069>.
- Thieme, Manuel, Sema H. Sivritas, Evanthia Mergia, Sebastian A. Potthoff, Guang Yang, Lydia Hering, Katharina Grave, Henning Hoch, Lars C. Rump, and Johannes Stegbauer. 2017. “Phosphodiesterase 5 Inhibition Ameliorates Angiotensin II-Dependent Hypertension and Renal Vascular Dysfunction.” *American Journal of Physiology - Renal Physiology*. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00376.2016>.
- Toker, Rabia Tutuncu, Ali Yildirim, Tefvik Demir, Birsen Ucar, and Zubeyir Kilic. 2015. “Circadian Blood Pressure Rhythm in Normotensive Offspring of Hypertensive Parents.” *Cardiology Journal*. <https://doi.org/10.5603/CJ.a2014.0053>.
- Trigwell, Joanne, Rebecca Catherine Murphy, Nigel Timothy Cable, Gareth Stratton, and Paula Mary Watson. 2015. “Parental Views of Children’s Physical Activity: A Qualitative Study with Parents from Multi-Ethnic Backgrounds Living in England.” *BMC Public Health*. <https://doi.org/10.1186/s12889-015-2351-8>.
- Väistö, Juuso, Eero A. Haapala, Anna Viitasalo, Theresia M. Schnurr, Tuomas O. Kilpeläinen, Panu Karjalainen, Kate Westgate, et al. 2019. “Longitudinal Associations of Physical Activity and Sedentary Time with Cardiometabolic Risk Factors in Children.” *Scandinavian Journal of Medicine and Science in Sports*. <https://doi.org/10.1111/sms.13315>.
- Veijalainen, Aapo, Eero A. Haapala, Juuso Väistö, Marja H. Leppänen, Niina Lintu, Tuomo Tompuri, Santeri Seppälä, et al. 2019. “Associations of Physical Activity, Sedentary Time, and Cardiorespiratory Fitness with Heart Rate Variability in 6- to 9-Year-Old Children: The PANIC Study.” *European Journal of Applied Physiology*. <https://doi.org/10.1007/s00421-019-04231-5>.
- Wang, Gan Mi, Liang Jin Li, Yu Jie Chen, Wen Lu Tang, and James M. Wright. 2017. “Renin Inhibitors versus Angiotensin Converting Enzyme (ACE) Inhibitors for Primary Hypertension.” *Cochrane Database of Systematic Reviews*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012569>.

- Wannamethee, S. Goya, and A. Gerald Shaper. 2001. "Physical Activity in the Prevention of Cardiovascular Disease: An Epidemiological Perspective." *Sports Medicine*. <https://doi.org/10.2165/00007256-200131020-00003>.
- Wilkins, Jesse L.M., George Graham, Suzanne Parker, Sarah Westfall, Robert G. Fraser, and Mark Tembo. 2003. "Time in the Arts and Physical Education and School Achievement." *Journal of Curriculum Studies*. <https://doi.org/10.1080/0022027032000035113>.
- Williams, Bryan, Giuseppe Mancia, Wilko Spiering, Enrico Agabiti Rosei, Michel Azizi, Michel Burnier, Denis Clement, et al. 2018. "2018 Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC)." *Blood Pressure*. <https://doi.org/10.1080/08037051.2018.1527177>.
- Williams, Bryan, Giuseppe Mancia, Wilko Spiering, Enrico Agabiti Rosei, Michel Azizi, Michel Burnier, Denis L. Clement, et al. 2018. "2018 ESC/ESH Guidelines for The management of Arterial Hypertension." *European Heart Journal*. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>.
- World Health Organization. 2000. "Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic. Report of a WHO Consultation." *World Health Organization Technical Report Series*. [https://doi.org/ISBN 92 4 120894 5](https://doi.org/ISBN%2092%204%20120894%205).
- . 2005. "Nutrition in Adolescence-Issues and Challenges for the Health Sector." *WHO Discussion Papers on Adolescence*. <https://doi.org/10.1142/S0217751X10048524>.
- Wu, Xiu Yun, Sara F.L. Kirk, Arto Ohinmaa, and Paul J. Veugelers. 2017. "The Importance of Health Behaviours in Childhood for the Development of Internalizing Disorders during Adolescence." *BMC Psychology*. <https://doi.org/10.1186/s40359-017-0208-x>.
- Wulsin, Lawson R., Paul S. Horn, Jennifer L. Perry, Joseph M. Massaro, and Ralph B. D'Agostino. 2015. "Autonomic Imbalance as a Predictor of Metabolic Risks, Cardiovascular Disease, Diabetes, and Mortality." *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-1748>.
- Yamazato, Masanobu, Yoriko Yamazato, Chengwen Sun, Carlos Diez-Freire, and

Mohan K. Raizada. 2007. "Overexpression of Angiotensin-Converting Enzyme 2 in the Rostral Ventrolateral Medulla Causes Long-Term Decrease in Blood Pressure in the Spontaneously Hypertensive Rats." *Hypertension*.
<https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000259942.38108.20>.

Yazdanpanah, Mojgan, Yuri S. Aulchenko, Albert Hofman, Joop A.M.J.L. Janssen, Fakhredin A. Sayed-Tabatabaei, Ron H.N. Van Schaik, Olaf H. Klungel, et al. 2007. "Effects of the Renin-Angiotensin System Genes and Salt Sensitivity Genes on Blood Pressure and Atherosclerosis in the Total Population and Patients with Type 2 Diabetes." *Diabetes*. <https://doi.org/10.2337/db06-1127>.

Yee, K M, and A D Struthers. 1998. "Aldosterone Blunts the Baroreflex Response in Man" 692: 687–92.

Zaffalon Júnior, José Robertto, Ariane Oliveira Viana, Gileno Edu Lameira de Melo, and Kátia De Angelis. 2018. "The Impact of Sedentarism on Heart Rate Variability (HRV) at Rest and in Response to Mental Stress in Young Women." *Physiological Reports*. <https://doi.org/10.14814/phy2.13873>.

9. APÊNDICES

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

INFORMAÇÃO SOBRE A PESQUISA:

A INFLUÊNCIA DO POLIMORFISMO DA ECA E NÍVEL DE ATIVIDADE FÍSICA SOBRE PARÂMETROS HEMODINÂMICOS E AUTONÔMICOS 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 a presença do polimorfismo da ECA, o nível de atividade física, e analisar a composição corporal juntamente com a maturação sexual, pressão arterial e modulação autonômica por meio de um eletrocardiograma.

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, coleta de célula oral, composição corporal, avaliação do nível de atividade física, avaliação da maturação sexual, registro da pressão arterial batimento a batimento, variabilidade da frequência cardíaca no domínio do tempo e 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 ação conjunta do nível de atividade física e do polimorfismo do gene da ECA sobre os parâmetros hemodinâmicos e na disfunção autonômica 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.

Carlan da Silva Sena

Pesquisador responsável

Pai ou responsável

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

INFORMAÇÃO SOBRE A PESQUISA:

O INFLUÊNCIA DO POLIMORFISMO DA ECA E NÍVEL DE ATIVIDADE FÍSICA SOBRE PARÂMETROS HEMODINÂMICOS E AUTONÔMICOS EM ADOLESCENTES

Você está sendo convidado a participar de um estudo de pesquisa que se destina identificar a presença do polimorfismo da ECA, o nível de atividade física, analisar a composição corporal e avaliar a maturação sexual e as respostas hemodinâmicas e 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, coleta de célula oral, composição corporal, avaliação do nível de atividade física, avaliação da maturação sexual, registro da pressão arterial batimento a batimento, variabilidade da frequência cardíaca no domínio do tempo e 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 você pode esperar é criar uma melhor compreensão no que diz respeito a ação conjunta do nível de atividade física e do polimorfismo do gene da ECA sobre os parâmetros hemodinâmicos e disfunção autonômica em adolescentes.

Sempre que você desejar será fornecido esclarecimentos sobre cada uma das etapas do estudo. A qualquer momento, você 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.

Carlan da Silva Sena
Pesquisador responsável

Participante

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

O projeto de pesquisa " A INFLUÊNCIA DO POLIMORFISMO DA ECA E NÍVEL DE ATIVIDADE FÍSICA SOBRE PARÂMETROS HEMODINÂMICOS E AUTÔNOMICO EM ADOLESCENTES" do candidato Carlan da Silva Sena ao EDITAL PPPGI Nº 20/2018, já está aprovado pelo comitê de Ética da UFMA, será realizado no LACORE (Laboratório de Adaptações Cardiovasculares ao Exercício), com seus respectivos membros e sob a responsabilidade do Prof. Dr. Cristiano Teixeira Mostarda.

São Luís, 20 de setembro de 2020.

Prof. Dr. Cristiano Teixeira Mostarda
(Responsável pelo projeto principal)

APÊNDICE D - TERMO DE ANUÊNCIA DO LOCAL DA PESQUISA

O projeto de pesquisa " A INFLUÊNCIA DO POLIMORFISMO DA ECA E NÍVEL DE ATIVIDADE FÍSICA SOBRE PARÂMETROS HEMODINÂMICOS E AUTONÔMICO EM ADOLESCENTES" do candidato Carlan da Silva Sena ao EDITAL PPPGI Nº 20/2018, já está 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 2020.

Prof. Dr. Cristiano Teixeira Mostarda

(LACORE)



10. ANEXO

QUESTIONÁRIO INTERNACIONAL DE ATIVIDADE FÍSICA – VERSÃO CURTA

Nome: _____

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

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

Para responder as questões lembre que:

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

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

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

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

dias ____ por **SEMANA** () Nenhum

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

horas: ____ Minutos: ____

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

moderadamente sua respiração ou batimentos do coração (**por favor não inclua caminhada**)

dias _____ por **SEMANA** () Nenhum

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

horas: _____ Minutos: _____

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

dias _____ por **SEMANA** () Nenhum

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

horas: _____ Minutos: _____

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

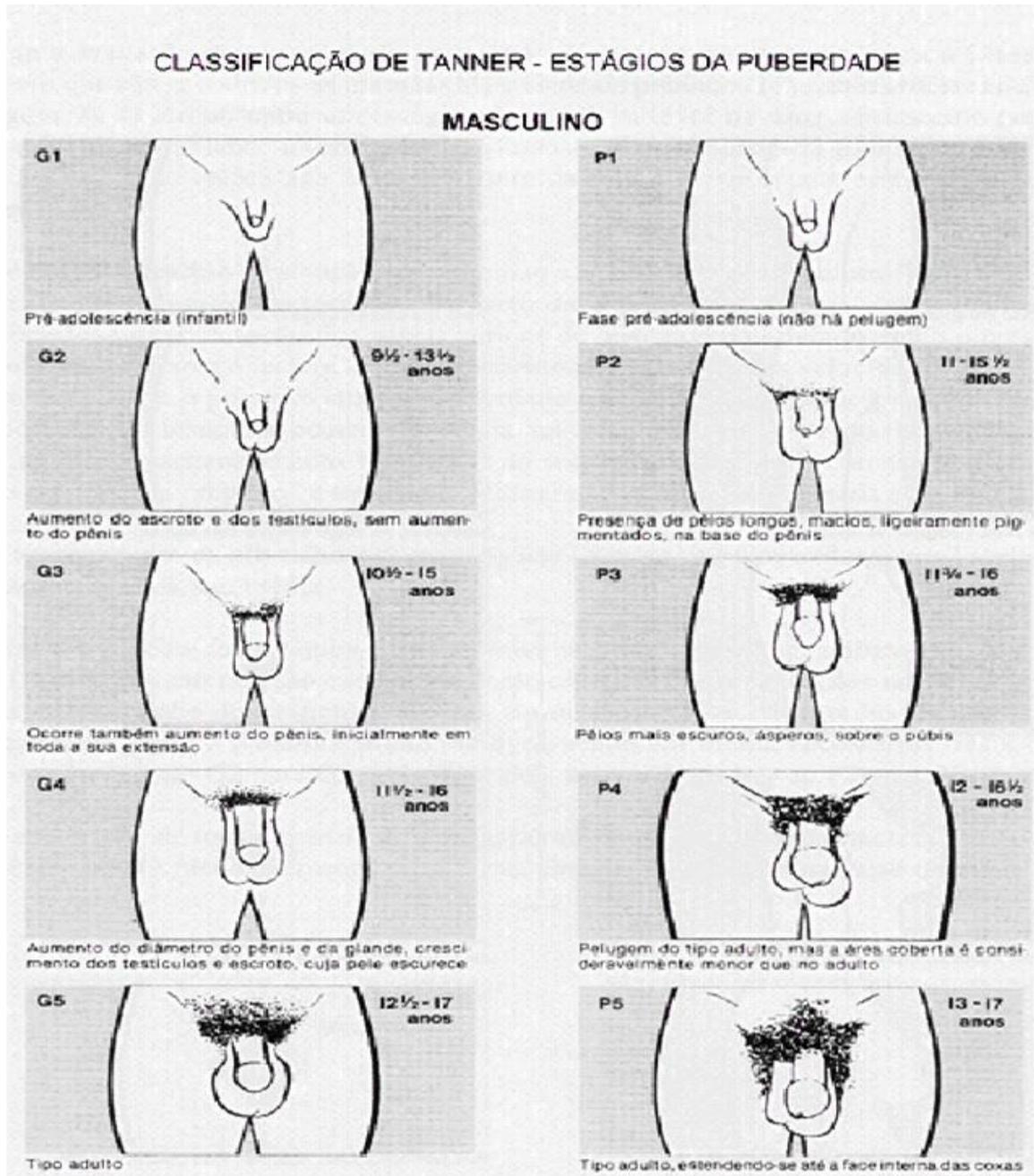
4a. Quanto tempo no total você gasta sentado durante um **dia de semana?**

_____ horas _____ minutos

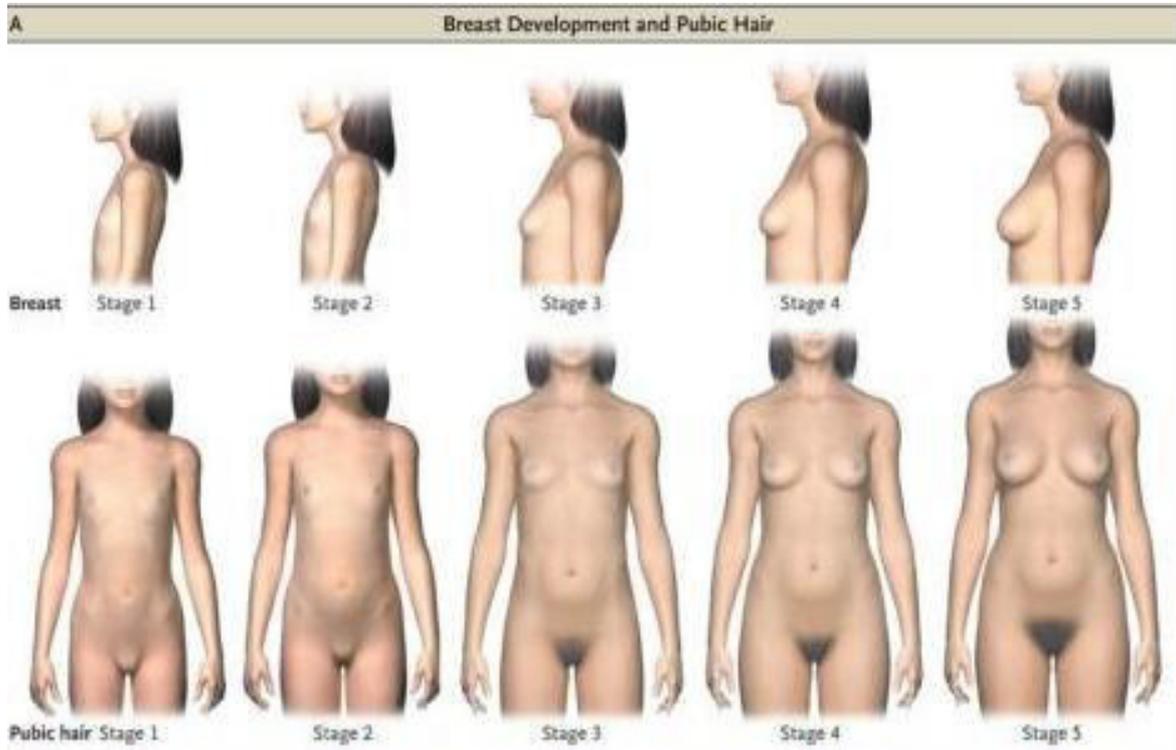
4b. Quanto tempo no total você gasta sentado durante em um **dia de final de semana?**

____horas ____minutos

ANEXO II – TANNER (MASCULINO)



ANEXO III – TANNER (FEMININO)



ANEXO IV – SUBMISSÃO DE ARTIGO

Current Opinion in Pediatrics

Deletion/deletion ACE gene polymorphism and physical inactivity negatively impacts on blood pressure and autonomic modulation of adolescents

--Manuscript Draft--

Manuscript Number:	
Full Title:	Deletion/deletion ACE gene polymorphism and physical inactivity negatively impacts on blood pressure and autonomic modulation of adolescents
Article Type:	Research Article
Corresponding Author:	Cristiano Mostarda Universidade Federal do Maranhão São Luís, Maranhão BRAZIL
Corresponding Author Secondary Information:	
Corresponding Author's Institution:	Universidade Federal do Maranhão
Corresponding Author's Secondary Institution:	
First Author:	Carlán Senna
First Author Secondary Information:	
Order of Authors:	Carlán Senna Carlos Alberto Alves Dias-Filho Nivaldo de Jesus Soares Júnior Andressa Coelho Ferreira Bruno Rodrigues Robson Chacon Castoldi Maria Claudia Irigoyen Poliana Espindola Correia Carlos José Dias Cristiano Mostarda
Order of Authors Secondary Information:	