



Universidade Federal do Maranhão

Pro-reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação

Programa de Pós-Graduação Rede Nordeste de Biotecnologia



**OBTENÇÃO DE APLICATIVO PARA USO NA PREDIÇÃO DE RISCO  
HIPERTENSIVO E NÍVEL DE ATIVIDADE FÍSICA EM ADOLESCENTES**

**NIVALDO DE JESUS SILVA SOARES JUNIOR**

São Luís

2023

NIVALDO DE JESUS SILVA SOARES JUNIOR

**OBTENÇÃO DE APLICATIVO PARA USO NA PREDIÇÃO DE RISCO  
HIPERTENSIVO E NÍVEL DE ATIVIDADE FÍSICA EM ADOLESCENTES**

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

Área de Concentração: Biotecnologia em Saúde

**Orientador:**

Prof. Dr. Cristiano Teixeira Mostarda

**Coordenador:**

Prof. Dr. Adeilton Pereira Maciel

São Luís

2023

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

de Jesus Silva Soares Junior, Nivaldo.

OBTENÇÃO DE APLICATIVO PARA USO NA PREDIÇÃO DE RISCO  
HIPERTENSIVO E NÍVEL DE ATIVIDADE FÍSICA EM ADOLESCENTES /  
Nivaldo de Jesus Silva Soares Junior. - 2023.

140 f.

Orientador(a): Cristiano Teixeira Mostarda.

Tese (Doutorado) - Programa de Pós-graduação em  
Biotecnologia - Renorbio/ccbs, Universidade Federal do  
Maranhão, São Luís, 2023.

1. Atividade Física. 2. Hipertensão Arterial. 3.  
Polimorfismo do gene da ECA. 4. Variabilidade da  
Frequência Cardíaca. I. Teixeira Mostarda, Cristiano. II.  
Título.

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

NIVALDO DE JESUS SILVA SOARES JUNIOR

**OBTENÇÃO DE APLICATIVO PARA USO NA PREDIÇÃO DE RISCO  
HIPERTENSIVO E NÍVEL DE ATIVIDADE FÍSICA EM ADOLESCENTES**

Aprovado em: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

---

**Prof. Dr. Cristiano Teixeira Mostarda**

Orientador – RENORBIO / Universidade Federal do Maranhão - UFMA

---

**Prof. Dr. Fabiano de Jesus Furtado Almeida**

1º Examinador - Universidade CEUMA

---

**Profa. Dra. Flávia Castello Branco Vidal**

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

---

**Prof. Dr. Carlos José Moraes Dias**

3º Examinador – Universidade Federal do Maranhão - UFMA

---

**Profa. Dra. Rachel Melo Ribeiro**

4ª Examinadora – RENORBIO / Universidade Federal do Maranhão -UFMA

---

**Profa. Dra. Débora Luana Ribeiro Pessoa**

1ª Suplente - RENORBIO / Universidade Federal do Maranhão -UFMA

---

**Profa. Dra. Ana Lúcia Abreu Silva**

2ª Suplente - RENORBIO / Universidade Estadual do Maranhão -UEMA

## **DEDICATÓRIA**

Dedico essa Tese de Doutorado a Deus, a minha esposa Mayara e meu filho Lucas. A toda a minha família e aos meus companheiros de laboratório de pesquisa.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço antes de tudo a Deus, que me capacita todo dia e me permite abrir os olhos, a levantar e seguir em frente, pois sem Ele nada seria possível.

A Mayara (minha esposa) por me segurar e levantar nos momentos mais difíceis dessa jornada da vida.

A meu filho Lucas, por ser o meu maior incentivo em me tornar uma pessoa melhor.

A minha família por ser a grande estrutura que tenho e levo por onde eu for. Em especial a Carmelita (minha mãe) por contribuir grandemente e sem medida nessa caminhada, assim como a minha tia, Jesus Menezes, por ser a minha maior incentivadora desde o mestrado; a Nivaldo, meu pai, por ser o meu exemplo de referência profissional.

A Cristiano Mostarda, meu orientador, por me ajudar em toda minha caminhada de pesquisador, sempre com muita humildade e amor pelo que faz e a todos os meus colegas de laboratório de pesquisa (LACORE) pelo compartilhamento de conhecimentos e parceria.

Aos meus amigos mais chegados que irmãos, aos quais sempre irei contar e eles para comigo. Por fim, a TODOS os professores que passaram por toda a minha vida acadêmica, desde a educação básica, passando pelo superior, especialização, mestrado e doutorado, pois cada um tem uma parcela nesse trabalho e na minha formação, meus PROFESSORES.

## RESUMO

**Introdução:** As doenças crônicas não transmissíveis são causas de 7 em cada 10 mortes anualmente no mundo todo, onde cerca de 80% dessa mortalidade ocorre nos países em desenvolvimento como o Brasil. Dentre essas doenças, temos a Hipertensão Arterial (HA). Uma das causas dessa doença é a própria inatividade física, que também vem subindo a níveis alarmantes e esse comportamento se inicia desde a infância e adolescência, incluindo um maior uso das tecnologias que tem afastado de uma prática saudável, porém ela deve ser usada em favor de um estilo de vida ativo. Somados a isso, o Histórico Familiar de Hipertensão (HFH) e o polimorfismo genético como importante preditor na sua prevalência, podendo apresentar respostas negativas desde a mais tenra idade no sistema nervoso autônomo (SNA) desses indivíduos como agravante. **Objetivo:** desenvolver um aplicativo de avaliação da disfunção autonômica e risco hipertensivo em adolescentes com diferentes níveis de atividade física (ATF) e polimorfismo genético. **Métodos:** este é um estudo analítico e transversal que incluiu 288 adolescentes entre 11 e 18 anos de idade de uma escola pública de São Luís – MA. A amostra foi dividida pelo HFH e posteriormente pelo nível de ATF. Posteriormente foi classificada de acordo com o polimorfismo do gene da enzima conversora de angiotensina (ECA), onde foram avaliados os parâmetros de caracterização: idade, peso, altura, índice de massa corporal (IMC), circunferência da cintura (CC), Prancha de Tanner e Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh (IQSP); parâmetros hemodinâmicos: pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD) e frequência cardíaca (FC); parâmetros autonômicos: através do eletrocardiograma e análise da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) no domínio do tempo e da frequência; parâmetros genéticos: coleta de saliva e extração de DNA através da reação em cadeia da Polimerase (PCR); e programação de um aplicativo que faça uso das variáveis genéticas e autonômicas na indicação da ATF do adolescente. Toda a pesquisa foi construída ao longo de quatro artigos para chegar ao resultado final. **Resultados:** foi observado que a amostra estava homogênea quanto a maturação sexual, e na caracterização inicial, foi observada uma redução da atividade vagal nos filhos de pais hipertensos e uma elevação na PAS em todos os genótipos, porém, em comparação com os filhos de normotensos com os genótipos Heterozigotos Deleção/Inserção da ECA (DI) e Homozigoto Inserção da ECA (II). Além disso, ao dividir pelo nível de ATF, as diferenças mostraram um maior IMC nos sedentários e uma menor FC nos que eram ativos. Por fim, ao analisar as variáveis autonômicas, observamos uma maior atividade vagal no grupo ativo em todos os genótipos, porém, uma maior magnitude no grupo ativo de genótipo II. Com esses dados, foi criado um aplicativo utilizando o algoritmo de Árvore de Decisão para cruzar os dados e ter uma boa acurácia. **Conclusão:** podemos concluir a influência que o HFH possui na modulação autonômica dos adolescentes, assim como o polimorfismo do gene da ECA; e a importância na prática regular de ATF na melhoria dessa redução da atividade vagal que acomete os filhos de pais hipertensos e na redução da atividade da ECA nos indivíduos que possuem o alelo Deleção (D), como um possível fator protetor no acometimento da HA nessa população. Por conseguinte, concluímos com a criação do aplicativo que utilize através desses parâmetros usados no estudo para obtenção da melhor recomendação de ATF para os adolescentes.

**Palavras-chave:** Hipertensão Arterial. Polimorfismo do gene da ECA. Variabilidade da Frequência Cardíaca. Atividade Física.

## ABSTRACT

**Introduction:** Chronic non-communicable diseases are causes of 7 out of 10 deaths annually worldwide, where about 80% of this mortality occurs in developing countries such as Brazil. Among these diseases, we have Arterial Hypertension (AH). One of the causes of this disease is physical inactivity itself, which has also been rising to alarming levels and this behavior begins since childhood and adolescence, including a greater use of technologies that has moved away from a healthy practice, but it should be used in favor of an active lifestyle. In addition, the Family History of Hypertension (FHH) and genetic polymorphism as an important predictor in its prevalence, in which the response already presents itself from the very early age in the autonomic nervous system (ANS) of these individuals, as an aggravating factor. **Objective:** develop a software for the evaluation of autonomic dysfunction and hypertensive risk in adolescents with different levels of physical activity and genetic polymorphism. **Methods:** This analytical and cross-sectional study included 288 adolescents between 11 and 18 years of age from a public school in São Luís - MA. The sample was divided by the family history of arterial hypertension and later by the level of physical activity. Subsequently, it was classified according to the polymorphism of the ACE gene (DD, DI, and II), where the characterization parameters were evaluated: age, weight, height, BMI, WC, Tanner, and PSQI; hemodynamic parameters: SBP, DBP, and HR; autonomic parameters: through electrocardiogram and analysis of heart rate variability in the time and frequency domain; genetic parameters: saliva collection and DNA extraction through PCR; and programming of a software that makes use of genetic and autonomic variables in the indication of the adolescent's physical activity. All research was built over four articles to reach the final result. **Results:** it was observed that the sample was homogeneous regarding sexual maturation. In the initial characterization, we saw a vagal reduction in the offspring of hypertensive parents and an increase in SBP in all genotypes. However, compared to the offspring of normotensive with the genotypes DI and II. In addition, when dividing by the level of physical activity, the differences showed a higher BMI in sedentary patients and minor HR in those who were active. Finally, when analyzing the autonomic variables, we observed a higher vagal activity in the active group in all genotypes but a higher magnitude in the active group of II genotype. With this data, a software was created using the Decision Tree algorithm to cross-reference the data and have a good accuracy. **Conclusion:** we can conclude the influence that the family history of arterial hypertension has on the autonomic modulation of adolescents, as well as the ACE gene polymorphism; and the importance of the regular practice of physical activity in improving this vagal activity reduction that affects offspring of hypertensive parents and in reducing ACE activity in individuals who have the D allele, as a possible protective factor in the involvement of arterial hypertension in this population. Therefore, we conclude with the creation of the software that uses through these parameters used in the study to obtain the best recommendation of physical activity for adolescents..

**Keywords:** Arterial Hypertension. ACE gene Polymorphism. Heart Rate Variability. Physical Activity.



## LISTA DE FIGURAS

Figura 1	- Classificação dos níveis de atividade física com base no gasto energético.....	19
Figura 2	- Anatomia do sistema simpático e parassimpático.....	31
Figura 3	- Exemplo de intervalo RR e a série temporal utilizada para análise da VFC.....	33
Figura 4	- Ilustração da análise no domínio do tempo e da frequência .....	34

## **LISTA DE TABELAS**

Tabela 1 - Classificação da PA de acordo com a medição casual ou no consultório a partir de 18 anos de idade.....	24
Tabela 2 - Valores de referência da PA em adolescentes.....	27

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

<b>ACC</b>	American College of Cardiology
<b>AF</b>	Alta Frequência
<b>AHA</b>	American Heart Association
<b>ANG I</b>	Angiotensina I
<b>ANG II</b>	Angiotensina II
<b>ATF</b>	Atividade Física
<b>AVC</b>	Acidente Vascular Cerebral
<b>AVE</b>	Acidente Vascular Encefálico
<b>BF</b>	Baixa frequência
<b>CC</b>	Circunferência da Cintura
<b>CDC</b>	Centers for Disease Control and Prevention
<b>COVID-19</b>	Coronavírus 2019
<b>DAP</b>	Doença Arterial Periférica
<b>DD</b>	Polimorfismo Homozigoto Deleção da ECA
<b>DI</b>	Polimorfismo Heterozigoto Deleção/Inserção da ECA
<b>DM</b>	Diabetes Mellitus
<b>DNA</b>	Ácido Desoxirribonucleico
<b>DRC</b>	Doença Renal Crônica
<b>ECA</b>	Enzima Conversora de Angiotensina
<b>ERICA</b>	Estudo de Riscos Cardiovasculares em Adolescentes
<b>FC</b>	Frequência Cardíaca
<b>FR</b>	Fatores de Risco
<b>HA</b>	Hipertensão Arterial
<b>HAS</b>	Hipertensão Arterial Sistêmica
<b>HFH</b>	Histórico Familiar de Hipertensão
<b>IPAQ</b>	Questionário Internacional de Atividade Física
<b>IAM</b>	Infarto Agudo do Miocárdio

<b>IC</b>	Insuficiência Cardíaca
<b>II</b>	Polimorfismo Homozigoto Inserção da ECA
<b>IMC</b>	Índice de Massa Corporal
<b>IQSP</b>	Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh
<b>MBF</b>	Muito baixa frequência
<b>MET</b>	Equivalente Metabólico
<b>NHBPEP</b>	National High Blood Pressure Education Program
<b>OMS</b>	Organização Mundial da Saúde
<b>ONU</b>	Organização das Nações Unidas
<b>P</b>	Percentis
<b>PA</b>	Pressão Arterial
<b>PAD</b>	Pressão Arterial Diastólica
<b>PAS</b>	Pressão Arterial Sistólica
<b>PCR</b>	Reação em Cadeia da Polimerase
<b>pNN50</b>	Porcentagem das diferenças sucessivas entre os intervalos R-R maiores que 50 ms
<b>RMSSD</b>	Raiz quadrada da média das diferenças sucessivas entre R-R adjacentes
<b>R-R</b>	Intervalo dos Batimentos Cardíacos
<b>SDNN</b>	Desvio padrão de todos os intervalos RR
<b>SD1</b>	Desvio padrão dos intervalos R-R instantâneos.
<b>SD2</b>	Desvio padrão dos intervalos R-R analisados em longo prazo
<b>SNA</b>	Sistema Nervoso Autônomo
<b>SNC</b>	Sistema Nervoso Central
<b>SNP</b>	Sistema Nervoso Parassimpático
<b>SNS</b>	Sistema Nervoso Simpático
<b>SRAA</b>	Sistema Renina Angiotensina Aldosterona
<b>TCLE</b>	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
<b>TALE</b>	Termo de Assentimento Livre e Esclarecido
<b>UBF</b>	Ultrabaixa frequência
<b>UFMA</b>	Universidade Federal do Maranhão
<b>VFC</b>	Variabilidade da Frequência Cardíaca
<b>VIGITEL</b>	Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	14
<b>2 REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	17
2.1 Atividade física .....	17
2.2 Intensidades da atividade física .....	18
2.3 Adolescência e atividade física.....	20
2.4 Hipertensão arterial sistêmica .....	22
2.5 Hipertensão arterial em adolescentes .....	24
2.6 Hipertensão arterial e o componente genético.....	27
2.7 Sistema nervoso autônomo.....	30
2.8 Variabilidade da frequência cardíaca.....	32
<b>3 CAPÍTULO I: Artigo 1</b> .....	37
<b>4 CAPÍTULO II: Artigo 2</b> .....	56
<b>5 CAPÍTULO III: Artigo 3</b> .....	72
<b>6 CAPÍTULO IV: Artigo 4</b> .....	88
<b>7 CAPÍTULO V: Registro do aplicativo</b> .....	105
<b>8 CONCLUSÃO</b> .....	111
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	112
<b>APÊNDICES</b> .....	122
<b>ANEXOS</b> .....	125

## 1 INTRODUÇÃO

Uma grande transição epidemiológica tem se observado no Brasil desde a década de 60, em que as maiores causas de mortalidade vêm mudando de doenças infecciosas e transmissíveis, para doenças não transmissíveis, o que ocorreu em conjunto com as crescentes taxas de urbanização e melhor cobertura sanitária (PAIM et al., 2011).

As doenças crônicas não transmissíveis são as causas de 7 em cada 10 mortes anualmente no mundo todo, onde cerca de 80% dessa mortalidade ocorre nos países em desenvolvimento, o que representou um gasto estimado de 84 bilhões de dólares entre os anos de 2006 e 2017 nesses países (ABEGUNDE, et al., 2007; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2019). Dentre as doenças crônicas não transmissíveis, as doenças cardiovasculares como a Hipertensão Arterial (HA) são mais comumente percebidas em indivíduos em idade adulta, porém, a manifestação destas doenças é resultante de diversos fatores como por exemplo o sedentarismo, inatividade física e o componente genético.

Compreender a influência genética em questões de saúde e prevenir doenças cardiovasculares como a HA é de suma importância. Estudos epidemiológicos têm demonstrado que o fator genético influencia cerca de 30% da variação da PA (Fava, C. et al., 2004), contribuindo para a HA e doenças cardiovasculares (TOKER, et al., 2015). De forma que, polimorfismos genéticos podem influenciar a expressão e produção de componentes regulatórios presentes no sistema endócrino. Estes incluem o Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA), que desempenha, juntamente com outros fatores ambientais, um papel fundamental na patogênese da HA essencial em adultos e adolescentes (SIMONYTE, et al., 2017).

Assim, o polimorfismo do gene da Enzima Conversora de Angiotensina (ECA) é uma variante genética que pode alterar a função fisiológica cardiovascular em indivíduos com maior quantidade de angiotensina II (Ang II) (SIMONYTE, et al., 2017). Essa condição pode aumentar as chances de desenvolver HA devido a alterações em diversos mecanismos como desequilíbrio eletrolítico e endotelial, disfunção autonômica e, conseqüentemente, diminuição da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) (GUNEY, et al., 2013).

No que diz respeito à diminuição da VFC, esse mecanismo tem se mostrado ser um preditor independente de doenças cardiovasculares e mortalidade (SESSA, et al., 2018; THAYER, et al., 2010). Além disso, a VFC pode ser influenciada por diversos fatores, como obesidade geral e abdominal, maior PA e a inatividade física em diferentes populações (AZOUBEL, et al., 2021; FARAH, et al., 2013; MORAES, et al., 2019). Esses fatores de risco

podem ocorrer desde a infância, como mostra o estudo (Ford, 2003), podendo ser influenciados por fatores genéticos (FARAH, et al., 2015).

Nesse aspecto, diante do fato do sedentarismo e a inatividade física estarem crescendo em adolescentes, a identificação de disfunções autonômicas nessa população com polimorfismo do gene da ECA torna-se relevante, pois sua modulação autonômica cardíaca pode ser alterada antes mesmo do desenvolvimento de doenças cardiovasculares. De forma que atividade física (ATF) regular pode atuar como um agente protetor contra essas comorbidades (GARG, et al., 2013; SOARES-JUNIOR, et al., 2019).

No entanto, ainda são escassas as pesquisas que têm estudado o impacto do polimorfismo no gene da ECA e o nível de ATF na disfunção autonômica dos adolescentes. E essa faixa etária de adolescentes deve haver uma atenção ainda maior, pois a prevalência de inatividade física é elevada, e aproximadamente 80% não atingem as recomendações que são de 60 minutos de ATF moderada à vigorosa na maioria dos dias da semana (SALLIS, et al., 2020; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2022).

Apesar de a prática de ATF regular vir sendo apontada como importante nesse processo de prevenção de doenças e dos seus inúmeros benefícios, é um grande desafio a sua prática efetiva em todo o mundo, e isso pode ter uma relação com os avanços tecnológicos atuais. Esses avanços tecnológicos ao mesmo tempo em que criam uma geração sedentária, tem procurado criar oportunidades para que, quem as utilize, possa se envolver dentro da tecnologia, e a criar comportamentos saudáveis e melhorar seu estilo de vida (SAWESI et al., 2016; MÜLLER et al., 2018).

Juntamente a todos esses fatores, a importância do uso de tecnologias na área da saúde e ATF se torna essencial para o mundo atual e essa geração, onde estudos tem indicado que os aplicativos se tornam uma ferramenta muito importante para auxiliar os profissionais de diversas áreas de conhecimento no acompanhamento de parâmetros voltados à saúde (Higgins, 2016), sendo ferramentas cada vez mais utilizadas para fornecer intervenções acessíveis na busca de um estilo de vida saudável.

Desta forma, buscou-se avaliar neste trabalho, o comportamento cardiovascular e do sistema nervoso autônomo (SNA) dos adolescentes de acordo com os diferentes níveis de ATF apresentados, utilizando o método da VFC e o polimorfismo do gene da ECA em diversas variáveis através dos artigos apresentados. Somado a isso, buscar desenvolver um aplicativo que consiga utilizar essas variáveis para melhor predizer a condição desse adolescente.

Para tanto, no capítulo I evidenciamos em uma revisão de literatura ampla, questões que envolvem a ATF e sua relação com a adolescência, a Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS)

e sua interrelação com a população de adolescentes e os fatores genéticos, bem como a análise do SNA e através da ferramenta da VFC.

No capítulo II buscamos relacionar a influência não somente da ATF, mas também da qualidade do sono na redução do risco cardíaco em adolescentes, ao qual o estudo foi realizado com 352 participantes, sendo aplicado os testes de qualidade de sono, nível de ATF e VFC em artigo já publicado.

A relação entre o polimorfismo do gene da ECA e o nível de ATF na redução do risco cardíaco em adolescentes, foi constituído no capítulo III deste trabalho. Realizado com 136 participantes e sendo realizado além dos testes anteriores, a amostra do polimorfismo genético.

Analisar a qualidade do sono e sua relação com o polimorfismo genético foi o objetivo a ser pesquisado em uma amostra de 243 adolescentes que se encontra no capítulo IV.

No capítulo V, fizemos uma revisão sistemática buscando analisar a relação entre o polimorfismo do gene da ECA com o nível de ATF e HAS.

E por fim, no capítulo VI, está o registro do software que representa um dos objetivos desse estudo que visa avaliar essa relação da disfunção autonômica, risco hipertensivo, nível de ATF e polimorfismo genético em adolescentes.



## 2 REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 Atividade física

Diversos são os conceitos relacionados a ATF. Caspersen et al. (1985) já conceituava como todo movimento corporal que resulta em gasto energético acima dos níveis de repouso. Sallis et al., (2020) definiu como sendo um comportamento complexo que compreende aspectos biológicos, psicológicos, socioculturais e ambientais.

O conceito estabelecido pelo Colégio Americano de Medicina do Esporte versa sobre qualquer movimento corporal produzido pelos músculos esqueléticos que requer gasto energético acima dos níveis de repouso, onde a ATF abrange amplamente o exercício, esportes e atividades físicas realizadas como parte da vida diária, ocupação, lazer e transporte ativo (GARBER, et al., 2011).

Corroborando no mesmo sentido dos demais conceitos, a Organização Mundial de Saúde (OMS) apresenta a ATF como qualquer movimento corporal produzido pelos músculos esqueléticos que requeiram gasto de energia – incluindo atividades físicas praticadas durante o trabalho ou como forma de deslocamento, execução de tarefas domésticas ou atividades da vida diária, atividades de lazer como lutas, ginástica, dança, caminhada e esportes (BULL, et al., 2020).

Nesse sentido, trazendo especificamente para o Brasil, o Guia de Atividade Física para População Brasileira, conceitua como um comportamento que envolve os movimentos voluntários do corpo, com gasto de energia acima do nível de repouso, promovendo interações sociais e com o ambiente, podendo acontecer no tempo livre, no deslocamento, no trabalho ou estudo e nas tarefas domésticas (BRASIL, 2021).

Com todos esses conceitos, observa-se também que a população mundial tem sido submetida a inúmeras mudanças em seu comportamento influenciadas por fatores como maior urbanização, maior expectativa de vida e a própria revolução tecnológica. Todos esses fatores e a grande transição demográfica, fizeram com que a ATF e seus benefícios passassem a ser cada vez mais estudados, como sendo peça fundamental para prevenção de doenças e promoção de saúde (NAHAS, 2017).

Portanto, a premissa da ATF é o movimento humano, sendo influenciada pelas manifestações biológica, fisiológica, econômica, psicológica, social e ambiental da cultura corporal, de modo que variados estudos têm demonstrado que o exercício físico pode

influenciar positivamente na qualidade de vida tanto em indivíduos com alguma patologia, quanto em populações saudáveis (ROPKE et al., 2017).

Essa influência positiva se mostrou, tanto nesse momento pandêmico de SARSCOV2 vivido desde o ano de 2020 ao qual ainda estamos atravessando, quanto em outro momento pandêmico que temos observado ao longo dos anos que é a própria inatividade física, pois atinge um em cada três adultos em todo o mundo, causando cerca de 5,3 milhões de mortes em todo o planeta, assumindo a quarta principal causa de morte (HALLAL, et al., 2012; KOHL, et al., 2012; LEE, et al., 2012). Dessa forma, o sistema público de saúde tem se preocupado em desenvolver cada vez mais, programas que visam promover a prática de ATF (PRATT, et al., 2014).

Essa preocupação se reflete na vasta literatura científica demonstrando evidências sobre os benefícios da ATF nos mais variados contextos. Aonde pesquisas recentes indicam que um maior nível de ATF e consequente redução do tempo sedentário, melhoram os fatores de risco cardiometabólicos desde a infância (VÄISTÖ, et al., 2019).

O Guia de Atividade Física para a População destaca diversos benefícios da prática regular de ATF como prevenção e redução da mortalidade por hipertensão, diabetes e alguns tipos de câncer (como mama, estômago e intestino); diminui o estresse e sintomas de ansiedade e depressão; melhora o nível de sono (BRASIL, 2021).

Desta forma, a prática regular de ATF representa um importante marcador para a qualidade de vida das pessoas, sendo promotor de saúde, bem-estar e como meio de prevenção e tratamento de diversas patologias.

## 2.2 Intensidades da atividade física

A intensidade é o grau do esforço físico necessário para fazer uma ATF. Normalmente, quanto maior a intensidade, maior é o aumento dos batimentos cardíacos, da respiração, do gasto de energia e da percepção de esforço (Brasil, 2021), sendo o equivalente metabólico (MET) um parâmetro de medida fisiológica que expressa a intensidade das atividades físicas, onde um MET é a energia equivalente gasta por um indivíduo sentado em repouso, geralmente expresso como ml/kg/min. (mililitros de oxigênio por quilograma de peso por minuto) (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2020). De forma que um MET é igual ao consumo de oxigênio em repouso, ou cerca de 250 ml/min para homens e 200 ml/min para mulheres, ou seja, a ATF realizada para 2 METs requer duas vezes o metabolismo de repouso, cerca de 500

ml/min para um homem, 3 METs são iguais a três vezes o valor de repouso, e assim por diante (MCARDLE; KATCH, D. ; KATCH, V., 2015).

Portanto, temos a classificação da intensidade de uma ATF como mostra a Figura 1, sendo apresentado um sistema de classificação que caracterize a intensidade da ATF em intensidade absoluta (METs) e relativa (% do  $\dot{V}O_2$  máx) por faixas etárias.

**Figura 1** – Classificação dos níveis de atividade física com base no gasto energético

Classificação	Intensidade relativa (% do $\dot{V}O_2$ máx)	Intensidade absoluta (METs)			
		Jovem	Meia-idade	Idoso	> 80 anos
Repouso	<10	1,0	1,0	1,0	1,0
Leve	<35	<4,5	<3,5	<2,5	<1,5
Razoavelmente leve	<50	<6,5	<5,0	<3,5	<2,0
Moderada	<70	<9,0	<7,0	<5,0	<2,8
Pesada	<70	>9,0	>7,0	>5,0	>2,8
Máxima	100	13,0	10,0	7,0	4,0

Fonte: Mcardle; Katch, D. ; Katch, V. (2015).

Por conseguinte, o controle das intensidades visa promover a melhora das capacidades físicas, contribuindo para que a população possa cumprir as recomendações das organizações mundiais e manterem-se fisicamente ativos. Visto que os dados do Ministério da Saúde, revelam que a frequência de adultos que praticam ATF moderada no tempo livre de pelo menos 150 minutos por semana, variou entre 32,3%, em São Paulo (maior cidade do País) e 40,1% em São Luís (BRASIL, 2021).

Esses mesmos dados do Ministério da Saúde apontam que a cidade de São Luís aparece com 14,9% de indivíduos inativos fisicamente, representando a vigésima capital brasileira nesse quesito (BRASIL, 2021).

Esses dados, vem reforçar a recomendação da OMS em que todos os países devam estabelecer diretrizes e definir metas de ATF, implementando e desenvolvendo políticas públicas que permitam não somente adultos, mas crianças e adolescentes também, sejam fisicamente ativas (WORLD HEALTH 2020). As novas diretrizes da OMS sobre ATF e comportamento sedentário fornecem recomendações de saúde pública que oferecem benefícios significativos à saúde de toda a população de todas as faixas etárias, também baseada em pesquisas que demonstram uma rotina diária de ATF regular, está associada a redução de marcadores de risco para diversas causas de mortalidade prematura e condições crônicas de saúde, incluindo as doenças cardiovasculares, câncer, diabetes tipo 2, HA, etc. (WARBURTON; BREDIN, 2017).

### 2.3 Adolescência e atividade física

A palavra adolescência vem do latim *adolescere*, que significa crescer. Segundo Melvin e Wolkmar (1993), a palavra *adolescence* foi utilizada pela primeira vez na língua inglesa em 1430, se referindo às idades que compreendiam entre 14 e 21 anos para os homens e 12 a 21 anos para as mulheres (SCHOEN-FERREIRA, et al., 2010).

A adolescência é o período compreendido entre a infância e a vida adulta, que é caracterizado pelo desenvolvimento físico, mental, emocional, sexual e social, onde se inicia com as mudanças corporais da puberdade e termina quando o indivíduo consolida seu crescimento (EISENSTEIN, 2005).

As mudanças biológicas da puberdade são universais e visíveis, modificando as crianças, dando-lhes altura, forma e sexualidade de adultos. Essas mudanças, porém, por si só, não transformam a pessoa em adulta, sendo necessárias outras mais variáveis e menos visíveis para alcançar a verdadeira maturidade (SCHOEN-FERREIRA, et al., 2010).

Existem diversas definições e limites cronológicos atuais para caracterizar essa fase, em que pela Organização Mundial de Saúde (OMS) está entre 10 e 19 anos de idade, pela Organização das Nações Unidas (ONU) está entre 15 e 24 anos e no Ministério da Saúde do Brasil considera de 10 a 24 anos de idade. Para fins da maioria das pesquisas, é utilizada a classificação da OMS por ser válida em todo o mundo (EISENSTEIN, 2005).

Essa população, devido as características de variabilidade e diversidade dos parâmetros biológicos, é importante ressaltar que a idade cronológica, apesar de ser o quesito mais utilizado, em alguns estudos clínicos não é o melhor critério, por isso a importância da análise da maturação sexual (EISENSTEIN, 2005). Justamente por isso, Tanner, em sua pesquisa clássica, citou que muitas das diferenças entre os sexos no que diz respeito a dimensão corporal e forma observadas em adultos, são resultados de padrões de crescimento diferencial na adolescência (TANNER, 1981).

A definição da idade se faz ainda mais necessário, devido às diferenças fisiológicas apresentada nas faixas etárias e no que diz respeito aos hábitos que são cada vez mais cheios de tecnologia e reduzido nível de ATF, que apresenta como consequência, o surgimento de diversas patologias, inclusive a obesidade e HA propriamente dita (ARÉVALO, et al., 2018).

Obesidade e hipertensão, são doenças crônicas e não transmissíveis, cuja incidência têm aumentado vertiginosamente entre as crianças e adolescentes, inversamente com relação às doenças infectocontagiosas, o que caracteriza uma importante mudança no perfil

epidemiológico, estabelecendo grandes desafios nos campos da assistência e da pesquisa referentes a esse grupo etário (GOLDANI, et al., 2012).

A existência de um elevado número de óbitos atribuídos às doenças cardiovasculares no Brasil é proporcionada pelo surgimento de alguns fatores de risco desde a infância e pelo acréscimo de outros no decorrer da vida. Como as mudanças no cotidiano da população infantil ocorreram de forma drástica e num curto espaço de tempo, tais indivíduos também passaram a sofrer a ação de doenças relacionadas a esse novo contexto, como no caso da HA e do elevado número cada vez mais crescente do sedentarismo (FERREIRA; AYDOS, 2010).

Isso vai de encontro aos diversos estudos que têm apontado para os enormes benefícios da prática regular de ATF para a saúde em todos os aspectos, e não apenas na saúde física, mas também na saúde mental e nos aspectos cognitivos, e isso inclui não somente adultos, mas crianças e adolescentes (POITRAS, et al., 2016).

Pesquisas mostram a importância da ATF regular na adolescência como importante regulador de aspectos cognitivos, melhoras em quadros de ansiedade e depressão que cada vez têm sido mais pronunciados nessa faixa etária específica, principalmente porque pessoas com esses quadros de ansiedade e depressão, tendem a ser conseqüentemente menos ativas, o que traduz em diversos outros aspectos negativos na saúde (BIDDLE; ASARE, 2011; EISENSTEIN, 2005; PALUSKA; SCHWENK, 2000).

Essa mesma população específica de crianças e adolescentes, que já vem despertando interesse em estudos em âmbito mundial, recomendações de prática regular de ATF já se faz presente, sendo de no mínimo 60 minutos de ATF moderada a vigorosa todos os dias (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2022).

A preocupação específica com adolescentes, se dá pela crescente obesidade presente nessa etapa da vida, sendo considerada uma pandemia e levando a enormes gastos com saúde pública e conseqüentemente, ao acometimento de diversos fatores de risco como os citados anteriormente (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2017).

O próprio Estudo de Riscos Cardiovasculares em Adolescentes (ERICA) realizado no Brasil, demonstra a crescente inatividade física de adolescentes, o que leva ao conseqüente aumento de fatores de risco nessa faixa etária que só tendem a crescer com o passar dos anos, principalmente com a cada vez maior exposição às tecnologias e menor tempo de lazer ativo (BLOCH, et al., 2016).

Mesmo com os benefícios da prática regular de ATF na promoção da saúde estando bem estabelecidos na literatura, o número de adolescentes sedentários ainda é muito alarmante e crescente, onde estudos demonstraram que a recomendação da OMS de 60 minutos diários

de atividade física não era atendida por mais de 80% dos adolescentes em mais de 100 países, sendo no Brasil, mais da metade dos estudantes também estiveram abaixo da meta estabelecida (GUTHOLD, et al., 2018; HALLAL., et al., 2012).

E nesse sentido, desde o ano de 2020, esse quadro têm-se agravado com a pandemia mundial de COVID-19 que assolou todas as pessoas, em que a medida de isolamento social se tornou um importante mecanismo para contenção e disseminação do vírus, levando ainda a um maior aumento de comportamento sedentário por todas as pessoas, e em especial aos adolescentes, que se viram impossibilitados de frequentar as escolas e mesmo praticar suas atividades de lazer, mesmo que poucas.

Portanto, o acesso e utilização exacerbado das tecnologias digitais que já se pronunciava como um importante fator de risco para o aumento do comportamento sedentário de adolescentes, foi agravado com o advento dessa atual pandemia de COVID-19, aumentando ainda mais a preocupação de todos os problemas que a prática insuficiente de atividade física traz consigo, entre eles, a HAS.

#### 2.4 Hipertensão arterial sistêmica

HAS é a condição clínica multifatorial caracterizada por elevação sustentada dos níveis pressóricos  $\geq 140\text{mmHg}$  no caso da PAS e/ou  $\geq 90\text{mmHg}$  da PAD, onde frequentemente se associa a distúrbios metabólicos, alterações funcionais e/ou estruturais de órgãos-alvo, sendo agravada pela presença de outros fatores de risco (FR), como dislipidemia, obesidade abdominal, intolerância à glicose e diabetes mellitus (DM). Mantém associação independente com eventos como morte súbita, acidente vascular encefálico (AVE), infarto agudo do miocárdio (IAM), insuficiência cardíaca (IC), doença arterial periférica (DAP) e doença renal crônica (DRC), fatal e não fatal (BARROSO, et al., 2021; LEWINGTON, 2002; WEBER, et al., 2014).

A HA também é um fator de risco importante e independente para doença cardiovascular, AVE e doença renal. Nos Estados Unidos, o IAM e o Acidente Vascular Cerebral (AVC) são, respectivamente, a primeira e a terceira causas de óbito, o que impõe enorme custo financeiro, sendo mais de 259 bilhões de dólares em custos diretos ou indiretos (SALGADO; CARVALHAES, 2003). A coronariopatia isquêmica e o Acidente Vascular Cerebral (AVC) são responsáveis por cerca de um terço da mortalidade na população brasileira, e é também causa importante de absenteísmo ao trabalho e de aposentadorias precoces, o que

torna a HA, então, um problema econômico e de saúde pública em todo o mundo (SALGADO; CARVALHAES, 2003).

No mundo, ela causa mais de 7 milhões de morte anualmente, no Brasil, a HA atinge 32,5% (36 milhões) de indivíduos adultos e mais de 60% dos idosos, contribuindo direta ou indiretamente para 50% das mortes por doença cardiovascular, e juntamente com DM, suas diversas complicações têm impacto elevado na perda da produtividade do trabalho e da renda familiar ( DONG, et al., 2017; MALACHIAS, et al., 2016)

A prevalência de HA no Brasil varia de acordo com a população estudada e o método de avaliação. Em uma meta-análise realizada, os 40 estudos transversais e de coorte incluídos, mostraram tendência à diminuição da prevalência nas últimas três décadas, de 36,1% para 31,0%. Com 15.103 servidores públicos de seis capitais brasileiras, o ELSA (Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto), observou prevalência de HA em 35,8%, com predomínio entre homens (CHOR, et al., 2015; PICON, et al., 2013).

Já nos dados do VIGITEL - Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico - (2006 a 2014), indicam que a prevalência de HA autorreferida entre indivíduos com 18 anos ou mais, residentes nas capitais, variou de 23% a 25%, respectivamente, sem diferenças em todo o período analisado, inclusive por sexo (BRASIL, 2007).

Para a população adulta, a definição de HA é epidemiológica, com o ponto de corte determinado com base na população com risco de desenvolver eventos mórbidos, isto é, a PA de um adulto é considerada anormal quando está acima de um nível com o qual existe associação com doença coronariana, AVC ou doença renal. Neste caso, o paciente deve ser tratado. Ao contrário, para crianças e adolescentes, a definição é estatística. Isto porque ainda não existem estudos determinando quais seriam os níveis pressóricos associados com doenças futuras (MORGENSTERN, 2002).

Os limites de PA considerados normais são arbitrários, entretanto, valores que classificam o comportamento da PA em adultos por meio de medidas casuais ou de consultório estão expressos na Tabela 1, em que, considerando normotensão quando as medidas de consultório são  $< 129/84$  mmHg, a pressão elevada caracteriza-se pela presença de PAS entre 130 e 139 e PAD entre 85 e 89 mmHg, e hipertensão, com PAS  $\geq 140$  mmHg e/ou PAD  $\geq 90$  mmHg (BARROSO et al., 2021).

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

<b>Classificação</b>	<b>PAS (mmHg)</b>	<b>PAD (mmHg)</b>
Ótima	< 120	< 80
Normal	120 – 129	80 - 84
Pré-hipertensão	130 – 139	85 – 89
Hipertensão estágio 1	140 - 159	90 - 99
Hipertensão estágio 2	160 - 179	100 – 109
Hipertensão estágio 3	≥ 180	≥ 110

**Fonte:** Barroso (2021).

Analisando o aspecto fisiopatológico da HA e no contexto dos seus mecanismos etiológicos multifatoriais, o desequilíbrio entre vários sistemas pressores além da alteração na curva pressão natriurese, fazem parte dos mecanismos fisiopatogênicos da hipertensão. Dentre os sistemas pressores, o sistema nervoso simpático (SNS) e o SRAA já foram e têm sido constantemente estudados (JANSKA et al., 2021; KRIEGER, et al., 2013). Onde evidências apontam para a atividade do SNS aumentado, e inúmeros dados sugerem que em indivíduos com predisposição para o desenvolvimento de HA, o SNS está alterado precocemente e que o fator genético pode ser um importante determinante para o aumento do tônus simpático (SOUZA, et al., 2013; SILVA et al., 2016; DIAS-FILHO et al., 2021).

## 2.5 Hipertensão arterial em adolescentes

Nessa população específica, a HA também é assintomática, onde o diagnóstico precoce e o tratamento da HA na infância se fazem extremamente necessários (BRADY; REDWINE; FLYNN, 2014). A HA nessa fase e quando não tratada, tem graves consequências para a saúde, que incluem danos aos órgãos desde a infância, e aumento do risco de doença cardiovascular, AVC, doença renal e o desenvolvimento propriamente dito da hipertensão na fase adulta (BRADY; REDWINE; FLYNN, 2014).

Entre os diversos indicadores de risco que contribuem para o desenvolvimento da HA em crianças e adolescentes, destacam-se: os níveis iniciais elevados de PA, o histórico familiar, a obesidade, o sedentarismo, o tabagismo e o etilismo. Têm-se demonstrado também através de estudos, que crianças com níveis de PA elevados apresentam maior probabilidade de se tornarem adultos portadores da patologia (ARAÚJO, et al., 2008; LOPES, 2014).



Embora seja muito difícil se estabelecer numa determinada população, quando a presença da HAS e dos outros fatores de risco começam a impor uma carga negativa sobre o organismo, é possível inferir que, quanto mais precoce ocorra a presença desses fatores, maior será o impacto sobre a saúde cardiovascular. De fato, as doenças cardiovasculares são raras na infância, mas os seus precursores, têm sido cada vez mais visto nos jovens (BERENSON, et al., 1998; MCGILL JR, et al., 2002).

Devido à falta de dados de resultados, a definição de hipertensão em crianças e adolescentes se baseia na distribuição normativa da PA em crianças saudáveis, sendo um importante fator determinante da PA nessa população, a estatura. Devendo os níveis de PA serem interpretados com base no sexo, idade e estatura para evitar uma classificação errônea (MALACHIAS, et al., 2016).

A adoção das definições e da normatização de PA do “National High Blood Pressure Education Program” (NHBPEP) 2004, promoveu uniformidade na classificação da PA na população pediátrica (MALACHIAS, et al., 2016).

Sugere-se que a porcentagem de crianças e adolescentes com diagnóstico de HA tenha dobrado nas últimas duas décadas. A prevalência atual de HA na idade pediátrica encontra-se em torno de 3% a 5%, sendo tais valores principalmente atribuídos primariamente ao grande aumento da obesidade infantil, ou de maneira secundária, mais frequentemente associada a nefropatias, ou primária, atribuída a causas genéticas com influência ambiental e predomínio em adolescentes (MALACHIAS, et al., 2016; MCNIECE, et al., 2007; MUNTNER, et al., 2004).

Para atribuir valores válidos para crianças e adolescentes, deve-se levar em consideração os Percentis (P), que são calculados com base na altura, peso, sexo e faixa etária. Portanto, são considerados com PA normal, quando a PAS e PAD estão abaixo do percentil 90 (P90); PA elevada é definida como igual ou superior que o P90 e menor que o P95, ou mesmo quando está abaixo do P95 mas a PAS e PAD se encontram excedendo os mesmos valores de adultos, que seria 120/80 mmHg; a hipertensão estágio 1 quando a PAS ou PAD são maiores que o P95 e menor que o P99; e a hipertensão estágio 2 é definida com PAS ou PAD com  $P \geq 95 + 12\text{mmHg}$  (BARROSO, et al., 2021; EWALD; BOND; HALDEMAN, 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 os valores de normalidade e hipertensão para crianças e adolescentes estão também disponíveis por meio de aplicativos para smartphones, como PA Kids e Ped(z) (KUCZMARSKI, 2002).

Ainda não existem dados que identifiquem um nível específico de PA na infância que leve a um desfecho adverso no aspecto cardiovascular na fase adulta. Por isso, foi criado um consenso na manutenção da definição estatística para a HA infantil, e para as crianças a partir dos 13 anos de idade, irão seguir as diretrizes do American Heart Association (AHA) e American College of Cardiology (ACC), onde inclusive, substituem o termo "pré-hipertensão" por "pressão arterial elevada" (FLYNN, et al., 2017).

Para que fosse simplificada a triagem de crianças e adolescentes, o Guideline criou uma nova tabela baseada no percentil 90 da PA para a idade e sexo e percentil 5 para a altura das crianças. Importante ressaltar que essa tabela simplificada (Tabela 2), foi desenvolvida para identificar as crianças e adolescentes que necessitam de uma avaliação mais aprofundada da sua PA, não devendo ser utilizada para diagnóstico de PA elevada ou HA. Para esses casos, deve se fazer uso da tabela completa (Anexo E), tendo em vista ser mais específica. No caso dos adolescentes ( $\geq 13$  anos), é aplicado o limiar de 120/80 mmHg independente do sexo, justamente para alinhar com a diretriz para adultos na detecção da PA elevada (FLYNN, et al., 2017).

Após história clínica e exame físico detalhados, crianças e adolescentes considerados hipertensos devem seguir um roteiro de investigação. Quanto mais jovem a criança, maior a chance de se tratar de HA secundária. As nefropatias parenquimatosas, renovasculares e obstrutivas são responsáveis por aproximadamente 60-90% desses casos, podendo acometer todas as faixas etárias (infantes, crianças e adolescentes), mas são mais prevalentes em crianças mais jovens com maiores elevações da PA (MALACHIAS, et al., 2016).

Estudos epidemiológicos de HA na infância têm sido fonte importante de subsídios, fornecendo indícios consistentes de que a HAS do adulto começa na infância. Estudos longitudinais demonstram que a criança com níveis de PA mais elevados, mesmo que dentro de limites considerados normais, tende a evoluir ao longo da vida, mantendo uma PA mais elevada que as demais e apresentando maior probabilidade de se tornar um adulto hipertenso (SALGADO; CARVALHAES, 2003).

**Tabela 2** - Valores de referência da PA em adolescentes

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

Fonte: Flynn (2017).

Em crianças e adolescentes com sobrepeso ou obesidade e HFH, a forma mais prevalente de HA é a primária, porém deve-se realizar a investigação de causas secundárias sempre que possível nessa população (MALACHIAS, et al., 2016). Em se tratando também de causa-efeito, deve-se observar a funcionalidade do SNA, pois uma disfunção nesse sistema, nesse caso uma hiperatividade simpática, também é parte da fisiopatologia da hipertensão (PARATI; ESLER, 2012).

## 2.6 Hipertensão arterial e o componente genético

É de conhecimento geral que o HFH está diretamente relacionado com o desenvolvimento da patologia. Estudos epidemiológicos mostram que a variação da PA está relacionada em cerca de 30% com fatores genéticos, sendo mais comum em indivíduos que têm um ou dois pais hipertensos (FAVA, et al., 2004; POCH, et al., 2001; YAZDANPANA, et al., 2007).

Dentro das variáveis genéticas relacionada a HA temos os polimorfismos, que podem influenciar a expressão e produção de componentes regulatórios presentes no sistema endócrino

como o SRAA, que desempenha um papel fundamental na patogênese da hipertensão (SINGH; MENSAH; BAKRIS, 2010).

No que tange ao SRAA e os polimorfismos, temos o polimorfismo I/D do gene da ECA (rs1799752). Este gene tem sua localização no cromossomo 17q23 com 26 éxons, sendo um polimorfismo do tipo deleção (alelo “D”) e inserção (alelo “I”) de 287 pares de base no íntron 16 (AMARA, et al., 2018; SINGH, et al., 2016). Um estudo realizado no Brasil para identificar a frequência genotípica e alélica desse polimorfismo devido à alta incidência de doenças cardiovasculares, encontrou que a incidência do alelo I (selvagem) foi de 0,39 e do alelo D (polimórfico) de 0,61, o que mostra a distribuição alélica ser semelhante a 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 (INACIO; GOULART FILHO; VIEIRA, 2006).

A literatura apresenta que este polimorfismo pode aumentar as chances do desenvolvimento da HAS Simonyte, et al., (2017), e que o alelo D está relacionado a uma hipertensão diastólica (SINGH, et al., 2016). Sendo, portanto, uma importante variante genética para a alteração da função fisiológica cardiovascular (Eleni, et al., 2008) em indivíduos que tem uma quantidade maior de Ang II.

Daí se demonstra a importância da ECA em regular a PA, convertendo Angiotensina I (Ang I) em Ang II, hormônio ativo que, promove a vasoconstrição (CHEN, et al., 2018; SIMONYTE, et al., 2017). A Ang II provoca a retenção de sais e água nos túbulos renais de maneira secundária à ação da aldosterona, que é liberada pelas glândulas supra-renais. Da mesma forma, a Ang II ainda possui uma interação indireta com o Sistema Nervoso Central (SNC) e o SNS, o que como consequência de sua elevação, pode levar provocar alterações de diversos mecanismos, como disfunção autonômica e função endotelial, contribuindo para o desenvolvimento da HA e outras doenças cardiovasculares (GOPAR-NIETO, et al., 2021; GUNEY, et al., 2013).

Inversamente a esses dados e corroborando com os mecanismos, outros estudos demonstram que a inibição da ECA ocasiona a redução da Ang II, melhorando a função das células endoteliais e uma melhor biodisponibilidade do óxido nítrico, que tem como principal função no endotélio a vasodilatação, provocando uma redução nas ocorrências cardiovasculares (PACKER, et al., 2015).

Esses dados se reafirmam na população de adolescentes ao analisarmos o estudo de Park et al, (2009), que analisou o genótipo do polimorfismo do gene da ECA I/D com a gênese da HA em adolescentes entre 16 e 17 anos, concluindo que adolescentes hipertensos com o

alelo D tem maior quantidade de ECA tanto a nível sérico como a nível cardíaco (GUNEY et al., 2013; PARK, et al., 2009).

Em consonância a isso, diversos fatores ambientais como a alimentação inadequada, baixa qualidade do sono, estresse e o sedentarismo, também possuem relevância direta nesse processo de desenvolvimento da hipertensão (HARSHFIELD, et al., 2009; LO, et.al., 2018).

Nas pessoas que possuem histórico familiar, quando expostas a esses aspectos ambientais, ocorre uma maior ativação do SNS em detrimento do parassimpático, resultando em um desequilíbrio e em alterações estruturais e funcionais dos vasos que irão levar a um aumento da resistência vascular sistêmica, ocasionando a uma elevação da PA e isso é demonstrado ao observarmos que os filhos de pais hipertensos já possuem PA mais elevada que os filhos de pais normotensos e inversamente se os pais forem normotensos (DIAS-FILHO, et al., 2021; LOPES, et al., 2014).

Atrelado ao componente genético, existem os fatores ambientais como o sedentarismo, que vem crescendo no mundo todo e contribui igualmente para a elevação dos níveis pressóricos. Essa elevação se dá pelo fato desse fator está diretamente associado a obesidade que possui relação direta com a elevação da PA, principalmente naqueles com predisposição genética (LOPES, 2014).

E um dos mecanismos dessa elevação da PA se dá devido a ativação do SNS que, em decorrência do envolvimento de barorreceptores e quimiorreceptores, eleva a produção de noradrenalina que é um importante vasoconstritor, assim como a angiotensina, que leva a uma ativação do SRAA, acarretando alterações estruturais e funcionais dos vasos e a uma maior resistência vascular e conseqüentemente da PA (BRANDÃO, et. al., 2013; LOPES, 2014).

Portanto, o SRAA tem relação direta com a HA. E no que tange ao HFH, estudos mostram uma maior atividade do SRAA em indivíduos que são filhos de pais hipertensos (DIAS-FILHO, et al., 2021; STOLARZ-SKRZYPEK; CZARNECKA, 2019). O SRAA e o SNS se relacionam diretamente devido a modulação do SRAA pelo simpático depender da presença de receptor  $\beta$  adrenérgico, o qual apresenta relação com a produção de renina pelo rim, e a renina ser o primeiro substrato na sequência de ativação desse sistema, aonde a ativação do SNS pode culminar na produção da angiotensina e aldosterona, que têm papel importante nos mecanismos e fisiopatologia da HAS (LOPES, 2014).

## 2.7 Sistema nervoso autônomo

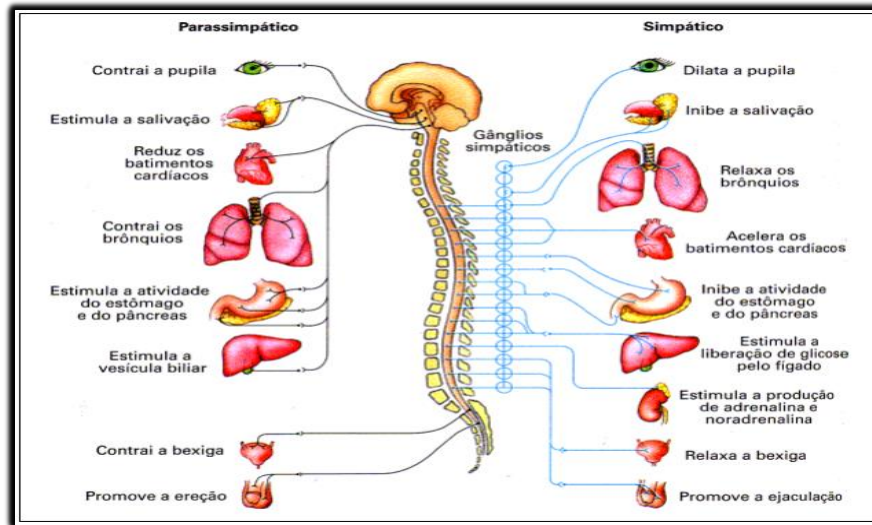
O SNA se caracteriza por ser a porção do SNC responsável por controlar entre outras coisas, as funções viscerais, sendo ativado principalmente por centros que se situam na medula espinhal, tronco cerebral e hipotálamo, também conhecidos como nervos involuntários ou vegetativos, ativam as glândulas sudoríparas e salivares, algumas glândulas endócrinas, células musculares lisas e o músculo cardíaco, produzindo efeito excitatório ou inibitório, dependendo dos neurônios específicos ativados (KATCH, F; KATCH, V; MCARDLE, 2016).

No que tange o SNA e sua maturação ao longo do tempo, a adolescência é um período em que ocorre o desenvolvimento de todos os sistemas fisiológicos, em que alguns estudos mostram um estado maturacional diferenciado entre o Sistema Nervoso Parassimpático (SNP) e o SNS, de forma que o SNP inicia esse processo logo após o nascimento e o SNS costuma apresentar um decréscimo com o passar das idades entre a infância e a adolescência (DE ZAMBOTTI, et al., 2018; PHILBROOK, et al., 2018).

Os sinais autonômicos eferentes, responsáveis pela transmissão aos diferentes órgãos do corpo, o fazem através de duas grandes subdivisões que são o SNS e o SNP, que operam em paralelo, mas utilizam vias estruturalmente distintas e diferem em seus sistemas de transmissão (Figura 2) (HALL, 2021).

O SNS é a via cardio-estimuladora, que aumenta a FC e força de contração, enquanto o SNP é a via cardio-inibitória e atua através da redução da FC, pressão sanguínea e contratilidade. Entre outros fatores, é o impulso e a atração constantes entre esses dois membros do SNA, que regula a FC, pressão sanguínea, estrutura e função cardíaca e estabilidade elétrica do miocárdio (SINGH; KANDALA; CAMM, 2014).

**Figura 2** - Anatomia do sistema simpático e parassimpático



**Fonte:** Disponível em: <http://www.afh.bio.br/nervoso/nervoso4.asp#autonomo>

A organização do SNS é composta de duas cadeias de gânglios simpáticos paravertebrais, dois pré-vertebrais (o celíaco e o hipogástrico) e nervos que vão dos gânglios para vários órgãos internos. A origem dos nervos simpáticos é nos segmentos T-1 ao L-2 da medula espinhal (tóraco-lombar), formando a cadeia simpática, em seguida se distribui para os órgãos que irão ser estimulados por esses nervos (BORTOLOTTI, et al., 2013).

A via de estímulos é formada por dois neurônios, um neurônio pré-ganglionar (o corpo celular fica na ponta intermédio-lateral da medula espinhal e a fibra vai para o nervo espinhal correspondente por uma raiz anterior da medula) com uma estrutura colinérgica e o neurônio pós-ganglionar com estrutura adrenérgica em sua maioria, onde a origem se dá em um dos gânglios de cadeia simpática ou em gânglios pré-vertebrais, seguindo em direção aos seus destinos, os órgãos efetores (BORTOLOTTI et al., 2013; HALL, 2021).

No caso do SNP, ele deixa o SNC principalmente pelos nervos cranianos III, VII, IX e X e pelo segundo e terceiro nervo espinhal, porém, a maioria das fibras nervosas parassimpáticas está no nervo vago representando 75%, onde vai ser distribuído em grande parte nas vísceras, coração, pulmão, fígado, entre outros (HALL, 2021).

As fibras parassimpáticas sacrais seguem a rota do plexo sacral de cada lado da medula nos nervos sacros 2 e 3 para serem distribuídos ao cólon descendente. O SNP também tem seus neurônios pré-ganglionares e pós-ganglionares, onde, ambos são formados por fibras colinérgicas na sua maioria. Exceto alguns nervos parassimpáticos cranianos, as fibras pré-ganglionares passam por todo um trajeto até chegar ao órgão que vai estimular, onde pode ser que as fibras pós-ganglionares estejam localizadas na própria parede dos órgãos (HALL, 2021).

A modulação da FC por meio da despolarização do nodo sinoatrial realizada pelo SNA é feita justamente através do uso das vias simpáticas e parassimpáticas. Observa-se então, a importância do SNA como neuromodulador do que acontece no corpo humano, especificamente nos sistemas cardiovascular e metabólico, permitindo a homeostase no que diz respeito tanto as alterações agudas e crônicas como também a nível fisiológico e patológico (HALL, 2021; MOSTARDA, et al., 2009).

As influências neurais no ritmo cardíaco fluem através dos componentes simpáticos e parassimpáticos, de uma forma em que o fornecimento de nervos aferentes e eferentes para o coração é feito pelas terminações simpáticas cobrindo todo miocárdio e no nodo sinusal e atrioventricular, e as parassimpáticas no miocárdio atrial, onde o controle neural depende intimamente da FC e atividade reflexa barorreceptora (HALL, 2021).

Portanto, a integração dos ramos simpático e parassimpático do SNA sobre o coração determina a VFC, ferramenta não invasiva que avalia as flutuações na FC provocadas pelas adaptações do SNA sobre o sistema cardiovascular e permite identificar fenômenos relacionados ao próprio SNA (CAMBRI et al., 2008; RIBEIRO, et al., 2001). Essa análise da VFC é justamente a capacidade de avaliar a saúde cardíaca e o estado do SNA responsável pela regulação da atividade cardíaca (ACHARYA, et al., 2006).

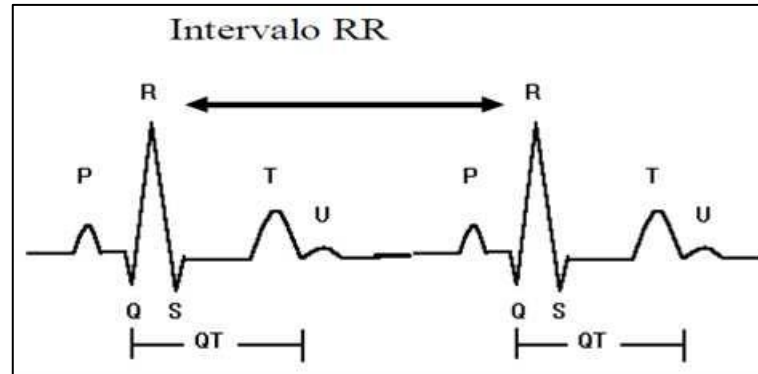
## 2.8 Variabilidade da frequência cardíaca

Diversos estudos têm demonstrado que várias anomalias apresentam marcadores do SNA, como a redução da VFC, diminuição da sensibilidade barorreflexa e aumento da atividade simpática, situam-se como candidatos que aumentam o risco de HA (FRANCICA, et al., 2013; LOPES, et al., 2001).

A VFC é justamente denominada pelas variações que o ciclo cardíaco apresenta no tempo transcorrido entre duas ondas R consecutivas do eletrocardiograma (intervalo RR) (Figura 3) (CAMBRI, et al., 2008).



**Figura 3** - Exemplo de intervalo RR e a série temporal utilizada para análise da VFC



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](https://www.researchgate.net/figure/Figura-1-Exemplo-de-intervalo-RR-e-a-respectiva-serie-temporal-utilizada-para-analise-da_fig1_269673343)

Dessa forma, a FC tem sido estudada em diferentes condições associadas ao repouso e ao exercício, onde quanto maior a variabilidade temporal dos intervalos entre batimentos consecutivos (R-R), maior a atividade parassimpática, tornando a facilidade de mensuração nesse método, ter ampliado seu estudo (MOSTARDA, et al., 2009).

A hiperatividade do SNS desempenha um papel importante no remodelamento cardíaco, no aumento da incidência de arritmias, e muitas vezes determinam um mau prognóstico para os pacientes sobreviventes de infarto do miocárdio (BARBOZA, et al., 2016; JANKOWSKA, et al., 2006; SINGH; KANDALA; CAMM, 2014).

Além de ser usada como fator de risco cardiovascular assim também como, excesso de massa de gordura corporal, hiperglicemia, hiperinsulinemia, pressão arterial e dislipidemias. Além disso, estarem associados com a redução da VFC, está ainda associada a disfunção autonômica cardíaca, doenças crônicas degenerativas, arritmias letais, eventos cardíacos isquêmicos em indivíduos normais, e representa, dessa forma, um importante indicador do estado de saúde (CAMBRI, et al., 2008).

A avaliação clínica da função autonômica cardíaca, é justificada ao se verificar o equilíbrio entre a atividade simpática e parassimpática exercidas sobre o coração, apresentando grande significado em diversas condições clínicas e funcionais, podendo ser determinante em manifestações cardiovasculares (FRONCHETTI, et al., 2006).

Na fenda sináptica é liberada acetilcolina pelos terminais parassimpáticos que exerce sua influência na despolarização do nodo sinoatrial e, por apresentar uma velocidade de remoção muito rápida, provoca oscilações na duração dos intervalos R-R, acarretando variações rítmicas na FC. Inversamente, a noradrenalina, liberada pelos terminais simpáticos, possui uma

velocidade de remoção lenta, ocasionando uma variação rítmica na FC, que pode ser observada somente em registros de longo prazo (PHAM, et al., 2021).

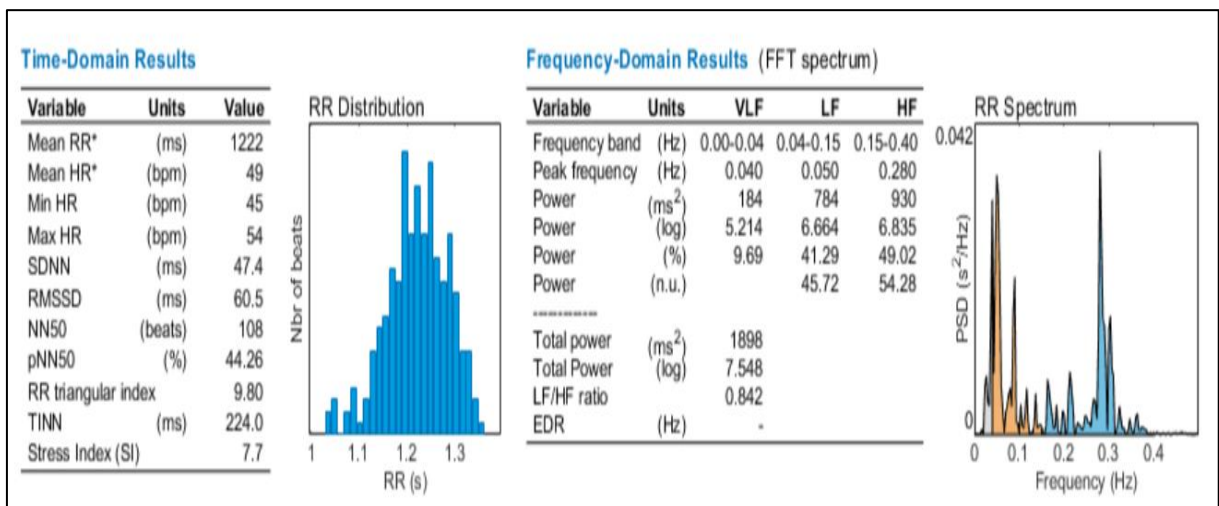
Com isso, a VFC se caracteriza pelos ajustes entre a modulação rápida e a lenta, sendo que essas variações na FC são caracterizadas principalmente pelas oscilações da atividade parassimpática, fazendo com que a atividade vagal sobre o coração seja um reflexo da amplitude da VFC (REIS, et al., 1998).

A VFC é um método que nos permite analisar o controle neural cardíaco durante períodos curtos ou prolongados, em diversas condições fisiológicas (durante o sono, monitoramento de 24 horas, repouso, exercício físico e bloqueio farmacológico) e patológicas (CAMBRI, et al., 2008).

Esta avaliação autonômica apresenta forte relação entre VFC e mortalidade pós-infarto agudo do miocárdio, tendo a vantagem de ser não invasiva, além de ser um recurso metodológico de grande simplicidade e fácil aplicação (CAMBRI, et al., 2008).

A VFC pode ser avaliada por dois métodos: pelo cálculo de índices baseado em operações estatísticas dos intervalos R-R (domínio do tempo) e pela análise espectral de intervalos R-R ordenados (domínio da frequência) (Figura 4). Essas análises são realizadas em segmentos curtos - 0,5 a 5 minutos - ou em gravações de eletrocardiograma de 24 horas (DE ZAMBOTTI, et al., 2018; FRONCHETTI et al., 2006).

**Figura 4** - Ilustração da análise no domínio do tempo e da frequência.



Fonte: Disponível em: <https://www.kubios.com/hrv-standard/>

O estudo no domínio da frequência ou a análise espectral têm alcançado considerável interesse por ser um método não invasivo que estima a atividade neural e não neural por meio de oscilações a curto e longo prazo da FC (DE ZAMBOTTI, et al., 2018). Os índices no domínio

do tempo assim como o da frequência, são obtidos através de um registro contínuo de eletrocardiograma, determinando-se a dispersão da duração dos intervalos entre os batimentos, isto é, resultante de despolarização sinusal. Os diversos índices recomendados para mensuração da VFC no domínio do tempo podem ser derivados de cálculos aritméticos, estatísticos ou geométricos (histograma R-R). Os métodos estatísticos podem derivar direto dos intervalos R-R, ou da FC instantânea (FRONCHETTI, et al., 2006; REIS et al., 1998).

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

Para o cálculo da densidade espectral podem ser utilizados os métodos de transformação rápida de Fourier ou modelo auto-regressivo (REIS, et al., 1998). Ambos delimitam 4 faixas de frequência distintas:

1. Alta frequência, AF (0,15 a 0,40 Hz), modulada pelo SNP e gerada pela respiração;
2. Baixa frequência, BF (0,04 a 0,15 Hz) modulada pelo SNP e SNS. Esta frequência tem sido relacionada ao sistema barorreceptor e termorregulador, à atividade vasomotora e ao sistema renina-angiotensina;
3. Muito baixa frequência, MBF (0,01 a 0,04 Hz), considerada um marcador da atividade simpática;
4. Ultrabaixa frequência, UBF (10<sup>-5</sup> a 10<sup>-2</sup> Hz), que não apresenta uma correspondência fisiológica clara (REIS, et al., 1998).

Os componentes de baixa e alta frequência são mensurados em unidades absolutas de potência (ms<sup>2</sup>) ou podem ser expressos em valores relativos à potência total subtraindo-se o componente de muito baixa frequência (unidades normalizadas, alta frequência %, e baixa frequência %). A relação entre a potência de baixa para a de alta frequência (baixa frequência/alta frequência) pode ser considerada uma medida de equilíbrio simpátovagal (MOSTARDA, et al., 2009).

Ao se considerar a análise da VFC durante exercício, nota-se que ela apresenta certa dificuldade, uma vez que inúmeros fatores influenciam nos seus resultados, entre estes, aumento da atividade respiratória e do estado não estacionário do organismo. Durante o exercício físico, os intervalos R-R numa série temporal tendem a diminuir devido ao aumento da FC, acarretando um estado não estacionário, o que causa uma interferência nos dados

calculados por meio da análise espectral e métodos tradicionais realizados no domínio do tempo (FRONCHETTI, et al., 2006).

Portanto, a importância da VFC para todas essas análises, está principalmente por avaliar as flutuações na FC provocadas pelas adaptações do SNA sobre o sistema cardiovascular, permitindo identificar fenômenos relacionados sobre ele, onde a integração dos ramos simpático e parassimpático sobre o coração, determina a própria VFC (VANDERLEI, et al., 2012).

# *Capítulo I*

## *ARTIGO 1*



## Sleep quality and regular physical activity in reducing cardiac risk

Nivaldo de Jesus Silva Soares Junior<sup>1,2</sup> · Carlos Alberto Alves Dias-Filho<sup>1,2</sup> · Andressa Coelho Ferreira<sup>1,2</sup> · Sally Cristina Moutinho Monteiro<sup>1,3</sup> · Henrique de Oliveira Castro<sup>4</sup> · Mayra Santos Silva<sup>5</sup> · Cristiano T. Mostarda<sup>1,2</sup>

Received: 25 March 2022 / Revised: 19 July 2022 / Accepted: 28 July 2022  
© The Author(s), under exclusive licence to Springer Nature Switzerland AG 2022

✉ Cristiano T. Mostarda  
[cristiano.mostarda@gmail.com](mailto:cristiano.mostarda@gmail.com)

- <sup>1</sup> Universidade Federal Do Maranhão (UFMA), São Luís, Brazil
- <sup>2</sup> Laboratório de Adaptações Cardiovasculares ao Exercício – LACORE (UFMA), São Luís, Brazil
- <sup>3</sup> Departamento de Farmácia – UFMA, Universidade Federal Do Maranhão, São Luís, Brazil
- <sup>4</sup> Faculdade de Educação Física da Universidade Federal de Mato Grosso - FEF/UFMT, Cuiabá, Brazil
- <sup>5</sup> Departamento de Psicobiologia, Universidade Federal de São Paulo, UNIFESP, São Paulo, Brazil

## Abstract

**Background:** We observed the adolescents had shown sedentary behavior, many hours in front of the television and electronic devices, leading to early involvement of problems such as cardiovascular and obesity. These factors increased significantly in this age group, especially in the years 2020/2021, when we were all affected by a pandemic of devastating harmful effects in all aspects. In the meantime, we observed that sleep directly influences these aspects, such as blood pressure and cardiac autonomic balance. We also observed that exercise has a protected characteristic in these same physiological parameters, with several other benefits.

**Objective:** The objective of this study was to investigate the magnitude of the benefits of physical exercise in these parameters, even if this adolescent has a poor sleep quality. **Methods:**

This is an analytic and transversal study, which included 352 adolescents of both genders, mean age of  $15.8 \pm 0.24$  years. Was evaluated sleep quality, physical activity level, blood pressure, and heart rate variability (HRV) were verified was obtained using a 12-lead electrocardiogram device. Two-way ANOVA and Tuckey posthoc test evaluated the difference between groups.

**Results:** It was observed that the Sedentary Poor Sleep Quality group presented a more significant deficit compared to the other groups and specifically with the Active Poor Sleep Quality group in blood pressure and autonomic parameters such as pNN50, SD1, and HF.

**Conclusion:** Physical activity practiced regularly has shown a consequence of an improvement in HRV and the quality of sleep of adolescents.

**Keywords:** Adolescent; Sleep quality; Physical exercise.

## INTRODUCTION

Adequate sleep has been a significant variable for general health and well-being[1]. For this reason, the impact of sleep quality has been widely studied in adolescents[2].

Adolecent is a life period with news social activities and discovered, combined with delays in the circadian timing system, the bedtimes become later with each passing year during adolescence [3].

Studies showed that the average school-night total sleep time for the youngest adolescents (about 11-12 years old) was about 8.4 h and about 6.9 h in the high school seniors[4], however, authors suggests the sleep reduction in time school day is driven by environmental rather than biological factors[5].

Among the several factors that contribute to these problems resulting in poor sleep quality is the amount of time that passes before the screen of smartphones and television and a sedentary lifestyle[6].

In addition, studies have shown that poor sleep quality represents a risk factor for the dysfunction of several physiological mechanisms leading to autonomic dysfunction and pathologies such as systemic arterial hypertension (SAH)[7-9].

Therefore, a sedentary lifestyle, which is already considered a significant public health problem of the 21<sup>st</sup> century, coupled with poor sleep quality in adolescents, can harm the control of the cardiovascular system[10].

On the other hand, studies have demonstrated the importance of physical activity (PA) in improving so many autonomic parameters related to cardiovascular events, mental health, and sleep quality[1, 11]. Even though there is some evidence in the literature about a relationship between physical activity and sleep quality[12, 13], there is still a gap in the impacts of these variables on adolescence[14, 15].

Additionally, studies show that short sleep duration was associated with increased mortality from cardiovascular diseases (CVD), regardless of the level of PA. On the other hand, long sleep duration can be harmful when the level of PA is low[16, 17].

Although being physically active is related to the cardiovascular health of adolescents, it is not known whether having a physically active lifestyle can contribute to minimizing the harmful effects on the autonomic and hemodynamic variables, even when the sleep quality of these adolescents is poor. Furthermore, it is unknown whether these responses differ between boys and girls. The physically active lifestyle would possibly alleviate some harmful effects on cardiovascular control promoted by poor sleep quality. Thus, this study aimed to assess the modulation of cardiac autonomy, level of physical activity, and cardiovascular risk in adolescents with different levels of sleep quality.

## **METHODS**

### **Sample**

This research is an analytic and transversal study, which included 352 adolescents of both genders, mean age of  $15.8 \pm 0.24$  years. Students of the selected age group were invited to participate in the survey upon furnishing the informed consent form (ICF) signed by the parents or guardians, which authorized their participation. This study followed Resolution no. 196/96 of the National Health Council of the Brazilian Ministry of Health. It was approved by the



Permanent Ethics Committee in Research Involving Human Beings of the University (no. 2.673.791).

According to sleep quality, the students were divided into two groups: students with Good Sleep Quality (GSQ) with 210 adolescents; students with Poor Sleep Quality (PSQ) with 142 adolescents. Subsequently, these groups were subdivided into four groups: Active Good Sleep Quality (AGSQ) with 123 adolescents; Sedentary Good Sleep Quality (SGSQ) with 87 adolescents; Active Poor Sleep Quality (APSQ) with 106 adolescents and Sedentary Poor Sleep Quality (SPSQ) with 36 adolescents.

## **Methods**

### ***Blood pressure measurements***

Two automated blood pressure monitors were used (Omron® HEM-711 and Omron® 905)[18]. The protocol for blood pressure measurement followed the norms of the VII Brazilian Hypertension Guideline<sup>21</sup> and the IV Report on the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of Hypertension in Children and Adolescents. An optimal cuff size was used according to the arm size of the participants[19].

Hypertension was defined as blood pressure more than the 95th percentile for height and blood pressure, following the norms of the IV Report on the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of Hypertension in Children and Adolescents<sup>16</sup> and the Brazilian Hypertension Guidelines[20].

### ***Assessment of the heart rate variability***

The heart rate variability (HRV) was obtained using a 12-lead electrocardiogram device (Micromed Wincardio 600Hz, Brasilia, DF, Brazil) and recorded using WinCardio 6.1.1. For this evaluation, the students were instructed to remain at rest in a supine position for 10 min. The indices were evaluated using the Kubios Analysis software HRV version 2.0 (Kubios, Finland) for power spectral analyses of heart rate variability in the time and frequency domains. The HRV measures that were evaluated in the time domain included the variables SDNN, RMSSD, pNN50, SD1, and SD2 by nonlinear analysis, in addition to Total variance. In the frequency domain, the spectrum resulting from Fast Fourier Transform modeling was derived from all the data in a minimum 5-min window from the recorded signal. This method includes the total signal variance and whether its frequency components appear to be specific spectral peaks or nonpeak broadband powers. The frequency bands used for the spectral analysis were low frequency (LF, 0.04-0.15Hz), high frequency (HF, 0.15-0.4Hz), and autonomic balance (LF/HF), a component proposed as a measure of cardiac sympathovagal balance.

### ***Body composition analysis***

The anthropometric evaluation was performed with the participant in the orthostatic position. The weight was measured using a Balmak digital scale (in kg), while the height was measured using a compact stadiometer, type EST 23 (in mm)[21], and waist circumference. All the measurements were performed by a trained professional according to NHBLI, as described by Gordon et al.[22].

### ***Physical Activity Level Assessment***

The physical activity level analysis was performed by applying the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ – short version)[23]. This questionnaire was validated to assess the level of habitual physical activity of adolescents, and it was created as a tool in epidemiological studies[24, 25]. The IPAQ - short version analyzed the physical activity level in the previous week, which was then classified as low or high physical activity level[26, 27]. The data were converted into METS (Metabolic Equivalent Task) for better visualization. The subjects were classified as having low physical activity levels if they did not practice physical exercise for at least ten continuous minutes throughout the week or less than 600 MET·min·wk<sup>-1</sup>. They were classified as high physical activity level if they had engaged in an activity of moderate to vigorous intensity on at least three days and accumulated at least 1500 MET·min·wk<sup>-1</sup> or had engaged in 7 days of walking at moderate or vigorous intensity.

### ***Pittsburgh Sleep Quality Index***

Sleep quality and occurrence of sleep disorders were evaluated using the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), as defined initially by Buysse[28]. The PSQI uses seven components: (a) subjective quality of sleep, (b) sleep latency, (c) duration of sleep, (d) habitual sleep efficiency, (e) sleep disorders, (f) use of medication to sleep, and (g) daytime sleepiness and disorders during the day. The score for each component was determined separately, on a scale of 0 to 21 points, where the more excellent value of the score obtained, the worse is the sleep quality. Score values between 0 and 4 represent good sleep quality, those between 5 and 10 represent poor sleep quality, and those greater than 11 indicate sleep disorders.

### **Data collection**

The experiment took place as follows: the data were collected during a single session on the scheduled days. The PSQI and the IPAQ – short version were used to assess the sleep quality and physical activity levels. Self-assessment was carried out based on the criteria described by Tanner to evaluate sexual maturation

After that, the participant's blood pressure was measured once they had been in a sitting position for 5 min. The electrocardiogram and body composition were then assessed. After all

data collection, the adolescents were divided into a group with good and poor sleep quality. Lastly, the data were analyzed and tabulated using the computer program (Statistica® 6.1 software).

### Statistical analysis

Initially, the data were submitted to the Kolmogorov-Smirnov normality test, showing a normal distribution pattern. Two-way ANOVA and Tuckey post hoc tests evaluated the difference among groups. The level of significance was set at  $p < 0.05$ . Results are reported as mean value  $\pm$  standard deviation. We used the Statistica® 5.0 software for data analysis.

### RESULTS

In Table 1, regarding the parameters of age and waist circumference, there was no significant difference, demonstrating homogeneity about the sample concerning the age group of the selection.

There was a statistically significant difference in blood pressure parameters. In Systolic Blood Pressure (SBP) (mmHg), the SPSQ group ( $119.40 \pm 2.03$ ) was higher than the AGSQ group ( $112.78 \pm 1.06$ ) and SGSQ ( $112.20 \pm 1.24$ ). In the Diastolic Blood Pressure (DBP) (mmHg), the APSQ group ( $69.50 \pm 0.77$ ) and the SPSQ group ( $68.75 \pm 1.41$ ) were more prominent than the AGSQ group ( $65.34 \pm 0.73$ ).

**Table 1.** Characteristics of adolescents with Good or Poor Sleep Quality

	AGSQ (n= 118)	SGSQ (n= 85)	APSQ (n= 107)	SPSQ (n= 32)
Age (years)	$15.69 \pm 0.15$	$15.72 \pm 0.18$	$16.22 \pm 0.16$	$15.84 \pm 0.30$
SBP (mmHg)	$112.78 \pm 1.06$	$112.20 \pm 1.24$	$116.35 \pm 1.11$	$119.40 \pm 2.03^{*\#}$
DBP (mmHg)	$65.34 \pm 0.73$	$66.83 \pm 0.86$	$69.50 \pm 0.77^*$	$68.75 \pm 1.41^*$
Waist circumference (cm)	$71.38 \pm 0.69$	$70.08 \pm 0.81$	$68.36 \pm 0.72$	$70.22 \pm 1.33$
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	$20.864 \pm 0.31$	$20.891 \pm 0.36$	$20.733 \pm 0.32$	$22.009 \pm 0.59$
PSQI	$3.17 \pm 2$	$3.11 \pm 3$	$8.24 \pm 0.5^{*\&}$	$8.0 \pm 0.7^{*\&}$

AGSQ: Active good sleep quality; SGSQ: Sedentary good sleep quality; APSQ: Active poor sleep quality; SPSQ: Sedentary poor sleep quality. Values presented as a mean  $\pm$  standard error; One-way ANOVA with Newman post hoc. \* $p < 0.05$  vs. AGSQ, &  $p < 0.05$  vs. SGSQ group, #  $p < 0.05$  and +  $p < 0.05$  vs. SPSQ group.

In table 2, which analyzed the autonomic variables, we observed statistically significant differences in the time domain analysis, nonlinear analysis, and frequency domain.

In the Time Domain Analysis, there was a difference in the RMSSD (ms) of the SPSQ group ( $44.39 \pm 5.29$ ) compared to the AGSQ group ( $53.92 \pm 2.75$ ). In pNN50 (%), we observed difference of the SPSQ group ( $20.64 \pm 3.72$ ) with all other groups, AGSQ ( $32.18 \pm 1.93$ ), SQS ( $32.94 \pm 2.27$ ), and APSQ ( $31.59 \pm 2.03$ ).

In the Nonlinear Analysis, we observed a significant difference in SD1 (ms), where the SPSQ ( $32.37 \pm 3.72$ ) was less than in the APSQ group ( $41.31 \pm 1.89$ ).

In the analysis in the Frequency Domain, we observed significant differences in all parameters. In LF (ms<sup>2</sup>), the SPSQ group ( $700.05 \pm 117.17$ ) was lower than in the APSQ group ( $1011.53 \pm 64.08$ ). HF (ms<sup>2</sup>) in the SPSQ group ( $730.36 \pm 156.68$ ) was lower than in the AGSQ group ( $1363.58 \pm 81.59$ ) and SGSQ ( $1260.57 \pm 95.57$ ). In the LF (%), the SPSQ group ( $49.08 \pm 2.79$ ) was higher than the AGSQ group ( $41.12 \pm 1.45$ ), and the APSQ group ( $49.66 \pm 1.59$ ) was higher than the SGSQ group ( $44.21 \pm 1.70$ ). HF (%), the APSQ group ( $50.33 \pm 1.52$ ) was lower than the AGSQ group ( $58.87 \pm 1.45$ ). And the sympathovagal balance index sheet represented by the LF/HF showed a difference in the SPSQ group ( $1.20 \pm 0.12$ ) compared to the AGSQ group ( $0.82 \pm 0.06$ ).

**Table 2.** Analysis of the heart rate variability of adolescents with Good and Poor Sleep Quality.

	AGSQ (n= 118)	SGSQ (n= 85)	APSQ (n= 107)	SPSQ (n= 32)
<i>Time-domain</i>				
Mean RR (ms)	$823.54 \pm 11.26$	$797.79 \pm 13.19$	$819.41 \pm 11.82$	$770.34 \pm 21.62$
SDNN (ms)	$57.82 \pm 2.29$	$54.74 \pm 2.69$	$56.23 \pm 2.41$	$48.18 \pm 4.41$
RMSSD (ms)	$53.92 \pm 2.75$	$54.25 \pm 3.23$	$58.22 \pm 2.89$	$44.39 \pm 5.29^+$
pNN50 (%)	$32.18 \pm 1.93$	$32.94 \pm 2.27$	$31.59 \pm 2.03$	$20.64 \pm 3.72^{*##}$
<i>Nonlinear</i>				

SD1 (ms)	36.33 ± 1.80	37.46 ± 2.11	41.31 ± 1.89	32.37 ± 3.47 <sup>+</sup>
SD2 (ms)	69.02 ± 6.72	80.26 ± 7.87	71.08 ± 7.05	60.64 ± 12.90
<i>Frequency domain</i>				
LF (ms <sup>2</sup> )	890.35 ± 61.02	790.94 ± 71.47	1011.53 ± 64.08	700.05 ± 117.17 <sup>+</sup>
HF (ms <sup>2</sup> )	1363.58 ± 81.59	1260.57 ± 95.57	1004.97 ± 85.68	730.36 ± 156.68 <sup>*#</sup>
LF (%)	41.12 ± 1.45	44.21 ± 1.70	49.66 ± 1.59 <sup>*</sup>	49.08 ± 2.79 <sup>*</sup>
HF (%)	58.87 ± 1.45	55.78 ± 1.70	50.33 ± 1.52 <sup>*</sup>	50.91 ± 2.79
LF/HF	0.82 ± 0.06	1.02 ± 0.07	0.91 ± 0.06	1.20 ± 0.12 <sup>*+</sup>

AGSQ: Active good sleep quality; SGSQ: Sedentary good sleep quality; APSQ: Active poor sleep quality; SPSQ: Sedentary poor sleep quality. Values presented as a mean ± standard error; One-way ANOVA with Newman post hoc. \*p<0.05 vs. AGSQ group, # p<0.05 and + p<0.05 vs. SPSQ group.

In table 3 of the characterization of male adolescents, there was no significant difference. When analyzing the autonomic parameters of the male adolescents in table 4, we observed a significant difference of mean RR (ms) in the SPSQ group (779.17 ± 34.04) about the SGSQ (875.88 ± 25.14). In the SDNN (ms) difference of the SPSQ (43.24 ± 7.15) to the SGSQ (66.80 ± 5.28). In the RMSSD (ms), the SPSQ group (36.34 ± 8.56) was lower than the SGSQ (69.83 ± 6.32). And in pNN50 (%), the SPSQ group (12.12 ± 6.05) was lower than the AGSQ (30.48 ± 2.93), than the SGSQ (40.47 ± 4.46), and the APSQ (30.96 ± 3.12).

**Table 3.** Characteristics of male adolescents with Good or Poor Sleep Quality

Male adolescents	AGSQ (n= 51)	SGSQ (n= 42)	APSQ (n= 45)	SPSQ (n= 12)
Age (years)	15.62 ± 0.23	15.27 ± 0.35	16.22 ± 0.25	15.41 ± 0.48
SBP (mmHg)	116.84 ± 1.55	116.45 ± 2.36	116.44 ± 1.65	120.83 ± 3.20
DBP (mmHg)	64.10 ± 1.11	64.25 ± 1.70	69.35 ± 1.19	68.58 ± 2.30
Waist circumference (cm)	73.00 ± 1.05	69.95 ± 1.60	68.61 ± 1.12	70.18 ± 2.17
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	20.94 ± 0.47	20.26 ± 0.72	20.80 ± 0.50	20.90 ± 0.97
PSQI	3.0 ± 1	3.1 ± 2	8.2 ± 0.4 <sup>*&amp;</sup>	8.3 ± 0.6 <sup>*&amp;</sup>

AGSQ: Active good sleep quality; SGSQ: Sedentary good sleep quality; APSQ: Active poor sleep quality; SPSQ: Sedentary poor sleep quality. Values presented as a mean  $\pm$  standard error; One-way ANOVA with Newman post hoc. \* $p < 0.05$  vs. AGSQ group, &  $p < 0.05$  vs. SGSQ group, #  $p < 0.05$  and +  $p < 0.05$  vs. SPSQ group.

Still in table 4, in the Nonlinear Analysis, we observed a difference in SD2 (ms), and the SPSQ group ( $56.79 \pm 20.85$ ) was lower than the SGSQ ( $124.14 \pm 15.40$ ). In the analysis in the Time Domain, we observed a difference in HF (ms<sup>2</sup>), in which the SPSQ ( $581.12 \pm 257.16$ ) was lower than the AGSQ ( $1345.85 \pm 124.74$ ) and SGSQ ( $1250.00 \pm 189.93$ ) groups. The LF (%) showed a difference in SPSQ ( $57.60 \pm 4.55$ ), being higher than the AGSQ ( $41.96 \pm 2.20$ ) and SGSQ ( $43.48 \pm 3.36$ ) groups. In HF (%), the SPSQ ( $42.39 \pm 4.55$ ) was lower than the AGSQ ( $58.03 \pm 2.20$ ) and SGSQ ( $56.51 \pm 3.36$ ) groups. And the sympathovagal balance index of the boys represented by the LF/HF showed a difference of the SPSQ ( $1.72 \pm 0.19$ ) being higher than the groups AGSQ ( $0.81 \pm 0.09$ ), SGSQ ( $0.97 \pm 0.14$ ), and APSQ ( $1.02 \pm 0.10$ ).

**Table 4.** Analysis of the heart rate variability of male adolescents with Good and Poor Sleep Quality.

Male adolescents	AGSQ (n= 51)	SGSQ (n= 42)	APSQ (n= 45)	SPSQ (n= 12)
<i>Time-domain</i>				
Mean RR (ms)	$850.45 \pm 16.51$	$875.88 \pm 25.14$	$865.65 \pm 17.58$	$779.17 \pm 34.04^{\#}$
SDNN (ms)	$59.89 \pm 3.47$	$66.80 \pm 5.28$	$55.35 \pm 3.69$	$43.24 \pm 7.15^{\#}$
RMSSD (ms)	$51.17 \pm 4.15$	$69.83 \pm 6.32$	$56.88 \pm 4.42$	$36.34 \pm 8.56^{\#}$
pNN50 (%)	$30.48 \pm 2.93$	$40.47 \pm 4.46$	$30.96 \pm 3.12$	$12.12 \pm 6.05^{*\# +}$
<i>Nonlinear</i>				
SD1 (ms)	$35.18 \pm 2.75$	$38.35 \pm 4.19$	$39.46 \pm 2.93$	$26.08 \pm 5.68$
SD2 (ms)	$72.83 \pm 10.11$	$124.14 \pm 15.40$	$71.10 \pm 10.77$	$56.79 \pm 20.85^{\#}$
<i>Frequency domain</i>				
LF (ms <sup>2</sup> )	$906.23 \pm 93.31$	$832.09 \pm 142.08$	$1017.44 \pm 99.34$	$769.22 \pm 192.38$
HF (ms <sup>2</sup> )	$1345.85 \pm 124.74$	$1250.00 \pm 189.93$	$994.60 \pm 132.80$	$581.12 \pm 257.16^{*\#}$
LF (%)	$41.96 \pm 2.20$	$43.48 \pm 3.36$	$49.71 \pm 2.35$	$57.60 \pm 4.55^{*\#}$

HF (%)	58.03 ± 2.20	56.51 ± 3.36	50.28 ± 2.35	42.39 ± 4.55 <sup>*#</sup>
LF/HF	0.81 ± 0.09	0.97 ± 0.14	1.02 ± 0.10	1.72 ± 0.19 <sup>*##</sup>

AGSQ: Active good sleep quality; SGSQ: Sedentary good sleep quality; APSQ: Active poor sleep quality; SPSQ: Sedentary poor sleep quality. Values presented as a mean ± standard error; One way ANOVA with Newman post hoc. \*p<0.05 vs. AGSQ group, # p<0.05 and + p<0.05 vs. SPSQ group.

Table 5, which separated only female adolescents in their characterization variables, there was a significant difference in SBP (mmHg), which in the AGSQ group (108.17 ± 1.35) was lower than the sedentary groups SPSQ (118.55 ± 2.48) and the APSQ (116.29 ± 1.40). Table 6, however, which contains the autonomic parameters of the female adolescents, no statistically significant difference was observed.

**Table 5.** Characteristics of female adolescents with Good or Poor Sleep Quality.

Female adolescents	AGSQ (n= 67)	SGSQ (n= 43)	APSQ (n= 62)	SPSQ (n= 20)
Age (years)	15.74 ± 0.20	16.21 ± 0.21	16.22 ± 0.21	16.10 ± 0.37
SBP (mmHg)	108.17 ± 1.35	110.74 ± 1.38	116.29 ± 1.40	118.55 ± 2.48 <sup>*#</sup>
DBP (mmHg)	64.76 ± 0.97	67.71 ± 0.99	69.60 ± 1.01	68.85 ± 1.78
Waist circumference (cm)	70.15 ± 0.92	70.13 ± 0.94	68.17 ± 0.95	70.25 ± 1.68
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	20.80 ± 0.41	21.10 ± 0.42	20.68 ± 0.43	22.67 ± 0.75
PSQI	3.21±3	3.2±2	8.3±0.8*&	8.1±0.5*&

AGSQ: Active good sleep quality; SGSQ: Sedentary good sleep quality; APSQ: Active poor sleep quality; SPSQ: Sedentary poor sleep quality. Values presented as a mean ± standard error; One way ANOVA with Newman post hoc. \*p<0.05 vs. AGSQ group, & p<0.05 vs. SGSQ group, # p<0.05 and + p<0.05 vs. SPSQ group.

In table 6, however, which contains the autonomic parameters of the female adolescents, no statistically significant difference was observed.

**Table 6.** Analysis of the heart rate variability of female adolescents with Good and Poor Sleep Quality.

Female adolescents	AGSQ (n= 67)	SGSQ (n= 43)	APSQ (n= 62)	SPSQ (n= 20)
<i>Time-domain</i>				
Mean RR (ms)	803.05 ± 14.40	770.95 ± 14.74	785.86 ± 14.97	765.04 ± 26.37
SDNN (ms)	56.25 ± 3.02	50.59 ± 3.09	56.87 ± 3.14	51.15 ± 5.54
RMSSD (ms)	56.02 ± 3.62	48.89 ± 3.71	59.19 ± 3.76	49.22 ± 6.63
pNN50 (%)	33.48 ± 2.56	30.36 ± 2.62	32.04 ± 2.66	25.74 ± 4.68
<i>Nonlinear</i>				
SD1 (ms)	37.21 ± 2.40	37.15 ± 2.46	42.65 ± 2.49	36.15 ± 4.40
SD2 (ms)	66.11 ± 8.82	65.17 ± 9.03	71.07 ± 9.17	62.95 ± 16.15
<i>Frequency domain</i>				
LF (ms <sup>2</sup> )	878.25 ± 81.41	776.80 ± 83.30	1007.25 ± 84.63	658.54 ± 149.01
HF (ms <sup>2</sup> )	1377.08 ± 108.83	1264.21 ± 111.35	1012.50 ± 113.13	819.90 ± 199.20
LF (%)	40.48 ± 1.92	44.46 ± 1.97	49.63 ± 2.00	43.97 ± 3.52
HF (%)	59.51 ± 1.92	55.53 ± 1.97	50.36 ± 2.00	56.02 ± 3.52
LF/HF	0.82 ± 0.08	1.04 ± 0.08	0.83 ± 0.08	0.88 ± 0.15

AGSQ: Active good sleep quality; SGSQ: Sedentary good sleep quality; APSQ: Active poor sleep quality; SPSQ: Sedentary poor sleep quality. Values presented as a mean ± standard error; One way ANOVA with Newman post hoc. \*p<0.05 vs. AGSQ group, # p<0.05 and + p<0.05 vs. SPSQ group.

## DISCUSSION

This study aimed to evaluate blood pressure and cardiac autonomic modulation inactivity and sedentary adolescents with different levels of sleep quality (good and poor sleep). The most significant finding of this study was that adolescents who have poor sleep quality but are physically active showed lower blood pressure and sympathovagal balance when compared to sedentary adolescents with poor sleep quality. This behavior was evidenced by the representative variables of the parasympathetic nervous system (RMSSD, pNN50, SD1, and HF), which were at worse levels in the group that was SPSQ with all other groups including the



APSQ group. These data partially confirm our hypothesis that a physically active lifestyle could minimize the harmful effects of sleep for some variables involved in cardiovascular control.

These data show that exercise may act as a mitigating factor for the damage caused by poor sleep quality. Despite few studies in women with this theme, a recent study showed that training and match schedules and workloads might affect sleep duration[29]. However, this was more evident in males compared to female adolescents. This finding is interesting because it is unknown whether physical activity could become an additional cardiovascular stressor factor when poor sleep quality. The Wennman et al. (2015) study even points out that slightly active women and good sleep tend to have a higher risk of high triglycerides and total cholesterol, which increases cardiovascular risk[30].

Studies such as that of Kobayashi et al. (2013) and Loredó et al. (2004) also point in this sense, in which blood pressure reduces by about 10 to 20% during sleep and maintaining stable levels in people with good sleep quality[31, 32]. Conversely, according to a recent study by Lyu et al. (2020), poor sleep negatively affects physiological parameters such as blood pressure and autonomic function. Suggesting that blood pressure regulation is associated with autonomic changes during the wakefulness-sleep cycle, especially in sympathetic nervous system hyperactivation[33].

When male and female teenagers were divided, there was no change in the male teenager's group's systolic and diastolic blood pressure values. In the female teenager's group, SBP was higher in the sedentary group with poor sleep as in the general classification. The active group with poor sleep presented lower values, corroborating what we have analyzed about the relationship of physical activity as a protector of these parameters.

There were no significant differences in girls about autonomic variables, even observing that HF values were lower in the sedentary and poor sleep quality group than in the active and poor sleep quality group, corroborating what we have analyzed about physical activity. Additionally, in the group of male teenagers, we observed poor values about the parasympathetic modulation of sedentary patients and poor sleep in all analyses compared to those that practice physical activity. Variables such as HF and SD2 were worse in sedentary groups. It is noteworthy that inversely, the LF was responsible for sympathetic modulation, being higher in this SPSQ group, and even with poor sleep, the active group presented a higher vagal modulation, which was demonstrated by both the HF and the sympathovagal balance.

The literature has demonstrated and corroborated the results obtained in our study, even if analyzed separately in previous studies[34]. Several studies show that when comparing active and sedentary individuals, the active individuals present better HRV, which means a

reduction of sympathetic activity and increased parasympathetic, indicated by their specific variables[11, 34-36], demonstrating the vital role of PA in autonomic parameters.

Concerning sleep, we also observed in the literature that studies point to a better HRV, the better the quality of sleep, which, among other aspects, reduces blood pressure (BP) during this process and improves the circadian cycle in a regular sleep[10, 37]. I'm sure this study by Werner et al. (2015) makes a proportional relationship between HRV and good sleep quality. Following this same thought, a higher HRV would lead to better sleep quality and mental health. This result involves aspects such as anxiety and depression that have affected several people worldwide and are much more exacerbated in this pandemic moment that we are living.

Glos et al. (2014)[38] show that sleep deprivation promotes an increase in sympathetic tone already in the early hours of the day, leading that similarly, heart rate (HR) and BP remain high when sleep recovery is insufficient, where added these factors might predispose to cardiovascular damage[39].

Finally, we observed that even poor quality of sleep data points to PA's important role in this protective function of our cardiovascular system, when we observed that even individuals with poor sleep but were active presented better HRV in adolescents. In this sense, PA enters the radar of this protagonism precisely because of several other factors such as obesity being a negative influencer both in sleep and in HRV of adolescents[2], which with the regular practice of physical activity can be attenuated.

One limitation of the study was the non-use of polysomnography to analyze sleep, mainly due to the high cost given the sample size. However, all application and standardization care was taken to use the PSQI.

It is also worth reflecting for further studies that how much a regular physical activity practice can also influence the quality of sleep of adolescents specifically. It is essential to conduct a longitudinal study that can monitor cardiac function, sleep, and metabolic markers to analyze these effects in the long term.

## **CONCLUSION**

Even though there is still much to research, the physical activity practiced regularly has shown a consequence of the improvement in HRV, sleep quality, and consequently in the reduction of anxiety and depression at adolescents, which has been the target of great concern of the modern society.

In practice, we will be able to improve understanding in the future and use one earlier tool in treating various physiological and psychological factors of this population.

## **FUNDING**

No funding was received for this research.

## **CONFLICT OF INTEREST**

All authors certify that they have no affiliations with or involvement in any organization or entity with any financial interest (such as honoraria; educational grants; participation in speakers' bureaus; membership, employment, consultancies, stock ownership, or other equity interest; and expert testimony or patent-licensing arrangements), or non-financial interest (such as personal or professional relationships, affiliations, knowledge or beliefs) in the subject matter or materials discussed in this manuscript.

## **ETHICAL APPROVAL**

All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee (name of institute/committee) and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards.

## **INFORMED CONSENT**

Informed consent was obtained from all individual participants included in the study.

## **DATA AVAILABILITY STATEMENT**

The data that support the findings of this study are not openly available due to reasons of sensitivity human data and are available from the corresponding author upon reasonable request.

## **REFERENCES**

[1] R. Barroso, A.C. Silva-Filho, C.J. Dias, N. Soares Jr, A. Mostarda, L.A. Azoubel, L. Melo, A.d.M. Garcia, B. Rodrigues, C.T.J.J.o.h.p. Mostarda, Effect of exercise training in heart rate variability, anxiety, depression, and sleep quality in kidney recipients: A preliminary study, 24(3) (2019) 299-308.

- [2] J. Kahlhöfer, J. Karschin, N. Breusing, A. Bosy-Westphal, Relationship between actigraphy-assessed sleep quality and fat mass in college students, *Obesity* 24(2) (2016) 335-341.
- [3] O.G. Jenni, P. Achermann, M.A.J.S. Carskadon, Homeostatic sleep regulation in adolescents, 28(11) (2005) 1446-1454.
- [4] S.J. Crowley, E. Van Reen, M.K. LeBourgeois, C. Acebo, L. Tarokh, R. Seifer, D.H. Barker, M.A.J.P.o. Carskadon, A longitudinal assessment of sleep timing, circadian phase, and phase angle of entrainment across human adolescence, 9(11) (2014) e112199.
- [5] M.M. Ohayon, M.A. Carskadon, C. Guilleminault, M.V.J.S. Vitiello, Meta-analysis of quantitative sleep parameters from childhood to old age in healthy individuals: developing normative sleep values across the human lifespan, 27(7) (2004) 1255-1273.
- [6] H.C. Woods, H. Scott, # Sleepyteens: Social media use in adolescence is associated with poor sleep quality, anxiety, depression and low self-esteem, *Journal of adolescence* 51 (2016) 41-49.
- [7] F.P. Cappuccio, S. Stranges, N.-B. Kandala, M.A. Miller, F.M. Taggart, M. Kumari, J.E. Ferrie, M.J. Shipley, E.J. Brunner, M.G.J.H. Marmot, Gender-specific associations of short sleep duration with prevalent and incident hypertension: the Whitehall II Study, 50(4) (2007) 693-700.
- [8] A. Fiorentini, R. Valente, A. Perciaccante, L.J.I.j.o.c. Tubani, Sleep's quality disorders in patients with hypertension and type 2 diabetes mellitus, 114(2) (2007) E50-E52.
- [9] I. Narang, C. Manlhiot, J. Davies-Shaw, D. Gibson, N. Chahal, K. Stearne, A. Fisher, S. Dobbin, B.W. McCrindle, Sleep disturbance and cardiovascular risk in adolescents, *Cmaj* 184(17) (2012) E913-E920.
- [10] S.M. Rodríguez-Colón, F. He, E.O. Bixler, J. Fernandez-Mendoza, A.N. Vgontzas, S. Calhoun, Z.-J. Zheng, D.J.S.m. Liao, Sleep variability and cardiac autonomic modulation in adolescents—Penn State Child Cohort (PSCC) study, 16(1) (2015) 67-72.
- [11] N. de JS Soares-Junior, C.A. Dias-Filho, C.J. Dias, B. Rodrigues, A.C. Ferreira, H.A. Costa, A.V. Dibai-Filho, C.d.S. Sena, R.M. Ribeiro, J.J.J.o.E.P.O. de O Brito-Monzani, Active Lifestyle can Contribute to Attenuation of Cardiac Autonomic Dysfunction in Adolescent Offspring of Hypertensive Parents, 22(3) (2019).
- [12] G.A. Kelley, K.S.J.J.o.E.B.M. Kelley, Exercise and sleep: a systematic review of previous meta-analyses, 10(1) (2017) 26-36.
- [13] H. Park, B.J.J.o.s.r. Suh, Association between sleep quality and physical activity according to gender and shift work, 29(6) (2020) e12924.

- [14] N. Kalak, M. Gerber, R. Kirov, T. Mikoteit, J. Yordanova, U. Pühse, E. Holsboer-Trachsler, S. Brand, Daily morning running for 3 weeks improved sleep and psychological functioning in healthy adolescents compared with controls, *Journal of Adolescent Health* 51(6) (2012) 615-622.
- [15] D. Bonnar, K. Bartel, N. Kakoschke, C. Lang, Sleep interventions designed to improve athletic performance and recovery: a systematic review of current approaches, *Sports medicine* 48(3) (2018) 683-703.
- [16] Q. Xiao, S.K. Keadle, A.R. Hollenbeck, C.E.J.A.j.o.e. Matthews, Sleep duration and total and cause-specific mortality in a large US cohort: interrelationships with physical activity, sedentary behavior, and body mass index, *180(10)* (2014) 997-1006.
- [17] A. Bellavia, T. Åkerstedt, M. Bottai, A. Wolk, N. Orsini, Sleep duration and survival percentiles across categories of physical activity, *American journal of epidemiology* 179(4) (2014) 484-491.
- [18] G. Beevers, G.Y. Lip, E.J.B. O'Brien, Blood pressure measurement: Part II—Conventional sphygmomanometry: Technique of auscultatory blood pressure measurement, *322(7293)* (2001) 1043-1047.
- [19] N.H.B.P.E. Program, The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents, US Department of Health and Human Services, National Institutes of Health ...2005.
- [20] S.M. Ayub-Ferreira, J. Souza, D.R. Almeida, B. Biselli, M.S. Avila, A.S. Colafranceschi, B. Stefanello, B.M.d. Carvalho, C.A. Polanczyk, D.R.J.A.B.d.C. Galantini, *Diretriz de assistência circulatória mecânica da Sociedade Brasileira de Cardiologia*, 107 (2016) 1-33.
- [21] N. Heart, Lung, B. Institute, N.A.A.f.t.S.o. Obesity, The practical guide: identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults, The Institute2000.
- [22] D. Gordon, W. Taddei-Peters, A. Mascette, M. Antman, P.G. Kaufmann, M.S.J.N.E.J.o.M. Lauer, Publication of trials funded by the National Heart, Lung, and Blood Institute, *369(20)* (2013) 1926-1934.
- [23] S. Matsudo, T. Araújo, V. Marsudo, D. Andrade, E. Andrade, G.J.R.b.a.f.s. Braggion, *Questionário internacional de atividade física (IPAQ): estudo de validade e reprodutibilidade no Brasil*, (2001) 05-18.
- [24] D.P. Guedes, C.C. Lopes, J.E.R.P.J.R.B.d.M.d.E. Guedes, Reproducibility and validity of the International Physical Activity Questionnaire in adolescents, *11* (2005) 151-158.
- [25] A. Mannocci, D. Masala, D. Mei, A.M. Tribuzio, P.J.M.p. Villari, *International Physical Activity Questionnaire for Adolescents (IPAQ A): reliability of an Italian version*, (2018).

- [26] J.N. Rachele, T.F. Cuddihy, T.L. Washington, S.M.J.I.j.o.a.m. McPhail, health, Adolescent's perceptions of parental influences on physical activity, 29(3) (2017).
- [27] C.L. Craig, A.L. Marshall, M. Sjöström, A.E. Bauman, M.L. Booth, B.E. Ainsworth, M. Pratt, U. Ekelund, A. Yngve, J.F.J.M. Sallis, s.i. sports, exercise, International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity, 35(8) (2003) 1381-1395.
- [28] A.N. Bertolazi, S.C. Fagondes, L.S. Hoff, E.G. Dartora, I.C. da Silva Miozzo, M.E.F. de Barba, S.S.M. Barreto, Validation of the Brazilian Portuguese version of the Pittsburgh sleep quality index, *Sleep medicine* 12(1) (2011) 70-75.
- [29] J.A. Costa, P. Figueiredo, F.Y. Nakamura, A. Rebelo, J.J.F.i.P. Brito, Monitoring Individual Sleep and Nocturnal Heart Rate Variability Indices: The Impact of Training and Match Schedule and Load in High-Level Female Soccer Players, 12 (2021) 533.
- [30] H. Wennman, E. Kronholm, T. Partonen, A. Tolvanen, M. Peltonen, T. Vasankari, K.J.I.j.o.b.m. Borodulin, Interrelationships of physical activity and sleep with cardiovascular risk factors: a person-oriented approach, 22(6) (2015) 735-747.
- [31] J.S. Loreda, R. Nelesen, S. Ancoli-Israel, J.E. Dimsdale, Sleep quality and blood pressure dipping in normal adults, *Sleep* 27(6) (2004) 1097-1103.
- [32] R. Kobayashi, Y. Koike, M. Hirayama, H. Ito, G. Sobue, Skin sympathetic nerve function during sleep—a study with effector responses, *Autonomic neuroscience* 103(1-2) (2003) 121-126.
- [33] B. Lyu, E.W. Hagen, L.A. Finn, P.E.J.J.o.h. Peppard, Blood pressure dipping and sleep quality in Wisconsin Sleep Cohort, 38(3) (2020) 448.
- [34] F. Santa-Rosa, G. Shimojo, D. Dias, A. Viana, F. Lanza, M. Irigoyen, K.J.S.r. De Angelis, Impact of an active lifestyle on heart rate variability and oxidative stress markers in offspring of hypertensives, 10(1) (2020) 1-10.
- [35] R.L. Gomes, R.R. Diniz, A.C. Silva-Filho, C.J. Dias, N. de JS Soares Junior, S.M. da Silva, E.S. de Albuquerque, A.E. Almeida, K.B. Scapini, O.A.J.J.o.E.P.O. de Moraes, Effect of Regular Wheelchair Basketball Practice on Autonomic Modulation and Sleep Quality of Spinal Cord Injured Subjects, 21(3) (2018).
- [36] Í.A.P. Moraes, T.D. Silva, T. Massetti, L.D.C. Menezes, V.F. Ribeiro, L.M.C.C. Tropiano, V. Barnabé, R.A. Hoshi, C.B.M. Monteiro, M. Fernandes, Fractal correlations and linear analyses of heart rate variability in healthy young people with different levels of physical activity, *Cardiology in the Young* 29(10) (2019) 1236-1242.

- [37] G.G. Werner, B.Q. Ford, I.B. Mauss, M. Schabus, J. Blechert, F.H. Wilhelm, High cardiac vagal control is related to better subjective and objective sleep quality, *Biological Psychology* 106 (2015) 79-85.
- [38] M. Glos, I. Fietze, A. Blau, G. Baumann, T.J.P. Penzel, behavior, Cardiac autonomic modulation and sleepiness: physiological consequences of sleep deprivation due to 40 h of prolonged wakefulness, 125 (2014) 45-53.
- [39] P. Meerlo, A. Sgoifo, D.J.S.m.r. Suchecki, Restricted and disrupted sleep: effects on autonomic function, neuroendocrine stress systems and stress responsivity, 12(3) (2008) 197-210.

*Capítulo II*  
*ARTIGO 2*



# The Journal of Sports Medicine and Physical Fitness

EDIZIONI MINERVA MEDICA

## **Regular physical activity can contribute to preventing cardiovascular risk factors in adolescents with ACE gene polymorphism**

Journal: The Journal of Sports Medicine and Physical Fitness

Paper code: J Sports Med Phys Fitness-14849

Submission date: December

28, 2022 Article type: Original

Article

Files:

1. Manuscript  
Version: 1  
Description: Manuscript  
File format: application/vnd.openxmlformats-officedocument.wordprocessingml.document
2. Figures 1 Version: 1  
Description: Figure 1  
File format: application/pdf

**Title:** Regular physical activity can contribute to preventing cardiovascular risk factors in adolescents with ACE gene polymorphism

Nivaldo de Jesus Silva Soares Junior<sup>1,#</sup>, Carlan Senna<sup>1,#</sup>, Carlos Alberto Alves Dias-Filho<sup>1</sup>, Bruno Rodrigues<sup>2</sup>, Maria Claudia Irigoyen<sup>3</sup>, Victor Vicente Macedo de Sousa<sup>4</sup>, Vinícius Santos Mendes<sup>5</sup>, Carlos José Moraes Dias<sup>1</sup>, Cristiano Teixeira Mostarda<sup>1,\*</sup>.

<sup>1</sup> Laboratory of Cardiovascular Adaptation to Exercise (LACORE), Physical Education Department, Universidade Federal do Maranhão (UFMA), São Luís-MA, Brazil

<sup>2</sup> Laboratory of Cardiovascular Investigation and Exercise (LICE), School of Physical Education, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas-SP, Brazil

<sup>3</sup> Department of Cardiopneumology of Faculdade de Medicina da USP, Head of the Experimental Hypertension Laboratory of InCor -HC-FMUSP, São Paulo, Brazil

<sup>4</sup> Student Medical School ITPAC Santa Inês – MA

<sup>5</sup> Medical student, Federal University of Maranhão – UFMA

# Equivalent contribution between authors

\*Correspondent author: Cristiano Teixeira Mostarda, Av. dos Portugueses, 1966, Cidade Universitária Dom Delgado, São Luís, MA, Brasil; Zip code: 65085-580; e-mail: cristiano.mostarda@gmail.com

## ABSTRACT

**Background:** The article aims to analyze the influence of the level of physical activity and the polymorphism in the ACE gene on cardiac autonomic modulation and the chance of cardiovascular risk in adolescents. **Methods:** One hundred thirty-six adolescents, 14 years old (11 to 18), divided into active (AG) and sedentary (SG) groups. Blood pressure, body composition, physical activity level, and sexual maturation were assessed to characterize the groups. Afterward, an electrocardiogram was performed, and oral mucosal cells were collected to analyze heart rate variability and genotypic research of angiotensin-converting enzyme. **Results:** Distribution frequency of D and I alleles, and time-domain variables of heart rate variability were similar between AG and SG subjects. AG presented lower systolic blood pressure and sympathetic modulation when compared to the SG DD. Additionally, the odds ratio for the cardiovascular events was increased in the SG DD compared with that in AG with DD allele (AG DD) adolescents, as verified for the autonomic variables LF%, HF%, LF/HF, and SBP. **Conclusions:** Regular physical activity in adolescents can contribute to the maintenance of blood pressure levels, preventing autonomic imbalance and cardiovascular risk factors in adolescents with ACE gene polymorphism.

**Keywords:** Adolescents; Angiotensin-converting enzyme; Physical activity; Autonomic nervous system; Cardiovascular.

## INTRODUCTION

Understanding the genetic influence on health issues and preventing cardiovascular diseases is paramount. Epidemiological studies have shown that genetic factors influence about 30% to 50% of blood pressure variation [1, 2], contributing to hypertension and cardiovascular diseases. Polymorphisms can influence the expression and production of regulatory components in the endocrine system. These include the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS), which plays, along with other environmental factors, a fundamental role in the pathogenesis of essential arterial hypertension in both adults and adolescents [3].

Insertion/Deletion (I/D) angiotensin-converting enzyme (ACE) gene polymorphisms (rs1799752) stand out among these polymorphisms that contribute to unfavorable changes in blood pressure control. Individuals with the D allele display serum and cardiac ACE elevated levels. Thus, the ACE gene polymorphism is a genetic variant that can alter cardiovascular physiological function in individuals with a higher amount of angiotensin II [4]. This condition can increase the chances of developing cardiovascular diseases due to changes in several mechanisms such as electrolyte and endothelial imbalance, autonomic dysfunction, and, consequently, decreased heart rate variability (HRV) [5].

Studies showed that HRV impairment is an independent predictor of cardiovascular disease and mortality [6, 7]. Additionally, HRV can be influenced by factors such as general and abdominal obesity, higher blood pressure, and physical inactivity in different populations [8, 9]. These risk factors may occur as early as childhood, as shown by the study [10], and may be influenced by genetic factors [11].

Additionally, the sedentary lifestyle strongly contributes to all risk factors and is increasingly present in adolescents [12]. Given this fact, identifying autonomic dysfunctions in adolescents with ACE polymorphism becomes relevant, as their cardiac autonomic modulation may be altered even before the development of cardiovascular diseases. Regular physical exercises can act as a protective agent against these comorbidities [13]. However, few studies have studied the impact of polymorphism on the ACE gene (rs1799752) and the level of physical activity on adolescents' autonomic dysfunction.

Thus, this study aimed to analyze the influence of the level of physical activity and the polymorphism of the ACE gene (rs1799752) on cardiac autonomic modulation and the chance of cardiovascular risk in adolescents.

## **METHODS**

### *Sample collection*

This analytical and cross-sectional study included adolescents of both sexes, aged between 11 and 18, from a state public school. The study included 136 adolescents (47 boys and 89 girls), which was divided into an active group (GA), composed of 76 individuals, and a sedentary group (GS), consisting of 60 individuals. The samples were classified into one of the three possible genotypes resulting from the ACE gene's polymorphism: two homozygous (DD and II) and one heterozygous (ID) genotype.

Students of the selected age group were invited to participate in the study upon furnishing the informed consent form (ICF) signed by the parents or guardians, which authorized their participation. This study followed the recommendations of the Helsinki Declaration and Resolution no. 466/2012 of the National Health Council of the Brazilian Ministry of Health. It was approved by the Permanent Ethics Committee in Research Involving Human Beings of the Federal University of Maranhão (2.673.791).

The following exclusion criteria were used for the study sample: participants who did not attend all the study visits, those who presented any pathophysiological changes during the study, and those undergoing pregnancy or lactation. The data were collected during a single session on the scheduled days.

### *Collection of oral mucosal cells*

Exfoliated oral mucosal cells were obtained from the participants by gently brushing the buccal mucosa and buccal groove using a sterile swab. The collected cells were then stored at  $-20^{\circ}\text{C}$  until DNA isolation.

### *Clinical assessment and body composition analysis*

An anthropometric evaluation was performed with the participant in the orthostatic position. The weight was measured using a Balmak digital scale (kg), while the height was measured using a compact stadiometer, type EST 23 (in mm). A trained professional performed all the measurements according to NHBLI [14].

The bioelectrical impedance method (BIA) was carried out with the Maltron@ device, model BF906 (Maltron; Essex, UK), tetrapolar, 50 kHz. The procedure was performed during the morning after fasting for 10-12 hours in a supine position.

### *Evaluation of sexual maturation*

For the evaluation of sexual maturation, the criteria used by Tanner were adopted [15]. It is a self-evaluation method using images, considering the development of breasts in girls, penis in boys, and hair on genitals in both genders.

Subsequently, the individuals were classified in one of the following five stages:

- 1st stage: Indicates that the individual is still in childhood (pre-pubertal),
- 2nd stage: Represents the beginning of the maturational period,
- 3rd and 4th stages: Shows the continuity of the maturation process,
- 5th stage: Indicates that the individual is a complete adult.

### *Measurement of blood pressure*

The protocol for blood pressure measurement (Omron® HEM-711 and Omron® 905) followed the norms of the Brazilian Guideline of Hypertension [2] and the IV Report on the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of Hypertension in Children and Adolescents [16]. An optimal cuff size was used according to the arm size of the participants.

### *Assessment of the heart rate variability*

The HRV data were obtained in the supine position with spontaneous breathing. The time series of HR was acquired (Micromed Biotechnologia, WinCardio) by determining the RR interval with a 12-lead electrocardiogram, 1000 Hz sample rate, during 10 min and was analyzed in the time domain through the analysis of standard deviation of the range of regular beats (SDNN) and root-mean-square differences of successive R-R intervals (RMSSD). After visual inspection, the series of RR intervals was made by tuning the frequency cubic spline interpolation ( $f_i = 250$  Hz) and reducing the number of dots per decimation (18 times).

Then each beat was identified using the algorithm by Matlab™ program (Welch's method) that generates the result of spectral analysis with the respective bands of interest (HF, high-frequency: 0.4 to 0.15 Hz; LF, low-frequency: 0.15 to 0.04 Hz). Normalized LF and HF components of R–R variability were considered markers of cardiac sympathetic and parasympathetic modulation, and the ratio between them (LF/HF) was considered an index of the heart's autonomic modulation [17]. The results were expressed in absolute values (HF  $\text{ms}^2$  and LF  $\text{ms}^2$ ) and percentages (HF% and LF%).

### *Physical Activity Level Assessment*

The physical activity level was analyzed using the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ). The data were converted into METS (Metabolic Equivalent of Task) for better visualization. The IPAQ allows the evaluation of the physical activity carried out by the

individual during the previous week, classifying it into high (greater than 1500 MET-min/week) vs. low levels of physical activity (less than 600 MET-min/week) [18].

#### *DNA Extraction and PCR*

The DNA extraction from the oral mucosa cells was carried out using the Axyprep™ Mailsorce Genomic DNA Miniprep Kit (axygen scientific - USA), following the manufacturer's instructions. The DNA was quantified, and subsequently, the DNA fragment containing the polymorphic site I/D of the ACE gene was sequenced using polymerase chain reaction (PCR). The primers used in this PCR allowed amplification of sequences with 190 base pairs (bp) for the DD genotype and 490 bp for the II genotype. Used the sequences hECAf (5'-CTG GAG ACC ACT CCC ATC CTT TCT-3') and hECAr (5'-GAT GTG GCC ATC ACA TTC GTC AGA T -3'). The presence of both fragments served to identify the heterozygotes (ID).

PCR was performed in a final reaction mixture of 12 µL volume, comprising 6 µL of gotaq (Promega, cat. No. M7122), 0.06 µL of primers (hECAr e hECAf), 1 µL of DNA, and 5 µL of ultrapure water. The reaction conditions in the thermocycler alternated between temperatures of 95.55 °C and 75 °C, following: 5 min at 95 °C, 40 cycles of 10 s at 95 °C, 10 s at 58 °C, 20 s at 72°C, and 5 min at 72 °C. The steps in this protocol promoted denaturation of the DNA, annealing the primers to sample DNA strands, and then an extension of the DNA strands, respectively.

The PCR products were separated on 1% agarose gel, using 6 µL of the sample and 490 bp and 190 bp markers. The samples were run for 1 h 40 min at 80V. Afterward, the samples were stained with ethidium bromide (40 min), and electrophoresis was performed at 100V. The fragments were subsequently observed under ultraviolet light. The samples were classified into one of the three possible genotypes resulting from the polymorphism of the ACE gene: two homozygous (DD and II) genotypes and one heterozygous (ID) genotype.

To increase the specificity of the genotyping, the samples that presented the DD genotype were re-evaluated by a second PCR, using a specific primer for the incorporation were used the sequences: sense (5' TGG GAC CAC AGC GCC CGC CAC TAC-3'), hECAf, and anti-sense (5'-TCG CCA GCC CTA CCA TGC CCA TAA -3'), hECAr.

#### *Statistical analysis*

Data were subjected to the Kolmogorov-Smirnov normality test. To analyze the differences between the groups, t-test and two-way ANOVA with Bonferroni posthoc test were used. The chi-squared test was performed to evaluate the association between qualitative

variables. The level of significance was established at  $p < 0.05$ . Data are represented as mean  $\pm$  standard error of the mean. Statistica® 5.0 software was used for data analysis.

## RESULTS

The study included 136 adolescents (47 boys and 89 girls), with an average age of 14. The active group (AG) was composed of 76 individuals, (24) boys and (52) girls, and the sedentary group (SG) of 60 individuals, (23) boys and (37) girls. The statistical analysis did not reveal significant differences related to sex, indicating that the groups were homogeneous.

The Hardy-Weinberg balance was calculated, and the data were distributed in the frequency of the alleles D ( $n = 50 / 83\%$ ) and ( $n = 53 / 70\%$ ) and I ( $n = 10 / 17\%$ ) and ( $n = 23 / 30\%$ ) between the SG and AG groups, respectively, based on the Chi-squared test ( $\chi^2 = 3.37$  and p-value 0.66). The genotypes DD ( $n = 38 / 63\%$ ) and ( $n = 38 / 50\%$ ), DI ( $n = 12 / 20\%$ ) and ( $n = 15 / 20\%$ ), and II ( $n = 10 / 17\%$ ) and ( $n = 23 / 30\%$ ) between the SG and AG groups, respectively, based on the Chi-squared test ( $\chi^2 = 3.62$  and p-value 0.16). There was no difference in distribution frequency after a Fisher's test (table 1).

**Table 1** – Frequency of the D and I alleles and the genotypes (DD, DI, and II)

	SG	AG	$\chi^2$	
Alelo D	50 = (83%)	53 = (70%)	[3.37]	0.66
Alelo I	10 = (17%)	23 = (30%)		
Genótipo DD	38 = (63%)	38 = (50%)		
Genótipo DI	12 = (20%)	15 = (20%)	[3.62]	0.16
Genótipo II	10 = (17%)	23 = (30%)		

SG: sedentary group; AG: active group; Statistical difference ( $P < 0.05$ ), based on Chi-squared test ( $\chi^2$ ).

For the division of sexual maturation between tanner stages, there were no differences in distribution between groups. With the following distribution of internships: 1:  $n = 5$  (5.29%) and  $n = 7$  (6.71%), 2:  $n = 15$  (14.12%) and  $n = 17$  (17.88%), 3:  $n = 30$  (34.41%) and  $n = 48$  (43.59%),  $n = 4$ :  $n = 10$  (6.18%) and  $n = 4$  (7.82%) between the SG and AG groups, respectively, based on the Chi-squared test ( $\chi^2 = 5.37$  and p-value 0.14) (table 2).

**Table 2** – Sexual maturation of adolescents

SEXUAL MATURATION	SG (n=74)	AG (n=214)	$\chi^2$
Stage 1	5 (5.29%)	7 (6.71%)	
Stage 2	15 (14.12%)	17 (17.88%)	
Stage 3	30 (34.41%)	48 (43.59%)	[5.37]
Stage 4	10 (6.18%)	4 (7.82%)	0.14

Statistical difference ( $P < .05$ ), based on Chi-squared test ( $\chi^2$ ).

Table 3 shows the body composition, Age (years), Weight (kg), Height (cm), BMI (kg/cm<sup>2</sup>), WC (cm), heart rate, SBP, and DBP of the SG and AG groups. Each group was divided into three subgroups, considering Alleles D and I. Reduced values of SBP were observed in AG-DD compared to SG-DD and SG-DI. HR values were reduced in AG-DD as compared with that in SG-DI.

**Table 3.** Body composition, heart rate, SBP, and DBP of SG divided into groups with DD vs. alleles. DI vs. II and AG divided into groups with DD vs. alleles. DI vs. II.

	SG (n=60)			AG (n=76)		
	DD(n=38)	DI(n=12)	II (n=10)	DD(n=38)	DI(n=15)	II(n=23)
Age (years)	15 ± 1.5	15 ± 1.6	15 ± 1.5	15 ± 1.4	15 ± 1.9	15 ± 2
Weight (kg)	57 ± 12	58 ± 14	50 ± 13	51 ± 8	55 ± 10	54 ± 11
Height (cm)	162 ± 8	161 ± 9	162 ± 11	161 ± 7	157 ± 27	162 ± 11
BMI (kg/cm <sup>2</sup> )	21 ± 4	21 ± 5	19 ± 2	19 ± 3	21 ± 4	20 ± 2
WC (cm)	71 ± 8	72 ± 11	67 ± 6	66 ± 5	68 ± 5	69 ± 7
DBP (mmHg)	82 ± 12	89 ± 10	81 ± 12	79 ± 13	77 ± 18	80 ± 14
SBP (mmHg)	114 ± 11	118.5 ± 13	110 ± 15	107 ± 12 <sup>*#</sup>	113 ± 9	111 ± 2.0
HR (bpm)	67 ± 7	72 ± 10	66 ± 7	64 ± 8 <sup>#</sup>	67 ± 9	62 ± 6

Waist circumference (WC); BMI: Body Mass Index; HR: Heart Rate; SBP: Systolic Blood Pressure; DBP: Diastolic Blood Pressure (\*) comparison between SG vs. AG DD, (#) comparison between SG DI vs. AG DD with statistical difference  $p < 0.05$ , two-way ANOVA and Bonferroni posthoc test).

In table 4 of the autonomic evaluation, in time-domain, (RR(ms), SDNN(ms), RMSSD(ms), SD1(ms), and SD2(ms)) nowhere observed difference among the groups. In the frequency domain, the SG group with the DD allele had higher values for sympathetic modulation (LF%); lower values for parasympathetic modulation (% HF%), and higher



sympathovagal balance (LF/HF) when compared to the AG group with DD, DI, and II allele.

**Table 4** - Heart rate variability in time and frequency domain divided into SG groups with DD vs. alleles. DI vs. II and AG divided into groups with DD vs. alleles. DI vs. II.

	SG (n=60)			AG (n=76)		
	DD(n=38)	DI(n=12)	II (n=10)	DD(n=38)	DI(n=15)	II(n=23)
<b>Time Domain</b>						
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
<b>Frequency Domain</b>						
LF (ms <sup>2</sup> )	1787 ± 2108	552 ± 452	735 ± 644	781 ± 681	660 ± 516	852 ± 663
HF (ms <sup>2</sup> )	1240 ± 3820	997 ± 1241	832 ± 842	1714 ± 2627	1658 ± 2992	1397 ± 1083
LF (%)	60 ± 14	44 ± 15	49 ± 14	40 ± 14*	44 ± 20*	41 ± 14*
HF (%)	40 ± 14	56 ± 15	51 ± 14	60 ± 14*	56 ± 20*	59 ± 14*
LF/HF	1.16 ± 0.79	0.96 ± 0.79	1.04 ± 0.70	0.80 ± 0.49*	0.78 ± 0.34*	0.80 ± 0.52*

RR: normal RR interval; ; SDNN: Standard deviation from the mean of normal RR intervals ; RMSSD: Root mean square of the successive differences; LF: low frequency component in absolut ( ms<sup>2</sup>) and percentual values (%); HF: high frequency component; in absolut ( ms<sup>2</sup>) and percentual values (%); \* p <0.05 in SG DD vs AG. two-way ANOVA, Bonferroni post-hoc.

Additionally, when we evaluated the odds ratio for a cardiovascular event to occur in a group, we found that the SG DD has a higher chance of occurrences compared to the AG DD, as verified for the variables LF%, HF%, LF/HF, and SBP (Table 5 and Figure 1).

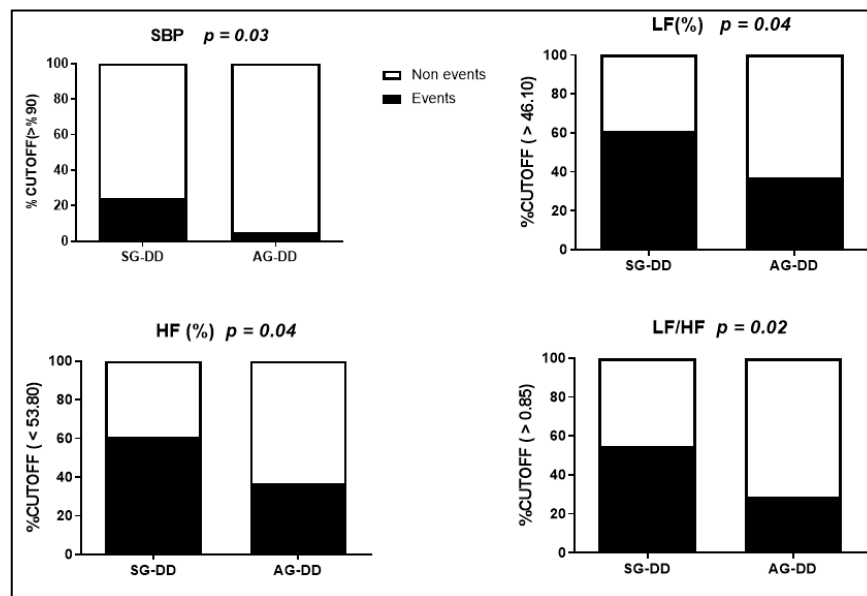
**Table 5** - Cutoff points and indicators for detecting Heart rate variability and systolic blood pressure as cardiovascular risk factors in GS and GA with DD alleles.

	Cutoff	Odds ratio	SG DD	AG DD	95% CI	p-values
			(events/no nevents)	(events/non events)		
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
<b>LF (%)</b>	<b>&gt; 46.10</b>	<b>2.6286</b>	<b>23/15</b>	<b>14/24</b>	<b>[1.0412-6.636]</b>	<b>0.04</b>

<b>HF (%)</b>	<b>&lt; 53.80</b>	<b>2.6286</b>	<b>23/15</b>	<b>14/24</b>	<b>[1.0412-6.636]</b>	<b>0.04</b>
<b>LF/HF</b>	<b>&gt; 0.85</b>	<b>3.0321</b>	<b>21/17</b>	<b>11/27</b>	<b>[1.1739-7.831]</b>	<b>0.02</b>
SD1(ms)	< 35.10	1.2346	20/18	18/20	[0.501-3.038]	0.64
SD2(ms)	<84.80	0.6724	26/12	29/9	[0.244-1.852]	0.44
<b>SBP (mmHg)</b>	<b>&gt; % 90</b>	<b>5.5862</b>	<b>9/29</b>	<b>2/36</b>	<b>[1.118-27.901]</b>	<b>0.03</b>

CI: confidence interval; SDNN: Standard deviation from the mean of normal RR intervals; RMSSD: Root mean square of the successive differences. LF: low frequency component; HF: high frequency component. SBP: Systolic blood pressure.

**Figure 1** - Cutoff points for detecting cardiovascular risk factors



SBP: systolic blood pressure; SG-DD: sedentary group DD allele; AG-DD: active group DD allele.

## DISCUSSION

This study aimed to analyze the influence of physical activity level and polymorphism in the ACE gene (rs1799752) on cardiac autonomic modulation and the chance of cardiovascular risk in adolescents. It is essential to mention that, as far as we know, our study was the first to show possible relationships between the variables of the ACE gene polymorphism and the physical activity level in adolescents, together with cardiac autonomic modulation and risk of cardiovascular disease.

Thus, the most significant findings of this study demonstrate that the SG DD had higher blood pressure levels accompanied by higher sympathetic modulation and less vagal modulation than GA DD. Also, SG DD has been shown to increase cardiovascular disease risk.

These data suggested that regular physical activity provides a protective action to physically active individuals even when the ACE gene polymorphism is present.

Studies show that the single D allele of the ACE gene polymorphism is sufficient to increase serum ACE production in individuals with it [19, 20]. As a result, individuals with the DD genotype showed approximately twice as much ACE activity as homozygotes II. Individuals with the ID genotype have an intermediate level of ACE activity between groups [21]. Thus, individuals with the DD genotype may be more exposed to higher levels of angiotensin II than those with genotype II.

Thus, the increase in the synthesis of ACE potentiates the increase in sympathetic activity and the systemic vasoconstrictor responses due to greater angiotensin II production and other mechanisms as a decrease in the endothelial signaling pathways triggered by bradykinin, which has vasodilating action, consequently increasing blood pressure [22].

On the other hand, physical exercise may decrease ACE activity, allowing higher blood flow and vascular conductance, which would be beneficial during exercise [23]. Furthermore, physical exercise reduces sympathetic activity and increases the vagal tonus.

Our results also demonstrate that the AG DD had higher vagal modulation values of HF (nu). The reduction in parasympathetic modulation of the SG DD is also implicated in the low values for HF (nu) since the importance of this frequency domain index mainly reflects vagal tone. These values are associated with increased cardiovascular abnormalities due to impaired autonomic function. The association of the ACE DD genotype with the decrease in the HRV high-frequency band leads to an autonomic imbalance, increasing the risk of cardiovascular events [24].

Due to regular physical activity, our study's improvement in autonomic modulation is well observed and was consistent with previous investigations. These results show that physical activity stimulates the predominance of parasympathetic modulation and the reduction of cardiac sympathetic modulation, reducing the risk factors of cardiovascular diseases [25]. This is evidenced in our study, where the AG DD, DI, and II groups showed higher vagal modulation accompanied by a reduction in sympathetic modulation compared to the SG DD group. Parallel, there is also a reduction in the sympathovagal balance, in which studies report that the lower this index, the greater the individual's vagal predominance [26].

Studies show that exercise promotes cardiovascular benefits. In the active vs. sedentary comparison, better cardiac autonomic modulation of the active group was also demonstrated, along with reduced SBP and DBP values, proving the effectiveness of physical exercise in improving autonomic modulation [27] and decreases in blood pressure [28] and

weight control [29]. However, ACE polymorphism is not explored in these studies. Additionally, our study did not observe any difference in adolescents' weight.

In the association between heart rate variability parameters (HRV) with duration of leisure-time physical activity in adolescents, it was observed that leisure-time physical activity is associated with better HRV. These associations were improved when adolescents were physically active for more than six months [30].

The relationship between sports practice, school physical education, habitual physical activity, and cardiovascular risk indicators in adolescents observed that sports practice was related to more significant heart rate variability during rest [31]. With this, studies demonstrate that physical exercise, in addition to reducing ACE activity, would reduce the action of Ang II on ANS and can improve baroreflex control [32] by increasing the sensitivity of the aortic depressor nerve, leading to an attenuation of the sympathetic tone [33, 34].

Experimental evidence has shown that physical activity effectively reduces RAS activity and improves cardiac autonomic control, reducing the risk of cardiovascular diseases [35].

Our results demonstrated that the odds for developing cardiovascular disease increased after the association of sedentary lifestyle and DD genotype with indexes in the frequency domain of heart rate variability and systolic blood pressure. This result is evidenced by reduced parasympathetic modulation (HF%) and increased sympathetic modulation (LF%) and SBP.

The results have significant clinical applications since the monitoring of HRV values that discriminate cardiovascular risk in adolescents can help the multidisciplinary health team identify cardiovascular risk through HRV [36]. Considering that the frequency domain parameters are the best cardiovascular risk discriminants in adolescents, monitoring cardiac autonomic modulation in the early stages of life is emphasized, as it is considered an independent predictor of mortality [6].

Our results also reinforce the importance of regular physical activity in promoting health in young people. According to Zaffalon et al. (2018) [37], the sedentary lifestyle associated with genetic factors induces impairment of cardiac autonomic modulation, compromising the quality of life, even before changing any cardiovascular or metabolic clinical parameters.

However, the importance of interpreting these research results is emphasized by some limitations, one of which is using accelerometer sensors in mobile and biochemical marks.

## CONCLUSION

Regular physical activity in adolescents can contribute to maintaining blood pressure levels and preventing autonomic imbalance and cardiovascular risk factors in adolescents with ACE gene polymorphism.

## ACKNOWLEDGMENTS

We thanks Fundação de Amparo à Pesquisa e ao Desenvolvimento Científico e Tecnológico do Maranhão - FAPEMA (Universal - 01293/16); Fundação de Amparo à Pesquisa e ao Desenvolvimento Científico e Tecnológico do Maranhão - FAPEMA- (BEPP-01404/21, universal 00919/17) and Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Finance Code 001.

## References

1. Fava C, Burri P, Almgren P et al. Heritability of ambulatory and office blood pressure phenotypes in Swedish families. 2004; 22: 1717-1721
2. Barroso WKS, Rodrigues CIS, Bortolotto LA et al. Brazilian guidelines of hypertension–2020. 2021; 116: 516-658
3. Singh M, Mensah GA, Bakris GJ. Pathogenesis and clinical physiology of hypertension. 2010; 28: 545-559
4. Yasodha R, Sumathi R, Chezian P et al. Eucalyptus microsatellites mined in silico: survey and evaluation. 2008; 87: 21-25
5. Guney A, Ergec D, Kirac D et al. Effects of ACE polymorphisms and other risk factors on the severity of coronary artery disease. 2013; 12: 6895-6906
6. Thayer JF, Yamamoto SS, Brosschot JF. The relationship of autonomic imbalance, heart rate variability and cardiovascular disease risk factors. 2010; 141: 122-131
7. Sessa F, Anna V, Messina G et al. Heart rate variability as predictive factor for sudden cardiac death. 2018; 10: 166
8. Farah BQ, Prado WLd, Tenório TRdS et al. Heart rate variability and its relationship with central and general obesity in obese normotensive adolescents. 2013; 11: 285-290
9. Moraes ÍA, Silva TD, Massetti T et al. Fractal correlations and linear analyses of heart rate variability in healthy young people with different levels of physical activity. 2019; 29: 1236-1242

10. Ford ESJC. C-reactive protein concentration and cardiovascular disease risk factors in children: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey 1999–2000. 2003; 108: 1053-1058
11. Farah BQ, Christofaro DGD, Balagopal PB et al. Association between resting heart rate and cardiovascular risk factors in adolescents. 2015; 174: 1621-1628
12. O'Dwyer MV. Active play and sedentary behaviour in preschool children: from patterns to intervention: Liverpool John Moores University (United Kingdom); 2012
13. Garg R, Malhotra V, Dhar U et al. The isometric handgrip exercise as a test for unmasking hypertension in the offsprings of hypertensive parents. 2013; 7: 996
14. Gordon D, Taddei-Peters W, Mascette A et al. Publication of trials funded by the National Heart, Lung, and Blood Institute. 2013; 369: 1926-1934
15. Morris NM, Udry JRJJoy, adolescence. Validation of a self-administered instrument to assess stage of adolescent development. 1980; 9: 271-280
16. Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM et al. Clinical practice guideline for screening and management of high blood pressure in children and adolescents. 2017; 140
17. Crawford MH, Bernstein SJ, Deedwania PC et al. ACC/AHA guidelines for ambulatory electrocardiography: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the Guidelines for Ambulatory Electrocardiography) developed in collaboration with the North American Society for Pacing and Electrophysiology. 1999; 34: 912-948
18. Hagströmer M, Bergman P, De Bourdeaudhuij I et al. Concurrent validity of a modified version of the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ-A) in European adolescents: The HELENA Study. 2008; 32: S42-S48
19. Cambien F, Costerousse O, Tiret L et al. Plasma level and gene polymorphism of angiotensin-converting enzyme in relation to myocardial infarction. 1994; 90: 669-676
20. Karahan Z, Ugurlu M, Ucaman B et al. Association between ACE Gene Polymorphism and QT Dispersion in Patients with Acute Myocardial Infarction. 2016; 10: 117
21. Rigat B, Hubert C, Alhenc-Gelas F et al. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. 1990; 86: 1343-1346
22. Ahn S-Y, Gupta CJFip. Genetic programming of hypertension. 2018; 5: 285
23. Silva RFd, Lacchini R, Pinheiro LC et al. Preliminary study about the relationship between estimated training status and RAS polymorphisms on blood pressure and ACE activity in the elderly. 2018; 19: 1470320318782622

24. Yee K, Struthers AJCS. Aldosterone blunts the baroreflex response in man. 1998; 95: 687-692
25. Vasheghani M, Sarvghadi F, Beyranvand MRJD, Metabolic Syndrome et al. The association between cardiac autonomic neuropathy and diabetes control. 2019; 12: 581
26. Perez-Quilis C, Kingsley JD, Malkani K et al. Modulation of heart rate by acute or chronic aerobic exercise. Potential effects on blood pressure control. 2017; 23: 4650-4657
27. Słomko W, Słomko J, Kowalik T et al. Long-term high intensity sport practice modulates adaptative changes in athletes' heart and in the autonomic nervous system profile. 2017; 58: 1146-1152
28. Moraes-Silva IC, Mostarda CT, Silva-Filho AC et al. Hypertension and exercise training: evidence from clinical studies. In Exercise for Cardiovascular Disease Prevention and Treatment: Springer; 2017: 65-84
29. Swift DL, McGee JE, Earnest CP et al. The effects of exercise and physical activity on weight loss and maintenance. 2018; 61: 206-213
30. Palmeira AC, Farah BQ, Soares AHG et al. Association between leisure time and commuting physical activities with heart rate variability in male adolescents. 2017; 35: 302-308
31. Cayres SU, Vanderlei LCM, Rodrigues AM et al. Prática esportiva está relacionada à atividade parassimpática em adolescentes. 2015; 33: 174-180
32. Sayk F, Twesten C, Adametz I et al. Angiotensin II-mediated nondipping during sleep in healthy humans: effects on baroreflex function at subsequent daytime. 2020; 318: R813-R821
33. Raven PB, Young BE, Fadel PJJE et al. Arterial baroreflex resetting during exercise in humans: underlying signaling mechanisms. 2019; 47: 129-141
34. Negrão CE, Rondon MJRBH. Exercício físico, hipertensão e controle barorreflexo da pressão arterial. 2001; 8: 89-95
35. Lamberts RP, Swart J, Noakes TD et al. Changes in heart rate recovery after high-intensity training in well-trained cyclists. 2009; 105: 705-713
36. Farah BQ, Christofaro DGD, Cavalcante BR et al. Cutoffs of short-term heart rate variability parameters in Brazilian adolescents male. 2018; 39: 1397-1403
37. Zaffalon Júnior JR, Viana AO, de Melo GEL et al. The impact of sedentarism on heart rate variability (HRV) at rest and in response to mental stress in young women. 2018; 6: e13873

*Capítulo III*  
*ARTIGO 3*



## Sleep and Biological Rhythms

### Sleep quality and genetic polymorphism can influence the cardiac autonomic modulation of adolescents

–Manuscript Draft–

Manuscript Number:	SABR-D-22-00295
Full Title:	Sleep quality and genetic polymorphism can influence the cardiac autonomic modulation of adolescents
Article Type:	Original Paper
Funding Information:	
Abstract:	<p>Purpose: This aims to evaluate how much the association between the ACE I/D polymorphism and sleep quality can influence the cardiac autonomic modulation of adolescents. Methods: The study involved 243 adolescents, with a mean age of 15, divided into the following four groups: II+GSQ (Allele II + Good Sleep Quality); II+PSQ (Allele II + Poor Sleep Quality); ID/DD+GSQ (Allele ID/DD + Good Sleep Quality); ID/DD+PSQ (Allele ID/DD + Poor Sleep Quality). Blood pressure, body composition, physical activity level, sleep disorder, and sexual maturation were assessed to characterize the groups. Afterward, an electrocardiogram was performed, and oral mucosal cells were collected to analyze heart rate variability and genotypic research of angiotensin-converting enzyme. Results: The main finding of this study was the decrease of vagal action in group DD/DI+GSQ and DD/DI+PSQ relative to group II+GSQ and II+PSQ. The results also showed changes in the variable systolic blood pressure (SBP) in DD/DI+PSQ to II+GSQ and II+GSQ; diastolic blood pressure (DBP) in DD/DI+PSQ to II+GSQ; heart rate (HR) in DD/DI+PSQ to II+GSQ; and Pittsburgh sleep quality index (PSQI) in DD/DI+PSQ to II+GSQ and in II+PSQ to II+GSQ. Conclusions: Adolescents with the D allele of ACE I/D polymorphism negatively influence HRV regardless of sleep quality, and lousy sleep also negatively affects HRV. The two factors (D allele and PSQ) are even more harmful to the adolescent population, leading to various cardiovascular problems.</p>
Corresponding Author:	Cristiano Teixeira Mostarda UFMA: Universidade Federal do Maranhao BRAZIL
Corresponding Author Secondary Information:	
Corresponding Author's Institution:	UFMA: Universidade Federal do Maranhao
Corresponding Author's Secondary Institution:	
First Author:	NIVALDO DE JESUS SILVA Soares JUNIOR
First Author Secondary Information:	
Order of Authors:	<p>NIVALDO DE JESUS SILVA Soares JUNIOR</p> <p>Carlos Alberto Alves Dias-Filho</p> <p>Andressa Coelho Ferreira</p> <p>Flávio de Oliveira Pires</p> <p>Bruno Rodrigues</p> <p>Vinícius Santos Mendes</p> <p>Carlos José Moraes Dias</p> <p>Cristiano Teixeira Mostarda</p>
Order of Authors Secondary Information:	
Author Comments:	

## **SLEEP QUALITY AND GENETIC POLYMORPHISM CAN INFLUENCE THE CARDIAC AUTONOMIC MODULATION OF ADOLESCENTS**

Nivaldo de Jesus Silva Soares Junior<sup>1</sup>, Carlos Alberto Alves Dias-Filho<sup>1</sup>, Andressa Coelho Ferreira<sup>1</sup>, Flávio de Oliveira Pires<sup>2</sup>, Bruno Rodrigues<sup>3</sup>, Vinícius Santos Mendes<sup>4</sup>, Cristiano Teixeira Mostarda<sup>1,2,\*</sup>

<sup>1</sup> Laboratory of Cardiovascular Adaptation to Exercise (LACORE), Physical Education Department, Universidade Federal do Maranhão (UFMA), São Luís-MA, Brazil.

<sup>2</sup> Department of Physical Education of Federal University of Maranhão - UFMA

<sup>3</sup> Laboratory of Cardiovascular Investigation and Exercise (LICE), School of Physical Education, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas-SP, Brazil

<sup>4</sup> Medical student, Federal University of Maranhão - UFMA

**\*Correspondent author:** Cristiano Teixeira Mostarda, Av. dos Portugueses, 1966, Cidade Universitária Dom Delgado, São Luís, MA, Brasil; Zip code: 65085-580; e-mail: cristiano.mostarda@gmail.com

### **ABSTRACT**

This study aims to evaluate how much the association between the ACE I/D polymorphism and sleep quality can influence the cardiac autonomic modulation of adolescents. The study involved 243 adolescents, with a mean age of 15.86, divided into the following four groups: II+GSQ (Allele II + Good Sleep Quality); II+PSQ (Allele II + Low Sleep Quality); ID/DD+GSQ (Allele ID/DD + Good Sleep Quality); ID/DD+PSQ (Allele ID/DD + Low Sleep Quality). Blood pressure, body composition, physical activity level, sleep disorder, and sexual maturation were assessed to characterize the groups. Afterward, an electrocardiogram was performed, and oral mucosal cells were collected to analyze heart rate variability and genotypic research of angiotensin-converting enzyme. The main finding of this study was the decrease of vagal action in group DD/DI+GSQ and DD/DI+PSQ relative to group II+GSQ and II+PSQ: Mean RR  $714 \pm 12$  vs.  $770 \pm 10$ ; SD1  $34 \pm 2$  vs.  $41 \pm 1$ ; SD2  $61 \pm 2$  vs.  $68 \pm 1$ . The results also showed changes in the variable systolic blood pressure, diastolic blood pressure, heart rate and Pittsburgh sleep quality index. Adolescents with the D allele of ACE I/D polymorphism negatively influence HRV regardless of sleep quality, and lousy sleep also negatively affects HRV. The two factors (D allele and PSQ) are even more harmful to the adolescent population, leading to various cardiovascular problems.

**KEYWORDS:** adolescent; heart rate variability; ACE I/D polymorphism; sleep quality.

## INTRODUCTION

Systemic arterial hypertension (SAH) is a worldwide public health problem, mainly because many people are affected by the disease, have many expenses in its treatment, and many deaths from SAH (KEARNEY; WHELTON; REYNOLDS; MUNTNER *et al.*, 2005).

More and more adolescents have been diagnosed with SAH, so this scientific interest in pathology in this population has been increasing since the publication in 2004 of the National High Blood Pressure Education Program Working Group, which brought an updated blood pressure classification in children and adolescents, to alert and justify for the population an increasingly early healthy lifestyle for adolescents (PROGRAM, 2005).

In this context, it is essential to identify any genetic and behavioral risk factors that influence the prevalence of this disease, such as sedentary lifestyle, dietary habits, stress, and sleep quality (GARG; MALHOTRA; DHAR; TRIPATHI *et al.*, 2013; PIETILÄ; HELANDER; MYLLYMÄKI; KORHONEN *et al.*, 2015). And it is also believed that a family history of hypertensive parents increases the possibility of hypertension in adolescents, mainly when both parents manifest the disease (TOKER; YILDIRIM; DEMIR; UCAR *et al.*, 2015).

Besides these factors, genes can explain approximately 50% of the variation in blood pressure levels among individuals with a family history of hypertension (AMARA; MRAD; SAYEH; LAHIDEB *et al.*, 2018).

The regulatory components of SAH are present in the endocrine system in the form of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS), which plays a fundamental role in the pathogenesis of SAH, increased production of RAAS products such as an angiotensin-converting enzyme (ACE), is associated with an increased risk of SAH, and it is essential to highlight that those genetic variants can alter the production of ACE (AMARA; MRAD; SAYEH; LAHIDEB *et al.*, 2018; GUNEY; ERGEC; KIRAC; OZTURHAN *et al.*, 2013; SINGH; MENSAH; BAKRIS, 2010).

In addition to these genetic factors, an imbalance in the Autonomic Nervous System (ANS) is directly related to higher cardiovascular risk and SAH (THAYER; YAMAMOTO; BROSSCHOT, 2010; WULSIN; HORN; PERRY; MASSARO *et al.*, 2015). This autonomic imbalance is related to a more significant activity of the Sympathetic Nervous System (SNS) being evaluated this autonomic function through a widely accepted and validated tool is the heart rate variability (HRV) (FLYNN; KAELBER; BAKER-SMITH; BLOWEY *et al.*, 2017;

FRANCICA; BIGONGIARI; MOCHIZUKI; SCAPINI *et al.*, 2015) quantifying sympathetic cardiac and parasympathetic modulation.

Similarly, this autonomic dysfunction will also influence sleep quality, as it accompanies sleep deprivation and daytime sleepiness. Some studies point out poor sleep quality (PSQ) as a preponderant factor for cardiac autonomic dysfunction (MATTHEWS; PANTESCO, 2016).

Therefore, due to few studies establishing this relationship between these risk factors, this article aimed to evaluate how much the association between the I/D polymorphism and sleep quality can influence the cardiac autonomic modulation of adolescents.

## **MATERIALS AND METHODS**

### *Sample collection*

This analytical and cross-sectional study included adolescents of both sexes, aged between 11 and 18. The study had 243 adolescents (101 boys and 142 girls), which was initially divided into an Allele II group and another group of the ACE Polymorphism I/D was ID+DD Allele. Subsequently, the sleep quality was divided according to the allele of the ACE I/D polymorphism, defined in II+GSQ (Allele II + Good Sleep Quality), II+PSQ (Allele II + Low Sleep Quality), ID/DD+GSQ (Allele ID/DD + Good Sleep Quality), ID/DD+PSQ (Allele ID/DD + Low Sleep Quality). The samples were classified into one of the two possible genotypes resulting from the ACE gene's polymorphism: one homozygous (II) genotype and two homozygous/heterozygous (ID or DD) genotypes.

Students of the selected age group were invited to participate in the study upon furnishing the parents' informed consent form (ICF), which authorized their participation. This study followed the recommendations of the Helsinki Declaration and Resolution no. 466/2012 of the National Health Council of the Brazilian Ministry of Health. It was approved by the Permanent Ethics Committee in Research Involving Human Beings of the Federal University of Maranhão (2.673.791).

### *Collection of oral mucosal cells*

Exfoliated oral mucosal cells were obtained from the participants by gently brushing the buccal mucosa and buccal groove using a sterile swab. The collected cells were then stored at  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  until DNA isolation.

### *Body composition analysis*

An anthropometric evaluation was performed with the participant in the orthostatic position. The weight was measured using a Balmak digital scale (in kg), while the height was measured using a compact stadiometer, type EST 23 (in mm)., According to National Heart, Lung, and Blood Institute (NHBLI), all the measurements were performed by a trained professional (GORDON; TADDEI-PETERS; MASCETTE; ANTMAN *et al.*, 2013).

The bioelectrical impedance method (BIA) was carried out with the Maltron® device, model BF906 (Maltron; Essex, UK), tetrapolar, 50 kHz. The procedure was performed in a supine position during the morning after fasting for 10-12 hours.

### *Evaluation of sexual maturation*

For the evaluation of sexual maturation, the criteria used by Tanner (MORRIS; UDRY; ADOLESCENCE, 1980) were adopted. It is a self-evaluation method using images, considering the development of breasts in girls, penis in boys, and hair on genitals in both genders.

Subsequently, the individuals were classified in one of the following five stages: 1st stage: Indicates that the individual is still in childhood (pre-pubertal); 2nd stage: Represents the beginning of the maturational period; 3rd and 4th stages: Shows the continuity of the maturation process; 5th stage: Indicates that the individual is a complete adult.

### *Measurement of blood pressure*

The protocol for blood pressure measurement (Omron® HEM-711 and Omron® 905) followed the norms of the VII Brazilian Hypertension Guideline (BARROSO; RODRIGUES; BORTOLOTTI; MOTA-GOMES *et al.*, 2021) and the IV Report on the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of Hypertension in Children and Adolescents (FLYNN; KAELBER; BAKER-SMITH; BLOWEY *et al.*, 2017). An optimal cuff size was used according to the arm size of the participants.

### *Assessment of the heart rate variability*

The HRV data were obtained in the supine position with spontaneous breathing. The time series of HR was acquired (Micromed Biotechnologia, WinCardio) by determining the RR interval with a 12-lead electrocardiogram, 1000 Hz sample rate, during 10 min and was analyzed in the time domain through the analysis of standard deviation of the range of regular

beats (SDNN) and root-mean-square differences of successive R-R intervals (RMSSD). After visual inspection, the series of RR intervals was made by tuning the frequency cubic spline interpolation ( $f_i = 250$  Hz) and reducing the number of dots per decimation (18 times).

Then each beat was identified using the algorithm by Matlab™ program (Welch's method) that generates the result of spectral analysis with the respective bands of interest (HF, high-frequency: 0.4 to 0.15 Hz; LF, low-frequency: 0.15 to 0.04 Hz). Normalized LF and HF components of R–R variability were considered, respectively, as markers of cardiac sympathetic and parasympathetic modulation, and the ratio between them (LF/HF) was considered an index of the autonomic modulation of the heart (KADISH; BUXTON; KENNEDY; KNIGHT *et al.*, 2001). The results were expressed in absolute values (HF ms<sup>2</sup> and LF ms<sup>2</sup>) and percentages (HF% and LF%).

#### *Physical Activity Level Assessment*

The level of physical activity was analyzed using the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ). The data were converted into METS (Metabolic Equivalent of Task) for better visualization. The IPAQ allows the evaluation of the physical activity carried out by the individual during the previous week, classifying it into high (greater than 1500 MET-min/week) vs. low levels of physical activity (less than 600 MET-min/week) (HAGSTRÖMER; BERGMAN; DE BOURDEAUDHUIJ; ORTEGA *et al.*, 2008).

#### *DNA Extraction and PCR*

The DNA extraction from the oral mucosa cells was carried out using the Axyprep™ Mailsorce Genomic DNA Miniprep Kit (axygen scientific - USA), following the manufacturer's instructions. The DNA was quantified, and subsequently, the DNA fragment containing the polymorphic site I/D of the ACE gene was sequenced using polymerase chain reaction (PCR). The primers used in this PCR allowed amplification of sequences with 190 base pairs (bp) for the DD genotype and 490 bp for the II genotype. Were used the sequences hECAf (5'-CTG GAG ACC ACT CCC ATC CTT TCT-3') and hECAr (5'-GAT GTG GCC ATC ACA TTC GTC AGA T -3'). The presence of both fragments served to identify the heterozygotes (ID).

PCR was performed in a final reaction mixture of 12  $\mu$ L volume, comprising 6  $\mu$ L of gotaq (Promega, cat. No. M7122), 0.06  $\mu$ L of primers (hECAr e hECAf), 1  $\mu$ L of DNA, and 5  $\mu$ L of ultrapure water. The reaction conditions in the thermocycler alternated between

temperatures of 95.55 °C and 75 °C, following: 5 min at 95 °C, 40 cycles of 10 s at 95 °C, 10 s at 58 °C, 20 s at 72°C, and 5 min at 72 °C. The steps in this protocol promoted denaturation of the DNA, annealing the primers to sample DNA strands, and then an extension of the DNA strands, respectively.

The PCR products were separated on 1% agarose gel, using 6 µL of the sample and 490 bp and 190 bp markers. The samples were run for 1 h 40 min at 80V. Afterward, the samples were stained with ethidium bromide (40 min), and electrophoresis was performed at 100V. The fragments were subsequently observed under ultraviolet light. The samples were classified into one of the three possible genotypes resulting from the polymorphism of the ACE gene: two homozygous (DD and II) genotypes and one heterozygous (ID) genotype.

To increase the specificity of the genotyping, the samples that presented the DD genotype were re-evaluated by a second PCR, using a specific primer for the incorporation were used the sequences: sense (5' TGG GAC CAC AGC GCC CGC CAC TAC-3'), hECAf, and anti-sense (5'-TCG CCA GCC CTA CCA TGC CCA TAA -3'), hECAr.

#### *Statistical analysis*

Data were subjected to the Kolmogorov-Smirnov normality test. To analyze the differences between the groups, t-test and two-way ANOVA with Bonferroni posthoc test were used. Hardy-Weinberg equilibrium was verified by comparing the observed and expected genotype frequency using the  $\chi^2$  test. The chi-squared test was performed to evaluate the association between qualitative variables. The level of significance was established at  $p < 0.05$ . Data are represented as mean  $\pm$  standard error of the mean. Statistica® 5.0 software was used for data analysis.

## **RESULTS**

This work was conducted with 243 adolescents grouped according to the allele of ACE I/D Polymorphism and sleep quality of the adolescents. Table 1 presents the characterization of the sample by dividing the groups based on alleles II and ID+DD together with sleep quality. Using gender data, physical activity level and sexual maturation parameters were within normal range by the Chi-square test, regardless of the group.

**Table 1 - Sample characterization**

	<b>Good Sleep Quality (GSQ) (n= 113)</b>	<b>Poor Sleep Quality (PSQ) (n= 130)</b>	$\chi^2$	
Frequency of alleles (%)	Allele total = 226	Allele total = 260		
Allele D	121 = (53.53 %)	123 = (47.30 %)	1.87	0.17
Allele I	105 = (46.46 %)	137 = (52.69 %)		
Frequency of genotypes (%)	Genotypes total = 113	Genotypes total = 130		
Gentype DD	43 = (38.05 %)	37 = (28.46%)		
Genotype DI	35 = (30.97 %)	49 = (37.69 %)	2.63	0.26
Genotype II	35 = (30.97 %)	44 = (33.84 %)		

Abbreviations: GSQ, good sleep quality; PSQ, poor sleep quality. Statistical difference ( $P < .05$ ), based on Chi-squared test ( $\chi^2$ ).

Table 2 shows the D and I alleles' frequency and the distribution of genotypes (DD, DI, and II). Variables did not present statistically significant results.

**Table 2. Frequency of the D and I alleles and the genotypes (DD, DI, and II)**

Variables	II+GSQ (n= 35)	II+PSQ (n= 44)	ID/DD+GSQ (n= 78)	ID/DD+PSQ (n= 86)	$\chi^2$	
<b>Gender</b>						
Man	14	18	30	39	[0.859]	0.83
Woman	21	26	48	47		
<b>Physical activity level</b>						
Active	28	34	53	55	[4.425]	0.21
Sedentary	7	10	25	31		
<b>Tanner's sexual maturation index</b>						
Stage 1	0 (0%)		1 (0.41%)			
Stage 2	1 (0.41%)		2 (0.82%)			
Stage 3	15 (6.17%)		32 (13.16%)		[2.409]	0.66
Stage 4	33 (13.58%)		81 (33.33%)			
Stage 5	30 (12.34%)		48 (19.75%)			

\*Statistical difference between the good sleep quality (GSQ) vs. poor sleep quality (PSQ) ( $P < 0.05$ ), based on Chi-squared test ( $\chi^2$ ).

Table 3 observed the characteristics of the sample about other parameters and observed no statistically significant difference concerning age, waist circumference, and BMI.

In addition to the worsened sleep quality regardless of alleles, we see systolic blood pressure (SBP) and heart rate (HR) increased in the PSQ group, and which has diastolic blood



pressure (DBP) allele is higher in the D allele group in both GSQ and the PSQ group. Data demonstrating the statistical difference.

**Table 3. Characteristics of adolescents with II and DD/DI polymorphism and good or poor**

	II+GSQ	II+PSQ	DD/DI+GSQ	DD/DI+PSQ
Age (years)	15.69 ± 0.15	15.72 ± 0.18	16.22 ± 0.16	15.84 ± 0.30
SBP (mmHg)	112.78 ± 1.06	112.20 ± 1.24	116.35 ± 1.11	119.40 ± 2.03 <sup>#</sup>
DBP (mmHg)	65.34 ± 0.73	66.83 ± 0.86	69.50 ± 0.77 <sup>*</sup>	68.75 ± 1.41 <sup>*</sup>
HR (bpm)	78±0.7	79±1.3	79±1.2	84±2 <sup>*</sup>
Waist circumference (cm)	71.38 ± 0.69	70.08 ± 0.81	68.36 ± 0.72	70.22 ± 1.33
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	20.864 ± 0.31	20.891 ± 0.36	20.733 ± 0.32	22.009 ± 0.59
PSQI	3.17 ± 2	8.24 ± 3 <sup>*&amp;</sup>	3.24 ± 0.5	8.0 ± 0.7 <sup>*&amp;</sup>

SBP: systolic blood pressure; DBP: diastolic blood pressure; HR: heart rate; PSQI: Pittsburgh sleep quality index; Statistical differences (P < 0.05): \* vs II+GSQ; # vs II+PSQ; & vs DD/DI+GSQ

Table 4 analyzed the relationship of these groups with the autonomic nervous system in the time and frequency domains. In this sense, there was a statistically significant difference in Mean RR, SD1, and SD2. Mean RR and SD1 showed reduced values in the DD/DI+PSQ group, and SD2 was lower in the DD/DI+GSQ group, as shown in the table.

**Table 4. Analysis of the heart rate variability of adolescents with DD/DI and II polymorphism in good and poor sleep quality conditions.**

	II+GSQ	II+PSQ	DD/DI+GSQ	DD/DI+PSQ
<i>Time-domain</i>				
Mean RR (ms)	770±10	772±7	769±8	714±12 <sup>*</sup>
SDNN (ms)	53±2	51±3	49±2	52±3
RMSSD (ms)	52±3	49±3	54±2	48±5
pNN50 (%)	29±3	32±1.5	26±3	25±5
<i>Non-linear</i>				
SD1 (ms)	41±1	37±2	38±2	34±2 <sup>*</sup>
SD2 (ms)	68±1	68±2	61±2 <sup>*</sup>	64±2

Mean RR, mean of RR intervals; SDNN, the standard deviation of RR intervals; RMSSD, square root of the square mean of the differences between adjacent normal R-R intervals, expressed in milliseconds; pNN50, percentage of adjacent intervals over 50 ms; SD1, the standard deviation of instantaneous beat-to-beat variability; SD2, the long-term standard deviation of continuous R-R intervals. Statistical differences (P < 0.05): \* vs II+GSQ; # vs II+PSQ; & vs DD/DI+GSQ

## DISCUSSION

Approximately 800 million people worldwide suffer from SAH, while the global mortality rate is estimated to be 9.4 million deaths per year. More importantly, 60% of SAH-related mortality is predicted for the next two decades (MOURA; VIEIRA; SILVA; CARVALHO *et al.*, 2015). Studies also show that high blood pressure may be influenced by autonomic modulation and sleep quality so that an autonomic imbalance may represent the early development of SAH (MACÊDO; SILVA-FILHO; VIEIRA; SOARES JUNIOR *et al.*, 2021)

The objective of this study was to evaluate how much the association between ACE I/D polymorphism and sleep quality can influence the cardiac autonomic modulation of adolescents. The main findings show an autonomic dysfunction related to low sleep quality and possibly to the D allele of the ACE I/D polymorphism.

Analyzing the research results obtained, they presented a homogeneous sample related to the adolescents participating in the study, also associated with age, BMI, and WC, which could influence other parameters such as HR, BP, and ANS.

Magalhães 2020 reported the influence of BMI and WC on HRV in adolescents, high sympathetic activity, and reduced parasympathetic activity in individuals with high BMI and HRV values, representing higher cardiovascular risk (MAGALHÃES; JÚNIOR; DIAS FILHO; ANDRADE *et al.*, 2020)

Therefore, the literature shows that higher BMI and WC are responsible for low sleep quality and autonomic dysfunction. Our study showed no difference between the groups, making the results more refined about its objective.

The results also showed the influence of low sleep quality on SBP, DBP, and HR, indicating changes in hemodynamic parameters, which may lead to a pre-hypertension population of adolescents. And this is corroborated by several other studies that show the relationship between poor sleep quality and high hemodynamic values, with a higher chance of developing a picture of SAH in adults or adolescents more and more early (LO; WOO; WONG; TAM, 2018; LUO; YE; SUN; SHEN *et al.*, 2021; YUAN; HEIZHATI; WANG; LI *et al.*, 2021).

One of the essential findings of this study was demonstrated a possible influence of the D allele of the ACE gene polymorphism on these hemodynamic parameters. There was no statistically significant difference in hemodynamic parameters in the PSQ group that had the I allele but in the groups that presented the D allele. And this difference was not influenced by

sleep in DBP; that was elevated both in GSQ and PSQ groups, and the two having the D allele. Showed that there was no difference in DBP with the I allele but with the D allele groups regardless of sleep quality, justifying a possible influence of the allele in question.

The literature demonstrates the influence of the ACE D allele on SBP, DBP, and HR when showing that a single D allele of the ACE gene polymorphism is sufficient to increase serum ACE production in individuals who have it (KARAHAN; UGURLU; UCAMAN; ULUG *et al.*, 2016). As a result, individuals with the DD genotype showed approximately twice as much ACE activity as homozygotes II. Individuals with the ID genotype have an intermediate level of ACE activity between groups (RIGAT; HUBERT; ALHENC-GELAS; CAMBIEN *et al.*, 1990). Thus, individuals with the DD genotype may be more exposed to higher levels of angiotensin II than those with genotype II.

Thus, the increase in the synthesis of ACE potentiates the increase in sympathetic activity and the systemic vasoconstrictor responses due to greater angiotensin II production. In addition, other mechanisms such as a decrease in the endothelial signaling pathways triggered by bradykinin, which has a vasodilating action, consequently increasing blood pressure (AHN; GUPTA, 2018).

Another highlight of the study is the altered autonomic variables Mean RR, SD1, and SD2. In the DD/DI+PSQ group, we observed a reduction in Mean RR and SD1, which are variables that represent the Parasympathetic Nervous System demonstrating the negative influence of poor sleep quality and the D allele on the autonomic nervous system.

As in hemodynamic parameters, the variable SD2 of the autonomic nervous system showed a statistically significant difference represented by a reduction in the DD/DI+GSQ group. This result also confirms the influence that the D allele of the ACE gene polymorphism has on the ANS. Thus, this reduction even in the GSQ group demonstrates a reduction in parasympathetic activity in the GSQ group determining the relationship of the ACE gene polymorphism in autonomic parameters.

The literature also corroborates these findings as in the Marzbanrad 2012 study that the objective was to investigate parameters of autonomic dysfunction that may be under the influence of ACE I/D genotypes and potentially demonstrate an association between parameters of autonomic dysfunction with ACE genotypes (MARZBANRAD; HAMBLY; NG; TAMAYO *et al.*, 2014; NG; HAMBLY; MCLACHLAN; MATTHEWS *et al.*, 2012).

Other findings place a possible negative influence of the D allele on HRV, but in conjunction with other genetic factors such as AGT M235T polymorphism, but highlighting the small sample (149 individuals) of the study and only Japanese male sex (NISHIKINO; MATSUNAGA; YASUDA; ADACHI *et al.*, 2006). The literature shows that ACE Genotype I/D differs among races (WANG; STAESSEN, 2000). Therefore, other population samples should investigate the putative associations between ACE polymorphisms and ANS function.

Thus, with a more representative sample than the previous ones, this study demonstrated a possible relationship between the ACE I/D polymorphism and the sleep quality in HRV of individuals and adolescents.

## **CONCLUSION**

We can conclude that adolescents with the D allele of ACE I/D polymorphism negatively influence HRV regardless of sleep quality. Poor sleep also negatively affects HRV, and the two factors (D allele and PSQ) are even more harmful to the adolescent population, leading to various cardiovascular problems.

## **REFERENCES**

- AHN, S.-Y.; GUPTA, C. J. F. *i. p.* Genetic programming of hypertension. 5, p. 285, 2018.
- AMARA, A.; MRAD, M.; SAYEH, A.; LAHIDEB, D. *et al.* The effect of ACE I/D polymorphisms alone and with concomitant risk factors on coronary artery disease. 24, n. 1, p. 157-163, 2018.
- BARROSO, W. K. S.; RODRIGUES, C. I. S.; BORTOLOTTI, L. A.; MOTA-GOMES, M. A. *et al.* Brazilian guidelines of hypertension–2020. 116, p. 516-658, 2021.
- FLYNN, J. T.; KAELBER, D. C.; BAKER-SMITH, C. M.; BLOWEY, D. *et al.* Clinical practice guideline for screening and management of high blood pressure in children and adolescents. 140, n. 3, 2017.
- FRANCICA, J. V.; BIGONGIARI, A.; MOCHIZUKI, L.; SCAPINI, K. B. *et al.* Cardiac autonomic dysfunction in chronic stroke women is attenuated after submaximal exercise test, as evaluated by linear and nonlinear analysis. 15, n. 1, p. 1-8, 2015.

- GARG, R.; MALHOTRA, V.; DHAR, U.; TRIPATHI, Y. J. J. o. c. *et al.* The isometric handgrip exercise as a test for unmasking hypertension in the offsprings of hypertensive parents. 7, n. 6, p. 996, 2013.
- GORDON, D.; TADDEI-PETERS, W.; MASCETTE, A.; ANTMAN, M. *et al.* Publication of trials funded by the National Heart, Lung, and Blood Institute. 369, n. 20, p. 1926-1934, 2013.
- GUNEY, A.; ERGEC, D.; KIRAC, D.; OZTURHAN, H. *et al.* Effects of ACE polymorphisms and other risk factors on the severity of coronary artery disease. 12, n. 4, p. 6895-6906, 2013.
- HAGSTRÖMER, M.; BERGMAN, P.; DE BOURDEAUDHUIJ, I.; ORTEGA, F. B. *et al.* Concurrent validity of a modified version of the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ-A) in European adolescents: The HELENA Study. 32, n. 5, p. S42-S48, 2008.
- KADISH, A. H.; BUXTON, A. E.; KENNEDY, H. L.; KNIGHT, B. P. *et al.* ACC/AHA clinical competence statement on electrocardiography and ambulatory electrocardiography: A report of the ACC/AHA/ACP-ASIM Task Force on Clinical Competence (ACC/AHA Committee to Develop a Clinical Competence Statement on Electrocardiography and Ambulatory Electrocardiography) Endorsed by the International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology. 38, n. 7, p. 2091-2100, 2001.
- KARAHAN, Z.; UGURLU, M.; UCAMAN, B.; ULUG, A. V. *et al.* Association between ACE Gene Polymorphism and QT Dispersion in Patients with Acute Myocardial Infarction. 10, p. 117, 2016.
- KEARNEY, P. M.; WHELTON, M.; REYNOLDS, K.; MUNTNER, P. *et al.* Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. 365, n. 9455, p. 217-223, 2005.
- LO, K.; WOO, B.; WONG, M.; TAM, W. J. T. J. o. C. H. Subjective sleep quality, blood pressure, and hypertension: a meta-analysis. 20, n. 3, p. 592-605, 2018.
- LUO, S.; YE, Y.; SUN, M.; SHEN, J. *et al.* Relationship of quality and duration of sleep with hypertension among adults in Guangzhou. 55, n. 7, p. 853-859, 2021.
- MACÊDO, S. R. D.; SILVA-FILHO, A. C.; VIEIRA, A. S. M.; SOARES JUNIOR, N. d. J. *et al.* Cardiac Autonomic Modulation is a Key Factor for High Blood Pressure in Adolescents. 117, p. 648-654, 2021.

- MAGALHÃES, B. C.; JÚNIOR, N. d. J. S. S.; DIAS FILHO, C. A. A.; ANDRADE, R. M. *et al.* Effect of obesity on sleep quality, anthropometric and autonomic parameters in adolescent. 13, n. 4, p. 298, 2020.
- MARZBANRAD, F.; HAMBLY, B.; NG, E.; TAMAYO, M. *et al.*, 2014, Relationship between Heart Rate Variability and angiotensinogen gene polymorphism in diabetic and control individuals. IEEE. 6683-6686.
- MATTHEWS, K. A.; PANTESCO, E. J. J. S. m. Sleep characteristics and cardiovascular risk in children and adolescents: an enumerative review. 18, p. 36-49, 2016.
- MORRIS, N. M.; UDRY, J. R. J. J. o. y.; ADOLESCENCE. Validation of a self-administered instrument to assess stage of adolescent development. 9, n. 3, p. 271-280, 1980.
- MOURA, I. H. d.; VIEIRA, E. E. S.; SILVA, G. R. F. d.; CARVALHO, R. B. N. d. *et al.* Prevalence of arterial hypertension and risk factors in adolescents. 28, p. 81-86, 2015.
- NG, E.; HAMBLY, B.; MCLACHLAN, C.; MATTHEWS, S. *et al.*, 2012, WEKA machine learning classification in identifying autonomic dysfunction parameters associated with ACE insertion/deletion genotypes. 161-166.
- NISHIKINO, M.; MATSUNAGA, T.; YASUDA, K.; ADACHI, T. *et al.* Genetic variation in the renin-angiotensin system and autonomic nervous system function in young healthy Japanese subjects. 91, n. 11, p. 4676-4681, 2006.
- PIETILÄ, J.; HELANDER, E.; MYLLYMÄKI, T.; KORHONEN, I. *et al.*, 2015, Exploratory analysis of associations between individual lifestyles and heart rate variability-based recovery during sleep. IEEE. 2339-2342.
- PROGRAM, N. H. B. P. E. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. US Department of Health and Human Services, National Institutes of Health ..., 2005. v. 5).
- RIGAT, B.; HUBERT, C.; ALHENC-GELAS, F.; CAMBIEN, F. *et al.* An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. 86, n. 4, p. 1343-1346, 1990.
- SINGH, M.; MENSAH, G. A.; BAKRIS, G. J. C. c. Pathogenesis and clinical physiology of hypertension. 28, n. 4, p. 545-559, 2010.

THAYER, J. F.; YAMAMOTO, S. S.; BROSSCHOT, J. F. J. I. j. o. c. The relationship of autonomic imbalance, heart rate variability and cardiovascular disease risk factors. 141, n. 2, p. 122-131, 2010.

TOKER, R. T.; YILDIRIM, A.; DEMIR, T.; UCAR, B. *et al.* Circadian blood pressure rhythm in normotensive offspring of hypertensive parents. 22, n. 2, p. 172-178, 2015.

WANG, J.-G.; STAESSEN, J. A. J. E. j. o. p. Genetic polymorphisms in the renin–angiotensin system: relevance for susceptibility to cardiovascular disease. 410, n. 2-3, p. 289-302, 2000.

WULSIN, L. R.; HORN, P. S.; PERRY, J. L.; MASSARO, J. M. *et al.* Autonomic imbalance as a predictor of metabolic risks, cardiovascular disease, diabetes, and mortality. 100, n. 6, p. 2443-2448, 2015.

YUAN, Y.; HEIZHATI, M.; WANG, L.; LI, M. *et al.* Poor sleep quality is associated with new-onset hypertension in a diverse young and middle-aged population. 88, p. 189-196, 2021.

## **STATEMENTS & DECLARATIONS**

### *Funding*

The authors declare that no funds, grants, or other support were received during the preparation of this manuscript.

### *Competing Interests*

The authors have no relevant financial or non-financial interests to disclose.

### *Ethics approval*

This study was performed in line with the principles of the Declaration of Helsinki. Approval was granted by the Ethics Committee of Federal University of Maranhão (2.673.791).

### *Consent to participate*

Informed consent was obtained from all individual participants included in the study; and written informed consent was obtained from the parents.

### *Authors contribution*

All authors whose names appear on the submission made substantial contributions to the conception or design of the work; or the acquisition, analysis, or interpretation of data.

*Capítulo IV*  
*ARTIGO 4*





**ASSOCIATION OF ACE GENE I/D POLYMORPHISM WITH  
HYPERTENSION AND PHYSICAL ACTIVITY LEVEL IN  
ADOLESCENTS: a systematic review**

Journal:	<i>The Journal of Clinical Hypertension</i>
Manuscript ID	Draft
Wiley - Manuscript type:	Review
Date Submitted by the Author:	n/a
Complete List of Authors:	Junior, Nivaldo; UFMA, Physical Education Dias Filho, Carlos Alberto; UFMA Mendes, Vinicius; UFMA Ferreira, Andressa; UFMA Pires, Flávio; UFMA Vidal, Flávia; UFMA Dias, Carlos; UFMA Mostarda, Cristiano; Universidade Federal do Maranhao,
Keywords:	ACE I/D polymorphism, physical activity, hypertension
Abstract:	Hypertension (AH) is a worldwide public health problem that involves several risk factors such as genetic inheritance and a sedentary lifestyle, leading to several other complications. Although more adults are increasing, the prevalence has increased among adolescents. In this sense, the study aims to make a systematic review of the ACE I/D polymorphism and its relationship with the prevalence of hypertension and adolescents' physical activity level. A search was performed in the literature of PubMed and Scielo databases. The investigation was limited to articles written in the english language in the last ten years. Articles published between 2012 and 2022 were included. Among the 17,126 articles identified in the systematic review of the literature, when applying the exclusion criteria, 12 were selected for complete reading, finishing with seven articles chosen for the review. Although there are few studies with this theme, we observed that studies have advanced that demonstrate the DD genotype of ACE I/D polymorphism as the most significant predictor of AH and still seeking a greater consensus on the influence of physical activity in this process.

## **ASSOCIATION OF ACE GENE I/D POLYMORPHISM WITH HYPERTENSION AND PHYSICAL ACTIVITY LEVEL IN ADOLESCENTS: a systematic review**

Nivaldo de Jesus Silva Soares Junior<sup>1</sup>, Carlos Alberto Alves Dias-Filho<sup>1</sup>, Vinícius Santos Mendes<sup>2</sup>,  
Andressa Coelho Ferreira<sup>1</sup>, Flávio de Oliveira Pires<sup>2</sup>, Cristiano Teixeira Mostarda<sup>1,\*</sup>

<sup>1</sup> Laboratory of Cardiovascular Adaptation to Exercise (LACORE), Physical Education Department, Universidade Federal do Maranhão (UFMA), São Luís-MA, Brazil

<sup>2</sup> Medical student, Federal University of Maranhão - UFMA

\*Correspondent author: Cristiano Teixeira Mostarda, Av. dos Portugueses, 1966, Cidade Universitária Dom Delgado, São Luís, MA, Brasil; Zip code: 65085-580; e-mail: cristiano.mostarda@gmail.com

### **ABSTRACT**

Hypertension (AH) is a worldwide public health problem that involves several risk factors such as genetic inheritance and a sedentary lifestyle, leading to several other complications. Although more adults are increasing, the prevalence has increased among adolescents. In this sense, the study aims to make a systematic review of the ACE I/D polymorphism and its relationship with the prevalence of hypertension and adolescents' physical activity level. A search was performed in the literature of PubMed and Scielo databases. The investigation was limited to articles written in the English language in the last ten years. Articles published between 2012 and 2022 were included. Among the 17,126 articles identified in the systematic review of the literature, when applying the exclusion criteria, 12 were selected for complete reading, finishing with seven articles chosen for the review. Although there are few studies with this theme, we observed that studies have advanced that demonstrate the DD genotype of ACE I/D polymorphism as the most significant predictor of AH and still seeking a greater consensus on the influence of physical activity in this process.

**Keywords:** ACE I/D polymorphism; physical activity; hypertension.

### **INTRODUCTION**

Systemic Arterial Hypertension (SAH) is a chronic degenerative disease characterized by being a worldwide and multi-factorial public health problem, where its main characteristic is the high and sustained levels of blood pressure (BP) (Garg, Malhotra, Dhar, Tripathi, & JCDR, 2013; Silva et al., 2016).

With this characterization of high blood pressure levels, when the presence of SAH and other risk factors begin to have a negative influence on the body, it is possible to infer that the

impact on cardiovascular health will be more significant the sooner this scenario is pronounced, and this leads us to the fact that cardiovascular diseases are becoming increasingly prevalent in childhood and adolescence (McGill Jr et al., 2002).

Thus, even though this pathology in adolescence is still in a smaller number, as previously stated, its precursors have been increasingly seen in young people. This increasing prevalence in adolescents has been related to several risk factors such as obesity, sleep disorders, sedentary lifestyle, and inadequate diet, leading to a lifestyle that contributes to this early appearance that is harmful to health, resulting in changes in BP (Altemose & Brady, 2019; Cavasin, 2016; Simonyte, Kuciene, Medzioniene, Dulskiene, & Lesauskaite, 2017).

Among these risk factors, obesity and a sedentary lifestyle directly relate to reducing regular physical activity time by this population. Studies have shown the influence of this regular practice on the improvement of lifestyle, sleep quality, reduction of body mass index (BMI), and consequently, blood pressure levels of individuals, especially adolescents (Afrifa-Anane, Agyemang, Codjoe, Ogedegbe, & de-Graft Aikins, 2015; F. Wang & Boros, 2021).

The concern becomes even more significant when we consider the genetic factor in the genesis of this SAH in adolescents. The influence of heredity is generally known. Studies prove that if this adolescent is the child of hypertensive parents, the probability of this adolescent becoming this pathology is also much higher than the child of normotensive parents (Toker, Yildirim, Demir, Ucar, & Kilic, 2015; N.-Y. Wang et al., 2008). Thus, studies indicate the complexity of SAH and the factors that compose it, emphasizing that specific genes make it possible to explain approximately 50% of BP variation in individuals with a family history of hypertension (Amara et al., 2018).

The literature shows that even without being diagnosed with SAH, this genetic factor already reflects parameters such as the Autonomic Nervous System (ANS). Thus, this change is already shown early when analyzing these adolescents' Heart Rate Variability (HRV). Changes are also more prominent in sedentary individuals than active individuals (de JS Soares-Junior et al., 2019).

Therefore, in genetics, it is necessary to observe the importance of the production and expression of regulatory components found in the endocrine system, such as the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS), being predominant in SAH. This association is related to higher production of angiotensinogen (AGT), angiotensin-converting enzyme (ACE), and angiotensin II type-1 receptor (AGTR1), causing an increased risk of SAH. ACE, therefore,

plays an essential regulatory function of BP and electrolyte balance, converting Angiotensin I (Ang I) into Angiotensin II (Ang II), the hormone responsible for vasoconstriction (Dias-Filho et al., 2021).

In this respect, it is essential to highlight those genetic parameters that can alter the production of ACE so that individuals who have the D allele (polymorphic) of the ACE I/D polymorphism have high serum and cardiac concentrations of ACE, unlike allele I (wild) (Guney et al., 2013). Note that the gene polymorphism is a genetic variant that can alter cardiovascular physiological function (Eleni et al., 2008) in individuals with a higher amount of DD angiotensin. This disorder can lead to changes in various mechanisms, such as autonomic dysfunction and electrolyte and endothelial imbalance, contributing to hypertension and other cardiovascular diseases (Guney et al., 2013).

Given this fact, they are identifying the presence of ACE I/D polymorphism as early as possible. The influence of regular physical activity as determinants in the onset of SAH or even in the attenuation of various symptoms is vital. However, few studies have studied this relationship in the adolescent population.

Thus, this review article aims to analyze what the literature brings about these analyses.

## **METHODS**

### *Systematic review strategies*

The systematic review was carried out to demonstrate the results of the studies found that had some relation with the theme. For the eligible scientific articles, the search in the literature was performed in the Pubmed and Scielo databases. The research was limited to articles written in English in the last ten years, i.e., articles published between January 2002 and January 2022. We use the following descriptors to search: ACE I/D polymorphism; Hypertension; Physical activity.

The studies included in this review were selected based on the inclusion and exclusion criteria evidenced in Figure 1.

### *Study Selection Criteria*

We examined the titles and abstracts of all the articles found in the bibliographic research to include all studies investigating the specific theme of the correlation between ACE polymorphism, level of physical activity, and risk of developing SAH. So that for better

characterization of the included studies, main tests, and the results found in each, the data were organized and presented in table form.

## **RESULTS**

Seventeen thousand one hundred twenty-six studies were identified through a systematic review of the literature that excluded several articles not related to the subject. Seven studies were selected to make this study, which is characterized in table 1. The main results of the studies included in this review are shown in table 2.

## **DISCUSSION**

SAH is the multi-factorial clinical condition characterized by sustained elevation of BP levels, both Systolic Blood Pressure (SBP) and diastolic blood pressure (DBP), where it is often associated with metabolic disorders, functional and/or structural alterations of target organs, being aggravated by the presence of other risk factors, such as dyslipidemia, abdominal obesity, glucose intolerance, and Diabetes Mellitus (DM) (Malachias et al., 2016; Weber et al., 2014).

SAH is also asymptomatic in adolescents, where early diagnosis and treatment in childhood are essential. Left untreated, SAH has serious health consequences at this stage, including organ damage since childhood and increased risk of cardiovascular disease, stroke, kidney disease, and the proper development of hypertension in adulthood (Brady, Redwine, & Flynn, 2014).

The study by Petkeviciene (2014), who studied a population for 35 years, showed that SBP and DBP during childhood were associated with body weight, higher in overweight people. This study showed that over 35 years, the prevalence of SAH increased when related to the high increase in BMI (Petkeviciene et al., 2014).

And this study by Petkeviciene et al. corroborates with several others that indicate the increased prevalence of SAH in obese children, as well as data from the National Health and Nutrition Examination Survey conducted between 1963 and 2002, clearly presenting this relationship between BP increase in children proportionally to the rise in childhood obesity (Din-Dzietham, Liu, Bielo, & Shamsa, 2007).

Petkeviciene et al. also showed that physical activity did not influence the results, as there was no difference in the level of physical activity in hypertensive and non-hypertensive patients. It is worth mentioning that walking was the most performed activity in both groups.

Concerning the genetic component, a relationship with women was observed. Similar to the study by O'Donnell (1998), which also has genetic influence related to sex, but in the latter, the negative impact was more in males than in females (O'Donnell et al., 1998).

In Fuentes' study, the population studied was middle-aged, and no relationship was found between ACE I/D polymorphism with BP or even SAH. And physical activity shows an inversely proportional relationship with BP and SAH, going against the literature (Fuentes, Perola, Nissinen, & Tuomilehto, 2002).

Kim (2009) sought to analyze the association of ACE I/D polymorphism with obesity and did not find this relationship. Still, he did not find a strong relationship between ACE gene polymorphism and BP. The author has found a solid tendency to associate ACE with SAH. He indicated a higher cardiovascular risk for DD homozygous individuals, the study by Avila-Vanzzini (2015), with more significant influence in men than on women (Avila-Vanzzini et al., 2015; Kim, 2009).

In Kim's study, physical exercise was used as an intervention. The effect on carotid artery thickness was analyzed, demonstrating an increase in thickness in DD individuals even after the intervention, indicating an attenuated action of exercise due to DD polymorphism.

Mäestu (2013) investigated the association between ACE I/D polymorphism and different physical activity levels. It was observed that the level of physical activity was higher in homozygous DD children than in II. There was no relationship between ACE gene polymorphism and physical activity and SAH (Mäestu et al., 2013). And this result also goes in line with studies that show the presence of at least one ACE D allele about the significantly better functional performance after exposure to greater physical activity interventions than the presence of allele I (Tobina et al., 2010).

Despite these results, other studies have not observed significant differences in the relationship between the level of physical activity when relating to ACE I/D polymorphism (Goleva-Fjellet et al., 2020). So further studies still need to be conducted to demonstrate the mechanism by which ACE influences physical activity. There is still no consensus on whether insertion polymorphism (I) or deletion polymorphism (D) would affect cardiometabolic parameters and aerobic capacity.

Roltsch, who evaluated the relationship between ACE and cardiovascular parameters during exercise, observed the non-association between these variables. Unlike the Mäestu study, the maximum VO<sub>2</sub> was higher in the trained population, regardless of genotype. Roltsch observed that the trained women of all ACE genotypes had less fat percentage than the sedentary group, without showing a relationship between the level of physical activity and

genotype. With cardiovascular variables, in maximal exercise, ACE polymorphism was not related to the blood pressure levels of the population evaluated, which differed in the submaximal physical exercise. The DBP of homozygous women II presented lower than DD (Roltsch et al., 2005).

Winnick's study (2004) sought to investigate the association between ACE I/D polymorphism and the level of physical activity. However, in the hypertensive population, it concluded that there might be this association in borderline and mild hypertensive individuals. The active individuals had mostly the sedentary ACE genotype II (Winnicki et al., 2004). It differs from the studies mentioned above, but the population is also different because they are hypertensive.

Wong's (2012) study, which also sought to determine the association between ACE I/D polymorphism and physical activity levels, observed that there was an association in which individuals with DD and ID genotypes reported lower levels of physical activity when compared to individuals II, which is in line with Winnick's study, even though they were different populations because, in Wong's study, the population was normotensive (Wong, Zhao, Koh, & Metabolism, 2012).

We observed when confronting these studies that within the genetic variables related to SAH, we have the ACE I/D polymorphism, which can influence the expression and production of regulatory components present in the endocrine system. Such as the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) plays a crucial role in the pathogenesis of essential hypertension (Singh, Mensah, & Bakris, 2010).

Given this, the literature shows that this polymorphism can increase the chances of developing SAH (Dias, Pereira, Negrão, & Krieger, 2007; Simonyte et al., 2017). Being an essential genetic variant for the alteration of cardiovascular physiological function (Eleni et al., 2008). In individuals who have a higher amount of DD angiotensin, which can lead to changes in various mechanisms, such as autonomic dysfunction and endothelial function, contributing to arterial hypertension (Harrap et al., 1993) and other cardiovascular diseases (Guney et al., 2013).

These data are in agreement with studies such as Park et al. (2009) and Guney et al. (2013), which analyzed the genotype of the polymorphism of the ACE gene with SAH in adolescents between 16 and 17 years of age, observed that the D allele has a higher amount of ACE at the cardiac level in hypertensive adolescents (Guney et al., 2013; Park, Ahn, Lee, Hong, & vessels, 2009).

This specific population of adolescents has required increasing study interest in SAH. Mainly due to prevalence has increased in the last decade to the influence of several factors such as lifestyle and the genetic component itself (MATOSSIAN, 2018), such as the polymorphism of ACE gene, which we find scarce in this relationship with this population.

When we talk about the lifestyle of the adolescent population, we talk about sedentary behavior that was already increasing and that with the pandemic of SARSCOV2 increased considerably, generating equal concern about this risk factor for SAH and the genetic influence in this behavior.

In this sense, regarding this relationship of physical activity and the genetic component, more precisely the ACE I/D polymorphism that is the object of study of this review, the studies reported here have confronted aspects of in some cases in which the hypertensive population had a higher genotype II as well as a higher level of physical activity.

It is crucial to observe this aspect because the literature presents the presence of ACE genotype II as a possible predictor of higher physical performance because of having higher levels of kinins that consequently would increase blood flow and the supply of oxygen, substrates, and glucose to the muscles (Dietze & Henriksen, 2008; Hespel, Vergauwen, Vandenberghe, & Richter, 1996).

Studies such as Winnick have sought to make this relationship between genetic component and physical activity in a group of mild hypertensive patients, indicating that it is a specific factor associated with physical activity levels, but not yet very well defined. Mainly because of this, other studies did not investigate the effect of the genotype on habitual physical activity and not only on moderate and vigorous activity (Nader, Bradley, Houts, McRitchie, & O'Brien, 2008). Let us then recite Mäestu (2013), who also demonstrated an association between ACE I/D polymorphism and varying physical activity levels.

Therefore, there is still a scarcity of studies on this relationship, and the literature still seeks a better definition for this question.

## **CONCLUSION**

We can conclude in this review article that despite the scarcity of studies that related SAH in adolescence, its relationship as polymorphism of the ACE gene and the regular practice of physical activity. Has been advanced in the consolidation of the DD genotype as the most significant predictor of SAH and sought to increase the consensus of the influence of ACE I/D polymorphism with a predisposition to physical activity and functionality as a SAH attenuator agent.



## ACKNOWLEDGMENTS

Cristiano Mostarda was funded by the Foundation of Support for Research and Scientific and Technological Development of Maranhão (FAPEMA) and the National Council for Scientific and Technological Development (CNPq).

## CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflict of interest.

## REFERENCES

- Afrifa–Anane, E., Agyemang, C., Codjoe, S. N. A., Ogedegbe, G., & de-Graft Aikins, A. J. B. p. h. (2015). The association of physical activity, body mass index and the blood pressure levels among urban poor youth in Accra, Ghana. *15*(1), 1-9.
- Altemose, K. E., & Brady, T. M. J. C. T. O. i. P. (2019). *Pediatric Hypertension*. *5*(2), 61-77.
- Amara, A., Mrad, M., Sayeh, A., Lahideb, D., Layouni, S., Haggui, A., . . . Thrombosis/Hemostasis, A. (2018). The effect of ACE I/D polymorphisms alone and with concomitant risk factors on coronary artery disease. *24*(1), 157-163.
- Avila-Vanzzini, N., Posadas-Romero, C., Gonzalez-Salazar, M. d. C., Maass-Iturbide, C., Melendez-Ramirez, G., Perez-Mendez, O., . . . Herrera-Bello, H. J. A. d. c. a. d. M. x. (2015). The ACE I/D polymorphism is associated with nitric oxide metabolite and blood pressure levels in healthy Mexican men. *85*(2), 105-110.
- Brady, T. M., Redwine, K. M., & Flynn, J. T. J. P. n. (2014). Screening blood pressure measurement in children: are we saving lives? , *29*(6), 947-950.
- Cavasin, S. J. S. B. d. C. (2016). *7a Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial*.
- de JS Soares-Junior, N., Dias-Filho, C. A., Dias, C. J., Rodrigues, B., Ferreira, A. C., Costa, H. A., . . . de O Brito-Monzani, J. J. J. o. E. P. O. (2019). Active Lifestyle can Contribute to Attenuation of Cardiac Autonomic Dysfunction in Adolescent Offspring of Hypertensive Parents. *22*(3).
- Dias-Filho, C. A. A., Soares, N. d. J. S., Bomfim, M. R. Q., José Dias, C., Vidal, F. C. B., Magalhaes, B. C., . . . Physiology. (2021). The effect of family history of hypertension and polymorphism of the ACE gene (rs1799752) on cardiac autonomic modulation in adolescents. *48*(2), 177-185.
- Dias, R. G., Pereira, A. d. C., Negrão, C. E., & Krieger, J. E. J. R. B. d. m. d. E. (2007). Polimorfismos genéticos determinantes da performance física em atletas de elite. *13*(3), 209-216.

- Dietze, G. J., & Henriksen, E. J. J. J. o. t. R.-A.-A. S. (2008). Angiotensin-converting enzyme in skeletal muscle: sentinel of blood pressure control and glucose homeostasis. *9*(2), 75-88.
- Din-Dzietham, R., Liu, Y., Bielo, M.-V., & Shamsa, F. J. C. (2007). High blood pressure trends in children and adolescents in national surveys, 1963 to 2002. *116*(13), 1488-1496.
- Eleni, S., Dimitrios, K., Vaya, P., Areti, M., Norma, V., & Magdalini, G. J. J. o. g. (2008). Angiotensin-converting enzyme gene and I/D polymorphism distribution in the Greek population and a comparison with other European populations. *87*(1), 91-93.
- Fuentes, R. M., Perola, M., Nissinen, A., & Tuomilehto, J. J. J. o. A. P. (2002). ACE gene and physical activity, blood pressure, and hypertension: a population study in Finland. *92*(6), 2508-2512.
- Garg, R., Malhotra, V., Dhar, U., Tripathi, Y. J. J. o. c., & JCDR, d. r. (2013). The isometric handgrip exercise as a test for unmasking hypertension in the offsprings of hypertensive parents. *7*(6), 996.
- Goleva-Fjellet, S., Bjurholt, A. M., Kure, E. H., Larsen, I. K., Støren, Ø., & Sæbø, M. J. B. g. (2020). Distribution of allele frequencies for genes associated with physical activity and/or physical capacity in a homogenous Norwegian cohort-a cross-sectional study. *21*(1), 1-11.
- Guney, A., Ergec, D., Kirac, D., Ozturhan, H., Caner, M., Koc, G., . . . Agirbasli, M. J. G. M. R. (2013). Effects of ACE polymorphisms and other risk factors on the severity of coronary artery disease. *12*(4), 6895-6906.
- Harrap, S. B., Davidson, H. R., Connor, J. M., Soubrier, F., Corvol, P., Fraser, R., . . . Watt, G. J. H. (1993). The angiotensin I converting enzyme gene and predisposition to high blood pressure. *21*(4), 455-460.
- Hespel, P., Vergauwen, L., Vandenberghe, K., & Richter, E. J. D. (1996). Significance of insulin for glucose metabolism in skeletal muscle during contractions. *45*(Supplement\_1), S99-S104.
- Kim, K. J. E. j. o. a. p. (2009). Association of angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism with obesity, cardiovascular risk factors and exercise-mediated changes in Korean women. *105*(6), 879-887.
- Mäestu, J., Lätt, E., Rääsk, T., Sak, K., Laas, K., Jürimäe, J., & Jürimäe, T. J. T. J. o. P. S. (2013). Ace I/D polymorphism is associated with habitual physical activity in pubertal boys. *63*(6), 427-434.
- Malachias, M. V. B., Plavnik, F., Machado, C., Malta, D., Scala, L., & Fuchs, S. J. A. B. d. C. (2016). 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial: Capítulo 1-Conceituação, Epidemiologia e Prevenção Primária. *107*, 1-6.

- McGill Jr, H. C., McMahan, C. A., Herderick, E. E., Zieske, A. W., Malcom, G. T., Tracy, R. E., & Strong, J. P. J. C. (2002). Obesity accelerates the progression of coronary atherosclerosis in young men. *105*(23), 2712-2718.
- Nader, P. R., Bradley, R. H., Houts, R. M., McRitchie, S. L., & O'Brien, M. J. J. (2008). Moderate-to-vigorous physical activity from ages 9 to 15 years. *300*(3), 295-305.
- O'Donnell, C. J., Lindpaintner, K., Larson, M. G., Rao, V. S., Ordovas, J. M., Schaefer, E. J., . . . Levy, D. J. C. (1998). Evidence for association and genetic linkage of the angiotensin-converting enzyme locus with hypertension and blood pressure in men but not women in the Framingham Heart Study. *97*(18), 1766-1772.
- Park, E. Y., Ahn, H.-M., Lee, J. A., Hong, Y. M. J. H., & vessels. (2009). Insertion/deletion polymorphism of angiotensin converting enzyme gene in Korean hypertensive adolescents. *24*(3), 193-198.
- Petkeviciene, J., Klumbiene, J., Simonyte, S., Ceponiene, I., Jureniene, K., Kriaucioniene, V., . . . Lesauskaite, V. J. P. O. (2014). Physical, behavioural and genetic predictors of adult hypertension: the findings of the Kaunas Cardiovascular Risk Cohort study. *9*(10), e109974.
- Roltsch, M., Brown, M., Hand, B., Kostek, M., Phares, D., Huberty, A., . . . Hagberg, J. J. I. j. o. s. m. (2005). No association between ACE I/D polymorphism and cardiovascular hemodynamics during exercise in young women. *26*(08), 638-644.
- Silva, A. O., Silva, M. V., Pereira, L. K., Feitosa, W., Ritti-Dias, R. M., Diniz, P. R., & Oliveira, L. M. J. J. d. p. (2016). Association between general and abdominal obesity with high blood pressure: difference between genders. *92*, 174-180.
- Simonyte, S., Kuciene, R., Medzioniene, J., Dulskiene, V., & Lesauskaite, V. J. B. M. G. (2017). Renin-angiotensin system gene polymorphisms and high blood pressure in Lithuanian children and adolescents. *18*(1), 1-9.
- Singh, M., Mensah, G. A., & Bakris, G. J. C. c. (2010). Pathogenesis and clinical physiology of hypertension. *28*(4), 545-559.
- Tobina, T., Michishita, R., Yamasawa, F., Zhang, B., Sasaki, H., Tanaka, H., . . . Kiyonaga, A. J. T. J. o. P. S. (2010). Association between the angiotensin I-converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism and endurance running speed in Japanese runners. *60*(5), 325-330.
- Toker, R. T., Yildirim, A., Demir, T., Ucar, B., & Kilic, Z. J. C. j. (2015). Circadian blood pressure rhythm in normotensive offspring of hypertensive parents. *22*(2), 172-178.
- Wang, F., & Boros, S. J. E. J. o. P. (2021). The effect of physical activity on sleep quality: a systematic review. *23*(1), 11-18.

- Wang, N.-Y., Young, J. H., Meoni, L. A., Ford, D. E., Erlinger, T. P., & Klag, M. J. J. A. o. i. m. (2008). Blood pressure change and risk of hypertension associated with parental hypertension: the Johns Hopkins Precursors Study. *168*(6), 643-648.
- Weber, M. A., Schiffrin, E. L., White, W. B., Mann, S., Lindholm, L. H., Kenerson, J. G., . . . Ram, C. V. S. J. J. o. h. (2014). Clinical practice guidelines for the management of hypertension in the community: a statement by the American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension. *32*(1), 3-15.
- Winnicki, M., Accurso, V., Hoffmann, M., Pawlowski, R., Dorigatti, F., Santonastaso, M., . . . Pessina, A. C. J. A. J. o. M. G. P. A. (2004). Physical activity and angiotensin-converting enzyme gene polymorphism in mild hypertensives. *125*(1), 38-44.
- Wong, W. P., Zhao, Y., Koh, W.-P. J. I. J. o. S. N., & Metabolism, E. (2012). Gene polymorphism in angiotensin-I-converting enzyme and physical activity among normotensive Chinese. *22*(3).

## **STATEMENTS & DECLARATIONS**

### *Funding*

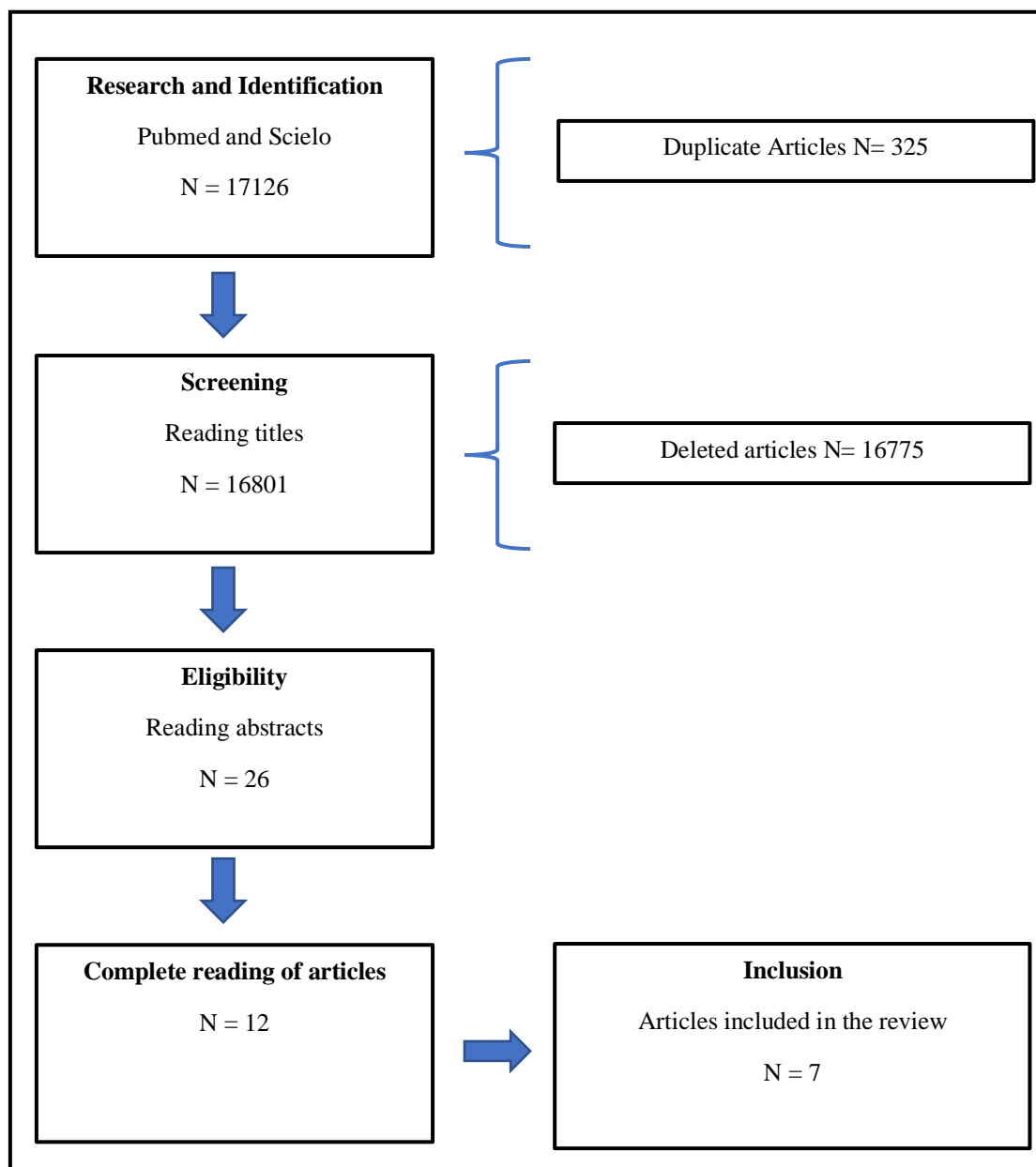
The authors declare that no funds, grants, or other support were received during the preparation of this manuscript.

### *Competing Interests*

The authors have no relevant financial or non-financial interests to disclose.

### *Authors contribution*

All authors whose names appear on the submission made substantial contributions to the conception or design of the work, or the acquisition, analysis, or interpretation of data.

**Figure 1:** Flow diagram of research strategy and study selection**Table 1-** Study characteristics and patients

<b>Author (year)</b>	<b>Study type</b>	<b>Sample</b>	<b>Age (Years old)</b>	<b>Study objective</b>
PETKEVICIENE , et al. (2014)	Cohort study	Adolescents and adults (n=507)	12	Examine the independent effects of physical, behavioral, and genetic factors identified in childhood and middle age for the prediction of hypertension in adults.

FUENTES, et al. (2002)	Longitudinal cohort study	455	25 - 64	To evaluate the association of ACE I/D polymorphism with moderate-intensity self-reported leisure time physical activity (MILTPA), BP and history of hypertension in middle-age adults from Finland.
KIM, Kijin. (2009)	Cohort study	105 women	38 ± 1	To analyze the association of ACE I/D polymorphism with obesity, cardiovascular risk, and insulin resistance; and the effect of physical exercise on these parameters according to the ACE polymorphism gene.
MÄESTU et al. (2013)		261 boys	12,04 ± 0,77	Investigate associations between ACE I/D polymorphism and different physical activity levels in healthy boys at the beginning of puberty.
ROLTSCH et al. (2005)		77 women	18 – 35	To evaluate the relationships of the ACE genotype with cardiovascular parameters during submaximal and maximum exercise in sedentary and trained young women.
WINNICKI et al. (2004)	Cohort study	355	18 – 45	Investigate the association between ACE I/D polymorphism and physical activity level.
WONG, et al. (2012)	Cross-sectional study	110	21 – 61	Determine whether ACE I/D polymorphism is associated with the level of physical activity.

**Table 2 - Main results of the studies**

<b>Author (year)</b>	<b>Materials and Methods</b>	<b>Main findings</b>
PETKEVICIENE et al. (2014)	BP, BMI, 24-hour recall.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- The significant predictors of hypertension in adult men were SBP and DBP in childhood, BMI gain from childhood to adulthood, and high alcohol consumption.</li> <li>- In women, the genetic risk score and DBP in childhood and BMI gain were significant predictors of hypertension in adulthood.</li> </ul>
FUENTES et al. (2002)	The socioeconomic questionnaire, health status, lifestyle; blood test; BMI; BP. Serum total cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol, and triglycerides and DNA.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- The main predictors of BP were male gender, age, BMI, and arterial pulse.</li> <li>- ACE and MILTPA (moderate-intensity leisure-time physical activity) were associated with SAH;</li> <li>- No association between ACE and physical fitness;</li> <li>- No association between ACE and BP or SAH.</li> </ul>
KIM, Kijin. (2009)	Anthropometric measurements (BMI); BP; Lipidogram; Exercise (12 weeks); carotid measurement. DNA; Glucose, Total Cholesterol, Insulin, Fibrinogen, Leptin.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tendency to the association of ACE with SAH but not obesity.</li> <li>- Indicative of higher cardiovascular risk for DD subjects</li> <li>- Attenuated response to an exercise intervention on the thickness of the Intima media thickness of the carotid artery in DD individuals.</li> </ul>
MÄESTU et al. (2013)	Anthropometric measurements; Cardiovascular evaluation; Level of physical activity. DNA	ACE I/D polymorphism is associated with different physical activity levels in healthy boys.
ROLTSCH et al. (2005)	Anthropometric measurements. DNA	ACE I/D Polymorphism is not associated with normal levels of BP, submaximal or maximum physical exercise, and cardiovascular hemodynamics in young women.
WINNICKI et al. (2004)	Clinical evaluation; Anthropometric measurements; 24-hour BP. DNA	ACE I/D polymorphism may be a specific genetic factor associated with physical activity levels in borderline and mild hypertensive individuals.

WONG et al. (2012)	Anthropometric measurements; IPAQ DNA	<ul style="list-style-type: none"><li>- ACE I/D polymorphism is significantly associated with the self-reported level of physical activity in normotensive Chinese and Singaporeans.</li><li>- Individuals with DD or ID genotypes were more likely to report an insufficient or low level of physical activity than those with genotypes II.</li></ul>
--------------------	---	---



*Capítulo V*  
*REGISTRO DE APLICATIVO*

Os avanços tecnológicos acontecido nos últimos anos, possibilitou e têm cada vez mais possibilitado às pessoas que utilizam os smartphones para uso de inúmeras tarefas do dia a dia, e isso inclui as práticas de atividades físicas e esportivas em geral cotidiano, inclusive nas práticas esportivas. Nos últimos anos também, a acelerometria tem sido muito estudada e pesquisada, uma vez que esses dispositivos permitem medir diferentes variáveis com alta validade e confiabilidade em tempo real (ILTIS; GIVENS, 2000).

Os aplicativos para smartphones são ferramentas promissoras para fornecer intervenções de atividade física acessíveis e atraentes sendo utilizado para pessoas de todas as idades e nas grandes especificidades fisiológicas, ficando claro que o uso desse tipo de dispositivos para os fins de saúde não é exclusivo do treinamento esportivo, uma vez que o cenário de atividade física tem utilizado amplamente (ROMEO; EDNEY; PLOTNIKOFF; CURTIS et al., 2019).

Existe a necessidade de desenvolver um aplicativo que utilizasse parâmetros mais individualizados como componente genético (polimorfismo do gene da ECA) juntamente com a VFC, foi realizada inicialmente uma busca de registros e patentes de algum software que fizesse uso desses parâmetros em um único mecanismo.

Após a busca, a linguagem de programação utilizada para desenvolver o modelo de aprendizado da máquina foi a linguagem Python versão 3.9.10. Trata-se de uma linguagem de script de alto nível, cuja primeira versão foi lançada por Guido van Rossum, em 1991. Atualmente, é mantida pela Python Software Foundation, organização sem fins lucrativas, e compartilhada com a licença Python Software Foundation License (“3.10.5 Documentation”, 2022). É uma das principais linguagens de programação utilizada em ciência de dados (BISWAS; WARDAT; RAJAN, 2022), com ampla disponibilidade de bibliotecas e ferramentas gratuitas e de sintaxe de fácil leitura e desenvolvimento, justificando assim a escolha para este trabalho.

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

Para desenvolver um aplicativo que utilizasse esses parâmetros mais individualizados como componente genético (polimorfismo do gene da ECA) juntamente com a VFC, foi

realizada inicialmente uma busca de registros e patentes de algum software que fizesse uso desses parâmetros em um único mecanismo.

Farah (2018), é a principal referência acerca dos pontos de corte para a VFC na literatura atual, e mesmo assim, ainda não são bem estabelecidos. Por isso, o algoritmo escolhido foi Árvore de Decisão. Esse algoritmo tem por vantagem não necessitar de normalização prévia dos dados, manter boa acurácia mesmo com grande quantidade de variáveis contínuas e com alguma quantidade de dados faltantes, exigindo assim pouco pré-processamento dos dados. Ainda, é um modelo que exige baixo poder computacional no processamento e é relativamente fácil de ser lido e compreendido por pessoas, assemelhando-se a um fluxograma (RUSSELL; NORVIG, 2021).

**Tabela 1** – Comparação entre algoritmos

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

**Fonte:** MerghadI et al., (2020); Pucchio; Eisenhauer; Moraes (2021)

Árvores de decisão são modelos de aprendizado de máquina supervisionado não-paramétrico e não-linear. Baseiam-se em um conjunto de regras binárias, chamadas de nós. O embasamento matemático usado atualmente no algoritmo foi proposto por (QUINLAN, 1986),

onde a escolha de cada nó é tomada pelo computador na tentativa de reduzir a entropia de informação (isto é, para tornar a amostra resultante menos aleatória).

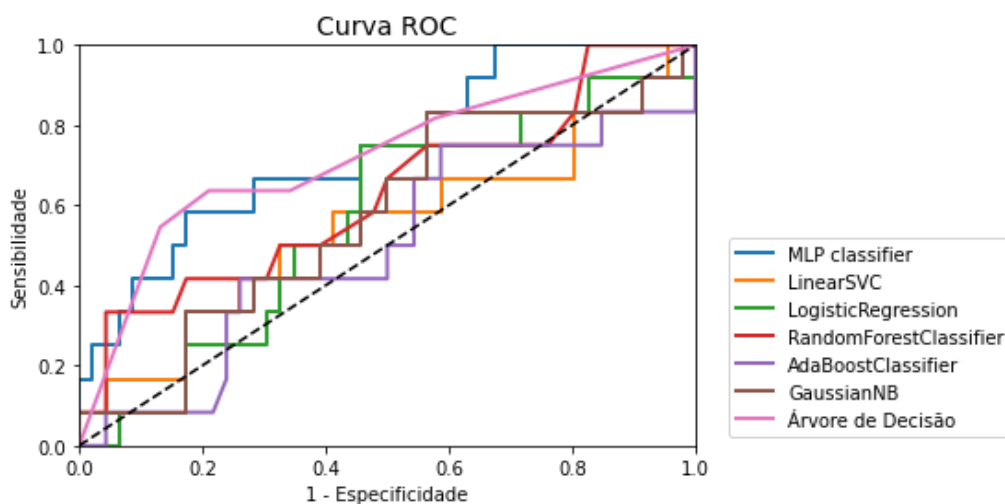
Na busca de registro de algum programa de computador e smartphone que utilizasse em um único software os parâmetros de VFC, genéticos (polimorfismo do gene da ECA) e nível de atividade física, foram utilizadas as ferramentas do Instituto Nacional de Propriedade Intelectual (INPI), World Intellectual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

Comparou-se a performance de diferentes algoritmos de aprendizado de máquina. Como é possível observar na tabela 2, o classificador baseado em rede neural MultiLayer Perceptron (MLP) obteve melhor especificidade e área sob a curva. Porém, ainda se optou pela árvore de decisão pela alta sensibilidade e pequena diferença de valor da área sob a curva ROC. Observamos também que os demais algoritmos testados apresentaram baixo poder de predição, como é possível observar na figura 1.

**Tabela 2** – Avaliação de performance de cada algoritmo selecionado

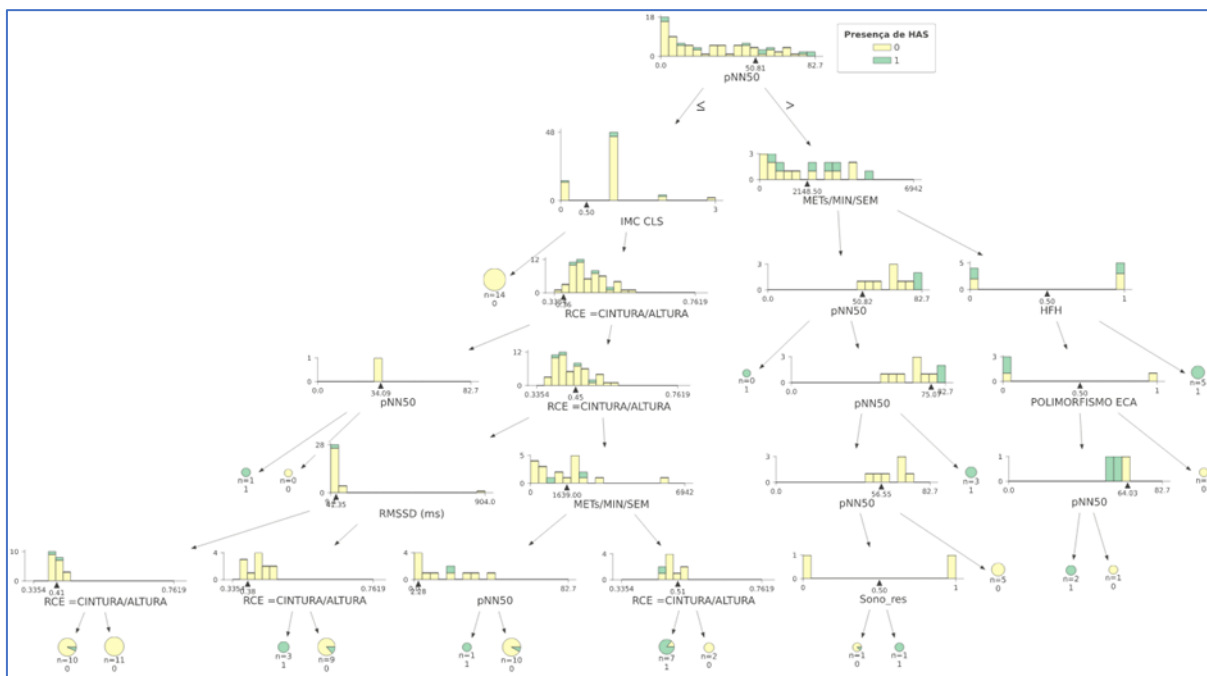
	Sensibilidade	Especificidade	Área sob a curva
MLP classifier	0,25	0,98	0,74
LinearSVC	0,92	0,04	0,55
LogisticRegression	0,58	0,39	0,56
RandomForestClassifier	0,08	0,85	0,63
AdaBoostClassifier	0,00	0,96	0,50
GaussianNB	0,08	0,85	0,57
Árvore de Decisão	0,64	0,79	0,72

**Figura 1** – Curva ROC dos algoritmos



Na figura 2 observamos o resultado da utilização da Árvore de Decisão como algoritmo.

**Figura 2** – Árvore de decisão construída



Essa implementação do algoritmo de aprendizado de máquina foi realizada em aplicativo de smartphone, desenvolvido em linguagem Java e com foco no sistema operacional móvel Android, por meio da plataforma de desenvolvimento Android Studio versão 2021.2.1.15. As regras definidas pelo algoritmo de árvore de decisão foram exportadas usando recursos presentes na biblioteca SciKit Learn da linguagem Python.

Na primeira tela do aplicativo, há o primeiro formulário a ser preenchido pelo usuário, que solicita dados de variabilidade cardíaca e de polimorfismo como entrada. Na segunda tela, há o formulário de atividade física IPAQ, para que o aplicativo registre o nível de atividade física do usuário, em METs/Min/Sem. Os dados são analisados segundo a árvore de decisão da figura 2 e expressos para o usuário como a descrição adequada da sua condição quanto a prática de exercício físico e risco hipertensivo. A saída do aplicativo consiste na orientação ao exercício físico, de acordo com a previsão baseada no algoritmo.



**IPI** INSTITUTO  
NACIONAL  
DA PROPRIEDADE  
INDUSTRIAL  
Assinado  
Digitalmente

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

## Certificado de Registro de Programa de Computador

Processo Nº: **BR512022002690-2**

O Instituto Nacional da Propriedade Industrial expede o presente certificado de registro de programa de computador, válido por 50 anos a partir de 1º de janeiro subsequente à data de 04/06/2022, em conformidade com o §2º, art. 2º da Lei 9.609, de 19 de Fevereiro de 1998.

**Título:** Atividade Física para Adolescentes

**Data de criação:** 04/06/2022

**Titular(es):** UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO

**Autor(es):** CRISTIANO TEIXEIRA MOSTARDA; NIVALDO DE JESUS SILVA SOARES JÚNIOR; CARLOS ALBERTO ALVES DIAS FILHO; VINÍCIUS SANTOS MENDES

**Linguagem:** JAVA

**Campo de aplicação:** SD-01

**Tipo de programa:** AP-01

**Algoritmo hash:** SHA-256

**Resumo digital hash:** 39732755a50bae56f34ab28251da57e05e33c55ba4c444ca5307bdd2f9b53b9f

**Expedido em:** 04/10/2022

**Aprovado por:**

Carlos Alexandre Fernandes Silva  
Chefe da DIPTO

## 8 CONCLUSÃO

Nesse estudo identificamos que o histórico familiar de hipertensão arterial tem um peso substancial no desenvolvimento da patologia, e que os filhos de pais hipertensos apresentaram modulação simpática aumentada em relação aos filhos de pais normotensos, demonstrando uma influência no Sistema Nervoso Autônomo dos adolescentes, pois ocorre uma retirada vagal em histórico positivo de hipertensão.

Concluimos também com este trabalho, a importância da prática regular de atividade física e na qualidade do sono por adolescentes, em contribuir na manutenção de níveis pressóricos dentro da normalidade, na prevenção ou redução de uma disfunção autonômica causada pelo histórico familiar de hipertensão arterial, assim como uma redução do risco hipertensivo, de forma que, mesmo com a presença do polimorfismo do gene da ECA em maior proeminência do alelo D, possa ser atenuada pela atividade física regular.

Observamos por fim, a importância cada vez maior na utilização de recursos tecnológicos como o aplicativo criado, para avaliar de maneira cada vez mais precoce, o risco de hipertensão arterial ao avaliar fatores hemodinâmicos, autonômicos, genéticos e o nível de atividade física, que praticada regularmente e sendo cada vez mais individualizada fazendo uso de diversos parâmetros na sua prescrição, se torna um importante fator na prevenção ou retardamento da ocorrência dessas patologias em uma sociedade cada vez mais sedentária da infância à fase adulta.

## REFERÊNCIAS

ABEGUNDE, D. O. et al. The burden and costs of chronic diseases in low-income and middle-income countries. **The Lancet**, v. 370, n. 9603, p. 1929-1938, 2007.

ACHARYA, U. R., et al. Heart rate variability: a review. **Medical and Biological Engineering and Computing**, v. 44, n. 12, p. 1031-1051, 2006.

AMARA, A., et al. The effect of ACE I/D polymorphisms alone and with concomitant risk factors on coronary artery disease. **Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis**, v. 24, n. 1, p. 157-163, 2018.

ARAÚJO, T. de., et al. Analysis of risk indicators for the arterial hypertension in children and teenagers. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, v. 42, n. 1, p. 120-126, 2008.

ARÉVALO, A. P. et al, The impact of obesity on specific airway resistance and conductance among schoolchildren. **Archivos Argentinos de Pediatría**, v.116, n. 2, p. e227-e233, 2018.

AZOUBEL, Luana Anaisse et al. Analysis of Sensitivity and Specificity of Cutoff Points for Resting Heart Rate in 6,794 Brazilian Adolescents: A Cross-Sectional Study. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 117, p. 82-83, 2021.

BARBOZA, C., et al. Cardioprotective properties of aerobic and resistance training against myocardial infarction. **International Journal of Sports Medicine**, v.37, n. 06, p. 421-430, 2016.

BARROSO, Weimar Kunz Sebba et al. Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial–2020. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 116, p. 516-658, 2021.

BERENSON, G. S.,et al. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. **New England Journal of Medicine**, v.338, n. 23, p. 1650-1656, 1998.

BIDDLE, S. J.; ASARE, M. J. Physical activity and mental health in children and adolescents: a review of reviews. **British Journal of Sports Medicine**, v. 45, n. 11, p. 886-895, 2011.

BLOCH, K. V. et al. ERICA: prevalências de hipertensão arterial e obesidade em adolescentes brasileiros. **Revista de Saúde Pública**, n. 50, p. 9s, 2016.



BORTOLOTTO, L. , et al. Comprometimento de Órgãos-Alvo: Vasos. **Hipertensão Arterial-Bases Fisiopatológicas e Prática Clínica**. São Paulo: Atheneu p. 359-376, 2013.

BRADY; REDWINE, K. M; FLYNN, J. Screening blood pressure measurement in children: are we saving lives? **Pediatric Nephrology**, v. 29, n. 6, p. 947-950, 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Vigitel Brasil 2006**: vigilância de fatores e risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2007.

\_\_\_\_\_. Ministério da Saúde. **Guia de atividade física para a população brasileira**: recomendações para gestores e profissionais de saúde. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2021.

BRANDÃO, A. A., et al. Desnervação simpática renal no tratamento da hipertensão arterial resistente: perspectivas atuais. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 101, n. 4, p. 364-371, 2013.

BULL, F. C., et al. World Health Organization 2020 guidelines on physical activity and sedentary behaviour. **British Journal of Sports Medicine**, v. 54, n. 24, p. 1451-1462, 2020.

CAMBRI, L. T., et al. Variabilidade da frequência cardíaca e controle metabólico. **Arq Sanny Pesq Saúde**, v. 1, n. 1, p. 72-82, 2008.

CASPERSEN, C. J.; POWELL, K. E.; CHRISTENSON, G. M. J. Physical activity, exercise, and physical fitness: definitions and distinctions for health-related research. **Public Health Reports**, v. 100, n. 2, p. 126, 1985.

CHEN, Y. J., et al. First-line drugs inhibiting the renin angiotensin system versus other first-line antihypertensive drug classes for hypertension. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 11, 2018.

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

DE ZAMBOTTI, Massimiliano et al. Sex-and age-dependent differences in autonomic nervous system functioning in adolescents. *Journal of Adolescent Health*, v. 62, n. 2, p. 184-190, 2018.

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

DONG, Y., et al. National blood pressure reference for Chinese Han children and adolescents aged 7 to 17 years. **Hypertension**, v. 70, n. 5, p. 897-906, 2017.

ELENI, S., et al. "Angiotensin-I converting enzyme gene and I/D polymorphism distribution in the Greek population and a comparison with other European populations. **Journal of genetics** v. 87.n. 1, p. 91-93, 2008.

EISENSTEIN, E. Adolescência: definições, conceitos e critérios. **Adolescência e Saúde** 2, n. 2, p. 6-7, 2005.

EWALD, D. R.; BOND, S. H.; HALDEMAN, L. A. Hypertension in low-income adolescents. **Global Pediatric Health**, 4, p. 23, 2017.

FARAH, Breno Quintella et al. Association between resting heart rate and cardiovascular risk factors in adolescents. **European journal of pediatrics**, v. 174, n. 12, p. 1621-1628, 2015.

FARAH, Breno Quintella et al. Heart rate variability and its relationship with central and general obesity in obese normotensive adolescents. **Einstein**, Sao Paulo, v. 11, p. 285-290, 2013.

FAVA, C. et al. Heritability of ambulatory and office blood pressure phenotypes in Swedish families. **Journal of Hypertension**, v. 22, n. 9, p. 1717-1721, 2004.

FERREIRA, J. S.; AYDOS, R. D. Prevalence of hypertension among obese children and adolescents. **Ciência & Saúde**, v. 15, n. 1, p. 97-104, 2010.

FLYNN, J. T., et al. Clinical practice guideline for screening and management of high blood pressure in children and adolescents. **Pediatrics** v.140, n. 3, 2017.

FORD, Earl S. C-reactive protein concentration and cardiovascular disease risk factors in children: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey 1999–2000. **Circulation**, v. 108, n. 9, p. 1053-1058, 2003.

FRANCICA, J. V., et al. Impairment on cardiovascular and autonomic adjustments to maximal isometric exercise tests in offspring of hypertensive parents. **European Journal of Preventive Cardiology**, v.20, n. 3, p. 480-485, 2013.

FRONCHETTI, L., et al. Indicadores de regulação autonômica cardíaca em repouso e durante exercício progressivo: aplicação do limiar de variabilidade da frequência cardíaca. **Revista Portuguesa de Ciência do Desporto** v.6, n. 1, p. 21-28, 2006.

GARBER, C. E., et al. American College of Sports Medicine position stand. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v. 43, n. 7, p. 1334-1359, 2011.

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

GOLDANI, M. Z., et al. O impacto da transição demográfico-epidemiológica na saúde da criança e do adolescente do Brasil. **Revista HCPA**, v. 32, n. 1, 2012.

GOPAR-NIETO, R. et al. ¿ Cómo tratar la hipertensión arterial sistémica? Estrategias de tratamiento actuales. **Archivos de Cardiología de México**, v. 91, n. 4, p. 493-499, 2021.

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

GUTHOLD, R., et.al. Worldwide trends in insufficient physical activity from 2001 to 2016: a pooled analysis of 358 population-based surveys with 1· 9 million participants. **The Lancet Global Health**, v. 6, n. 10, p. e1077-e1086, 2018.

HALL, G. **Tratado de Fisiología Médica**. 14 ed. Rio de Janeiro, Elsevier Health Sciences, 2021.

HALLAL, P. C., et al. Global physical activity levels: surveillance progress, pitfalls, and prospects. **The Lancet**, v. 380, n. 9838, p. 247-257, 2012.

HARSHFIELD, G. A., et al. Stress-induced sodium retention and hypertension: a review and hypothesis. **Current Hypertension Reports**, v. 11, n. 1, p. 29-34, 2009.

HIGGINS, J. P. Smartphones applications for patients' health and fitness. **Am J Med**,

Nova York, v.129, n.1, p. 11-19, 2016.

ILTIS, P.; GIVENS, M. J. Validation of the Caltrac Accelerometer during simulated multi-gear Cycling at different work rates. **Journal of Exercise Physiology**, v 3, n. 2, 2000.

INACIO, J.; GOULART FILHO, L. R.; VIEIRA, G. S. Frequencias genotipicas e alelicas do gene do polimorfismo da ECA I/D na populacao Brasileira. **Bioscience Journal**, 2006.

JANKOWSKA, E. A., et al. Autonomic imbalance and immune activation in chronic heart failure–pathophysiological links. **Cardiovascular Research**, v. 70, n. 3, p. 434-445, 2006.

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

KATCH, F.; KATCH, V.; MCARDLE, W. **Fisiologia do Exercício-Nutrição, Energia e Desempenho Humano**. Rio de Janeiro, RJ : Guanabara Koogan 2016.

KOHL, H. W., et al. The pandemic of physical inactivity: global action for public health. **The Lancet**, 380, n. 9838, p. 294-305, 2012.

KRIEGER, E. M., et al. **Hipertensão arterial: bases fisiopatológicas e prática clínica**. São Paulo: Atheneu, 2013.

KUCZMARSKI, R. J. **200 CDC Growth Charts for the United States: methods and development**. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and ..., The Library of Congress, v. 246, maio 2002.

LEE, I.-M. et al. Effect of physical inactivity on major non-communicable diseases worldwide: an analysis of burden of disease and life expectancy. **The Lancet**, v. 380, n. 9838, p. 219-229, 2012.

LEWINGTON, S. J. L. Prospective studies collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. **The Lancet**, v. 360, p. 1903-1913, 2002.

LO, K., et al. Subjective sleep quality, blood pressure, and hypertension: a meta-analysis. **The Journal Of Clinical Hypertension**, v. 20, n. 3, p. 592-605, 2018.

LOPES, H. F, et al. Hemodynamic and metabolic profile in offspring of malignant hypertensive parents. **Hypertension**, v. 38, n. 3, p. 616-620, 2001.

\_\_\_\_\_. Genética e hipertensão arterial. **Revista Brasileira de Hipertensão**. p. 87-91, 2014.

MALACHIAS, M. V. B, et al. 7 th Brazilian Guideline of Arterial Hypertension: Chapter 3- Clinical and Complementary Assessment. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, n. 107, p. 14-17, 2016.

\_\_\_\_\_. . 7 Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial: Conceituação, Epidemiologia e Prevenção Primária. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 107, n. 3 p. 1-6, set./2016.

MCARDLE, W. D.; KATCH, F. I.; KATCH, V. L. **Fisiologia do exercício**. Rio de Janeiro: Guanbara-Koogan, 2015.

MCGILL JR, H. C., et al. Obesity accelerates the progression of coronary atherosclerosis in young men. **Circulation**, v. 105, n. 23, p. 2712-2718, 2002.

MCNIECE, K. L., et al. Prevalence of hypertension and pre-hypertension among adolescents. **The Journal of Pediatrics**. v. 150, n. 6, p. 640-644. e641, 2007.

MELVIN, L., & WOLKMAR, F.R. Aspectos Clínicos do Desenvolvimento na Infância e Adolescência. Porto Alegre: **Artes Médicas**, 1993.

MORAES, Íbis AP et al. Fractal correlations and linear analyses of heart rate variability in healthy young people with different levels of physical activity. **Cardiology in the Young**, v. 29, n. 10, p. 1236-1242, 2019.

MORGENSTERN, B. J. Blood pressure, hypertension, and ambulatory blood pressure monitoring in children and adolescents. **American Journal of Hypertension**, v. 15, n. S2, p. 64S-66S, 2002.

MOSTARDA, C. et al. Hipertensão e modulação autonômica no idoso: papel do exercício físico. **Revista Brasileira de Hipertensão**, v. 16, n. 1, p. 55-60, 2009.

MÜLLER, A.M; MAHER, C.A.; VANDELANOTTE, C. et al. Physical Activity, Sedentary Behavior, and Diet-Related eHealth and mHealth Research: Bibliometric Analysis. **J Med Internet Res**, v.18, n.20, apr. 2018.

MUNTNER, P. et al. Trends in blood pressure among children and adolescents. **JAMA**, v. 291, n. 17, p. 2107-2113, 2004.

NAHAS, M. V. J. L. M. Atividade física, saúde e qualidade de vida: conceito e sugetões para um estilo de vida. 7 ed. ampl. atual. Florianopolis: Editora do autor., 2017. p. 278

PACKER, M., et al. Angiotensin receptor neprilysin inhibition compared with enalapril on the risk of clinical progression in surviving patients with heart failure. **Circulation**, v.131, n. 1, p. 54-61, 2015.

PAIM, J. et al. The Brazilian health system: history, advances, and challenges. **Circulation** v. 377, n. 9779, p. 1778-1797, 2011.

PALUSKA, S. A; SCHWENK, T. L. Physical activity and mental health: current concepts. **Psicologia: Teoria e Pesquisa**, v. 29, n. 3, p. 167-180, 2000.

PARATI, G.; ESLER, D. The human sympathetic nervous system: its relevance in hypertension and heart failure. **European Heart Journal**, v. 33, n. 9, p. 1058-1066, 2012.

PARK, E. Y. et al. Insertion/deletion polymorphism of angiotensin converting enzyme gene in Korean hypertensive adolescents. **Heart and Vessels**, v. 24, n. 3, p. 193-198, 2009.

PHAM, Tam et al. Heart Rate Variability in psychology: A review of HRV indices and an analysis tutorial. **Sensors**, v. 21, n. 12, p. 3998, 2021.

PHILBROOK, Lauren E. et al. Marital conflict and trajectories of adolescent adjustment: The role of autonomic nervous system coordination. **Developmental psychology**, v. 54, n. 9, p. 1687, 2018.

PICON, R. V. et al. Prevalence of hypertension among elderly persons in urban Brazil: a systematic review with meta-analysis. **American Journal of Hypertension** 26, n. 4, p. 541-548, 2013.

POCH, E. , et al. Molecular basis of salt sensitivity in human hypertension: evaluation of renin-angiotensin-aldosterone system gene polymorphisms. **Hypertension**, v. 38, n. 5, p. 1204-1209, 2001.

POITRAS, V. J., et al. Systematic review of the relationships between objectively measured physical activity and health indicators in school-aged children and youth. **Applied Physiology, and Metabolism** , v.41, n. 6, p. S197-S239, 2016.

PRATT, M., et al. The cost of physical inactivity: moving into the 21st century. **British Journal of Sports Medicine**, v. 48, n. 3, p. 171-173, 2014.

REIS, A. F., et al. Disfunção parassimpática, variabilidade da frequência cardíaca e estimulação colinérgica após infarto agudo do miocárdico. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 70, n. 3, p. 193-199, 1998.

RIBEIRO, T., et al. Heart rate variability under resting conditions in postmenopausal and young women. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 34, p. 871-877, 2001.

ROPKE, L. M., et al. Efeito da atividade física na qualidade do sono e qualidade de vida: revisão sistematizada. **Archives of Health Investigationa**, v. 6, n. 12, 2017.

SALGADO, C. M.; CARVALHAES, J. T. Hipertensão arterial na infância. **Jornal de Pediatria**, n. 79, p. S115-S124, 2003.

SALLIS, J. F S. et al. An international physical activity and public health research agenda to inform coronavirus disease-2019 **Policies and Practices**. 9, n. 4, p. 328, 2020.

SCHOEN-FERREIRA et al. Adolescência através dos séculos. **Psicologia: teoria e pesquisa**, v. 26, n. 2, p. 227-234, abr./jun., 2010.

SESSA, Francesco et al. Heart rate variability as predictive factor for sudden cardiac death. **Aging** (Albany NY), v. 10, n. 2, p. 166, 2018..

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

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

SINGH, J. P.; KANDALA, J.; CAMM, J. Non-pharmacological modulation of the autonomic tone to treat heart failure. **European Heart Journal**, v. 35, n. 2, p. 77-85, 2014.

SINGH, M.; MENSAH, G. A.; BAKRIS, G. J. C. Pathogenesis and clinical physiology of hypertension. **Cardiology Clinics**, v. 28, n. 4, p. 545-559, 2010.

SINGH, M., et al. Molecular genetics of essential hypertension. **Clinical and Experimental Hypertension**, v. 38, n. 3, p. 268-277, 2016.

SOARES-JUNIOR, Nivaldo et al. Active Lifestyle can Contribute to Attenuation of Cardiac Autonomic Dysfunction in Adolescent Offspring of Hypertensive Parents. **Journal of Exercise Physiology Online**, v. 22, n. 3, 2019.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA. **Manual de Orientação**: grupo de trabalho em atividade física. Rio de Janeiro: SBP, 2017.

SOUZA., et al. High muscle sympathetic nerve activity is associated with left ventricular dysfunction in treated hypertensive patients. **American Journal of Hypertension**, v. 26, n. 7, p. 912-917, 2013.

STOLARZ-SKRZYPEK, K.; CZARNECKA, D. **Parental History of Hypertension as the Determinant of Cardiovascular Function**. Michigan: Springer, 2019. p. 27-36.

TANNER, J. M. Growth and maturation during adolescence. **Nutrition Reviews**, v. 39, n. 2, p. 43-55, 1981.

THAYER, J. F.; YAMAMOTO, S. S.; BROSSCHOT, J. F. The relationship of autonomic imbalance, heart rate variability and cardiovascular disease risk factors. **International Journal of Cardiology**, v. 141, n. 2, p. 122-131, 2010.

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

VÄISTÖ, J., et al. Longitudinal associations of physical activity and sedentary time with cardiometabolic risk factors in children. **Scandinavian Journal of Medicine & Science**. v. 29, n. 1, p. 113-123, 2019.

VANDERLEI, F. M., et al. Heart rate variability in healthy adolescents at rest. **Journal of Human Granth and Development**. p. 173-178, 2012.

WARBURTON, D. E.; BREDIN, S. Health benefits of physical activity: a systematic review of current systematic reviews. **Current Opinion in Cardiology**. v. 32, n. 5, p. 541-556, 2017.



WEBER, M. A. et al. Clinical practice guidelines for the management of hypertension in the community: a statement by the American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension. **The Journal of Clinical Hypertension**. v. 32, n. 1, p. 3-15, 2014.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Global status report on alcohol and health 2018**. Geneva: World Health Organization, 2019.

\_\_\_\_\_. **Guidelines on physical activity and sedentary behaviour**: web annex: evidence profiles. Geneva: World Health Organization, 2020.

\_\_\_\_\_. **Global status report on physical activity 2022**. Geneva: World Health Organization, 2022.

YAZDANPANA, M., et al. 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**. v. 56, p. 1905-1912, jul. 2007.

# *APÊNDICES*

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

INFORMAÇÃO SOBRE A PESQUISA:

AValiação DA DISFUNÇÃO AUTONÔMICA E RISCO HIPERTENSIVO EM  
ADOLESCENTES COM DIFERENTES NÍVEIS DE ATIVIDADE FÍSICA,  
VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA E POLIMORFISMOS GENÉTICOS

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

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

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

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

Os benefícios que seu filho ou filha pode esperar, é criar uma melhor compreensão no que diz respeito a influência familiar na prevalência de hipertensão arterial e na composição corporal 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.

---

Nivaldo Soares Junior

Pesquisador responsável

---

Pai ou responsável

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

## INFORMAÇÃO SOBRE A PESQUISA:

## AVALIAÇÃO DA DISFUNÇÃO AUTONÔMICA E RISCO HIPERTENSIVO EM ADOLESCENTES COM DIFERENTES NÍVEIS DE ATIVIDADE FÍSICA, VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA E POLIMORFISMOS GENÉTICOS

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

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

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

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

Os benefícios que seu filho ou filha pode esperar é criar uma melhor compreensão no que diz respeito a influência familiar na prevalência de hipertensão arterial, na disfunção autonômica e na composição corporal 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.

---

Nivaldo Soares Junior

Pesquisador responsável

---

Participante

*ANEXOS*

## ANEXO A

UNIVERSIDADE FEDERAL DO  
MARANHÃO - UFMA



**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

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

**Pesquisador:** Cristiano Teixeira Mostarda

**Área Temática:** Genética Humana:

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

Versão: **1**

**CAAE:** 46072721.7.0000.5087

**Instituição Proponente:** Universidade Federal do Maranhão

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 4.721.129

**Apresentação do Projeto:**

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

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

**Bairro:** Bacanga

**CEP:** 65.080-805

**UF:** MA

**Município:** SAO LUIS

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

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

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

Continuação do Parecer: 4.721.129

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

**Objetivo da Pesquisa:**

Objetivo Primário:

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

Objetivo Secundário:

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

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

**Bairro:** Bacanga

**CEP:**

65.080-805

**Município:** SAO

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

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

**E-mail:**

## UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO - UFMA



Continuação do Parecer: 4.721.129

### Avaliação dos Riscos e Benefícios:

#### Riscos:

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

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

#### Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

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

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

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

#### Recomendações:

Não existem recomendações.

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

Não existem pendências.

#### Considerações Finais a critério do CEP:

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

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

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

**Bairro:** Bacanga

**CEP:** 65.080-805

**UF:** MA

**Município:** SAO LUIS

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

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

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



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO  
MARANHÃO - UFMA**



Continuação do Parecer: 4.721.129

Situação do Parecer:

**Aprovado**

Necessita Apreciação da CONEP:

**Não**

**SAO LUIS, 19 de Maio de 2021**

---

Assinado por: FRANCISCO NAVARRO  
(Coordenador(a))

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

Bairro: **Bacanga**

CEP: **65.080-805**

UF: **MA**

Município: **SAO LUIS**

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

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

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

## ANEXO B

**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

### CLASSIFICAÇÃO DO NÍVEL DE ATIVIDADE FÍSICA IPAQ

1. MUITO ATIVO: aquele que cumpriu as recomendações de:

a) VIGOROSA:  $\geq 5$  dias/sem e  $\geq 30$  minutos por sessão

b) VIGOROSA:  $\geq 3$  dias/sem e  $\geq 20$  minutos por sessão + MODERADA e/ou CAMINHADA:  $\geq 5$  dias/sem e  $\geq 30$  minutos por sessão.

2. ATIVO: aquele que cumpriu as recomendações de:

a) VIGOROSA:  $\geq 3$  dias/sem e  $\geq 20$  minutos por sessão; ou

b) MODERADA ou CAMINHADA:  $\geq 5$  dias/sem e  $\geq 30$  minutos por sessão; ou

c) Qualquer atividade somada:  $\geq 5$  dias/sem e  $\geq 150$  minutos/sem (caminhada + moderada + vigorosa).

1. IRREGULARMENTE ATIVO: aquele que realiza atividade física porém insuficiente para ser classificado como ativo pois não cumpre as recomendações quanto à frequência ou duração. Para realizar essa classificação soma-se a frequência e a duração dos diferentes tipos de atividades (caminhada + moderada + vigorosa). Este grupo foi dividido em dois sub-grupos de acordo com o cumprimento ou não de alguns dos critérios de recomendação:

2. IRREGULARMENTE ATIVO A: aquele que atinge pelo menos um dos critérios da recomendação quanto à frequência ou quanto à duração da atividade:

a) Frequência: 5 dias /semana ou

b) Duração: 150 min / semana

3. IRREGULARMENTE ATIVO B: aquele que não atingiu nenhum dos critérios da recomendação quanto à frequência nem quanto à duração.

4. SEDENTÁRIO: aquele que não realizou nenhuma atividade física por pelo menos 10 minutos contínuos durante a semana.

## ANEXO C

## Desenvolvimento Puberal Masculino

### Crítérios de Tanner

#### Genitália



Pré-adolescência (infantil)



Aumento do escroto e dos testículos, sem aumento do pênis



Ocorre também aumento do pênis, inicialmente em toda a sua extensão



Aumento do diâmetro do pênis e da glândula, crescimento dos testículos e escroto, cuja pele escurece



Tipo adulto

#### Pêlos pubianos



Fase pré-adolescência (não há pelagem)



Presença de pêlos longos, macios, ligeiramente pigmentados, na base do pênis



Pêlos mais escuros, ásperos, sobre o púbis



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



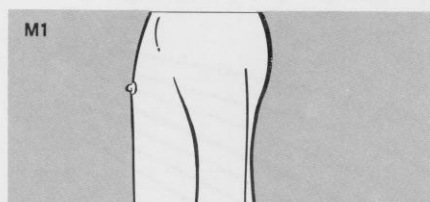
Tipo adulto, estendendo-se até a face interna das coxas

## ANEXO D

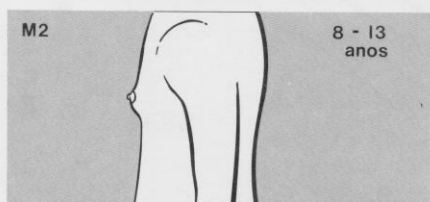
## Desenvolvimento Puberal Feminino

### Crítérios de Tanner

#### Mamas



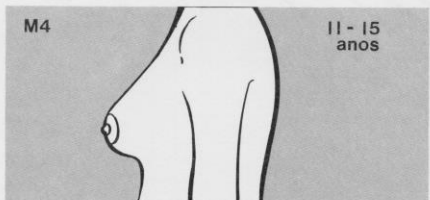
Fase pré-adolescência (elevação das papilas)



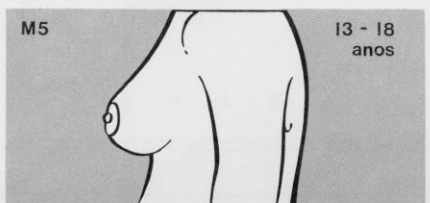
Mamas em fase de botão (elevação da mama e aréola como pequeno montículo)



Maior aumento da mama, sem separação dos contornos



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



Fase adulta, com saliência somente das papilas

#### Pêlos pubianos



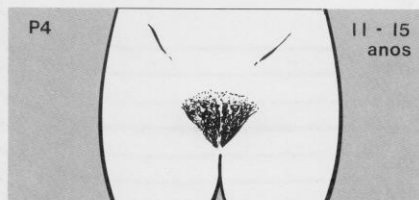
Fase pré-adolescência (não há pelugem)



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



Pêlos mais escuros, ásperos, sobre o púbis



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



Pelugem tipo adulto, cobrindo todo o púbis e a virilha

11a 5m

M  
E  
N  
A  
R  
C  
A

15a 6m

## ANEXO E

Idade (anos)	Percentis da PA	Pressão Arterial Sistólica (mmHg) Percentis da Estatura ou Medida da Estatura (cm)							Pressão Arterial Diastólica (mmHg) Percentis da Estatura ou Medida da Estatura (cm)						
		5%	10%	25%	50%	75%	90%	95%	5%	10%	25%	50%	75%	90%	95%
1	Estatura (cm)	77,2	78,3	80,2	82,4	84,6	86,7	87,9	77,2	78,3	80,2	82,4	84,6	86,7	87,9
	P50	85	85	86	86	87	88	88	40	40	40	41	41	42	42
	P90	98	99	99	100	100	101	101	52	52	53	53	54	54	54
	P95	102	102	103	103	104	105	105	54	54	55	55	56	57	57
	P95 + 12 mmHg	114	114	115	115	116	117	117	66	66	67	67	68	69	69
2	Estatura (cm)	86,1	87,4	89,6	92,1	94,7	97,1	98,5	86,1	87,4	89,6	92,1	94,7	97,1	98,5
	P50	87	87	88	89	89	90	91	43	43	44	44	45	46	46
	P90	100	100	101	102	103	103	104	55	55	56	56	57	58	58
	P95	104	105	105	106	107	107	108	57	58	58	59	60	61	61
	P95 + 12 mmHg	116	117	117	118	119	119	120	69	70	70	71	72	73	73
3	Estatura (cm)	92,5	93,9	96,3	99	101,8	104,3	105,8	92,5	93,9	96,3	99	101,8	104,3	105,8
	P50	88	89	89	90	91	92	92	45	46	46	47	48	49	49
	P90	101	102	102	103	104	105	105	58	58	59	59	60	61	61
	P95	106	106	107	107	108	109	109	60	61	61	62	63	64	64
	P95 + 12 mmHg	118	118	119	119	120	121	121	72	73	73	74	75	76	76
4	Estatura (cm)	98,5	100,2	102,9	105,9	108,9	111,5	113,2	98,5	100,2	102,9	105,9	108,9	111,5	113,2
	P50	90	90	91	92	93	94	94	48	49	49	50	51	52	52
	P90	102	103	104	105	105	106	107	60	61	62	62	63	64	64
	P95	107	107	108	108	109	110	110	63	64	65	66	67	67	68
	P95 + 12 mmHg	119	119	120	120	121	122	122	75	76	77	78	79	79	80
5	Estatura (cm)	104,4	106,2	109,1	112,4	115,7	118,6	120,3	104,4	106,2	109,1	112,4	115,7	118,6	120,3
	P50	91	92	93	94	95	96	96	51	51	52	53	54	55	55
	P90	103	104	105	106	107	108	108	63	64	65	65	66	67	67
	P95	107	108	109	109	110	111	112	66	67	68	69	70	70	71
	P95 + 12 mmHg	119	120	121	121	122	123	124	78	79	80	81	82	82	83
6	Estatura (cm)	110,3	112,2	115,3	118,9	122,4	125,6	127,5	110,3	112,2	115,3	118,9	122,4	125,6	127,5
	P50	93	93	94	95	96	97	98	54	54	55	56	57	57	58
	P90	105	105	106	107	109	110	110	66	66	67	68	68	69	69
	P95	108	109	110	111	112	113	114	69	70	70	71	72	72	73
	P95 + 12 mmHg	120	121	122	123	124	125	126	81	82	82	83	84	84	85
7	Estatura (cm)	116,1	118	121,4	125,1	128,9	132,4	134,5	116,1	118	121,4	125,1	128,9	132,4	134,5
	P50	94	94	95	97	98	98	99	56	56	57	58	58	59	59
	P90	106	107	108	109	110	111	111	68	68	69	70	70	71	71
	P95	110	110	111	112	114	115	116	71	71	72	73	73	74	74
	P95 + 12 mmHg	122	122	123	124	126	127	128	83	83	84	85	85	86	86
8	Estatura (cm)	121,4	123,5	127	131	135,1	138,8	141	121,4	123,5	127	131	135,1	138,8	141
	P50	95	96	97	98	99	99	100	57	57	58	59	59	60	60
	P90	107	108	109	110	111	112	112	69	70	70	71	72	72	73
	P95	111	112	112	114	115	116	117	72	73	73	74	75	75	75
	P95 + 12 mmHg	123	124	124	126	127	128	129	84	85	85	86	87	87	87
9	Estatura (cm)	126	128,3	132,1	136,3	140,7	144,7	147,1	126	128,3	132,1	136,3	140,7	144,7	147,1
	P50	96	97	98	99	100	101	101	57	58	59	60	61	62	62
	P90	107	108	109	110	112	113	114	70	71	72	73	74	74	74
	P95	112	112	113	115	116	118	119	74	74	75	76	76	77	77
	P95 + 12 mmHg	124	124	125	127	128	130	131	86	86	87	88	88	89	89



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



Idade (anos)	Percentis da PA	Pressão Arterial Sistólica (mmHg) Percentis da Estatura ou Medida da Estatura (cm)							Pressão Arterial Diastólica (mmHg) Percentis da Estatura ou Medida da Estatura (cm)						
		5%	10%	25%	50%	75%	90%	95%	5%	10%	25%	50%	75%	90%	95%
1	Estatura (cm)	75,4	76,6	78,6	80,8	83	84,9	86,1	75,4	76,6	78,6	80,8	83	84,9	86,1
	P50	84	85	86	86	87	88	88	41	42	42	43	44	45	46
	P90	98	99	99	100	101	102	102	54	55	56	56	57	58	58
	P95	101	102	102	103	104	105	105	59	59	60	60	61	62	62
	P95 + 12 mmHg	113	114	114	115	116	117	117	71	71	72	72	73	74	74
2	Estatura (cm)	84,9	86,3	88,6	91,1	93,7	96	97,4	84,9	86,3	88,6	91,1	93,7	96	97,4
	P50	87	87	88	89	90	91	91	45	46	47	48	49	50	51
	P90	101	101	102	103	104	105	106	58	58	59	60	61	62	62
	P95	104	105	106	106	107	108	109	62	63	63	64	65	66	66
	P95 + 12 mmHg	116	117	118	118	119	120	121	74	75	75	76	77	78	78
3	Estatura (cm)	91	92,4	94,9	97,6	100,5	103,1	104,6	91	92,4	94,9	97,6	100,5	103,1	104,6
	P50	88	89	89	90	91	92	93	48	48	49	50	51	53	53
	P90	102	103	104	104	105	106	107	60	61	61	62	63	64	65
	P95	106	106	107	108	109	110	110	64	65	65	66	67	68	69
	P95 + 12 mmHg	118	118	119	120	121	122	122	76	77	77	78	79	80	81
4	Estatura (cm)	97,2	98,8	101,4	104,5	107,6	110,5	112,2	97,2	98,8	101,4	104,5	107,6	110,5	112,2
	P50	89	90	91	92	93	94	94	50	51	51	53	54	55	55
	P90	103	104	105	106	107	108	108	62	63	64	65	66	67	67
	P95	107	108	109	109	110	111	112	66	67	68	69	70	70	71
	P95 + 12 mmHg	119	120	121	121	122	123	124	78	79	80	81	82	82	83
5	Estatura (cm)	103,6	105,3	108,2	111,5	114,9	118,1	120	103,6	105,3	108,2	111,5	114,9	118,1	120
	P50	90	91	92	93	94	95	96	52	52	53	55	56	57	57
	P90	104	105	106	107	108	109	110	64	65	66	67	68	69	70
	P95	108	109	109	110	111	112	113	68	69	70	71	72	73	73
	P95 + 12 mmHg	120	121	121	122	123	124	125	80	81	82	83	84	85	85
6	Estatura (cm)	110	111,8	114,9	118,4	122,1	125,6	127,7	110	111,8	114,9	118,4	122,1	125,6	127,7
	P50	92	92	93	94	96	97	97	54	54	55	56	57	58	59
	P90	105	106	107	108	109	110	111	67	67	68	69	70	71	71
	P95	109	109	110	111	112	113	114	70	71	72	72	73	74	74
	P95 + 12 mmHg	121	121	122	123	124	125	126	82	83	84	84	85	86	86
7	Estatura (cm)	115,9	117,8	121,1	124,9	128,8	132,5	134,7	115,9	117,8	121,1	124,9	128,8	132,5	134,7
	P50	92	93	94	95	97	98	99	55	55	56	57	58	59	60
	P90	106	106	107	109	110	111	112	68	68	69	70	71	72	72
	P95	109	110	111	112	113	114	115	72	72	73	73	74	74	75
	P95 + 12 mmHg	121	122	123	124	125	126	127	84	84	85	85	86	86	87
8	Estatura (cm)	121	123	126,5	130,6	134,7	138,5	140,9	121	123	126,5	130,6	134,7	138,5	140,9
	P50	93	94	95	97	98	99	100	56	56	57	59	60	61	61
	P90	107	107	108	110	111	112	113	69	70	71	72	72	73	73
	P95	110	111	112	113	115	116	117	72	73	74	74	75	75	75
	P95 + 12 mmHg	122	123	124	125	127	128	129	84	85	86	86	87	87	87
9	Estatura (cm)	125,3	127,6	131,3	135,6	140,1	144,1	146,6	125,3	127,6	131,3	135,6	140,1	144,1	146,6
	P50	95	95	97	98	99	100	101	57	58	59	60	60	61	61
	P90	108	108	109	111	112	113	114	71	71	72	73	73	73	73
	P95	112	112	113	114	116	117	118	74	74	75	75	75	75	75
	P95 + 12 mmHg	124	124	125	126	128	129	130	86	86	87	87	87	87	87



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

## ANEXO F

Nome: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_\_

**ÍNDICE DE QUALIDADE DO SONO DE PITTSBURGH**

## Instruções:

- As questões a seguir são referentes aos hábitos de sono apenas durante o mês passado.
- Suas respostas devem indicar o mais corretamente possível o que aconteceu na maioria dos dias e noites do mês passado.
- Por favor, responda a todas as questões.

1) Durante o mês passado, à que horas você foi deitar à noite na maioria das vezes? HORÁRIO DE DEITAR: \_\_\_\_\_:

2) Durante o mês passado, quanto tempo (minutos) você demorou para pegar no sono, na maioria das vezes?

QUANTOS MINUTOS DEMOROU PARA PEGAR NO SONO:

3) Durante o mês passado, a que horas você acordou de manhã, na maioria das vezes? HORÁRIO DE ACORDAR: \_\_\_\_\_:

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

HORAS DE SONO POR NOITE:

*Para cada uma das questões seguinte escolha uma única resposta, que você ache mais correta. Por favor, responda a todas as questões.*

5) Durante o mês passado, quantas vezes você teve problemas para dormir por causa de:

a) Demorar mais de 30 minutos para pegar no sono

- ( ) nenhuma vez ( ) menos de uma vez por semana  
( ) uma ou duas vezes por semana ( ) três vezes por semana ou mais

b) Acordar no meio da noite ou de manhã muito cedo

- ( ) nenhuma vez ( ) menos de uma vez por semana  
( ) uma ou duas vezes por semana ( ) três vezes por semana ou mais

c) Levantar-se para ir ao banheiro

- ( ) nenhuma vez ( ) menos de uma vez por semana  
( ) uma ou duas vezes por semana ( ) três vezes por semana ou mais

d) Ter dificuldade para respirar

- ( ) nenhuma vez ( ) menos de uma vez por semana  
( ) uma ou duas vezes por semana ( ) três vezes por semana ou mais

e) Tossir ou roncar muito alto

- ( ) nenhuma vez ( ) menos de uma vez por semana  
( ) uma ou duas vezes por semana ( ) três vezes por semana ou mais

**ÍNDICE DE QUALIDADE DO SONO DE PITTSBURGH**  
(CONTINUAÇÃO)

f) Sentir muito frio

- ( ) nenhuma vez ( ) menos de uma vez por semana  
( ) uma ou duas vezes por semana ( ) três vezes por semana ou mais

g) Sentir muito calor

- ( ) nenhuma vez ( ) menos de uma vez por semana  
( ) uma ou duas vezes por semana ( ) três vezes por semana ou mais

h) Ter sonhos ruins ou pesadelos

- ( ) nenhuma vez ( ) menos de uma vez por semana  
( ) uma ou duas vezes por semana ( ) três vezes por semana ou mais

i) Sentir dores

- ( ) nenhuma vez ( ) menos de uma vez por semana  
( ) uma ou duas vezes por semana ( ) três vezes por semana ou mais

j) Outra razão, por favor, descreva: \_\_\_\_\_

Quantas vezes você teve problemas para dormir por esta razão durante o mês passado?

- ( ) nenhuma vez ( ) menos de uma vez por semana  
( ) uma ou duas vezes por semana ( ) três vezes por semana ou mais

6) Durante o mês passado, como você classificaria a qualidade do seu sono?

- ( ) Muito boa ( ) ruim  
( ) Boa ( ) muito ruim

7) Durante o mês passado, você tomou algum remédio para dormir, receitado pelo médico, ou indicado por outra pessoa (farmacêutico, amigo, familiar) ou mesmo por sua conta?

- ( ) nenhuma vez ( ) menos de uma vez por semana  
( ) uma ou duas vezes por semana ( ) três vezes por semana ou mais

Qual(is)?

---



---



---

8) Durante o mês passado, se você teve problemas para ficar acordado enquanto estava dirigindo, fazendo suas refeições ou participando de qualquer outra atividade social, quantas vezes isso aconteceu?

- ( ) nenhuma vez ( ) menos de uma vez por semana  
( ) uma ou duas vezes por semana ( ) três vezes por semana ou mais

**ÍNDICE DE QUALIDADE DO SONO DE PITTSBURGH**  
(CONTINUAÇÃO)

9) Durante o mês passado, você sentiu indisposição ou falta de entusiasmo para realizar suas atividades diárias?

( ) **N e n h u m a** indisposição nem falta de entusiasmo ( ) indisposição e falta de entusiasmo pequenas

( ) **I n d i s p o s i ç ã o** e falta de entusiasmo moderadas ( ) muita indisposição e falta de entusiasmo

Comentários do entrevistado ( se houver):

---



---

10) Você cochila? ( ) Não ( ) Sim

Comentários do entrevistado ( se houver):

---



---

Caso Sim –Você cochila intencionalmente, ou seja, pôr que quer?

( ) Não ( ) Sim

Comentários do entrevistado ( se houver):

---



---

Para você, cochilar é

( ) **U m** prazer ( ) Uma necessidade ( ) Outro – qual?

Comentários do entrevistado ( se houver):

---



---

Pontuação do componente:

1: \_\_\_\_\_; 2: \_\_\_\_\_; 3: \_\_\_\_\_; 4: \_\_\_\_\_ 5: \_\_\_\_\_; 6: