

## Controle Autonômico e Vascular em Pré-Hipertensos com Histórico Familiar de Hipertensão Arterial

*Autonomic and Vascular Control in Prehypertensive Subjects with a Family History of Arterial Hypertension*

Josária Ferraz Amaral,<sup>1</sup> Diana de Medeiros Andrade Borsato,<sup>1</sup> Isabelle Magalhães Guedes Freitas,<sup>1</sup> Edgar Toschi-Dias,<sup>2</sup> Daniel Godoy Martinez,<sup>1</sup> Mateus Camaroti Laterza<sup>1</sup>

Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF),<sup>1</sup> Juiz de Fora, MG; Instituto do Coração (InCor) - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo,<sup>2</sup> São Paulo, SP – Brasil

### Resumo

**Fundamento:** Indivíduos com histórico familiar de hipertensão arterial sistêmica (HFHAS) e/ou pré-hipertensão apresentam maior risco de desenvolver essa patologia.

**Objetivo:** Avaliar as funções autonômica e vascular de pré-hipertensos com HFHAS.

**Métodos:** Vinte e cinco voluntários jovens com HFHAS, sendo 14 normotensos e 11 pré-hipertensos foram submetidos à avaliação da função vascular, por meio da condutância vascular do antebraço (CV) durante repouso e hiperemia reativa (Hokanson®), e da modulação autonômica cardíaca e periférica, quantificada, respectivamente, por meio da análise espectral da frequência cardíaca (ECG) e da pressão arterial sistólica (PAS) (FinometerPRO®). A análise da função de transferência foi utilizada para mensurar o ganho e o tempo de resposta do barorreflexo. A significância estatística adotada foi  $p \leq 0,05$ .

**Resultados:** Pré-hipertensos, em relação aos normotensos, tem maior CV tanto em repouso ( $3,48 \pm 1,26$  vs.  $2,67 \pm 0,72$  unidades;  $p = 0,05$ ) quanto no pico hiperemia reativa ( $25,02 \pm 8,18$  vs.  $18,66 \pm 6,07$  unidades;  $p = 0,04$ ). Os índices da modulação autonômica cardíaca foram semelhantes entre os grupos. Entretanto, na modulação autonômica periférica, foi observado, nos pré-hipertensos em relação aos normotensos, maior variabilidade ( $9,4 [4,9-12,7]$  vs.  $18,3 [14,8-26,7]$  mmHg<sup>2</sup>;  $p < 0,01$ ) e maiores componentes espectrais de muito baixa ( $6,9 [2,0-11,1]$  vs.  $13,5 [10,7-22,4]$  mmHg<sup>2</sup>;  $p = 0,01$ ) e baixa frequências ( $1,7 [1,0-3,0]$  vs.  $3,0 [2,0-4,0]$  mmHg<sup>2</sup>;  $p = 0,04$ ) da PAS. Adicionalmente, observamos menor ganho do controle barorreflexo nos pré-hipertensos em relação aos normotensos ( $12,16 \pm 4,18$  vs.  $18,23 \pm 7,11$  ms/mmHg;  $p = 0,03$ ), porém, tempo de retardo semelhante ( $-1,55 \pm 0,66$  vs.  $-1,58 \pm 0,72$  s;  $p = 0,90$ ).

**Conclusão:** Pré-hipertensos com HFHAS tem disfunção autonômica e condutância vascular aumentada quando comparados a normotensos com o mesmo fator de risco. (Arq Bras Cardiol. 2018; 110(2):166-174)

**Palavras-chave:** Hipertensão / genética; Sistema Nervoso Autonômico; Fatores de Risco; Endotélio Vascular / fisiopatologia.

### Abstract

**Background:** Individuals with a family history of systemic arterial hypertension (FHSAH) and / or prehypertension have a higher risk of developing this pathology.

**Objective:** To evaluate the autonomic and vascular functions of prehypertensive patients with FHSAH.

**Methods:** Twenty-five young volunteers with FHSAH, 14 normotensive and 11 prehypertensive subjects were submitted to vascular function evaluation by forearm vascular conductance (VC) during resting and reactive hyperemia (Hokanson®) and cardiac and peripheral autonomic modulation, quantified, respectively, by spectral analysis of heart rate (ECG) and systolic blood pressure (SBP) (FinometerPRO®). The transfer function analysis was used to measure the gain and response time of baroreflex. The statistical significance adopted was  $p \leq 0.05$ .

**Results:** Pre-hypertensive individuals, in relation to normotensive individuals, have higher VC both at rest ( $3.48 \pm 1.26$  vs.  $2.67 \pm 0.72$  units,  $p = 0.05$ ) and peak reactive hyperemia ( $25.02 \pm 8.18$  vs.  $18.66 \pm 6.07$  units,  $p = 0.04$ ). The indices of cardiac autonomic modulation were similar between the groups. However, in the peripheral autonomic modulation, greater variability was observed in prehypertensive patients compared to normotensive individuals ( $9.4 [4.9-12.7]$  vs.  $18.3 [14.8-26.7]$  mmHg<sup>2</sup>;  $p < 0.01$ ) and higher spectral components of very low ( $6.9 [2.0-11.1]$  vs.  $13.5 [10.7-22.4]$  mmHg<sup>2</sup>,  $p = 0.01$ ) and low frequencies ( $1.7 [1.0-3.0]$  vs.  $3.0 [2.0-4.0]$  mmHg<sup>2</sup>,  $p = 0.04$ ) of SBP. Additionally, we observed a lower gain of baroreflex control in prehypertensive patients compared to normotensive patients ( $12.16 \pm 4.18$  vs.  $18.23 \pm 7.11$  ms/mmHg,  $p = 0.03$ ), but similar delay time ( $-1.55 \pm 0.66$  vs.  $-1.58 \pm 0.72$  s,  $p = 0.90$ ).

**Conclusion:** Prehypertensive patients with FHSAH have autonomic dysfunction and increased vascular conductance when compared to normotensive patients with the same risk factor. (Arq Bras Cardiol. 2018; 110(2):166-174)

**Keywords:** Hypertension / genetic; Autonomic Nervous System; Risk Factors; Endothelium, Vascular / physiopathology.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Josária Ferraz Amaral •

Universidade Federal de Juiz de Fora - Faculdade de Educação Física e Desportos.

Campus Universitário, S/N. CEP 36036-900, Martelos, Juiz de Fora, MG – Brasil.

E-mail: josaria\_ferraz@hotmail.com

Artigo recebido em 15/06/2017, revisado em 18/09/2017, aceito em 27/09/2017

DOI: 10.5935/abc.20180006

## Introdução

A prevenção primária tem sido recomendada para os indivíduos com risco aumentado para desenvolver hipertensão arterial sistêmica (HAS). Dentre eles se destacam aqueles indivíduos que tem histórico familiar de HAS (HFHAS)<sup>1,2</sup> e/ou pré-hipertensão.<sup>3</sup>

A razão para a maior suscetibilidade dos descendentes de hipertensos para desenvolver HAS não está completamente elucidada. Entretanto, estudos apontam que anormalidades autonômicas, tais como o aumento da modulação simpática,<sup>4</sup> a redução da variabilidade da frequência cardíaca<sup>4</sup> e a diminuição da sensibilidade barorreflexa<sup>5</sup> estão entre as alterações que podem contribuir para o desencadeamento da HAS em normotensos filhos de hipertensos. Adicionalmente, anormalidades vasculares também têm sido consideradas candidatas potenciais para o surgimento da HAS nessa população.<sup>6,7</sup>

Em pré-hipertensos, de modo semelhante aos indivíduos com HFHAS, as disfunções autonômica<sup>8,9</sup> e vascular<sup>10</sup> também têm sido apontadas como os principais fatores etiológicos da elevação pressórica.

Embora a pré-hipertensão tenha uma forte predisposição genética,<sup>11,12</sup> os mecanismos fisiopatológicos responsáveis pela elevação pressórica em indivíduos com ambos os fatores de risco, ou seja, pré-hipertensão e HFHAS, ainda não são conhecidos. Sendo assim, este estudo teve como objetivo avaliar as funções autonômica e vascular de indivíduos pré-hipertensos com HFHAS.

## Métodos

### Amostra

A partir do cálculo amostral realizado com base na diferença da modulação simpática cardíaca de 0,31 ms<sup>2</sup> entre as médias dos grupos normotenso e pré-hipertenso,<sup>13</sup> desvio-padrão de 0,21 ms<sup>2</sup>, erros alfa de 5% e beta de 20%, seriam necessários 7 indivíduos em cada grupo. A amostra foi constituída por 25 voluntários, subdivididos de acordo aos níveis pressóricos nos grupos normotenso (PAS < 121 mmHg e/ou PAD < 80 mmHg; n = 14) e pré-hipertenso (PAS entre 121 e 139 mmHg e/ou PAD entre 80 e 89 mmHg; n = 11).<sup>14</sup> Todos os voluntários tinham HFHAS definido como pai, mãe ou ambos com diagnóstico de HAS, o qual foi avaliado por meio de questionário.

Como critérios de inclusão foram adotados idade entre 18 e 40 anos, PAS menor que 140 mmHg, PAD menor que 90 mmHg e não estar envolvido em exercícios físicos sistematizados há, no mínimo, seis meses prévios à pesquisa. Além disso, foram incluídos apenas os voluntários que possuíam resultados de exames laboratoriais de sangue em seu prontuário médico realizados, no máximo, 30 dias antes do início da pesquisa. Indivíduos com doenças cardiometabólicas, tabagistas ou em tratamento com drogas que pudessem interferir no sistema cardiovascular não foram incluídos.

Este estudo foi aprovado no Comitê de Ética em Pesquisa Humana do HU/UFJF sob o parecer nº 720/370. Todos os voluntários assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

## Medidas e procedimentos

### Antropometria

Para as medidas de massa corporal e estatura foram utilizados, respectivamente, balança com precisão de 0,1 kg e estadiômetro escalonado com precisão de 0,5 cm acoplado à mesma (Líder®). O índice de massa corporal foi calculado dividindo-se a massa corporal pela estatura ao quadrado (kg/m<sup>2</sup>).<sup>15</sup> A circunferência da cintura foi mensurada utilizando-se uma fita métrica inextensível (Cescorf®), com precisão de 0,1 cm. Todas essas variáveis acima foram aferidas segundo os critérios estabelecidos pelo American College of Sports Medicine.<sup>16</sup>

### Pressão arterial, frequência cardíaca e frequência respiratória

Com o voluntário em posição supina e em repouso, foram monitorados simultaneamente a pressão arterial (PA), a frequência cardíaca e a frequência respiratória durante 15 minutos. A PA batimento a batimento foi monitorada por fotopletismografia infravermelha digital (FinometerPRO®) no braço dominante do voluntário. As frequências cardíaca e respiratória foram registradas continuamente (Biopac®) utilizando eletrocardiograma na derivação II e cinta piezoelétrica torácica, respectivamente.

Todos os sinais adquiridos foram reconstruídos, digitalizados e gravados em microcomputador com frequência de amostragem de 1 kHz e resolução de 16 bits para posterior realização da análise.

### Fluxo sanguíneo muscular do antebraço e condutância vascular durante repouso e hiperemia reativa

O fluxo sanguíneo muscular do antebraço foi avaliado utilizando pletismografia de oclusão venosa (Pletismógrafo Hokanson®). O voluntário foi posicionado em decúbito dorsal e o antebraço não dominante foi elevado acima do nível do coração para garantir adequada drenagem venosa.

Um tubo silástico preenchido com mercúrio, conectado ao transdutor de baixa pressão e ao pletismógrafo, foi colocado ao redor do antebraço do voluntário, a cinco centímetros de distância da articulação úmero-radial. Um manguito foi posicionado ao redor do punho e outro na parte superior do braço do voluntário. O manguito posicionado no punho foi insuflado a nível pressórico supra sistólico (200 mmHg) um minuto antes do início das medidas e foi mantido insuflado durante todo o procedimento. Em intervalos de 15 segundos, o manguito posicionado no braço foi insuflado a nível pressórico supra venoso (60 mmHg) pelo período de sete a oito segundos, em seguida foi desinsuflado rapidamente e mantido pelo mesmo período. Esse procedimento totalizou quatro ciclos por minuto.

O aumento da tensão no tubo silástico refletiu o aumento de volume do antebraço e, conseqüentemente, de forma indireta, o aumento do fluxo sanguíneo muscular do antebraço, reportado em ml/min/100 ml. O sinal da onda de fluxo sanguíneo muscular do antebraço foi adquirido em tempo real, em um computador, por meio do programa *Non Invasive Vascular Program 3*.

A avaliação da condutância vascular periférica foi realizada por meio da divisão do fluxo sanguíneo vascular periférico pela PA média (mmHg), multiplicada por 100 e expressa em “unidades”.<sup>17</sup>

Após a medida do fluxo sanguíneo do antebraço no repouso durante três minutos, o manguito de oclusão posicionado no braço foi insuflado a 200 mmHg por cinco minutos. Um minuto antes da deflação do mesmo, o manguito posicionado no punho foi insuflado também a 200 mmHg permanecendo assim até a conclusão da mensuração. Finalizados os cinco minutos de oclusão, o manguito do braço foi rapidamente desinsuflado para induzir a hiperemia reativa e o fluxo sanguíneo foi registrado durante os três minutos seguintes, mantendo o protocolo de ciclos, inflando-se a 60 mmHg durante 10 segundos seguido de 10 segundos de deflação.<sup>18</sup> Foi considerado fluxo pico, o valor do fluxo da primeira onda após o início da hiperemia reativa.

Durante a avaliação do fluxo sanguíneo do antebraço no repouso e do protocolo de hiperemia reativa, a PA foi mensurada batimento a batimento (FinometerPRO®). Adicionalmente, durante o período de repouso, o débito cardíaco, a contratilidade do ventrículo esquerdo (dP/dT máxima) e a resistência periférica total também foram mensuradas pelo mesmo equipamento. Para o cálculo do índice cardíaco o débito cardíaco foi corrigido pela área de superfície corporal.<sup>19</sup>

### Modulação autonômica cardíaca e periférica

As variabilidades do iRR, da PAS e da atividade respiratória foram avaliadas no domínio da frequência por meio da análise espectral autorregressiva.

Em segmentos estacionários de 250 a 300 pontos, as séries temporais do iRR, da respiração e da PAS foram decompostas em seus componentes de frequência pelo método autorregressivo, utilizando o recurso de Levinson-Durbin e o critério de Akaike para a escolha da ordem do modelo.<sup>20</sup> Esse procedimento permitiu a quantificação automática da frequência central e da potência de cada componente relevante do espectro. Os componentes espectrais da banda de frequência entre 0 e 0.04 Hz foram considerados muito baixa frequência (MBF), a banda de frequência entre 0.04 e 0.15 Hz foi considerada baixa frequência (BF) e a banda de frequência entre 0.15 e 0.40 Hz, sincronizada com a respiração, considerada alta frequência (AF). Devido ao curto período de registro, o componente MBF da variabilidade do iRR não apresenta explicação fisiológica bem estabelecida<sup>21</sup> enquanto a MBF da variabilidade da PAS parece estar relacionada à função vascular miogênica.<sup>22</sup> Já o componente BF da variabilidade do iRR reflete, predominantemente, a modulação simpática cardíaca e o componente AF, sincronizado com a respiração, a modulação parassimpática cardíaca.<sup>21</sup> Na variabilidade da PAS, o componente BF quantifica a modulação simpática vasomotora, enquanto o AF reflete o efeito mecânico da respiração no coração e nos vasos e não representa um índice autonômico.<sup>23</sup>

A potência espectral de cada componente da variabilidade do iRR e da PAS foi calculada em termos absoluto e em unidades normalizadas.<sup>21</sup> A razão entre os componentes

BF e AF do iRR foi calculada para quantificar o balanço simpato-vagal cardíaco.

### Controle barorreflexo arterial

O ganho e o tempo de retardo de resposta do controle barorreflexo da frequência cardíaca foram mensurados por meio da análise da função de transferência, utilizando o procedimento de identificação autorregressiva bivariada.<sup>24</sup> Esse procedimento permitiu a quantificação da coerência, do desvio de fase e do ganho entre as séries temporais do iRR (sinal de saída) e da PAS (sinal de entrada) conforme descrito por Freitas et al.<sup>24</sup>

Neste estudo, o ganho foi calculado sempre que a coerência entre os sinais foi maior que 0.5 e o desvio de fase negativo na banda BF, o que indica que as alterações na PAS precediam as mudanças no iRR. Além disso, vale ressaltar que a coerência, o desvio de fase, o ganho e o tempo de retardo do controle barorreflexo da frequência cardíaca foram quantificados na frequência central correspondente à máxima coerência dentro da banda BF.

### Protocolo experimental

As avaliações foram realizadas no Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora (HU-CAS), sempre no período da manhã. Os voluntários foram instruídos a não ingerir álcool e/ou cafeína e a não realizar atividades físicas vigorosas nas 24 horas antecedentes às avaliações, bem como a não ingerir alimentos gordurosos no dia da coleta de dados.

Os voluntários responderam à anamnese que contemplou os dados clínicos dos mesmos e de seus pais e foram submetidos à avaliação antropométrica. Após os voluntários permanecerem 10 minutos em repouso em posição supina, foi iniciado o registro simultâneo da frequência cardíaca, da frequência respiratória e da PA por 15 minutos em repouso. Em seguida, o fluxo sanguíneo muscular do antebraço foi mensurado durante três minutos de repouso e três minutos de hiperemia reativa.

### Análise estatística

Os dados foram apresentados como média  $\pm$  desvio padrão da média ou como mediana e intervalo interquartil. Para verificar a normalidade da distribuição de todas as variáveis analisadas, utilizou-se o teste de Shapiro-Wilk. Além disso, também foi verificado o pressuposto de homogeneidade de variância pelo teste de Lèvene. A distribuição dos sexos entre os grupos foi apresentada em valores absolutos e percentuais. O teste exato de Fisher foi empregado para verificar a possível diferença entre as proporções dos sexos e de voluntários com ambos os pais hipertensos nos grupos.

As possíveis diferenças relacionadas às características demográficas, clínicas e autonômicas dos grupos foram verificadas por meio do Teste *t* de Student não pareado para os dados que apresentaram distribuição normal e U de Mann-Whitney para as variáveis que violaram esse pressuposto. A análise de variância de dois fatores para medidas repetidas foi utilizada para testar as possíveis diferenças entre os grupos na condutância vascular durante repouso e hiperemia reativa. Os efeitos principais e os de interação foram analisados com ajuste do intervalo de confiança por Bonferroni.

Todas as análises estatísticas foram realizadas pelo software SPSS® versão 20. A significância estatística adotada foi  $p \leq 0,05$ .

## Resultados

Dos 25 voluntários analisados, um voluntário normotenso não atendeu aos critérios de aceitabilidade das análises da modulação autonômica cardíaca e periférica e, um voluntário normotenso e dois pré-hipertensos não atenderam a análise da função barorreflexa arterial.

A tabela 1 apresenta as características demográficas e clínicas dos grupos avaliados. Além dos exames laboratoriais de glicemia, colesterol total e triglicérides (Tabela 1), 13 voluntários normotensos e nove pré-hipertensos dosaram os níveis séricos de creatinina ( $0,85 \pm 0,21$  e  $0,94 \pm 0,21$  mg/dl, respectivamente;  $p = 0,350$ ) e nove normotensos e sete pré-hipertensos dosaram os níveis séricos de ácido úrico ( $4,09 \pm 1,55$  e  $4,84 \pm 1,12$  mg/dl, respectivamente;  $p = 0,296$ ). Não foram observadas diferenças entre os grupos em nenhuma das variáveis laboratoriais analisadas. A análise da função vascular, mensurada por meio da condutância vascular do antebraço durante repouso e hiperemia reativa está representada na figura 1. A condutância vascular aumentou durante a hiperemia tanto no grupo normotenso ( $p < 0,01$ ) quanto no pré-hipertenso ( $p < 0,01$ ). Além disso, apesar de o grupo pré-hipertenso ter apresentado maior condutância vascular do antebraço tanto no repouso ( $p = 0,05$ ) quanto no pico de hiperemia reativa ( $p = 0,04$ ), essa diferença entre os grupos tende a ser mais pronunciada durante a manobra de hiperemia reativa (efeito interação:  $p = 0,05$ ).

Os índices da modulação autonômica cardíaca foram semelhantes entre os grupos (Tabela 2). Entretanto, na modulação autonômica periférica, foi observada maior variabilidade

(Variância<sub>PAS</sub>) e maiores componentes espectrais MBF<sub>PAS</sub> e BF<sub>PAS</sub> nos pré-hipertensos em relação aos normotensos (Tabela 2). Adicionalmente, observamos menor ganho do controle barorreflexo nos pré-hipertensos (Ganho BF<sub>PAS-iRR</sub>), porém, tempo de retardo BF<sub>PAS-iRR</sub> semelhante entre os grupos (Figura 2).

A tabela 3 apresenta a frequência central, o desvio de fase e a coerência do componente BF da relação PAS-iRR, bem como a frequência central e a coerência dos componentes BF e AF da relação entre a atividade respiratória e o iRR.

## Discussão

O principal achado deste estudo é que a disfunção autonômica periférica precede a possível disfunção vascular em indivíduos pré-hipertensos com HFHAS.

Conforme esperado, o grupo pré-hipertenso apresentou maior PAS e PAD. Tendo em vista que os valores pressóricos são determinados pelo débito cardíaco e pela resistência vascular periférica, neste estudo, o aumento do débito cardíaco por meio do aumento do volume sistólico, possivelmente, modulado por maior contratilidade cardíaca, parece estar relacionado à elevação pressórica, uma vez que tanto a frequência cardíaca quanto a resistência vascular periférica foram semelhantes entre os grupos. Resultados semelhantes foram obtidos por Davis et al.,<sup>12</sup> os quais também observaram elevação do índice cardíaco e da contratilidade cardíaca, porém resistência periférica semelhante, em indivíduos jovens pré-hipertensos quando comparados aos normotensos. Assim, embora o achado hemodinâmico típico da hipertensão seja a elevação da resistência periférica, a elevação do débito cardíaco parece ser a responsável pela elevação pressórica nas fases iniciais do desenvolvimento da doença.<sup>25</sup>

**Tabela 1 – Características demográficas e clínicas da amostra**

Variável	Normotenso (n = 14)	Pré-hipertenso (n = 11)	p
Sexo masculino n (%)	5 (35,7)	6 (54,5)	0,43 <sup>a</sup>
Filhos de ambos os pais hipertensos n (%)	4 (28,6)	5 (45,5)	0,43 <sup>a</sup>
Idade (anos)	30 ± 6	29 ± 4	0,57 <sup>b</sup>
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	24 ± 4	25 ± 3	0,28 <sup>b</sup>
Circunferência de cintura (cm)	79 ± 11	82 ± 9	0,51 <sup>b</sup>
Glicemia (mg/dl)	83 [80-93]	89 [83-93]	0,23 <sup>c</sup>
Colesterol total (mg/dl)	177,9 ± 39,6	187,3 ± 29,7	0,53 <sup>b</sup>
Triglicérides (mg/dl)	91,5 [57,9-131]	103,5 [63-148]	0,60 <sup>c</sup>
PAS (mmHg)	116 [105-119]	128 [124-132]	< 0,01 <sup>c</sup>
PAD (mmHg)	67 [60-71]	75 [71-75]	< 0,01 <sup>c</sup>
Índice cardíaco (L/min/m <sup>2</sup> )	3,3 ± 0,3	3,7 ± 0,6	0,05 <sup>b</sup>
Resistência periférica total (mmHg/L)	15,0 [13,8-16,0]	13,8 [12,4-15,7]	0,15 <sup>c</sup>
Índice de contratilidade cardíaca (mmHg/s)	1113 ± 195	1340 ± 167	< 0,01 <sup>b</sup>
Frequência cardíaca (bpm)	67 [63-69]	63 [62-76]	0,70 <sup>c</sup>
Frequência respiratória (ipm)	17 ± 2	17 ± 4	1,00 <sup>b</sup>

Dados apresentados como média ± desvio padrão da média ou mediana [intervalo interquartil]; valor absoluto e percentual para sexo masculino; <sup>a</sup>: Teste exato de Fisher; <sup>b</sup>: Teste t de Student não pareado; <sup>c</sup>: Teste U de Mann-Whitney; IMC: índice de massa corpórea; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica.

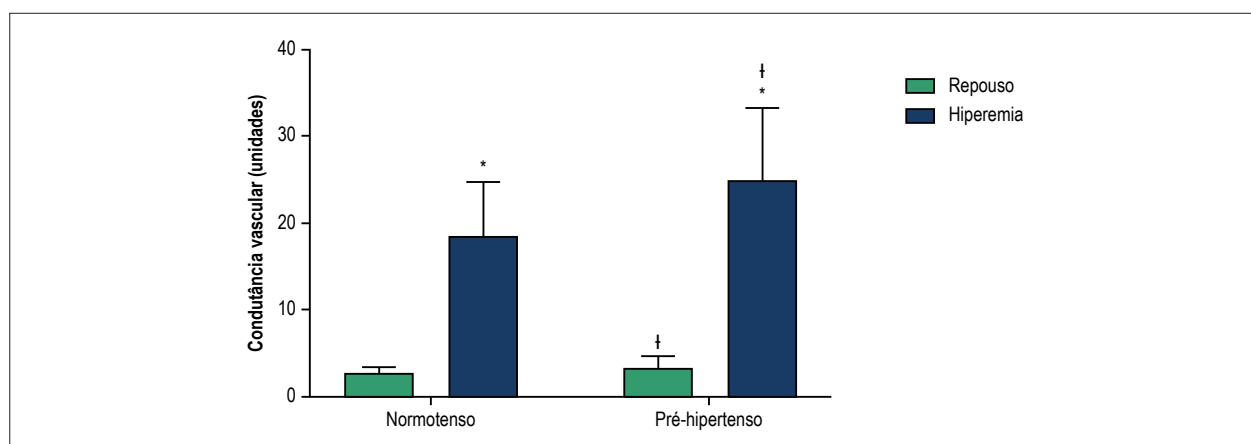


Figura 1 – Função vascular. Dados representados como média ± desvio padrão; ANOVA de dois fatores para medidas repetidas: \*: diferenças significativas em relação ao repouso; †: diferenças significativas em relação ao grupo normotenso.

Tabela 2 – Modulação autonômica cardíaca e periférica

Variável	Normotenso (n = 13)	Pré-hipertenso (n = 11)	p
<b>Modulação cardíaca</b>			
Variância <sub>IRR</sub> (ms <sup>2</sup> )	2050 [985-3264]	1718 [1067-3806]	0,50 <sup>b</sup>
MBF <sub>IRR</sub> (ms <sup>2</sup> )	905 ± 699	1178 ± 625	0,33 <sup>a</sup>
BF <sub>IRR</sub> (ms <sup>2</sup> )	565 [277-1067]	413 [263-1360]	0,98 <sup>b</sup>
AF <sub>IRR</sub> (ms <sup>2</sup> )	481 [212-897]	340 [195-606]	0,54 <sup>b</sup>
BF <sub>IRR</sub> (un)	51 ± 19	57 ± 17	0,46 <sup>a</sup>
AF <sub>IRR</sub> (un)	49 ± 19	43 ± 17	0,46 <sup>a</sup>
BF/AF	0,90 [0,58-1,87]	1,52 [0,98-1,91]	0,50 <sup>b</sup>
<b>Modulação periférica</b>			
Variância <sub>PAS</sub> (mmHg <sup>2</sup> )	9,4 [4,9-12,7]	18,3 [14,8-26,7]	<0,01 <sup>b</sup>
MBF <sub>PAS</sub> (mmHg <sup>2</sup> )	6,9 [2,0-11,1]	13,5 [10,7-22,4]	0,01 <sup>b</sup>
BF <sub>PAS</sub> (mmHg <sup>2</sup> )	1,7 [1,0-3,0]	3,0 [2,0-4,0]	0,04 <sup>b</sup>
AF <sub>PAS</sub> (mmHg <sup>2</sup> )	2,0 [1,0-2,0]	1,0 [1,0-2,5]	0,77 <sup>b</sup>
<b>Respiração</b>			
BF (un)	0 [0-6]	0 [0-12]	0,92 <sup>b</sup>
AF (un)	100 [94-100]	100 [88-100]	0,92 <sup>b</sup>

Dados apresentados como média ± desvio padrão da média ou mediana [intervalo interquartil]; <sup>a</sup>: Teste t de Student não pareado; <sup>b</sup>: Teste U de Mann-Whitney; IRR: intervalo RR; PAS: pressão arterial sistólica; MBF: muito baixa frequência; BF: baixa frequência; AF: alta frequência; un: unidades normalizadas.

Adicionalmente, estudos têm demonstrado prejuízos na função vascular de pré-hipertensos tais como redução da vasodilatação dependente do endotélio, avaliada por meio da infusão de acetilcolina,<sup>10</sup> redução da concentração plasmática de substâncias vasodilatadoras, como o óxido nítrico<sup>26</sup> e elevação de vasoconstritores como a endotelina-1.<sup>10,26</sup> Entretanto, neste estudo, observamos maior condutância vascular do antebraço tanto no repouso quanto no pico de hiperemia reativa nos pré-hipertensos quando comparados aos normotensos. Outros estudos, também utilizando a técnica de pletismografia de oclusão venosa, obtiveram resultados controversos no que diz respeito à função vascular de pré-

hipertensos. Por exemplo, Schwartz et al.,<sup>27</sup> avaliaram a condutância vascular do antebraço em repouso de homens jovens normotensos e pré-hipertensos e não observaram diferenças entre os grupos. Já Beck et al.,<sup>28</sup> avaliaram jovens de ambos os sexos e observaram menor condutância vascular nos pré-hipertensos em relação aos normotensos.

Já durante a manobra de hiperemia reativa, Beck et al.,<sup>26</sup> e Beck et al.,<sup>28</sup> em contraposição aos resultados deste estudo, observaram menor fluxo pico nos pré-hipertensos utilizando, respectivamente, as técnicas de pletismografia de oclusão venosa e ultrassom de alta resolução. As divergências entre os

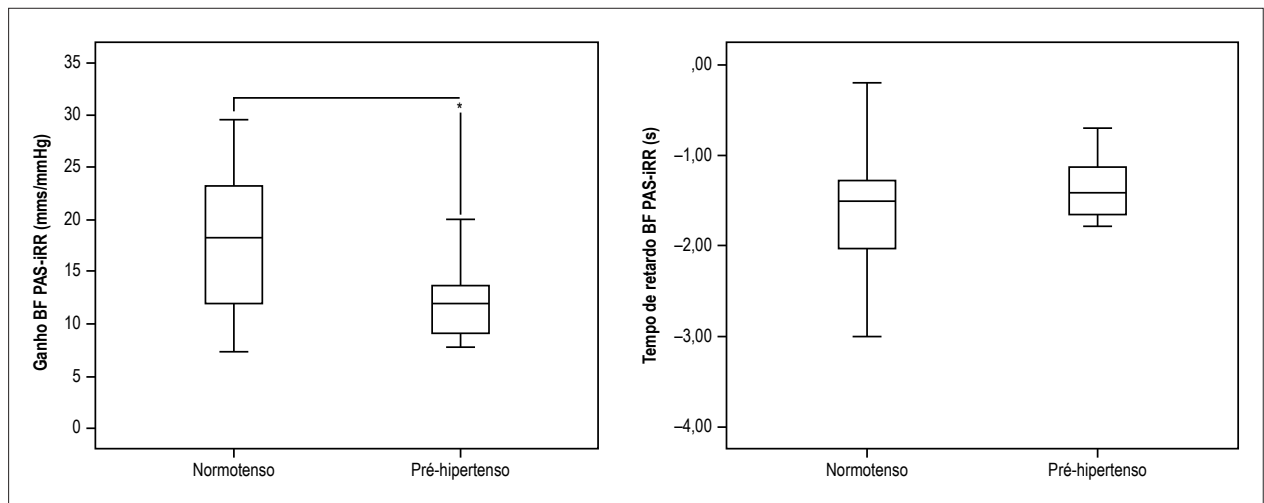


Figura 2 – Ganho BF PAS-iRR e Tempo de retardo BF PAS-iRR; Dados representados em Box plot (valor mínimo, primeiro quartil, mediana, terceiro quartil e valor máximo); iRR: intervalo RR; PAS: pressão arterial sistólica; BF: baixa frequência; Teste t de Student não pareado: \*: diferença significativa em relação ao grupo normotenso ( $p = 0,03$ ).

Tabela 3 – Função barorreflexa arterial

Variável	Normotenso (n = 13)	Pré-hipertenso (n = 9)	p
<b>PAS-iRR</b>			
Frequência central BF (Hz)	0,10 ± 0,02	0,10 ± 0,01	0,58 <sup>a</sup>
Desvio de fase BF (rad)	-0,96 ± 0,33	-0,94 ± 0,31	0,90 <sup>a</sup>
Coerência BF	0,85 ± 0,08	0,79 ± 0,14	0,15 <sup>a</sup>
<b>Resp-iRR</b>			
Frequência central BF (Hz)	0,14 [0,10-0,15]	0,10 [0,07-0,12]	0,08 <sup>b</sup>
Coerência BF	0,47 ± 0,19	0,42 ± 0,16	0,56 <sup>a</sup>
Frequência central AF (Hz)	0,29 [0,28-0,30]	0,32 [0,27-0,33]	0,42 <sup>b</sup>
Coerência AF	0,96 [0,91-0,98]	0,93 [0,92-0,95]	0,22 <sup>b</sup>

Dados apresentados como média ± desvio padrão da média ou mediana [intervalo interquartil]; <sup>a</sup>: Teste t de Student não pareado; <sup>b</sup>: Teste U de Mann-Whitney; iRR: intervalo RR; PAS: pressão arterial sistólica; BF: baixa frequência; AF: alta frequência.

resultados deste estudo e os demais podem estar relacionadas às características da população estudada como, por exemplo, a presença do HFHAS em ambos os grupos, uma vez que indivíduos com esse fator de risco têm demonstrado disfunção vascular em vários estudos.<sup>6,7</sup> Além do HFHAS, os voluntários pré-hipertensos deste estudo apresentam maiores índices cardíaco e de contratilidade, o qual pode ter desencadeado uma resposta homeostática vasodilatadora local na tentativa de atenuar a elevação pressórica,<sup>12</sup> embora esse mecanismo tenha se mostrado falho sistemicamente tendo em vista que não foi observada diferença entre os grupos na resistência vascular periférica. Não foram encontrados estudos que investigaram a associação entre os índices cardíaco e de contratilidade e a condutância vascular em pré-hipertensos. Em hipertensos com circulação hiperclínica, caracterizada por elevação do índice cardíaco e da pressão arterial média, Stevo et al.,<sup>29</sup> observaram, maior fluxo sanguíneo muscular do antebraço quando comparados aos normotensos.

Entretanto, nesse estudo o cálculo da condutância vascular não foi realizado. Assim, futuros estudos devem investigar a associação entre as referidas variáveis em pré-hipertensos com histórico familiar de hipertensão arterial.

Segundo Davis et al.,<sup>12</sup> a elevação da PA na pré-hipertensão resulta de distúrbios hereditários que apresentam um conjunto de determinantes genéticos e traços patogênicos que atuam em eventos hemodinâmicos e autonômicos em série e desencadeiam a HAS. Nesse cenário, as alterações autonômicas parecem ser as primeiras alterações observadas nos pré-hipertensos.<sup>12</sup> Entretanto, embora alterações nos índices espectrais da modulação autonômica cardíaca em pré-hipertensos tenham sido demonstradas em outros estudos,<sup>8,30</sup> neste elas não foram observadas. Resultados semelhantes aos nossos foram reportados por Lin et al.,<sup>13</sup> os quais também observaram componentes BF e AF em unidades normalizadas, assim como a razão BF/AF da variabilidade da frequência cardíaca, semelhantes entre jovens normotensos e pré-hipertensos. Uma possível explicação

para esses resultados contraditórios é a população estudada. Neste estudo avaliamos indivíduos normotensos e pré-hipertensos com HFHAS, enquanto que os outros trabalhos não controlaram a distribuição desse fator de risco nos grupos analisados. Assim, tendo em vista que alterações na modulação autonômica cardíaca têm sido demonstrada em indivíduos normotensos filhos de pai e/ou mãe hipertensos,<sup>4,5</sup> mais estudos são necessários para elucidar as referidas alterações em indivíduos que tem ambos os fatores de risco, pré-hipertensão e HFHAS.

Já no que diz respeito à modulação autonômica periférica, neste estudo verificamos disfunções nesse sistema nos indivíduos pré-hipertensos. Observamos maior componente BF da variabilidade da PAS nos pré-hipertensos em relação aos normotensos, o que demonstra maior atuação da modulação simpática do tônus vascular, bem como da função vascular miogênica nessa população.<sup>23</sup> Resultados semelhantes foram reportados por Hering et al.,<sup>31</sup> e Seravalle et al.,<sup>9</sup> os quais avaliaram indivíduos com pressão normal-alta e também observaram maior modulação simpática periférica, avaliada por meio da técnica de microneurografia, nesses indivíduos quando comparada aos normotensos.

A variabilidade da PAS batimento a batimento, assim como a elevação dos níveis pressóricos, tem sido reconhecida como importante fator de risco para danos em órgãos alvo.<sup>32</sup> Neste estudo, os indivíduos pré-hipertensos apresentaram maior variância da PAS em relação aos normotensos corroborando os resultados de Duprez et al.<sup>33</sup> Entretanto, esses autores não reportaram o HFHAS dos participantes do estudo.

As flutuações na PA são desencadeadas por múltiplos sistemas que incluem o sistema renina-angiotensina, o barorreflexo, a resposta vascular miogênica e a liberação de óxido nítrico.<sup>23</sup> Sendo assim, as elevações dos componentes BF e MBF, observadas neste estudo, podem estar relacionadas ao aumento da variabilidade da PAS via alterações na função vascular miogênica.<sup>23</sup> Já o componente AF, que parece ser relacionado ao óxido nítrico endotelial,<sup>23</sup> foi semelhante entre os grupos e não parece estar envolvido no aumento da variabilidade pressórica.

Adicionalmente, este estudo demonstrou redução no ganho do controle barorreflexo da frequência cardíaca nos indivíduos pré-hipertensos quando comparados aos normotensos, fator que também pode estar relacionado ao aumento da variabilidade pressórica e da modulação simpática periférica observados.<sup>34</sup> Os resultados deste estudo corroboram os achados de trabalhos prévios<sup>9,11,13</sup> que também observaram redução da sensibilidade barorreflexa em pré-hipertensos. Entretanto, este é o primeiro a demonstrar alterações autonômicas em pré-hipertensos com HFHAS em relação a normotensos com o mesmo fator de risco.

Além da sensibilidade, o tempo de resposta do barorreflexo também pode determinar a eficiência desse reflexo.<sup>35</sup> Neste estudo, verificamos tempo de resposta do barorreflexo preservado nos pré-hipertensos. Essa característica do controle barorreflexo é afetada, principalmente, por mudanças na modulação nervosa parassimpática cardíaca,<sup>36</sup> alteração essa que não foi observada nos pré-hipertensos avaliados neste estudo. Sendo assim, é possível que o tempo de resposta do barorreflexo seja afetado mais tardiamente

no curso da elevação pressórica e desenvolvimento da hipertensão e que na fase de pré-hipertensão apenas a redução do ganho contribua para a redução da eficiência desse reflexo. Além disso, o fato de os voluntários deste estudo possuírem HFHAS podem estar relacionados aos resultados observados. Não foram encontrados estudos com o propósito de investigar esse tempo de atraso da resposta efetora do barorreflexo em pré-hipertensos, bem como em filhos de pais hipertensos, o que dificultou a comparação dos nossos resultados.

Este estudo demonstrou que jovens pré-hipertensos com HFHAS apresentam disfunção autonômica e função vascular semelhante a normotensos com o mesmo fator de risco. Assim, os resultados deste estudo ressaltam a importância de intervenção de caráter preventivo com medidas que visem atenuar essa disfunção e, conseqüentemente, atuar na prevenção da HAS nessa população. Nesse sentido, o exercício físico tem sido considerado efetivo uma vez que o mesmo atua de forma benéfica em múltiplos sistemas fisiológicos.<sup>37</sup> Além disso, os benefícios da prática regular de exercícios físicos aeróbios na atenuação da disfunção autonômica já foram demonstrados tanto em pré-hipertensos<sup>37</sup> quanto em descendentes de pais hipertensos<sup>38</sup> o que nos leva a acreditar que indivíduos com ambos os fatores de risco também poderão se beneficiar dos efeitos dessa prática.

### Limitações

O diagnóstico de HAS dos pais dos voluntários deste estudo foi autorreportado. Apesar do autorrelato ter sido utilizado em muitos estudos,<sup>38,39</sup> futuras pesquisas devem incluir avaliação médica detalhada dos pais. A presença de doenças renais não foi critério de exclusão deste estudo, uma vez que não foram realizados todos os exames necessários para excluir com segurança essa característica. Apesar disso, todos os voluntários declararam não possuir diagnóstico de doenças renais e os que fizeram os exames de creatinina e ácido úrico apresentaram valores de normalidade para essas variáveis. Adicionalmente, as mulheres deste estudo não foram avaliadas no mesmo período do ciclo menstrual, fato que também pode se configurar uma limitação deste trabalho. No entanto, Jarvis et al.,<sup>40</sup> e Carter et al.,<sup>41</sup> não observaram influência da fase do ciclo ovariano sobre a modulação simpática, frequência cardíaca e PA durante repouso em mulheres jovens. Apesar das limitações apontadas, ressalta-se que a grande força deste estudo está no fato de termos avaliado adultos jovens, sem uso de medicações e com perfil glicêmico e lipídico semelhantes.

### Conclusão

Conclui-se que jovens pré-hipertensos com HFHAS tem disfunção autonômica, caracterizada por aumento da modulação simpática periférica e redução no ganho do controle barorreflexo da frequência cardíaca, e condutância vascular aumentada quando comparados a normotensos com o mesmo fator de risco.

### Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante:

Amaral JF, Borsato DMA, Freitas IMG, Toschi-Dias E, Martinez DG, Laterza MC; Obtenção de dados: Amaral JF, Borsato DMA, Laterza MC; Análise e interpretação dos dados: Amaral JF, Borsato DMA, Freitas IMG, Toschi-Dias E, Laterza MC; Análise estatística e Redação do manuscrito: Amaral JF, Laterza MC.

#### Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

#### Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

#### Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de tese de Doutorado de Josária Ferraz Amaral pela Universidade Federal de Juiz de Fora.

#### Aprovação Ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Federal de Juiz de Fora sob o número de protocolo 720/370. Todos os procedimentos envolvidos nesse estudo estão de acordo com a Declaração de Helsinki de 1975, atualizada em 2013. O consentimento informado foi obtido de todos os participantes incluídos no estudo.

## Referências

1. Mitsumata K, Saitoh S, Ohnishi H, Akasaka H, Miura T. Effects of parental hypertension on longitudinal trends in blood pressure and plasma metabolic profile mixed-effects model analysis. *Hypertension*. 2012;60(5):1124-30. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.201129.
2. Wang NY, Young JH, Meoni LA, Ford DE, Erlinger TP, Klag MJ. Blood pressure change and risk of hypertension associated with parental hypertension: the Johns Hopkins Precursors Study. *Arch Intern Med*. 2008;168(6):643-8. doi: 10.1001/archinte.168.6.643.
3. Collier SR, Landram MJ. Treatment of prehypertension: lifestyle and/or medication. *Vasc Health Risk Manag*. 2012;8:613-9. doi: 10.2147/VHRM.S29138.
4. Francica JV, Heeren MV, Tubaldini M, Sartori M, Mostarda C, Araujo RC, et al. Impairment on cardiovascular and autonomic adjustments to maximal isometric exercise tests in offspring of hypertensive parents. *Eur J Prev Cardiol*. 2013;20(3):480-85. doi: 10.1177/2047487312452502.
5. Lénárd Z, Studinger P, Mersich B, Pavlik G, Kollai M. Cardiovascular autonomic function in sedentary and trained offspring of hypertensive parents. *J Physiol*. 2005;565(Pt 3):1031-8. doi: 10.1113/jphysiol.2005.083386.
6. Boutcher YN, Park YJ, Boutcher SH. Vascular and baroreceptor abnormalities in young males with a family history of hypertension. *Eur J Appl Physiol*. 2009;107(6):653-8. doi: 10.1007/s00421-009-1170-y.
7. Evrengul H, Tanriverdi H, Kilic ID, Dursunoglu D, Ozcan EE, Kaftan A, et al. Aortic stiffness and flow-mediated dilatation in normotensive offspring of parents with hypertension. *Cardiol Young*. 2012;22(4):451-6. doi: 10.1017/S104795111200008X. Erratum in: *Cardiol Young*. 2012;22(4):491.
8. Pal GK, Adithan C, Amudharaj D, Dutta TK, Pal P, Nandan PG, et al. Assessment of sympathovagal imbalance by spectral analysis of heart rate variability in prehypertensive and hypertensive patients in Indian population. *Clin Exp Hypertens*. 2011;33(7):478-83. doi: 10.3109/10641963.2010.549275.
9. Seravalle G, Lonati L, Buzzi S, Cairo M, Quarti Trevano F, Dell'Oro R, et al. Sympathetic nerve traffic and baroreflex function in optimal, normal, and high-normal blood pressure states. *J Hypertens*. 2015;33(7):1411-17. doi: 10.1097/HJH.0000000000000567.
10. Weil BR, Westby CM, Greiner JJ, Stauffer BL, DeSouza CA. Elevated endothelin-1 vasoconstrictor tone in prehypertensive adults. *Can J Cardiol*. 2012;28(3):347-53. doi: 10.1016/j.cjca.2011.11.006.
11. Pal GK, Adithan C, Umamaheswaran G, Pal P, Nanda N, Indumathy J, et al. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms are associated with cardiovascular risks in prehypertensives. *J Am Soc Hypertens*. 2016;10(11):865-72. doi: 10.1016/j.jash.2016.09.001.
12. Davis JT, Rao F, Naqshbandi D, Fung MM, Zhang K, Schork AJ, et al. Autonomic and hemodynamic origins of pre-hypertension: central role of heredity. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(24):2206-16. doi: 10.1016/j.jacc.2012.02.040.
13. Lin G, Xiang Q, Fu X, Wang S, Wang S, Chen S, et al. Heart rate variability biofeedback decreases blood pressure in prehypertensive subjects by improving autonomic function and baroreflex. *J Altern Complement Med*. 2012;18(2):143-52. doi: 10.1089/acm.2010.0607.
14. Malachias MV, Souza WK, Plavnik FL, Rodrigues CI, Brandão AA, Neves MF, et al; Sociedade Brasileira de Cardiologia. 7a Diretriz Brasileira de hipertensão arterial. *Arq Bras Cardiol*. 2016;107(3 supl 3):1-83. doi: http://dx.doi.org/10.5935/abc.20160153.
15. Quetelet A. *Anthropométrie ou mesure des différentes facultés de l'homme*. Bruxelles: C. Muquardt; 1870.
16. American College of Sports Medicine. (ACSM). *Diretrizes do ACSM para os testes de esforço e sua prescrição*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2007.
17. Tarvainen MP, Ranta-Aho PO, Karjalainen PA. An advanced detrending method with application to HRV analysis. *IEEE Trans Biomed Eng*. 2002;49(2):172-5. doi: 10.1109/10.979357.
18. Bousquet-Santos K, Soares PP, Nobrega AC. Subacute effects of a maximal exercise bout on endothelium-mediated vasodilation in healthy subjects. *Braz J Med Biol Res*. 2005;38(4):621-7. doi:10.1590/S0100-879X2005000400017.
19. DuBois D, DuBois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. *Nutrition*. 1989;5(5):303-11. PMID: 2520314.
20. Pagani M, Lombardi F, Guzzetti S, Rimoldi O, Furlan R, Pizzinelli P, et al. Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog. *Circ Res*. 1986;59(2):178-93. PMID: 2874900.
21. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. *Circulation*. 1996;93(5):1043-65. PMID: 8598068.
22. Hocht C. Blood pressure variability: prognostic value and therapeutic implications. *ISRN Hypertension*. 2013;ID398485:1-16. doi: http://dx.doi.org/10.5402/2013/398485.
23. Stauss HM. Identification of blood pressure control mechanisms by power spectral analysis. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2007;34(4):362-8. doi: 10.1111/j.1440-1681.2007.04588.x.
24. Freitas IM, de Almeida LB, Pereira NP, de Carvalho Mira PA, de Paula RB, Martinez DG, et al. Baroreflex gain and vasomotor sympathetic modulation in resistant hypertension. *Clin Auton Res*. 2017;27(3):175-184. doi: 10.1007/s10286-017-0417-7.



25. Post WS, Larson MG, Levy D. Hemodynamic predictors of incident hypertension. The Framingham Heart Study. *Hypertension*. 1994;24(5):585-90. PMID: 7960017.
26. Beck DT, Casey DP, Martin JS, Emerson BD, Braith RW. Exercise training improves endothelial function in young prehypertensives. *Exp Biol Med*. 2013;238(4):433-41. doi: 10.1177/1535370213477600.
27. Schwartz CE, Durocher JJ, Carter JR. Neurovascular responses to mental stress in prehypertensive humans. *J Appl Physiol* (1985). 2011;110(1):76-82. doi: 10.1152/jappphysiol.00912.2010.
28. Beck DT, Martin JS, Casey DP, Braith RW. Exercise training improves endothelial function in resistance arteries of young prehypertensives. *J Hum Hypertens*. 2014;28(5):303-9. doi: 10.1038/jhh.2013.109.
29. Julius S, Krause L, Schork NJ, Mejia AD, Jones KA, van de Ven C, et al. Hyperkinetic borderline hypertension in Tecumseh, Michigan. *J Hypertens*. 1991;9(1):77-84. PMID: 1848264.
30. Wu JS, Lu FH, Yang YC, Lin TS, Chen JJ, Wu CH, et al. Epidemiological study on the effect of pre-hypertension and family history of hypertension on cardiac autonomic function. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(19):1896-901. doi: 10.1016/j.jacc.2007.12.053.
31. Hering D, Kara T, Kucharska W, Somers VK, Narkiewicz K. High-normal blood pressure is associated with increased resting sympathetic activity but normal responses to stress tests. *Blood press*. 2013;22(3):183-7. doi: 10.3109/08037051.2012.759689.
32. Kouchaki Z, Butlin M, Qasem A, Avolio AP. Quantification of peripheral and central blood pressure variability using a time-frequency method. In: *38 Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC)*, Orlando, 16-20 Aug, 2016. doi: 10.1109/EMBC2016.7591346.
33. Duprez DA, De Sutter JH, De Buyzere ML, Rietzschel ER, Rimbaut S, Kaufman JM, et al. Renin-angiotensin-aldosterone system, RR interval, and blood pressure variability during postural changes in borderline arterial hypertension. *Am J Hypertens*. 1995;8(7):683-8. doi: 10.1016/0895-7061(95)00080-9.
34. Wei X, Fang X, Ren L, Meng Y, Zhang Z, Wang Y, et al. The effect of baroreflex function on blood pressure variability. *Int J Clin Med*. 2013;4(9):378-83. doi: http://dx.doi.org/10.4236/ijcm.2013.49068.
35. Cevese A, Gulli G, Polati E, Gottin L, Grasso R. Baroreflex and oscillation of heart period at 0.1 Hz studied by  $\alpha$ -blockade and cross-spectral analysis in healthy humans. *J Physiol*. 2001;531(Pt 1):235-44. PMID: 11179406.
36. Keyl C, Schneider A, Dambacher M, Bernardi L. Time delay of vagally mediated cardiac baroreflex response varies with autonomic cardiovascular control. *J Appl Physiol* (1985). 2001;91(1):283-9. PMID: 11408442.
37. Collier SR, Kanaley JA, Carhart R Jr, Frechette V, Tobin MM, Bennett N, et al. Cardiac autonomic function and baroreflex changes following 4 weeks of resistance versus aerobic training in individuals with pre-hypertension. *Acta Physiol (Oxf)*. 2009;195(3): 339-48. doi: 10.1111/j.1748-1716.2008.01897.x.
38. Goldberg M, Boutcher S, Boutcher Y. The effect of 4 weeks of aerobic exercise on vascular and baroreflex function of young men with a family history of hypertension. *J Hum Hypertens*. 2012;26(11):644-9. doi: 10.1038/jhh.2011.95.
39. Boutcher YN, Hopp JP, Boutcher SH. Acute effect of a single bout of aerobic exercise on vascular and baroreflex function of young males with a family history of hypertension. *J Hum Hypertens*. 2011;25(5):311-9. doi: 10.1038/jhh.2010.62.
40. Jarvis SS, VanGundy TB, Galbreath MM, Shibata S, Okazaki K, Reelick MF, et al. Sex differences in the modulation of vasomotor sympathetic outflow during static handgrip exercise in healthy young humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2011;301(1):R193-200. doi: 10.1152/ajpregu.00562.2010.
41. Carter JR, Lawrence JE. Effects of the menstrual cycle on sympathetic neural responses to mental stress in humans. *J Physiol*. 2007;585(Pt 2):635-41. doi: 10.1113/jphysiol.2007.141051.

