

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE  
PORTO ALEGRE (UFCSPA)  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO CIÊNCIAS DA  
SAÚDE**

Alexandra Braun

**Associação entre a função endotelial e  
o balanço autonômico em indivíduos  
saudáveis**

**UFCSPA**

Universidade Federal de Ciências da Saúde  
de Porto Alegre

Porto Alegre - RS

2013

Alexandra Braun

# **Associação entre a função endotelial e o balanço autonômico em indivíduos saudáveis**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, como requisito para a obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Rodrigo Della Méa Plentz

Porto Alegre - RS

2013

# APRESENTAÇÃO PÚBLICA

Alexandra Braun

## Associação entre a função endotelial e o balanço autonômico em indivíduos saudáveis

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, como requisito para a obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Data da aprovação: \_\_/\_\_/\_\_.

---

Prof. PhD. Guido Bernardo Aranha Rosito  
Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA)

---

Prof<sup>a</sup>. Dra. Graciele Sbruzzi  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS)

---

Prof. Dr. Luis Ulisses Signori  
Universidade Federal do Rio Grande (FURG)

## **AGRADECIMENTOS**

A Deus, por me dar força interior para superar os momentos de incertezas.

Ao meu orientador, Rodrigo Della Méa Plentz, a quem confiou, mostrou o caminho da ciência e contribuiu para meu crescimento profissional.

Aos meus pais, Guido e Marli, a qual amo muito, por terem me apoiado incondicionalmente em todos os desafios e serem grandes responsáveis pela formação do meu caráter.

Aos meus irmãos, Andresa e Juliano, pelo carinho e apoio mesmo com a grande distância que nos separa.

Aos meus sobrinhos, Mateus, Heitor, Enzo e Geórgia, por serem a alegria das nossas vidas e manifestarem o seu carinho nos momentos que mais necessitei.

Ao Eduardo, pelo amor, compreensão e incentivo nesta etapa da minha vida.

À minha amiga Cinara Stein, a qual compartilhou comigo seu conhecimento científico, momentos de dúvidas, alegria e amizade.

Ao amigo e colega Thiago Dipp, pela paciência, apoio técnico e valiosos ensinamentos.

Ao grupo de pesquisa do Professor Rodrigo Della Méa Plentz, o qual agregou grande conhecimento científico.

Ao corpo técnico do Laboratório de Fisioterapia, especialmente, a Letícia Eichstaedt Mayer e Milena Meyrer da Silveira.

## RESUMO

**Objetivo:** Testar a hipótese de que há associação entre a função endotelial e balanço autonômico em indivíduos saudáveis, bem como, associação entre a função endotelial e variáveis físicas e colesterol total, glicemia e triglicerídeos. **Metodologia:** Estudo transversal analítico. Foram incluídos trinta e quatro (34) voluntários normotensos saudáveis de ambos os sexos (idade  $27,5 \pm 5,8$  anos), a presença de tabagismo, etilismo, alterações metabólicas e com ausência de sinais e sintomas sugestivos de doenças cardiovasculares. Segundo o questionário internacional de atividade física (IPAQ), 47,06% dos voluntários foram considerados muito ativos e 44,1% classificados como ativos. Os participantes não apresentaram fatores de risco e história familiar (1º grau) de doenças cardiovasculares. A variabilidade da frequência cardíaca (VFC) foi medida pelo Polar RS800CX por cerca de 20 minutos. O sinal foi gravado no período de 10 minutos em ventilação espontânea e mais 10 minutos com ventilação controlada. O sinal foi analisado pelo *software Kubios Heart Rate Variability (HRV)*. A frequência respiratória foi fixada em um metrônomo ajustado a 12 irpm. A função endotelial foi realizada por ultrassonografia de alta resolução da artéria braquial por meio da técnica dilatação mediada pelo fluxo (FMD). **Resultados:** Houve correlação negativa do FMD com índice LH/HF (balanço autonômico) ( $r = -0,43$ ,  $p = 0,011$ ), Índice de massa corpórea (IMC) ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ) ( $r = -0,43$ ,  $p = 0,01$ ) e o peso (Kg) ( $r = -0,39$ ,  $p = 0,02$ ). O FMD se associou *Low frequency* (LF) nu:  $r = -0,41$ ,  $p = 0,016$  e *High frequency* (HF) nu:  $r = 0,41$ ,  $p = 0,015$ , assim como, HF (%) ( $r = 0,41$ ,  $p = 0,016$ ) e *Very low frequency* (VLF) (%) ( $r = -0,34$ ,  $p = 0,048$ ). Não houve associação entre a função endotelial e balanço autonômico e colesterol total, glicemia e triglicerídeos. **Conclusão:** Em indivíduos saudáveis normotensos há associação entre a função endotelial e o balanço autonômico, bem como, associação entre FMD e peso e IMC.

Palavras-chave: Endotélio. Sistema Nervoso Autônomo.

## ABSTRACT

**Objective:** To test the hypothesis that there is an association between endothelial function and autonomic balance in healthy subjects, as well as association between endothelial function and physical variables and total cholesterol, glucose and triglycerides. **Methods:** Analytical cross-sectional study. We included thirty-four healthy normotensive volunteers of both sexes (age  $27,5 \pm 5,8$  years) without the presence of smoking, alcohol consumption, metabolic and without signs and symptoms of cardiovascular disease. According to the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ), 47,06% of the volunteers were considered to be very active and 44,1% classified as active. Participants had no risk factors and family history (first degree) of cardiovascular disease. The evaluation of heart rate variability (HRV) was measured by Polar RS800CX for 20 minutes. The signal was recorded within 10 minutes of spontaneous breathing and 10 minutes with controlled ventilation. The signal was analyzed by Kubios Heart Rate Variability (HRV) software. The respiratory rate was fixed at a metronome set at 12 ipm. Endothelial function was performed by high-resolution ultrasound of the brachial artery by the technique flow-mediated dilation (FMD). **Results:** A negative correlation with FMD index LH / HF (autonomic balance) ( $r = -0,43$ ,  $p = 0,011$ ), Body mass index (BMI) ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ) ( $r = -0,43$ ,  $p = 0,01$ ) and weight (kg) ( $r = -0,39$ ,  $p = 0,02$ ). There was an association between the FDM with HRV, Low frequency (LF) nu:  $r = -0,41$ ,  $p = 0,016$  and High frequency (HF) nu:  $r = 0,41$ ,  $p = 0,015$ ), as well as HF (%) ( $r = 0,41$ ,  $p = 0,016$ ) and Very low frequency (VLF) (%) ( $r = -0,34$ ,  $p = 0,048$ ). There was no association between endothelial function and autonomic balance and total cholesterol, glucose and triglycerides. **Conclusion:** In healthy normotensive volunteers there is an association between endothelial function and autonomic balance, also association between FMD and weight and BMI.

Keywords: Endothelium. Autonomic Nervous System.

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b> - Efeito da tensão de cisalhamento e do exercício físico estimulando a produção de NO.....	16
<b>Figura 2</b> - Aspectos técnicos do método não invasivo para avaliar a função endotelial .....	21
<b>Figura 3</b> - Interação entre barorreceptores, quimiorreceptores, integração central e interação neuronal local na manutenção do balanço autonômico .....	24
<b>Figura 4</b> - Interação normal entre o sistema nervoso autônomo e endotélio na regulação do tônus do músculo liso .....	25

## LISTA DE ABREVIATURAS

Ach	Acetilcolina
A23187	Ionóforo cálcico
ADP	Adenosina difosfato
AOS	Apnéia obstrutiva do sono
ATP	Adenosina trifosfato
BH <sub>4</sub>	Tetrahidrobiopterina
Ca <sup>2+</sup> i	Concentração intracelular de cálcio iônico
Células CM	Células endoteliais com L-arginina
Células CM-Arg	Células endoteliais carentes de L-arginina
COX-1	Ciclo-oxigenase-1
COX-2	Ciclo-oxigenase-2
ECG	Eletrocardiograma
EDCF	<i>Endothelium-derived contracting factors</i>
EDHF	Fator hiperpolarizante derivado do endotélio
EDRF	<i>Endothelium-derived relaxing factor</i>
eNOS ou NOS III	Óxido nítrico sintase endotelial
ET-1	Endotelina-1
ETA	Subtipo de receptor de endotelina expresso predominantemente na camada de músculo liso
ET-B1	Subtipo de receptor de endotelina expresso por células endoteliais
ET-B2	Subtipo de receptor de endotelina que se manifesta nas células musculares lisas
FMD	Dilatação mediada por fluxo
GMPc	Monofosfato de guanosina cíclico
HF	<i>High frequency</i> (alta frequência)

Índice SDNN	Representa a média de todos os desvios-padrão dos intervalos R-R normais obtidos de cinco em cinco minutos
iNOS ou NOS II	Oxido nítrico sintase induzida
LF	<i>Low frequency</i> (baixa frequência)
MCP-1	Proteína quimiotática para monócitos
NADPH	Fosfato de dinucleótido de nicotinamida e adenina
nNOS ou NOS I	Óxido nítrico sintase neuronal
NO	Óxido Nítrico
NOS	Óxido nítrico sintase
NTG	Nitroglicerina
PGI <sub>2</sub>	Prostaciclina
pNN50	Porcentagem, em relação ao total de R-R normais, dos R-R normais que, em relação aos R-R anteriores, tenham uma diferença superior a 50ms
RMSSD	Raiz quadrada da média dos quadrados das diferenças entre intervalos R-R normais sucessivos
RNA <sub>m</sub>	Ácido ribonucléico mensageiro
ROS	Espécies reativas de oxigênio
SDANN	Desvio-padrão da média dos intervalos R-R obtida a cada cinco minutos
SDNN	Desvio-padrão da média dos intervalos de acoplamento de todos os batimentos cardíacos normais consecutivos
SNA	Sistema nervoso autônomo
SNS	Sistema nervoso simpático
SNP	Sistema nervoso parassimpático
SOD	Superóxido dismutase
TXA <sub>2</sub>	Tromboxano A <sub>2</sub>
VFC	Variabilidade da frequência cardíaca

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	11
1.1 HISTÓRICO .....	11
1.2 FUNÇÃO ENDOTELIAL .....	14
1.2.1 Fatores vasodilatadores .....	15
1.2.1.1 Óxido Nítrico .....	15
1.2.1.2 Prostaciclina .....	17
1.2.1.3 Fator hiperpolarizante derivado do endotélio .....	17
1.2.2 Fatores vasoconstritores .....	18
1.2.2.1 Tromboxano A <sub>2</sub> .....	18
1.2.2.2 Endotelina-1 .....	18
1.3 DISFUNÇÃO ENDOTELIAL .....	19
1.4 TÉCNICA DE AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO ENDOTELIAL (FMD) .....	20
1.5 SISTEMA NERVOSO SIMPÁTICO E PARASSIMPÁTICO .....	23
1.6 VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA .....	24
<b>2 JUSTIFICATIVA</b> .....	27
<b>3 OBJETIVOS</b> .....	28
<b>4 HIPÓTESES</b> .....	29
<b>5 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS DA INTRODUÇÃO</b> .....	30
<b>6 ARTIGO</b> .....	37
<b>7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS DO ARTIGO</b> .....	48
<b>8 ANEXOS</b> .....	61
8.1 Parecer de aprovação do Comitê de Ética da UFCSPA .....	61
8.2 Normas da revista na qual o artigo será submetido .....	62

# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 HISTÓRICO

A primeira descrição do endotélio foi atribuída a Malpighi, em 1660. A palavra “endotélio” foi introduzida em 1865, pelo anatomista alemão His e, em meados do século 20, o endotélio vascular despertava apenas interesse anatômico. Os estudos histológicos do endotélio aórtico realizados por Langhans, em 1866, serviram de base para outras pesquisas, como as de O’Neil, em 1947, que se dedicou aos conhecimentos anatômicos de patologia vascular induzida por alterações do fluxo sanguíneo (ÉVORA, 1993).

Em meados da década de 70, observou-se a importância do endotélio na manutenção da fluidez sanguínea, proteção das estruturas subendoteliais e o seu desempenho no controle da permeabilidade vascular. O endotélio demonstrou possuir propriedades metabólicas que poderiam exercer um papel vital não apenas no controle de permeabilidade vascular, mas também na hemóstase e na prevenção da trombose (MASON *et al.*, 1976).

Entretanto, a visão global da função endotelial só foi possível três décadas atrás, quando Furchgott e Zawadzki, devido a um erro experimental de um de seus técnicos, descobriram o porquê da acetilcolina em algumas situações ser um vasoconstritor, e em outras, agir como um vasodilatador na aorta torácica descendente de coelhos (ÉVORA, 1999). Ao investigar esta aparente discrepância, estes pesquisadores, descobriram que a perda de relaxamento provocada pela Acetilcolina (Ach) foi o resultado de fricção involuntária da superfície íntima contra as superfícies externas durante a sua preparação (FURCHGOTT; ZAWADZKI, 1980).

Com o cuidado de evitar a fricção da superfície íntima durante a preparação, o tecido, quer fosse o anel, tira transversal ou tira helicoidal, sempre exibiu relaxamento para Ach. Considerou-se a possibilidade de que esta fricção havia removido as células endoteliais (FURCHGOTT; ZAWADZKI, 1980). Para explicar o papel obrigatório das células endoteliais no relaxamento da aorta torácica de coelho e outros vasos sanguíneos, postulou-se que a acetilcolina agindo sobre um receptor muscarínico nestas células estimularia a liberação de uma substância (ou substâncias) que, por sua vez, atuaria sobre as células do músculo liso vascular para ativar o relaxamento (FURCHGOTT; ZAWADZKI, 1980).

O relaxamento do músculo liso vascular induzido por hormônios e agentes, os quais são dependentes da presença do endotélio, seria mediado através da formação de monofosfato de guanosina cíclico (GMPc). Propôs-se que essa substância, ou precursor da substância, fosse liberada como resultado da ativação da fosfolipase. O relaxamento da aorta torácica de ratos à histamina, acetilcolina e ionóforo cálcico (A23187) foi associado com níveis aumentados de GMPc (RAPOPORT; MURAD, 1983).

O relaxamento provocado pela acetilcolina e nitroprussiato de sódio, na presença do endotélio, foi mediado através de fosforilação da proteína GMPc-dependente e desfosforilação da cadeia leve de miosina (RAPOPORT; DRAZNIN; MURAD, 1983; FURCHGOTT, 1984). Para Ignarro *et al* (1984), a estimulação dos receptores muscarínicos estava ligada tanto ao acúmulo arterial de GMPc quanto ao relaxamento da musculatura lisa vascular (IGNARRO *et al.*, 1984).

Murad *et al.*, (1979) propuseram que vasodilatadores potentes, como o nitroprussiato, nitratos orgânicos, azida, nitrito inorgânico, ativariam a guanilato ciclase muscular indiretamente através do óxido nítrico (NO) liberado, como produto de reação (MURAD *et al.*, 1979). Os pesquisadores especulararam que a substância liberada pelo endotélio era um radical livre de curta duração, ou hidroperóxido, resultante de um produto intermediário da oxidação do ácido araquidônico liberado por via lipoxigenase (FURCHGOTT, 1983).

Admitiu-se a hipótese da existência de um fator relaxante derivado do endotélio que, em 1982, foi denominado de *endothelium-derived relaxing factor* (EDRF). Em 1987, independentemente, Moncada *et al* e Ignarro *et al* mostraram que o EDRF era o Óxido Nítrico (NO). Palmer e Moncada (1987) examinaram esta ideia e estudaram a liberação do EDRF e do NO pelas células endoteliais em cultura. A bradicinina liberou EDRF a partir de todas as culturas de células endoteliais testadas. Em concentrações variando de 3 nM a 100 nM a liberação de EDRF foi concentração dependente e causou relaxamento dos tecidos de bioensaio semelhantes aos induzidos pelo NO (PALMER *et al.*, 1987).

Ignarro *et al* (1987) relataram que ambos, EDRF e NO eram substâncias biologicamente muito lábeis e a sua inativação era acelerada pelo ânion superóxido e retardada por superóxido dismutase (SOD). Mostraram que as substâncias estimulavam a acumulação de GMPc em artéria e veia, de forma que se correlacionavam bem com as suas concomitantes respostas relaxantes. Além disso,

tanto o relaxamento vascular quanto a acumulação de GMPc eram marcadamente inibidos pelo azul de metileno, oxi-hemoglobina, pirogalol e potássio (IGNARRO *et al.*, 1987).

A evidência química de que tanto o EDRF e NO eram muito semelhantes derivou do fato de que o EDRF como NO causaram a diazotização do ácido sulfanílico e reagiram com a hemoglobina para gerar o seu aduto nitrosil heme. O NO foi altamente lipofílico e permeou prontamente as células do músculo liso vascular para ativar a guanilato ciclase solúvel, elevar os níveis de GMPc tissular, relaxando o músculo (IGNARRO *et al.*, 1987).

Moncada *et al* (1987) e Ignarro *et al* (1987) concluíram que o NO liberado era indistinguível do EDRF na atividade biológica, propriedade química, estabilidade e suscetibilidade a um inibidor ou à potencialização, sugerindo que o EDRF e NO eram idênticos (PALMER *et al.*, 1987; IGNARRO *et al.*, 1987). As pesquisas se direcionaram no sentido de determinar como o endotélio produz o NO. Em 1988, demonstraram que o NO poderia ser sintetizado, a partir de L-arginina, por células endoteliais de aorta porcina em cultura. A liberação de NO, a partir das células endoteliais induzida por bradicinina e ionóforo cálcico (A23187), foi reforçada por meio de infusão de L-arginina e L-citrulina (PALMER *et al.*, 1988).

Infusões de L-arginina em uma coluna de células CM (células endoteliais com L-arginina) com bradicinina não apresentaram qualquer efeito sobre a liberação de NO. Em contraste, esta, a partir de células CM-Arg (células endoteliais carentes de L-arginina), tal como determinado através de bioensaio e de quimioluminescência, foi reforçada por L-arginina. O NO também foi liberado das células CM-Arg pelo ionóforo de cálcio. Infusões de L-arginina durante esta versão provocou um aumento imediato na geração de NO, a qual foi rapidamente revertida ao término da infusão. Além disso, o rápido início e desaparecimento da L-arginina que induziu liberação de NO sugeriu que as células utilizaram a L-arginina exógena diretamente para a geração de NO (PALMER *et al.*, 1988).

A liberação de NO ocorreu ao longo de um espaço de tempo semelhante e em quantidades consistentes com o grau de aumento da liberação de NO por L-arginina. E foi similar tanto com L-(U) N-(95%)-arginina quanto com L-guanidino-N-(99%)-arginina, o que indica que apenas o terminal guanidino nitrogenado é suficiente para dar origem ao NO. Além disso, eles apontaram para a existência de duas etapas distintas nesta via, primeiramente, a mobilização do substrato (L-

arginina), e em segundo lugar, a sua conversão para NO (PALMER *et al.*, 1988). Esta estrutura estrita e de especificidade isométrica implicou fortemente no envolvimento de uma enzima na geração de NO a partir da L-arginina, a óxido nítrico sintase (NOS) (KUO; SCROEDER, 1995).

Posteriormente, foi sugerido a presença de outros fatores vasodilatadores, como, trombina, histamina, ácido araquidônico, ADP, ATP e bradicinina (DE MEY *et al.*, 1982); e fatores vasoconstritores, estes agrupados sob a sigla EDCF (*endothelium-derived contracting factors*). Ao contrário do relaxamento endotélio dependente, a vasoconstrição endotélio dependente se tornou proeminente em condições patológicas agudas (hipóxia) ou crônicas (hipertensão e vasoespasmo cerebral) (FURCHGOTT; VANHOUTTE, 1989). Em veias pulmonares e sistêmicas de cães, o ácido araquidônico aumentou as contrações provocadas pela noradrenalina, este aumento não foi observado em experimentos os quais o endotélio havia sido removido mecanicamente, demonstrando, pela primeira vez que com a presença de células endoteliais, ao invés de diminuir, houve expansão das contrações dos vasos sanguíneos isolados (DE MEY; VANHOUTTE, 1982).

Definiu-se que os EDCFs eram formados e liberados em resposta a estímulos físicos e químicos e a via da ciclooxigenase endotelial formaria o tromboxano  $A_2$ , prostaglandina  $H_2$  e aniões superóxido (LÜSCHER *et al.*, 1992). A endotelina-1 produzida por células endoteliais, mostrou-se um dos mais potentes vasoconstritores e de longa duração. Sua síntese se iniciou pela trombina, interleucina 1, trombócitos, fator de crescimento de  $\alpha 1$ , vasopressina e pela ação da catecolamina nas células endoteliais (STANKEVICIUS *et al.*, 2003).

## 1.2 FUNÇÃO ENDOTELIAL

O endotélio é uma única camada de células localizada entre o lúmen arterial e as células musculares lisas vasculares. Em adultos, cerca de dez trilhões ( $10^{13}$ ) de células formam um órgão de aproximadamente 1 kg. Este órgão exerce atividade endócrina, autócrina e parácrina que influencia a homeostase vascular, por meio da regulação do tônus vascular, atividade plaquetária e fatores de coagulação. Também influencia a inflamação vascular, a migração e a proliferação celular (KASPRZAK; KLOSINSKA; DROZDZ, 2006; GALLEY; WEBSTER, 2004).

O endotélio reveste a superfície interna dos vasos sanguíneos, válvulas cardíacas e cavidades corporais (VERMA; ANDERSON, 2002) e está localizado metabólicamente e mecanicamente (LERMAN; ZEIHNER, 2005), permitindo-lhe “sentir” as mudanças hemodinâmicas e “responder” liberando substâncias vasoativas. Um equilíbrio rigoroso entre fatores relaxantes e de contração mantém a homeostase vascular (tônus vascular) (VERMA; ANDERSON, 2002), determinando a atividade contrátil do músculo liso subjacente (VANHOUTTE, 1988).

Esta função reguladora do endotélio pode ser modulada por substâncias endógenas (como serotonina e bradicinina), agentes farmacológicos (acetilcolina e substância P, também, são substâncias neurotransmissoras) e força mecânica, como o stress de cisalhamento mediado pelo fluxo (DAVIES, 1995). Dentre os fatores vasoativos liberados pelo endotélio, destacam-se como fatores vasodilatadores: o óxido nítrico (NO), a prostaciclina (PGI<sub>2</sub>) e o fator hiperpolarizante derivado do endotélio (EDHF). Dentre os fatores vasoconstritores: o tromboxano (TXA<sub>2</sub>) e a endotelina-1 (ET-1) (SANDOO *et al.*, 2010).

## 1.2.1 FATORES VASODILATADORES

### 1.2.1.1 Óxido Nítrico (NO)

O Óxido Nítrico (NO) desempenha um papel importante na manutenção da vasodilatação basal dos vasos sanguíneos (VALLANCE *et al.*, 1989). A difusão de NO, a partir do endotélio para as células musculares lisas, ativa a guanilato ciclase e aumenta o monofosfato guanina cíclico intracelular (GMPc), levando ao relaxamento (Figura 1) (QUYYUMI, 1998). O NO possui um efeito regulador sobre a expressão da molécula de adesão P-selectina endotelial, inibindo-a. Assim, há uma modulação entre as interações iniciais das células endoteliais e leucócitos, repercutindo em inibição da adesão plaquetária e, em menor grau, agregação plaquetária, prevenindo a proliferação de células de crescimento e placas (ARMSTEAD *et al.*, 1997). O NO também inibe a expressão do ácido ribonucleico mensageiro (RNAm) da proteína quimiotática para monócitos (MCP-1), proteína quimioatrativa que promove a migração de leucócitos para o tecido vascular, preservando desta forma, a homeostase vascular (BUSSE; FLEMING, 1995).

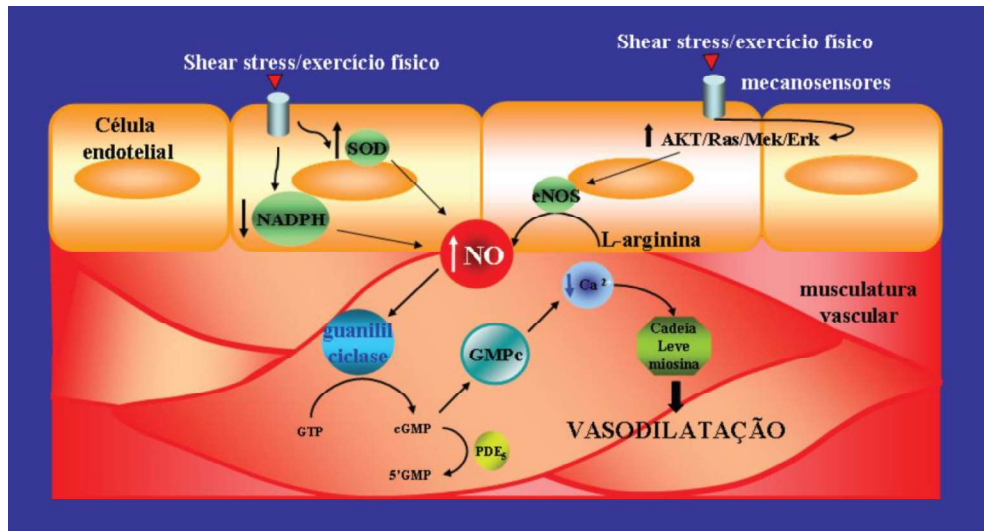


Figura 1. Efeito da tensão de cisalhamento/ exercício físico estimulando a produção de NO. O aumento do fluxo sanguíneo (tensão de cisalhamento) ativa proteínas de membrana que fosforilam a enzima eNOS, a qual passa a produzir NO (Adaptado de ZANESCO; ZAROS, 2009).

A síntese de NO, a partir de L-arginina, é catalisado pela óxido nítrico sintase (NOS). Esta reação requer oxigênio e equivalentes redutores na forma de NADPH (MARLETTA, 1993). São descritas três isoformas de NOS, sendo uma NOS induzida (iNOS ou NOS II), e duas NOS constitutivas: a NOS neuronal (nNOS ou NOS I) e a NOS endotelial, também denominada eNOS ou NOS III (KIECHLE; MALINSKI, 1993).

A isoforma neuronal (nNOS) produz NO para atuar como um mensageiro neuronal que controla a liberação de neurotransmissores sinápticos (PRAST; PHILIPPU, 2001). A isoforma induzível da NOS (iNOS) foi isolada a partir de macrófagos (HEVEL *et al*, 1991) e é expressa em células que foram expostas a mediadores inflamatórios ou a outros estímulos nocivos que ativam os macrófagos (MICHEL; FERON, 1997). A eNOS produz óxido nítrico na vasculatura e sua atividade é potencializada pelos níveis intracelulares de tetrahydrobiopterina ( $BH_4$ ), regulada pelo cálcio e calmodulina. Para ativar o eNOS a curto prazo, necessita-se de cálcio, desta forma, as reações que provocam o aumento dos níveis intracelulares de cálcio livre também aumentarão a produção de NO (SCHINKERTH; VANHOUTTE, 1995).

O mecanismo  $Ca^{2+}$ /calmodulina é responsável pela ativação da eNOS. Para a eNOS e nNOS, o aumento da concentração intracelular de  $Ca^{2+}$  ( $Ca^{2+}$  i) em repouso

é necessário para ligar à calmodulina (proteína citoplasmática) e, conseqüentemente, tornar-se plenamente ativa. Ao contrário, a iNOS se diferencia da eNOS e nNOS, devido a sua atividade independente de  $\text{Ca}^{2+}$  (STUEHR *et al*, 1991, BAEK *et al*, 1993). Assim, iNOS se liga à calmodulina com alta afinidade, mesmo em células com baixa concentração intracelular de  $\text{Ca}^{2+}$  em repouso. As atividades intracelulares de eNOS e nNOS são estreitamente ajustadas por alterações transitórias da  $\text{Ca}^{2+}$ i, diferentemente da atividade da iNOS, que em células imunoativas não se regula pelo  $\text{Ca}^{2+}$  i transitório (NATHAN; XIE, 1994).

#### 1.2.1.2 Prostaciclina

A prostaciclina ( $\text{PGI}_2$ ) é um produto do metabolismo do ácido araquidônico. A enzima que sintetiza a prostaciclina se localiza principalmente na camada endotelial da parede vascular. A prostaciclina é um vasodilatador e um inibidor potente da agregação plaquetária, que a inibe através da estimulação da adenilato ciclase, conduzindo a um aumento do AMP cíclico nas plaquetas (MONCADA; VANE, 1980).

A produção de  $\text{PGI}_2$  endotelial (em um momento estável) é predominantemente dependente da ciclo-oxigenase-1 (COX-1). Em resposta ao dano vascular, a expressão da ciclo-oxigenase-2 (COX-2) é induzida em células endoteliais para promover a formação de  $\text{PGI}_2$ , opondo-se aos efeitos aterogênicos da  $\text{TXA}_2$ , que é sintetizada através da COX-1 por meio das plaquetas. Portanto, a progressão da aterotrombogênese é dependente do desequilíbrio entre a COX-1 derivada do  $\text{TXA}_2$  através das plaquetas e da COX-2 derivada da  $\text{PGI}_2$  endotelial (KAWABE *et al*, 2010).

#### 1.2.1.3.Fator hiperpolarizante derivado do endotélio

Fatores hiperpolarizante derivados do endotélio (EDHF) são moléculas que hiperpolarizam as células do músculo liso. Seu papel na regulação da reatividade vascular é dependente do endotélio e persiste na condição de que o NO e  $\text{PGI}_2$  estejam inibidos (TADDEI *et al.*, 1999).

A ativação de canais de  $\text{K}^+$  sensíveis ao  $\text{Ca}^{2+}$  hiperpolariza células endoteliais ocorrendo efluxo de íons  $\text{K}^+$  através destas, e atua como um “difusível” de EDHF estimulando a enzima  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  - ATPase (bomba  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ ). A corrente hiperpolarizante

se espalha do endotélio para o músculo liso pelas junções mioendoteliais (GARLAND *et al.*, 2010; FÉLÉTOU; VANHOUTTE, 2009).

A célula do músculo liso responde a alterações no nível de  $K^+$  extracelular e também libera  $K^+$  para fora da célula do músculo liso, provocando hiperpolarização. (EDWARDS *et al.*, 1998). A mudança no potencial da membrana da célula do músculo liso reduz níveis intracelulares de  $Ca^{2+}$ , causando relaxamento.

## 1.2.2 FATORES VASOCONSTRITORES

### 1.2.2.1 Tromboxano A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>)

O TXA<sub>2</sub> se trata de um metabólico ativo do ácido araquidônico e é produzido por TXA<sub>2</sub> sintase. É gerado principalmente por plaquetas, mas também pelo endotélio. A vasoconstrição e a agregação de plaquetas representam o papel fisiológico do TXA<sub>2</sub> (OATES *et al.*, 1988). O TXA<sub>2</sub> se liga com receptores de TXA<sub>2</sub> localizados na superfície da célula aumentando a expressão das moléculas de adesão endoteliais (ISHIZUKA *et al.*, 2000).

A PGI<sub>2</sub> é antagonista fisiológica do TXA<sub>2</sub>. O equilíbrio entre a produção de PGI<sub>2</sub> e TXA<sub>2</sub> se torna indispensável para o sistema cardiovascular. Um desequilíbrio na produção desses produtos repercute negativamente no sistema circulatório e, em consequência, provoca doenças vasculares como hipertensão, aterosclerose, acidente vascular cerebral ou infarto do miocárdio (DE LEVAL *et al.*, 2004).

### 1.2.2.2 Endotelina-1

A regulação da produção de endotelina-1 (ET-1), bem como a sua liberação são estimuladas por células inflamatórias, tais como interleucinas e TNF- $\alpha$  e sua diminuição, pelo NO e PGI<sub>2</sub> (ALONSO; RADOMSKI, 2003). A tensão de cisalhamento provoca uma diminuição na expressão de ET-1, depois de a ter, inicialmente, promovido. Os receptores de ET-1 foram identificados em células de músculo liso (ETA e ET-B2) e em células endoteliais (ET-B1) (DAVENPORT *et al.*, 1995; BACON *et al.*, 1995).

Quando ET-1 se liga a receptores ETA ou ET-B2, os canais de  $Ca^{2+}$  do músculo liso se abrem permitindo a entrada de  $Ca^{2+}$  extracelular para dentro da

célula, ocorrendo a vasoconstrição. A ativação de receptores ET-B1 no endotélio provoca vasodilatação ao induzir a liberação de NO e PGI<sub>2</sub> (DE NUCCI *et al.*, 1988; CARDILLO *et al.*, 2000).

### 1.3 DISFUNÇÃO ENDOTELIAL

O endotélio possui a capacidade de modular o tônus vascular pela liberação de substâncias vasodilatadoras e vasoconstritoras. Anormalidades na formação de vasodilatadores como EDRF foram demonstradas em situações fisiopatológicas cardiovasculares, doença vascular aterosclerótica, especificamente, a insuficiência cardíaca congestiva, hipertensão sistêmica e pulmonar. Os aumentos na concentração plasmática de endotelina têm sido descritas nestes estados de doença. Um desequilíbrio entre EDRF e endotelina contribui para a alteração do tônus vascular, caracterizando a disfunção endotelial (ENDEMANN; SCHIFFRIN, 2004).

A disfunção endotelial é uma doença sistêmica e fator ímpar na patogênese da doença aterosclerótica. A integridade endotelial depende do equilíbrio dos fatores de risco cardiovascular e elementos vasculoprotetores em um determinado indivíduo, incluindo variáveis ainda desconhecidas e predisposição genética (LERMAN; BURNETT, 1992). A disfunção endotelial não está somente associada à vasodilatação reduzida, mas também, a um estado pró-inflamatório e pró-trombótico (ENDEMANN; SCHIFFRIN, 2004).

A baixa biodisponibilidade de NO pode regular positivamente a molécula de adesão vascular (VCAM-1) na camada de células endoteliais através da indução da expressão do Fator nuclear Kappa B (NF-κB) (KHAN *et al.*, 1996). Espécies reativas de oxigênio (ROS), proteína C-reativa, CD40 ligante e lectina como o receptor LDL oxidado-1 (LOX-1) também regulam a expressão endotelial de moléculas de adesão (SZMITKO *et al.*, 2003). A expressão de VCAM-1, molécula de adesão intercelular-1 (ICAM-1) e selectina-E desempenham um papel importante no desencadeamento do processo inflamatório. A VCAM-1 se liga a monócitos e linfócitos T, o primeiro passo de invasão da parede vascular por células inflamatórias (LIBBY, 2002). O NO inibe a adesão leucocitária (KUBES *et al.*, 1991). Redução de NO resulta em indução da expressão da proteína 1 quimioatrativa de macrófagos (MCP-1), o qual recruta fagócitos mononucleares (ZEIHER *et al.*, 1995).

Os monócitos são transformados em células espumosas carregadas de lípidos. A LDL oxidada, por exemplo, é eliminada através de LOX-1 (YOSHIDA *et al.*, 1998), que é altamente expressado em vasos sanguíneos na hipertensão, diabetes e dislipidemia (MEHTA; LI, 2002). A LDL oxidada captada por LOX-1 desencadeia uma série de ações: reduz a expressão da eNOS (MEHTA *et al.*, 2001) e ainda estimula a expressão de moléculas de adesão (CHEN *et al.*, 2001). A expressão de LOX-1 pode ser estimulada por Angiotensina II e endotelina-1 (MORAWIETZ *et al.*, 2001, MORAWIETZ *et al.*, 1999). À medida que a placa aterosclerótica progride, os fatores de crescimento secretados pelos macrófagos presentes na placa estimulam o crescimento de células do músculo liso vascular e a síntese de colágeno intersticial (LIBBY, 2002). O evento que inicia a maioria dos infartos do miocárdio é a ruptura da capa fibrosa da placa, induzindo a formação de trombos. Diminuição do NO e excesso oxidativo pode ativar a metaloproteinase matriz (UEMURA *et al.*, 2001, EBERHARDT *et al.*, 2000) nomeadamente MMP-2 e MMP-9, que enfraquecem a cobertura fibrosa. Como o NO inibe a agregação de plaquetas (RADOMSKI *et al.*, 1987), a redução de NO contribui à trombogenicidade e com a gravidade do evento. Assim, a disfunção endotelial com reduzida biodisponibilidade de NO, aumenta o excesso de oxidante e a expressão de moléculas de adesão contribui não apenas para a iniciação, mas também para a progressão da formação da placa aterosclerótica e desencadeamento de eventos cardiovasculares (ENDEMANN; SCHIFFRIN, 2004).

#### 1.4 TÉCNICA DE AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO ENDOTELIAL (FMD)

A função endotelial pode ser avaliada por diversas técnicas, destacando-se a avaliação da dilatação mediada por fluxo (FMD) da artéria braquial com ultrassom de alta resolução; avaliação da função microvascular epicárdica e endotelial coronária (considerada teste padrão-ouro para avaliação da função endotelial); análise da onda de pulso arterial; avaliação pela técnica da complacência da veia dorsal da mão; tonometria de amplitude de pulso; fluxometria com laser Doppler; pletismografia de oclusão venosa ou punção arterial; medição de micropartículas endoteliais e células progenitoras; medidas glicocálice e, marcadores bioquímicos. Algumas das técnicas de avaliação da função endotelial são invasivas, sendo limitadas pela alta despesa e relativa inacessibilidade (LEKAKIS *et al.*, 2001).

A técnica de dilatação mediada pelo fluxo (FMD) mede as mudanças no diâmetro da artéria braquial por ultrassom, em resposta ao aumento da tensão de cisalhamento induzida pela hiperemia reativa, após um período de oclusão vascular por insuflamento do manguito (Figura 2). Assim, o endotélio é estimulado a produzir e liberar NO, que relaxa o músculo liso vascular e produz um aumento no diâmetro da artéria. A FMD se refere à porcentagem de alteração no diâmetro da artéria braquial em relação à linha de base (TOUSOULIS *et al.*, 2005; PYKE, TSCHAKOVSKY, 2005; COOPER *et al.*, 2010, CORRETTI *et al.*, 2002). A técnica é não invasiva, permite medições repetidas e é altamente correlacionada com os testes invasivos endoteliais. Além disso, dada a sua simplicidade, pode ser aplicada em populações relativamente numerosas (BARAC *et al.*, 2007).



Figura 2. Aspectos técnicos do método não invasivo (ultrassonografia) para avaliar a função endotelial (CORRETTI *et al.*, 2002).

A técnica tem sido utilizada para descrever o impacto do sexo, idade e atividade física sobre a função endotelial. Black *et al.* (2009) encontraram um declínio da FMD da artéria braquial quando idosos sedentários foram comparados aos indivíduos mais jovens. Quanto ao exercício físico, o estudo indicou que 24 semanas de exercício nos membros inferiores reverteu a relação da FMD/NTG (nitroglicerina) em mulheres sedentárias mais velhas, ou seja, houve um aumento da FMD com o treinamento, sendo que que esta relação estava prejudicada devido ao

sedentarismo. Os dados sugeriram que mulheres idosas sedentárias têm uma disfunção endotelial e que a manutenção da aptidão ou a adoção de um programa de treinamento físico pode prevenir ou reverter este declínio (BLACK *et al.*, 2009).

Estudo realizado em indivíduos saudáveis demonstrou que um breve episódio de estresse mental pode induzir comprometimento rápido do relaxamento endotélio dependente, perceptível até 4 horas após a resolução da resposta hemodinâmica aguda. Estes achados sugerem que um mecanismo potencialmente importante liga episódios de curta duração de estresse mental a uma anormalidade vascular relativa à aterosclerose precoce, constatando que um estímulo comportamental comum pode prejudicar essa importante homeostase (LOURES *et al.*, 2002).

A disfunção endotelial é caracterizada por uma diminuição da biodisponibilidade dos vasodilatadores, em particular o NO, ao passo que fatores vasoconstritores derivados do endotélio são aumentados. O endotélio sofre alterações funcionais e estruturais, perdendo assim o seu papel de proteção e tornando-se uma estrutura pró-aterosclerótica. Esta relação entre a disfunção endotelial e a aterosclerose, provavelmente reflete a propensão de um indivíduo desenvolver a doença aterosclerótica, e assim, a presença da disfunção endotelial pode servir como um marcador cardiovascular de prognóstico desfavorável (BONETTI *et al.*, 2003).

Pacientes com diabetes quase sempre mostram uma diminuição da vasodilatação dependente do endotélio. Isto é frequentemente associado a outros fatores de risco cardiovasculares, como hipertensão, obesidade e dislipidemia. Além disso, pacientes diabéticos, em geral, possuem uma dieta de alto teor calórico, rico em macronutrientes que são capazes de induzir alterações vasculares. Com efeito, o acúmulo de proteínas, lipídios e glicose estão associados com uma produção acentuada de espécies reativas de oxigênio (ROS) e o alto teor de gordura está associado com uma vasodilatação dependente do endotélio deficiente (VERSARI *et al.*, 2009). A fragmentação, privação do sono e interrupção da respiração característicos da apneia obstrutiva do sono (AOS) e os efeitos da hipóxia/reoxigenação promovem disfunção endotelial aumentando a inflamação vascular, estresse oxidativo e apoptose, reduzindo a disponibilidade de óxido nítrico (ATKESON *et al.*, 2008).

A relação entre o estresse induzido por estimulação simpática e função endotelial sugere que fatores psicossociais podem estar relacionados com a função endotelial por meio das vias do sistema nervoso autônomo (SNA).

### 1.5 SISTEMA NERVOSO SIMPÁTICO E PARASSIMPÁTICO

O sistema nervoso autônomo (SNA) representa o componente eferente do sistema nervoso visceral e se relaciona com a inervação do coração, vasos sanguíneos, glândulas, órgãos viscerais e músculo liso, mantendo a homeostase do meio interno. O SNA é ativado por centros localizados na medula espinhal, no tronco cerebral, no hipotálamo e porções do córtex cerebral, especialmente, o sistema límbico. Os reflexos viscerais também operam o SNA, ou seja, sinais sensoriais que, através dos gânglios autonômicos desses centros, provocam respostas reflexas reguladoras aos órgãos efetores (LEFKOWITZ *et al.*, 1996).

O SNA é composto por duas divisões distintas anatômicas e funcionais, o sistema nervoso simpático (SNS) e o sistema nervoso parassimpático (SNP). Ambos os sistemas são tonicamente ativos, proporcionam algum grau de estímulo nervoso para um determinado tecido em todos os momentos. Portanto, a frequência de descarga neuronal em ambos os sistemas podem aumentar ou diminuir. Essa característica do SNA aumenta a sua capacidade de regular mais precisamente a função tecidual (McCORRY, 2007).

A interação entre esses sistemas é complexa e controlada em vários níveis como: barorreceptores, quimiorreceptores, integração central e interação neuronal local (Figura 3). Na maioria das condições fisiológicas, a ativação do simpático é acompanhada da inibição do parassimpático e vice-versa, sugerindo o conceito de balanço simpatovagal ou balanço autonômico (MONTANO *et al.*, 2009).

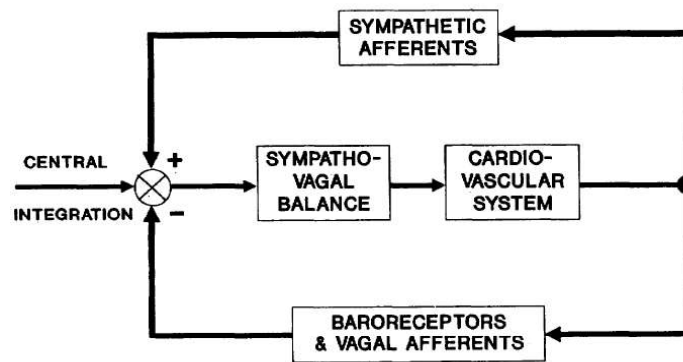


Figura 3. Fibras aferentes vagal e baroreceptora do sistema cardiopulmonar mediam mecanismos de *feedback* negativo (estimulação disparo vagal e inibição do disparo simpático), enquanto mecanismos de *feedback* positivo são mediados por fibras aferentes simpáticas (MALLIANI *et al.*, 1991).

## 1.6 ANÁLISE DA VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA

A análise da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) se mostrou útil na compreensão da regulação cardiovascular e controle do sistema nervoso autônomo, tornando-se um marcador quantitativo do balanço autonômico (MALPAS *et al.*, 2002) e pode ser avaliada por dois métodos, no domínio do tempo e no domínio da frequência. A análise no domínio do tempo reflete a atividade autonômica de maneira global. As variáveis avaliadas são: média dos intervalos R-R, que mostra a média dos intervalos de acoplamento de todos os batimentos normais consecutivos; SDNN, representando o desvio-padrão da média dos intervalos de acoplamento de todos os batimentos normais consecutivos; SDANN, que representa o desvio-padrão da média dos intervalos R-R obtida a cada cinco minutos; RMSSD, que representa a raiz quadrada da média dos quadrados das diferenças entre intervalos R-R normais sucessivos; índice SDNN, que reproduz a média de todos os desvios-padrões dos intervalos R-R normais obtidos de cinco em cinco minutos; pNN50 percentagem, em relação ao total de R-R normais, dos R-R normais que, em relação aos R-R anteriores, tenham uma diferença superior a 50ms (*Heart rate variability – Task Force*).

Os componentes rítmicos da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) podem ser separados e quantitativamente avaliados por meio de análise espectral de potência. Os componentes da VFC de alta frequência (HF) e baixa frequência (LF) designam a estimativa da atividade cardíaca vagal e simpática respectivamente (PERINI; VEICSTEINAS, 2003).

A medida da VFC normalmente requer um eletrocardiograma (ECG) de alta qualidade e um algoritmo preciso para detectar o complexo QRS. Porém, um estudo comparou os intervalos RR e analisou subsequentemente a VFC obtida de um monitor de frequência cardíaca (Polar S810) aos valores obtidos do eletrocardiograma durante um teste ortostático. Os resultados demonstraram que o monitor de frequência cardíaca fornece medidas da VFC consistentes com as do ECG, sendo uma alternativa de baixo custo e complexidade para a medição do controle autonômico (GAMELIN *et al.*, 2006).

Diferentes condições fisiológicas podem modificar as atividades autonômicas, por exemplo, hipóxia, treinamento e imersão em água (PERINI; VEICSTEINAS, 2003). Alta VFC sinaliza boa adaptação, caracterizando um indivíduo saudável com mecanismos autonômicos eficientes. Baixa VFC é um indicador de adaptação anormal e insuficiente do SNA, o que pode indicar a presença de mau funcionamento fisiológico no indivíduo (VANDERLEI *et al.*, 2009).

Estudos demonstram que a funcionalidade do endotélio e do SNA pode estar inter-relacionadas (Figura 4). Existe um equilíbrio entre a liberação de fatores vasodilatadores e vasoconstritores do endotélio a partir das terminações nervosas simpáticas. Este equilíbrio atua sobre as células musculares lisas vasculares para manter o tônus apropriado do vaso (HARRIS; MATTHEWS, 2004).

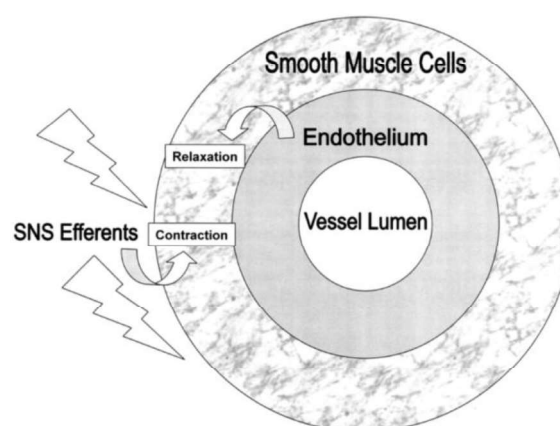


Figura 4. Interação normal entre o sistema nervoso autônomo e endotélio na regulação do tônus do músculo liso (HARRIS; MATTHEWS, 2004).

Em um estudo realizado em coelhos, a remoção do endotélio aumentou a liberação de noradrenalina das terminações nervosas simpáticas das artérias carótidas. A estimulação do nervo simpático contribuiu para um maior estreitamento da artéria carótida de coelhos alimentados com uma dieta rica em colesterol, comparado aos coelhos alimentados com uma dieta normal. A remoção do endotélio eliminou essa diferença. Este resultado sugere que a constrição aumentada à estimulação simpática em coelhos com colesterol alto é causada por disfunção endotelial. De fato, a remoção do endotélio da artéria carótida do coelho aumentou a contração de células musculares lisas induzida pela noradrenalina (TESFAMARIAM *et al.*, 1987).

Outros resultados semelhantes foram relatados em seres humanos. Alterações na liberação de neurotransmissores dos terminais nervosos do SNS podem resultar na diminuição da liberação de NO. Entre quinze (15) homens saudáveis, reduziu-se a liberação de NO causada pela inibição da enzima óxido nítrico sintase (NOS), aumentando a atividade nervosa simpática muscular, sugerindo que a liberação basal de NO inibe a atividade do SNS (OWLYA *et al.*, 1997).

A função endotelial comprometida pode influenciar a atividade do SNA através de alterações na liberação de neurotransmissores, recaptação ou sensibilidade do receptor. A incapacidade do endotélio de neutralizar fatores vasoconstritores simpáticos pode contribuir para a isquemia induzida pelo estresse mental. Na medida em que a disfunção endotelial contribui para a isquemia, isso também pode exercer uma influência sobre a recaptação neuronal de norepinefrina (MONTANO *et al.*, 2009).

## 2 JUSTIFICATIVA

Com base no que foi descrito até o momento, interações entre a regulação do SNA e função endotelial são evidentes em estados de doenças, como na Doença de Chagas, na qual se observou uma relação inversa entre a função endotelial e o balanço simpátovagal, evidenciando que o aumento da predominância simpática diminui a resposta de vasodilatação mediada pelo fluxo (HARRIS; MATTHEWS, 2004, TRUCCOLO *et al.*, 2013) e em indivíduos saudáveis do sexo masculino, onde há uma correlação positiva entre índices vagais da variabilidade da frequência cardíaca e da função endotelial (PINTER *et al.*, 2012). Porém, ainda faltam informações sobre a relação desses sistemas em indivíduos saudáveis em sua totalidade. Este trabalho pretendeu investigar a associação entre a função endotelial e o balanço autonômico em indivíduos saudáveis de ambos os sexos através de técnicas não invasivas, visto que não há dados na literatura que evidenciem claramente esta associação em populações sem doenças.

### 3 OBJETIVOS

#### OBJETIVO GERAL

Verificar a associação entre a função endotelial e o balanço autonômico em indivíduos saudáveis.

#### OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Verificar a associação entre o colesterol total, triglicerídeos, glicemia e a função endotelial em indivíduos saudáveis.
- Verificar a associação entre o colesterol total, triglicerídeos, glicemia e o balanço autonômico em indivíduos saudáveis.
- Verificar a associação entre as variáveis físicas (Índice de massa corpórea, peso, altura e idade) e a função endotelial em indivíduos saudáveis.

## 4 HIPÓTESES

**H0:** A função endotelial não tem associação com o balanço autonômico em indivíduos saudáveis.

**H1:** A função endotelial tem associação com o balanço autonômico em indivíduos saudáveis.

## 5 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS DA INTRODUÇÃO

ALONSO, D; RADOMSKI, M.W. The nitric oxide-endothelin-1 connection. **Heart Fail Rev**, v. 8, n. 1, p. 107-15, Jan 2003.

ARMSTEAD, V.E; MINCHENKO, A.G; SCHUHL, R.A; HAYWARD, R; NOSSULI, T.O; LEFER, A.M. Regulation of P-selectin expression in human endothelial cells by nitric oxide. **Am J Physiol**, v. 273, n. 2Pt 2, p. H740-6, Aug 1997.

ATKESON, A; JELIC, S. Mechanisms of endothelial dysfunction in obstructive sleep apnea. **Vasc Health Risk Manag**, v. 4, n. 6, p. 1327-35, 2008.

BACON, C.R; CARY, N.R; DAVENPORT, A.P. Distribution of endothelin receptors in atherosclerotic human coronary arteries. **J Cardiovasc Pharmacol**, v. 26, Suppl 3, p. S439-S441, 1995.

BAEK, K.J; THIEL, B.A; LUCAS, S; STUEHR, D.J. Macrophage nitric oxide synthase subunits. Purification, characterization, and role of prosthetic groups and substrate in regulating their association into a dimeric enzyme. **J Biol Chem**, v. 269, n. 28, p. 21120-9, Oct 5 1993.

BARAC, A; CAMPPIA, U; PANZA, J.A. Methods for evaluating endothelial function in humans. **Hypertension**, V. 49, N. 4, P. 748-60, Apr 2007.

BLACK, M.A; CABLE, N.T; THIJSSSEN, D.H; GREEN, D.J. Impact of age, sex, and exercise on brachial artery flow-mediated dilatation. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**, v. 297, n. 3, p. H1109-16, Sep 2009.

BONETTI, P.O; LERMAN, L.O; LERMAN, A. Endothelial Dysfunction: A Marker of Atherosclerotic Risk. **Arterioscler Thromb Vasc Biol**, v. 23, p. 168-175, 2003.

BUSSE, R; FLEMING, I. Regulation and functional consequences of endothelial nitric oxide formation. **Ann Med**, v. 27, n. 3, p. 331-40, Jun 1995.

CARDILLO, C; KILCOYNE, C.M; CANNON, R.O 3<sup>rd</sup>; PANZA, J.A. Interactions between nitric oxide and endothelin in the regulation of vascular tone of human resistance vessels in vivo. **Hypertension**, v. 35, n. 6, p. 1237-41, Jun 2000.

CHEN, H; LI, D; SALDEEN, T; MEHTA, JL. Transforming growth factor-beta(1) modulates oxidatively modified LDL-induced expression of adhesion molecules: role of LOX-1. **Circ Res**, v. 89, n. 12, p. 1155-60, Dec 2001.

COOPER, D.C, MILI, M.S; MILLS, P.J; BARDWELL, W.A et al. Endothelial Function: The Impact of Objective and Subjective Socioeconomic Status on Flow-Mediated Dilatation. **Ann Behav Med**, v. 39, n. 3, p. 222–231, Jun 2010.

CORRETI, M.C; ANDERSON, T.J; BENJAMIN, E.J; CELERMAJER, D; CHARBONNEAU, F; CREAGER, M.A; DEANFIELD, J; DREXLER, H; GERHARD-HERMAN, M; HERRINGTON, D; VALLANCE, P; VITA, J; VOGEL, R. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery. A report of the international brachial artery reactivity Task Force. **J Am Coll Cardiol**, v. 39, n. 2, p. 257–65, Jan 16 2002.

DAVENPORT, A.P; KUC, R.E; MAGUIRE, J.J; HARLAND, S.P. ETA receptors predominate in the human vasculature and mediate constriction. **J Cardiovasc Pharmacol**, v. 26, Suppl 3, p. S265-S267, 1995.

DAVIES, P.F. Flow-mediated endothelial mechanotransduction. **Physiol Rev**, v. 75, n. 3, p. 519-60, Jul 1995.

DE LEVAL, X; HANSON, J; DAVID, J.L; MASEREEL, B; PIROTTE, B; DOGNÉ, J.M. New developments on thromboxane and prostacyclin modulators part II: prostacyclin modulators. **Curr Med Chem**, v. 11, n. 10, p. 1243-52, May 2004.

DE MEY, J.G; CLAEYS, M; VANHOUTTE, P.M. Endothelium-dependent inhibitory effects of acetylcholine, adenosine triphosphate, thrombin and arachidonic acid in the canine femoral artery. **J Pharmacol Exp Ther**, v. 222, n. 1, p. 166-73, Jul 1982.

DE MEY, J.G; VANHOUTTE, P.M. Heterogeneous behavior of the canine arterial and venous wall. **Circ Res**, v. 51, n. 4, p. 439-47, Oct 1982.

DE NUCCI, G; THOMAS, R; ORLEANS-JUSTE, P; *et al.* Pressor effects of circulating endothelin are limited by its removal in the pulmonary circulation and by the release of prostacyclin and endothelium-derived relaxing factor. **Proc Natl Acad Sci USA**, v. 85, n. 24, p. 9797- 800, Dec 1988.

EBERHARDT, W; BEEG, T; BECK, KF; WALPEN, S; GAUER, S; BOHLES, H; PFEILSCHIFTER, J. Nitric oxide modulates expression of matrix metalloproteinase-9 in rat mesangial cells. **Kidney Int**, v. 57, n. 1, p. 59-69, Jan 2000.

EDWARDS, G; DORA, K.A; GARDENER, M.J; GARLAND, C.J; WESTON, A.H. K<sup>+</sup> is an endothelium-derived hyperpolarizing factor in rat arteries. **Nature**, v. 396, n. 6708, p. 269-72, Nov 19 1998.

ENDEMANN, DH; SCHIFFRIN, EL. Endothelial dysfunction. **J Am Soc Nephrol**, v. 15, n. 8, p. 1983-92, Aug 2004.

ÉVORA, P.R.B. Laços históricos entre circulação sanguínea, endotélio e hipertensão arterial. **Rev Bras Hipertens**, v. 6, n. 3, p. 211-21, Jul-Set 1999.

ÉVORA, P.R.B. O Impacto científico da descoberta do Óxido Nítrico como vasodilatador e antitrombótico endógeno. **Arq Bras Cardiol**, v. 61, n. 1, p. 3-5, Jul 1993.

FÉLÉTOU, M; VANHOUTTE, P.M. EDHF: an update. **Clin Sci (Lond)**, v. 117, n. 4, p. 139-55, Jul 16 2009.

FURCHGOTT, R.F. Role of endothelium in response of vascular smooth muscle. **Circ Res**, v. 53, n. 5, p. 557-73, Nov 1983.

FURCHGOTT, R.F. The role of endothelium in the responses of vascular smooth muscle to drugs. **Ann Rev Pharmacol Toxicol**, v. 24, p. 175-97, 1984.

FURCHGOTT, R.F; VANHOUTTE, P.M. Endothelium-derived relaxing and contracting factors. **FASEB J**, v. 3, n. 9, p. 2007-18, Jul 1989.

FURCHGOTT, R.F; ZAWADZKI, J.V. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. **Nature**, v. 288, n. 5789, p. 373-6, Nov 27 1980.

GALLEY, H.F; WEBSTER, N.R. Physiology of the endothelium. **Br J Anaesth**, v. 93, n. 1, p. 105-13, Jul 2004.

GAMELIN, F.X; BERTHOIN, S; BOSQUET, L. Validity of the polar S810 heart rate monitor to measure R-R intervals at rest. **Med Sci Sports Exerc**, v. 38, n. 5, p. 887-93, May 2006.

GARLAND, C.J; HILEY, C.R; DORA, K.A. EDHF: spreading the influence of the endothelium. **Br J Pharmacol**, v. 164, n. 3, p. 839-52, Oct 2011.

HARRIS, K.F; MATTHEWS, K.A. Interactions Between Autonomic Nervous System Activity and Endothelial Function: A Model for the Development of Cardiovascular Disease. **Psychosomatic Medicine**, v. 66, n. 2, p. 153–164, Mar-Apr 2004.

Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use Task Force of The European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology (Membership of the Task Force listed in the Appendix). **European Heart Journal**, v.17, n. 3, p. 354-381, Mar 1996.

HEVEL, J.M; WHITE, K.A; MARLETTA, M.A. Purification of the inducible murine macrophage nitric oxide synthase. Identification as a flavoprotein. **J Biol Chem**, v. 266, n. 34, p. 22789-91, Dec 5 1991.

IGNARRO, L.J; BUGA, G.M; WOOD, K.S; BYRNS, R.E; CHAUDHURI, G. Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide. **Proc Natl Acad Sci USA**, v. 84, n. 24, p. 9265-9, Dec 1987.

IGNARRO, L.J; BURKE, T.M; WOOD, K.S; WOLIN, M.S; KADOWITZ, P.J. Association between cyclic GMP accumulation and acetylcholine-elicited relaxation of bovine intrapulmonary artery. **J Pharmacol Exp Ther March**, v. 228, n. 3, p. 682-90, Mar 1984.

ISHIZUKA, T; SAWADA, S; SUGAMA, K; KURITA, A. Thromboxane A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>) receptor blockade suppresses monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) expression by stimulated vascular endothelial cells. **Clin Exp Immunol**, v. 120, n. 1, p. 71–8, Apr 2000.

KASPRZAK, J.D; KLOSINSKA, M; DROZDZ, J. Clinical aspects of assessment of endothelial function. **Pharmacol Rep**, v. 58, Suppl:33-40, 2006.

KAWABE, J; USHIKUBI, F; HASEBE, N. Prostacyclin in vascular diseases. Recent insights and future perspectives. **Circ J**, v. 74, n. 5, p. 836-43, May 2010.

KHAN, BV; HRRISON, DG; OLBRYCH, MT; ALEXANDER, RW; MEDFORD, RM. Nitric oxide regulates vascular cell adhesion molecule 1 gene expression and redox-sensitive transcriptional events in human vascular endothelial cells. **Proc Natl Acad Sci USA**, v.93, n. 17, p. 9114-9, Aug 1996.

KIECHLE, F.L; MALINSKI, T. Nitric oxide. Biochemistry, pathophysiology, and detection. **Am J Clin Pathol**, v. 100, n. 5, p. 567-75, Nov 1993.

KUBES, P; SUZUKI, M; GRANGER, DN. Nitric oxide: an endogenous modulator of leukocyte adhesion. **Proc Natl Acad Sci USA**, v. 88, n. 11, p. 4651-5, Jun 1991.

KUO, P.C; SCROEDER, R.A. The emerging multifaceted roles of nitric oxide. **Annals of Surgery**, v. 221, n. 3, p. 220-35, Mar 1995.

LEFKOWITZ, R.J; HOFFMAN, B.B; TAYLOR, P. Neurotransmission: The autonomic and somatic motor nervous systems. In: Goodman & Gilman's. **The Pharmacological Basis of Therapeutics**. 9<sup>th</sup> ed, Section II, Chp 6. New York: Mc Graw Hill, 1996: 105-40.

LEKAKIS, J; ABRAHAM, P; BALBARINI, A; *et al.* Methods for evaluating endothelial function: a position statement from the European Society of Cardiology Working Group on Peripheral Circulation. **Eur J Cardiovasc Prev Rehabil**, v. 18, n. 6, p. 775-89, Dec 2001.

LERMAN, A; BURNETT, JC Jr. Intact and altered endothelium in regulation of vasomotion. **Circulation**, v. 86, n. 6 Suppl, p. III 12-9, Dec 1992.

LERMAN, A; ZEIHNER, A.M. Endothelial function: cardiac events. **Circulation**, v. 111, n. 3, p. 363-8, Jan 25 2005.

LIBBY, P. Inflammation in atherosclerosis. **Nature**, v. 420, n. 6917, p. 868-74, Dec 2002.

LOURES, D.L; SANT'ANNA, I; BALDOTTO, C.S.R; SOUSA, E.B; NÓBREGA, A.C.L. Estresse mental e sistema cardiovascular. **Arq Bras Cardiol**, v. 78, n. 5, p. 525-30, May 2002.

LÜSCHER, T.F; BOULANGER, C.M; DOHI, Y; YANG, Z. Endothelium-derived contracting factors. **Hypertension**, v. 19, n. 2, p. 117-30, Feb 1992.

MALLIANI, A; PAGANI, M; LOMBARDI, F; CERUTTI, S. Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. **Circulation**, v. 84, n. 2, p. 482-92, Aug 1991.

MALPAS, S.C. Neural influences on cardiovascular variability: possibilities and pitfalls. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**, v. 282, n. 1, p. H6-20, Jan 2002. MURAD, F; ARNOLD, W.P; MITTAL, C.K; BRAUGHLER, J.M. Properties and regulation of guanylate cyclase and some proposed functions for cyclic GMP. **Adv Cyclic Nucleotide Res**, v. 11, p. 175-204, 1979.

MARLETTA, M.A. Nitric oxide synthase structure and mechanism. **J Biol Chem**, v. 268, n. 17, p. 12231-4, Jun 15 1993.

MASON, R.G; CHUANG, H.Y, MOHAMMAD, S.F; SHARP, D.E. Endothelium: newly discovered functions and methods of study. **J Bioeng**, v.1, n. 1, p. 3-10, Nov 1976.

McCORRY, L.K. Physiology of the Autonomic Nervous System. **Am J Pharm Educ**, v. 71, n. 4, p. 78, Aug 15 2007.

MEHTA, JL; Li, D. Identification, regulation and function of a novel lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor. **J Am Coll Cardiol**, v. 39, n. 9, p. 1429-35, May 2002.

MEHTA, JL; LI, D; CHEN, HJ; JOSEPH, J; ROMEO, F. Inhibition of LOX-1 by statins may relate to upregulation of eNOS. **Biochem Biophys Res Commun**, v. 289, n. 4, p. 857-61, Dec 2001.

MICHEL, T; FERON, O. Nitric oxide synthases: which, where, how, and why? **J Clin Invest**, v. 100, n. 9, p. 2146-52, Nov 1 1997.

MONCADA, S; VANE, J.R. Interrelationships between prostacyclin and thromboxane A2. **Ciba Found Symp**, v. 78, p. 65-83, 1980.

MONTANO, N; PORTA, A; COGLIATI, C; COSTANTINO, G; TOBALDINI, E; CASALI, K.R; *et al.* Heart rate variability explored in the frequency domain: a tool to investigate the link between heart and behavior. **Neurosci Biobehav Rev**, v. 33, n. 2, p. 71-80, Feb 2009.

MORAWIETZ, H; DUERRSCHMIDT, N; NIEMANN, B; GALLE, J; SAWAMURA, T; HOLTZ, J. Induction of the oxLDL receptor LOX-1 by endothelin-1 in human endothelial cells. **Biochem Biophys Res Commun**, v. 284, n. 4, p. 961-5, Jun 2001.

MORAWIETZ, H; RUECKSCHLOSS, U; NIEMANN, B; DUERRSCHMIDT, N; GALLE, J; HAKIM, K; ZERKOWSKI, HR; SAWAMURA, T; HOLTZ, J. Angiotensin II induces LOX-1, the human endothelial receptor for oxidized low-density lipoprotein. **Circulation**, v. 100, n. 9, p. 899-902, Aug 1999.

NATHAN, C; XIE, Q.W. Nitric oxide synthases: roles, tolls, and controls. **Cell**, v. 78, n. 6, p. 915–18, Sep 23 1994.

OATES, J.A; FITZGERALD, G.A; BRANCH, R.A; JACKSON, E.K; KNAPP, H.R; ROBERTS, L.J 2<sup>nd</sup>. Clinical implications of prostaglandin and thromboxane A2 formation (1). **N Engl J Med**, v. 319, n. 11, p. 689-98, Sep 15 1988.

OWLYA, R; VOLLENWEIDER, L; TRUEB, L; SARTORI, C; LEPORI, M; NICOD, P; SCHERRER, U. Cardiovascular and sympathetic effects of nitric oxide inhibition at rest and during static exercise in humans. **Circulation**, v. 96, n. 11, p. 3897–903, Dec 2 1997.

PALMER, R.M.J; ASHTON, D.S; MONCADA, S. Vascular endothelial cells synthesize nitric oxide from L-arginine. **Nature**, v. 333, n. 6174, p. 664-6, Jun 16 1988

PALMER, R.M.J; FERRIGE, A.G; MONCADA, S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. **Nature**, v. 327, n. 6122, p. 524-6, Jun 11-17 1987.

PERINI, R; VEICSTEINAS, A. Heart rate variability and autonomic activity at rest and during exercise in various physiological conditions. **Eur J Appl Physiol**, v. 90, n. 3-4, p. 317-25, Oct 2003.

PINTER, A; HORVATH, T; SARKOZI A; KOLLAI, M. Relationship between heart rate variability and endothelial function in healthy subjects. **Auton Neurosci**, v. 169, n. 2, p. 107-12, Aug 2012.

PYKE, K.E; TSCHAKOVSKY, M.E. The relationship between shear stress and flow-mediated dilatation: implications for the assessment of endothelial function. **J Physiol**, v. 568, n. Pt 2, p. 357–369, Oct 15 2005.

PRAST, H; PHILIPPU, A. Nitric oxide as modulator of neuronal function. **Prog Neurobiol**, v. 64, n. 1, p. 51-68, May 2001.

QUYYUMI, A.A. Endothelial function in health and disease: New insights into the genesis of cardiovascular disease. **Am J Med**, v. 105, n. 1A, p. 32S–39S, Jul 6 1998.

RADOMSKI, MW; PALMER, RM; MONCADA, S. The role of nitric oxide and cGMP in platelet adhesion to vascular endothelium. **Biochem Biophys Res Commun**, v. 148, n. 3, p. 1482-9, Nov 1987.

RAPOPORT, R.M; MURAD, F. Agonist-induced endothelium-dependent relaxation in rat thoracic aorta may be mediated through cGMP. **Circ Res**, v. 52, n. 3, p. 352-7, Mar 1983.

RAPOPORT, R.M; DRAZNIN, M.B; MURAD, F. Endothelium-dependent relaxation in rat aorta may be mediated through cyclic GMP-dependent protein phosphorylation. **Nature**, v. 306, n. 5939, p. 174-6, Nov 10-16 1983.

SANDOO, A; VAN ZANTEN, J.J; METSIOS GS; CARROLLI D; KITAS GD. The endothelium and its role in regulating vascular tone. **Open Cardiovasc Med J**, v. 4, p. 302-12, Dec 23 2010.

SCHINI-KERTH, V.B; VANHOUTTE, P.M. Nitric oxide synthases in vascular cells. **Experimental Physiology**, v. 80, n. 6, p. 885- 905, Nov 1995.

STANKEVICIUS, E; KEVELAITIS, E; VAINORIUS, E; SIMONSEN, U. Role of nitric oxide and other endothelium-derived factors. **Medicina (Kaunas)**, v. 39, n. 4, p. 333-41, 2003.

STUEHR, D.J; CHO, H.J; KWON, N.S; WEISE, M.F; NATHAN, C.F. Purification and characterization of the cytokine-induced macrophage nitric oxide synthase: an FAD- and FMN-containing flavoprotein. **Proc Natl Acad Sci USA**, v. 88, n. 17, p. 7773-7, Sep 1 1991.

SZMITKO, PE; WANG, CH; WEISEL, RD; DE ALMEIDA, JR; ANDERSON, TJ; VERMA, S. New markers of inflammation and endothelial cell activation: Part I. **Circulation**, v. 108, n. 16, p. 1917-23, Oct 2003.

TADDEI, S; GHIADONI, L; VIRDIS, A; BURALLI, S; SALVETTI, A. Vasodilation to bradykinin is mediated by an ouabain-sensitive pathway as a compensatory mechanism for impaired nitric oxide availability in essential hypertensive patients. **Circulation**, v. 100, n. 13, p. 1400–5, Sep 28 1999.

TESFAMARIAM, B; WEISBROD, R.M; COHEN, R.A. Endothelium inhibits responses of rabbit carotid artery to adrenergic nerve stimulation. **Am J Physiol**, v. 253, n. 4 Pt 2, p. H792-H8, Oct 1987.

TOUSOULIS, D; ANTONIADES, C; STEFANADIS, C. Evaluating endothelial function in humans: a guide to invasive and non-invasive techniques. **Heart**, v. 91, n. 4, p. 553–8, Apr 2005.

TRUCCOLO, AB; DIPP, T; EIBEL, B; RIBEIRO, RA; CASALI, KR; IRIGOYEN, MC; GUS, I; PELLANDA, LC; PLENTZ, RD. Association between Endothelial Function and Autonomic Modulation in Patients with Chagas Disease. **Arq Bras Cardiol**, v. 100, n. 2, p. 135-40, Feb 2013.

UEMURA, S; MATSUSHITA, H; LI, W; GLASSFORD, AJ; ASAGAMI, T; LEE, KH; HARRISON, DG; TSAO, PS. Diabetes mellitus enhances vascular matrix metalloproteinase activity: Role of oxidative stress. **Circ Res**, v. 88, n. 12, p. 1291-8, Jun 2001.

VALLANCE, P; COLLIER, J; MONCADA, S. Effects of endothelium-derived nitric oxide on peripheral arteriolar tone in man. **Lancet**, v. 2, n. 8670, p. 997-1000, Oct 28 1989.

VANDERLEI, L.C; PASTRE, C.M; HOSHI, R.A; CARVALHO, T.D; GODOY, M.F. Basic notions of heart rate variability and its clinical applicability. **Rev Bras Cir Cardiovasc**, v. 24, n. 2, p. 205-17, Apr-Jun 2009.

VANHOUTTE, P.M. The endothelium--modulator of vascular smooth-muscle tone. **N Engl J Med**, v. 319, n. 8, p. 512-3, Aug 25 1988.

VERMA, S; ANDERSON, T.J. Fundamentals of endothelial function for the clinical cardiologist. **Circulation**, v. 105, n. 5, p. 546-9, Feb 5 2002.

VERSARI, D; DAGHINI, E; VIRDIS, A; *et al.* Endothelial Dysfunction as a Target for Prevention of Cardiovascular Disease. **Diabetes Care**, v. 32, Supplement\_2: S314–S321, Nov 2009.

YOSHIDA, H; KONDRATENKO, N; GREEN, S; STEINBERG, D; QUEHENBERGER, O. Identification of the lectin-like receptor for oxidized lowdensity lipoprotein in human macrophages and its potential role as a scavenger receptor. **Biochem J**, v. 334, n. Pt 1, p. 9-13, Aug 1998.

ZANESCO, A; ZAROS, P.R. Physical exercise and menopause. **Rev Bras Ginecol Obstet**, v. 31, n. 5, p. 254-61, May 2009.

ZEIHER, AM; FISSALTHALER, B; SCHRAY-UTZ, B; BUSSE, R. Nitric oxide modulates the expression of monocyte chemoattractant protein 1 in cultured human endothelial cells. **Circ Res**, v. 76, n.6, p. 980-6, Jun 1995.

## 6 ARTIGO

### **Associação entre a função endotelial e o balanço autonômico em indivíduos saudáveis**

Associação: função endotelial e balanço autonômico

ALEXANDRA BRAUN<sup>1</sup>, THIAGO DIPP<sup>1</sup> E RODRIGO DELLA MÉA PLENTZ<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Programa de Pós-Graduação Ciências da Saúde. Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA). Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil.

Autor de correspondência:

Prof. Dr. Rodrigo Della Méa Plentz

Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre

Rua Sarmiento Leite, 245 - Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil - CEP 90050-170

e-mail: [roplentz@yahoo.com.br](mailto:roplentz@yahoo.com.br)

Fone +55 (51) 3303-9000

Palavras-chave: Endotélio. Sistema Nervoso Autônomo. Frequência cardíaca.

Keywords: Endothelium. Autonomic Nervous System. Heart rate.

## Associação entre a função endotelial e o balanço autonômico em indivíduos saudáveis

### Resumo

**Objetivo:** Testar a hipótese de que há associação entre a função endotelial e balanço autonômico em indivíduos saudáveis, bem como, associação entre a função endotelial e variáveis físicas e colesterol total, glicemia e triglicerídeos. **Metodologia:** Estudo transversal analítico. Incluídos 34 voluntários normotensos saudáveis de ambos os sexos (idade  $27,5 \pm 5,8$  anos), não tabagistas, não etilistas, sem alterações metabólicas, sem história familiar (1º grau), sinais e sintomas sugestivos de doenças cardiovasculares. A variabilidade da frequência cardíaca (VFC) foi medida pelo Polar RS800CX por cerca de 20 minutos (10 minutos em ventilação espontânea/ 10 minutos com ventilação controlada). O sinal foi analisado pelo *software Kubios Heart Rate Variability (HRV)*. Frequência respiratória foi fixada em um metrônomo ajustado a 12 irpm. Analisou-se a função endotelial por ultrassonografia da artéria braquial - técnica dilatação mediada pelo fluxo (FMD). **Resultados:** Houve correlação negativa do FMD com índice LH/HF (balanço autonômico) ( $r = -0,43$ ,  $p = 0,011$ ), Índice de massa corporal (IMC) ( $\text{kg/m}^2$ ) ( $r = -0,43$ ,  $p = 0,01$ ) e o peso (Kg) ( $r = -0,39$ ,  $p = 0,02$ ). Ainda houve associação entre a FMD com *Low frequency* (LF) nu:  $r = -0,41$ ,  $p = 0,016$  e *High frequency* (HF) nu:  $r = 0,41$ ,  $p = 0,015$ , assim como, HF (%) ( $r = 0,41$ ,  $p = 0,016$ ) e *Very low frequency* (VLF) (%) ( $r = -0,34$ ,  $p = 0,048$ ). Não houve associação entre a função endotelial e LH/HF e colesterol, glicemia e triglicerídeos. **Conclusão:** Em indivíduos saudáveis normotensos há associação entre a função endotelial e o balanço autonômico, bem como, associação entre FMD e peso e IMC.

## Association between endothelial function and autonomic balance in healthy subjects

### Abstract

**Objective:** To test the hypothesis that there is association between endothelial function and autonomic balance in healthy subjects, as well as association between endothelial function and physical variables and total cholesterol, glucose and triglycerides. **Methods:** Analytical cross-sectional study. Included 34 healthy normotensive volunteers of both sexes (age  $27,5 \pm 5,8$  years), non alcoholic, non smoker, without metabolic disorders, signs and symptoms of cardiovascular disease. Heart rate variability (HRV) was measured by Polar RS800CX for 20 minutes (10 minutes, spontaneous breathing/10 minutes, controlled ventilation). The signal was analyzed by Kubios Heart Rate Variability (HRV) software. Respiratory rate was fixed at a metronome set at 12 ipm. Endothelial function was performed by ultrasound of the brachial artery - technique flow-mediated dilation (FMD). **Results:** A negative correlation with FMD index LH/HF (autonomic balance) ( $r = -0,43$ ,  $p = 0,011$ ), Body mass index (BMI) ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ) ( $r = -0,43$ ,  $p = 0,01$ ) and weight (kg) ( $r = -0,39$ ,  $p = 0,02$ ). There was an association between the FDM with HRV, Low frequency (LF) nu:  $r = -0,41$ ,  $p = 0,016$  and High frequency (HF) nu:  $r = 0,41$ ,  $p = 0,015$ , as well as HF (%) ( $r = 0,41$ ,  $p = 0,016$ ) and Very low frequency (VLF) (%) ( $r = -0,34$ ,  $p = 0,048$ ). There was no association between endothelial function and LH/HF and total cholesterol, glucose and triglycerides. **Conclusion:** In healthy normotensive volunteers there is an association between endothelial function and autonomic balance, also association between FMD and weight and BMI.

## **Introdução**

As doenças cardiovasculares estão entre as principais causas de mortalidade em muitos países<sup>1</sup>. O sistema nervoso autônomo (SNA) e a função endotelial possuem uma inter-relação responsável em parte pelo controle, desenvolvimento e progressão de doenças cardiovasculares<sup>2</sup>. Na maioria das condições fisiológicas, a ativação do simpático é acompanhada da inibição do parassimpático e vice-versa, sugerindo o conceito de balanço autonômico ou simpatovagal<sup>3</sup>. A análise da variabilidade da frequência cardíaca (VFC), que é uma medida indireta do balanço autonômico, se mostra útil na compreensão da regulação cardiovascular e da evolução e gravidade de várias doenças, tais como, infarto agudo do miocárdio<sup>4</sup>, diabetes<sup>5</sup> e hipertensão<sup>6</sup>.

Algumas evidências sugerem associação entre a função endotelial e a variabilidade da frequência cardíaca. A endotelina-1, que é um marcador da função endotelial, foi associada negativamente com medidas da VFC em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva, mostrando a contribuição desse vasoconstritor na disfunção autonômica característica desses pacientes<sup>7</sup>. Além disso, dados obtidos de estudo realizado em indivíduos deprimidos apresentaram uma associação independente entre depressão e diminuição da VFC, função endotelial severamente diminuída e inflamação sistêmica<sup>8</sup>.

Interações entre a regulação do SNA e função endotelial são evidentes em estados de doenças, como na Doença de Chagas, na qual se observou uma relação inversa entre a função endotelial e o balanço simpatovagal, evidenciando que o aumento da predominância simpática diminui a resposta de vasodilatação mediada pelo fluxo<sup>2,9</sup> e em indivíduos saudáveis do sexo masculino, onde há uma correlação positiva entre índices vagais da variabilidade da frequência cardíaca e da função endotelial<sup>10</sup>. Porém, ainda faltam informações sobre a relação desses sistemas em indivíduos saudáveis. Baseado neste contexto, o objetivo deste estudo foi testar a hipótese de que a função endotelial e o balanço autonômico estão associados em indivíduos saudáveis de ambos os sexos.

## **Materiais e métodos**

### **Ética**

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (CEP 758/11) e todos os

procedimentos foram realizados de acordo com a Declaração de Helsinki de 1975 e da revisão de 1983. Os participantes receberam informações sobre os procedimentos e objetivos do estudo, participaram voluntariamente e assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido antes das avaliações.

### **Desenho do estudo**

Estudo transversal analítico.

### **Cálculo amostral**

Para o cálculo amostral foi utilizado como referência o coeficiente de correlação ( $r = -0,4$ ), baseado no estudo de Iellamo *et al*<sup>11</sup>. A variável dependente foi a função endotelial e a variável independente foi o componente de baixa frequência da variabilidade da pressão arterial sistólica. A significância adotada foi de 5% ( $\alpha = 0,05$ ) e o poder do teste de 80% ( $\beta = 0,20$ ), resultando em uma amostra de trinta (30) pacientes. O programa utilizado foi o Win Pepi Versão 11.29.

### **Amostra**

Critérios de inclusão: voluntários sem alterações metabólicas, não tabagistas, não etilistas, com ausência de fatores de risco e sem história familiar (1º grau) de doenças cardiovasculares. Critérios de exclusão: participantes que faziam uso de medicação anti-hipertensiva ou qualquer medicação que atuasse sobre o sistema nervoso central, pressão arterial sistólica superior a 125 mmHg e percentual de dilatação da artéria braquial inferior a 9% (disfunção endotelial)<sup>12</sup>. Os indivíduos foram selecionados e avaliados no período de dezembro de 2012 a abril de 2013.

### **Protocolo**

Os voluntários foram avaliados no turno da manhã sob condições padronizadas em um ambiente com temperatura controlada ( $22^\circ \pm 1^\circ \text{C}$ ), após jejum de 12 horas. Os participantes foram orientados a se abster de consumir bebidas contendo álcool, cafeína e vitamina C e a não praticar atividade física no dia anterior às coletas. Foi verificada a glicemia, colesterol total e triglicerídeos por meio do aparelho *Accutrend Plus* através de punção capilar. A seguir, uma cinta de transmissão (Polar RS800CX, Polar Electro OY, Kempele, Finlândia) foi posicionada no tórax para captar a frequência cardíaca. Após a instrumentação, o participante

permaneceu em repouso, em decúbito dorsal, por cerca de 20 minutos. Para análise, o sinal foi gravado por 10 minutos em ventilação espontânea e 10 minutos com ventilação controlada. As correlações entre FMD e a VFC correspondem às coletas da VFC com ventilação controlada. Posteriormente, foi realizada a avaliação da função endotelial<sup>13</sup>.

### **Análise da Variabilidade da Frequência Cardíaca (VFC)**

A frequência cardíaca foi registrada por meio de uma cinta de transmissão posicionada no tórax em um frequencímetro (Polar RS800CX). O sinal foi transferido para o *software Polar ProTrainer 5™* e analisado pelo *software Kubios HRV* (versão 2.1, *Department of Applied Physics University of Eastern Finland, Kuopio, Finland*). Inicialmente os dados foram coletados com ventilação espontânea (10 minutos) e depois foram orientados a manter o ritmo da frequência respiratória de um metrônomo ajustado a 12 irpm (incursões respiratórias por minuto) - (10 minutos). A análise da VFC foi realizada no domínio do tempo: média dos intervalos RR (batimentos normais consecutivos, ms, Média RR); desvio padrão da média dos intervalos de acoplamento de todos os batimentos normais consecutivos (STD RR, ms); média da frequência cardíaca (Média FC); desvio padrão da média da FC (STD FC); raiz quadrada da média dos quadrados das diferenças entre intervalos RR normais sucessivos (RMSSD, ms); número de pares dos intervalos RR adjacentes que diferem mais do que 50 ms (NN50, *count*); NN50 *count* dividido pelo número total de todos os intervalos RR (pNN50, %). O índice triangular RR é a distribuição integral de densidade (isto é, o número de todos os intervalos NN) dividido pelo valor máximo da densidade. Interpolação triangular do intervalo RR (ou NN) no histograma (TINN, ms) é a largura da linha de base da distribuição medida como uma base de um triângulo, aproximando a distribuição do intervalo RR. O STD RR e o índice triangular RR são considerados uma estimativa da VFC global, um indicador da influência simpática e parassimpática. O RMSSD e pNN50 refletem a influência parassimpática<sup>14</sup>.

No domínio da frequência, foram analisados: componente de frequência muito baixa (*very low frequency* - VLF: 0 - 0.04 Hz); componente de baixa frequência (*low frequency* - LF: 0.04 - 0.15 Hz); componente de alta frequência (*high frequency* - HF: 0.15 - 0.4 Hz); e, a relação entre LF/HF. O HF reflete modulação do sistema nervoso parassimpático e o LF é influenciado pela atividade simpática e a relação LF/HF

indica o balanço autonômico<sup>14</sup>. A análise espectral foi obtida pelo modelo autorregressivo (AR) obtido pelo *software Kubios HRV*.

### **Função endotelial**

O exame da função endotelial foi realizado por ultrassonografia de alta resolução (Vivid i, GE Healthcare, Califórnia, EUA) da artéria braquial através da técnica de dilatação mediada pelo fluxo (FMD ou DMF). O aparelho possui um transdutor de alta frequência (3-12 MHz) para obter imagens longitudinais das paredes da artéria braquial. As imagens de diâmetro arterial, com traçado eletrocardiográfico simultâneo, e de Doppler em cada momento do protocolo foram gravadas e salvas. Imagens basais foram gravadas e um manguito de pressão foi colocado no braço e inflado até 50 mmHg acima da pressão sistólica por 5 min. O processo de dilatação mediado pelo fluxo na artéria braquial ocorreu aproximadamente 1 minuto após a deflação do manguito. Após 10 min de repouso as imagens basais foram repetidas e administrou-se um *spray* de nitroglicerina sublingual (0,4 mg) para avaliar as respostas vasodilatadoras independentes do endotélio após 4 min. As análises foram realizadas “*off-line*”, procedendo-se a mensuração do diâmetro da artéria braquial, usualmente no final da diástole (no pico da onda R do eletrocardiograma). O coeficiente de variação esperado entre as imagens do diâmetro da artéria braquial foi de 1,8-5%. As respostas de vasodilatação dependentes do fluxo foram expressas como variação percentual do diâmetro braquial<sup>13</sup>. Os exames foram realizados pelo mesmo investigador.

### **Análise estatística**

A normalidade dos dados foi testada através do teste de Shapiro-Wilk. Os dados que atenderam a suposição de normalidade são apresentados como média  $\pm$  desvio padrão e os que não atenderam como mediana e intervalo interquartil. As correlações entre as variáveis paramétricas foram analisadas pelo teste de correlação de Pearson e as não paramétricas, correlação de *Spearman*. O valor de  $p < 0,05$  foi considerado estatisticamente significativo. As análises estatísticas foram realizadas com o software SPSS, versão 19.

## Resultados

Inicialmente foram avaliados quarenta e cinco (45) indivíduos, no entanto, onze (11) deles foram excluídos por apresentarem um percentual de dilatação da artéria braquial inferior a 9% (n=6), pressão arterial sistólica > 125 mmHg (n=3) e casos considerados *outliers* (desvio > que 3; n=2). Assim, um total de trinta e quatro (34) voluntários foram incluídos no estudo (Figura 1). As características dos voluntários estudados são apresentadas na Tabela 1, onde se observa que os indivíduos eram adultos jovens com pressão arterial, glicemia, colesterol total e triglicerídeos dentro de valores considerados normais.

Houve correlação negativa entre FMD e o índice LH/HF ( $r = -0,43$ ,  $p = 0,011$ ). Na tabela 2 são apresentados valores dos parâmetros vasculares e autonômicos os quais estão dentro dos padrões de normalidade para idade e sexo. Houve correlação negativa entre o FMD e o IMC ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ) ( $r = -0,43$ ,  $p = 0,01$ ) e o peso (Kg) ( $r = -0,39$ ,  $p = 0,02$ ).

Em relação à associação entre a função endotelial e balanço autonômico observa-se correlação negativa da função endotelial, expresso através da FMD, com o componente de baixa frequência (LF;  $r = -0,41$ ,  $p = 0,016$ ) e com o componente de frequência muito baixa (VLF%;  $r = -0,34$ ,  $p = 0,048$ ). Correlação positiva foi demonstrada entre FMD e o componente de alta frequência (HF;  $r = 0,41$ ,  $p = 0,015$ ) e também entre FMD e o percentual do componente de alta frequência (HF%,  $r = 0,41$ ,  $p = 0,016$ ). As demais variáveis analisadas não apresentaram correlação significativa assim como, a verificação da associação entre a função endotelial e balanço autonômico com glicemia, colesterol total e triglicerídeos. A dilatação independente do endotélio não se associou significativamente com nenhum dos índices de variabilidade da frequência cardíaca. Esses dados são apresentados na tabela 3.

## Discussão

Os resultados do presente estudo demonstram que existe moderada associação entre função endotelial e balanço autonômico em indivíduos saudáveis. Bem como, moderada associação entre a função endotelial, peso e o índice de massa corpórea.

Nesse estudo, avaliou-se a atividade simpática, vagal e balanço autonômico através da VFC e o efeito da ventilação controlada sobre a modulação do SNA.

Observou-se predomínio da atividade vagal e atenuação da atividade simpática. Para Seals *et al.* (2009), este efeito é regulado provavelmente por meio de reflexos de estiramento pulmonar. A modulação autonômica é influenciada pela variação do volume pulmonar e aumentada durante a ventilação profunda e de baixa frequência (Fr: 12irpm). Estudo demonstra que aumento em 30% e 50% da capacidade inspiratória a partir do volume pulmonar corrente produziu uma inibição quase completa da atividade nervosa simpática muscular (ANSM)<sup>15</sup>. Em experimento com animais anestesiados ou decerebrados, a insuflação pulmonar provocou inibição reflexa do estímulo nervoso simpático pré e pós-ganglionar e vasodilatação em leitos vasculares, incluindo o músculo esquelético não ativo<sup>16</sup>.

O efeito modulador da ventilação controlada na ANSM pode ser mediado por barorreceptores cardiopulmonares em resposta a alterações na pressão de enchimento do ventrículo esquerdo e/ou contratilidade<sup>17</sup>. Para Chowdhary *et al.* (2000), o NO exerce um aumento no controle vagal cardíaco em humanos. O local de ação permanece indeterminado, mas os dados sugeriram que este efeito foi devido às ações do NO sintetizado dentro de neurônios em vários locais. O NO demonstrou aumento na atividade neuronal no núcleo do trato solitário (o local primário para retransmissão das fibras aferentes barorreceptoras)<sup>18</sup>.

Young *et al.* (2009), forneceram evidências de que o NO esteve envolvido na regulação da atividade nervosa simpática em humanos. A inibição da óxido nítrico sintase (NOS) sistêmica evidenciou um forte aumento e sustentado do fluxo simpático central, aumentando rapidamente a pressão arterial devido à inibição da vasodilatação endotélio dependente<sup>19</sup>. Esses dados levantam a hipótese de que os mediadores endoteliais podem aumentar a eficácia da modulação autonômica e vem ao encontro dos resultados apresentados em nosso trabalho.

Estudo que investigou associação entre o SNA e o endotélio em uma população saudável, mas de alto risco (filhos de portadores de Diabetes tipo 2), demonstrou que existe, em condições basais, um aumento do fluxo simpático periférico, o qual está ligado a uma diminuída dilatação mediada pelo endotélio e está associado com uma concomitante deficiência no controle baroreflexo e vagal do coração<sup>11</sup>. Esses resultados, mesmo que em uma população diferente a do nosso estudo, vem ao encontro dos obtidos, porém como a demonstração de que filhos de diabéticos já apresentam aumento da atividade simpática quando comparado a sujeitos normais.

Em indivíduos saudáveis do sexo masculino, no estado de repouso e em decúbito dorsal, há uma correlação positiva entre índices vagais da variabilidade da frequência cardíaca e função endotelial. Um estudo anterior sugeriu uma relação direta entre a atividade do sistema nervoso parassimpático e a função endotelial no estado normal, em indivíduos saudáveis, em que a retirada do parassimpático e a atenuação da função endotelial foram observadas nas primeiras horas da manhã, reforçando a importância de uma interação entre o sistema nervoso autônomo e o endotélio na regulação cardiovascular<sup>10,20</sup>.

Estudo relacionando a função endotelial e o sistema nervoso autônomo em situações patológicas, com pacientes portadores da Doença de Chagas, demonstrou correlação significativa entre parâmetros ligados à função endotelial e à modulação autonômica cardíaca, como também evidenciou alterações na dilatação mediada pelo fluxo e deficiência na resposta autonômica ao ortostatismo<sup>9</sup>.

Encontrou-se uma associação inversa entre FMD e o peso, consistente em um estudo prospectivo, no qual foi demonstrado que a perda de peso sustentada, em longo prazo (12 meses), independentemente do método de intervenção, incrementou a vasodilatação endotélio dependente da artéria braquial em um grupo com obesidade grave, enquanto que a falha na redução de peso foi associada com insuficiência vascular persistente. A perda de peso foi associada a uma melhora significativa dos parâmetros metabólicos incluindo o estado glicêmico, perfil lipídico, proteína C-reativa<sup>21</sup>. A função endotelial piora com o aumento do peso, devido ao excesso de massa gorda, a deficiência na tolerância à glicose, a liberação de adipocitocina, resistência à insulina, desregulação metabólica e, à inflamação sistêmica<sup>22,23</sup>.

Somente a ingestão restrita de energia na perda de peso é uma intervenção eficaz para melhorar a condutância periférica e a resistência da artéria na função endotelial em adultos jovens e idosos com sobrepeso/obesidade. As melhorias na função da artéria de resistência são mediadas por um aumento na biodisponibilidade de NO e estão relacionadas com a redução da gordura visceral abdominal<sup>24</sup>.

Também foram examinadas respostas vasomotoras da artéria braquial por meio da técnica FMD, em indivíduos com obesidade grave. A função endotelial estava diminuída significativamente no maior tercil de peso corporal. Dentro de uma população com excesso de peso, a carga de peso acumulada permanece fortemente associada à disfunção progressiva arterial. Estes resultados sugerem

que riscos cardiovasculares se intensificam com a obesidade crescente e ressaltam a importância da perda de peso no contexto da epidemia de obesidade em expansão<sup>25</sup>.

Neste estudo, encontra-se uma correlação negativa entre o FMD e o IMC, que em estudos anteriores demonstraram esta relação inversa. No estudo realizado com uma população hispânica, foi mostrada uma relação inversa significativa entre essas variáveis<sup>26</sup>. Essa relação estava presente na variação do FMD percentual e na mudança do diâmetro absoluto. Uma análise adicional revelou que a relação entre o IMC elevado e a vasodilatação dependente do endotélio prejudicada foi gênero dependente, ou seja, apenas as mulheres na população do estudo mostraram uma relação estatisticamente significativa entre o FMD e o IMC<sup>26</sup>. A publicação do Grupo *Framingham Heart Study*, demonstrou uma relação inversa entre o IMC e a função endotelial medida pela FMD, além disso, observaram uma relação inversa para ambos os sexos<sup>27</sup>.

O comprometimento da função endotelial da artéria braquial prevê independentemente eventos cardiovasculares a longo prazo em pacientes com doença arterial periférica. Os resultados do estudo sugerem que a avaliação não invasiva pode servir como um desfecho substituto para o risco cardiovascular<sup>28</sup>. Nosso estudo apresenta como limitações o tamanho da amostra e a variação das idades, o que não permite extrapolações para outras faixas etárias e portanto são necessários estudos com populações com idades mais avançadas ou mesmo mais jovens.

Conclui-se que a função endotelial e o balanço autonômico estão associados, o que demonstra que possivelmente as substâncias produzidas pelo endotélio e pelo sistema nervoso interagem interferindo no controle e regulação dos sistemas corporais em indivíduos saudáveis.

## 7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS DO ARTIGO

1. World Health Organization. World Health Report 1999: Making a Difference. Geneva, 1999. Outubro 2001. <<http://www.who.int/med/cvd/index.htm>> Arq Bras Cardiol. 2003;80(1):41-50.
2. Harris KF and Matthews KA. Interactions Between Autonomic Nervous System Activity and Endothelial Function: A Model for the Development of Cardiovascular Disease. Psychosomatic Medicine. 2004;66(2):153-64.
3. Montano N, Porta A, Cogliati C, Costantino G, Tobaldini E, Casali KR *et al.* Heart rate variability explored in the frequency domain: a tool to investigate the link between heart and behavior. Neurosci Biobehav Rev. 2009; 33(2):71-80.
4. Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT Jr, Moss AJ. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. Am J Cardiol. 1987;59(4):256-62.
5. Bernardi L, Ricordi L, Lazzari P, Soldá P, Calciati A, Ferrari MR *et al.* Impaired circulation modulation of sympathovagal modulation of sympathovagal activity in diabetes. Circulation. 1992; 86 (5):1443-52.
6. Pagani M, Lucini D. Autonomic dysregulation in essential hypertension: insight from heart rate and arterial pressure variability. Auton Neurosci. 2001;90(1-2):76-82.
7. Aronson D, Mittleman MA, Burger AJ. Role of endothelin in modulation of heart rate variability in patients with decompensated heart failure. Pacing Clin Electrophysiol. 2001;24(11):1607-15.
8. Pizzi C, Manzoli L, Mancini S, Costa GM. Analysis of potential predictors of depression among coronary heart disease risk factors including heart rate variability, markers of inflammation, and endothelial function. Eur Heart J. 2008;(9):1110-7.

9. Truccolo AB, Dipp T, Eibel B, Ribeiro RA, Casali KR, Irigoyen MC, Gus I, Pellanda LC, Plentz RD. Association between Endothelial Function and Autonomic Modulation in Patients with Chagas Disease. *Arq Bras Cardiol.* 2013;(2):135-40.
10. Pinter A, Horvath T, Sarkozi A, Kollai M. Relationship between heart rate variability and endothelial function in healthy subjects. *Auton Neurosci.* 2012;169(2):107-12.
11. Iellamo F, Tesauro M, Rizza S, Aquilani S, Cardillo C, Iantorno M *et al.* Concomitant impairment in endothelial function and neural cardiovascular regulation in offspring of type 2 diabetic subjects. *Hypertension.* 2006;48(3):418-23.
12. Gokce N, Keaney JF Jr, Hunter LM, Watkins MT, Menzoian JO, Vita JA. Risk stratification for postoperative cardiovascular events via noninvasive assessment of endothelial function: a prospective study. *Circulation.* 2002;105(13):1567-72.
13. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celermajer D, Charbonneau F, Creager MA, *et al.* Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39(2):257-65.
14. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use Task Force of The European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology (Membership of the Task Force listed in the Appendix). *Eur Heart J.* 1996;17(3):354-81.
15. Seals DR, Suwarno NO, Dempsey JA. Influence of lung volume on sympathetic nerve discharge in normal humans. *Circ Res.* 1990;67(1):130-41.
16. Gerber U, Polosa C. Effects of pulmonary stretch receptor afferent stimulation on sympathetic preganglionic neuron firing. *Can J Physiol Pharmacol.* 1978;56(2):191-8.
17. Mark AL, Mancia G: Cardiopulmonary baroreflexes in humans, in Shepherd JT, Abboud FM (eds): *Handbook of Physiology, Section 2: The Cardiovascular System,*

Volume III, Penfpheral Circulation and Organ Blood Flow, Part 2 Bethesda, Md, American Physiological Society, 1983, chap 21, pp 795-813).

18. Chowdhary S, Vaile JC, Fletcher J, Ross HF, Coote JH, Townend JN. Nitric oxide and cardiac autonomic control in humans. *Hypertension*. 2000;36(2):264-9.

19. Young CN, Fisher JP, Gallagher KM, Whaley-Connell A, Chaudhary K, Victor RG, Thomas GD, Fadel PJ. Inhibition of nitric oxide synthase evokes central sympatho-excitation in healthy humans. *J Physiol*. 2009;15(587)(Pt 20):4977-86.

20. Otto ME, Svatikova A, Barretto RB, Santos S, Hoffmann M, Khandheria B *et al*. Early morning attenuation of endothelial function in healthy humans. *Circulation*. 2004; 109(21):2507-10.

21. Bigornia SJ, Mott MM, Hess DT, Apovian CM, McDonnell ME, Duess M *et al*. Long-term Successful Weight Loss Improves Vascular Endothelial Function in Severely Obese Individuals. *Obesity (Silver Spring)*. 2010;18(4): 754-9.

22. Skilton MR, Sieveking DP, Harmer JA, Franklin J, Loughnan G, Nakhla S *et al*. The effects of obesity and non-pharmacological weight loss on vascular and ventricular function and structure. *Diabetes Obes Metab*. 2008;10(10):874-84.

23. Ziccardi P, Nappo F, Giugliano G, Esposito K, Marfella R, Cioffi M *et al*. Reduction of inflammatory cytokine concentrations and improvement of endothelial functions in obese women after weight loss over one year. *Circulation*. 2002;105(7):804-9.

24. Pierce GL, Beske SD, Lawson BR, Southall KL, Benay FJ, Donato AJ *et al*. Weight loss alone improves conduit and resistance artery endothelial function in young and older overweight/obese adults. *Hypertension*. 2008;52(1):72-9.

25. Arkin JM, Alsdorf R, Bigornia S, Palmisano J, Beal R, Istfan N *et al*. Relation of cumulative weight burden to vascular endothelial dysfunction in obesity. *Am J Cardiol*. 2008;101(1):98-101.

26. Pulerwitz T, Grahame-Clarke C, Rodriguez CJ, Miyake Y, Sciacca RR, Hirata K *et al.* Association of increased body mass index and impaired endothelial function among Hispanic women. *Am J Cardiol.* 2006;97(1):68-70.
27. Benjamin EJ, Larson MG, Keyes MJ, Mitchell GF, Vasan RS *et al.* Clinical correlates and heritability of flow-mediated dilation in the community: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2004;109(5):613-9.
28. Gokce N, Keaney JF Jr, Hunter LM, Watkins MT, Nedeljkovic ZS, Menzoian JO *et al.* Predictive value of noninvasively determined endothelial dysfunction for long-term cardiovascular events in patients with peripheral vascular disease. *J Am Coll Cardiol.* 2003; 41(10):1769-75.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fluxograma da seleção dos indivíduos.

Figura 2. Correlação entre o índice LF/HF e o valor de FMD percentual.

Figura 3. Correlação entre os índices cardíacos e o valor percentual da vasodilatação mediada pelo endotélio (% FMD).

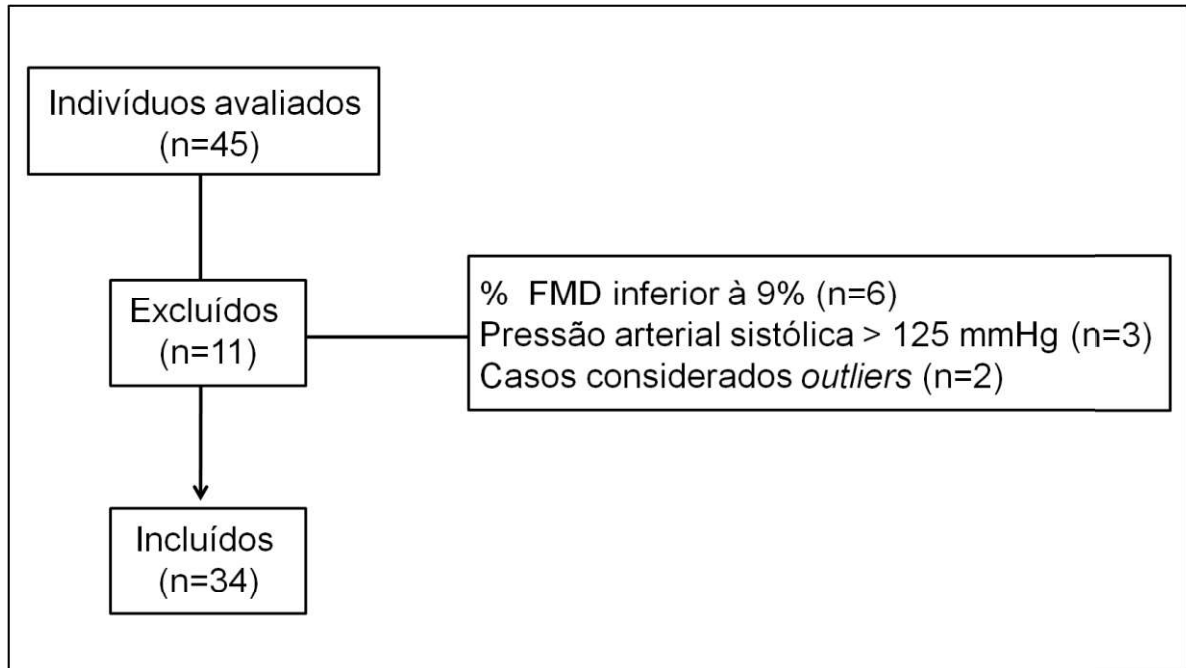


Figura 1. Fluxograma da seleção dos indivíduos.

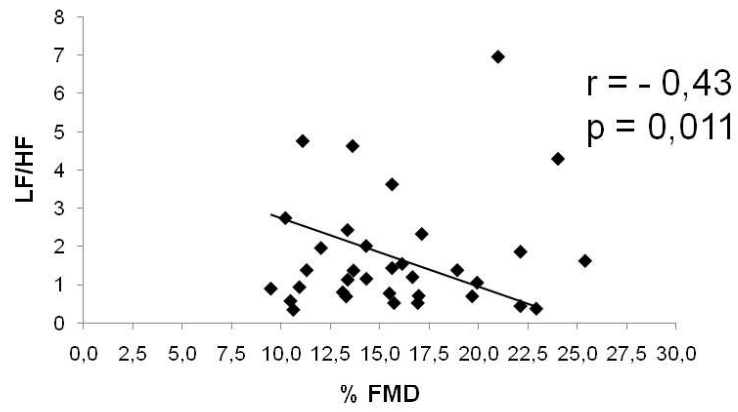


Figura 2. Correlação entre o índice LF/HF e o valor de FMD percentual.

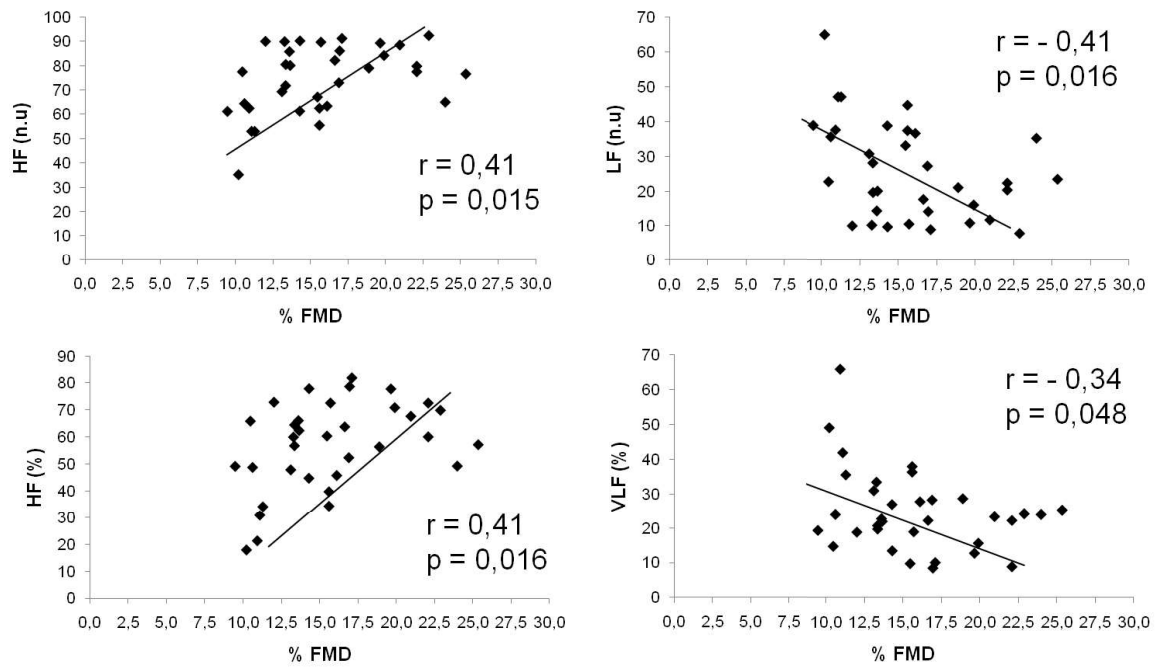


Figura 3. Correlação entre os índices cardíacos e o valor percentual da vasodilatação mediada pelo endotélio (% FMD).

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Características dos voluntários estudados.

Tabela 2. Valores dos parâmetros vasculares e autonômicos.

Tabela 3. Correlação entre o FMD e as diferentes variáveis estudadas (Correlação de Pearson).

Tabela 4. Correlação entre o FMD e as diferentes variáveis estudadas (Correlação de Spearman).

Tabela 1. Características dos voluntários estudados.

Variáveis	Média ± DP Porcentagem Mediana [Intervalo Interquartil]
<b>Idade</b> (anos)	27,5 ± 5,8
<b>Sexo</b> (%)	70 (F)/30 (M)
<b>Peso</b> (Kg)	63,9 ± 11,6
<b>Altura</b> (m)	1,68 ± 0,08
<b>IMC</b> (Kg/m <sup>2</sup> )	22,5 ± 2,8
<b>IPAQ</b> (muito ativos/ ativos)	47,06%/ 44,1%
<b>PAS</b> braquial (mmHg)	110 [100; 120]
<b>PAD</b> braquial (mmHg)	75 [70; 80]
<b>Frequência cardíaca</b> (bpm)	62 [60; 69]
<b>Colesterol total</b> (mg/dL)	191± 26
<b>Glicemia</b> (mg/dL)	87 ± 17
<b>Triglicerídeos</b> (mg/dL)	116 [95; 134]

Os dados são apresentados como média ± DP (desvio padrão), porcentagem e mediana [Intervalo Interquartil]; IMC: índice de massa corpórea; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; IPAQ: Questionário Internacional de atividade física.

Tabela 2. Valores dos parâmetros vasculares e autonômicos.

Variáveis	Média ± DP Mediana [Intervalo Interquartil]
<b>Artéria Braquial</b>	
FMD, %	15,8 ± 4,3
NTG, %	37,83 [29,60; 42,78]
<b>Índices</b>	
<b>Autonômicos</b>	
Média RR (ms)	896,8 [797,48; 992,23]
STD RR (ms)	65,45 [44,68; 87,78]
Média FC (1/min)	68 ± 11
STD FC (1/min)	5 ± 2
RMSSD (ms)	60,1 [34,7; 90,85]
NN50 (count)	126 [48; 169]
pNN50 (%)	39,4 [12,18; 56]
Índice t RR	14,21 [11,65; 18,22]
TINN	317,5 [220; 401,25]
VLF (Hz)	0,0039 [0,0039; 0,0039]
LF (Hz)	0,043 [0,043; 0,043]
HF (Hz)	0,1992 [0,1914; 0,1992]
VLF (ms <sup>2</sup> )	875,5 [493; 1472,25]
LF (ms <sup>2</sup> )	682 [314,25; 1301,5]
HF (ms <sup>2</sup> )	2205 [835,5; 4493]
Total (ms <sup>2</sup> )	3923 [1850; 7198]
LF/HF (ms <sup>2</sup> )	0,29 [0,15; 0,58]
VLF (%)	23,1 [18,1; 29,08]
LF (%)	17,4 [10,52; 26,77]
HF (%)	56,86 ± 16,40
LF (n.u)	22,4 [13,4; 36,7]
HF (n.u)	77,4 [63,08; 86,6]

FMD, dilatação mediada pelo fluxo; NTG, dilatação independente do endotélio; Média RR, média do intervalo RR (batimentos consecutivos); STD RR, desvio padrão da média dos intervalos de todos os batimentos normais consecutivos; Média FC, média da frequência cardíaca; STD FC, desvio padrão da média da frequência cardíaca; RMSSD, raiz quadrada da média dos quadrados das diferenças entre intervalos RR normais sucessivos; NN50, número de pares dos intervalos RR adjacentes que diferem mais do que 50 ms; pNN50, NN50 dividido pelo número total de todos os intervalos RR; Índice t RR, distribuição integral de densidade, isto é, o número de todos os intervalos RR dividido pelo valor máximo da densidade; TINN, interpolação triangular do intervalo RR (ou NN) no histograma; VLF, very low frequency; HF (high frequency): componente da banda de alta frequência do intervalo RR; LF (low frequency), banda do espectro de baixa frequência dos intervalos RR; LF/HF, balanço simpato-vagal.

Tabela 3. Correlação entre o FMD e as diferentes variáveis estudadas.

Variáveis	Correlação de Pearson (r)	Valor p
Idade (anos)	- 0,22	0,214
Peso (Kg)	- 0,39	0,020*
Altura (m)	- 0,19	0,285
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	- 0,43	0,010*
Frequência cardíaca (bpm)	0,20	0,247
Colesterol total (mg/dL)	0,01	0,940
Glicemia (mg/dL)	- 0,09	0,624
NTG, %	0,16	0,361
STD RR (ms)	- 0,06	0,745
Média FC (1/min)	0,23	0,189
STD FC (1/min)	0,12	0,495
RMSSD (ms)	- 0,30	0,868
NN50 (count)	0,10	0,559
pNN50 (%)	0,01	0,967
Índice t RR	- 0,06	0,718
TINN	- 0,05	0,767
LF (ms <sup>2</sup> )	- 0,23	0,199
Total (ms <sup>2</sup> )	- 0,03	0,876
VLF (%)	- 0,34	0,048
LF (%)	- 0,32	0,063
HF (%)	0,41	0,016*
LF (nu)	- 0,41	0,016*
HF (nu)	0,41	0,015*

IMC: índice de massa corpórea; FMD, dilatação mediada pelo fluxo; NTG, dilatação independente do endotélio; STD RR, desvio padrão da média dos intervalos de todos os batimentos normais consecutivos; Média FC, média da frequência cardíaca; STD FC, desvio padrão da média da frequência cardíaca; RMSSD, raiz quadrada da média dos quadrados das diferenças entre intervalos RR normais sucessivos; NN50, número de pares dos intervalos RR adjacentes que diferem mais do que 50 ms; pNN50, NN50 dividido pelo número total de todos os intervalos RR; Índice t RR, distribuição integral de densidade, isto é, o número de todos os intervalos RR dividido pelo valor máximo da densidade; TINN, interpolação triangular do intervalo RR (ou NN) no histograma; HF (high frequency): componente da banda de alta frequência do intervalo RR; LF (low frequency), banda do espectro de baixa frequência dos intervalos RR. \*Significância (p < 0,05).

Tabela 4. Correlação entre o FMD e as diferentes variáveis estudadas.

Variáveis	Correlação de Spearman	Valor p
PAS braquial (mmHg)	- 0,12	0,512
PAD braquial (mmHg)	0,04	0,844
Triglicerídeos (mg/dL)	- 0,09	0,621
Média RR (ms)	- 0,16	0,353
VLF (Hz)	- 0,19	0,261
LF (Hz)	- 0,01	0,960
HF (Hz)	0,27	0,116
VLF (ms <sup>2</sup> )	- 0,18	0,318
HF (ms <sup>2</sup> )	0,22	0,219
LF/HF (ms <sup>2</sup> )	- 0,43	0,011*
IPAQ	- 0,01	0,958

PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; FMD, dilatação mediada pelo fluxo; Média RR, média do intervalo RR (batimentos consecutivos); VLF, very low frequency; LF (low frequency), banda do espectro de baixa frequência dos intervalos RR; HF (high frequency), componente da banda de alta frequência do intervalo RR; LF/HF, balanço simpato-vagal; IPAQ, Questionário Internacional de atividade física. \*Significância ( $p < 0,05$ ).

## 8 ANEXOS

## 8.1 Parecer de aprovação do Comitê de Ética da UFCSPA

## Parecer Consubstanciado de Projeto de Pesquisa

Título do Projeto: Associação entre a função endotelial e o balanço autonômico em indivíduos saudáveis
--

Pesquisador Responsável Rodrigo Della Mea Plentz	Parecer 1380/11
--	-----------------

Data da Versão 15/03/2011	Cadastro 758/11	Data do Parecer 16/06/2011
---------------------------	-----------------	----------------------------

Grupo e Área Temática	Classificação utilizada pela CONEP
-----------------------	------------------------------------

<p><b>Objetivos do Projeto</b></p> <p>Objetivo Geral: Verificar a força de associação entre a função endotelial e o balanço autonômico em indivíduos saudáveis em diferentes faixas etárias.</p> <p>Objetivos específicos: a) Verificar a associação do estresse oxidativo com a função endotelial e balanço autonômico; b) verificar a associação do perfil lipídico com a função endotelial e balanço autonômico.</p>
---

<p><b>Sumário do Projeto</b></p> <p>Estudos demonstram uma possibilidade de associação entre o endotélio e o SNA. O trabalho tem como objetivo investigar a força de associação entre a função endotelial e o balanço autonômico em indivíduos saudáveis. A variabilidade da frequência cardíaca e o controle autonômico serão avaliados pelo método oscilométrico da pressão arterial (finapress) e a função endotelial será avaliada pelo método de dilatação mediada pelo fluxo da artéria braquial (FMD), usando imagem de ultrassom de alta resolução. A amostra será composta por 36 voluntários.</p>
---

Itens Metodológicos e Éticos	Situação
Título	Adequado
Autores	Adequados
Local de Origem na Instituição	Adequado
Projeto elaborado por patrocinador	Não
Aprovação no país de origem	Não necessita
Local de Realização	Outro (citar no comentário)
Outras instituições envolvidas	Sim
Condições para realização	Adequadas

Comentários sobre os itens de Identificação  
Laboratório de Investigação Clínica do Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul/ Fundação Universitária de Cardiologia-IC-FUC.

Introdução	Adequada
------------	----------

Comentários sobre a Introdução

Objetivos	Adequados
-----------	-----------

Comentários sobre os Objetivos

Pacientes e Métodos	Situação
Delimitação	Adequado
Tamanho de amostra	Total 36 Local
Cálculo do tamanho da amostra	Adequado
Participantes pertencentes a grupos especiais	Não
Seleção equitativa dos indivíduos participantes	Adequada
Crítérios de inclusão e exclusão	Adequados
Relação risco-benefício	Adequada
Uso de placebo	Adequado
Período de suspensão de uso de drogas (wash out)	Adequado
Monitoramento da segurança e dados	Adequado
Avaliação dos dados	Adequada - quantitativa
Privacidade e confidencialidade	Adequada
Termo de Consentimento	Adequado

Adequação às Normas e Diretrizes	Sim
----------------------------------	-----

Comentários sobre os itens de Pacientes e Métodos

Cronograma	Situação
Data de início prevista	01/03/2011
Data de término prevista	31/12/2012
Orçamento	Adequado
Fonte de financiamento externa	Agência de fomento

Comentários sobre o Cronograma e o Orçamento

Referências Bibliográficas	Adequadas
----------------------------	-----------

Comentários sobre as Referências Bibliográficas

Recomendação

Aprovar

## 8.2 Normas da revista na qual o artigo será submetido (*Brazilian Journal of Physical Therapy*).

### Forma e apresentação do manuscrito

O BJPT (*Brazilian Journal of Physical Therapy*) considera a submissão de manuscritos com até 3.500 palavras (excluindo-se página de título, resumo, referências, tabelas, figuras e legendas). Informações contidas em anexo(s) serão computadas no número de palavras permitidas. O manuscrito deve ser escrito preferencialmente em inglês. Quando a qualidade da redação em inglês comprometer a análise e avaliação do conteúdo do manuscrito, os autores serão informados. Recomenda-se que os manuscritos submetidos em inglês venham acompanhados de certificação de revisão por serviço profissional de *editing and proofreading*. Tal certificação deverá ser anexada à submissão. Sugerimos os seguintes serviços abaixo, não excluindo outros: American Journal Experts (<http://www.journalexerts.com>); Scribendi ([www.scribendi.com](http://www.scribendi.com)); Nature Publishing Groups Language Editing (<https://languageediting.nature.com/login>). Antes do corpo do texto do manuscrito deve-se incluir uma página de título e identificação, palavras-chave e o abstract/resumo. No final do manuscrito inserir as referências, tabelas, figuras e anexos.

### Título e identificação

O título do manuscrito não deve ultrapassar 25 palavras e deve apresentar o máximo de informações sobre o trabalho. Preferencialmente, os termos utilizados no título não devem constar na lista de palavras-chave. A página de identificação do manuscrito deve conter os seguintes dados: Título completo e título resumido com até 45 caracteres, para fins de legenda nas páginas impressas; Autores: nome e sobrenome de cada autor em letras maiúsculas, sem titulação, seguidos por número sobrescrito (expoente), identificando a afiliação institucional/vínculo (unidade/instituição/cidade/estado/país). Para mais de um autor, separar por vírgula; Autor de correspondência: indicar o nome, endereço completo, e-mail e telefone do autor de correspondência, o qual está autorizado a aprovar as revisões editoriais e complementar demais informações necessárias ao processo; Palavras-chaves: termos de indexação ou palavras-chave (máximo seis) em português e em inglês.

### Abstract/Resumo

Uma exposição concisa, que não exceda 250 palavras em um único parágrafo, em português (Resumo) e em inglês (Abstract), deve ser escrita e colocada logo após a página de título. Referências, notas de rodapé e abreviações não definidas não devem ser usadas no Resumo/Abstract. O Resumo e o Abstract devem ser apresentados em formato estruturado.

## Introdução

Deve-se informar sobre o objeto investigado devidamente problematizado, explicitar as relações com outros estudos da área e apresentar justificativa que sustente a necessidade do desenvolvimento do estudo, além de especificar o(s) objetivo(s) do estudo e hipótese(s), caso se aplique.

## Método

Descrição clara e detalhada dos participantes do estudo, dos procedimentos de coleta, transformação/redução e análise dos dados de forma a possibilitar reprodutibilidade do estudo. O processo de seleção e alocação dos participantes do estudo deverá estar organizado em fluxograma, contendo o número de participantes em cada etapa, bem como as características principais (ver modelo fluxograma CONSORT). Quando pertinente ao tipo de estudo deve-se apresentar cálculo que justifique adequadamente o tamanho do grupo amostral utilizado no estudo para investigação do(s) efeito(s). Todas as informações necessárias para estimativa e justificativa do tamanho amostral utilizado no estudo devem constar no texto de forma clara.

## Resultados

Devem ser apresentados de forma breve e concisa. Resultados pertinentes devem ser reportados utilizando texto e/ou tabelas e/ou figuras. Não se devem duplicar os dados constantes em tabelas e figuras no texto do manuscrito.

## Discussão

O objetivo da discussão é interpretar os resultados e relacioná-los aos conhecimentos já existentes e disponíveis na literatura, principalmente àqueles que foram indicados na Introdução. Novas descobertas devem ser enfatizadas com a devida cautela. Os dados apresentados nos métodos e/ou nos resultados não devem ser repetidos. Limitações do estudo, implicações e aplicação clínica para as áreas de Fisioterapia e Reabilitação deverão ser explicitadas.

## Referências

O número recomendado é de 30 referências, exceto para estudos de revisão da literatura. Deve-se evitar que sejam utilizadas referências que não sejam acessíveis internacionalmente, como teses e monografias, resultados e trabalhos não publicados e comunicação pessoal. As referências devem ser organizadas em sequência numérica de acordo com a ordem em que forem mencionadas pela primeira vez no texto, seguindo os Requisitos Uniformizados para Manuscritos Submetidos a Jornais Biomédicos, elaborados pelo Comitê Internacional de Editores

de Revistas Médicas – ICMJE. Os títulos de periódicos devem ser escritos de forma abreviada, de acordo com a List of Journals do Index Medicus. As citações das referências devem ser mencionadas no texto em números sobrescritos (expoente), sem datas. A exatidão das informações das referências constantes no manuscrito e sua correta citação no texto são de responsabilidade do(s) autor(es). Exemplos: [http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform\\_requirements.html](http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html).

#### Tabelas, Figuras e Anexos.

As tabelas e figuras são limitadas a cinco (5) no total. Os anexos serão computados no número de palavras permitidas no manuscrito. Em caso de tabelas, figuras e anexos já publicados, os autores deverão apresentar documento de permissão assinado pelo autor ou editores no momento da submissão. Para artigos submetidos em língua portuguesa, a(s) versão (ões) em inglês da(s) tabela(s), figura(s) e anexo(s) e suas respectivas legendas deverão ser anexados no sistema como documento suplementar.

-Tabelas: devem incluir apenas os dados imprescindíveis, evitando-se tabelas muito longas (máximo permitido: uma página, tamanho A4, em espaçamento duplo), devem ser numeradas, consecutivamente, com algarismos arábicos e apresentadas no final do texto. Não se recomendam tabelas pequenas que possam ser descritas no texto. Alguns resultados simples são mais bem apresentados em uma frase e não em uma tabela.

-Figuras: devem ser citadas e numeradas, consecutivamente, em arábico, na ordem em que aparecem no texto. Informações constantes nas figuras não devem repetir dados descritos em tabela(s) ou no texto do manuscrito. O título e a(s) legenda(s) devem tornar as tabelas e figuras compreensíveis, sem necessidade de consulta ao texto. Todas as legendas devem ser digitadas em espaço duplo, e todos os símbolos e abreviações devem ser explicados. Letras em caixa-alta (A, B, C, etc.) devem ser usadas para identificar as partes individuais de figuras múltiplas.

Se possível, todos os símbolos devem aparecer nas legendas; entretanto, símbolos para identificação de curvas em um gráfico podem ser incluídos no corpo de uma figura, desde que não dificulte a análise dos dados. As figuras coloridas serão publicadas apenas na versão online. Em relação à arte final, todas as figuras devem estar em alta resolução ou em sua versão original. Figuras de baixa qualidade não serão aceitas e podem resultar em atrasos no processo de revisão e publicação.

-Agradecimentos: devem incluir declarações de contribuições importantes, especificando sua natureza. Os autores são responsáveis pela obtenção da autorização das pessoas/instituições nomeadas nos agradecimentos.

#### Submissão eletrônica

A submissão dos manuscritos deverá ser efetuada por via eletrônica no site <http://www.scielo.br/rbfi>. Os artigos submetidos e aceitos em português serão traduzidos para o inglês por tradutores do BJPT, e os artigos submetidos e aceitos

em inglês, caso necessário, serão encaminhados aos revisores de inglês do BJPT para revisão final. É de responsabilidade dos autores a eliminação de todas as informações (exceto na página do título e identificação) que possam identificar a origem ou autoria do artigo. Ao submeter um manuscrito para publicação, os autores devem inserir no sistema os dados dos autores e ainda inserir como documento(s) suplementar (es):

Carta de encaminhamento do material;

Declaração de responsabilidade de conflitos de interesse;

Declaração de transferência de direitos autorais assinada por todos os autores;

Demais documentos, se apropriados (ex. permissão para publicar figuras, parte de material já publicado, checklist etc).

### Processo de revisão

Os manuscritos submetidos que atenderem às normas estabelecidas e que se apresentarem em conformidade com a política editorial do BJPT serão encaminhados para os editores de área, que farão a avaliação inicial do manuscrito e enviarão ao editor chefe a recomendação ou não de encaminhamento para revisão por pares. Os critérios utilizados para análise inicial do editor de área incluem: originalidade, pertinência, relevância clínica e métodos. Os manuscritos que não apresentarem mérito ou não se enquadrarem na política editorial serão rejeitados na fase de pré-análise, mesmo quando o texto e a qualidade metodológica estiverem adequados. Dessa forma, o manuscrito poderá ser rejeitado com base apenas na recomendação do editor de área, sem necessidade de novas avaliações, não cabendo, nesses casos, recurso ou reconsideração. Os manuscritos selecionados na pré-análise serão submetidos à avaliação de especialistas, que trabalharão de forma independente. Os avaliadores permanecerão anônimos aos autores, assim como os autores não serão identificados pelos avaliadores. Os editores coordenarão as informações entre os autores e avaliadores, cabendo-lhes a decisão final sobre quais artigos serão publicados com base nas recomendações feitas pelos avaliadores e editores de área. Quando aceitos para publicação, os artigos estarão sujeitos a pequenas correções ou modificações que não alterem o estilo do autor. Quando recusados, os artigos serão acompanhados de justificativa do editor. Após publicação do artigo ou processo de revisão encerrado, os arquivos e documentação referentes ao processo de revisão serão eliminados.