

ALGUNS ASPECTOS DA FISIOPATOLOGIA DA HIPERTENSÃO ARTERIAL. III. O SISTEMA CALICREÍNA-CININAS, PROSTAGLANDINAS E ELETRÓLITOS.

EMÍLIO ANTÔNIO FRANCISHETTI *, WILLE OIGMAN **, VIRGÍNIA GENELHU DE ABREU FAGUNDES ***,
ANTÔNIO FELIPE SANJULIANI ****, FÁTIMA REGINA CARVALHO CORRÊA NETTO ****,
AYRTON PIRES BRANDÃO *****

PROSTAGLANDINAS

Em 1960, Muirhead e col. 277 mostraram que o autotransplante de medula renal prevenia o surgimento de hipertensão arterial (HA) renopriva em cães. Essa observação forneceu subsídios para estudos subseqüentes que resultaram na extração da medula renal, de lipídios vasoativos, com propriedades hipotensoras, alguns caracterizados como prostaglandinas (PG) e outros como lipídios neutros.

Síntese e função, ao nível renal, das prostaglandinas

As PGs são sintetizadas nos rins e na parede de artérias periféricas a partir de um precursor maior que é o ácido araquidônico (AA) liberado de fosfolipídios pela ação de uma fosfolipase A^{278,279} (fig. 7).

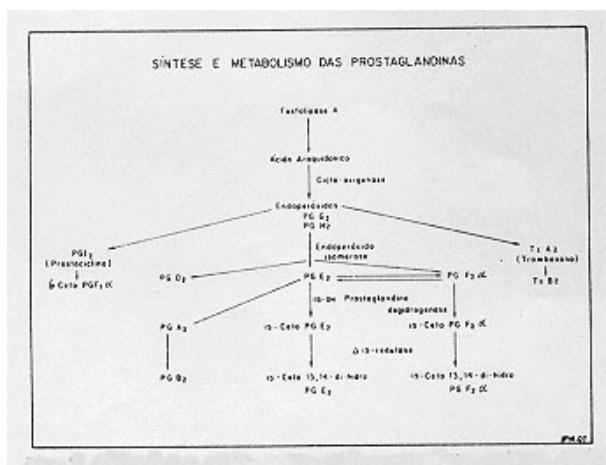


Fig. 7 - Síntese e metabolismo das prostaglandinas. (ref. 278).

Pela ação da ciclo-oxigenase, o AA é transformado em endoperóxidos instáveis - PGG² e PGH². Uma endoperóxido-isomerase converte esses precursores em PGE², PGF^α e PGF^β. Dois outros importantes produtos derivam² dos endoperóxidos: pela ação da prostaciclina-sintetase, obtém-se a prostaciclina (PGI²) presente nas plaquetas, leucócitos e parede dos vasos^{280,2}, e o tromboxane A (TXA²), agente vasoconstrictor e agregador plaquetário². Por outra via metabólica, o ácido araquidônico é transformado, por uma lipoxigenase²⁸¹, num ácido graxo hidroxilado, o 5-hidroxi-peroxi-eicosatetranóico que espontânea ou enzimaticamente degrada-se a leucotrienos. Além de agirem sobre os processos inflamatórios, esses agentes causam intensa vasoconstrição e inibem a prostaciclina sintetase²⁸².

Até recentemente, admitia-se que 80% das PG sintetizadas pelos rins eram as PGE² e menos de 5% correspondiam às PGI². Presentemente, após a identificação das PGI², verificou-se que a maior parte das prostaglandinas renais pertence a essa categoria. PGA e PGB são derivadas da PGE². Uma 9-ceto-redutase atua na transformação da PGE² em PGF^α e vice-versa.

A síntese de PGs é estimulada² na presença de bradicinina, AU, vasopressina, NE e diminuição da perfusão renal. Esses estímulos atuam ativando a fosfolipase A e liberando, portanto, mais ácido araquidônico.

As PGI² e PGE² são substâncias que, injetadas nas artérias renais, produzem vasodilatação, aumento do fluxo plasmático renal e natriurese. Essas prostaglandinas favorecem a circulação medular e cortical interna, e a vasodilatação por elas provocadas representa uma reação de proteção frente às influências vasoconstrictoras da AU II e NE, sendo o equilíbrio desses fatores o ponto básico de con-

Trabalho realizado na Seção de Hipertensão Arterial, Metabolismo e Nutrição do Departamento de Medicina Interna da Faculdade Ciências Médicas da Universidade Estadual do Rio de Janeiro.

* Professor-Titular de Clínica Médica.

** Professor-Assistente de Clínica Médica.

*** Professor-Auxiliar de Ensino de Clínica Médica.

**** Médico-Estagiário de Clínica Médica.

***** Professor-Adjunto de Cardiologia.

A 1.^a parte desta série: Arq. Bras. Cardiol. 42:153, 1984.

A 2.^a parte desta série: Arq. Bras. Cardiol. 44:57, 1985.

trole da hemodinâmica renal²⁸³. Os endoperóxidos instáveis - PGG₂ e PGH₂ - e o tromboxane têm ações farmacológicas opostas^{279,284}.

O ácido araquidônico, injetado nas artérias renais, promove, principalmente, a síntese de PGI₂ e PGE₂ a julgar pelo incremento do fluxo plasmático renal e da diurese. Isso significa que as ações da PGI₂ e PGE₂ ultrapassam, em potência, as dos endoperóxidos instáveis e TBXA₂^{279,284}.

As PGs renais não são armazenadas nos rins e a sua liberação, na urina, reflete a taxa de síntese. A indometacina, a aspirina e a fenilbutazona inibem clico-oxigenase, bloqueando todas as outras etapas metabólicas das PGs²⁸⁵. Um tal bloqueio reflete-se sobre o fluxo plasmático renal diminuindo-o, observando-se, concomitantemente, redistribuição do mesmo às custas do fluxo cortical. Esse efeito é potencializado pela ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), como nas situações de depleção aguda de sódio ou administração de diuréticos, explicando, assim os vários casos de insuficiência renal aguda em pacientes que fazem uso, num mesmo esquema terapêutico, de antiinflamatórios e diuréticos²⁸⁶.

A PGE₂ é sintetizada principalmente nas células medulo-intersticiais dos rins e nos túbulos coletores enquanto a PGI₂ tem sua origem no endotélio da artéria renal ou de seus ramos; nos glomérulos, formam-se as PGF₂ α. A maior parte da PG-deshidrogenase, que catalisa as primeiras etapas da degradação das PGs, localiza-se na porção ascendente da alça de Henle, no seu segmento espesso, e nos túbulos contornados distais²⁸⁷.

As PGE₂ e PGF₂ α têm vida média de aproximadamente 1 minuto, sendo degradadas no pulmão pela 15-OH-PG-deshidrogenase e Δ¹³-redutase, em 15-ceto-13, 14-deshidro-PGE₂ e PF₂ α, respectivamente. A PGI₂ não é removida pelo pulmão, mas sua vida média não excede 45 segundos.

Interações entre as prostaglandinas e o sistema renina-angiotensina-aldosterona.

A diminuição do fluxo plasmático renal, experimentalmente, induz à síntese de PGs-PGE₂ e PGI₂ - e liberação de renina pelo aparelho justaglomerular (AJG). O bloqueio farmacológico das PGs diminui a liberação de renina que, por outro lado, aumenta com a administração de furosemide²⁸⁸. Ácido araquidônico, endoperóxido, PGE₂, PGI₂ estimulam, enquanto a PGF₂ α inibe, a liberação de renina²⁸⁰. Dietas hipossódicas incrementam a síntese de PGE₂ e de renina. Dietas cujo conteúdo em sódio é elevado ativam a PGE₂-cetoreductase aumentando, assim, a síntese de PGF₂ α, que diminui e ou suprime a síntese e liberação de renina. A bradicinina atua no mesmo sentido²⁹⁰.

A síntese de renina PG-dependente promove o reajuste sistêmico dos níveis pressóricos graças ao aumento da resistência periférica total secundária à maior formação de AU II²⁹¹. Ao nível renal, gra-

ças aos efeitos dilatadores das PGs sobre os vasos de resistência do órgão, a homeostase circulatória regional se mantém, bem como a excreção de sódio. Por outro lado, a deficiência de síntese de PG pode acarretar diminuição da resistência arteriolar renal, o que induz a menor excreção de sódio, aumento de volume extracelular (VEC) e os achados do estado hipertensivo com atividade plasmática da renina (ARP) baixa²⁹². Na síndrome de Bortter, observa-se hiperreninemia, hiperaldosteronismo, perda urinária excessiva de potássio, hipocalemia, hiperplasia das células justaglomerulares e pressão arterial normal. Nos pacientes portadores dessa síndrome constata-se hipertrofia das células do interstício da medula renal²⁹³ que explicaria, possivelmente, a elevação de PGF₂ α na urina. A administração de inibidores da síntese das PG (indometacina) normaliza os níveis da APR e aldosterona e as alterações metabólicas consequentes²⁹⁴.

Comportamento das prostaglandinas na hipertensão experimental e no controle da hemodinâmica renal

Na HA renovascular - modelo 2 rins, com um deles "clampeado" - as PGs tem um papel importante na síntese e liberação de renina pelo rim "clampeado", além de contrapor-se aos efeitos da angiotensina sobre a circulação renal, reajustando, dentro dos limites da homeostase circulatória, o fluxo plasmático renal. A manutenção da natriurese no rim contralateral ao "clamp" ocorre graças à participação das PGs que revertem, também, o balanço de sódio positivo dos primeiros momentos da experiência²⁹⁵. A síntese de PGs pelo endotélio vascular é um mecanismo compensador à elevação da PA na hipertensão renovascular (HRV). O bloqueio da síntese das PGs pela indometacina agrava a HA dessa situação²⁹⁶.

Na figura 8, reproduz-se uma experiência clássica de Mc Giff e Vane²⁹⁷, mostrando as interações entre as PGs e a AU II. Durante a administração de AU II, o fluxo plasmático renal mantém-se adequado graças ao acentuado aumento da PGE₂ no sangue efluente renal, em que pese a marcante ação vasoconstrictora renal da AU II, que se declara quando se inibe a síntese de prostaglandina pela indometacina.

Prostaglandinas na hipertensão arterial essencial

Duas abordagens têm sido utilizadas para avaliar a participação das prostaglandinas na hipertensão arterial essencial.

A primeira implica a mensuração das PGs urinária e plasmática. A mensuração dessas substâncias, em meios biológicos, é extremamente complicada, pois o que se pretende medir são fatores teciduais instáveis e de vida média curtíssima. Utiliza-se, para esse propósito: a) o ensaio biológico (agregação plaquetária, contração de músculos lisos vasculares ou intestinais); b) o método bioquí-

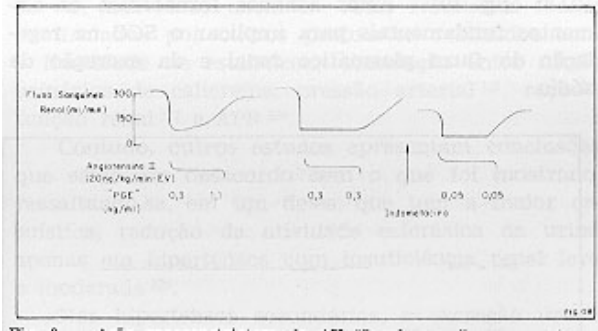


Fig. 8 - Ação vasoconstritora da AU II sobre o fluxo sanguíneo renal, mostrando duas situações distintas: na curva à esquerda, observa-se que o efeito vasoconstritor da AU II (diminuição do fluxo sanguíneo renal) é atenuado por um aumento de quatro vezes da secreção de PGE_2 . Na curva do centro da figura, os efeitos vasoconstritores da AU II persistem, pois não ocorre elevação de PGs. Na curva da esquerda, a infusão de Indometacina inibe a síntese de PGs e o fluxo renal também permanece reduzido durante a administração de Au II. Adaptado de Mc Giff e Vanc. (ref. 297).

mico, que inclui a etapa de extração em meio ácido seguida da separação, por cromatografia líquida ou gasosa, e finalmente a dosagem por radioensaio ou espectrofotometria de massa²⁹⁸. Presentemente, no plasma, os resultados são questionados pela contaminação do ensaio por plaquetas e pelo endotélio vascular e por não se conhecer, com certeza, a origem das PGs circulantes. As dosagens urinárias possibilitam avaliar as PGE e PGF de origem renal pois as PGs sistêmicas dessa série não são excretadas, pela urina. Com essas ressalvas pode-se agora entender os resultados díspares que expressam a excreção de PGs urinárias obtidas por vários autores na população de hipertensos essenciais, alguns trabalhos mostrando diferenças significativas entre controles e hipertensos, alguns apontando redução dos níveis urinários de PGI e seu metabólito 6-ceto-F α e elevação dos níveis de PGF α e tromboxane^{299,300,301}, o que contrasta com pelo menos uma publicação onde tais diferenças não foram registradas²⁸³. Diminuição das reservas de ácido graxo, redução da atividade de fosfolipase A, heterogeneidade da população estudada, graus variáveis de função renal são argumentos que podem ser utilizados para explicar os resultados díspares. Sem falar de que tais alterações - da síntese e degradação de PGs - expressam estigmas genéticos, cuja relação, de causa e efeito, com a HA, ainda não se conhece.

A segunda abordagem envolve testes farmacológicos e desafios dietéticos. O furosemide, injetado endovenosamente, amplia o fluxo plasmático renal e provoca uma elevação fugaz na excreção urinária de PGs renais. Em hipertensos, com APR baixa, a resposta a essa manobra é discreta, inferior a de normotensos, o que sugere uma disponibilidade menor de PGs no tecido renal desses pacientes. O significado de reservas insuficientes nos rins de agentes protetores ainda não pode ser avaliado embora se admita que tal situação favoreça a vulnerabilidade do órgão aos agentes vasopressores^{302,303}.

A inibição da síntese de PGs por drogas antiinflamatórias não esteróides não repercute sobre os níveis tensionais de animais normotensos³⁰⁴, ao passo que os animais hipertensos respondem à administração endovenosa de indometacina e outros inibidores da ciclo oxigenase, com elevação da pressão arterial³⁰⁵. No homem, os estudos dos efeitos da indometacina sobre a pressão arterial têm, geralmente, confirmado as associações feitas na hipertensão experimental³⁰⁶. Contudo, se a PA basal encontrava-se, por isso, sensível à administração de indometacina, a resposta pressora à AU II e à NE se fará exageradamente. Esses resultados corroboram a hipótese de que as PGs exercem um papel protetor frente ao fenômeno hipertensivo. Talvez, a mais importante observação clínica sobre os efeitos indesejáveis da indometacina se refira às suas interações com drogas anti-hipertensivas utilizadas, habitualmente, na prática clínica. Cem (100) mg diários de indometacina bloqueiam parcialmente o efeito anti-hipertensivo de β bloqueadores³⁰⁹ e 200 mg diários da mesma droga abolem a eficácia anti-hipertensiva dos diuréticos tiazídicos³¹⁰.

A restrição de precursores de PGs na dieta, ácidos graxos essenciais por exemplo, acompanha-se de reação hipertensiva, resposta exagerada à AU II e NE e redução na capacidade de excreção de sobrecarga salina. Tais constatações, realizadas em animais, não têm confirmação no homem, normo ou hipertenso²⁸³.

A reversão dessa situação - estímulo à formação de PGs pelo consumo de dieta rica em ácido linoléico - pode levar à produção preferencial de PGE_2 , proporcionando queda tensional em REH e em hipertensos humanos^{303,311}.

A utilização de outros substratos no regime alimentar, como o ácido eicosapentanóico, favorece a síntese de PGI e abate por outro lado a produção de TXA. A redução da agregação das plaquetas e a diminuição da resposta pressora à AU II e NE³⁰³ são as conseqüências da dieta com tais características.

Na população esquimó, que consome quantidades consideráveis de óleo de fígado de bacalhau, (rica em ácido eicosapentanóico), tem-se registrado uma freqüência muito baixa de HA, redução da atividade plaquetária associada a discreta tendência hemorrágica e evidente resistência à aterosclerose, que se reflete no menor número de acidentes coronários agudos observados nesta população³⁰³.

OSISTEMA CALICREÍNA-CININAS

Há quase 50 anos, Elliot e Nuzun³¹² demonstraram que a urina de hipertensos excretava menos calicreína que a de pacientes normais pareados pela idade. Esse trabalho concluiu, erroneamente, afirmando que os níveis de calicreína na urina refletiam os da calicreína plasmática. Admitiu, também,

que a HA resultaria da diminuição de substâncias vasodpressoras circulantes.

As calicreínas, plasmática e glandular, têm propriedades físico químicas distintas e liberam cininas diferentes. A calicreína plasmática tem características biológicas bem conhecidas, atuando, principalmente, na coagulação do sangue e no processo de fibrinólise, sendo seus efeitos sobre a PA discretos ³¹³.

Na figura 9 resume-se o sistema da calicreína-cininas (SCC), onde se observa a conversão da pré-calicreína em calicreína. A ativação da protease libera o decapeptídeo lisil-bradicinina (calidina) de uma glicoproteína-cinogênio, que atinge o glomérulo por filtração glomerular. Dois tipos funcionalmente diferentes de cininogênio têm sido identificados no plasma: o de alto peso molecular que é um bom substrato para as calicreínas plasmática e glandular, e o de baixo peso molecular que é o substrato da calicreína glandular ³¹³. Múltiplas formas moleculares de cininogênio existem no plasma humano. Uma aminopeptidase converte a lisil-bradicinina (LBC) em bradicinina (BC). A LBC é porém a cinina dominante na urina. As cininas são rapidamente hidrolisadas por cininases existentes no tecido renal que convertem a bradicinina e a LBC em peptídeos inativos. A presença de cininases, I e II, na bordadura em escova das células dos túbulos proximais explica a pequena quantidade de bradicinina na urina ^{314,315}.

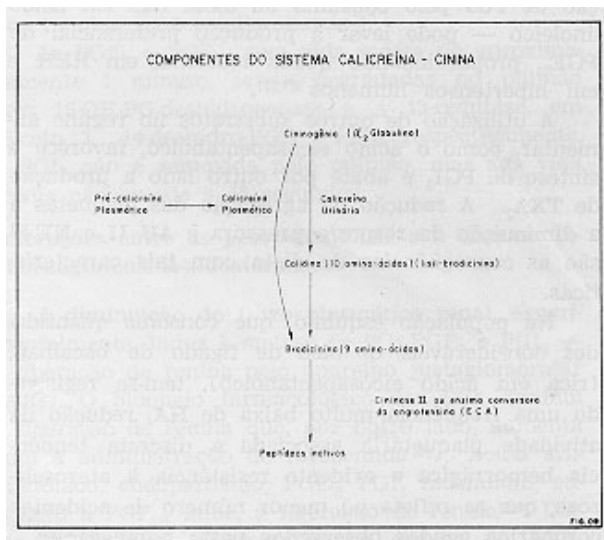


Fig. 9 - Componentes do sistema calicreína-cinina.

A participação do SCC na fisiopatologia de HA faz-se por intermédio de interações multidirecionais com as PGs e o SRAA.

A infusão renal de BC aumenta o fluxo plasmático renal e o volume urinário, conseqüências estas associadas à liberação de PGE, sugerindo uma interação entre os sistemas nos efeitos diuréticos e vasodilatadores secundários à administração de

BC ³¹⁶ (fig. 10). Esses achados forneceram os elementos fundamentais para implicar o SCC na regulação do fluxo plasmático renal e da excreção de sódio.

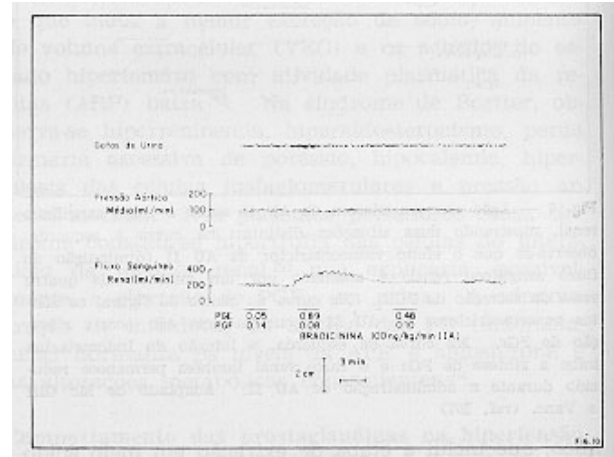


Fig. 10 - Efeito da infusão de bradicinina sobre o fluxo sanguíneo renal em cão anestesiado. Adaptado de Mc Giff et al. (ref. 316).

A interação intrarrenal entre os sistemas RAA, CC e PG tem sido comprovada por vários protocolos experimentais. As PGs ocupam um papel central na relação entre os três sistemas pois estimulam o SRAA e o SCC. A administração de PGE ou PGE₂, a ratos ou cachorros, aumenta significativamente a excreção urinária de calicreína ^{317,318}. As PGs parecem, como já vimos, mediar a atividade de barorreceptores na liberação de renina pelo AJG ³¹⁹.

O SRAA estimula a liberação de calicreína, provavelmente pelos efeitos da aldosterona, fato já constatado no homem e no rato ^{320,321}.

Reciprocamente, o SCC atua sobre o SRAA estimulando a conversão "in vitro" de pró-renina em renina ³²². Além disso, existem observações recentes que mostram a correlação entre os níveis de calicreína urinária e a APR ³²³. Os resultados dessa inter-relação repercutem sobre a resistência dos vasos renais, já que a quantidade de cininase II, presente na superfície luminal das células endoteliais, inativa as cininas circulantes.

A avaliação dos componentes do SCC em modelos experimentais e nos vários tipos de HA do homem tem demonstrado resultados contraditórios, explicados pelas diferenças metodológicas utilizadas na dosagem de calicreína e pela heterogeneidade da função renal da população estudada.

Os dados mais consistentes apontam que a calicreína urinária está diminuída nos ratos espontaneamente hipertensos e na linhagem Dahl, sódio sensível, não se explicando se a alteração precede ou acompanha o desenvolvimento de HA.

No hipertenso essencial, os trabalhos iniciais de Margolius e col. ³²⁴, que mediram a calicreína pela sua atividade esterásica, mostram redução em mais de 50% da enzima, quando comparada com a obti-

da em indivíduos normais. Tais resultados foram confirmados por outros protocolos realizados com a finalidade de estabelecer correlação entre níveis urinários de calicreína, pressão arterial 325, raça 326 função renal 327 e APR 328.

Contudo, outros estudos apresentam conclusões que estão em desacordo com o que foi mostrado, ressaltando-se, em um deles, que tem a maior casuística, redução da atividade esterásica da urina apenas em hipertensos com insuficiência renal leve e moderada ³²⁹.

Nos hipertensos secundários, a excreção urinária de calicreína está aumentada na maioria dos pacientes com síndrome de Conn, não parecendo haver dúvidas que o achado se explique pelo hiperaldosteronismo ³²⁹.

No feocromocitoma, a excreção da enzima também está elevada ³²⁴. Na hipertensão por doença parenquimatosa renal ³²⁷, na doença hipertensiva específica da gravidez ³³ e em alguns casos de hipertensão renovascular ³²⁴, a atividade esterásica da urina encontra-se diminuída.

Em 1981, Guimarães e Voos ³³¹ observaram que pacientes com hipertensão essencial tinham elevados níveis de um fator que potencializava a ação da bradicinina (fator de potencialização de cininas). Não se conhece ainda a estrutura química desse fator ou o seu precursor, admitindo-se que tal efeito potencializador esteja relacionado à menor degradação de bradicinina ou, o que é mais provável, à facilitação da interação do peptídeo com seus receptores.

Almeida ³³², em 1982, avaliando os componentes plasmáticos do SCC verificou que pacientes com hipertensão maligna apresentavam níveis menores de cininogênio e do fator de potencialização de cininas quando comparados aos indivíduos normotensos renais crônicos e hipertensos essenciais em fase benigna. O significado que esse fator teria sobre os mecanismos envolvidos na gênese e manutenção da hipertensão maligna está ainda para ser esclarecido.

Finalizaríamos insistindo nos seguintes pontos:

1) Diferenças metodológicas na avaliação dos componentes do SCQ no grau de comportamento do sistema circulatório e da função renal; na dieta, especialmente no que tange ao conteúdo de sódio, precisam ser analisadas, criticamente, quando se avaliam os resultados presentemente disponíveis.

2) Os hipertensos essenciais constituem-se numa população heterogênea, principalmente quando lesões, em órgãos alvos, já estão presentes, o que acaba por interferir nos resultados que estimam substâncias dotadas de "efeito protetor" local de várias circulações regionais e cuja síntese, por esta, razão, está aumentada.

3) Uma relação de causa e efeito não pode ainda ser estabelecida entre HA e SCC em que pese os protocolos que envolvem estudo de casos e aqueles, mais dinâmicos, que utilizam substâncias

que testam farmacologicamente a atividade do sistema.

SÓDIO E HIPERTENSÃO ARTERIAL

A participação do sódio na regulação da pressão arterial e nos mecanismos responsáveis pelo início e manutenção de estados hipertensivos vários, tanto clínicos como experimentais, vem sendo objeto de estudo há vários anos, sendo talvez uma das áreas do conhecimento sobre as moléstias cardiovasculares onde existe maior número de informações.

Ambard e Beaujard ³³³ em 1904, foram os primeiros a observar que a restrição de cloreto de sódio diminuía a PA de hipertensos, atribuindo esse efeito ao cloro. Posteriormente, no início da década dos 40, Kempner ³³⁴ sugeria uma dieta à base de arroz e frutas para controlar a hipertensão maligna, cabendo porém a Grollman ³³⁵ o mérito de apontar o sódio, e não o cloro, como o eletrólito envolvido no processo hipertensivo. A elucidação dos mecanismos responsáveis pelo efeito hipotensor da dieta hipossódica foi elegantemente realizada, alguns anos mais tarde, por Murphy ³³⁶, que constatou diminuição do volume plasmático e do volume extracelular nessas circunstâncias.

Paralelamente a essas observações clínicas, surgiram os resultados de protocolos experimentais, fundamentados nos padrões da investigação científica, enfatizando as relações causais entre o sódio e a HA. Assim, em 1949, Seyle ³³⁷ induz HA injetando desoxi-corticosterona (DOCA) em ratos que ingeriam água e sódio. Dois anos depois, Selkurt ³³⁸ mostra que elevações agudas da PA proporcionam aumento do volume urinário estabelecendo-se, a partir daí, o conceito de diurese de pressão. Tobian e Binion ⁵¹, em 1952, constatam que o conteúdo em sódio da parede das arteríolas, de ratos hipertensos era maior do que nos animais não hipertensos e, em 1967, Dahl ³³⁹ e seus colaboradores conseguem obter linhagens de ratos sódio-resistentes e sódio-sensíveis, os últimos desenvolvendo hipertensão severa e evoluindo para a morte quando expostos a dieta rica em sódio.

Nesta resenha histórica, não se pode deixar de mencionar os benefícios da terapêutica diurética no controle da HA e ressaltar que uma dieta rica em sódio previne tal efeito anti-hipertensivo, sobrepondo-se à ação natriurética.

Estudos epidemiológicos

Os estudos epidemiológicos utilizados para sustentar a tese de uma possível relação causal entre sódio e hipertensão fundamentam-se na avaliação da resposta da PA de grupos populacionais e dietas cujo teor de sódio é variado.

Estudos interpopulacionais - Em 1973, Gliberman ³⁴⁰ publicou os resultados da análise que ha-

via feito na literatura, estabelecendo uma relação entre a pressão arterial sistólica e o consumo de sódio de vinte sete grandes grupos populacionais, demonstrando a relação direta entre esses dois parâmetros. Posteriormente, surgem os estudos interpopulacionais que vêm tentando demonstrar não só a correlação entre os níveis da PA e o consumo de sódio, como também possíveis associações com características raciais, culturais, dietéticas, do meio ambiente e modo de subsistência.

Existem mais de 20 populações consideradas não aculturadas, distribuídas por várias partes do mundo, apresentando peculiaridades raciais, culturais e étnicas diferentes, nas quais não se observou elevação da PA com a idade contrariando os resultados das curvas de pressão x idade do mundo industrializado. Em que pesem as características de cada grupo, já apontados como divergentes, os mesmos tinham dois pontos em comum: 1) seus constituintes eram indivíduos magros e ativos não havendo, praticamente, obesos entre eles, mesmo com o avançar da idade; e 2) a dieta consumida era pobre em sódio, contendo, usualmente, menos que 70 mEq/dia, e rica em potássio^{340,342} (tab. I).

Tabela I - Ingestão de sódio em populações com pressão arterial baixa.

População	Ingestão aproximada de Na ⁺ mEq/24 H
Índios Yanomanos, Brasil	1.5
Tukiseuta Nova Guiné	14
Kwaio, Baegu, Alta, Ilhas Salomão	10-20
Samburu, Uganda	50
Java, Ilhas Salomão	50
Tarahumara, México	85

Adaptado de Page, 1980 (ref. 345).

Muitas críticas têm sido feitas a tais estudos, considerando se, por exemplo, que algumas das populações primitivas têm superfície corpórea reduzida, para os padrões de países industrializados, por deficiente ingestão protéico-calórica³⁴³. Além disso, alguns dos seus componentes são esplenomegálicos, por apresentarem patologias regionais, sendo a esplenomegalia um fator que comprovadamente diminui a PA³³⁴. Outros argumentam que no processo de aculturação a elevação da pressão arterial seria conseqüência do estresse da vida urbana, da poluição, do barulho, do "choque cultural"; sem falar nas falhas metodológicas, de algum desses trabalhos, que utilizam diferentes protocolos para estimar a ingestão de sódio. Alguns avaliando os níveis do catione excretados na urina; outros a quantidade ingerida pela dieta e alguns fornecendo apenas uma estimativa do que foi consumido.

Todos esses pontos vêm sendo, porém, rebatidos. Page³⁴⁵, no estudo que fez nas Ilhas Salomão,

não encontrou sinais de desnutrição nos grupos estudados e, mesmo assim, a PA não se elevou com a idade. O homem de Masai possui condições atléticas excelentes, avaliadas por teste de esforço em esteira e consumo de O₂, apresentando, não obstante, níveis de pressão arterial normal³⁴⁶.

Por outro lado, o aumento do consumo de sódio, eventualmente observado no homem primitivo, acompanha-se de elevação da pressão arterial. Assim, iranianos nômades não aculturados, e que se dedicam ao pastoreio, têm uma prevalência de HA semelhante à população branca americana. Consomem aproximadamente 170 mEq por dia³⁴⁷. O grupo das Ilhas Salomão que tem níveis de PA mais elevados é o que utiliza a água do mar para o cozimento de seus vegetais. Apresentam incidência de 10% de HA contrastando, nitidamente, com o que se registra em outras tribos que, para o mesmo propósito, usam água nascente das minas e cujo teor em sódio é desprezível³⁴⁵.

Durante o processo de aculturação, observam-se quase sempre modificações profundas nos hábitos dietéticos, e no consumo de sódio e outros eletrólitos. Na bacia Amazônica, tribos de uma mesma nação indígena foram avaliadas quanto ao comportamento de sua PA durante o processo de conversão ao catolicismo. A tribo convertida ao cristianismo não só passou a consumir mais sódio como adquiriu o hábito de tomar café. A PA elevou-se em relação ao grupo não aculturado e passou a correlacionar-se com a idade³⁴⁸.

Contudo, os trabalhos que mais contribuíram para a tese de que, no processo de transformação do homem primitivo no habitante do mundo industrializado, o consumo maior de sódio é inevitável foram os de Shaper e seus colaboradores³⁴⁹. Avaliando a PA de nômades do Kênia, pertencentes a uma população que consumia a média de 2 a 3 gramas de sódio por dia, observaram que os níveis tensionais não só eram normais como não se elevavam com a idade. Quando, porém, o grupo de homens jovens foi para o serviço militar, os hábitos dietéticos mudaram drasticamente, pois passaram de uma dieta essencialmente à base de carne e leite para outra cuja fonte calórica principal era a maizena, o que acrescentava, em média, 13 g a mais de sódio por dia na alimentação. As repercussões nos primeiros meses, do novo regime, fizeram-se sobre o peso e a prega cutânea que aumentaram, mantendo-se a PA inalterada. Porém, a partir do 2.º ano, e durante o 3.º ano do serviço militar, a PA começou a elevar-se num momento em que o peso e a espessura da prega cutânea diminuíram.

Estudos intrapopulacionais - Contrariando os achados desses estudos interpopulacionais, nos quais fica bastante evidente a correlação positiva entre o consumo de sódio e a prevalência da HA, os projetos elaborados para testar a hipótese dentro de uma mesma população, isto é, estudos intrapopulacionais, têm apresentado resultados quase sem-

pre negativos. Dentro da faixa usual de ingestão de sódio, entre 100 e 200 mEq/dia, característica das sociedades industrializadas, não se verificou relação entre a PA individual e a excreção de sódio, tanto nas populações brancas como nas negras. Os estudos de Framingham³⁵¹, Gutemberg-Suécia³⁵², País de Gales³⁵³ não indicam uma diferença significativa ingestão de sódio de normo e hipertensos.

Dois aspectos, porém, precisam ser considerados nesses projetos: 1) que a maior parte dos protocolos foi executada considerando-se que uma amostra de urina de 24 horas refletia, fielmente, as alterações da ingestão/excreção de sódio. Sabe-se, pelos estudos de Langford e Watson³⁵⁴, que, mesmo a excreção de sódio durante um período de 6 dias, não expressa adequadamente resultados confiáveis para que a correlação sódio x hipertensão possa ser estabelecida. Por outro lado, essa correlação parece ser geneticamente determinada, havendo indivíduos sódio-sensíveis e sódio-resistentes, predominando estes últimos, na população, na proporção de 10/1. Portanto, esta falta de correlação entre sódio e HA dentro de um grupo populacional específico, cujos componentes apresentem variação da ingestão diária, do cátion muito pequena não surpreende; 2) que a suscetibilidade à HA, sódio-dependente, manifesta-se muito precocemente, provavelmente na infância. A exposição, subsequente, às ingestões de baixo ou alto conteúdo em sódio pode não ter influência maior para o desenvolvimento futuro da HA³⁵⁵. Tal suscetibilidade é semelhante à que ocorre nos ratos Dahal SS e SR. Os SS, a despeito de se exporem à dietas pobres em sódio, desenvolverão HA. Não obstante, os SR, ingerindo rações de elevado teor salino manterão seus níveis de PA normais³⁵⁶ (fig. 11). Kawasaki e col.²⁵⁹ aumentaram de 9 para 240 mEq a ingestão diária de sódio em 19 hipertensos essenciais. Nove desses indivíduos eram sódio-sensíveis, e mostraram elevação média da pressão de 18 mmHg. Nos demais, esta elevação não excedeu à 4 mmHg.

Transferindo tais diferenças para a população humana, a relação sódio x HA passa a ser abordada em termos mais críticos, podendo-se propor a caracterização de três grupos: os indivíduos normotensos, os hipertensos sódio-sensíveis e os hipertensos sódio-insensíveis³⁵⁷.

Na figura 12, observa-se que a relação entre ingestão de sódio e PA é curvilínea, estando de acordo com a hipótese levantada por Calaway³⁵⁷, em 1982, quando afirma que as possibilidades de desenvolvimento de hipertensão dependerão do limiar de sensibilidade do indivíduo ao cátion. Assim, indivíduos do grupo C serão hipertensos, ainda que ingiram quantidades pequenas de sódio. No outro extremo, indivíduos do grupo A, que só serão hipertensos caso consumam grandes quantidades de sódio. Nos participantes do grupo B, a relação sódio/hipertensão variará em função da quantidade de sô-

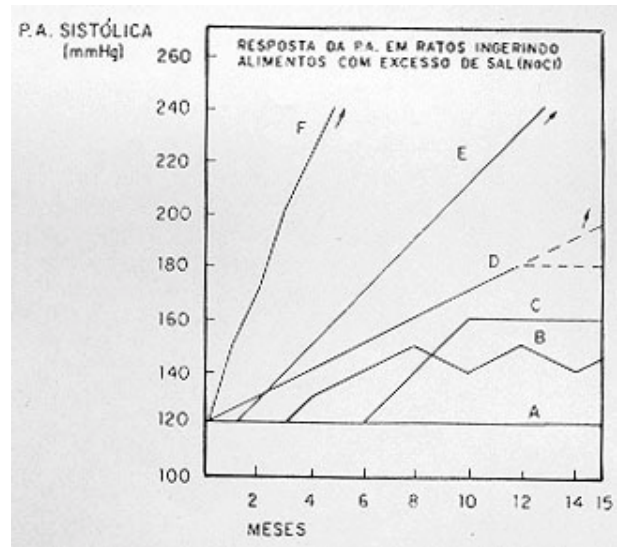


Fig. 11 - Resposta da P.A. sistólica à ingestão elevada de sódio. Os ratos do grupo A nunca desenvolveram hipertensão enquanto os do grupo F apresentavam H.A. severa em poucos meses. (ref. 356).

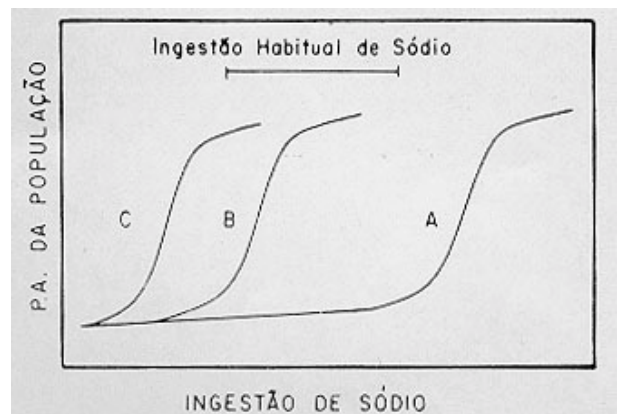


Fig. 12 - Representação da associação entre ingestão de sódio e os níveis de pressão arterial. (ref. 357)

dio consumida, dentro dos limites habituais do mundo industrializado.

Ainda que a situação real seja mais complexa, este modelo ilustra as dificuldades para estabelecerem-se associações, estatisticamente significativas, entre o consumo de sódio e a PA numa população que esteja utilizando dietas relativamente homogêneas. Por exemplo, se o percentual populacional do grupo B for pequeno, uma grande amostra será necessária para constatar alguma correlação entre as duas variáveis na população em geral. Contudo, se o estudo tiver por objetivo estabelecer correlação entre PA e consumo de sódio, ao longo da curva B, o universo necessário para o estudo poderá ser menor. Essa análise auxilia a entender, por outro lado, a inconsistência de comparações entre dados obtidos de estudos interpopulacionais e intrapopulacionais. Assim, se o consumo de sódio, para uma mesma população, estiver abaixo dos limites usuais, a prevalência de hipertensão será pequena, mesmo

para os indivíduos do grupo C. Contudo, nas sociedades que ingerem quantidades de sódio além dos limites impostos pela curva A, a HA e suas complicações serão freqüentes. Tais aspectos dão suporte, ainda que num plano teórico, para a idéia, já repetida neste texto inúmeras vezes, de que a população de hipertensos não é homogênea, existindo grupos que se distinguem pelos seus mecanismos etiopatogênicos e fisiopatológicos, neles incluindo-se também as respostas a drogas e regimes dietéticos.

Considerações fisiológicas

O sódio é considerado um nutriente essencial pelo fato de que sua concentração plasmática afeta, diretamente, a pressão osmótica do líquido intersticial e do plasma, o equilíbrio ácido-base, a manutenção da atividade elétrica de várias células corporais e a resposta do sistema cardiovascular aos agentes vasopressores endógenos. A regulação e manutenção, em níveis fisiológicos, do sódio corporal, são mantidas, graças ao inter-relacionamento entre o catiônico e alguns sistemas, entre eles o SRAA, o sistema nervoso simpático, os níveis plasmáticos de catecolaminas, o sódio e potássio séricos, o sistema calcitrina-cininas e as prostaglandinas. Esses mecanismos de controle facilitam a eliminação do excesso de sódio ingerido ou retém o catiônico quando se registrar um consumo reduzido do mesmo.

Assim, quando a concentração de sódio for reduzida ao nível da mácula densa, a renina é liberada pelo aparelho justaglomerular, desencadeando-se, a partir daí, respostas fisiológicas cuja função é restabelecer o balanço de sódio e a pressão arterial aos níveis previamente existentes, quando a ingestão de sódio era normal.

Além da participação da angiotensina e da aldosterona, o hormônio anti-diurético (HAD) também atua no sentido de restabelecer o equilíbrio hidrossalino.

Um controle anormal da secreção de HAD tem sido encontrado em ratos hipertensos DOCA + sódio³⁵⁸; Goldblatt 2 rins³⁵⁹ e formas genéticas, tais como os REH³⁶⁰. Nesse último modelo de hipertensão, o HAD parece ter um papel significativo, especialmente quando as funções renal e endócrina estiverem, ainda, preservadas.

A participação do SRAA na gênese dos vários estados hipertensivos, clínicos e experimentais, já foi abordada em artigo anterior desta série, valendo contudo enfatizar que a APR é um indicador biológico da heterogeneidade etiopatogênica e fisiopatológica dos hipertensos essenciais.

O sódio parece ser o agente de maior relevância no grupo cuja APR está reduzida ou suprimida no sangue periférico. A HA é predominantemente volume dependente e seus níveis poderão ser controlados instituindo-se dieta hipossódica e ou diuréticos³⁴³.

Esses hipertensos, correspondendo a 25%-30% da população hipertensa, caracterizaram-se por não

“manipularem” adequadamente o sódio ingerido³⁶¹. Essa incapacidade, genética na maior parte das vezes³⁶², seria dos rins, sem significar retenção superior a 1 mg do catiônico por dia³⁶³. Parece, portanto, lógico admitir-se que, nesta categoria de hipertensos, o desenvolvimento da HA dependeria de um acúmulo inicial de sódio e que os humanos, susceptíveis a tal situação, não seriam muito diferentes dos ratos de Dahl, sódio-sensíveis.

Estudos muito elegantes realizados na Universidade de Indiana, avaliando o comportamento de negros e brancos, jovens e idosos normotensos, quanto à suscetibilidade ao sódio, mostraram que os negros e indivíduos acima de 40 anos tinham uma anormalidade renal intrínseca que resulta em expansão discreta do volume extracelular e que se reflete nos níveis de APR e aldosterona, ambos diminuídos, nos mais velhos, durante o ortostatismo e após a administração de furosemide. Por outro lado, os negros apresentam não só maior resposta diurética à administração de furosemide como também diminuição, mais significativa da pressão arterial que os brancos³⁶⁴.

Experimentalmente, já existem dados seguros que dão suporte à idéia da heterogeneidade da população hipertensa quanto à sua suscetibilidade ao sódio (fig. 13). A análise das curvas de pressão/natriurese obtidas quando se perfundiram rins isolados de ratos sódio-sensíveis e sódio-resistentes, com pressões que variaram de 100 a 160 mmHg, mostra que os ratos sódio-sensíveis excretam a metade do sódio dos ratos sódio-resistentes, sendo a pressão de perfusão semelhante nos dois grupos de animais³⁶⁵. Esse fato sugere um reajuste da curva de pressão/natriurese, de modo que uma pressão de perfusão maior é necessária para alcançar-se uma determinada excreção.

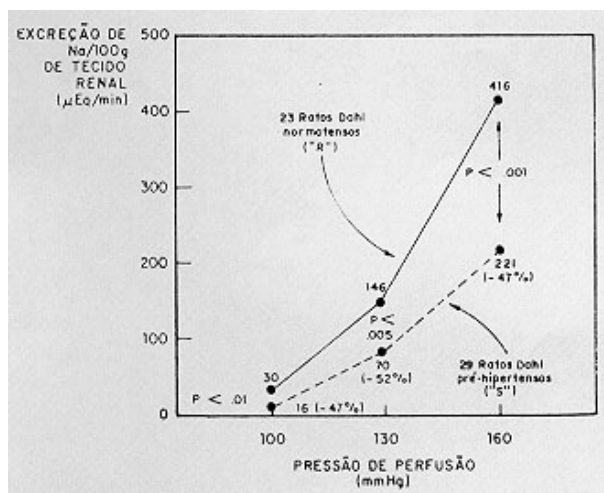


Fig. 13 - Curvas da pressão natriurese de ratos sódio-sensíveis (“S”) e sódio-resistentes (“R”). (ref. 365)

Nesta análise, dois pontos merecem destaque: 1) o consumo limitado de sódio não se acompanhou de elevação da pressão arterial, não se observando,

tão pouco, sua retenção; 2) durante a elevação da pressão arterial, tendo sido alcançado níveis hipertensivos, os rins de ratos sódio-sensíveis aumentam a excreção de sódio, permitindo o restabelecimento do balanço de sódio e do volume extracelular. Tais dados indicam, claramente, que a elevação da PA é um fato conspícuo na linhagem de ratos sódio-sensíveis, tendo por objetivo manter adequada a homeostase do volume sanguíneo.

Fatores natriuréticos

1 - Fator inibidor da Na⁺K⁺-ATPase ouabaína sensível - A Na⁺K⁺-ATPase ouabaína-sensível é um dos sistemas que controla o conteúdo de sódio e potássio na parede das artérias, leucócitos, eritrócitos e outras células do organismo. A angiotensina, II incrementa, significativamente, a atividade desse sistema na fração microsomal de rim de rato²²⁵, enquanto a ouabaína e outros glicosídeos cardíacos são capazes de inibi-la, causando aumento da contratilidade miocárdica⁵⁷, da resistência periférica, e elevação da pressão arterial caso não ocorra, concomitantemente, diurese⁵⁸.

Em 1975, Edmondson e col.³⁶⁶ demonstraram que a atividade da Na⁺K⁺-ATPase ouabaína sensível estava suprimida nos leucócitos de hipertensos essenciais leves e moderados. Esse efeito acompanhava-se de aumento do conteúdo de sódio intracelular.

De Wardner e Mc Gregor³⁶⁷, em 1980, detectaram no plasma um fator ou hormônio, de estrutura não peptídica, que inibia a Na⁺K⁺-ATPase. Essa substância, liberada pela área AV V do encéfalo em resposta ao aumento do VEC, age sobre o sistema Na⁺K⁺-ATPase do rim³⁶⁶ diminuindo a reabsorção de sódio, o que explica seus efeitos natriuréticos e o epônimo de fator natriurético (FN). O FN tem igualmente propriedades inibidoras sobre a Na⁺K⁺-ATPase da musculatura lisa vascular e cardíaca, dos eritrócitos, linfócitos, leucócitos e tímócitos, especialmente de pacientes hipertensos essenciais volume dependentes e com APR baixa.

Ao nível das arteríolas a inibição da Na⁺K⁺-ATPase eleva a resistência periférica por aumentar a tensão da musculatura lisa refletindo: 1) diminuição do potencial transmembrana; 2) aumento nas concentrações de Ca⁺⁺ livre no citosol, celular; 3) síntese maior de proteínas, que espessariam a parede arteriolar; 4) hipersensibilidade dessas arteríolas a substâncias vasoativas circulantes, entre as quais as catecolaminas^{368,369} (fig. 14).

2 - **Fator natriurético isolado de cardiócitos atriais** - A administração endovenosa de extratos atriais a ratos adequadamente hidratados aumenta, em oito vezes, a diurese e, em quarenta vezes, a natriurese desses animais³⁷⁴. Tal efeito é observado também com homogeneizados de trio humano³⁷⁵. Esse extrato vem sendo purificado por técnicas que utilizam a centrifugação diferencial por gradiente de densidade e cromatografia líquida. Parece ser

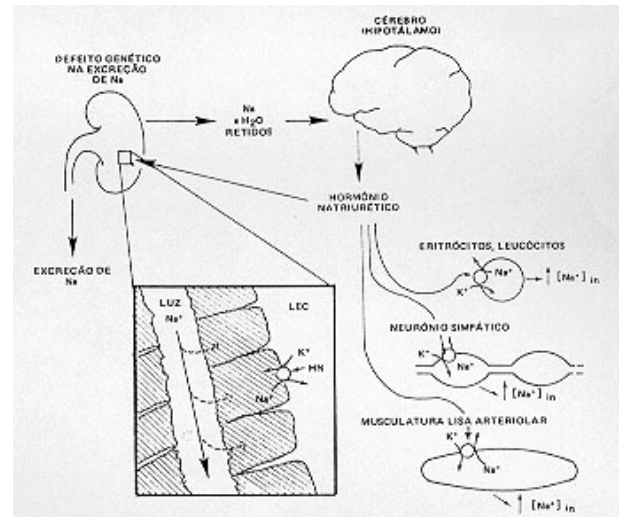


Fig. 14 - Hormônio natriurético - controle da secreção e sítios de ação. Adaptado de Blaustein e Hamlyn (ref. 368).

uma estrutura peptídica, com peso molecular de aproximadamente 5000 daltons, não apresentando atividade inibidora sobre a Na⁺K⁺-ATPase³⁷⁵ e tão pouco reatividade cruzada com anticorpos da digoxina³⁷⁶. Biologicamente é, pois, uma substância bastante diferente do inibidor da Na⁺K⁺-ATPase descrito previamente.

Esse fator natriurético parece originar-se de grânulos precursores localizados, pela microscopia eletrônica, em ambos os átrios³⁷⁷. Ainda não se conhecem bem os mecanismos responsáveis pela sua síntese e liberação, havendo a hipótese de que receptores de volume, situados proximamente às velas pulmonares e cavas, sejam sensíveis à distensão das paredes atriais³⁷⁸.

POTÁSSIO

O potássio emerge, novamente, como outro nutriente envolvido na etiopatogenia da HA, admitindo-se que sua baixa ingestão explicaria a prevalência maior de hipertensão em algumas populações³⁷⁰ e que uma correlação negativa existiria entre a caliúria³⁷¹ e a PA. Alguns estudos epidemiológicos apontam que os negros excretam menos potássio na urina que os brancos³⁷². Um consumo menor de potássio seria uma das explicações do achado, principalmente quando se constata que a dieta rica em potássio tem custos mais elevados. Outros protocolos já demonstraram, também, que a dieta rica em potássio promove uma natriurese maior, depleção de sódio, diminuição da APR, alterações nos mecanismos neurogênicos que regulam a PA e decréscimo do número de receptores vasculares de angiotensina II³⁷³.

Cálcio e hipertensão arterial

Relação de causa e efeito entre o cálcio e a HA pode ser feita pela análise dos resultados da Health

and Nutrition Examination I (HANES 1) que demonstram que o consumo reduzido do cátion se associa a um risco maior de hipertensão e moléstia cardiovascular. Os hipertensos consomem 18% menos cálcio que os normotensos, sendo a única variável nutricional que, consistentemente, distingue as duas populações³⁷⁹. Estudos em animais, evidenciam também, que a restrição de cálcio na dieta eleva³⁸⁰, e a suplementação com cálcio reduz, a PA de normo e hipertensos³⁸¹. Tais achados oferecem subsídios para os que advogam uma ingestão não inferior a 800 mg/dia de cálcio e 300 mg/dia de magnésio, admitindo um efeito protetor desses íons quanto à doença hipertensiva³⁷⁹.

Um estudo recente mostra, inclusive, que a ingestão de 2,0 g do cátion por um período de cinco dias reduz os níveis da PA de hipertensos essenciais, correlacionando essa mudança aos níveis de cálcio sérico ionizável e à APR. Assim, os pacientes que alcançaram uma diminuição significativa da pressão, após a sobrecarga de cálcio, eram os que tinham os níveis de cálcio ionizável extracelular e a atividade plasmática da renina mais baixa do grupo estudado²⁸³.

Cálcio X atividade plasmática de renina

A relação entre cálcio e hipertensão arterial vem sendo abordada sob novo enfoque, na qual a APR desempenha o papel de ponto de referência, discriminando-se subgrupos de hipertensão quanto aos níveis de cálcio, magnésio e APR.

Assim, quando se correlacionam os níveis de cálcio e magnésio de hipertensos essenciais e normotensos com a APR, constata-se uma diferença significativa entre os resultados desses cátions nas duas populações. Os hipertensos com APR baixa têm o cálcio ionizável baixo, enquanto o magnésio está elevado. Contrariamente, níveis altos de renina acompanham-se de magnésio sérico baixo e cálcio ionizável elevado. Resnick e col. 385 propõem que a primeira situação (APR e Ca⁺⁺ extracelular baixos) reflete aumento dos níveis do cálcio ionizável intracelular³⁸⁶, o qual, por sua vez, reduziria a secreção de renina³⁸⁷ e suprimiria a liberação do hormônio paratireoidiano. O acúmulo de cálcio intracelular seria explicado por anormalidades previamente discutidas, em várias bombas iônicas da membrana celular: sódio-potássio ATPase⁵⁷, sódio-potássio contra-transportes, sódio-lítio contra-transporte³⁸⁸ e troca sódio-cálcio⁵⁸. Na segunda situação (APR e Ca⁺⁺ extracelular elevado) o acúmulo citoplasmático de cálcio, que reflete seqüestração do cátion em sítios intracelulares como o retículo sarcoplasmático, seria mobilizado pela angiotensina II³⁸⁹ em direção ao líquido extracelular.

O hiperaldosteronismo, secundário a esse estado hiperreninêmico, acabaria por diminuir os níveis de magnésio circulante. A mobilização do cálcio de compartimentos intracelulares pela angiotensina II e a depleção de magnésio seriam, então, responsáveis pela

vasoconstrição arteriolar e pela hipertensão arterial.

Projetos experimentais apontam para alguns aspectos da relação cálcio e hipertensão, tão ou mais importantes que os provenientes de estudos epidemiológicos. Deixam claro que, nas bases celulares da fisiopatologia do processo, o cálcio desempenha papel fundamental, participando na contração arteriolar em resposta à norepinefrina e à angiotensina, no ritmo de secreção da aldosterona pela suprarrenal, e dos mecanismos que liberam renina das células justaglomerulares³⁸³.

O PAPEL DA VASOPRESSINA NO DESENVOLVIMENTO DA HIPERTENSÃO ARTERIAL

A função fisiológica primária da vasopressina é promover o aumento da reabsorção de água pelos túbulos renais³⁹¹. Embora seja também uma substância vasoconstritora, os níveis de vasopressina, necessários para elevar a pressão arterial são muitas vezes maiores daqueles usualmente encontrados em condições basais.

Algumas observações experimentais sugerem que a vasopressina participa, de algum modo, da regulação cardiovascular. Assim, cães com diabete insípido perdem a capacidade de manter a pressão arterial quando submetidos a hemorragia³⁹². Por outro lado, os níveis plasmáticos de vasopressina, em resposta à redução de volume plasmático são, muitas vezes, maiores daqueles necessários para aumentar a concentração da urina³⁹³. Sabe-se, também, que os barorreceptores participam, efetivamente, no controle da liberação de vasopressina³⁹⁴.

Uma outra linha de investigação sugere que a participação da vasopressina na regulação cardiovascular é consequência da ação central do hormônio. Tal conceito baseia-se na demonstração de que neurônios vasopressinérgicos se projetam do hipotálamo anterior em direção a centros no tronco cerebral envolvidos na regulação da pressão arterial³⁹⁵.

Há evidências de que uma secreção aumentada de vasopressina é encontrada em vários modelos experimentais de hipertensão tais como: hipertensão DOCA sal³⁹⁶, hipertensão Goldblatt I e II³⁹⁷ e hipertensão com nefrectomia parcial associada à sobrecarga salina³⁹⁸.

Na hipertensão arterial humana, a participação da vasopressina é muito controvertida. Alguns investigadores encontraram níveis reduzidos do hormônio³⁹⁹, enquanto outros o oposto⁴⁰⁰. Entretanto, esses resultados não são comparáveis devido às diferenças metodológicas dos projetos, tais como diferentes posições do paciente durante a coleta de sangue e estado de hidratação.

Antagonistas da vasopressina vêm sendo usados para analisar a contribuição do peptídeo na manutenção dos níveis de PA em vários modelos experimentais de hipertensão⁴⁰¹.

O emprego desses antagonistas na hipertensão arterial humana é uma possibilidade real que começa a ser avaliada. Recentemente, Mulinari e col.⁴⁰² apresentaram evidências da participação da vasopressina em pacientes com hipertensão arterial severa. Observaram que, após bloqueio do SRAA com captopril e do sistema nervoso simpático com e clonidina, a pressão arterial permanecia elevada. Após o emprego de um antagonista competitivo da ação vascular da vasopressina (AVP-I), atingiu-se a normalização dos níveis de PA, sugerindo os autores a interação desses três sistemas na manutenção da hipertensão arterial dos pacientes estudados.

OBESIDADE E HIPERTENSÃO

A obesidade é definida como a massa corporal que excede em pelo menos 20% o peso ideal^{403,404}. Os estudos de Framingham⁴⁰⁵ demonstraram claramente que a prevalência da HA correlaciona-se, diretamente, com o peso corporal, para a pressão sistólica, sexo feminino, e nos indivíduos com menos de sessenta anos.

Os mecanismos fisiopatológicos que tentam explicar as possíveis relações entre a obesidade e HA são controversos e incluem:

1) Incapacidade renal de excretar sobrecargas prolongadas de sódio, ou a presença, em excesso, de um esteróide sódio-retentor^{406,407}. Dahl⁴⁰⁸ sugeriu que, associada à ingestão maior de sódio, haveria um excesso no aporte calórico, sendo esse fator primordial que levaria à hipertensão.

2) Resistência à insulina, e hiperinsulinemia com graus variáveis de intolerância à glicose e hipertrigliceridemia. De Franco e col.⁴⁰⁹ constataram, no homem, que a insulina aumenta a reabsorção de sódio no segmento diluidor do túbulo distal. Esse efeito é independente da mudança da taxa de filtração glomerular e ou da concentração de aldosterona plasmática. Quando carboidratos são administrados, ao final de um jejum prolongado, o aumento nos níveis de insulina contribuem para a antinatriurese.

3) Diminuição da atividade da Na⁺, K⁺ ATPase ou baína-sensível. De Luise⁴¹⁰ mostrou que obesos hipertensos apresentavam a atividade da bomba de sódio das hemácias; significativamente reduzida, o que facilitaria a entrada intracelular de sódio e o desenvolvimento da hipertensão.

4) Aumento do débito cardíaco. Estudos hemodinâmicos, realizados em pacientes hipertensos com obesidade extrema (peso acima de 130 kg), mostraram débito cardíaco e volume sanguíneo aumentados, com resistência periférica "inapropriadamente" normal^{411,412}. Entretanto, em hipertensos obesos, cujo peso se situava acima dos 20 a 40% do peso ideal, a avaliação hemodinâmica e do volume sanguíneo, e extracelular, não evidenciou características que separaram os hipertensos obesos dos não obesos. Embora os valores absolutos do débito cardíaco e do volume sanguíneo total fossem maiores nos obesos, tais variáveis se equiparam, quando eram

expressas levando-se em conta a área de superfície corpórea⁴¹³. Portanto, os hipertensos obesos constituíram populações semelhantes em relação ao grau de hipertensão, volume sanguíneo levemente reduzido, índice cardíaco normal, e elevações iguais da resistência vascular periférica⁴¹⁴.

5) Aumento da atividade do sistema nervoso simpático. A resposta aumentada das catecolaminas à superalimentação pode contribuir, diretamente, para a retenção de sódio e desenvolvimento de hipertensão. Tanto a administração de catecolaminas quanto a estimulação dos nervos simpáticos renais levam à reabsorção de sódio independentemente de qualquer mudança na hemodinâmica renal ou na secreção de esteróides adrenais⁴¹⁵. A redução da atividade simpática pode ser um dos fatores que explica a natriurese e a queda da pressão arterial no jejum ou durante a restrição crônica de calorias^{416,417,418}.

Implicações da redução ponderal sobre o Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona. - Tuck e cols.⁴¹⁹ avaliaram, durante 12 semanas, o efeito da redução ponderal sobre o SRAA. Inicialmente observaram que a redução de 10 a 30% do peso corporal foi suficiente para controlar a pressão arterial. Constataram que a queda da pressão arterial ocorria por dois fatores distintos e em períodos diferentes: nas primeiras duas semanas, a redução da PA estava correlacionada, à redução da ingestão de sódio; do final da 2.^a até a 12.^a semana, a ingestão e a excreção de sódio foram mantidas constantes, e nesta fase observou-se uma queda de 50% da atividade da renina plasmática e em grau menor dos níveis de aldosterona plasmática. Admitem os autores que a queda da APR foi conseqüente à redução da atividade nervosa simpática, fato demonstrado experimentalmente em animais e em seres humanos^{416,417,420}. Assim, o controle da pressão arterial durante a redução ponderal, teria duas fases distintas: a primeira, relacionada à redução do aporte de sódio e a segunda à redução da atividade nervosa simpática e do SRAA.

REFERÊNCIAS

277. Muirhead, E. E.; Stirn, . - Antihypertensive property in renoprival hypertension of extract from renal medula. J. Lab. Clin. Med. 56: 167, 1960.
278. Moncada, S.; Vane, J. R. - Arachidonic acid metabolites and the interactions between platelets and blood-vessel walls. N. Engl. J. Med. 300: 1142, 1979.
279. Strong, C. G. - The renal pressor and depressor systems: Actions and interactions. In: Hunt, J. C. Ed. Hypertension update: Mechanism, epidemiology, evaluation, management. Bloomfield, N. J. Health learning Syst. Inc. 1980, p. 125.
280. Ally, A. I.; Horrobin, D. F. - Thromboxane A₂ in blood vessel walls and its pathological significance: relevance to thrombosis and hypertension. Prostaglandins Med. 4: 443, 1980.
281. Nugteren, D. H. - Arachidonate lipooxygenase in blood platelets. Biochim. Biophys. Acts. 382: 299, 1975.
282. Salmon, J. A.; Smith, D. R.; Flower, R. J.; Moncada, S.; Vane, J. R. - Further studies on the enzymatic, conversion

- of prostaglandin endoperoxide into protacyclin porcine aorta microsomes. *Biochim. Biophys. Acts* 525: 210, 1978.
283. Favre, L.; Vallotton, M. B. - Prostaglandines et pression artérielle. *Schweiz. Med. Wschr.* 113: 1042, 1980.
 284. Dunn, M. J.; Hood, V. L. - Prostaglandins and the kidney. *Am. J. Physiol.* 233: F-169, 1977.
 285. Vane, J. R. - Inhibition of PG synthesis as a mechanism of action of aspirin-like drugs. *Nature, (New Biol)* 231: 232, 1971.
 286. Favre, L.; Glasson, P. Vallotton, M. B. - Reversible acute renal failure from combined triamterem and indomethacin. A study in healthy subjects. *Ann. Intern. Med.* 96: 317, 1982.
 287. Zins, G. R. - Renal prostaglandins. *Amer. J. Med.* 58: 14, 1972.
 288. Romero, J. C.; Dunlap, C. L.; Strong, C. G. - The effect of indomethacin and other anti-inflammatory drugs on the renin-angiotensin system. *J. Clin. Invest.* 58: 282, 1976.
 289. Weber, P. C.; Larsson, C.; Ånggard, E. et al. - Stimulation of renin-release from rabbit renal cortex by arachidonic acid and prostaglandin endoperoxides. *Circ. Res.* 39: 868, 1976.
 290. Weber, P. C.; Larsson, C.; Scherer, B. - Prostaglandin E₂-ketoreductase as a mediator of salt intake-related PG-renin interaction. *Nature*, 266: 64, 1977.
 291. Leenen, F. H. H.; de Jong, W. - Plasma renin and sodium balance during development of moderate and severe renal hypertension in rats. *Circ. Res.* 36 (Supl. 1): 179, 1975.
 292. Romero, J. C.; Strong, C. G. - Hypertension and the interrelated renal circulatory effects of prostaglandins and the renin-angiotensin system. *Mayo Clin. Proc.* 12: 462, 1977.
 293. Gill, J. R., Jr.; Frolich, J. C.; Bowden, R. E.; Taylor, A. A.; Keiser, H. R.; Seyberth, H. W. Oates, J. A.; Bartter, F. C. - Bartter's Syndrome: a disorder characterized by high urinary prostaglandins and a dependence of hyperreninemia on prostaglandin synthesis. *Am. J. Med.* 61: 43, 1976.
 294. Halushka, P. V.; P. V.; Wohltmann, H.; Privitera, P. J.; Hurwitz, G.; Margolius, H. S. - A relationship between urinary prostaglandin E like material and kallikrein in children with Bartter's Syndrome: Effects of indomethacin. *Ann. Int. Med.* 67: 281, 1977.
 295. Galvez, O. G.; Roberts, B. W.; Miskind, M. H. et al. Studies of the mechanism of contralateral polyuria after renal artery stenosis. *J. Clin. invest.* 59: 609, 1977.
 296. Pugsley, D. J.; Beilin, L. J.; Peto, R. - Renal prostaglandin synthesis in the Goldblatt hypertensive rat. *Circ. Res.* 36 (Supl. 1): 81, 1975.
 297. McGiff, J. C.; Vane, J. R. - Prostaglandins and the regulation of blood pressure. *Kidney Int.* 8 (Supl. 5): 262, 1975.
 298. Dray, F.; Charbonnel, B. Maclouf, J. - Radioimmunoassay of prostaglandins F₂, E₁ and E₂ in human plasma. *Europ. J. Clin. Invest.* 5: 311, 1975.
 299. Abe, K. - The kinins and prostaglandins in hypertension. *Clin. Endocr. Metab.* 10: 577, 1981.
 300. Lebel, M.; Grose, J. H. - Renal prostaglandins in borderline and sustained essential hypertension. *Prostaglandin. Leuk. Med.* 8: 409, 1982.
 301. Tan, S. Y.; Sweet, P.; Mulrow, P. J. - Impaired renal production of prostaglandin E₂: a newly identified lesion in human essential hypertension. *Prostaglandins* 15: 139, 1978.
 302. Weber, P. C.; Scherer, B.; Larsson, C. - Increase of free arachidonic acid by furosemide in man as the cause of prostaglandin and renin release. *Europ. J. Pharmacol.* 41: 329, 1977.
 303. Weber, P. C.; Siess, W.; Scherer, B.; Held, E.; Witzgall, H.; Lorenz, R. - Arachidonic acid metabolites, hypertension and arteriosclerosis. *Klin. Wschr.* 60: 479, 1982.
 304. Terragno, N. A.; Terragno, A.; McGiff, J. C. - Contribution of prostaglandins to the renal circulation in conscious anesthetized and laparotomized dogs. *Circ. Res.* 40: 590, 1977.
 305. Romero, J. C. Strong, C. G. - The effect of indomethacin blockade of prostaglandin synthesis on blood pressure of normal rabbits and rabbits with renovascular hypertension. *Circ. Res.* 40: 35, 1977.
 306. Patak, R. V.; Mookerjee, B. K. Bentzel, C. J.; Hysert, P. E.; Babeg, M.; Lee, J. B. - Antagonism of the effects of furosemide by indomethacin in normal and hypertensive man. *Prostaglandins*, 10: 649, 1975.
 307. Vierhapper, H.; Waldhausl, W.; Nowotny, P. - Effect on indomethacin upon angiotensin-induced changes in blood pressure and plasma aldosterone in normal man. *Europ. J. Clin. Invest.* 11: 35, 1981.
 308. Vierhapper, H.; Grubeek-Loebenstein, B.; Korn, A.; Waldhäusl, W. - Release and vasoactive actions of catecholamines during inhibition of prostaglandin synthesis in normal man. *Hypertension*, 4: 112, 1982.
 309. Durao, V.; Prata, M. M.; Gonçalves, L. M. P. - Modification of antihypertensive effect of β -adrenoreceptor blocking agents by inhibition of endogenous prostaglandin synthesis. *Lancet*, 2: 1005, 1977.
 310. Lopez-Ovezero, J. A.; Weber, M. A.; Drayer, J. I. M. Sealey, J. E.; Laragh, J. H. - Effects of indomethacin alone and during diuretic or β adrenoreceptor-blockade therapy on blood pressure and the renin system in essential hypertension. *Clin. Sci. Mol. Med.* 55t 2035, 1978.
 311. Hirsh, P. D.; Campbell, W. B.; Willerson, J. T.; Hillis, L. D. - Prostaglandins and ischemic heart disease. *Amer. J. Med.* 71: 1009, 1981.
 312. Elliot, A. H., Nuzum, F. R. - The urinary excretion of a depressor substance (Kallikrein of Frey and Kraut) in arterial hypertension. *Endocrinology*, 18: 462, 1934.
 313. Carretero, O. A.; Scicli, A. G. - The renal kallikrein-kinin system, *Am. J. Physiol.* 238: 247, 1980.
 314. Naşjletti, A.; Colina-Chourio, J.; McGiff, J. C. - Disappearance of bradykinin in the renal circulation of dogs: Effects of kininase inhibition. *Circ. Res.* 37: 59, 1975.
 315. Nishimura, K.; Erdös, E. G. - Membrane bound kininase and kallikrein. In *Enzymatic Release of Vasoactive Peptides*, ed. Gross, F.; Vogel, G. New York, Raven Press, 1980, p. 225.
 316. McGiff, J. C., Terragno, N. A.; Malik, K. U.; Lonigro, A. J. - Release of a prostaglandin E-like substance from canine kidney by bradykinin: comparison with eledoisin. *Circ. Res.* 31: 36, 1972.
 317. Mills, I. H.; Obika, L. F. O. - Increased urinary kallikrein excretion during prostaglandin E₂ infusion in anesthetized dogs and its relation to natriuresis and diuresis. *J. Physiol.* 273: 459, 1977.
 318. Croxatto, H. R. Arriagada, R.; Rojas, M.; Roblero, J.; Rosas, R. - Effects of prostaglandin E₂ and prostaglandin F₂ α upon urinary kallikrein excretion in rats. *Clin. Sci. Mol. Med. (supl.)*, 55: 187, 1978.
 319. Data, J. L. Gerber, J. G.; Crump, W. J.; Frölich, J. C.; Hollifield, J. W.; Nies, A. S. - The prostaglandin system: A role in canine baroreceptor control of renin release. *Circ. Res.* 42: 454, 1978.
 320. Margolius, H. S.; Horwitz, D.; Geller, R. G.; Alexander, R. W.; Gil, J. R.; Pisano, J. J.; Keiser, H. R. - Urinary kallikrein excretion in normal man: relationships to sodium intake and sodium-retaining steroids. *Circ. Res.* 35: 812, 1974.
 321. Geller, R. G.; Margolius, H. S.; Pisano, J. J.; Keiser, H. R. - Effect of mineralocorticoids, altered sodium intake, and adrenalectomy on urinary kallikrein in rats. *Circ. Res.* 31: 857, 1972.
 322. Sealey, J. E.; Atlas, S. A.; Laragh, J. H.; Oza, N. B.; Ryan, J. W. - Human urinary kallikrein converts inactive to active renin and is a possible physiological activator of renin. *Nature*, 275: 144, 1978.
 323. Suzuki, S.; Tan, S. Y.; Mulrow, P. J. - Direct action of rat urinary kallikrein on rat kidney to release renin. *J. Clin. Invest.* 66: 757, 1980.
 324. Margolius, H. S.; Pisano, J. J.; Geller, R.; Sjoerdsma, A. - Altered urinary kallikrein excretion in human hypertension. *Lancet*, 2: 1063, 1971.
 325. Margolius, H. S.; Horwitz, D.; Pisano, J. J.; Keiser, H. R. - Urinary kallikrein excretion in hypertensive man: relationships to sodium intake and sodium retaining steroids, *Circ. Res.* 35: 820, 1974.

326. Levy, S. B.; Lilley, J. J.; Frigon, R. P.; Stone, R. A. - Urinary kallikrein and plasma renin activity as determinants of renal blood flow: the influence of race and dietary sodium intake. *J. Clin. Invest.* 60: 129, 1977.
327. Mitas, J. A.; Levy, S. B.; Holle, R.; Frigon, R. P.; Stone, R. A. - Urinary kallikrein activity in the hypertension of renal parenchymal disease. *N. Eng. J. Med.* 299: 162, 1978.
328. Lechi, A.; Covi, G.; Lechi, C.; Corgnati, A.; Arosio, E.; Zatti, M.; Scuro, L. A. - Urinary kallikrein excretion and plasma renin activity in patients with essential hypertension and primary aldosteronism. *Clin. Sci. Mol. Med.* 55: 51, 1978.
329. Holland, O. B.; Chud, J. M.; Braunstein, H. - Urinary kallikrein excretion in essential and mineralocorticoid hypertension. *J. Clin. Invest.* 65: 347, 1980.
330. Zlebute, O. A.; Mills, I. H. - Urinary kallikrein in normal and hypertensive pregnancies. In Lidheimer, M. D.; Katz, A. I.; Zuspan, F. P. - *Hypertension In Pregnancy*, ed. J. Wiley, New York, 1976, p. 329.
331. Almeida, J. A.; Voos, A. - Properties of a Kinin-potentiating peptide generated in kininogen - depleted human plasma. *Agents and Actions.* 9: 295, 1982.
332. Almeida, F. A. - Estudo dos componentes plasmáticos do sistema calicreína - cininas em pacientes portadores de hipertensão arterial maligna. São Paulo, 1982. Tese de doutoramento - Escola Paulista de Medicina.
333. Ambard, L.; Beaujard, E. - Causes de l'hypertension arterielle. *Arch. Gen. Med.* 1: 520, 190.
334. Kempner, W. - Treatment of kidney disease and hypertensive vascular disease with rice diet. *NC Med.* 5: 125, 1944.
335. Grollman, A.; Harrison, T.; Mason, M. F.; Baxter, J.; Crampton, J.; Reichman, F. - Sodium restriction in the diet for hypertension. *Jama*, 129: 533, 1945.
336. Murphy, R. J. F. - The effect of "rice diet" on plasma volume and extracellular fluid space in hypertensive subjects. *J. Clin. Invest.* 29: 912, 1950.
337. Seyle, H.; Stone, H.; Timiras, P. S.; Schaffenburg, C. - Influence of sodium chloride upon the action of desoxycorticosterone acetate. *Am. Heart. J.* 37: 1009, 1949.
338. Selkurt, E. E. - Effects of pulse pressure and mean arterial pressure modifications on renal hemodynamics and electrolyte and water excretion. *Circulation*, 4: 541, 1951.
339. Dalhl, L. K.; Knudsen, K. D.; Heine, M.; Leitl, G. - Effects of chronic excess salt ingestion: genetic influence on the development of salt hypertension in parabiotic rats: evidence of a humoral factor. *J. Exp. Med.* 126: 87, 1967.
340. Gleibermann, L. - Blood pressure and dietary salt in human populations. *Ecol. Food Nutr.* 2: 143, 1973.
341. Page, L. B. - Hypertension and atherosclerosis in primitive and acculturating societies. In: Hunt, J. C.; Cooper, T.; Frolich, E. D. et al. (eds) *Hypertension Update: Mechanisms Epidemiology Evaluation and Management*. Bloomfield, New Jersey: :HLS Press; 1-12, 1980.
342. Freis, E. D. - Salt, volume, and the prevention of Hypertension. *Circulation*, 53: 589, 1976.
343. Laragh, J. H.; Pecker, M. - Dietary Sodium and Essential Hypertension: Some Myths, Hopes, and Truths. *Ann. Intern. Med.* 9 (Part 2): 735, 1983.
344. Bums-Cox, C. J. - Splenomegaly and blood pressure in an Orang-Asli community in West Malaysia. *Am. Heart J.* 80: 718, 1970.
345. Page, L. B.; Damon, A.; Moellering, R. C. Jr. - Antecedents of cardiovascular disease In six Solomon islands societies. *Circulation*, 49: 1132, 1974.
346. Mann, G. V.; Shaffer, R. D.; Rich, A. - Physical fitness and immunity to heart disease in Masai. *Lancet*, 2: 1308, 1965.
347. Page, L. B.; Vandervert, D.; Nader, K. et al. - Blood pressure, diet and body form in traditional nomads of Qash Qui tribe, Southern Iran. *Acts, Cardiology Cat.* 33: 102, 1978.
348. Lowenstein, J. W. - Blood pressure in relation to age and sex in the tropics and subtropics. A review of the literature and an investigation in the tribes of Brazil. *Indiana. Lancet*, 1: 389, 1961.
349. Shaper, A. G.; Geonard, P. A.; Jones, K. W. et al. - Environmental effects on the body build, blood pressure, and blood chemistry of nomadic warriors serving in the army in Kenya. *E. Afr. Med. J.* 46: 282, 1969.
350. Dawber, T. R.; Kannell, W. B.; Kagan, A. et al. - Environmental factors in hypertension. In: Stamler, J.; Stamler, R.; Pulman, T. (eds). *The Epidemiology of Hypertension*. New York: Grune & Stratton 255-88, 107.
351. Langford, H. G.; Watson, R. L.; Douglas, B. H. - Factors affecting blood pressure in population groups. *Trans. Assoc. Am. Phys.* 81: 135, 1968.
352. Ljungman, S.; Aurell, M.; Hartford, M. et al - Sodium excretion and blood pressure. *Hypertension*, 3: 318, 1981.
353. Mial, W. E. - Follow-up study of arterial pressure in the population of a Welsh mining Valley. *Dr. Med. J.* 2: 1204, 1959.
354. Langford, H. G.; Watson, R. L. - Electrolytes and Hypertension. In: Paul, O. (ed.) *Epidemiology and Control of Hypertension*. New York: Grune & Stratton 119, 1975.
355. Tobian, L. - Essential Hypertension: Implications of Animal Studies. *Ann. Intern. Med.* 98 (Part 2): 729, 1983.
356. Dalh, L. K.; Heine, M.; Tassinari, L. - Effects of chronic salt ingestion: evidence that genetic factors play an important role in susceptibility to experimental hypertension. *J. Exp. Med.* 115: 1173, 1962.
357. Callaway, C. W. - Nutritional factors and Blood Pressure Control: An Assessment. *Ann. Intern. Med.* 98 (Part 2): 884, 1983.
358. Möhring, J.; Möhring, B.; Petri, M.; Haack, D. - Vaso-pressor role of ADH in the pathogenesis of malignant DOC hypertension. *Amer. J. Physiol.* 232: F260, 1977.
359. Möhring, J.; Möhring, B.; Petri, M.; Haack, D. - Plasma vasopressin concentration and effects of vasopressin antiserum on blood pressure in rats with malignant two kidney Goldblatt hypertension. *Circ. Res.* 42: 17, 1978.
360. Crofton, J. T.; Share, L.; Shade, R. E.; Allen, C.; Tarnowski, D. - Vasopressin in the rat with spontaneous hypertension. *Amer. J. Physiol.* 235: 361, 1978.
361. Borst, J. G. G.; Borst-de Geus, A. - Hypertension explained by starling theory of circulatory homeostasis. *Lancet*, 1: 677, 1963.
362. Meyer, P.; Garay, R. P.; Nazaret, C. et al. - Inheritance of abnormal erythrocyte cation transport in essential hypertension. *Br. Med. J.* 282: 1114, 1981.
363. Kaplan, N. M. - Renal dysfunction in Essential Hypertension - Editorial. *N. Engl. J. Med.* 309: 1052, 1983.
364. Luft, F. C.; Weinberger, M. H.; Grim, C. E. et al. -Sodium Sensitivity in Normotensive Human Subjects. *Ann. Intern. Med.* 98 (Part 2): 758, 1983.
365. Tobian, L.; Lange, J.; Aza, S. et al. - Reduction of natriuretic capacity and renin release in isolated, blood-perfused kidneys of Dahl hypertension prone rats. *Circ. Res.* 43 (suppl 1): 1-92, 1978.
366. Edmondson, R. P. S.; Thomas, R. D.; Hilton, P. J.; Patrick, J.; Jones, N. F. - Abnormal leukocyte sodium composition and sodium transport in essential hypertension. *Lancet*, 1: 1003, 1975.
367. de Wardener, H. E.; MacGregor, G. A. - The natriuretic hormone and its possible relationship to hypertension. In: Genest, J.; Kuchel, O.; Hamet, P.; Cantin, M. (eds) - *Hypertension: Physiopathology and Treatment*. 2nd ed. New York: McGraw-Hill Book Co.; 84-95, 1983.
368. Blaustein, M. P.; Hamlyin, J. M. - Role of a natriuretic factor in essential hypertension: an hypothesis. *Ann. Intern. Med.* 98 (Part 2): 785, 1983.
369. Rasmussen, H. - Cellular calcium metabolism. *Ann. Intern. Med.* 98 (Part 2): 809, 1983.
370. Langford, H. G. - Dietary potassium on hypertension. *Epidemiologic data. Ann. Intern. Med.* 98 (Part 2): 770, 1983.
371. Watson, R. L. Langford, H. G.; Abenerthy, J.; Barnes, T. Y.; Watson, M. J. - Urinary electrolytes, body weight, and blood pressure: pooled cross-sectional results among four groups of adolescent females. *Hypertension*. 2 (Part 2): 193, 1980.
372. Grim, C. E.; Luft, F. C.; Miller, J. Z. et al. - Racial differences in blood pressure in Evans County, Georgia:

- relationship to sodium and potassium intake and plasma renin activity. *J. Chronic. Dis.* 33: 87, 1980.
373. Tannen, R. - Effects of potassium on blood pressure control. *Ann. Intern. Med.* 98 (Part 2): 773, 1983.
374. de Bold, A. J.; Borenstein, H. B.; Veress, A. T.; Sonnenberg, H. - A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extracts in rats. *Life Set.* 28: 29, 1981.
375. Genest, J. - Volume hormones and blood pressure. *Ann. Intern. Med.* 98 (Part 2): 744, 1983.
376. Gruber, K. A.; Whitaker, J. M.; Buekalew, V. M. Jr. -Endogenous digitalis-like substance in plasma of volume expanded dogs. *Nature*, 28: 743, 1980.
377. Garcia, R. Cantin, M.; Thibault, G.; Ong, H.; Genest, J. - Relationship of specific granules to the natriuretic and diuretic activity of rat atria. *Experientia*, 38: 1071, 1982.
378. Linden, R. J. - Atrial reflexes in renal function. *Am. J. Cardiol.* 44: 879, 1979.
379. McCarron, D. A. - Calcium and Magnesium nutrition in human hypertension. *Ann. Int. Med.* 98 (Part 2): 800, 1983.
380. McCarron, D. A. - Blood pressure and calcium balance in the Wistar-Kyoto rat. *Life Set.* 208; 367, 1980.
381. McCarron, D. A. - Calcium, magnesium and phosphorus balance in human and experimental hypertension. *Hypertension*, 4: III-27, 1982.
382. Resnick, L. M.; Laragh, J. H. - The hypotensive effect of short-term oral calcium loading in essential hypertension. *Clin. Res.* 32: 334A, 1983. Abstract.
383. Rasmussen, H. - Cellular calcium metabolism. *Ann. Int. Med.* 98 (Part 2): 809, 1983.
384. Cheung, W. Y. - Calmodulin plays a pivotal role in cellular regulation. *Science*, 207: 19, 1980.
385. Resnick, L. M.; Larag, J. H.; Sealey, J.; Alderman, M. -Divalent cations in Essential Hypertension: Relations between serum ionized calcium, magnesium, and plasma renin activity. *N. Engl. J. Med.* 304: 88, 1983.
386. Churchill, P. C. - Possible mechanism of the inhibitory effect of ouabain on renin secretion from rat renal cortical slicer. *J. Physiol. (Soudn)* 294: 123, 1979.
387. Fray, J. C. S. - Stimulus-secretion complying of renin: role of hemodynamic and other factors. *Circ. Res.* 47: 485, 1980.
388. Canessa, M.; Adragna, N.; Solomon, H. S.; Connolly, T. M.; Tosteson, D. C. - Increased sodium-lithium countertransport in red cells of patients with essential hypertension. *N. Engl. J. Med.* 302: 772, 1980.
389. Bandonim, M.; Meyer, P.; Fermandjian, S.; Morgat, J. L. - Calcium release induced by interaction of angiotensin with its receptors in smooth muscle cell microsomes. *Nature*, 235: 336, 1972.
390. Horton, R.; Biglieri, E. G. - Effect of aldosterone on the metabolism of magnesium. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 22: 1187, 1972.
391. Share, L. - Vasopressin and cardiovascular regulation. *Federation Proc.* 43: 78, 1984.
392. Frieden, J.; Keller, D. - Decreased resistance to hemorrhage in neurohypophysectomized dogs. *Circ. Res.* 2: 214, 1954.
393. Share, L. - Acute reduction in extracellular fluid volume and the concentration of antidiuretic hormone in blood. *Endocrinology*, 69: 925, 1964.
394. Share, L. Levy, M. N. - Cardiovascular receptors and blood titer of antidiuretic hormone. *Am. J. Physiol.* 203: 426, 1962.
395. Swanson, L. W. - Immunohistochemical evidence for a neurophysin-containing autonomic pathway arising in the paraventricular nucleus of the hypothalamus. *Brain Res.* 128: 346, 1977.
396. Crofton, J. T.; Share, L.; Wang, B. C.; Shade, R. E. - Pressor responsiveness to vasopressin in the rat with DOC-salt hypertension. *Hypertension*, 2: 424, 1980.
397. Pullan, P. T.; Johnston, C. L. Anderson, W. P.; Korner, P. I. - Plasma vasopressin in blood pressure homeostasis and in experimental renal hypertension, *Am. J. Physiol.* 239: 1181, 1980.
398. Koletsky, S.; Goodsitt, A. M. - Natural history and Pathogenesis of renal ablation hypertension. *Arch. Pathol.* 69, 654: 1960.
399. Padfield, P. L.; Lever, A. F.; Brown, J. J.; Morton, J. Robertson, J. I. S. - Changes of vasopressin in hypertension: cause of effect? *Lancet*, 1: 1255, 1976.
400. Cowley, A. W. Cushman, W. C.; Quillen, E. W.; Skelton, M. M. Langford, H. G. - Vasopressin elevation in essential hypertension and increased responsiveness to sodium intake. *Hypertension* 3 (Suppl.) 93, 1981.
401. Share, L.; Crofton, J. T. - The role of vasopressin in hypertension. *Federation Proc.* 43: 103, 1984.
402. Mulinari, R. A.; Kohlmann, Jr. O.; Ribeiro, A. B.; Saragoça, M. A. S.; Guerra, E. M. M.; Gauras, H.; Ramos, O. L. - Interação entre o Sistema Renina-Angiotensina, sistema nervoso autônomo e a vasopressina na Hipertensão Arterial Severa. *Anais do XII Congresso Brasileiro de Nefrologia*, pág. 7, 1984.
403. Reisin, E.; Frohlich, E. D. - Obesity: Cardiovascular and Respiratory Pathophysiological alterations. *Arch. Intern. Med.* 141: 431, 1981.
404. Kannel, W. B.; Brand, N.; Skinner, J. J., et al. - The relation of adiposity to blood pressure and development of hypertension. The Framingham Study, *Ann. Intern. Med.* 67: 48, 1967.
405. Primary prevention of essential hypertension. Report of a WHO Scientific Group n.º 686, WHO, Geneva, 1983.
406. Sims, E. A. H. - Mechanisms of hypertension in the syndromes of obesity. *International Journal of Obesity* 5 (suppl. 1): 9, 1981.
407. Sims, E. A. H.; Danforth, E.; Horton, E. S.; Bray, G. A.; Glennon, J. A.; Salans, L. B. - Endocrine and metabolic effects of experimental obesity in man. *Recent Prog. Horm. Res.* 29: 457, 1973.
408. Dali, L.; Silver, L.; Christie, R. - Role of Salt in the fall of blood pressure accompanying reduction of obesity. *New Engl. J. Med.* 258: 1186, 1958.
409. DeFronzo, R. A.; Cooke, C. R.; Andres, R.; Faloona, G. R.; Davis, P. J. - The effect of Insulin on renal handling of sodium, potassium, calcium and phosphate in man. *J. Clin. Invest.* 55: 845, 1975.
410. DeLuize, M., et al. - Reduced activity of the red-cell sodium-potassium pump in human obesity. *Now Engl. J. Med.* 303: 1017, 1980.
411. Whyte, H. M. Blood pressure and obesity. *Circulation* 19: 511, 1959.
412. Alexander, J. K. Obesity and the circulation. *Mod. Cone. Cardio. Dis.* 32: 6, 1963.
413. Dustan, H. P.; Tarazi, R. C.; Mujais, S. - A comparison of hemodynamic and volume characteristics of obese and non-obese hypertensive patients. *International Journal of Obesity* 5 (suppl. I): 19, 1981.
414. Mujais, S. K.; Tarazi, R. C.; Dustan, H. P.; Fouad, F. M.; Bravo, E. L. - Hypertension in obese patients: hemodynamic and volume studies. *Hypertension*, 4: 84, 1982.
415. Besarab, A.; Silva, P.; Landsberg, L. et al. - Effect of catecholamines on tubular function in the isolated perfused rat Kidney. *Am. J. Physiol.* 233: F-39, 1977.
416. Landsberg, L.; Young, J. B. - Fasting, feeding and regulation of the sympathetic nervous system. *N. Engl. J. Med.* 298: 1295, 1978.
417. Young, J. B.; Mullen, D.; Landsberg, L. - Caloric restriction lowers blood pressure in the spontaneously hypertensive rat. *Metabolism*, 27: 1711, 1978.
418. Raisin, E.; Abel, R.; Modan, M.; Silverberg, D. S.; Eliahou, H. E.; Modan, B. - Effect of weight loss without salt restriction on the reduction of blood pressure in overweight hypertensive patients. *N. Engl. J. Med.* 298: 1, 1978.
419. Tuck, M. L.; Soven, J.; Doznfeld, L.; Kledzik, G.; Max-well, M. - The effect of weight reduction on blood pressure, plasma renin activity, and plasma aldosterone levels in obese patients. *The New Engl. J. Med.* 304: 930, 1981.
420. Jung, R. T.; Shetty, P. S.; Barrond, M.; Callingham, B. A.; James, W. P. T. - Role of catecholamines in hypotensive response to dieting. *Br. Mod. J.* 1: 12, 1979.