

# OBESIDADE E HIPERTENSÃO ARTERIAL

## OBESITY AND HYPERTENSION

Antônio Carlos de Souza Spinelli<sup>1,2</sup>

### RESUMO

A hipertensão arterial e a obesidade apresentam etiologia complexa, multifatorial e resultante da interação de genes, ambiente, estilos de vida e fatores emocionais e são consideradas um estado inflamatório crônico de baixa intensidade, uma vez que estudos evidenciam uma associação destas condições clínicas com níveis elevados de marcadores inflamatórios. A hipertensão arterial associada à obesidade apresenta complexos mecanismos, entretanto a hiperativação simpática se apresenta como fator principal envolvido nestes mecanismos. Nos indivíduos obesos o incremento da atividade simpática decorre principalmente da resistência insulínica e consequente hiperinsulinemia, da hiperativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRA); e da hiperleptinemia. Esses fatores levam a hiperativação simpática por diversas vias, podendo ser um estímulo direto no sistema nervoso central ou por vias indiretas, mas o estado hiperadrenérgico resultante desencadeia uma série de alterações que resultam na hipertensão arterial, aterosclerose e risco aumentado de fenômenos trombóticos. Entre as inúmeras alterações resultantes da hiperatividade simpática observada na obesidade, podemos destacar: aumento na formação de produtos glicosados, incremento da ação trófica na musculatura vascular, maior reabsorção tubular de sódio, expressão do RNAm do angiotensinogênio no tecido adiposo humano, estresse oxidativo nos tecidos vasculares, redução na biodisponibilidade do óxido nítrico por modificações na óxido nítrico sintetase (eNOS). Outros agentes e outras adipocinas, como a resistina, visfatina e a grelina, também estão envolvidos nos mecanismos causadores da hipertensão arterial dos indivíduos obesos, mas, têm um papel menos relevante que a leptina e a adiponectina. Recentemente estudos demonstram o papel ativo dos macrófagos, e, portanto, da imunidade inata na rede inflamatória do tecido adiposo, apontando a importante participação de elementos da imunidade adaptativa, como as células T e suas citocinas.

**Descritores:** Hipertensão; Anti-Hipertensivos; Obesidade.

### ABSTRACT

*Arterial hypertension and obesity present complex, multifactorial etiology resulting from the interaction of genes, environment, lifestyles and emotional factors and are considered a low intensity chronic inflammatory state, since studies show an association of these clinical conditions with levels of inflammatory markers. The hypertension associated to obesity presents complex mechanisms, however the sympathetic hyperactivation presents itself as the main factor involved in these mechanisms. In obese individuals, the increase in sympathetic activity results mainly from insulin resistance and consequent hyperinsulinemia, hyperactivation of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAS); and hyperleptinemia. These factors lead to sympathetic hyperactivation through several pathways, which may be a direct stimulus in the central nervous system or indirectly, but the resulting hyperadrenergic state triggers a series of alterations that result in hypertension, atherosclerosis and an increased risk of thrombotic phenomena. Among the innumerable alterations resulting from the sympathetic hyperactivity observed in obesity, we can highlight: increased formation of glycosated products, increased trophic action on vascular musculature, increased tubular sodium reabsorption, expression of angiotensinogen mRNA in human adipose tissue, oxidative stress in tissues reduction in the bioavailability of nitric oxide by modifications in nitric oxide synthase (eNOS). Other adipokines, such as resistin, visfatin and ghrelin, are also involved in the mechanisms causing arterial hypertension in obese individuals, but they play a less relevant role than leptin and adiponectin. Recent studies have demonstrated the active role of macrophages, and therefore of innate immunity in the inflammatory network of adipose tissue, pointing to the important participation of elements of adaptive immunity, such as T cells and their cytokines.*

**Keywords:** Hypertension; Antihypertensive Agents; Obesidade.

1. Universidade Federal do Rio Grande do Norte- Natal,RN, Brasil.

2. Cardiocentro. Natal ,RN, Brasil.

Correspondência: Antônio Carlos de Souza Spinelli. Rua Campos Sales, 742 Tirol. CEP 59020-300. Natal, RN, Brasil. spinelli@cardiol.br

## INTRODUÇÃO

Os indivíduos obesos são mais predispostos à ocorrência de eventos cardiovasculares que indivíduos com peso normal. A obesidade, considerada nos séculos passados como símbolo de fartura, saúde e beleza, é atualmente considerada uma doença crônica multifatorial caracterizada pelo excesso de gordura corporal decorrente da hiperplasia e/ou hipertrofia dos adipócitos.<sup>1</sup>

Muitos estudos mostram o impacto da obesidade e da distribuição de gordura corporal sobre o risco cardiovascular na população de indivíduos com sobrepeso ou obesidade. O relatório “Estatísticas Mundiais de Saúde 2012”, da Organização Mundial da Saúde (OMS),<sup>2</sup> afirma que a obesidade é a causa de morte de 2,8 milhões de pessoas por ano. Estimativas do Ministério da Saúde indicam que quase 30% da população brasileira têm pressão elevada e, aproximadamente 70% dos homens e 61% das mulheres com hipertensão arterial sistêmica são obesos<sup>3</sup> e que são observadas elevadas prevalências de intolerância à glicose ou diabetes (21,8%), hipercolesterolemia (49,1%), hipertrigliceridemia (21,3%) e hipertensão arterial (43,8%) na população obesa. A obesidade favorece a ocorrência dos fatores de risco cardiovascular, sendo que a distribuição central da gordura corporal se destaca especialmente como fator importante no desenvolvimento da hipertensão arterial.

A obesidade e os fatores de risco cardiovasculares associados com a hipertensão arterial resultam na maior probabilidade de o indivíduo desenvolver a doença aterosclerótica.<sup>4</sup> Certamente a epidemia de obesidade responde por parte do aumento das mortes relacionadas às doenças cardiovasculares observadas no Brasil

## TECIDO ADIPOSEO

Há muito tempo que está completamente demonstrado que o tecido adiposo não é um tecido inerte, que apenas armazena gordura.<sup>5</sup> O tecido adiposo é considerado um órgão dinâmico metabolicamente, além de ser o principal local de armazenamento para o excesso de energia, tem função endócrina, capaz de sintetizar uma série de compostos biologicamente ativos que regulam a homeostase metabólica. Esse tecido dinâmico é constituído não apenas por adipócitos, mas também de outros tipos de células chamadas fração de estroma vascular, compreendendo as células sanguíneas, células endoteliais, células precursoras adiposas, células do sistema imunológico, entre outras.<sup>6</sup>

Vários estudos têm demonstrado que o tecido adiposo produz uma série de substâncias, as quais são denominadas adipocinas, dentre as quais leptina, adiponectina, resistina e algumas citocinas, como interleucina-6 (IL-6), fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), e a proteína quimio atraiante de monócito (MCP-1), são as mais frequentes.<sup>7</sup>

## OBESIDADE E HIPERTENSÃO ARTERIAL

A etiologia da obesidade é complexa, multifatorial e resultante da interação de genes, ambiente, estilos de vida e fatores emocionais.<sup>8</sup> Existe uma correlação direta da hipertensão arterial associada à obesidade com a elevação da atividade simpática e com a inflamação, presentes também no processo

aterosclerótico.<sup>9</sup> Estudos epidemiológicos demonstram que entre os fatores para o desenvolvimento de hipertensão arterial em indivíduos pré-hipertensos, a circunferência da cintura elevada foi o preditor mais significativo, reforçando a importância da obesidade central no desenvolvimento da hipertensão arterial.<sup>10</sup>

Evidências atuais apontam a obesidade central e a generalizada como um estado inflamatório crônico de baixa intensidade; é o tecido adiposo que, por meio das adipocitocinas, modula vários eventos fisiológicos e fisiopatológicos do metabolismo humano. Influências externas como, estresse crônico, o consumo excessivo de gorduras saturadas e os estímulos ambientais, são capazes de provocar o aumento da secreção das citocinas pró- inflamatórias observadas no Quadro 1.<sup>11</sup>

A hipertensão arterial também é considerada um estado inflamatório crônico. Estudos clínicos revelam uma estreita correlação entre infiltrado de células inflamatórias e o estresse oxidativo observado nos tecidos vasculares de indivíduos hipertensos, demonstraram uma associação da hipertensão com níveis elevados de marcadores inflamatórios, principalmente PCR, IL-6, IL-1 $\beta$ , TNF-alfa e moléculas de adesão intercelular 1 (ICAM 1) e vascular 1 (VCAM 1) que constam na Tabela 1.<sup>12</sup>

A produção de espécies reativas de oxigênio é um dos principais mecanismos pelo qual o sistema renina-angiotensina-aldosterona provoca alterações vasculares na hipertensão arterial.<sup>13</sup> O Quadro 2 apresenta as espécies reativas de oxigênio predominantes nos stress oxidativo vascular.

Os mecanismos da hipertensão arterial associados à obesidade são complexos, mas, a literatura tem demonstrado hiperativação simpática em um grande grupo de indivíduos hipertensos obesos. Estudos fornecem indícios da patogênese e das consequências da hiperatividade simpática na obesidade em vários subgrupos de indivíduos obesos; o tônus simpático apresenta-se aumentado no rim, no musculoesquelético e em vasos periféricos.<sup>14</sup>

Os fatores envolvidos nesse aumento da atividade simpática, em maior ou menor grau, incluem: a) resistência insulínica e consequente hiperinsulinemia; b) hiperativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRA); e c) hiperleptinemia.<sup>15,16</sup>

## RESISTÊNCIA INSULÍNICA

Em circunstâncias normais, a insulina estimula a absorção da glicose pelo músculo esquelético, inibe a gliconeogênese e a produção hepática de lipoproteínas de muito baixa

Quadro 1. Principais Marcadores Inflamatórios.

- Interleucina 1 (IL-1)
- Interleucina 6 (IL-6)
- Fator de necrose tumoral-alfa (TNF- $\alpha$ ).
- PCR
- Moléculas de adesão intercelular 1 (ICAM 1)
- Moléculas de adesão vascular 1 (VCAM 1)

Quadro 2. Espécies Reativas de Oxigênio.

- O superóxido (O <sub>2</sub> -)
- O radical hidroxila (OH-)
- Peróxido de hidrogênio (H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> )
- Produtos instáveis da peroxidação de lipídios

densidade (VLDL), além de diminuir a lipólise no tecido adiposo.<sup>17</sup> No músculo esquelético e no tecido adiposo, a sinalização intracelular da insulina começa com sua ligação a um receptor específico de membrana, uma proteína com atividade tirosina quinase intrínseca, denominada receptor de insulina (IR).<sup>18</sup>

A ativação do receptor de insulina resulta na fosforilação em tirosina de diversos substratos, incluindo substratos do próprio receptor de insulina 1 e 2 (IRS-1 e IRS-2). A fosforilação das proteínas cria sítios de ligação para outra proteína do citosol, a fosfatidilinositol 3-quinase (PI3k), promovendo sua ativação. A ativação da PI3k permite o transporte de glicose através da translocação da proteína GLUT-4 para a membrana celular, permitindo o influxo da glicose por difusão facilitada. Os GLUT-4 são os principais responsáveis pela captação da glicose circulante nos seres humanos.<sup>19</sup>

No entanto, na ativação crônica da produção de citocinas pró-inflamatórias intracelulares dependentes da ação da insulina, pode ocorrer à deterioração da resposta do tecido ao hormônio,<sup>20</sup> e níveis elevados de TNF- $\alpha$  e IL-6 no tecido adiposo acarretariam o quadro metabólico de resistência insulínica; esse quadro se instala porque essas citocinas pró-inflamatórias, principalmente o TNF- $\alpha$ , age na fosforilação de resíduos de serina no receptor de insulina (IRS-1), impedindo a continuidade da cascata que tem por estágio final expressão do GLUT 4<sup>21</sup> levando, a disfunção do tecido adiposo.<sup>22</sup>

Existe uma relação direta entre o aumento de tecido adiposo visceral e a resistência à insulina. A tolerância diminuída à glicose e a consequente hiperglicemia associada à hiperinsulinemia, facilitam a formação de produtos glicosados, os quais interagem com receptores e modificam a função endotelial, propiciando formação de uma placa aterosclerótica em médio e longo prazo.<sup>23</sup> Resistência à insulina acarreta também uma redução na produção de óxido nítrico, atenuando a vasodilatação mediada pelo endotélio e favorecendo a hipertensão arterial e aumento do inibidor de ativador de plasminogênio-1 (PAI-1), que produz um risco aumentado de fenômenos trombóticos.<sup>24,25</sup>

O mecanismo provável para o aumento da pressão arterial a partir da hiperinsulinemia da resistência insulínica, seria a ação trófica provocada na musculatura dos vasos resultando no aumento da resistência vascular,<sup>26</sup> que não é observada na elevação crônica da insulinemia do insulinoma.<sup>27</sup> As diferentes respostas tensionais à hiperinsulinemia são compreendidas porque a elevação da pressão arterial é uma resposta dependente da resistência à insulina, da predisposição genética para hipertensão arterial ou uma associação de ambos e a hiperinsulinemia da resistência à insulina provoca uma maior reabsorção de sódio e aumento da atividade simpática,<sup>28</sup> e a predisposição genética para hipertensão arterial pode provocar exacerbação da atividade simpática e atenuação na ação vasodilatadora da insulina. A estimulação do sistema nervoso central, resulta num estado hiperadrenérgico, que apesar de ser um mecanismo fisiológico que desencadeia maior termogênese objetivando limitar maior ganho de peso,<sup>29,30</sup> leva ao aumento da pressão arterial.

## HIPERATIVAÇÃO DO SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA

Nos indivíduos obesos, observa-se uma hiperativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRA)<sup>31</sup> e, além

da expansão de volume e da retenção de sódio, também a expressão do RNAm do angiotensinogênio no tecido adiposo. O angiotensinogênio produzido pode contribuir para elevação dos níveis circulantes favorecendo o aparecimento das doenças relacionadas à obesidade, como a hipertensão arterial sistêmica e a síndrome metabólica.<sup>32</sup>

O tecido adiposo apresenta a capacidade de sintetizar todos os componentes do SRA, e a geração local de angiotensina II tem marcada influência na diferenciação dos pré-adipócitos em adipócitos,<sup>32,33</sup> onde essa diferenciação é dificultada pela angiotensina II,<sup>34</sup> resultando na formação de adipócitos grandes e disfuncionais. Nos grandes adipócitos observa-se um aumento na expressão de angiotensinogênio e desta forma se estabelece um círculo vicioso entre o SRA e o tecido adiposo disfuncional, que está associado a hipertensão arterial dos obesos. Esses adipócitos estariam também envolvidos na produção de níveis elevados de leptina, espécies reativas de oxigênio e citocinas pró-inflamatórias.<sup>35</sup>

Nos grandes depósitos adipócitos disfuncionais são encontrados infiltrados de macrófagos, que apresentam comunicações recíprocas com as células de gordura e os ácidos graxos livres liberados pelos adipócitos, promovendo a produção de TNF- $\alpha$  pelos macrófagos, o que, por sua vez, induz à produção de interleucina (IL)-6 pelos adipócitos.<sup>36</sup>

Estudos recentes apontam uma íntima associação entre infiltração de células inflamatórias e estresse oxidativo nos tecidos vasculares de indivíduos hipertensos, pois um dos principais mecanismos pelo qual o SRA provoca alterações vasculares na hipertensão arterial seria a produção de espécies reativas de oxigênio. O superóxido (O<sub>2</sub><sup>•-</sup>), o radical hidroxila (OH<sup>-</sup>) e o peróxido de hidrogênio (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), além dos produtos instáveis da peroxidação de lipídios, compõem o grupo conhecido como espécies reativas de oxigênio (EROs).<sup>37</sup>

A atuação das espécies reativas de oxigênio e das espécies reativas de nitrogênio (ERNs) sobre o sistema cardiovascular envolve a regulação e a diferenciação celular, a modulação de matriz extracelular, a inativação de óxido nítrico e a estimulação de muitas cinases.<sup>38</sup>

A célula endotelial produz óxido nítrico (NO<sup>•</sup>) a partir da enzima óxido nítrico sintetase (eNOS) que converte o aminoácido L-arginina a NO<sup>•</sup> + L-citrulina, com a participação de NAD(P)H/NADP<sup>+</sup> e do complexo cálcio/calmodulina,<sup>39</sup> que tem ação vasodilatadora sobre as células musculares lisas e atua na inibição da atividade plaquetária, agregação de leucócitos e proliferação das células musculares lisas da vasculatura endotelial,<sup>40</sup> sendo imprescindível na regulação da pressão arterial.

Na hipertensão arterial do obeso, a hiperativação do SRAA resulta numa rede complexa de sistemas e substâncias vasoativas que atuam favorecendo à produção intravascular de ERO e ERN, com a participação das NAD(P) Hox associadas à membrana, acarretando estresse oxidativo vascular decorrente da disfunção endotelial, onde o fator principal de elevação tensional seria a redução do vaso-relaxamento resultante da menor bioatividade do óxido nítrico na parede vascular.<sup>41,42</sup> Neste caso, o estresse oxidativo vascular é caracterizado pela superprodução do ânion radical superóxido (O<sub>2</sub><sup>•-</sup>),<sup>41,44</sup> que inibe a atividade do óxido nítrico ao reagir com ele e formar peroxinitrito (ONOO<sup>-</sup>).

A queda na disponibilidade de NO• favorece maior atividade da Endotelina-1 (ET-1), que participa diretamente na patogênese da hipertensão arterial,<sup>41</sup> pela predominância dos fatores vasoconstritores.<sup>45</sup>

A maior expressão da angiotensina II (Ang II) ativa a produção de NAD(P)Hox, diminuindo a biodisponibilidade de NO• também por alterar a síntese pela óxido nítrico sintetase (eNOS). A ativação de NAD(P)Hox via receptor AT1, desencadeia o processo de crescimento vascular, uma vez que as espécies reativas geradas ativam cascatas proliferativas no músculo liso vascular.<sup>46</sup>

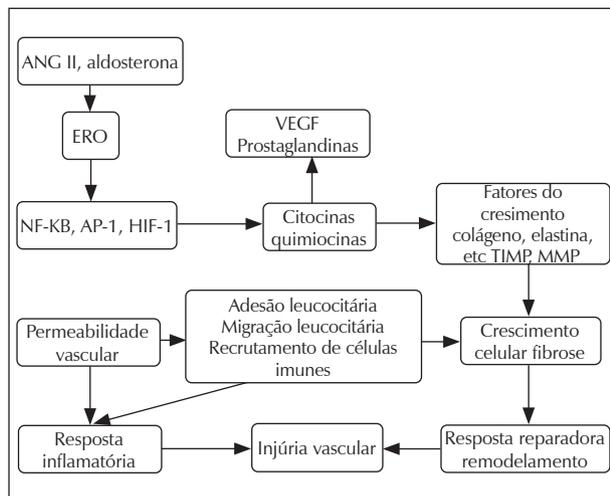


Figura 1. Fisiopatologia das lesões vasculares induzidas pela Angiotensina II e Aldosterona.

### Hiperleptinemia

Evidências recentes apontam a leptina como um possível elo de ligação entre a obesidade e o aumento da atividade simpática, pois, além de seus efeitos metabólicos e de controle do apetite, a leptina tem ação direta no hipotálamo aumentando a atividade simpática.<sup>47,48</sup>

A leptina, um peptídeo produzido principalmente nos adipócitos, atua no SNC tendo como resposta a redução do apetite e o aumento do gasto energético por meio da ativação adrenérgica. Efeitos da leptina na função cardiovascular também foram demonstrados, podendo representar uma ligação direta entre obesidade e hipertensão arterial sistêmica.<sup>48</sup>

Os níveis circulantes de leptina encontram-se elevados nos indivíduos obesos, quando comparados aos níveis dos indivíduos magros, sugerindo a existência de um estado de “resistência” à ação da leptina na obesidade, que parece ter uma seletividade para efeitos metabólicos da leptina, mantendo a ativação simpática.<sup>48</sup>

O TNF- $\alpha$ , um dos marcadores inflamatórios mais estudados, estimula a produção de endotelina-1 e angiotensinogênio *in vitro*, podendo estar envolvido, na etiopatogenia e fisiopatologia da hipertensão associada à obesidade.<sup>49</sup> O nível circulante dos receptores solúveis de TNF- $\alpha$  correlaciona-se com o índice de massa corpórea e da circunferência abdominal. Seu aumento induz a uma ampliação de leptina e há uma relação entre nível de leptina e receptores livres circulantes de TNF- $\alpha$ .

### OUTRAS ADIPOCINAS

Outros mecanismos com provável envolvimento na hiperativação simpática da obesidade são os elevados níveis de ácidos graxos livres circulantes<sup>50</sup> e a ação de outras adipocinas, que além da leptina, participam do processo inflamatório e da resistência à insulina, as principais são, a adiponectina, resistina, visfatina e grelina.<sup>51</sup>

Evidências mostram um importante papel anti-inflamatório da adiponectina.<sup>52</sup> Nos tecidos periféricos, ela promove a oxidação dos ácidos graxos livres, agindo favoravelmente na sensibilidade à insulina e também lhe é atribuído um papel central, com outros efeitos metabólicos e propriedades anti-inflamatórias e anti-ateroscleróticas.<sup>52,53</sup> Nos indivíduos obesos encontramos reduzidos níveis séricos de adiponectina, redução associada mais a quantidade de gordura visceral do que da gordura total.<sup>52</sup> As propriedades benéficas da adiponectina, do ponto de vista cardiovascular e metabólico, são ações anti-inflamatórias e antitrombóticas e inibição da produção de proteína C-reativa (PCR) nas células endoteliais, pela modulação da AMP-quinase (AMP-K).<sup>54</sup>

A resistina é um peptídeo de 114 aminoácidos, produto do adipócito associado diretamente com a resistência à insulina, e sua liberação está relacionada com a inflamação, com a IL-6, a hiperglicemia, com os hormônios de crescimento e os gonadais.<sup>55</sup>

A visfatina é outra adipocina produzida predominantemente no tecido adiposo visceral, pelos adipócitos e macrófagos. A expressão de mRNA da visfatina aumenta significativamente durante a diferenciação dos pré-adipócitos para adipócitos.<sup>56</sup> Ela mimetiza os efeitos da insulina em adipócitos, miócitos e hepatócitos em cultura e diminui os níveis de glicose no plasma em animais, por ligação e ativação do receptor da insulina,<sup>57</sup> e seus níveis estão elevados em processos inflamatórios.<sup>58</sup> Sua principal ação está relacionada com o metabolismo energético e imunidade inata e por isso, considerada como uma adipocina pró-inflamatória, sendo capaz de induzir a ativação de macrófagos e de estimular a produção de TNF- $\alpha$  e IL-6.<sup>59</sup>

A grelina, conhecida como o hormônio da fome, é um peptídeo produzido principalmente nas células épsilon do estômago e do pâncreas quando o estômago está vazio, e atua no hipotálamo lateral e no núcleo arqueado estimulando o apetite.<sup>60</sup> O alimento entrando em contato com a parede do estômago, acarreta uma redução na produção de grelina e quando o estômago está vazio, a secreção da grelina é intensificada, a sua atuação no SNC resulta na sensação de fome. Quanto mais elevado for a concentrações sérica, maior será a sensação de fome.<sup>61</sup> A grelina também esta envolvida no equilíbrio energético, aumentando o armazenamento de gordura,<sup>62</sup> e seria um agentes responsáveis pela compulsão a comidas gordurosas e açucaradas e a bebidas alcoólicas.<sup>63</sup>

Em obesos, a secreção de grelina é menor do que nas pessoas com o peso ideal, devido à sua maior sensibilidade ao hormônio que está associada ao mecanismo que reduz sua produção quando se ganha peso. As pessoas magras secretam grandes quantidades do hormônio, à noite enquanto dormem, fenômeno não observado nos obesos.<sup>64</sup>

As outras adipocinas, como a leptina e a adiponectina, têm um papel mais relevante na obesidade.<sup>65</sup>

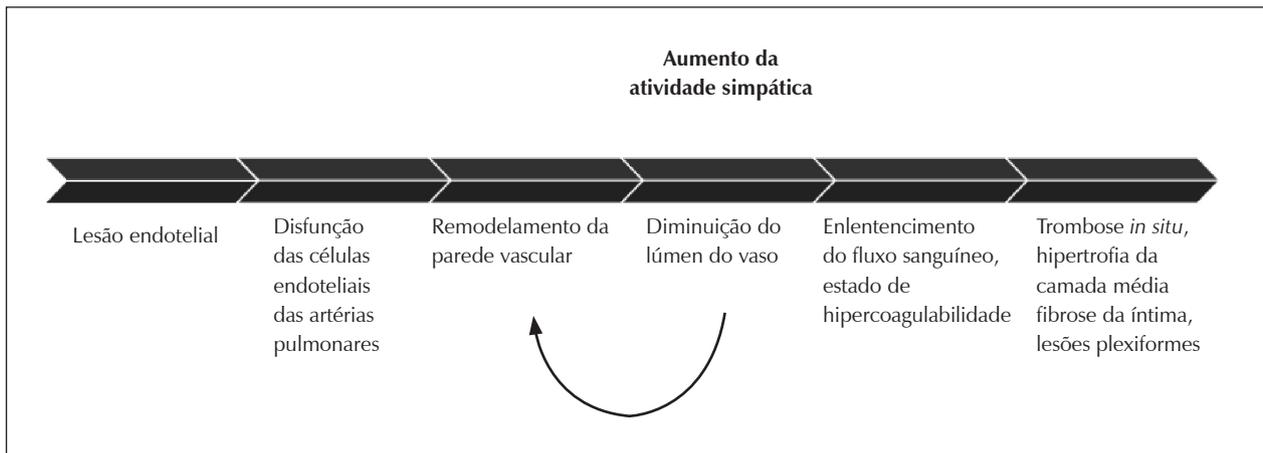


Figura 2. Patogênese da hipertensão arterial associada à esclerose sistêmica.

## MECANISMOS ADICIONAIS

A síndrome da apneia obstrutiva do sono (SAOS) também é apontada como um dos mecanismos adicionais na gênese da hipertensão arterial dos indivíduos obesos.

Pausas respiratórias durante o sono, apneias ou hipopneias, com duração mínima de 10 segundos, ocorrem inúmeras vezes e, caracterizam a SAOS, uma patologia crônica, progressiva, com alta mortalidade e morbidade cardiovascular. Tem maior prevalência em homens obesos com idade entre 40 e 60 anos e, nos obesos mórbidos a incidência ultrapassa 50%. A apneia do sono, pode ter elevada implicação na ocorrência da hipertensão dos obesos, incluindo os quadros de hipertensão resistente.

As pausas respiratórias, a hipóxia e a hipercapnia levam a hiperatividade do SNA com alteração da sensibilidade dos quimiorreceptores e barorreceptores, os despertares acarretam fragmentação do sono, sonolência diurna, déficit cognitivo e levam a alterações cardiovasculares a partir da ativação do SNA. Este aumento da atividade simpática durante o sono é também estendido ao período de vigília, e com o passar do tempo de evolução, pode determinar o aparecimento ou agravamento da hipertensão arterial sistêmica (HAS). Este aumento da atividade simpática acarreta a ausência do descenso noturno observado na MAPA, um indicador de alerta para a investigação de apneia.<sup>66</sup>

## PAPEL DO SISTEMA IMUNE

Múltiplos estudos demonstram a expressão aumentada de mediadores inflamatórios no tecido adiposo de indivíduos obesos. O acúmulo local de macrófagos, e seu papel central na inflamação, provoca desequilíbrio na homeostase metabólica local e sistêmica. O papel ativo dos macrófagos, e portanto, da imunidade inata na rede inflamatória do tecido adiposo, trouxe a hipótese de que, semelhante a outras condições inflamatórias crônicas como a aterosclerose, a obesidade também teria a importante participação de elementos da imunidade adaptativa, como as células T e suas citocinas, entre elas o interferon-gama (IFN $\gamma$ ) e a citocina T-helper 1 (ou Th1).<sup>67</sup>

Componentes do sistema imune inato e adaptativo também desempenham uma participação importante na fisiopatologia da hipertensão arterial sistêmica (HAS). Os efeitos

da angiotensina II e aldosterona são mediados, ao menos em parte, por suas interações com os linfócitos T reguladores.<sup>68</sup>

A angiotensina II seus precursores, angiotensina I e angiotensinogênio, podem regular a imunidade adaptativa, atuando diretamente nos linfócitos, sendo capazes de induzir a proliferação dos linfócitos T humanos e das células *natural killer* (NK).<sup>69</sup> As células T humanas, também expressam angiotensinogênio, renina, enzima conversora da angiotensina e receptores AT1 e AT2, regulando a ativação de todo o sistema RAA e, adicionalmente, levando a produção do TNF- $\alpha$ .<sup>70</sup>

Elementos-chave em muitas vias pró-inflamatórias e pró-fibróticas na parede vascular, os macrófagos apresentam receptor mineralocorticoide e aumentam sua expressão em resposta ao interferon- $\gamma$  (INF- $\gamma$ ), secretado por linfócitos T.<sup>71</sup>

Recentemente a literatura vem dando destaque a participação de um grupo particular de linfócitos T nas lesões vasculares e inflamação. Os linfócitos T reguladores são capazes de promover a supressão das ações pró-inflamatórias das demais populações de linfócitos T, e, também de macrófagos, células dendríticas e neutrófilos,<sup>72</sup> além de reduzir a biodisponibilidade da citocina inflamatória IL-2 e secretar citocinas inibitórias, que acarretaria uma interrupção no ciclo celular e bloqueio na expansão clonal das células inflamatórias.<sup>73</sup>

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Fatores particulares contribuem na instalação da hipertensão arterial dos indivíduos obesos, entre eles destacam-se um inadequado estilo de vida com a adoção do sedentarismo e de um plano alimentar inapropriado, hábitos não saudáveis, como o tabagismo e consumo de bebidas alcoólicas, além dos elementos envolvidos na gênese da hipertensão secundária e os fatores genéticos.

Seguramente ainda persistem os grandes desafios encontrados na abordagem e no seguimento do paciente obeso hipertenso onde os fatores genéticos associados ao ganho de peso e à hipertensão arterial sistêmica, exercem um importante papel, inclusive levando a um perfil de hipertensão resistente, que apresenta como mecanismo mediador a hiperativação simpática.<sup>74</sup>

A adoção de intervenções que resultem em reduções, mesmo que modestas, do peso corporal podem levar a

declínios significantes nos níveis pressóricos, que são alcançados, pela queda no volume plasmático, nos níveis circulantes de insulina e pela atenuação da hiperatividade simpática.<sup>75</sup> São observadas reduções tensionais que variam entre 0,3 a 1,0 mmHg por quilograma a menos, independente de raça ou gênero.<sup>74</sup> A redução do peso corporal mostra-se como uma medida efetiva na redução dos níveis tensionais, mas, é uma situação muito difícil de ser mantida para a maioria dos indivíduos obesos, uma vez que reduções de 10% a 20% no peso provocam declínio no gasto energético basal em reposta a essa perda, criando um mecanismo facilitador para uma nova etapa de ganho de peso.<sup>76</sup>

A observação da fisiopatologia da hipertensão dos indivíduos obesos nos permite adotar uma escolha mais racional de fármacos hipotensores para o tratamento desse pacientes, deve-se objetivar, além de redução das cifras tensionais, uma intervenção favorável na disfunção endotelial e um declínio na hiperatividade simpática. Fármacos anti-hipertensivos que atuam na redução da produção e/ou atividade da angiotensina II,

como antagonistas de receptores de angiotensina II (ARA II), inibidores da enzima conversora IECAs) e betabloqueadores, principalmente os com elevada seletividade B1 e ação vasodilatadora, devem ser priorizados por sua ação anti-inflamatória, além, de sua reconhecida atuação na redução dos fatores mecânicos, como o *shear stress*; esses fármacos certamente reduziriam ou retardariam o estabelecimento da disfunção endotelial e da aterosclerose. Vale também destacar os efeitos antiproliferativos dos IECA e ARA II, onde a espessura íntima média vascular e a distensibilidade de vasos arteriais de grande calibre são positivamente afetadas, interferindo no remodelamento e na rigidez dos vasos. Os antagonistas dos canais de cálcio, embora se apresentem como uma das opções hipotensoras mais eficazes, não apresentam uma perfil metabólico homogêneo, e apenas os derivados dihidropiridínicos de terceira geração que bloqueiam os canais de cálcio T, apresentam modificações na proliferação celular, inflamação, fibrose, vasoconstricção e ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona.<sup>77</sup>

## REFERÊNCIAS

1. Repetto C, Rizzoli J, Bonatto C. Prevalência, Riscos e Soluções na Obesidade e Sobrepeso: Here, There, and Everywhere. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2003;47(6):633-5.
2. Organização Mundial da Saúde. Estatísticas da Saúde Mundial 2012. Geneva: OMS; 2012.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Sociedade Brasileira de Hipertensão. Hipertensão: Medicamentos. Brasília: Ministério da Saúde; 2012.
4. Rader DJ. Effect of insulin resistance, dyslipidemia, and intra-abdominal adiposity on the development of cardiovascular disease and diabetes mellitus. *Am J Med.* 2007;120:S12-8.
5. Ottaviani E, Malagoli D, Franceschi C. The evolution of the adipose tissue: a neglected enigma. *Gen Comp Endocrinol.* 2011;174(1):1-4.
6. Saely C, Geiger K, Drexel H. Browns versus white adipose tissue: a mini-review. *Gerontology.* 2012;58(1):15-23.
7. Trzeciak-Ryczek A, Tokarz-Deptuła B, Niedźwiedzka-Rystwej P, Deptuła W. Adipose tissue – component of the immune system. *Centr Eur J Immunol.* 2011;36:95-9.
8. Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica. Diretrizes Brasileiras de Obesidade – ABESO – 2009–2010. 3ª edição. São Paulo: ABESO.
9. Ross R. Atherosclerosis-an inflammatory disease. *N Engl J Med.* 1999;340:115-26.
10. Pitsavos C, Chrysoschoou C, Panagiotakos DB, Lentzas Y, Stefanadis C. Abdominal obesity and inflammation predicts hypertension among prehypertensive men and women: the ATTICA Study. *Heart Vessels.* 2008;23(2):96-103.
11. Gagliardi ART. Obesidade central, bases hormonais e moleculares da síndrome metabólica. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo.* 2004;14(4):557-66.
12. Dinh QN, Drummond GR, Sobey CG, Chrissobolis S. Roles of inflammation, oxidative stress, and vascular dysfunction in hypertension. *Biomed Res Int.* 2014;2014:406960.
13. Wang XL, Rainwater DL, VandeBerg JF, Mitchell BD, Mahaney MC. Genetic contributions to plasma total antioxidant activity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001;21(7):1190-5.
14. Esler M, Rumatir M, Wiesner G, Kaye D, Hastings J, Lambert G. Sympathetic nervous system and insulin resistance: from obesity to diabetes. *Am J Hypertens.* 2001;14:3045-9S
15. Rhamouni K, Haynes WG. Leptin and the central neural mechanisms of obesity hypertension. *Drugs Today (Barc).* 2002;38:807-17.
16. El-Atat F, Aneja A, McFarlane S, Sowers J. Obesity and hypertension. *Endocrinol Metab Clin N Am.* 2003;32:823-54.
17. Pessin JE, Saltiel AR. Signaling pathways in insulin action: molecular targets of insulin resistance. *J Clin Invest.* 2000;106(2):165-9.
18. Patti ME, Kahn CR. The insulin receptor - a critical link in glucose homeostasis and insulin action. *J Basic Clin Physiol Pharmacol.* 1998;9(2-4):89-109.
19. Pessin JE, Saltiel AR. Signaling pathways in insulin action: molecular targets of insulin resistance. *J Clin Invest.* 2000;106(2):165-9.
20. Shi H, Kokoeva MV, Inouye K, Zemel I, Yin H, Flier JS. TLR4 links innate immunity and fatty acid-induced insulin resistance. *J Clin Invest.* 2006;116(11):3015-25.
21. Schenk S, Saberi M, Olefsky JM. Insulin sensitivity: modulation by nutrients and inflammation. *J Clin Invest.* 2008;118(9):2992-3002.
22. Ashida H, Yamashita Y. Department of Applied Chemistry in Bioscience Biochemistry Frontiers. Kobe: Kobe University. Available from: <http://www.ans.kobe-u.ac.jp/english/gakka/seibutsu/seibutu1.html>.
23. Schmidt AM, Hori O, Cao R, Yan SD, Brett J, Wautier JL, et al. RAGE: a novel cellular receptor for advanced glycation end products. *Diabetes.* 1996;45 Suppl 3:S77-80.
24. McFarlane SI, Banerji M, Sowers JR. Insulin resistance and cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(2):713-8.
25. Chen YQ, Su M, Walia RR, Hao Q, Covington JW, Vaughan DE. Sp1 sites mediate activation of the plasminogen activator inhibitor-1 promoter by glucose in vascular smooth muscle cells. *J Biol Chem.* 1998;273(14):8225-31.
26. Stout RW, Bierman EL, Ross R. Effect of insulin on the proliferation of cultured primate arterial smooth muscle cells. *Circ Res.* 1975;36:319-27.
27. Tsutsu N, Nuno K, Kodama T, Nomiya R, Iwase M, Fujishima M. Lack of association between blood pressure and insulin in patients with insulinoma. *J Hypertens.* 1990;8:479-82.
28. Landsberg L. Obesity, metabolism, and hypertension. *Yale J Biol Med.* 1989; 62:511-9.
29. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease (syndrome X): an expanded definition. *Annu Rev Med.* 1993;44:121-31.
30. Hall JE. The kidney, hypertension, and obesity. *Hypertension.* 2003;41(3 Pt 2):625-33.
31. DeFronzo R, Ferrannini E. Insulin resistance: a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension dyslipidemia and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care.* 1991;14:173-94.
32. Tamura K, Umemura S, Yamakawa T, et al. Modulation of tissue angiotensinogen gene expression in genetically obese hypertensive rats. *Am J Physiol.* 1997;272:R1704-11.
33. El-Atat F, Aneja A, McFarlane S, Sowers J. Obesity and hypertension. *Endocrinol Metab Clin N Am.* 2003;32:823-54.
34. Pausova Z. From big fat cells to high blood pressure: a pathway to obesity-associated hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2006;15(2):173-8. 35. Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M, et al.
35. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J Clin Invest.* 2004;114(12):1752-61.

36. Suganami T, Nishida J, Ogawa Y. A paracrine loop between adipocytes and macrophages aggravates inflammatory changes: role of free fatty acids and tumor necrosis factor alpha. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005;25(10):2062-8.
37. Wang XL, Rainwater DL, VandeBerg JF, Mitchell BD, Mahaney MC. Genetic contributions to plasma total antioxidant activity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001;21(7):1190-5.
38. Sampaio WO, Santos RAS. Aplicações clínicas dos mecanismos fisiopatológicos da hipertensão arterial. Sistema renina-angiotensina: bases fisiopatológicas. *Rev Bras de Hipertensão.* 2004;11(1):67-70.
39. Malinski T. Understanding nitric oxide physiology in the heart: a nanomedical approach. *Am J Cardiol.* 2005;96 Suppl 1:13-24.
40. Ramachandran A, Levenon AL, Brookes PS, et al. Mitochondria, nitric oxide, and cardiovascular dysfunction. *Free Rad Biol Med.* 2002;33(11):1465-74.
41. Champlain J, Wu R, Girouard H, et al. Oxidative stress in hypertension. *Clin Exp Hypertens.* 2004;26(7-8):593-601.
42. Ferroni P, Basili S, Paoletti V, Davi G. Endothelial dysfunction and oxidative stress in arterial hypertension. *Nutr Metab Cardiovas Disease.* 2006;16:222-33.
43. Portaluppi F, Boari B, Manfredini R. Oxidative stress in essential hypertension. *Curr Pharm Design.* 2004;10(14):1695-8.
44. Ward NC, Hodgson JM, Puddey IB, Mori TA, Beilin LJ, Croft KD. Oxidative stress in human hypertension: association with antihypertensive treatment, gender, nutrition, and lifestyle. *Free Rad Biol Med.* 2004;36(2):226-32.
45. Touyz RM. Reactive oxygen species, vascular oxidative stress, and redox signaling in hypertension. What is the clinical significance? *Hypertension.* 2004;44:248-52.
46. Reckelhoff JF, Romero C. Role of oxidative stress in angiotensin-induced hypertension. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2003;284:R893-R912.
47. Carvalheira JB, Torsoni MA, Ueno M, et al. Cross-talk between the insulin and leptin signaling systems in rat hypothalamus. *Obes Res.* 2005;13:48-57.
48. Rahmouni K, Morgan DA, Morgan GM, Mark AL, Haynes WG. Role of selective leptin resistance in diet-induced obesity hypertension. *Diabetes.* 2005;54:2012-8.
49. Kahaleh MB, Fan PS. Effect of cytokines on the production of endothelin by endothelial cells. *Clin Exp Rheumatol.* 1997;15(2):163-7.
50. Rahmouni K, Correia ML, Haynes WG, Mark AL. Obesity-associated hypertension: new insights into mechanisms. *Hypertension.* 2005;45:9-14.
51. Adamczak M, Wiecek A. The adipose tissue as an endocrine organ. *Semin Nephrol.* 2013;33(1):2-13.
52. Despres JP, Lemieux I. Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature.* 2006;444(7121):881-7.
53. Despres JP. Cardiovascular disease under the influence of excess visceral fat. *Crit Pathw Cardiol.* 2007;6(2):51-9.
54. Devaraj S, Torok N, Dasu MR, Samols D, Jialal I. Adiponectin decreases C-reactive protein synthesis from endothelial cells: evidence for an adipose tissue-vascular loop. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008;28(7):1368-74.
55. Guzik TJ, Mangalat D, Korbut R. Adipocytokines – Novel link between inflammation and vascular function? *J Physiol Pharmacol.* 2006;57(4):505-28.
56. Olszanecka-Glinianowicz M, Kocelak P, Nylec M, Chudek J, Zahorska-Markiewicz B. Circulating visfatin level and visfatin/insulin ratio in obese women with metabolic syndrome. *Arch Med Sci.* 2012;8(2):214-8.
57. Lago F, Dieguez C, Gómez-Reino J, Gualillo O. The emerging role of adipokines as mediators of inflammation and immune responses. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2007;18(3-4):313-25.
58. Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, et al. Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science.* 2005;307(5708):426-30.
59. Moschen AR, Kaser A, Enrich B, et al. Visfatin, an adipocytokine with proinflammatory and immunomodulating properties. *J Immunol.* 2007;178(3):1748-58.
60. Mandal A. Ghrelin is a hormone produced by specialized cells that line the stomach and the pancreas. Acesso em 20 de novembro de 2018. Disponível em: <http://www.news-medical.net/health/What-is-Ghrelin.aspx>
61. Inui A, Asakawa A, Bowers CY, et al. Ghrelin, appetite, and gastric motility: the emerging role of the stomach as an endocrine organ". *FASEB J.* 2004;18(3):439-56.
62. Date Y<sup>1</sup>, Kojima M, Hosoda H, et al. Ghrelin, a novel growth hormone-releasing acylated peptide, is synthesized in a distinct endocrine cell type in the gastrointestinal tracts of rats and humans. *Endocrinology.* 2000;141(11): 4255-61.
63. Hunger hormone tied to learning. Retrieved 2007-06-01. at The Scientist . Available at: <http://www.the-scientist.com/news/display/23132/>.
64. Yildiz BO, Suchard MA, Wong ML, McCann SM, Licinio J. Alterations in the dynamics of circulating ghrelin, adiponectin, and leptin in human obesity. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004;101(28):10434-9.
65. Cummings DE, Weigle DS, Frayo RS, et al. Plasma ghrelin levels after diet-induced weight loss or gastric bypass surgery. *N Engl J Med.* 2002;346(21):1623-30.
66. Wolk R, Shamsuzzaman AS, Somers VK. Obesity, sleep apnea and hypertension. *Hypertension.* 2003 Dec;42(6):1067-74.
67. Tesis Doctoral DOI10.11606/T.5.2014.tde-24102014-103606 Autor Giraldez, Viviane Zorzaneli Rocha (Catálogo USP) Publicación São Paulo, 2014.
68. Barhoumi T, Kasal DA, Li MW, et al. T regulatory lymphocytes prevent angiotensin II-induced hypertension and vascular injury. *Hypertension.* 2011;57(3):469-76.
69. Jurewicz M, McDermott DH, Sechler JM, Tinkam K, Takakura A, Carpenter CB, et al. Human T and natural killer cells possess a functional renin-angiotensin system: further mechanisms of angiotensin II-induced inflammation. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18(4):1093-102.
70. Hoch NE, Guzik TJ, Chen W, et al. Regulation of T-cell function by endogenously produced angiotensin II. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2009;296(2):R208-16.
71. Rickard AJ, Young MJ. Corticosteroid receptors, macrophages and cardiovascular disease. *J Mol Endocrinol.* 2009;42(6):449-59.
72. Akdis CA, Akdis M. Mechanisms and treatment of allergic disease in the big picture of regulatory T cells. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;123(4):735-46; quiz 747-8.
73. Pandiyan P, Zheng L, Ishihara S, Reed J, Lenardo MJ. CD4+CD25+Foxp3+ regulatory T cells induce cytokine deprivation mediated apoptosis of effector CD4+ T cells. *Nat Immunol.* 2007;8(12):1353-62.
74. Masuo K, Mikami H, Ogihara T, Tuck ML. Differences in mechanisms between weight loss-sensitive and -resistant blood pressure reduction in obese subjects. *Hypertens Res.* 2001;24(4):371-6.
75. Steven VJ, Corrigan SA, Obarzanek E, et al. Weight loss intervention in phase 1 of trials of hypertension prevention. *Arch Intern Med.* 1993;153:849-58.
76. Leibel RL, Rosebaum M, Hirsch I. Changes in energy expenditure resulting from altered body weight. *N Engl J Med.* 1995;332:621-8.
77. Buset Ríos N, Rodríguez Esparragón F, Fernández-Andrade Rodríguez C, Rodríguez Pérez JC. Aspectos vasculares y metabólicos de manidipino/Vascular and metabolic properties of manidipine. *Nefrología.* 2011;31(3): 268-74.