

OBESIDADE E HIPERTENSÃO ARTERIAL

OBESITY AND HYPERTENSION

Antônio Carlos de Souza Spinelli^{1,2} , Lívia Carvalho Spinelli Chacon² 

RESUMO

A hipertensão arterial e a obesidade apresentam etiologia complexa, multifatorial, resultante da interação de genes, ambiente, estilo de vida e fatores socioemocionais. São condições clínicas que elevam marcadores inflamatórios e, assim, determinam um estado inflamatório crônico de baixa intensidade. Diversos mecanismos complexos estão envolvidos na associação entre hipertensão arterial e obesidade; entretanto, a hiperativação simpática é considerada o principal fator envolvido. Nos indivíduos com obesidade, o incremento da atividade simpática decorre principalmente da resistência insulínica e consequente hiperinsulinemia, da hiperativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) e da hiperleptinemia. Esses fatores levam à hiperativação simpática por diversas vias, podendo ser um estímulo direto no sistema nervoso central ou por vias indiretas. Esse estado hiperadrenérgico resulta não apenas em hipertensão arterial, mas também em aterosclerose e risco aumentado de fenômenos trombóticos. Entre as inúmeras alterações resultantes da hiperatividade simpática observadas na obesidade, podemos destacar: aumento na formação de produtos glicados, 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 e redução na biodisponibilidade do óxido nítrico devido a modificações na enzima óxido nítrico sintase (eNOS), apontando a importante participação de elementos da imunidade adaptativa, como as células T e suas citocinas. Outros agentes e adipocinas, como a resistina, visfatina e grelina, também estão envolvidos nos mecanismos causadores da hipertensão arterial nos indivíduos com obesidade, mas têm um papel menos relevante que a leptina e a adiponectina. Recentemente, estudos demonstraram o papel ativo dos macrófagos e, portanto, da imunidade inata na rede inflamatória do tecido adiposo.

Descritores: Hipertensão; Obesidade; Agentes Anti-Hipertensivos.

ABSTRACT

Arterial hypertension and obesity have a complex, multifactorial etiology, resulting from the interaction of genes, environment, lifestyle and socio-emotional factors. These are clinical conditions that increase inflammatory markers and, thus, determine a low-intensity chronic inflammatory state. Several complex mechanisms are involved in the association between hypertension and obesity; however, sympathetic hyperactivation is considered the main factor involved. In individuals with obesity, the increase in sympathetic activity is mainly due to insulin resistance and consequent hyperinsulinemia, hyperactivation of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) and hyperleptinemia. These factors lead to sympathetic hyperactivation through several pathways, which can be a direct stimulus to the central nervous system or through indirect pathways. This hyperadrenergic state results not only in arterial hypertension, but also in atherosclerosis and an increased risk of thrombotic phenomena. Among the numerous changes resulting from sympathetic hyperactivity observed in obesity, we can highlight: increased formation of glycated products, increased trophic action in vascular muscles, greater tubular reabsorption of sodium, expression of angiotensinogen mRNA in human adipose tissue, oxidative stress in tissues vascular diseases and reduction in the bioavailability of nitric oxide due to modifications in the enzyme nitric oxide synthase (eNOS), pointing out the important participation of elements of adaptive immunity, such as T cells and their cytokines. Other agents and adipokines, such as resistin, visfatin and ghrelin, are also involved in the mechanisms that cause hypertension in individuals with obesity but have a less relevant role than leptin and adiponectin. Recently, studies have demonstrated the active role of macrophages and, therefore, of innate immunity in the inflammatory network of adipose tissue.

Keywords: Hypertension; Obesity; Antihypertensive Agents.

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

2. Cardiocentro. Natal, RN, Brasil.

INTRODUÇÃO

A obesidade, que era apontada nos séculos passados como símbolo de fartura, saúde e beleza, é agora reconhecida como uma doença crônica multifatorial caracterizada pelo excesso de gordura corporal decorrente da hiperplasia e/ou hipertrofia dos adipócitos.¹ Indivíduos com obesidade são mais predispostos ao desenvolvimento de hipertensão arterial, dislipidemia e insuficiência cardíaca de fração de ejeção preservada (ICFEP).²⁻⁴ O desenvolvimento da hipertensão arterial tem forte correlação com o aumento da gordura corporal, com maior destaque para a distribuição central da gordura corporal.⁵

Segundo o relatório “Estatísticas Mundiais de Saúde 2012”, da Organização Mundial da Saúde (OMS),⁶ a obesidade é responsável pela 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 que aproximadamente 70% dos homens e 61% das mulheres com hipertensão arterial sistêmica tem obesidade.⁷ Além disso, observam-se elevadas prevalências de intolerância a glicose ou diabetes (21,8%), hipercolesterolemia (49,1%), hipertrigliceridemia (21,3%) e hipertensão arterial (43,8%) na população com obesidade.

A prevalência de eventos cardiovasculares em pacientes com obesidade é maior do que naqueles com peso normal, inclusive nos indivíduos com obesidade que são considerados metabolicamente saudáveis.⁸ Vários estudos destacam o impacto da obesidade e da distribuição de gordura corporal sobre o risco cardiovascular na população de indivíduos com sobrepeso ou obesidade.^{9,10} Por outro lado, também há evidências robustas de que a perda de peso impacta fortemente na diminuição de fatores de risco cardiovasculares e na diminuição da ocorrência de eventos cardiovasculares.¹¹ Resultados do estudo SELECT evidenciaram uma diminuição de 3,3 mmHg na pressão arterial sistólica após perda de 8,5% do peso corporal em uso de semaglutida subcutânea. A diminuição da gordura corporal também melhora a classe funcional dos pacientes com insuficiência cardíaca, principalmente no fenótipo de fração de ejeção preservada, e a qualidade de vida desses pacientes avaliada pelo questionário *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire* (KCCQ).¹²

Os indivíduos com obesidade e fatores de risco cardiovasculares associados à hipertensão arterial apresentam maior probabilidade de desenvolver a doença aterosclerótica.¹³ Dessa forma, pode-se inferir que a epidemia de obesidade contribui significativamente para o aumento das mortes relacionadas a doenças cardiovasculares observadas no Brasil.

TECIDO ADIPOSEO

O tecido adiposo não é apenas um tecido inerte que armazena gordura.¹⁴ Ele é considerado um órgão metabolicamente dinâmico. Além de ser o principal local de armazenamento do excesso de energia, tem função endócrina, e, por isso, é capaz de sintetizar uma série de compostos biologicamente ativos que regulam a homeostase. Esse tecido dinâmico é constituído não apenas por adipócitos, mas também por outros tipos de células, chamadas de fração de estroma vascular, compreendendo células sanguíneas, células endoteliais, células precursoras adiposas, células do sistema imunológico, entre outras.¹⁵

Vários estudos têm demonstrado que o tecido adiposo produz uma série de substâncias, denominadas adipocinas, dentre as quais leptina, adiponectina, resistina e algumas citocinas, como interleucina-6 (IL-6), fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa) e a proteína quimioatraente de monócitos (MCP-1), são as mais frequentes.¹⁶

OBESIDADE E HIPERTENSAO ARTERIAL

A etiologia da obesidade é complexa, multifatorial e resultante da interação de genes, ambiente, estilo de vida e fatores emocionais.¹⁷ Existe uma correlação direta entre a hipertensão arterial associada à obesidade com a elevação da atividade simpática e com a inflamação, presentes também no processo aterosclerótico.¹⁸ Estudos epidemiológicos demonstram que, entre fatores para o desenvolvimento de hipertensão arterial em indivíduos pré-hipertensos, a circunferência da cintura abdominal elevada foi o preditor mais significativo, reforçando a importância da obesidade central no desenvolvimento da hipertensão arterial.¹⁹

Evidências atuais apontam que tanto a obesidade central quanto a generalizada são estados inflamatórios crônicos 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, consumo excessivo de gorduras saturadas e estímulos ambientais, são capazes de provocar o aumento da secreção de citocinas pró-inflamatórias, como observado no Quadro 1,²⁰ atuando de maneira aditiva na inflamação gerada pela obesidade.

Assim como a obesidade, a hipertensão arterial também é considerada um estado inflamatório crônico. Estudos clínicos revelam uma estreita correlação entre o infiltrado de células inflamatórias e o estresse oxidativo observado nos tecidos vasculares de indivíduos hipertensos. Essa correlação é demonstrada pela associação da hipertensão arterial com níveis elevados de marcadores inflamatórios, principalmente PCR, IL-6, IL-1B, TNF-alfa e moléculas de adesão intercelular 1 (ICAM 1) e vascular (VCAM 1).²¹

A produção de espécies reativas de oxigênio é um dos principais mecanismos pelos quais o sistema renina-angiotensina-aldosterona provoca alterações vasculares na hipertensão arterial.²² O Quadro 2 apresenta as espécies reativas de oxigênio predominantes no estresse oxidativo vascular.

Quadro 1. Principais marcadores inflamatórios.

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

Quadro 2. Espécies reativas de oxigênio.

O superóxido (O ₂ ⁻)
O radical hidroxila (OH ⁻)
Peróxido de hidrogênio (H ₂ O ₂)
Produtos instáveis da peroxidação de lipídios

Os mecanismos da hipertensão arterial associados a obesidade são complexos, mas a literatura tem demonstrado a hiperativação simpática em um grande grupo de indivíduos hipertensos e com obesidade. Estudos oferecem indícios da patogênese e das consequências da hiperatividade simpática em vários subgrupos de indivíduos com obesidade; o tônus simpático apresenta-se aumentado no rim, no sistema musculoesquelético e em vasos periféricos.²³

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.^{24,25}

RESISTENCIA INSULINICA

Em circunstâncias normais, a insulina estimula a absorção de glicose pelo músculo esquelético, inibe a gliconeogênese e a produção hepática de lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL), além de diminuir a lipólise no tecido adiposo.²⁶ 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).²⁷

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.²⁸

No entanto, a ativação crônica da produção de citocinas pró-inflamatórias intracelulares dependentes da ação da insulina pode desencadear a deterioração da resposta do tecido ao hormônio.²⁹ Assim, níveis elevados de TNF-alfa e IL-6 no tecido adiposo acarretam o quadro metabólico de resistência insulínica. Esse quadro se instala porque essas citocinas pró-inflamatórias, principalmente o TNF-alfa, atuam 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-4,³⁰ levando à disfunção do tecido adiposo.³¹

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 placa aterosclerótica em médio e longo prazo.³² A resistência à insulina acarreta também uma redução na produção de óxido nítrico, atenuando a vasodilatação mediada pelo endotélio, favorecendo a hipertensão arterial, além de aumentar níveis do inibidor do ativador do plasminogênio-1 (PAI-1), que produz um risco aumentado de fenômenos tromboembólicos.^{33,34}

O mecanismo provável para o aumento da pressão arterial a partir da hiperinsulinemia da resistência insulínica seria a ação trófica provocada na musculatura vascular. Essa ação

gera aumento da resistência vascular,³⁵ que não é observada na elevação crônica da insulinemia do insulinoma.³⁶ As diferentes respostas tensionais relacionadas à hiperinsulinemia ocorrem porque a elevação da pressão arterial é uma resposta dependente da resistência à insulina, da predisposição genética para hipertensão arterial ou uma de associação de ambos. A hiperinsulinemia decorrente da resistência à insulina provoca maior reabsorção de sódio e maior estímulo da atividade simpática.³⁷ A predisposição genética para a hipertensão arterial pode ocasionar uma maior tendência à exacerbação da atividade simpática e à atenuação da ação vasodilatadora da insulina. Assim, a estimulação do sistema nervoso central, que resulta em um estado hiperadrenérgico, é um mecanismo fisiológico com o objetivo de aumentar a termogênese e, consequentemente, limitar o ganho excessivo de peso corporal,^{38,39} mas também resulta no aumento da pressão arterial.

HIPERATIVAÇÃO DO SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA

Nos indivíduos com obesidade observa-se uma hiperativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)⁴⁰ 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 a elevação dos níveis circulantes de angiotensina, o que favorece o aparecimento das doenças relacionadas à obesidade, como hipertensão arterial e síndrome metabólica, além de lesão vascular como exemplificado na Figura 1.⁴¹

O tecido adiposo apresenta a capacidade de sintetizar todos os componentes do SRAA. A geração local de angiotensina II tem marcada influência na diferenciação dos pré-adipócitos em adipócitos,⁴² já que essa diferenciação é dificultada pela angiotensina II,⁴³ resultando na formação de adipócitos grandes e disfuncionais. Nos grandes adipócitos observa-se um aumento da expressão de angiotensinogênio, estabelecendo um círculo vicioso entre o SRAA e o tecido adiposo disfuncional, que está associado a hipertensão arterial dos indivíduos com obesidade. Esses adipócitos também estariam envolvidos na produção de níveis elevados de leptina, espécies reativas de oxigênio e citocinas pró-inflamatórias.⁴⁴

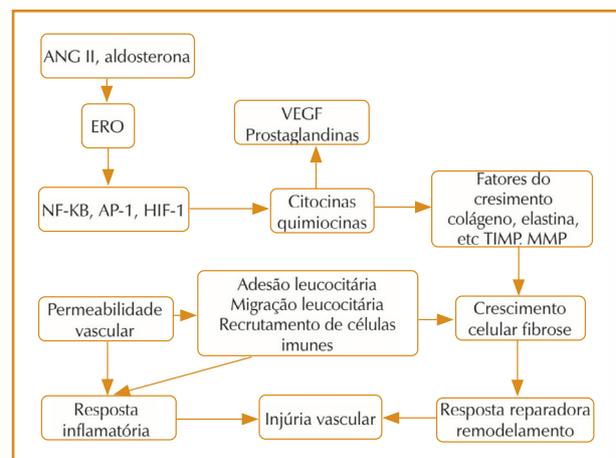


Figura 1. Fisiopatologia das lesões vasculares induzidas pela angiotensina II e aldosterona.

Nos grandes conglomerados de adipócitos disfuncionais são encontrados infiltrados de macrófagos, que apresentam comunicações recíprocas com as células de gordura. Os ácidos graxos livres liberados pelos adipócitos promovem a produção de TNF- α pelos macrófagos, o que, por sua vez, induz à produção de interleucina 6 (IL-6) pelos adipócitos.⁴⁵

Estudos recentes apontam uma íntima associação entre infiltração de células inflamatórias e estresse oxidativo nos tecidos vasculares de indivíduos hipertensos. Um dos principais mecanismos pelo qual o SRAA provoca alterações vasculares na hipertensão arterial é a produção de espécies reativas de oxigênio. O superóxido ($O_2 \bullet^-$), o radical hidroxila ($OH\cdot$) e o peróxido de hidrogênio (H_2O_2), além dos produtos instáveis da peroxidação de lipídios, compõem o grupo conhecido como espécies reativas de oxigênio (EROs).⁴⁶

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.⁴⁷

A célula endotelial produz óxido nítrico (NO^*) a partir da enzima óxido nítrico sintetase (eNOS), que converte o aminoácido L-arginina em $NO \bullet +$ L-citrulina, com a participação de NAD(P)H/NADP $^+$ e do complexo cálcio/calmodulina,⁴⁸ 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,⁴⁹ sendo imprescindível na regulação da pressão arterial.

Na hipertensão arterial do paciente com obesidade, a hiperativação do SRAA resulta numa rede complexa de sistemas e substâncias vasoativas que atuam favorecendo a produção intravascular de ERO e ERN, com a participação das NAD(P)Hox associadas à membrana, acarretando estresse oxidativo vascular decorrente da disfunção endotelial. O principal fator de elevação tensional seria a redução do vaso-relaxamento resultante da menor bioatividade do óxido nítrico na parede vascular.^{50,51} Neste caso, o estresse oxidativo vascular é caracterizado pela superprodução do ânion radical superóxido (O_2^-),^{50,53} que inibe a atividade do óxido nítrico ao reagir com ele e formar peroxinitrito (ONOO).

A queda na disponibilidade de $NO \bullet$ favorece maior atividade da endotelina-1 (ET-1), que participa diretamente na patogênese da hipertensão arterial⁵⁰ pela predominância dos fatores vasoconstritores.⁵⁴

A maior expressão da angiotensina II (Ang II) ativa a produção de NAD(P)Hox, diminuindo a biodisponibilidade de $NO \bullet$ também por alterar a síntese pelo 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.⁵⁵

HIPERLEPTINEMIA

A leptina, um peptídeo produzido principalmente nos adipócitos, causa redução do apetite e aumento do gasto energético por meio da ativação adrenérgica ao atuar no sistema nervoso centro (SNC). Os efeitos da leptina na função

cardiovascular também foram demonstrados, podendo representar uma ligação direta entre obesidade e hipertensão arterial sistêmica, pois além de seus efeitos metabólicos e de controle do apetite, a leptina tem ação direta no hipotálamo com aumento da atividade simpática,^{56,57} e assim possível efeito vasopressor.

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.⁵⁷

O TNF- α , 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 arterial associada à obesidade.⁵⁸ O nível circulante dos receptores solúveis de TNF- α 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- α .

OUTRAS ADIPOCINAS

Outros mecanismos com provável envolvimento na hiperativação simpática da obesidade são os elevados níveis de ácidos graxos livres circulantes⁵⁹ e a ação de outras adipocinas, além da leptina. As principais adipocinas que também participam do processo inflamatório e da resistência à insulina são a adiponectina, resistina, visfatina e grelina.⁶⁰

Evidências mostram um importante papel anti-inflamatório da adiponectina.⁶¹ Nos tecidos periféricos, ela promove a oxidação dos ácidos graxos livres, agindo favoravelmente na sensibilidade à insulina e lhe é atribuído um papel central, com outros efeitos metabólicos e propriedades anti-inflamatórias e anti-ateroscleróticas.^{61,62} Nos indivíduos com obesidade encontramos reduzidos níveis séricos de adiponectina, principalmente na obesidade associada à gordura visceral.⁶¹ 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).⁶³

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 os níveis séricos de IL-6, hiperglicemia, com níveis de hormônios de crescimento e gonadais.⁶⁴

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.⁶⁵ 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,⁶⁶ e seus níveis estão elevados em processos inflamatórios.⁶⁷ 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- α e IL-6.⁶⁸

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. Esse hormônio atua no hipotálamo lateral e no núcleo arqueado, estimulando o apetite com aumento da sensação de fome.⁶⁹ Quando o alimento entra em contato com a parede do estômago ocorre uma redução na produção de grelina e quando o estômago está vazio, a secreção da grelina é intensificada. Quanto mais elevada for a concentração sérica de grelina, maior será a sensação de fome.⁷⁰ A grelina também está envolvida na manutenção do equilíbrio energético ao estimular o aumento do armazenamento de gordura.⁷¹ Em pacientes com obesidade a secreção de grelina é menor do que nas pessoas com o peso ideal, devido ao aumento da 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 pacientes com obesidade.⁷²

As outras adipocinas, como a leptina e a adiponectina, têm um papel mais relevante na obesidade.⁷³

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 com obesidade. 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.

A prevalência de SAOS é maior em homens obesos com idade entre 40 e 60 anos e, nos pacientes com obesidade grau III, a incidência ultrapassa 50%. A apneia do sono, pode ter elevada implicação na ocorrência da hipertensão arterial dos obesos, incluindo os quadros de hipertensão resistente.

As pausas respiratórias, a hipóxia e a hiperapnéia geram hiperatividade do SNA devido à alteração da sensibilidade dos quimiorreceptores e barorreceptores e assim, despertares noturnos que acarretam fragmentação do sono, sonolência diurna, déficit cognitivo e alterações cardiovasculares. 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. Além disso, pode ocasionar ausência do descenso noturno observado na MAPA, um indicador de alerta para a investigação de apneia do sono.⁷⁴

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 γ) e a citocina T-helper 1 (ou Th1).⁷⁵

Os 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.⁷⁶

A angiotensina II e seus precursores, a angiotensina I e o 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).⁷⁷ 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- α .⁷⁸

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 interteron- γ (INF- γ), secretado por linfócitos T.⁷⁹

Recentemente, a literatura vem dando destaque à participação de um grupo particular de linfócitos T nas lesões vasculares e inflamação, os linfócitos T reguladores. Esses linfócitos são capazes de promover a supressão das ações pró-inflamatórias das demais populações de linfócitos T, e, também de macrófagos, células dendríticas e neutrófilos,⁸⁰ 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.⁸¹

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Fatores particulares contribuem na instalação da hipertensão arterial dos indivíduos com obesidade, 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 com obesidade e com hipertensão 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.⁸²

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.⁸³ São observadas reduções tensionais que variam entre 0,3 a 1,0 mmHg a cada quilograma perdido, independente de raça ou gênero.⁸² 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.⁸⁴

A observação da fisiopatologia da hipertensão no cenário da obesidade nos permite adotar uma escolha mais racional de fármacos hipotensores para o tratamento desses 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 podem retardar ou até reduzir a disfunção endotelial e a evolução 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 um 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.⁸⁵

REFERÊNCIAS

1. Repetto G, Rizzolli J, Bonatto C. Prevalência, Riscos e Soluções na Obesidade e Sobrepeso: Here, There, and Evenwhere. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2003;47(6):633-5.
2. Zhang L, Zhang WH, Zhang L, Wang PY. Prevalence of overweight/obesity and its association with hypertension, diabetes, dyslipidemia, and metabolic syndrome: a survey in the suburban area Beijing, 2007. *Obes Facts*. 2011;4:284-289.
3. Neter JE, Stam BE, Kok FJ, Grobbee DE, Geleijnse JM. Influence of weight reduction on blood pressure. *Hypertension*. 2003;42:878-884.
4. Campbell DJ, Gong FF, Jelinek MV, et al. Threshold body mass index and sex-specific waist circumference for increased risk of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Prev Cardiol*. 2019;26(15):1594-1602.
5. Jayedi A, Rashidy-Pour A, Khorshidi M, ShabBidar S. Body mass index, abdominal adiposity, weight gain and risk of developing hypertension: a systematic review and dose-response meta-analysis of more than 2.3 million participants. *Obes Rev*. 2018;19:654-67.
6. Organização Mundial da Saúde. Estatísticas da Saúde Mundial 2012. Geneva: OMS; 2012.
7. Brasil. Ministério da Saúde. Sociedade Brasileira de Hipertensão. Hipertensão: Medicamentos. Brasília: Ministério da Saúde; 2012.
8. GBD 2015 Obesity Collaborators; Afshin A, Forouzanfar MH, Reitsma MB, Sur P, Estep K, et al. Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years. *N Engl J Med*. 2017;377(1):13-27.
9. Guh DP, Zhang W, Bansback N, Amarsi Z, Birmingham CL, Anis AH. The incidence of co-morbidities related to obesity and overweight: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*. 2009;9:88.
10. Oguntade AS, Islam N, Malouf R, Taylor H, Jin D, Lewington S, et al. Body Composition and Risk of Incident Heart Failure in 1 Million Adults: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *J Am Heart Assoc*. 2023;12(13):e029062 DOI: (10.1161/JAHA.122.029062).
11. Lingvay I, Brown-Frandsen K, Colhoun HM, Deanfield J, Emerson SS, Esbjerg S, et al; SELECT Study Group. Semaglutide for cardiovascular event reduction in people with overweight or obesity: SELECT study baseline characteristics. *Obesity (Silver Spring)*. 2023; 31(1):111-22. doi: 10.1002/oby.23621.
12. Kosiborod MN, Abildstrøm SZ, Borlaug BA, Butler J, Rasmussen S, Davies M, et al.; STEP-HFpEF Trial Committees and Investigators. Semaglutide in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and Obesity. *N Engl J Med*. 2023;389(12):1069-84.
13. 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(3 Suppl 1):512-8.
14. Ottaviano E, Malagoli D, Franceschi C. The evolution of the adipose issue: a neglected enigma. *Gen Comp Endocrinol*. 2011;174(1):1-4.
15. Saely C, Geiger K, Drexel H. Browns versus white adipose tissue: a mini review. *Gerontology*. 2012;58(1):15-23.
16. Trzeciak-Rydzek A, Tokarz-Deptula B, Niedzwiedzka-Rystwej P, Deptula W. Adipose tissue - component of the immune system. *Centr Eur J Immunol*. 2011;36(2):95-9.
17. Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica. Diretrizes Brasileiras de Obesidade -ABESO-2009-2010. 33 ed. São Paulo: ABESO. 2009-2010
18. Ross R. Atherosclerosis-an inflammatory disease. *N Engl J Med*. 1999;340(2):115-26.
19. Pitsavos C, Chrysohou 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.
20. Gagliardi ART. Obesidade central, bases hormonais e moleculares da síndrome metabólica. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo*. 2004;14(4):557-66.
21. Dinh QN, Drummond CR, Sobey CC, Chrissobolis S. Roles of inflammation, oxidative stress, and vascular dysfunction in hypertension. *Biomed Res Int*. 2014;2014:406960.
22. Wang XL, Rainwater DL, VandeBerg F, Mitchell BD, Mahaney MC. Genetic contributions to plasma total antioxidant activity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001;21(7):1190-5.
23. Esler M, Rumantir M, Wiesner C, Kaye D, Hastings J, Lambert G. Sympathetic nervous system and insulin resistance: from obesity to diabetes. *Am J Hypertens*. 2001;14(1 Pt 2):3045-95.
24. Rhamouni K, Haynes WC. Leptin and the central neural mechanisms of obesity hypertension. *Drugs Today (Barc)*. 2002;38:807-17.
25. El-Atat f, Aneja A, McFarlane S, Sowers J. Obesity and hypertension. *Endocrinol Metab Clin N Am*. 2003;32:823-54.
26. Pessin JE, Sattler AR. Signaling pathways in insulin action: molecular targets of insulin resistance. *K Clin Invest*. 2000;106(2):165-9.
27. 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.
28. Pessin JE, Sattler AR. Signaling pathways in insulin action: molecular targets of insulin resistance. *J Clin Invest*. 2000;106(2):165-9.
29. Shi H, Kokoeva MV, Inouye K, Tzameli J, Yin H, Flier JS. TLR4 links innate immunity and fatty acid-induced insulin resistance. *J Clin Invest*. 2006;116(11):3015-25.
30. Schenk S, Saberi M, Oletsky JM. Insulin sensitivity: modulation by nutrients and inflammation. *J Clin Invest*. 2008;118(9):2992-3002.
31. 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>.
32. 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*. 1995; 45 Suppl 3:577-30.
33. McFarlane Si, Baneri M, Sowers JR. Insulin resistance and cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(2):713-8.
34. Chen YQ, Su M, Walia RR, Hao Q, Covington W, 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.
35. 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.
36. 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.
37. Landsberg L. Obesity, metabolism, and hypertension. *Yale J Biol Med*. 1989;62:511-9.
38. Reaven CM. Role of insulin resistance in human disease (syndrome X): an expanded definition. *Annu Rev Med*. 1993;44:121-31.
39. Hall JE. The kidney, hypertension, and obesity. *Hypertension*. 2003;41(3Pt2):625-33.
40. 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.
41. Tamura K, Umemura S, Yamakawa T, Nyui N, Hibi K, Watanabe Y, et al. Modulation of tissue angiotensinogen gene expression in genetically obese hypertensive rats. *Am J Physiol*. 1997;272: R1704-11.
42. El-Atat F, Aneja A, McFarlane S, Sowers J. Obesity and hypertension. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2003;32(4):823-54.
43. 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.

44. Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M, Iwaki M, Yamada Y, Nakajima Y, et al. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J Clin Invest*. 2004;114(12):1752-61.
45. 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.
46. 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.
47. 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.
48. Malinski T. Understanding nitric oxide physiology in the heart: a nanomedical approach. *Am J Cardiol*. 2005;96 Suppl 1:13-24.
49. Ramachandran A, Levenon AL, Brookes PS, et al. Mitochondria, nitric oxide, and cardiovascular dysfunction. *Free Rad Biol Med*. 2002;33(11):1465-74.
50. Champlain J, Wu R, Cirouard H, Karas M, EL Midaoui A, Laplante MA, et al. Oxidative stress in hypertension. *Clin Exp Hypertens*. 2004;26(7-8):593-601.
51. Ferroni P, Basili S, Pacletti V, Davi G. Endothelial dysfunction and oxidative stress in arterial hypertension. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2006;16(3):222-33.
52. Portaluppi F, Boari B, Manfredini R. Oxidative stress in essential hypertension. *Curr Pharm Design*. 2004;10(14):1695-8.
53. 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.
54. Touyz RM. Reactive oxygen species, vascular oxidative stress, and redox signaling in hypertension. What is the clinical significance? *Hypertension*. 2004;44:248-52.
55. Reckelhoff JF, Romero C. Role of oxidative stress in angiotensin-induced hypertension. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2003;284:R893-R912.
56. Carvalheira JB, Torsoni MA, Ueno M, Amaral ME, Araújo EP, Velloso LA, et al. Cross-talk between the insulin and leptin signaling systems in rat hypothalamus. *Obes Res*. 2005;13(1):48-57.
57. Rahmouni K, Morgan DA, Morgan CM, Mark AL, Haynes WC. Role selective of leptin resistance in diet-induced obesity hypertension. *Diabetes*. 2005;54:2012-8.
58. Kahaleh MB, Fan P5. Effect of cytokines on the production of endothelin b endothelial cells. *Clin Exp Rheumatol*. 1997;15(2):163-7.
59. Rahmouni K, Correia ML, Haynes WC, Mark AL. Obesity-associated hypertension: new insights into mechanisms. *Hypertension*. 2005;45:9-74.
60. Adamczak M, Wiecek A. The adipose tissue as an endocrine organ. *Semin Nephrol*. 2013;33(1):2-13.
61. Despres JP, Lemieux I. Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature*. 2006;444(7121):881-7.
62. Despres JP. Cardiovascular disease under the influence of excess visceral fat. *Crit Pathw Cardiol*. 2007;6(12):51-9.
63. Devaraj S, Torok N, Dasu MR, Samols D, Jialal I. Adiponectin and C-reactive protein synthesis from endothelial cells: evidence of an adipose tissue-vascular loop. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008;28(7):1368-74.
64. Guzik TJ, Mangalat D, Korb R. Adipocytokines - Novel link between inflammation and vascular function. *J Physiol Pharmacol*. 2006;57(4):505-28.
65. 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.
66. 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.
67. Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, Segawa K, Tanaka M, Kishimoto K, et al. Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science*. 2005;307(5708):426-30.
68. Moschen AR, Kaser A, Enrich B, Mosheimer B, Theurl M, Niederegger H, et al. Visfatin, an adipocytokine with proinflammatory and immunomodulating properties. *J Immunol*. 2007;178(3):1748-58.
69. Mandal A. Chrelin is a hormone produced by specialized cells that line the stomach and the pancreas. 2017. Acesso em 20 de novembro de 2018. Disponível em: <http://www.news-medical.net/health/What-is-Chrelin.aspx>.
70. Inui A, Asakawa A, Bowers CY, Mantovani G, Laviano A, Meguid MM, et al. Ghrelin, appetite, and gastric motility: the emerging role of the stomach as an endocrine organ. *FASEB J*. 2004;18(3):439-56.
71. Date Y, Kojima M, Hosoda H, Sawaguchi A, Mondal MS, Suganuma T, 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.
72. Yildiz BO, Suchard M4, Wong ML, McCann SM, Licinio J. Alterations in the dynamics of circulating ghrelin, adiponectin, and leptin in human obesity. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004;101(28):10434-9.
73. Cummings DE, Weigle DS, Frayo RS, Breen PA, Ma MK, Dellinger EP, et al. Plasma ghrelin levels after diet-induced weight loss or gastric bypass surgery. *N Engl J Med*. 2002;346(21):1623-30.
74. Wolk R, Shamsuzzaman AS, Somers VK. Obesity, sleep apnea and hypertension. *Hypertension*. 2003;42(6):1067-74.
75. Giraldez VZR. Tesis Doctoral. (Catálogo USP). São Paulo, SP, 2014. DOI10.11606/T.5.2014.tde-24102014-103606
76. Barhoumi T, Kasal DA, Li MW, Shbat L, Laurant P, Neves MF, et al. T regulatory lymphocytes prevent angiotensin II induced hypertension and vascular injury. *Hypertension*. 2011;57(3):469-76.
77. Jurewicz M, McDermott DH, Sechler JM, Tinckam 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.
78. Hoch NE, Cuzik TJ, Chen W, Deans T, Maalouf SA, Gratzke P, et al. Regulation of T-cell function by endogenously produced angiotensin II. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2009;296(2):R208-16.
79. Rickard AJ, Young MJ. Corticosteroid receptors, macrophages and cardiovascular disease. *J Mol Endocrinol*. 2009;42(6):449-59.
80. 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.
81. 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.
82. 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.
83. Steven VJ, Corrigan SA, Obarzanek E, Bernauer E, Cook NR, Hebert P, et al. Weight loss intervention in phase 1 of trials of hypertension prevention. *Arch Intern Med*. 1993;153(7):849-58.
84. Leibel RL, Rosebaum M, Hirsch J. Changes in energy expenditure resulting from altered body weight. *N Engl J Med*. 1995;332:621-8.
85. Buset Ríos N, Rodríguez Esparragón F, Fernández-Andrade Rodríguez C, Rodríguez Pérez JC. Aspectos vasculares y metabólicos de la manipipino/Vascular and metabolic properties of mandipipine. *Nefrología*. 2011;31(3):268-74.